



ENSP
ÉCOLE NATIONALE DE
LA SANTÉ PUBLIQUE

RENNES

Médecin inspecteur de Santé Publique

Promotion 2006

**Dépistage organisé du cancer du col
de l'utérus en France : mise en place
de la première évaluation conjointe
des 3 initiatives locales**

Ken HAGUENOER

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier celle qui est devenue mon épouse au cours de l'année 2006 : Eve, je te remercie pour ton soutien, ta patience, l'équilibre et le bonheur que tu apportes à notre vie. Bientôt nous serons trois!

Je tiens ensuite à remercier tous ceux qui ont été mes collègues pendant 1an au Département des Maladies Chroniques et Traumatismes de l'InVS pour leur accueil professionnel et chaleureux. Parmi eux, je souhaiterais remercier tout particulièrement pour leur aide et leurs conseils Nicolas Duport, Rosemary Ancelle-Park, Delphine Serra, Annie-Claude Paty, Marjorie Boussac et Juliette Bloch.

Enfin, je remercie mes amis de la promotion 2005-2006 pour leur bonne humeur, leur curiosité intellectuelle et leur gentillesse.

Sommaire

Introduction	1
1 Contexte	3
1.1 Comment appréhender le contexte?.....	3
1.1.1 Bibliographie	3
1.1.2 Participation à l'actualité du cancer du col de l'utérus	3
1.1.3 Visite de structures de gestion	4
1.2 Le cancer du col de l'utérus.....	4
1.2.1 Épidémiologie	4
1.2.2 Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus	6
1.2.3 Traitement.....	8
1.3 Le dépistage du cancer du col de l'utérus.....	9
1.3.1 Généralités sur le dépistage	9
1.3.2 Pourquoi dépister le cancer du col de l'utérus ?	9
1.3.3 Comment dépister le cancer du col de l'utérus ?	10
1.3.4 La question du surdiagnostic, du surtraitement et des faux positifs	12
1.3.5 Le dépistage du cancer du col de l'utérus en France.....	12
1.4 Le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.....	13
1.4.1 Pourquoi organiser le dépistage du cancer du col de l'utérus ?	13
1.4.2 Le dépistage organisé des cancers en France.....	13
1.4.3 Le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en Europe	15
1.4.4 Pourquoi la France n'a pas de programme national de dépistage organisé ?	15
1.4.5 Le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France.....	16
1.5 L'actualité du dépistage du cancer du col de l'utérus en France.....	20
1.5.1 Généraliser le dépistage organisé ?	20
1.5.2 Vaccins anti-HPV.....	21
2 Matériel et méthode.....	23
2.1 Mise en place de l'évaluation.....	23
2.1.1 Rédaction d'un protocole.....	23
2.1.2 Extraction des données	24
2.1.3 Contrôle de cohérence	24

2.2	Les indicateurs d'évaluation du programme	25
2.2.1	Indicateurs d'impact.....	25
2.2.2	Indicateurs de qualité	26
2.2.3	Indicateurs d'efficacité	28
2.2.4	Indicateurs de suivi	28
3	Résultats: les indicateurs de l'évaluation.....	29
3.1	Description de la population d'étude	30
3.2	Indicateurs d'impact	31
3.2.1	Taux de participation.....	31
3.2.2	Taux de couverture	31
3.3	Indicateurs de qualité.....	32
3.3.1	Frottis non satisfaisants (%)	32
3.3.2	Taux de frottis anormaux	32
3.3.3	Faux positifs (%)	33
3.3.4	Concordance cyto-histologique	34
3.4	Indicateurs d'efficacité	35
3.4.1	Taux de cancers invasifs	35
3.4.2	Taux de lésions histologiques	35
3.5	Indicateurs de suivi.....	35
4	Discussion et préconisations	37
4.1	L'évaluation : une expérimentation riche en enseignements	37
4.1.1	La faisabilité de l'évaluation	37
4.1.2	Les indicateurs d'évaluation	38
4.1.3	Les perspectives de cette expérimentation	46
4.2	Le contexte : état des lieux et perspectives.....	47
4.2.1	État des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France.....	47
4.2.2	Les perspectives du dépistage du cancer du col de l'utérus en France.....	50
	Conclusion.....	55
	Bibliographie	57
	Liste des annexes	61

Liste des sigles utilisés

AGC	Atypical glandular cells <i>[Atypie des cellules glandulaires (classification de Bethesda 2001)]</i>
AIS	Adénocarcinome endocervical <i>in situ</i> (classification de Bethesda 2001)
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (devenue HAS)
ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL <i>[Atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade (classification de Bethesda 2001)]</i>
ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance <i>[Atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée (classification de Bethesda 2001)]</i>
CIN 1	Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1
CIN 2 ou 3	Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 ou 3
CIS	Carcinome In Situ
CNAMTS	Caisse nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs salariés
FCU	Frottis Cervico-Utérin
FNPEIS	Fonds National de Prévention d'Éducation et d'Information Sanitaire
FRANCIM	FRANce Cancer Incidence et Mortalité (réseau des registres français)
HAS	Haute Autorité de Santé (anciennement ANAES)
HPV	Human Papilloma Virus (Papillomavirus Humain)
HSIL	High grade Squamous Intraepithelial Lesion <i>[Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (classification de Bethesda 2001)]</i>
IARC	International Agency for Research on Cancer
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INCa	Institut National du Cancer
InVS	Institut de Veille Sanitaire
LSIL	Low grade Squamous Intraepithelial Lesion <i>[Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (classification de Bethesda 2001)]</i>
OMS	Organisation mondiale de la Santé

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus tue 1000 femmes par an en France. Un test simple, indolore et économique, le frottis cervico-utérin (FCU), permet de dépister ce cancer. Les lésions précancéreuses ou cancéreuses dépistées peuvent être traitées précocement diminuant ainsi la morbi-mortalité et l'incidence du cancer. L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) devenue Haute Autorité en Santé (HAS) recommande d'effectuer un frottis tous les 3 ans chez la femme entre 25 et 65 ans (1-3). Cependant, on estime que 40% des femmes ne sont pas ou pas assez souvent dépistées alors que 50% des femmes réalisent des FCU trop fréquemment (4).

Fort de ce constat, le Fonds National de Prévention d'Éducation et d'Information Sanitaire (FNPEIS) de la CNAM a financé, suite à la conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin à Lille en 1990, 4 initiatives locales de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, dans la perspective d'une éventuelle généralisation : le Bas-Rhin, le Doubs, l'Isère et la Martinique. Les modalités de réalisation du programme (rythme, tranche d'âge, invitation, etc.) étaient laissées à l'initiative des acteurs locaux. Ces sites ont notamment été sélectionnés car ils disposaient d'un registre des cancers et qu'il existait une dynamique locale. En 2001, le Haut-Rhin a rejoint le programme du Bas-Rhin. Depuis la fin de l'année 2004, le Doubs a interrompu son programme. A ce jour, en 2006, 3 structures de gestion¹ organisent le dépistage du cancer du col de l'utérus : l'Isère, l'Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin) et la Martinique. Ces programmes sont des initiatives locales et n'ont pas été construits à partir d'un cahier des charges commun. Leur organisation, depuis le rythme de dépistage jusqu'aux tranches d'âges des femmes invitées, est différente et ne suit pas toujours les recommandations de l'ANAES.

Ces programmes sont évalués individuellement, mais à ce jour il n'y a pas encore eu d'évaluation conjointe des différents programmes. En l'absence d'évaluation, de cahier des charges et surtout d'engagement politique, ces programmes pilotes ont peu à peu perdu leur caractère d'expérimentation nationale et sont devenus en pratique des actions locales dont le financement est parfois remis en cause.

L'arrêté du 23 décembre 1998 "portant création de groupes techniques sur le dépistage organisé de certains cancers" (5) modifié à 2 reprises en 2002 (6) et 2005 (7), le Plan Cancer en 2003 (8) et la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (9) ont réactualisé la question du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. L'objectif 26 du Plan Cancer vise à "renforcer les actions en faveur du dépistage du

¹ Structures en charge de l'organisation du dépistage au niveau local –départemental ou régional selon les cas-

cancer du col de l'utérus auprès des femmes à risque". L'objectif 48 de la loi du 9 août 2004 est de "poursuivre la baisse de l'incidence de 2,5 % par an, notamment par l'atteinte d'un taux de couverture du dépistage de 80 % pour les femmes de 25 à 69 ans". Le groupe technique national sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus a rédigé en 2005 un "Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus" destiné aux structures de gestion. Le but de ce cahier des charges, qui n'a pas encore été publié au journal officiel, et n'est donc pas opposable, est notamment de rationaliser et homogénéiser les actions des structures de gestion, existantes ou à venir, en faveur du dépistage. Il contient un volet évaluation qui recense les 4 types d'indicateurs nécessaires à l'évaluation du programme (indicateurs d'impact, de qualité, d'efficacité et de suivi). Ces indicateurs doivent servir au pilotage des programmes ; ils sont principalement destinés aux structures de gestion et aux décideurs.

Suite à l'élaboration du cahier des charges, il a été décidé en accord avec les membres du groupe technique national et les structures de gestion que l'unité "Dépistage des cancers" de l'Institut de veille sanitaire (InVS) mènerait en 2006 une évaluation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France.

L'objectif étant de tester la faisabilité d'une première évaluation conjointe et de valider les indicateurs retenus dans le cahier des charges pour réaliser une évaluation annuelle, en routine, des programmes de dépistage organisé existants ou à venir dans l'hypothèse d'une extension ou d'une généralisation du dépistage organisé. Cette évaluation doit également permettre de disposer de données sur la fréquence des lésions précancéreuses du col de l'utérus, particulièrement intéressantes dans le contexte de l'arrivée sur le marché de vaccins anti-HPV (principal facteur de risque du cancer du col de l'utérus).

La mise en place de cette première évaluation des 3 initiatives locales de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France constitue une expérimentation qui est l'objet de ce mémoire.

Face à ce travail relativement technique, nous avons tenté de replacer notre réflexion dans une démarche se rapprochant des préoccupations d'un médecin inspecteur de santé publique. Ainsi, la question centrale qui a sous-tendu notre travail était : quel enseignement tirer de la mise en place de la première évaluation conjointe des 3 initiatives locales de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France?

Nous avons ensuite décomposé cette question centrale : l'évaluation est-elle faisable? Les indicateurs retenus sont-ils valides et exploitables? Comment interpréter les premiers résultats de cette expérimentation? Quelles préconisations peut-on formuler pour le décideur, les structures de gestion et l'évaluateur?

1 Contexte

1.1 Comment appréhender le contexte?

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'un stage à l'Institut de Veille Sanitaire dans le département des maladies chroniques et traumatismes, unité "dépistage des cancers". Cette unité est en charge de l'évaluation des dépistages organisés (sein, colorectal, col de l'utérus). Au début de ce stage, se mettait en place le projet d'une première évaluation conjointe des programmes de dépistage organisé du cancer du col utérin. J'ai pu participer à ce projet. Le premier temps de mon travail a consisté à appréhender le contexte scientifique relatif à ce cancer et à son dépistage puis à cerner le contexte politique et institutionnel afin de comprendre la finalité de cette évaluation.

1.1.1 Bibliographie

Le but de notre recherche documentaire était de rassembler, organiser et lire les publications scientifiques sur le cancer du col de l'utérus (épidémiologie, physiopathologie, traitement), le dépistage (critères, techniques, performance), et sur la situation institutionnelle et politique du dépistage individuel et organisé en Europe et en France.

Nous avons consulté des articles scientifiques, des recommandations (ANAES, OMS, professionnels), des rapports, des textes législatifs,...

Notre recherche s'est appuyée sur Pubmed, sur Légifrance et sur les moteurs de recherche Google et Scholar Google pour la "littérature grise". Nous avons utilisé Reference Manager v11 pour réaliser notre bibliographie. Celle-ci est présentée selon la norme de Vancouver.

1.1.2 Participation à l'actualité du cancer du col de l'utérus

Mon stage à l'InVS a coïncidé avec de nombreuses actualités scientifiques et institutionnelles autour du cancer du col de l'utérus. J'ai ainsi pu participer à la dernière réunion du groupe technique national sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus à la direction générale de la santé (DGS) qui a été suivie de la rédaction du cahier des charges. J'ai ensuite participé aux réunions préparatoires (avec les structures de gestion) de l'évaluation du dépistage organisé. Par ailleurs, j'ai pu suivre les réflexions sur la place des vaccins anti-HPV menées au sein du Comité Technique des Vaccinations (un groupe de travail permanent créé par l'Arrêté du 12 novembre 1997 (10), auprès du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles). Ce groupe suit les évolutions et les perspectives nouvelles en matière de vaccins ; il élabore

la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques et d'études sur le rapport bénéfice-risque et le rapport coût-efficacité des mesures envisagées ; enfin il propose les adaptations en matière de recommandations et d'obligations vaccinales, ainsi que la mise à jour du calendrier vaccinal. J'ai également participé à une journée de formation continue destinée aux gynécologues et aux médecins généralistes sur le cancer du col de l'utérus organisée par Progyn®.

1.1.3 Visite de structures de gestion

Afin de mieux comprendre l'organisation, les préoccupations et les difficultés rencontrées par les acteurs du dépistage organisé au niveau local, j'ai visité la structure de gestion alsacienne (association Eve) en charge d'organiser le dépistage du cancer du col utérin dans le Bas-Rhin et le Haut-Rhin. J'ai rencontré le président de cette association le Pr Baldauf (gynécologue) et le médecin coordonnateur, le Dr Fender (médecin de santé publique). Un compte rendu de cette visite se trouve en annexe 1.

J'ai également visité la structure de gestion d'Indre et Loire qui organise le dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal. Cette deuxième visite m'a permis de comparer l'organisation des différents programmes en identifiant leurs similitudes et leurs particularités.

1.2 Le cancer du col de l'utérus

1.2.1 Épidémiologie

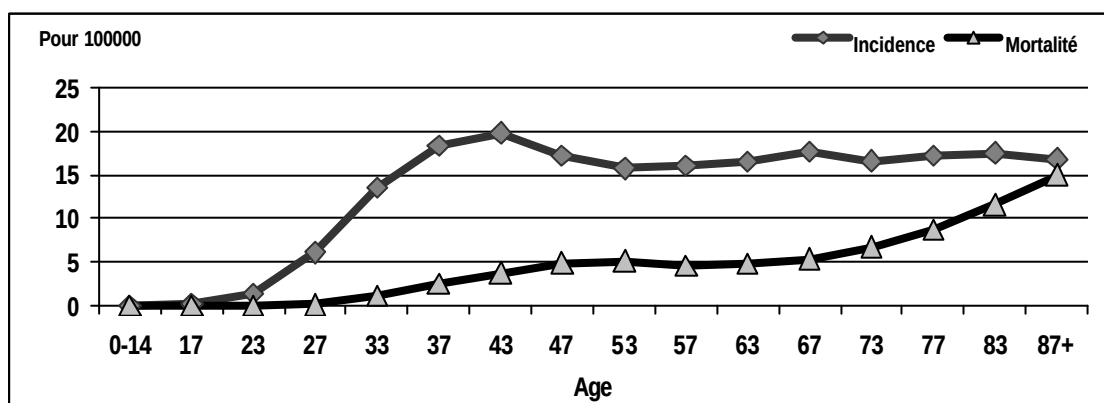
Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer féminin dans le Monde : chaque année 400 000 femmes sont touchées par cette maladie. Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence et de la mortalité selon les pays, au bénéfice des pays industrialisés. L'incidence varie de moins de 5 cas pour 100 000 femmes à plus de 85 cas pour 100 000 femmes selon les pays (données standardisées sur l'âge, Globocan 2002 IARC). La mortalité est beaucoup plus élevée dans les pays à faibles ressources où le dépistage et le traitement sont parfois inaccessibles à la population.

En France, en 2000, le cancer du col de l'utérus se situait au 8^{ème} rang de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme avec 3 387 nouveaux cas estimés¹ (soit un taux

¹ Les données d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus sont peu précises car 60% des certificats de décès liés à un cancer de l'utérus ne spécifient pas la localisation exacte (col ou corps de l'utérus). Dans leurs statistiques, les épidémiologistes réaffectent donc ces décès en cancer du col ou du corps de l'utérus selon la méthode proposée par Jensen au prorata par tranche d'âge de ce qui est observé dans les pays qui ont des statistiques de meilleure qualité afin d'obtenir un taux de mortalité estimée.

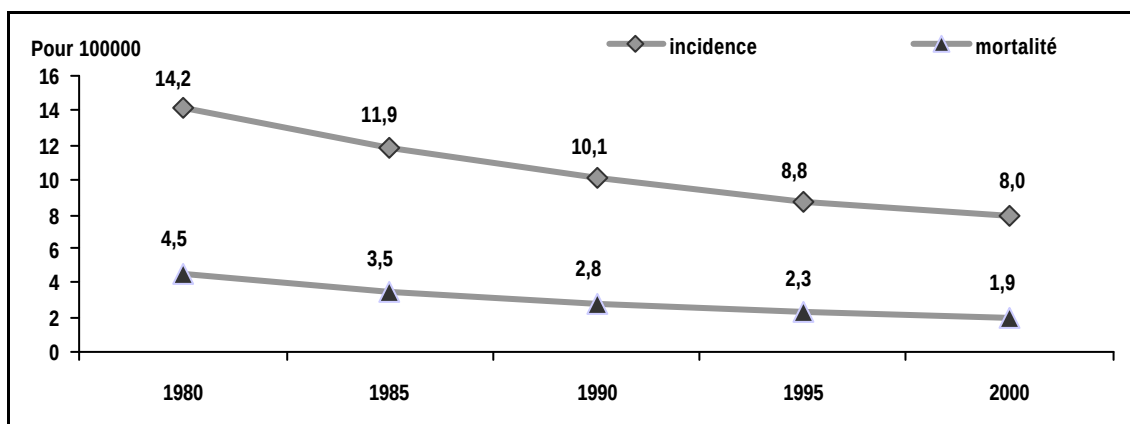
d'incidence standardisé sur la population mondiale estimé à 8/100 000). La répartition par âge de l'incidence du cancer invasif du col utérin (figure 1) montrait un âge médian au diagnostic de 51 ans (Q_{25} 39 ; Q_{75} 71), une fréquence croissante à partir de l'âge de 20 ans avec un pic chez les femmes de 40 ans (20 cas pour 100 000 femmes), suivi d'une diminution jusqu'à 50 ans, puis d'une stabilisation jusqu'aux âges les plus élevés (17 cas pour 100 000 femmes). En termes de mortalité, le cancer du col de l'utérus était en 2000 au cinquième rang des décès par cancer chez la femme avec 1 004 décès estimés (11). L'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer entre 1980 et 2000 avec un taux annuel moyen de décroissance de 2,88 % (4 879 en 1980 à 3 387 en 2000). Dans le même temps, la mortalité a diminué de 4,44 % par an (1 941 en 1980 à 1 004 en 2000). Cette diminution régulière (figure 2) a été attribuée à l'essor du dépistage individuel, à la prévention des infections sexuellement transmissibles et aux modifications des pratiques en termes de consommation de soins médicaux (consultations en médecine générale, gynécologue, etc.). Actuellement l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus semblent stables (11;12) mais restent à des niveaux inacceptables compte tenu de "l'évitabilité" de ces décès.

Figure 1 : Incidence et mortalité par âge du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) – France



Source Francim – InVS - 2000

Figure 2 : Incidence et mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) – France



Source Francim – InVS - 2000

1.2.2 Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est une maladie à évolution lente qui met 15 à 20 ans pour se développer.

A) Le papillomavirus humain (HPV)

L'infection persistante à *papillomavirus humain* ou HPV (Human Papilloma Virus) est considérée comme la cause principale du cancer du col utérin (13;14). Ce virus est transmis par contact sexuel, souvent lors des premiers rapports ; la prévention de la transmission est très difficile : les méthodes de contraception dites de barrière ne sont que partiellement efficaces car le virus peut être présent sur la plupart de la zone anogénitale (y compris sur des zones non protégées par le préservatif) et il peut demeurer infectieux pendant des années.

Il existe plus de 50 génotypes d'HPV pouvant infecter la sphère génitale ; seule une quinzaine est considérée à fort potentiel oncogène pour le col utérin et 8 génotypes (les types 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58) sont impliqués dans 95% des cancers du col (15). Les génotypes 16 et 18 sont responsables dans les pays occidentaux de 70% des cancers (13) ce qui explique qu'ils aient été choisis comme cible pour les vaccins anti-HPV en cours d'élaboration.

L'infection persistante à HPV oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant (moins de 5% des femmes infectées par HPV 16 développeront un cancer du col utérin au cours de leur vie) ; par ailleurs, il n'existe pas de définition consensuelle de la persistance : en général deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle. Dans la plupart des cas, les infections à HPV sont transitoires (avec disparition des anomalies cytologiques et histologiques). En effet, la clairance virale¹ d'HPV est assez rapide et fréquente (en moyenne de 70 % à 1 an et 90 % à 3 ans) chez les femmes jeunes (<30 ans) et pour les HPV de bas risques. Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection : charge virale élevée, sévérité des lésions associées, contraceptifs oraux, tabagisme, existence d'autres infections sexuellement transmissibles, déficits immunitaires constitutionnels ou acquis (HIV, transplantation,...).

L'infection à HPV est extrêmement fréquente. Elle reste localisée à la zone anogénitale (pas d'infection systémique). La plupart des femmes ayant une activité sexuelle seront infectées transitoirement. Cette infection ne devient à risque de cancer du col de l'utérus qu'en cas d'infection persistante à HPV oncogène.

¹ Clairance virale = élimination de l'infection virale.

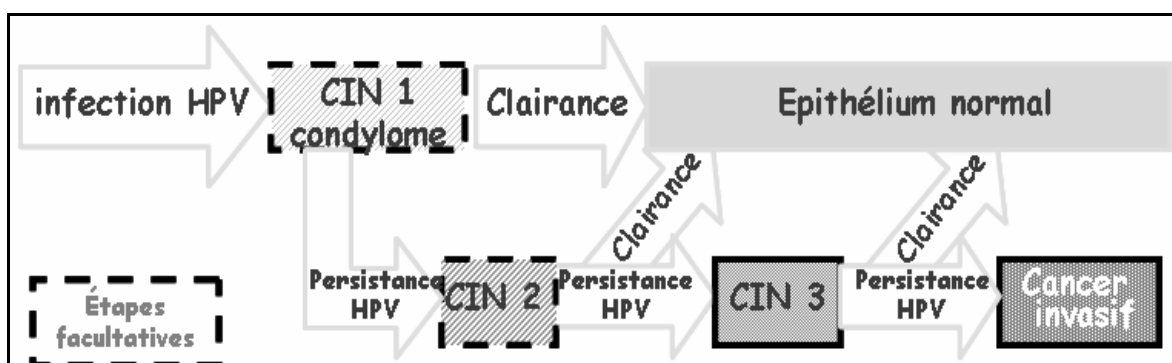
B) Autres facteurs de risques

D'autres facteurs sont incriminés dans le développement du cancer du col de l'utérus et sont liés à l'activité sexuelle : âge précoce des premiers rapports sexuels, nombre élevé de partenaires sexuels, multiparité, contraception orale, infection sexuellement transmissible (IST) (en particulier à *Chlamydia trachomatis* ou à Herpes Simplex Virus de type 2). Le tabagisme semble également impliqué (13;16).

C) Évolution des lésions

L'histoire naturelle du cancer (figure 3), comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses (les néoplasies intraépithéliales cervicales ou CIN) dont certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN3) à l'apparition d'un cancer invasif. Notons qu'à chacun de ces stades une clairance virale accompagnée d'un retour à un épithélium normal est possible : pour chaque stade précancéreux, il existe une probabilité de régression, de persistance ou de progression (tableau 1).

Figure 3 : Histoire naturelle (histologique) du cancer du col de l'utérus



CIN : Néoplasie Intra Cervicale

L'évolution entre une lésion de bas grade et un cancer micro-invasif est très lente : parfois plus de 15 ans.(17).

Tableau 1 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des lésions histologiques cervicales

Lésions histologiques	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif	Total
CIN 1	56%	32%	11%	1%	100%
CIN 2	40%	35%	20%	5%	100%
CIN 3	32%	55%	-	13%	100%

CIN : Néoplasie Intra Cervicale

Source IARC OMS 2005

1.2.3 Traitement

Le traitement de cette maladie est intimement lié à son stade. Le pronostic est d'autant plus favorable et le traitement d'autant plus simple que la maladie est détectée à un stade précoce. Lorsque la maladie est diagnostiquée au stade de lésion précancéreuse (néoplasie intraépithéliale cervicale ou CIN) un traitement simple et conservateur (exérèse de la lésion) est possible et permet d'éviter l'apparition d'un cancer invasif. Si la maladie est diagnostiquée au stade de cancer invasif, le traitement sera plus lourd et la morbi-mortalité sera corrélée au stade du cancer. L'annexe 2 présente les différents stades du cancer du col de l'utérus et les principaux éléments du traitement correspondant.

1.3 Le dépistage du cancer du col de l'utérus

1.3.1 Généralités sur le dépistage

Le dépistage est une action de santé publique qui consiste à identifier dans une population apparemment saine, les personnes à risque d'être porteuses d'une maladie non reconnue ou asymptomatique, en utilisant des tests qui répondent à des critères de sécurité, de simplicité, d'accessibilité, de validité et de coûts satisfaisants. C'est une démarche préventive (prévention secondaire) qui permet de traiter de façon plus efficace et parfois au moindre coût une série d'affections décelées précocement.

Il existe deux grandes approches du dépistage : le dépistage individuel (ou opportuniste) et le dépistage organisé (ou dépistage de masse). D'après G. Brucker (18), le dépistage individuel est une approche personnelle mise en œuvre dans le cadre d'une demande de soins et qui est opportuniste au sens où elle consiste à profiter d'un acte médical pour rechercher une affection. Le dépistage organisé est une approche planifiée au niveau d'une population indépendamment de sa demande de soins et qui aboutit à la séparer en 2 groupes, l'un à probabilité faible, l'autre à probabilité forte d'être atteint d'une maladie. Pour ce dernier groupe, on doit prévoir la mise en œuvre systématique d'examens complémentaires de diagnostic et un traitement si nécessaire.

1.3.2 Pourquoi dépister le cancer du col de l'utérus ?

Le cancer du col de l'utérus est une maladie grave, fréquente, qui pose un problème de santé publique (mortalité évitable) ; l'histoire naturelle de la maladie est bien connue : des lésions précèdent de plusieurs années l'apparition du cancer invasif et peuvent être dépistées par un test économique. Ce test est simple, acceptable par la population, économiquement réalisable et les lésions précancéreuses peuvent être traitées empêchant ainsi le développement du cancer. Les effets néfastes du dépistage sont assez limités : les tests diagnostics faisant suite à un frottis anormal sont assez peu mutilants. Le pronostic est d'autant plus favorable que la lésion est détectée à un stade précoce. Ces éléments, font de ce cancer un bon candidat au dépistage si on le confronte aux 10 critères nécessaires à la mise en place d'un programme de dépistage définis par Wilson et Jungner (19) en 1968 (annexe 3).

L'objectif du dépistage du cancer du col de l'utérus est de diminuer l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus.

Ce dépistage est un outil de prévention mixte : prévention primaire lorsque le test permet de découvrir une lésion précancéreuse (on peut ainsi éviter l'apparition de la maladie) et prévention secondaire lorsque le test détecte le cancer (on peut ainsi traiter précocement).

1.3.3 Comment dépister le cancer du col de l'utérus ?

A) Le test de dépistage : le frottis cervico-utérin

Le test de dépistage de référence des lésions cancéreuses et précancéreuses du col utérin repose sur un examen cytologique : le frottis cervico-utérin (FCU). La procédure décrite en 1943 par Papanicolaou (20) consiste à prélever des cellules du col de l'utérus. Le matériel prélevé est ensuite étalé et fixé sur une lame, dans le cas d'un frottis dit conventionnel ou mis en suspension dans un flacon contenant un liquide de conservation dans le cas d'un frottis en phase liquide (aussi appelé frottis en couche mince). Ces prélèvements sont ensuite interprétés dans un laboratoire d'anatomo-cytopathologie pour déterminer le type et le degré de gravité de l'anomalie.

Notons que les pays à faibles ressources peuvent utiliser comme test de dépistage, l'inspection visuelle à l'acide acétique qui n'est pas aussi performant que le FCU mais plus économique et plus simple à mettre en place dans des pays où les infrastructures médicales sont peu nombreuses(21).

N.B. : dans ce document le terme frottis cervico-utérin (ou FCU) fera référence indifféremment au frottis conventionnel ou au frottis en phase liquide.

B) Interprétation du frottis cervico-utérin : le système Bethesda 2001

L'interprétation du frottis cervico-utérin par les anatomo-cytopathologistes doit se baser sur le système de Bethesda 2001 (22;23) (voir annexe 4). Selon ce système, un compte rendu de frottis doit comporter 3 parties. La première partie témoigne du caractère interprétable du frottis. La seconde partie rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes (par ordre de gravité croissante : ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, carcinome épidermoïde) et/ou glandulaires (AGC, AIS, adénocarcinome invasif). La troisième partie peut apporter des recommandations et des précisions.

C) Recommandations pour la pratique du frottis cervico-utérin

En France, il est recommandé aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un frottis tous les 3 ans après 2 frottis normaux à un an d'intervalle. Ces recommandations s'appuient sur la conférence de consensus de Lille de 1990 (24) et sur des publications successives de l'ANAES (1-3). Dans certaines situations épidémiologiques particulières pouvant faire évoquer un risque majoré de cancer du col de l'utérus (précocité des rapports sexuels essentiellement), il est possible de commencer ce dépistage à partir de 20 ans (c'est par exemple le cas en Martinique). Cette stratégie de dépistage est conforme aux recommandations européennes (consensus de Vienne en 1999) qui autoriseraient même l'adoption d'un rythme quinquennal.

D) Performance du frottis cervico-utérin

L'objectif de tout test de dépistage est de détecter le maximum d'individus à risque en générant le minimum de faux positifs (individu sain ayant un test faussement positif) et le minimum de faux négatifs (individu malade ayant un test faussement négatif). Le frottis cervico-utérin est un test moyennement sensible (inférieure à 70 %), mais assez spécifique (86 à 100 % selon les études) (25). Il génère des faux positifs (ce qui engendre un stress pour les patientes, des examens complémentaires inutiles et parfois un surtraitement), et de nombreux faux négatifs (la patiente est faussement rassurée). Ce dernier inconvénient est limité par l'évolution lente des lésions précancéreuses (voir histoire de la maladie) et la répétition du test tous les 3 ans. On estime que plus de 70% des cancers pourraient être évités grâce au dépistage tel qu'il est actuellement recommandé en France (26). Le frottis en phase liquide ne semble pas plus performant que le frottis conventionnel (27) mais permet la recherche d'HPV par biologie moléculaire.

E) Le test HPV

Le test HPV permet la détection et le génotypage des HPV sur un prélèvement du col utérin (prélèvement dédié ou frottis en phase liquide). En France, à ce jour, il n'est remboursé et préconisé par l'ANAES (28) qu'après un frottis dont le résultat est ASC-US (Atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée). En cas de négativité du test on peut écarter la présence de lésion du col de l'utérus. En cas de positivité (présence d'une infection à HPV oncogène) on ne peut écarter l'existence d'une lésion cervicale et il faut alors réaliser un test diagnostique (colposcopie +/- biopsie). Certains professionnels (29;30) souhaiteraient proposer le test HPV en première intention dans le dépistage et le frottis cervico-utérin en deuxième intention en cas de test HPV positif afin d'améliorer les performances de la procédure de dépistage (limiter le nombre de faux positifs et faux négatifs). Cette possibilité est en cours d'évaluation.

F) Les tests diagnostics

En cas d'anomalie du test de dépistage il est nécessaire de disposer de tests diagnostics. Dans le cas du cancer du col de l'utérus, il existe plusieurs outils diagnostiques pouvant être utilisés conjointement, successivement ou de façon isolée : la colposcopie, la biopsie cervicale dirigée, la microcolposcopie, le curetage endocervical et le test HPV. Les stratégies diagnostiques en cas de frottis anormal recommandées par l'ANAES (3) sont résumées en annexe 5. En cas de frottis anormal de haut grade ou de test diagnostique n'écarter pas l'existence d'une néoplasie intra-épithéliale cervicale, il faut réaliser un prélèvement histologique. La classification cytologique (frottis) et la classification histologique (biopsie) sont différentes et ne sont pas toujours concordantes (Tableau 2).

Tableau 2 : Concordance cyto-histologique des anomalies du col utérin

D'après Kim & Wright, JAMA May 2002		Classification cytologique		
Classification histologique	Normal	ASC-US	LSIL	HSIL
	CIN1	60%	10%	5%
	CIN2 et 3	25%	75%	15%
		15%	15%	80%
		100%	100%	100%

ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; **LSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ; **HSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ; **CIN 1, 2 ou 3** : néoplasie intracervicale de grade 1, 2 ou 3.

1.3.4 La question du surdiagnostic, du surtraitement et des faux positifs

Le dépistage organisé n'est pas nécessairement bénéfique pour les sujets qui s'y soumettent. On parle de surdiagnostic lorsque des lésions cancéreuses qui auraient régressées spontanément sont détectées par le dépistage. A l'échelle d'une population, le surdiagnostic se manifeste par une incidence en augmentation associée à une mortalité stable. Dans le cas du cancer du col utérin, l'incidence et la mortalité décroissent parallèlement : on ne peut donc pas parler de surdiagnostic. En revanche, on sait qu'une proportion importante de lésions précancéreuses (CIN 1, CIN2 et CIN3) régressent spontanément (tableau 1). Ces lésions sont pourtant dépistées et traitées. Cela entraîne une anxiété, des examens complémentaires et des traitements inutiles (surtraitement) avec d'éventuelles complications pour les femmes, qui auraient guéri spontanément. Par ailleurs, le frottis n'ayant pas une spécificité de 100%, il engendre des faux positifs (patientes sans lésion ayant pourtant un frottis anormal). La communauté scientifique s'intéresse de plus en plus à ces problèmes comme en attestent par exemple le récent congrès de Florence : International Workshop "Overdiagnosis in Cancer Screening" (14 et 15 Novembre 2005), les numéros d'avril 2006 et de mai 2006 de La Revue Prescrire (31;32) et l'ouvrage de HG Welch : "Dois-je me faire tester pour le cancer? Peut-être pas et voici pourquoi." (33). Les conclusions du congrès de Florence considèrent qu'à ce jour, pour le cancer du col utérin le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses restent la conduite à tenir de référence et préférable à une simple surveillance.

1.3.5 Le dépistage du cancer du col de l'utérus en France

En France, deux types de dépistage coexistent : le dépistage individuel et le dépistage organisé. Le dépistage individuel (spontané) est largement répandu. En 2000, le volume de frottis réalisé (hors activité hospitalière) était de 5 405 402. Sur trois ans cela représente donc un volume de près de 16 000 000 de frottis. Ce volume est suffisant en théorie pour couvrir plus de 90 % de la population cible du dépistage du cancer du col de l'utérus. Cependant, seules 60 % des femmes de la population cible réalisent ce volume. En 2000, 40 % des femmes n'avaient pas réalisé de frottis dans les trois ans, 34 % dans les six ans (4). A l'opposé 50 % des femmes effectuent des frottis trop fréquemment. En France plus de 95 % des frottis sont réalisés par les gynécologues

1.4 Le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus

1.4.1 Pourquoi organiser le dépistage du cancer du col de l'utérus ?

Malgré l'existence d'un test de dépistage efficace 40% des femmes n'en bénéficient pas et 50% des femmes réalisent des frottis trop fréquemment. Il peut donc être utile d'encadrer le dépistage afin de tenter d'augmenter le taux de couverture¹ des femmes et d'encourager le rythme triennal. Il est particulièrement important d'atteindre les femmes non dépistées qui sont aussi parfois celles qui cumulent le plus grand nombre de facteurs de risque. L'organisation d'une campagne de dépistage doit également s'accompagner d'une démarche qualité à toutes les étapes du processus (prélèvement, analyse, comptes rendus, prise en charge et suivi des femmes). Le dépistage organisé se justifie par les insuffisances du dépistage individuel qui "sur-dépiste" les femmes à bas risque, manque les femmes à haut risque et montre une grande variabilité de la qualité du frottis cervico-utérin. Toutefois, le dépistage organisé en France, n'empêche pas la pratique du dépistage individuel (c'est particulièrement vrai pour le dépistage du cancer du sein).

Pour certains auteurs (34;35), seul un dépistage organisé peut faire baisser rapidement et de façon importante l'incidence de cette maladie. Deux études réalisées à Hong-Kong ont par ailleurs montré que le dépistage organisé est plus coût-efficace que le dépistage individuel (36;37).

1.4.2 Le dépistage organisé des cancers en France

A) Historique et cadre juridique

Les premiers dispositifs publics de dépistage des cancers remontent à 1964 suite à l'article 68 de la loi de finance du 19 décembre 1963 (38). Elle stipulait que "*la lutte contre le cancer est organisée dans chaque département, dans le cadre du service départemental d'hygiène sociale, [...]. Les dépenses de fonctionnement résultant de la lutte contre le cancer sont obligatoirement inscrites au budget de chaque département [...]*". Le décret du 6 janvier 1965 (39) précisait les conditions d'application. Il s'agissait alors de consultations de dépistage. Dans les années quatre-vingt, ces dispositifs ont été appuyés par les premiers programmes de dépistage systématique des cancers du sein. A partir de 1989, le FNPEIS, créé par la loi du 5 janvier 1988 (40) et le décret du 18 mai 1989 (41), donnent une nouvelle envergure aux programmes de dépistage systématique de certains cancers. Des "actions pilotes et expérimentales" définies dès le

¹ Le taux de couverture correspond au nombre de femmes de la population cible ayant effectué un frottis cervico-utérin dans les 3 ans divisé par le nombre total de femmes dans la population cible.

premier arrêté-programme sont mises en œuvre pour le cancer du sein et le cancer colorectal puis pour le cancer du col de l'utérus. Le dépistage du cancer du sein, à partir de 1992, fait l'objet d'une volonté politique d'extension voire de généralisation. Une convention est signée, dans cet objectif, entre l'État, les caisses d'assurance maladie et les conseils généraux. Cette convention prévoit la répartition du financement du dépistage entre ces 3 acteurs. Des structures de pilotage locales sont mises en place : elles doivent *"organiser, promouvoir et harmoniser la campagne, informer les populations cibles et assurer le recueil de données et le contrôle de qualité"*. Un comité national de pilotage du programme de dépistage du cancer du sein est créé par arrêté en 1994. Il est chargé de *"définir les objectifs en matière de dépistage, d'orienter la politique [...], d'homogénéiser les pratiques [...]"*. Cet encadrement va permettre une montée en charge progressive du dépistage du cancer du sein (28 départements en 1998).

La loi de financement de la sécurité sociale pour 1999 (42) remodèle le dispositif en place. Il ne doit plus s'agir de programmes pilotes financés par le FNPEIS mais de programmes nationaux financés par la branche maladie de la sécurité sociale. Un nouvel article du Code de la santé publique (L.1411-2) prévoit *"des programmes de dépistage organisé des maladies aux conséquences mortelles évitables"*. La liste de ces programmes est fixée par arrêté le 24 septembre 2001 (43) ; il prévoit un programme de dépistage organisé des cancers du sein, des cancers du colon et du rectum et des cancers du col de l'utérus. L'arrêté du 27 septembre 2001 (44) présente le modèle de convention qui doit être souscrite entre les organismes d'assurance maladie et les professionnels de santé et propose un cahier des charges pour l'organisation des programmes de dépistage des cancers. A ce jour, seul le dépistage du cancer du sein est conforme à ces deux arrêtés : une convention a été signée et il est généralisé à l'ensemble du territoire Français depuis 2004. Le dépistage du cancer colorectal est en cours de généralisation (22 départements) ; le dépistage du cancer du col utérin est encore au stade expérimental (4 départements pilotes).

B) Les acteurs du dépistage des cancers

De nombreux acteurs contribuent aux programmes de dépistage : les médecins (effecteurs), l'assurance maladie (financeur), les collectivités locales (pilotage et mise en œuvre par la structure de gestion), les usagers et les associations d'usagers, l'État (défini la politique nationale de dépistage) et les structures de gestion qui mettent en œuvre les programmes au niveau départemental ou interdépartemental (association loi 1901 ou groupement d'intérêt public). Ces structures se chargent de la gestion des invitations, du suivi des tests positifs, de la démarche qualité à tous les stades du dépistage, de la sensibilisation et de l'information des médecins et de la population et de la remontée d'information nécessaire à l'évaluation.

Les lois d'août 2004 ont redistribué certaines responsabilités en matière de dépistage : depuis la loi du 13 août 2004 (45), dite loi de recentralisation, le dépistage est de la compétence de l'État et non plus du département. Toutefois l'article L.1423-2 du Code de la santé publique prévoit que *"le département peut, dans le cadre de conventions conclues avec l'État, participer à la mise en oeuvre des programmes de santé [...], notamment des programmes de dépistage des cancers"*. Par ailleurs, l'Institut National du Cancer (INCa), créé par la loi du 9 août 2004 (9) doit reprendre les missions de la Direction générale de la santé en matière de définition de politique et de stratégie des dépistages des cancers. Enfin, dans le cadre de cette même loi, les régions peuvent soutenir les dépistages grâce à des actions définies dans les Programmes régionaux de santé publique (PRSP).

1.4.3 Le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en Europe

En Europe, la Belgique, le Danemark, la Finlande, la Hongrie, l'Islande, la Lettonie, le Luxembourg, la Norvège, les Pays Bas, la Slovénie, le Royaume-Uni et la Suède, organisent le dépistage du cancer du col de l'utérus. L'ancienneté des programmes, la population cible (tranches d'âges invitées), la fréquence des frottis, la prise en charge financière sont autant de paramètres qui varient d'un pays à l'autre (46;47). Les taux de couverture dans ces pays varient le plus souvent entre 75 et 93%. L'étude de Peto en 2004 (48) a montré que le programme de dépistage organisé du Royaume Uni avait permis d'éviter une épidémie qui aurait coûté la vie, en l'absence de tout dépistage, à 1 femme sur 65 nées depuis 1950 soit 6000 décès évités par an. La France n'a pas, à ce jour, de programme national de dépistage organisé du cancer du col utérin.

1.4.4 Pourquoi la France n'a pas de programme national de dépistage organisé ?

Comme nous l'avons vu, des programmes de dépistage organisé du cancer du sein, du cancer colorectal et du cancer du col de l'utérus sont inscrits dans un cadre juridique depuis l'arrêté du 24 septembre 2001 (43). Le dépistage organisé du cancer du sein est généralisé depuis 2004, le dépistage organisé du cancer colorectal est en cours de généralisation et le dépistage organisé du cancer du col n'est qu'au stade d'expérimentation. Le retard de mise en place d'un programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus s'explique par un manque d'engagement politique en sa faveur et par la "priorisation" effectuée par les décideurs. Celle-ci s'appuie sur l'épidémiologie du cancer du col utérin en France : il ne touche "que" 3 400 femmes dont 1 000 en décèdent. Ces chiffres doivent être confrontés à ceux du cancer du sein (41 000 cas et 11 000 décès par an) et du cancer colorectal (36 000 cas et 16 000 décès par an) qui touchent et tuent 10 à 15 fois plus que le cancer du col de l'utérus.

Ensuite, le dépistage individuel du cancer du col de l'utérus est très répandu en France : 60% des femmes réalisent régulièrement des frottis. Enfin, on connaît le coût élevé et la complexité de mise en œuvre des campagnes de dépistage organisé du cancer dont l'efficacité est parfois difficile à mettre en évidence. Rappelons par ailleurs que le système de santé français est traditionnellement basé sur une démarche individuelle contrairement aux pays d'Europe du Nord plus habitués aux démarches collectives.

Ces éléments permettent de comprendre le contexte qui n'a pas encore permis au dépistage organisé du cancer du col de l'utérus de s'imposer en France, mais ne remettent pas en cause les fondements scientifiques et la légitimité de cette démarche de santé publique.

1.4.5 Le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France

En France, en 2006, seules 3 structures de gestion organisent le dépistage du cancer du col de l'utérus : l'Isère, l'Alsace (Bas-Rhin et Haut Rhin) et la Martinique (tableau 3).

Ces programmes ont débuté pour la plupart après la conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin à Lille en 1990 (24); le FNPEIS de la CNAMTS créé à la fin des années 1980 pour soutenir et développer des programmes de santé publique à l'échelle du pays, a financé 4 sites pilotes, dans la perspective d'une éventuelle généralisation, pour organiser des campagnes de dépistage du cancer du col de l'utérus : le Bas-Rhin, le Doubs, l'Isère et la Martinique. La réalisation de ces programmes était laissée à l'initiative des acteurs locaux. En 2001, le Haut-Rhin a rejoint le programme du Bas-Rhin (une structure de gestion unique pour deux départements) et à la fin de l'année 2004, le Doubs a interrompu son programme.

L'organisation de ces programmes (rythme de dépistage, population cible, stratégie d'invitation, prise en charge financière,...) varie d'une structure de gestion à l'autre (49-51) en fonction de l'historique du programme, des choix stratégiques des acteurs et des moyens financiers et humains dont ils disposent. Ces campagnes ne suivent pas toujours les recommandations de l'ANAES (2;3). En ce qui concerne leur financement, notons qu'il est non pérenne et hétérogène (Conseils Généraux, Fonds National de Prévention d'Éducation et d'Information Sanitaire, Europe contre le Cancer, Ligue contre le cancer,...). A ce jour les campagnes de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus restent des programmes pilotes financés par le FNPEIS et ne font pas partie d'un programme national. De ce fait leur organisation n'est pas comparable aux autres programmes de dépistage organisé des cancers (tableau 4). Une des composantes majeures de ces programmes est la démarche qualité : l'objectif étant de garantir une qualité maximale à tous les stades du processus de dépistage et d'en améliorer la performance. Ainsi, les structures de gestion consacrent une part importante de leurs

ressources humaines et financières pour des formations au prélèvement des frottis, et à leur analyse (les anatomo-cytopathologistes sont particulièrement impliqués dans cette démarche), et pour la mise au point des procédures de recueil de l'information et de suivi. L'ensemble de ces mesures doit permettre d'augmenter la sensibilité et la spécificité du frottis cervico-utérin, de diminuer le taux de frottis non satisfaisants, de diminuer le nombre de faux positifs et d'examens inutiles (colposcopie, biopsie,...), de diminuer le nombre de pertes de vue, etc. Ces dispositions vont dans le sens des recommandations formulées par les experts présents au congrès de Florence (International Workshop "Overdiagnosis in Cancer Screening" du 14 et 15 Novembre 2005) qui préconisent d'améliorer la qualité du dépistage et d'espacer les frottis pour diminuer le taux de faux positifs. Notons que c'est en organisant ce dépistage qu'on peut améliorer sa qualité. La démarche qualité est une composante centrale des programmes de dépistage organisé des cancers (sein, colorectal).

Tableau 3 : Organisation du dépistage du cancer du col utérin dans les 4 départements pilotes (données 2006)

	Alsace : Bas-Rhin (67) et Haut-Rhin (68)	Martinique	Isère
Ancienneté programme	67 : 1994 <u>et</u> 68 : 2001	1991	1991
Effectif de la population cible	480 000	120 000	140 000
Population cible (2005)	25-65 ans	20-65 ans	50-74 ans
Périodicité des invitations	3 ans	3 ans	2 ans
Exonération du ticket modérateur	Non	Oui (consultation et frottis)	Oui (frottis)
Stratégie d'invitation	Invitation des femmes n'ayant pas réalisé de FCU depuis plus de 3 ans	Toutes les femmes de la population cible	Toutes les femmes de la population cible
Recueil des résultats de frottis	Tous les frottis (dépistage individuel et organisé)	Tous les frottis (dépistage individuel et organisé)	Ceux du dépistage organisé uniquement

Tableau 4 : Le dépistage organisé du cancer du col utérin face aux dépistages organisés des autres cancers

	Autres dépistages organisés		Dépistage organisé du cancer du col utérin		
	Sein	Colorectal	Alsace	Martinique	Isère
Existence d'un programme national	Oui	Oui (généralisation en cours)	Non	Non	Non
Financement pérenne	Oui	Oui	Non	Non	Non
Invitation systématique de la population cible	Oui	Oui	Non Invitation des femmes n'ayant pas participé au dépistage individuel depuis plus de 3 ans	Oui	Oui
Suivi des positifs du dépistage individuel	Non	Non	Oui	Oui	Non
Nécessité de mise en place de nouvelles structures pour le dépistage organisé	Oui (Centre de relecture des mammographies)	Oui (Centre de lecture des Hemocult®)	Non (Utilisation des structures existantes)	Non (Utilisation des structures existantes)	Non (Utilisation des structures existantes)
Exonération du ticket modérateur	Oui	Oui	Non	Oui (consultation et frottis)	Oui (frottis)

A) Le dépistage organisé du cancer du col utérin en Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin)

En Alsace, le programme a démarré en 1994 dans le Bas-Rhin et en 2001 dans le Haut-Rhin. Seules les femmes de 25 à 65 ans n'ayant pas effectué un frottis cervico-utérin dans les trois ans sont invitées par la structure de gestion. La base de données d'invitation est construite à partir des fichiers transmis par les caisses d'assurance maladie. La structure de gestion croise ensuite ces fichiers avec la base anatomo-cytopathologique qu'elle a constituée à partir des anatomo-cytopathologistes alsaciens et d'une majorité de ceux qui traitent les frottis alsaciens en dehors de la région. Le croisement de ces deux sources d'information est implémenté régulièrement (1 à 2 fois par mois) dans la base de données de la structure de gestion. Cela permet de savoir si une femme a effectué un frottis dans les 3 dernières années et d'en connaître le résultat. Cette structure de gestion a élaboré avec un informaticien un logiciel "propriétaire" pour gérer sa base de données. La population cible est estimée à 480 000 (Alsace), 286 000 dans le Bas-Rhin, 194 000 dans le Haut-Rhin. Le travail et l'expertise de cette structure de gestion est reconnu : elle participe régulièrement à des groupes d'experts sur le dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau national ou européen.

N.B. : nous avons visité cette structure de gestion ; un compte rendu de cette visite détaillant l'organisation se trouve en annexe 1.

B) Le dépistage organisé du cancer du col utérin en Martinique

En Martinique, le programme a démarré en 1991. Les femmes de 20 à 65 ans sont invitées tous les 3 ans par l'assurance maladie. Il a été décidé de commencer le dépistage dès 20 ans compte tenu du risque plus précoce de cancer du col en Martinique (lié à la précocité des rapports sexuels). Sur une campagne de trois ans, les femmes de 50 à 65 ans sont invitées la première année, les femmes de 35 à 49 ans la deuxième année et les femmes de 20 à 34 ans la troisième année. Les frottis réalisés dans le cadre du dépistage organisé sont pris en charge à 100% (consultation et frottis). Pour construire sa base de données, la structure de gestion reçoit les résultats de frottis du dépistage individuel et les lames de frottis du dépistage organisé qu'elle envoie au laboratoire en charge de leur lecture. La Martinique utilise le logiciel Néoscope® d'Epiconcept pour gérer sa base de données. La population cible de ce dépistage est estimée à environ 120 000 femmes.

C) Le dépistage organisé du cancer du col utérin en Isère

En Isère, le programme a démarré en 1991. Dès l'origine du projet, les partenaires locaux du dépistage, ont proposé la prise en charge d'une consultation de dépistage proposant le dépistage du cancer du sein, le dépistage du cancer du col utérin, et celui du cancer colorectal. Cette consultation de dépistage, intitulée Rendez-vous santé +, s'adresse aux femmes de 50 à 74 ans : *"c'est un moment consacré exclusivement au dépistage des cancers. Tous les 2 ans la structure de gestion fait parvenir un dossier d'invitation afin de bénéficier des examens gratuits de dépistage des cancers. Pour en profiter, il suffit de se munir du dossier reçu et de prendre rendez-vous chez son médecin généraliste ou son gynécologue qui réalisera ou prescrira les 3 examens"*. Le but de cette stratégie d'invitation est d'avoir une population cible déjà concernée par les autres campagnes de dépistage et de s'appuyer sur le médecin généraliste pour élargir l'offre des "préleveurs de frottis" qui en France sont massivement représentés par les gynécologues (ils prélèvent plus de 95 % des frottis). La base de données d'invitation est construite à partir des fichiers transmis par les caisses d'assurance maladie. Ces fichiers concernent toutes les assurées ou ayant droit appartenant à tous les régimes d'assurance maladie du département. Tous les cabinets d'anatomo-cytopathologie participent à ce programme et retournent à la structure de gestion une fiche de résultat pour chaque patiente du dépistage organisé. L'Isère utilise le logiciel Néoscope® d'Epiconcept pour gérer sa base de données. La population cible de ce dépistage est estimée à environ 140 000 femmes.

N.B. : Cette stratégie n'est pas conforme aux recommandations de l'ANAES : les femmes de 25 à 50 ans devraient être invitées, et les femmes de 66 à 74 ans ne devraient pas l'être. Par ailleurs la période d'invitation devrait être de 3 ans et non de 2 ans.

1.5 L'actualité du dépistage du cancer du col de l'utérus en France

1.5.1 Généraliser le dépistage organisé ?

A) Une question en suspend depuis les années 1990

Le lancement des premiers programmes de dépistage du cancer du col utérin au début des années 1990 se situait dans la perspective d'une éventuelle généralisation et constituaient une étape essentielle pour valider les procédures et confirmer la faisabilité et le bien fondé de tels programmes en terme de santé publique. Les premiers résultats encourageants de ces programmes furent publiés à la fin des années 1990 (49-51).

Ces programmes sont soutenus financièrement depuis le début par la CNAM et les collectivités territoriales mais ne bénéficient pas d'un soutien politique national comme c'est le cas pour le dépistage du cancer du sein, du cancer colorectal et plus récemment du cancer de la prostate : lors du troisième anniversaire du plan cancer en avril 2006, le président Chirac a annoncé que le dépistage organisé du cancer de la prostate "*doit être évalué dès l'an prochain dans quelques régions pilotes, en vue de son éventuelle mise en place générale.*" En 2004, le ministre de la santé Mr Douste-Blazy avait annoncé qu'il souhaitait étendre le dépistage organisé du cancer colorectal.

Malgré une réflexion scientifique et institutionnelle dynamique les décideurs n'ont pas priorisé la mise en place d'un programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dont l'incidence et la mortalité ont baissé grâce au dépistage individuel. Ceci explique que 15 ans après le début des premiers programmes pilotes, la question du dépistage organisé du cancer utérin reste en suspend.

B) Un nouvel élan depuis les années 2000

L'arrêté du 23 décembre 1998 "portant création de groupes techniques sur le dépistage organisé de certains cancers" (5) modifié à 2 reprises en 2002 (6) et 2005 (7), le Plan Cancer en 2003 (8) et la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (9) ont réactualisé la question du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France.

L'objectif 26 du Plan Cancer vise à "renforcer les actions en faveur du dépistage du cancer du col de l'utérus auprès des femmes à risque". Pour ce faire il propose d'élargir l'offre de frottis à de nouveaux acteurs de proximité (Planning familial, médecine du travail, ...) pour mieux atteindre les femmes non suivies par un gynécologue, développer des actions d'information auprès des femmes et faciliter l'utilisation du test HPV. La Mission Interministérielle pour la Lutte contre le Cancer (MILC) a déclaré dans son rapport

annuel 2004-2005 au sujet du Plan Cancer (52) : " *les actions de sensibilisation restent encore trop peu nombreuses et la question d'une éventuelle organisation se pose. [...] Un appel à candidatures devrait permettre d'intégrer 4 à 5 départements supplémentaires en 2005. [...] L'Institut National du Cancer fait de ce dépistage et du renforcement de l'expertise en la matière, l'une de ses actions prioritaires pour 2005.*" Cette déclaration n'a pas encore été suivie d'effet.

L'objectif 48 de la loi du 9 août 2004 est de "poursuivre la baisse de l'incidence de 2,5 % par an, notamment par l'atteinte d'un taux de couverture du dépistage de 80 % pour les femmes de 25 à 69 ans".

Le groupe technique national sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus était un groupe d'experts constitué auprès du Directeur Général de la Santé. Ce groupe a rédigé un "Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus" destiné aux structures de gestion (voir sommaire en Annexe 6). Le but de ce cahier des charges est notamment de rationaliser et homogénéiser les actions des structures de gestion, existantes ou à venir, en faveur du dépistage. Il a pour vocation de décrire les procédures à respecter pour mettre en place un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en s'appuyant sur les recommandations de l'ANAES émises en 1998 (2) actualisées en 2002 (3) et complétées en 2004 (28). Ce document n'a pas été publié au journal officiel et n'est donc pas opposable. Par conséquent, il reste pour l'instant un document de travail. L'Alsace et la Martinique devraient pouvoir appliquer ce cahier des charges moyennant des modifications mineures de leur programme actuel ; en revanche cela contraindra le programme isérois à de profonds changements (notamment en ce qui concerne la population cible et la périodicité du dépistage). Le mandat de ces groupes techniques a pris fin le 31 décembre 2005. Depuis, c'est l'Institut National du Cancer (INCa), créé par la Loi du 9 août 2004 (9), qui doit reprendre la réflexion menée par les groupes techniques. Dans cet objectif, l'INCa a mis en place au deuxième semestre 2006 un groupe de travail afin de faire un rapport sur la situation du dépistage du cancer du col utérin en France (données épidémiologiques, infrastructures disponibles, annuaire des acteurs et répertoire des projets engagés). Cet état des lieux servira de base et d'argumentaire pour la définition d'une stratégie nationale sur le dépistage du cancer du col de l'utérus.

1.5.2 Vaccins anti-HPV

Deux vaccins anti-HPV expérimentaux sont en cours d'essais en phase 3. Ils comportent les génotypes 16 et 18 (Cervarix®, développé par GSK) et l'un des vaccins (Gardasil®, développé par MERCK) inclut également les types 6 et 11, à l'origine des condylomes acuminés chez l'homme et la femme. Ils pourraient prévenir environ 70% des cancers du col utérin. D'après le laboratoire fabricant le Cervarix®, l'adjuvant du vaccin permettrait

des réactions croisées avec d'autres génotypes oncogènes. Si cette hypothèse se confirme, il permettrait alors de prévenir environ 90% des cancers du col utérin.

Ces vaccins paraissent être une solution intéressante de prévention primaire (à un stade plus précoce que le dépistage puisque la vaccination permet d'éviter l'apparition de lésion précancéreuse, tandis que le dépistage permet de détecter les lésions précancéreuses), mais de nombreuses questions restent en suspend. A quel âge vacciner? Quelle sera l'efficacité du vaccin et sa durée? Vont-ils provoquer une augmentation des cancers liés aux autres HPV oncogènes (pression de sélection)? Faut-il vacciner les femmes ayant déjà été exposées aux HPV? Pourra-t-on toucher les femmes qui aujourd'hui ne réalisent pas de frottis? Les experts et les autorités travaillent sur ces questions. Des recommandations et une étude médico-économique sont attendues en 2007.

A ce jour, ces vaccins ne remettent pas en cause le dépistage (prévention primaire et/ou secondaire). En effet, ils ne protègent pas contre 30% des cancers (génotypes autres que 16 et 18) et ne protégeront les femmes susceptibles de développer un cancer que dans 1 à 2 décennies.

Les États-unis viennent d'autoriser la commercialisation du Gardasil® pour les femmes de 11 à 26 ans (le schéma vaccinal comprend 3 injections : M0, M2 et M8). En France, il pourrait recevoir une autorisation de mise sur le marché avant la fin 2006. Le coût total de la vaccination devrait être d'environ 300 euros par femme ; nous ne savons pas encore si ce vaccin sera remboursé en France.

2 Matériel et méthode

L'objet de ce mémoire est la mise en place de la première évaluation conjointe des programmes de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. L'objectif de cette expérimentation est de tester la faisabilité (et les modalités) de l'évaluation et de valider les indicateurs proposés par le cahier des charges. Après la phase expérimentale, cette méthode devrait permettre de construire des indicateurs de pilotage en routine pour évaluer les programmes. Cette forme d'évaluation sera d'autant plus intéressante que le nombre de programmes sera important et que leur organisation sera homogène ; elle sera particulièrement pertinente en cas de mise en place d'un programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus basé sur un cahier des charges commun. Cette première évaluation a été confiée à l'InVS qui possède une expérience en la matière, puisqu'il évalue en routine, sur la base d'indicateurs de pilotage, le dépistage organisé du cancer du sein.

2.1 Mise en place de l'évaluation

2.1.1 Rédaction d'un protocole

Le protocole était destiné aux structures de gestion participant à l'évaluation. Il présente le contexte, les objectifs, définit la population et la période d'étude puis la méthodologie adoptée pour extraire les données et construire les indicateurs.

A) Population et période d'étude

L'évaluation a été réalisée sur la dernière campagne complète de dépistage dans les 3 structures de gestion organisant en 2006 le dépistage du cancer du col de l'utérus : l'Isère, l'Alsace (Bas Rhin et Haut Rhin) et la Martinique. En Martinique et en Alsace cette période couvre 3 années. En Isère, où les femmes sont invitées tous les 2 ans, cette période couvre 2 années. La population d'étude a été constituée à partir d'une extraction des bases de données des 3 structures de gestions. Cette population d'étude est différente selon le département en termes de tranches d'âge et de période d'étude compte tenu de l'hétérogénéité des programmes :

- en Isère, elle correspond aux femmes de 50 à 74 ans ayant été invitées à effectuer un frottis cervico-utérin entre le 01/01/2002 et le 31/12/2003 (2 années) ;
- en Martinique, elle correspond aux femmes de 20 à 65 ans ayant été invitées à effectuer un frottis cervico-utérin entre le 01/04/2002 et le 31/03/2005 (3 années) ;
- en Alsace, dans les deux départements, elle correspond aux femmes de 25 à 65 ans présentes dans la base de données entre le 01/01/2003 et le 31/12/2005 (3 années).

N.B. : Le programme de dépistage du Doubs (arrêté fin 2004) n'a pas été retenu pour l'évaluation car leur base de données est inexploitable à ce jour.

B) Sélection des variables à recueillir et élaboration d'un format d'extraction

Pour construire chaque indicateur préconisé par le cahier des charges, nous avons identifié les variables à extraire du système d'information des structures de gestion. Puis nous avons élaboré un format d'extraction (annexe 7) qui recense pour chaque variable, son nom, sa description, sa position, son format, ses valeurs possibles. L'objectif de ce format d'extraction est d'obtenir une base de données ne contenant que les variables nécessaires à la construction des indicateurs et dans un format identique d'une structure de gestion à l'autre.

Exemple de variable du format d'extraction :

VARIABLE 11 : Qualité du dernier frottis cervico-utérin de dépistage
NOM DE LA VARIABLE : q_dfcu
DESCRIPTION : Indiquer la qualité du dernier frottis cervico-utérin de dépistage
TAILLE : 1 caractère numérique
CODES : 0 = pas de frottis cervico-utérin
 1 = frottis cervico-utérin satisfaisant pour évaluation n'ayant pas nécessité de refaire l'examen
 2 = frottis cervico-utérin non satisfaisant pour évaluation ayant nécessité de refaire l'examen
 9 = inconnu

N.B. : Il n'a pas été nécessaire d'obtenir une autorisation de la CNIL car les données de l'extraction pour l'évaluation sont anonymes et ne contiennent aucun élément permettant d'identifier les femmes.

2.1.2 Extraction des données

Les structures de gestion ont été invitées à effectuer une extraction de données individuelles anonymisées à partir de leur système d'information sur la base du format d'extraction. Ce travail a été réalisé par un informaticien de la structure de gestion ou un prestataires de services informatiques. Il a consisté à écrire des requêtes informatiques (programmation informatique) afin d'extraire du système d'information de la structure de gestion les variables demandées ainsi que de les mettre à la place et au format souhaités. Cette étape demande une grande rigueur et nécessite souvent plusieurs tentatives et corrections avant d'obtenir une extraction "propre" et fiable. Les données ont ensuite été envoyées à l'InVS pour analyse.

N.B. : Afin de réaliser cette extraction de données, les structures de gestion ont reçu un financement de la Ligue contre le Cancer.

2.1.3 Contrôle de cohérence

La première étape de l'analyse des données a été consacrée aux contrôles de cohérence sur l'extraction des données (cohérence des dates, des variables entre elles, etc.). En fonction des résultats de ces contrôles, des remarques ont été transmises aux structures de gestion afin de comprendre les incohérences, de corriger la requête informatique d'extraction de données au sein de la structure de gestion ou de corriger directement les données dans l'extraction des données au sein de l'InVS. Nous avons utilisé le logiciel SAS® (version 8).

2.2 Les indicateurs d'évaluation du programme

Les indicateurs d'évaluation ont été construits à l'InVS à partir des extractions de données avec le logiciel SAS® (version 8). Par convention, un taux est rapporté à une population de femmes (Insee, invitées ou dépistées), un pourcentage est rapporté à un nombre de frottis (nombre total ou nombre de frottis anormaux selon les cas).

Il est prévu de construire quatre catégories d'indicateurs, des indicateurs d'impact du programme, des indicateurs de qualité du programme, des indicateurs d'efficacité du programme et enfin des indicateurs de suivi.

Les indicateurs d'impact (ou de participation) permettent de vérifier que toute la population cible a été invitée et qu'une grande majorité a été dépistée ; les indicateurs de qualité permettent d'évaluer la qualité des tests et du programme ; les indicateurs d'efficacité sont des marqueurs indirects de la mortalité ; les indicateurs de suivi des femmes permettent de repérer d'éventuels dysfonctionnements du programme de dépistage.

2.2.1 Indicateurs d'impact

A) Taux de participation Insee et taux de participation invitées

Taux de participation Insee =	$\frac{\text{Nb de femmes de la tranche d'âge du dépistage ayant fait au moins un frottis (\#) en 2 ou 3ans}}{\text{Nombre de femmes de la population cible (Insee)}}$
-------------------------------	--

Taux de participation Invitées =	$\frac{\text{Nb de femmes de la tranche d'âge du dépistage ayant fait au moins un frottis (\#) en 2 ou 3ans}}{\text{Nombre de femmes invitées}}$
----------------------------------	--

(#) Frottis réalisé dans le cadre du dépistage organisé uniquement.

Les taux de participation permettent de mesurer l'adhésion de la population à un programme de santé. Ils ne concernent ici que l'Isère et la Martinique. En effet ces taux n'ont de signification que si toutes les femmes de la tranche d'âge ciblée par le programme sont invitées et s'il est possible d'identifier les frottis réalisés dans le cadre du dépistage organisé (c'est notamment le cas lorsque les invitations sont accompagnées d'un bon de prise en charge). L'Alsace ne remplit pas ces deux conditions. En Alsace le seul indicateur d'impact pertinent est le taux de couverture.

Les taux de participation seront confrontés aux objectifs du plan cancer et aux taux de participation des autres dépistages.

B) Taux de couverture

Taux de couverture sur 3 ans =	$\frac{\text{Nb de femmes de la tranche d'âge du dépistage ayant fait au moins un frottis (*) en 3ans}}{\text{Nombre de femmes de la population cible (Insee)}}$
--------------------------------	--

** Frottis de dépistage organisé et frottis de dépistage individuel.*

Cet indicateur ne concernera pas l'Isère qui ne possède pas de donnée sur les frottis réalisés en dehors du programme de dépistage organisé. Le taux de couverture sera comparé au taux de couverture sur l'ensemble du territoire et aux objectifs du plan cancer.

2.2.2 Indicateurs de qualité

A) Frottis non satisfaisants (%)

Frottis non satisfaisants (%) =	$\frac{\text{Nombre de frottis de dépistage non satisfaisant pour l'évaluation}}{\text{Nombre total de frottis de dépistage}}$
---------------------------------	--

Dans les départements où l'information est disponible (Martinique) cet indicateur pourra être calculé pour les frottis de dépistage organisé et pour ceux réalisés dans le cadre d'un dépistage individuel.

Cet indicateur sera comparé aux références européennes, il permet d'évaluer la qualité du prélèvement.

B) Taux de frottis anormaux et pourcentage des différentes anomalies

Taux de frottis anormaux =	$\frac{\text{Nombre de frottis anormaux *}}{\text{Nb de femmes ayant fait au moins un frottis sur la période d'étude}}$
----------------------------	---

**Est considéré comme frottis anormal toute anomalie supérieure ou égale à ASC-US pour les lésions malpighienne (ASC-H, LSIL, HSIL, carcinome épidermoïde) ou supérieure ou égale à AGC pour les lésions glandulaires (AIS, adénocarcinome invasif).*

Pour chaque type d'anomalie cytologique (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, carcinome épidermoïde, AGC, AIS, adénocarcinome invasif) on calculera :

Frottis anormaux par type (%) =	$\frac{\text{Nombre de frottis anormaux (par type d'anomalie)}}{\text{Nombre total de frottis}}$
---------------------------------	--

Par exemple pour les ASC-US, on calculera :

Frottis ASC-US (%) =	$\frac{\text{Nombre de frottis ASC-US}}{\text{Nombre total de frottis}}$
----------------------	--

Ces indicateurs évaluent la qualité de l'analyse anatomo-cytopathologique et du prélèvement.

C) Faux positifs (%)

Faux positif (%) =	$\frac{\text{Nombre de frottis innocenté par un examen diagnostic}}{\text{Nombre total de frottis anormaux}}$
--------------------	---

Les calculs de ce pourcentage de faux positifs seront réalisés de deux façons : 1) en ne considérant comme examen diagnostique ayant innocenté le frottis que les histologies négatives ; 2) en considérant également les colposcopies non suivies de biopsies (uniquement pour les frottis LSIL) et les tests HPV négatifs (uniquement pour les frottis ASC-US).

Cet indicateur évalue la qualité de l'analyse anatomo-cytopathologique.

D) Concordance cyto-histologique

Pour chaque type d'anomalie cytologique (ASC-H, LSIL, HSIL, carcinome épidermoïde, AGC, AIS, adénocarcinome invasif) on calculera le pourcentage d'anomalie histologique (CIN1, CIN2, CIN3, carcinome épidermoïde, AIS, adénocarcinome invasif). Les calculs seront réalisés de deux façons. L'un ne tenant compte que des histologies réalisées, l'autre tenant compte également des colposcopies ayant innocenté le frottis. Les colposcopies normales sans biopsies seront alors considérées comme des histologies négatives.

Pour les frottis de type ASC-US, la concordance cyto-histologique ne peut pas être étudiée car la conduite à tenir comporte trois choix possibles dont un seul est l'histologie (colposcopie / biopsie).

2.2.3 Indicateurs d'efficacité

Les indicateurs d'efficacité du programme sont les taux de dépistage de lésions précancéreuses et cancéreuses, indicateurs indirects de la mortalité.

A) Taux de cancers invasifs

Taux de cancers invasifs =	$\frac{\text{Nombre de cancers invasifs (à partir de micro-invasifs)}}{\text{Nombre de femmes ayant fait au moins un frottis sur la période d'étude}}$
----------------------------	--

B) Taux de lésions histologiques

On calculera les taux de lésions histologiques (CIN2, CIN3, carcinome épidermoïde, AIS, adénocarcinomes invasifs).

Pour les CIN2 par exemple, on calculera :

Taux de CIN2 =	$\frac{\text{Nombre de CIN2}}{\text{Nombre de femmes ayant fait au moins un frottis sur la période d'étude}}$
----------------	---

2.2.4 Indicateurs de suivi

Les indicateurs de suivi permettent de repérer d'éventuels dysfonctionnements du programme de dépistage.

Perdus de vue (%)=	$\frac{\text{Nombre de femmes ayant un frottis anormal, sans suivi et sans nouvelles après 1 an de relance}}{\text{Nombre de frottis anormaux}}$
--------------------	--

On calculera également le délai médian entre deux frottis de dépistage, le pourcentage de colposcopies seules positives non suivies d'une histologie et le pourcentage de frottis ASC-H, HSIL ou AGC non suivis d'une colposcopie-biopsie.

3 Résultats: les indicateurs de l'évaluation

Remarque

A l'heure où nous écrivons ces lignes, seuls le Bas-Rhin, le Haut-Rhin et l'Isère ont été en mesure de nous fournir les données nécessaires à la construction des indicateurs d'évaluation du cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.

Les indicateurs de la structure de gestion martiniquaise ne sont donc pas présentés dans ce mémoire.

Les résultats présentés, sont issus de la première extraction réalisée par les structures de gestion. Ces premières versions comprennent des incohérences (quasi inévitables lors d'un tel travail). Nous en avons fait part aux structures de gestion qui doivent effectuer les corrections adéquates afin de fournir une nouvelle extraction propre et fiable sur laquelle l'InVS retravaillera afin de publier des résultats définitifs. L'interprétation des résultats à venir devra impérativement tenir compte de ce point.

Enfin, il faut rappeler que les résultats ne peuvent être interprétés sans tenir compte de l'organisation de chaque structure de gestion concernant la population cible, le mode d'invitation et de recueil d'informations. C'est pourquoi il sera le plus souvent impossible, ou tout du moins hasardeux, de comparer les indicateurs de l'Isère aux deux départements alsaciens (Bas-Rhin et Haut-Rhin) ; en revanche il paraît légitime de comparer ces deux derniers départements dont le dépistage du cancer du col de l'utérus est organisé par une même structure de gestion (l'association Eve) et dont la principale différence est l'ancienneté de leur programme (Bas-Rhin : 1994, Haut-Rhin : 2001).

Note sur la terminologie

Le frottis est un examen cytologique, la biopsie un examen histologique.

La terminologie utilisée pour les types d'anomalies cytologiques (frottis) est issue du Système de Bethesda 2001 : 1. les atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) qui correspondent à des anomalies mal définies des cellules superficielles, 2. les atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (ASC-H) correspondant à des anomalies mal définies des cellules basales, 3. les lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (LSIL) qui sont caractérisées par la présence de koilocytes (cellules pathognomoniques des infections à HPV) et qui régressent spontanément dans la moitié des cas, 4. les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (HSIL) qui sont caractérisées par des anomalies nucléaires marquées des cellules basales et qui sont des lésions précancéreuses directes, 5. les cancers des cellules malpighiennes (carcinomes), 6. les atypies des cellules glandulaires (ASC), 7. les cancers non invasifs des cellules glandulaires (adénocarcinome in situ ou AIS) et les cancers invasifs des cellules glandulaires (adénocarcinome invasif).

Suite à un frottis anormal un nouveau test doit être réalisé (frottis de contrôle et/ou test HPV et/ou un test diagnostic : coloscopie et/ou biopsie). En cas de biopsie, nous disposerons alors d'un résultat histologique qui peut être : une néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 à 3 selon la sévérité qui touche les cellules malpighiennes (CIN 1, CIN 2 et CIN 3), un cancer invasif des cellules malpighiennes (carcinome), un cancer non invasif des cellules glandulaires (adénocarcinome in situ ou AIS) ou un cancer invasif des cellules glandulaires (adénocarcinome invasif).

3.1 Description de la population d'étude

La population cible a été définie pour chaque département (tableau 5) : femmes de 50 à 74 ans en Isère ; femmes de 25 à 65 ans en Alsace. En Isère, l'effectif moyen a été calculé en effectuant la moyenne des effectifs estimés de femmes de 50 à 74 ans pendant les 2 années de la période d'étude (2001 et 2002). En Alsace, l'effectif moyen a été calculé en effectuant la moyenne des effectifs estimés de femmes de 25 à 65 ans pendant les 3 années de la période d'étude (2003, 2004 et 2005). Ces calculs s'appuient sur les estimations localisées de population (ELP) de l'Insee (Institut National de la Statistique et des Études Économiques).

Tableau 5 : Effectif Insee moyen de la population cible par département et par classe d'âge

	Effectif par dalle d'âge										Total
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-65	66-74	
Isère	NA	NA	NA	NA	NA	NA	38 562	31 006	28 846	41 499	139 913
Bas-Rhin	NA	35 854	40 106	40 645	39 926	38 631	35 935	27 473	27 697	NA	286 267
Haut-Rhin	NA	21 406	26 518	27 503	27 485	26 862	25 502	19 700	19 464	NA	194 439

Période d'étude : Isère 01/2002 à 12/2003, Alsace 01/2003 à 12/2005

NA=Non applicable

Notre travail a ensuite porté sur l'extraction des bases de données des structures de gestion. Nous avons tout d'abord dénombré les femmes ayant effectué un frottis cervico-utérin de dépistage par département et par classe d'âge (tableau 6), puis nous avons "construit" les indicateurs

Tableau 6 : Nombre total de femmes ayant réalisé un frottis cervico-utérin de dépistage pendant la période d'étude par département et par classe d'âge

Département	Effectif par dalle d'âge										Total
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-65	66-74	
Isère	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6 610	3 598	4 165	6 061	20 434
Bas-Rhin	NA	28 045	31 002	30 125	29 630	27 323	24 297	17 780	15 025	NA	203 227
Haut-Rhin	NA	16 845	20 036	20 147	19 757	18 517	16 361	12 099	9 496	NA	133 258

Période d'étude : Isère 01/2002 à 12/2003, Alsace 01/2003 à 12/2005

NA=Non applicable

3.2 Indicateurs d'impact

3.2.1 Taux de participation

Le taux de participation (tableau 7) ne peut être calculé qu'en Isère (et en Martinique) car en Alsace il n'est pas possible de faire la différence entre un frottis réalisé dans le cadre du dépistage individuel et un frottis réalisé dans le cadre du dépistage organisé (il n'y a pas de bon de prise en charge comme en Isère).

En Isère, le taux de participation Insee est probablement sous-estimé suite à des problèmes d'extraction. Plus de 3000 femmes ont dû être exclues de notre analyse en raison d'erreurs sur la date du dernier frottis. Par ailleurs, nous ne pouvons calculer le taux de participation de femmes invitées car nous ne disposons pas encore du nombre de femmes invitées par tranche d'âge pendant la période d'étude.

Tableau 7 : Taux de participation Insee sur 2 ans au dépistage organisé du cancer du col utérin par département et par classe d'âge

	Classe d'âge										Total
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-65	66-74	
Isère (N=139 913)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	17.1%	11.6%	14.4%	14.6%	14.6% (20 434)

Période d'étude : Isère 01/2002 à 12/2003

NA=Non applicable

3.2.2 Taux de couverture

Le taux de couverture (tableau 8) est l'indicateur d'impact pertinent en Alsace. Dans les deux départements le taux de couverture est élevé chez les femmes les plus jeunes puis décroît progressivement. On observe un premier infléchissement à 50 ans puis un second très net à 60 ans. En Isère, la structure de gestion ne recueille pas les données sur les femmes participant au dépistage individuel ce qui ne permet pas de calculer un taux de couverture.

Tableau 8 : Taux de couverture par frottis cervico-utérin de dépistage sur 3 ans par département et par classe d'âge

Effectif Insee moyen de la population dble	Classe d'âge										Total
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-65	66-74	
Bas-Rhin (N=286 267)	NA	78.2 %	77.3 %	74.1 %	74.2 %	70.7 %	67.6 %	64.7 %	54.2 %	NA	71.0% (203 227)
Haut-Rhin (N=194 439)	NA	78.7 %	75.6 %	73.3 %	71.9 %	68.9 %	64.2 %	61.4 %	48.8 %	NA	68.5% (133 258)

Période d'étude : Alsace 01/2003 à 12/2005

NA=Non applicable

3.3 Indicateurs de qualité

3.3.1 Frottis non satisfaisants (%)

Le pourcentage de frottis non satisfaisant (tableau 9) n'a pu être calculé qu'en Alsace. En Isère, l'information n'est pas recueillie. Cet indicateur évalue la qualité du prélèvement et de l'analyse anatomo-cytopathologique. Les contrôles effectués sur l'extraction des données ont révélé quelques incohérences qui ont été prises en compte pour le calcul de cet indicateur. La structure de gestion alsacienne a été prévenue et doit faire les modifications nécessaires pour les futures extractions.

Tableau 9 : Pourcentage de frottis non satisfaisants par département et par classe d'âge

Nombre total de frottis de dépistage par département	Classe d'âge										Total
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-65	66-74	
Bas-Rhin (N=285 864)	NA	0.37 %	0.27 %	0.29 %	0.30 %	0.27 %	0.27 %	0.25 %	0.18 %	NA	0,28 % (790)
Haut-Rhin (N=163 223)	NA	0.37 %	0.35 %	0.36 %	0.30 %	0.34 %	0.30 %	0.33 %	0.26 %	NA	0,33 % (536)

Période d'étude : Alsace 01/2003 à 12/2005

NA=Non applicable

3.3.2 Taux de frottis anormaux

Parmi les femmes dépistées et présentes dans la base de données des structures de gestion, il y avait 1,18 % de frottis anormaux en Isère, 4,06 % dans le Bas-Rhin et 3,64 % dans le Haut-Rhin (tableau 10). Le taux d'anomalie est maximal entre 25 et 55 ans puis diminue progressivement.

Tableau 10 : Taux de frottis anormaux par département et par classe d'âge

Nombre de femmes dépistées par département	Classe d'âge										Total % (N)
	20-24 % (N)	25-29 % (N)	30-34 % (N)	35-39 % (N)	40-44 % (N)	45-49 % (N)	50-54 % (N)	55-59 % (N)	60-65 % (N)	66-74 % (N)	
Isère (N=20434)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.80 % (119)	0.89 % (32)	1.08 % (45)	0.74 % (45)	1.18 % (241)
Bas-Rhin (N=203 227)	NA	5.09 % (1427)	5.57 % (1728)	4.93 % (1486)	4.57 % (1354)	3.84 % (1050)	2.79 % (677)	1.87 % (332)	1.32 % (198)	NA	4.06 % (8252)
Haut-Rhin (N=133 258)	NA	3.58 % (603)	4.13 % (828)	3.94 % (794)	4.20 % (829)	4.24 % (785)	3.59 % (587)	2.20 % (269)	1.71 % (162)	NA	3.64 % (4857)

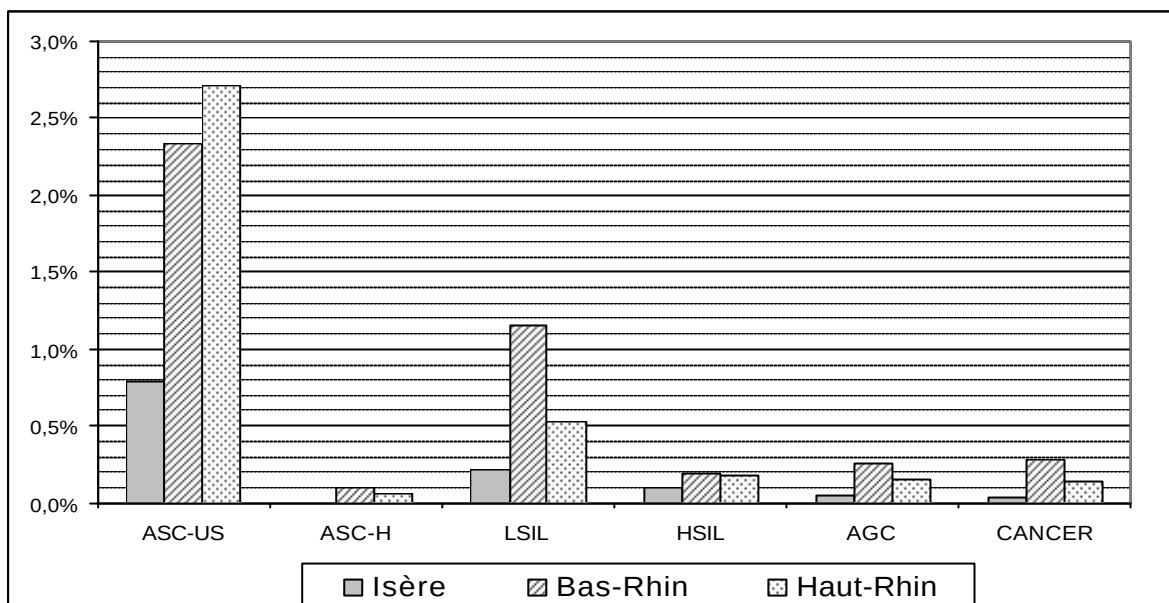
Période d'étude : Isère 01/2002 à 12/2003, Alsace 01/2003 à 12/2005

NA=Non applicable

ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; **ASC-H** : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade ; **LSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ; **HSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ; **AGC** : atypies des cellules glandulaires ; **AIS** : adénocarcinome in situ.

Le taux de frottis anormaux par type d'anomalie cytologique, par département et par classe d'âge est disponible en annexe 8. La répartition des différents types d'anomalies étudiées en pourcentage par rapport au nombre total de femmes dépistées par département est détaillée sur la figure 4.

Figure 4 : Pourcentage d'anomalies cytologiques par département



ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; **ASC-H** : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade ; **LSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ; **HSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ; **AGC** : atypies des cellules glandulaires . Les cancers regroupent les carcinomes, les AIS (adénocarcinomes in situ) et les adénocarcinomes invasifs.

3.3.3 Faux positifs (%)

Les faux positifs sont les patientes qui ont eu un test de dépistage (frottis) anormal suivi d'un test diagnostique normal. Cet indicateur qui évalue la spécificité du test de dépistage a été calculé de 3 façons différentes :

- nous n'avons retenu comme test diagnostique susceptible d'innocenter un frottis anormal que l'histologie lorsqu'elle ne montre pas d'anomalie (tableau 11). En Isère nous disposons d'un résultat histologique pour 66 femmes sur les 241 ayant eu un frottis anormal (27 %) et 44 sont normaux (66,67 % de faux positifs) ; dans le Bas-Rhin nous disposons d'un résultat histologique pour 1 566 femmes sur les 8 252 ayant eu un frottis anormal (19 %) et 399 sont normaux (25,48 % de faux positifs) ; dans le Haut-Rhin nous disposons d'un résultat histologique pour 1 066 femmes sur les 4 857 ayant eu un frottis anormal (22 %) et 373 sont normaux (34,99 % de faux positifs) ;
- les résultats des 2 autres méthodes de calcul de cet indicateur sont disponibles et expliquées en annexe 9.

Tableau 11 : Pourcentage de faux positifs (frottis anormaux innocentés par l'histologie) par département et par classe d'âge

Nombre de frottis anormaux suivis d'un examen histologique	Classe d'âge										Total % (N)
	20-24 % (N)	25-29 % (N)	30-34 % (N)	35-39 % (N)	40-44 % (N)	45-49 % (N)	50-54 % (N)	55-59 % (N)	60-65 % (N)	66-74 % (N)	
Isère (N=66 sur 241)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	68.57% (24)	83.33% (5)	53.85% (7)	66.67% (8)	66.67 % (44)
Bas-Rhin (N=1 566 sur 8 252)	NA	16.10% (38)	21.76% (79)	22.22% (66)	27.11% (74)	36.60% (71)	33.61% (40)	33.33% (18)	43.33% (13)	NA	25.48 % (399)
Haut-Rhin (N=1 066 sur 4 857)	NA	27.27% (39)	24.06% (51)	29.95% (59)	34.34% (57)	40.70% (70)	58.76% (57)	56.00% (28)	41.38% (12)	NA	34.99 % (373)

Période d'étude : Isère 01/2002 à 12/2003, Alsace 01/2003 à 12/2005

NA=Non applicable

3.3.4 Concordance cyto-histologique

Le dernier indicateur de qualité retenu par le cahier des charges est la concordance cyto-histologique (tableau 12). Pour chaque type d'anomalie cytologique (frottis) on observe la répartition des anomalies histologiques (biopsie). Pour les frottis de type ASC-US, la concordance cyto-histologique ne peut pas être étudiée car la conduite à tenir comporte trois choix possibles dont un seul est l'histologie (biopsie). Cet indicateur évalue la qualité (spécificité) de l'analyse anatomo-cytopathologique du frottis cervico-utérin. Une deuxième méthode de calcul de cet indicateur est présentée en annexe 10.

Tableau 12 : Concordance cyto-histologique : résultat histologique suite à un frottis cervico-utérin anormal (hors ASC-US) par département

Anomalie cytologique (frottis)	Nombre de frottis anormaux suivi d'une histologie	Anomalie Histologique							Total % (N)
		Pas d'anomalie % (N)	CIN1 % (N)	CIN2 % (N)	CIN3 % (N)	Carcinome % (N)	AIS % (N)	Adéno-carcinome invasif % (N)	
ASC-H	Isère (N=0)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bas-Rhin (N=88)	28.41% (25)	23.86% (21)	15.91% (14)	29.55% (26)	2.27% (2)	0	0	100% (88)
	Haut-Rhin (N=50)	36.00% (18)	24.00% (12)	8.00% (4)	22.00% (11)	6.00% (3)	2.00% (1)	2.00% (1)	100% (50)
LSIL	Isère (N=19)	73.68% (14)	26.32% (5)	0	0	0	0	0	100% (19)
	Bas-Rhin (N=685)	23.36% (160)	57.52% (394)	11.24% (77)	7.59% (52)	0.29% (2)	0	0	100% (685)
	Haut-Rhin (N=320)	22.50% (72)	50.94% (163)	12.50% (40)	12.81% (41)	0.94% (3)	0	0.31% (1)	100% (320)
HSIL	Isère (N=16)	31.25% (5)	0	12.50% (2)	50.00% (8)	0	0	6.25% (1)	100% (16)
	Bas-Rhin (N=294)	5.78% (17)	10.88% (32)	25.17% (74)	53.06% (156)	4.08% (12)	0.68% (2)	0.34% (1)	100% (294)
	Haut-Rhin (N=183)	8.74% (16)	13.66% (25)	14.75% (27)	54.10% (99)	6.01% (11)	2.73% (5)	0	100% (183)
Carcinome	Isère (N=2)	50.00% (1)	0	0	50.00% (1)	0	0	0	100% (2)
	Bas-Rhin (N=1)	0	0	0	0	100.00% (1)	0	0	100% (1)
	Haut-Rhin (N=6)	0	0	0	0	100.00% (6)	0	0	100% (6)
AGC	Isère (N=3)	100.00% (3)	0	0	0	0	0	0	100% (3)
	Bas-Rhin (N=83)	68.67% (57)	12.05% (10)	4.82% (4)	8.43% (7)	3.61% (3)	1.20% (1)	1.20% (1)	100% (83)
	Haut-Rhin (N=55)	60.00% (33)	12.73% (7)	1.82% (1)	20.00% (11)	0	1.82% (1)	3.64% (2)	100% (55)
AIS	Isère (N=0)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bas-Rhin (N=10)	40.00% (4)	10.00% (1)	0	40.00% (4)	0	0	10.00% (1)	100% (10)
	Haut-Rhin (N=2)	0	50.00% (1)	0	50.00% (1)	0	0	0	100% (2)
Adéno-carcinome	Isère (N=0)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bas-Rhin (N=9)	22.22% (2)	0	0	22.22% (2)	0	11.11% (1)	44.44% (4)	100% (9)
	Haut-Rhin (N=2)	50.00% (1)	0	0	0	0	50.00% (1)	0	100% (2)
Cancer sans précision	Isère (N=0)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bas-Rhin (N=7)	0	14.29% (1)	0	28.57% (2)	28.57% (2)	14.29% (1)	14.29% (1)	100% (7)
	Haut-Rhin (N=12)	0	0	8.33% (1)	33.33% (4)	33.33% (4)	0	25.00% (3)	100% (12)
TOTAL	Isère (N=40)	57.50% (23)	12.50% (5)	5.00% (2)	22.50% (9)	(0)	(0)	2.50% (1)	100% (40)
	Bas-Rhin (N=1177)	22.51% (265)	39.00% (459)	14.36% (169)	21.16% (249)	1.87% (22)	0.42% (5)	0.68% (8)	100% (1177)
	Haut-Rhin (N=630)	22.22% (140)	33.02% (208)	11.59% (73)	26.51% (167)	4.29% (27)	1.27% (8)	1.11% (7)	100% (630)

Période d'étude : Isère 01/2002 à 12/2003, Alsace 01/2003 à 12/2005

ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; **ASC-H** : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade ; **LSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ; **HSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ; **AGC** : atypies des cellules glandulaires ; **AIS** : adénocarcinome in situ. **CIN 1, 2 ou 3** : néoplasie intracervicale de grade 1, 2 ou 3.

3.4 Indicateurs d'efficacité

3.4.1 Taux de cancers invasifs

Ce premier indicateur d'efficacité calcule le nombre de cancers dépistés parmi l'ensemble des frottis de dépistage sur la période d'étude (tableau 13). Il évalue un des objectifs secondaires des programmes de dépistage : dépister des cancers (l'objectif principal est la baisse de mortalité).

Tableau 13 : Taux de cancers invasifs par département

Nombre total de femmes dépistées par département	Nombre de Cancers Invasifs dépistés	Taux de cancers invasifs
Isère (N=20 434)	5	24.5/100 000
Bas-Rhin (N=203 227)	32	15.7/100 000
Haut-Rhin (N=133 258)	41	30.8/100 000

Période d'étude : Isère 01/2002 à 12/2003, Alsace 01/2003 à 12/2005

3.4.2 Taux de lésions histologiques

On calcule également le taux de lésions histologiques (tableau 14) parmi les femmes dépistées pendant la période d'étude.

Tableau 14 : Taux de lésions histologiques par département

Nombre total de femmes dépistées par département	CIN 2 (N)	CIN 3 (N)	Carcinome invasif (N)	AIS (N)	Adéno-carcinome invasif (N)	Total (N)
Isère (N=20 434)	(3) 14,7/100 000	(11) 53,8/100 000	0	0	(2) 9,8/100 000	(16) 78,3/100 000
Bas-Rhin (N=203 227)	(194) 95,5/100 000	(274) 134,8/100 000	(22) 10,8/100 000	(5) 2,5/100 000	(10) 4,9/100 000	(505) 248,5/100 000
Haut-Rhin (N=133 258)	(96) 72,0/100 000	(197) 147,8/100 000	(33) 24,8/100 000	(9) 6,7/100 000	(8) 6,0/100 000	(343) 257,4/100 000

Période d'étude : Isère 01/2002 à 12/2003, Alsace 01/2003 à 12/2005

CIN 1, 2 ou 3 : néoplasie intra-cervicale de grade 1, 2 ou 3. AIS : adénocarcinome in situ.

3.5 Indicateurs de suivi

Le pourcentage de femmes perdues de vue n'a pas été calculé en raison d'un codage de cette variable peu fiable dans les extractions. En Isère, il y a une notion d'antécédent de frottis pour 3044 femmes (14,9 %) ; 175 154 dans le Bas-Rhin (86 %) et 93 816 dans le Haut-Rhin (70,4 %). Le délai médian entre deux frottis chez ces femmes est de 51 mois (soit plus de 4 ans) en Isère (Q1=40 ; Q3=67), 22 mois dans le Bas-Rhin (Q1=14 ; Q3=31) et 20 mois dans le Haut-Rhin (Q1=14 ; Q3=26). Les colposcopies présentant une anomalie sans réalisation d'une biopsie (colposcopie positive sans biopsie) étaient au nombre de 265 dans le Bas-Rhin et 137 dans le Haut-Rhin (les données iséroises ne nous ont pas permis de calculer cet indicateur). Le taux de frottis anormaux (ASC-H, HSIL et AGC) non suivis d'un examen histologique est présenté en annexe 11.

4 Discussion et préconisations

La première évaluation des initiatives locales de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus est une expérimentation. L'objectif était de tester la faisabilité (et les modalités) de l'évaluation et de valider les indicateurs. Cette expérimentation n'est pas achevée : l'extraction des données martiniquaises n'a pas encore été réalisée, les corrections sur les extractions alsaciennes et iséroises sont en cours, la concertation entre l'évaluateur et les structures de gestion sur les résultats n'a pas eu lieu, ... Ce mémoire ne présentera donc pas les conclusions définitives de l'évaluation mais discutera des enseignements tirés à ce stade de l'expérimentation.

4.1 L'évaluation : une expérimentation riche en enseignements

4.1.1 La faisabilité de l'évaluation

L'évaluation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus basée sur les indicateurs du cahier des charges du groupe technique national est faisable. Cette expérimentation n'est pas achevée, mais les premiers résultats sont positifs : l'extraction des données des structures de gestion sous un format unique est possible et permet de construire les indicateurs. Cette étape a pris du retard compte tenu des difficultés de mise en œuvre (programmation des requêtes informatiques), du manque de disponibilité des prestataires informatiques, et de la période estivale (vacances) mais ne semble pas poser de problème technique majeur. La Martinique travaille actuellement avec la société Epiconcept afin de réaliser cette extraction.

A ce jour, les extractions dont nous disposons (Alsace et Isère) présentent quelques incohérences, ce qui est presque inévitable lors d'une première version d'un tel travail. Une réflexion en partenariat avec les structures de gestion et les informaticiens doit permettre d'améliorer progressivement la qualité de l'extraction, en retravaillant sur les requêtes informatiques, sur le recueil des données à la source (nature de l'information recueillie¹) et sur notre format informatique (il semble que dans de très rares cas il ne soit pas possible de remplir tous les champs du format de façon cohérente). Nous avons transmis le résultat des contrôles de cohérences à l'Alsace et l'Isère ; nous devrions obtenir une version "corrigée" des extractions en septembre. Lorsque nous disposerons

¹ Exemple : il serait nécessaire que l'Isère recueille l'information sur la qualité des frottis afin de pouvoir calculer le taux de frottis non satisfaisants pour l'évaluation.

des extractions définitives, nous recalculerons les indicateurs et nous procéderons à la validation des résultats avec les structures de gestion.

L'objectif, à terme, sera de réaliser cette extraction annuellement, en routine, en réalisant le contrôle de cohérence au sein même de la structure de gestion grâce à des requêtes automatisées¹ (c'est ce qui se passe actuellement pour l'évaluation du dépistage organisé du cancer du sein).

En cas d'extension ou de généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France, l'évaluation pourra se baser sur la méthodologie adoptée lors de cette expérimentation. Cette première évaluation permettra également d'aider les structures de gestion des nouveaux programmes à sélectionner les variables à recueillir afin de pouvoir construire les indicateurs d'évaluation.

Préconisations : à ce stade de l'expérimentation, il est nécessaire d'améliorer les requêtes informatiques afin d'obtenir des extractions de données de meilleure qualité ; la nature des données recueillies par les structures de gestion et le format d'extraction devront être redéfinis en fonction des objectifs de l'évaluation ; Si cette évaluation est reconduite, il faudra automatiser les requêtes informatiques pour réaliser l'extraction et le contrôle de cohérence en routine.

4.1.2 Les indicateurs d'évaluation

Comme nous l'avons déjà précisé, les résultats chiffrés présentés dans ce document ne concernent que l'Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin) et l'Isère et sont issus de la première version de l'extraction réalisée par les structures de gestion. Ces premières versions comprennent quelques incohérences qui ont parfois empêché la construction d'indicateurs ou qui limitent leur interprétation. Par ailleurs, la différence importante entre les programmes ne permet pas toujours de comparer les résultats. La plupart des indicateurs du cahier des charges semblent valides et apportent des informations sur les programmes. Toutefois, cette première évaluation étant une expérimentation, nous recommandons d'interpréter ces résultats avec précaution.

¹ Lors de cette première expérimentation, l'extraction des données a nécessité la mise au point de requêtes informatiques : ce sont des programmes informatiques permettant d'extraire du système de données les variables nécessaires à la construction des indicateurs d'évaluation. Une fois ces requêtes validées (c'est-à-dire, lorsqu'il n'y a pas d'incohérence dans l'extraction de données), elles peuvent être automatisées ; ainsi une même requête permet de réaliser l'extraction chaque année (sans nouvelle programmation informatique).

A) Les indicateurs d'impact

Le taux de participation (tableau 7) est un indicateur pertinent pour évaluer l'adhésion de la population cible au programme de santé, est utilisé pour l'évaluation des campagnes de dépistage organisé des autres cancers. L'Alsace n'invitant pas toute la population et ne pouvant pas identifier le cadre de réalisation des frottis cervico-utérins (dépistage organisé ou dépistage individuel), cet indicateur n'a pu être calculé qu'en Isère. Il semble sous évalué (15,8 %) suite à des erreurs de dates dans l'extraction iséroise. Lors des évaluations internes menées en Isère, le taux de participation était d'environ 20 %, ce qui reste faible, mais permettrait d'atteindre, d'après la structure de gestion (50) un taux de couverture d'environ 68 % chez les femmes invitées. Pour que cet indicateur soit pertinent il faut que la structure de gestion puisse identifier les frottis effectués dans le cadre du dépistage organisé (c'est le cas lorsque les invitations sont accompagnées d'un bon de prise en charge, comme en Isère).

Le taux de couverture (Tableau 8) n'a pu être calculé qu'en Alsace car l'Isère ne recueille pas le résultat des frottis réalisés dans le cadre du dépistage individuel (il devrait pouvoir être calculé en Martinique). Dans les Bas-Rhin (71,0 %), il est légèrement meilleur que dans le Haut-Rhin (68,5 %). Cette différence peut s'expliquer par l'ancienneté du programme bas-rhinois et par l'offre de soin (la démographie des gynécologues dans le Haut-Rhin est moins favorable). En ce qui concerne, la construction de l'indicateur, une proportion de la population Insee (dénominateur) ne fait pas partie de la population cible du dépistage. Pour affiner le taux de couverture réel, on pourrait soustraire du dénominateur les femmes pouvant être exclues du dépistage : femmes ayant un cancer du col ou une lésion précancéreuse (femmes "en suivi"), femmes hystérectomisées, femmes abstinentes. Il est difficile de connaître l'effectif de ces 2 dernières catégories de femmes (la structure de gestion alsacienne travaille sur un projet pour exclure du dépistage, lorsque c'est possible, les femmes hystérectomisées). En revanche, il est possible de connaître l'effectif des femmes en suivi pour frottis anormal. En Alsace, environ 8500 femmes du Bas-Rhin et 3300 femmes du Haut-Rhin sont en suivi. En soustrayant ces femmes du dénominateur on passe à un taux de couverture de 73.2 % et de 69.7 %. Les résultats alsaciens sont assez proches de l'objectif du plan cancer qui est d'atteindre un taux de couverture de 80 %. La couverture est élevée chez les femmes jusqu'à 50 ans puis elle décroît nettement et régulièrement. L'évolution du taux de couverture par tranche d'âge est proche de ce qui est observé sur l'ensemble du territoire tout en restant 15 à 25 % au dessus du taux de couverture national ; les chiffres disponibles du taux de couverture de la population française se basent sur l'échantillon permanent des assurés sociaux (EPAS) de la CnamTS et correspondent à deux périodes de trois années 1995-1997 et 1998-2000. Ils portent sur des femmes de 20 à 69 ans. Le taux de couverture est passé de 51,5 % pour la première période à 53,6 % pour la

seconde. La distribution de la couverture par tranche d'âge montrait des taux supérieurs à 60 % pour la période 1998-2000 chez les femmes de 20 à 49 ans. A partir de 50 ans, la couverture chutait à 48 % pour les femmes de 50 à 59 ans puis à 24 % pour les femmes de 60 à 69 ans. Cette baisse du taux de couverture à partir de 50 ans est généralement attribuée à un espacement ou un arrêt des visites chez le gynécologue à l'âge de la ménopause.

Préconisations : Les taux de participation et de couverture sont des indicateurs d'impact pertinents pour évaluer une campagne de dépistage organisé. Ils doivent être calculés et interprétés en fonction de la stratégie d'organisation du dépistage de chaque programme. Quand ils sont trop faibles, la structure de gestion doit tenter d'améliorer sa stratégie d'invitation et de communication auprès de la population cible. L'Isère doit améliorer l'extraction des données afin de rendre le calcul du taux de participation plus fiable.

B) Les indicateurs de qualité

Le but de ces indicateurs est d'évaluer la qualité du programme de dépistage. Pour qu'un programme soit de qualité, il doit procurer aux femmes y participant un dépistage offrant notamment la meilleure sensibilité (peu de faux négatifs) et la meilleure spécificité possible (peu de faux positifs). Celles-ci peuvent être indirectement évaluées par les indicateurs de qualité suivants.

Le pourcentage de frottis non satisfaisant (Tableau 9) évalue la qualité du prélèvement du frottis et de l'analyse anatomo-cytopathologique. Si cet indicateur est trop élevé, la structure de gestion peut être amenée à organiser des formations pour les préleveurs (gynécologues, médecins généralistes) et/ou les anatomo-cytopathologistes. L'Isère ne recueille pas l'information nécessaire à la construction de cet indicateur. En Alsace les taux de frottis non satisfaisants (environ 0,3 %) sont tout à fait conformes à ce qui est recommandé (les quelques incohérences relevées dans l'extraction ne semblent pas affecter la qualité des données).

Le taux de frottis anormaux (Tableau 10) varie d'un département à l'autre : 4,06 % dans le Bas-Rhin, 3,64 % dans le Haut-Rhin et 1,18 % en Isère. L'étude menée par le Centre de regroupement informatique et statistique de données d'anatomo-cytopathologie en Île-de-France (Crisapif) en 2005 trouvait un taux de frottis anormaux à 3 %. Le taux d'anomalie est faible en Isère. Plusieurs hypothèses peuvent l'expliquer : l'extraction des données n'est pas d'assez bonne qualité pour rendre cet indicateur fiable en Isère ; Les femmes ayant été exclues de la base de données (suite à des incohérences de dates) étaient peut-être, pour la plupart, des femmes ayant un frottis anormal. Nous n'avons pas encore pu vérifier ces hypothèses. Il faudra analyser ce résultat inattendu avec la structure de gestion iséroise.

Le pourcentage des différentes anomalies cytologiques (Figure 4) semble relativement homogène en Alsace en dehors des ASC-US et des LSIL. Les ASC-US sont plus nombreux dans le Haut-Rhin et les LSIL plus nombreux dans le Bas-Rhin. Ces 2 types de lésions cytologiques étant relativement proches, il est probable que cette différence soit attribuable à une utilisation de la classification anatomo-cytopathologique légèrement différente dans les 2 départements. Compte tenu du taux très bas de frottis anormaux, les données iséroises pour cet indicateur ne peuvent pas être comparées.

Le pourcentage de faux positifs (tableau 11, 16 et 17) est un des indicateurs de qualité les plus importants. Un dépistage organisé n'est pas nécessairement bénéfique pour les sujets qui s'y soumettent ; si le pourcentage de faux positifs est élevé, cela signifie qu'un grand nombre d'examens a été réalisé inutilement, entraînant un stress, un surcoût et une possible morbidité : par exemple une conisation¹ suite à un frottis (faussement) positif peut augmenter le risque d'accouchement prématuré pour les grossesses suivantes. Cet indicateur a été calculé selon 3 méthodes : la première considère que, seul un résultat histologique peut innocenter un frottis anormal ; la seconde prend également en compte un test HPV suite à un ASC-US et une colposcopie suite à un LSIL ; la troisième, qui n'était pas prévu dans le protocole prend en compte tous les examens, quels qu'ils soient. Il faut s'interroger sur l'objectif de cet indicateur afin de sélectionner la méthode la plus pertinente. Le but est de connaître la proportion de femmes ayant subi inutilement des examens. On estime que la réalisation d'un examen inutile est d'autant moins acceptable que l'examen est invasif. C'est particulièrement le cas de la colposcopie et de la biopsie. Le test HPV et le frottis de contrôle sont nettement moins invasifs. C'est pourquoi il nous semblerait justifié de conserver la première méthode de calcul et d'en ajouter une seconde qui considèrerait également toute colposcopie négative (et pas le test HPV). En ce qui concerne la valeur du pourcentage de faux positifs, les chiffres isérois sont particulièrement élevés. Cela semble contradictoire avec le taux très bas de frottis anormaux dans ce département. Il s'agit très probablement d'un problème d'extraction. Ce point devra être éclairci avec la structure de gestion et le prestataire informatique. En alsace cet indicateur est cohérent. Les faux positifs sont plus rares dans le Bas-Rhin que dans le Haut-Rhin ce qui est probablement dû à l'ancienneté du programme (ce département est impliqué dans une démarche qualité depuis plus de 10 ans contre moins de 5 ans pour le Haut-Rhin). Enfin, notons que pour que le calcul de cet indicateur soit fiable, il est nécessaire que les structures de gestion puissent obtenir tous les résultats des examens réalisés suite à un frottis anormal : il faut que l'exhaustivité soit optimale. En

¹ Méthode de résection partielle du col de l'utérus à visée diagnostique et/ou thérapeutique.

pratique cela est très difficile, car les conduites à tenir et les parcours de soins sont assez variés. La structure de gestion alsacienne a un projet pour tenter d'automatiser le recueil des résultats histologiques, directement à la source, dans les laboratoires d'anatomo-cytopathologie. Ce projet est en attente de financements.

La concordance cyto-histologique (tableau 12) évalue indirectement la sensibilité et la spécificité du frottis. Si scientifiquement cet indicateur est pertinent, son interprétation semble difficile compte tenu de la dispersion et de la faiblesse des effectifs (pour chaque département un tableau contient 56 cellules). Cet indicateur gagnerait en lisibilité en effectuant des regroupements dans la classification histologique (on pourrait regrouper les CIN2 et les CIN3 par exemple et/ou les AIS et les adénocarcinomes invasifs).

Préconisations : Les indicateurs de qualité proposés par le cahier des charges sont pertinents. La qualité d'extraction doit encore être améliorée afin de les rendre exploitables pour une évaluation en routine. L'indicateur de concordance cyto-histologique gagnerait à être simplifié ; cette simplification devra être réalisée avec l'appui des anatomo-cytopathologistes.

C) Les indicateurs d'efficacité

Les seuls indicateurs d'efficacité qui devraient être retenus en théorie sont le taux de mortalité et le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus. Cependant, l'effet d'un programme de dépistage organisé sur ces paramètres se fait sentir à long terme et est difficile à mettre en évidence. C'est pourquoi, on utilise des indicateurs indirects d'efficacité. Ils sont plus simples à calculer et ils sont plus réactifs. L'évaluation en routine du dépistage organisé du cancer du sein utilise également des indicateurs indirects d'efficacité.

Si le dépistage du cancer du col de l'utérus est efficace, on s'attend à une diminution du taux de cancers et à une augmentation du taux de lésions précancéreuses : le dépistage doit permettre de réaliser le diagnostic au stade précancéreux ; il s'agit dans ce cas de prévention primaire, car il évite l'apparition du cancer (il existe des lésions précancéreuses évoluant lentement, pouvant être détectées et traitées efficacement). Le dépistage de certains cancers ne permet pas de réaliser de prévention primaire car on ne peut dépister que des cancers (et non des lésions précancéreuses) ; il s'agit dans ce cas de prévention secondaire.

Dans le domaine du dépistage on distingue les vagues prévalentes¹ et les vagues incidentes². On parle de vague prévalente lors des premières années d'un programme de dépistage organisé, ou lorsque les femmes se soumettent pour la première fois au dépistage : les lésions dépistées sont considérées comme prévalentes (lésions existantes). On parle de vague incidente pour les femmes ayant déjà participé au dépistage : les lésions dépistées sont considérées comme incidentes (nouvelles lésions). Au début d'une campagne de dépistage organisé (vague prévalente), on s'attend à diagnostiquer un nombre important de cancer car le dépistage va toucher des femmes n'ayant jamais participé au dépistage. Pour les vagues incidentes, on s'attend à une diminution des lésions cancéreuses et à une augmentation des lésions précancéreuses.

Le taux de cancers invasifs (tableau 13) est plus élevé dans le Haut-Rhin (30,8/100 000) que dans le Bas-Rhin (15,7/100 000). Cette différence s'explique probablement par l'ancienneté des programmes : vague prévalente dans le Haut-Rhin et vague incidente dans le Bas-Rhin. Pour vérifier cette hypothèse il faut connaître précisément les antécédents de réalisation de frottis : si une femme a réalisé un frottis dans les 3 ans, il s'agit d'une lésion incidente ; dans le cas contraire, il s'agit d'une lésion prévalente. Cette information est fournie dans l'extraction de données, mais l'ancienneté du programme haut-rhinois ne permet pas de l'interpréter avec fiabilité. En effet, les dates de frottis sont entrées dans la base de données lorsque la structure de gestion reçoit un résultat anatomo-cytopathologique ou lorsque l'assurance maladie lui indique la liquidation d'un acte (les caisses d'assurance maladie ne conserve les données que pendant 2 ans). Au début de la campagne de dépistage il n'est donc pas possible de connaître avec précision les antécédents datés de frottis pour une femme. Dans l'extraction de données du Haut-Rhin, on ne sait pas si une femme qui n'a pas d'antécédent de frottis mentionné, est une femme n'ayant jamais réalisé de frottis ou une femme dont le frottis a été réalisé avant le début du programme (et donc, avant le début du recueil des données dans la structure de gestion). En Isère le taux de cancers dépistés est intermédiaire (24,5/100 000). Il est difficile de le comparer aux taux alsaciens car l'effectif est très faible et qu'il concerne des femmes de 50 à 74 ans. Cet indicateur est très sensible à la qualité et à l'exhaustivité du recueil des résultats histologiques.

¹ La prévalence, c'est le nombre de malades présents à un moment donné dans une population déterminée, que le diagnostic ait été porté anciennement ou récemment. Elle se distingue de l'incidence qui comptabilise les nouveaux cas enregistrés pendant une période donnée.

² L'incidence, c'est le nombre de nouveaux cas d'une maladie observés pendant une période et pour une population déterminées, c'est le principal critère pour évaluer la fréquence des cancers. Elle se distingue de la prévalence qui compte tous les cas présents à un moment donné.

Le taux de lésions histologiques (tableau 14) est très faible en Isère. Cela est probablement lié à une erreur d'extraction de données : on remarque que le nombre total de cancer n'est que de 2 en Isère avec cet indicateur alors qu'il est de 5 avec l'indicateur précédent. En Alsace cet indicateur est assez proche dans les 2 départements. On note un taux de lésions précancéreuses de bas grade (CIN2) plus élevé dans le Bas-Rhin (95,5/100 000) que dans le Haut-Rhin (72,0/100 000) ce qui conforte l'hypothèse de l'effet vague incidente dans le Bas-Rhin et vague prévalente dans le Haut-Rhin.

Préconisations : Ces indicateurs sont pertinents pour évaluer indirectement l'efficacité d'un programme de dépistage. L'Isère doit améliorer l'extraction des données afin de rendre leur calcul plus fiable.

Un autre moyen d'évaluer l'efficacité d'un programme serait de calculer le taux de cancers d'intervalle. Les cancers d'intervalle, détectés au cours de l'intervalle entre deux examens de dépistage, se classent en :

- 1) cancers non détectés en raison d'une erreur lors du prélèvement ou de la lecture et analyse du frottis (faux négatifs) ;
- 2) cancers non détectables par frottis mais détectés par d'autres techniques (faux négatifs). Par exemple, chez les femmes dont la zone de transformation est endocervicale et donc peu accessible au frottis, mais détectable par un test HPV ou une conisation;
- 3) "véritables" cancers d'intervalle ; c'est-à-dire que même a posteriori, aucune anomalie ne pouvait être détectée lors de la dernière visite de dépistage.

Cet indicateur ne peut pas être calculé avec les extractions actuelles. Il demande un travail de recoupement entre les données des registres des cancers et les données des structures de gestion afin d'identifier les femmes ayant développé un cancer du col de l'utérus non diagnostiqué par le programme de dépistage.

D) Les indicateurs de suivi

Ces indicateurs sont parfois classés dans les indicateurs de qualité ou d'efficacité. Le cahier des charges les a individualisés ; Ce sont des indicateurs de pilotage particulièrement importants qui représentent de véritables objectifs de performance pour les structures de gestion.

Le pourcentage de femmes perdues de vue n'a pas pu être calculé car les extractions de données n'étaient pas fiables. Il semble que la variable 26 du format d'extraction (annexe 7) "Informations complètes concernant la femme à la date d'extraction" ne soit pas facile à coder pour les structures de gestion. Par conséquent l'exploitation de cette variable, en l'état, serait hasardeuse. Il nous faudra revoir la construction de cette variable en concertation avec l'ensemble des acteurs (structures de gestion, informaticiens, évaluateur).

Le délai médian entre 2 frottis devrait idéalement être d'environ 36 mois. Cependant, nous savons que 50 % des femmes réalisent des frottis trop fréquemment. Un des objectifs des programmes de dépistage organisé doit être de favoriser le rythme triennal. En Isère cet indicateur ne semble pas interprétable car la notion d'antécédent de frottis daté n'est présente que pour 14,9 % des femmes ; le délai médian est de 51 mois ce qui semble peu crédible même si la population cible est plus âgée qu'en Alsace. En Alsace, le délai médian est meilleur dans Bas-Rhin (22 mois) que dans le Haut-Rhin (20 mois). Ces délais sont encore trop courts, mais on sait la difficulté de faire changer les pratiques des médecins et/ou de leurs patientes.

Les colposcopies positives sans biopsie et les frottis anormaux sans histologie évaluent la qualité de prise en charge et/ou du recueil de données. En effet si on ne dispose pas de résultat histologique dans l'extraction de données, cela peut signifier qu'il n'a pas été réalisé d'histologie ou que son résultat n'a pas été communiqué à la structure de gestion. Ces indicateurs n'ont pas pu être construits en Isère compte tenu de la qualité insuffisante de l'extraction. En Alsace les chiffres sont en faveur du Haut-Rhin. Cependant pour les AGC (atypie des cellules glandulaires), on observe que 72,1 % dans le Haut-Rhin et 83,9 % dans le Bas-Rhin ne sont pas suivis d'un examen histologique. Si ces résultats ne sont pas liés à des problèmes de recueil de données ou d'extraction, il conviendra de mener des actions au sein de ces départements pour améliorer le suivi des femmes dont le frottis présente un AGC

Préconisations : Les indicateurs de suivi, proposés par le cahier des charges n'ont pas tous été construits. L'amélioration du format d'extraction (par l'évaluateur) et de l'extraction (par les structures de gestion et les informaticiens) devraient les rendre constructibles.

4.1.3 Les perspectives de cette expérimentation

Les premiers résultats de cette expérimentation sont riches en enseignements. Le retard d'extraction des données martiniquaises et la qualité moyenne de la première extraction iséroise attestent de la difficulté de ce travail et de la qualité du travail réalisé par la structure de gestion alsacienne. Le fait d'être dépendant d'un prestataire de service n'a pas facilité le travail de l'Isère et de la Martinique. On peut penser, qu'à l'avenir cela posera de moins en moins de problèmes grâce aux enseignements de cette première expérience et grâce à la mise en place de requêtes informatiques automatisées.

Au terme de cette expérimentation, lorsque la qualité d'extraction des données aura été améliorée et que les indicateurs seront validés par les structures de gestion, on peut envisager de mettre en place cette évaluation en routine. Celle-ci permettra de fournir aux structures de gestion et aux décideurs, des données pour le pilotage des programmes. Par ailleurs si la qualité des données est satisfaisante, il est envisageable d'utiliser cette extraction de données automatisée pour mettre en place un système de surveillance des lésions histologiques du col de l'utérus (lésions précancéreuses et cancéreuses) ; l'évolution de ces données sera particulièrement intéressante dans le cadre de la mise sur le marché prochaine des vaccins anti-HPV dont le but est d'empêcher l'apparition de lésions précancéreuses et cancéreuses.

4.2 Le contexte : état des lieux et perspectives

4.2.1 État des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France

A) Le dépistage du cancer du col de l'utérus en France

Le dépistage individuel a permis une très forte diminution de l'incidence et de la mortalité par cancer du col de l'utérus en France. Depuis le début des années 2000, l'incidence et la mortalité semblent stables ; chaque année, le cancer du col de l'utérus touche 3 400 femmes (dont la moitié a moins de 50 ans) et entraîne le décès de 1 000 femmes. D'après une estimation de l'IARC (International Agency for Research on Cancer) plus de 70 % de ces décès pourraient être évités grâce à un dépistage bien mené.

À ce jour, le dépistage du cancer du col de l'utérus reste la bonne conduite à tenir pour prévenir ce cancer ; de l'avis des experts, la perspective de mise sur le marché de vaccins anti-HPV ne remet pas en cause ce dépistage.

Pourtant, la situation actuelle du dépistage du cancer du col de l'utérus en France n'est pas satisfaisante car 40% des femmes ne sont pas ou pas assez dépistées tandis que 50% des femmes le sont trop souvent. Il faut donc trouver des solutions pour améliorer les pratiques : c'est-à-dire, augmenter le taux de couverture, limiter les frottis cervico-utérin inutiles en encourageant le rythme triennal et améliorer la qualité du dépistage à toutes ses étapes. Les moyens coercitifs (non remboursement des frottis trop fréquents) n'ayant pas été retenus, il semble donc pertinent de continuer à réfléchir à un moyen d'organiser ce dépistage.

Certains pays ont choisi de mettre en place un programme national de dépistage organisé. La France dispose d'un cadre juridique lui permettant de mettre en œuvre un tel programme, mais en l'absence d'engagement politique national, elle doit, pour l'instant, se contenter des 3 initiatives locales existantes sans qu'il y ait, à ce jour, de réelle perspective d'extension ou de généralisation de l'organisation de ce dépistage.

B) Les 3 initiatives locales de dépistage organisé : atouts et limites

Comme nous l'avons vu, les 3 initiatives locales de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus ont été mises en place par les acteurs locaux sans cahier des charges commun et elles sont donc fort différentes. Chacune de ces initiatives a dû répondre à des contraintes propres (épidémiologie locale, moyens financiers et humains, implication des partenaires,...). C'est d'ailleurs tout l'intérêt des programmes pilotes ; de nombreux enseignements découlent de leur diversité.

L'Isère a choisi de mettre en place une consultation de dépistage, d'impliquer les médecins généralistes (habituellement peu effecteurs de frottis) et de proposer un dépistage gratuit. Cette approche de santé publique nous semble intéressante et originale. Cela permet d'inclure les 3 dépistages dans une seule démarche, de simplifier la lisibilité pour la population et de mutualiser les moyens pour les acteurs et les financeurs. Ce choix impose une organisation uniforme pour les 3 dépistages. L'Isère invite donc, sur le modèle du dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal, toutes les femmes de 50 à 74 ans à participer à la consultation de dépistage tous les 2 ans. La tranche d'âge cible et la périodicité d'invitation nous semblent discutables pour le dépistage du cancer du col de l'utérus : s'il est vrai que c'est vers 50 ans que le taux de couverture par frottis diminue, on sait qu'à cet âge 50 % des cancers se sont déjà déclarés¹ : le dépistage organisé en Isère ne peut donc prévenir, dans le meilleur des cas, que la moitié des cancers du col. Ensuite, il n'est pas recommandé de réaliser de frottis cervico-utérin après 65 ans (l'Isère invite jusqu'à 74 ans) et la période préconisée par l'ANAES est de 3 ans et non 2 ans ; en dehors du coût inutile, la réalisation trop fréquente et au-delà d'un certain âge de frottis de dépistage augmente le nombre de faux positifs. L'Isère recueille les résultats de tous les frottis réalisés dans le cadre du dépistage organisé mais n'a aucune information sur les frottis du dépistage individuel.

La Martinique a mis en place un dépistage organisé qui se rapproche de l'organisation du dépistage des autres cancers (sein et colorectal) : toutes les femmes de la tranche d'âge cible sont invitées et le dépistage est gratuit. En Martinique, le mode d'organisation respecte les recommandations de l'ANAES : les femmes de 20 à 65 ans sont invitées tous les 3 ans à réaliser un frottis cervico-utérin (le dépistage peut commencer à 20 ans en cas de risque plus élevé ce qui est le cas en Martinique compte tenu de la précocité des rapports sexuels). Le caractère insulaire de la Martinique et le faible nombre d'infrastructures (anato-mo-cytopathologiques notamment) permettent de simplifier le recueil des données et d'améliorer l'exhaustivité : en métropole il n'est pas toujours possible d'obtenir le résultat d'un frottis réalisé hors du département de résidence alors qu'en Martinique, peu de frottis sont réalisés et analysés en dehors de l'île. La structure de gestion martiniquaise recueille les résultats de tous les frottis (qu'ils soient réalisés dans le cadre du dépistage organisé ou du dépistage individuel). Les femmes ayant un frottis positif dans le cadre du dépistage individuel bénéficient ainsi du même suivi que les femmes ayant un frottis positif dans le cadre du dépistage organisé (ce n'est pas le cas pour le dépistage organisé des autres cancers).

¹ L'âge médian au diagnostic du cancer invasif du col de l'utérus est de 51 ans

En Alsace, il n'y a pas d'invitation systématique, mais uniquement une invitation des femmes n'ayant pas réalisé de dépistage individuel dans les trois ans. Cette stratégie permet de limiter les coûts de fonctionnement de la structure de gestion et évite d'inviter au dépistage organisé une femme ayant récemment effectué un dépistage individuel. La structure de gestion alsacienne collecte tous les résultats des frottis qu'ils soient réalisés dans le cadre du dépistage organisé ou du dépistage individuel. Ainsi, les femmes ayant un frottis positif dans le cadre du dépistage individuel bénéficient exactement du même suivi que les femmes ayant un frottis positif dans le cadre du dépistage organisé. Ce recueil exhaustif nécessite une participation et une implication de tous les anatomo-cytopathologistes de la région. Le programme alsacien vise à limiter les frottis cervico-utérin inutiles en encourageant les praticiens et les patientes à respecter le rythme triennal. L'économie ainsi réalisée permet de couvrir les frais de fonctionnement de la structure de gestion. En Alsace, ni la consultation, ni le frottis ne sont gratuits ; cependant le régime alsacien est particulièrement avantageux pour les bénéficiaires.

Notons qu'en Isère, en Martinique et en Alsace, l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus se base sur des infrastructures déjà existantes : les frottis cervico-utérins sont réalisés chez un praticien choisi par la patiente et analysés dans les mêmes laboratoires d'anatomo-cytopathologistes que pour le dépistage individuel. Ce programme ne nécessite pas de mettre en place de nouvelles infrastructures comme c'est le cas pour le dépistage organisé du cancer du sein (centre de deuxième lecture des mammographies) et du cancer colorectal (centre de lecture des Hemocults®). Par ailleurs, les 3 initiatives locales incluent également une démarche qualité à toutes les étapes du processus de dépistage, composante majeur d'un programme de santé. Celle-ci concerne le prélèvement et l'analyse du frottis (formation des professionnels), le suivi des positifs, etc. La structure alsacienne semble la plus avancée dans cette démarche. En cas d'extension ou de généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus il faudra impérativement retenir les enseignements de ces 3 initiatives locales, dont la diversité a contribué à leur richesse.

4.2.2 Les perspectives du dépistage du cancer du col de l'utérus en France

L'évolution du dépistage du cancer du col de l'utérus en France dépend de deux éléments : le cadre institutionnel (cadre juridique, engagements politiques,...) et le cadre scientifique (connaissances, recommandations,...). Ces deux cadres ne sont pas fixes et on peut s'attendre à moyen terme à des évolutions.

A) Les perspectives institutionnelles

A ce jour, le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus n'est pas une priorité nationale et la politique française en matière de prévention de ce cancer n'est pas encore arrêtée.

Le mandat du groupe technique national sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus a pris fin le 31 décembre 2005. Depuis, c'est l'INCa qui reprend la réflexion sur l'avenir du dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Les premières réunions de travaux ont eu lieu en juin 2006 ; elles pourraient aboutir à une prise de position de l'INCA à la fin de l'année 2006.

On peut imaginer plusieurs scénarios : la mise en place d'un dépistage organisé sur le modèle des programmes nationaux de dépistage organisé des autres cancers (sein et colorectal), un dépistage "encadré" (sur le modèle du dépistage du cancer du col de l'utérus en Alsace), ou à défaut la mise en place de mesures incitatives pour augmenter le taux de couverture et pour limiter le nombre de frottis inutiles (sensibilisation des patientes, formations des médecins généralistes,...), ou enfin, un statu quo (coexistence d'un dépistage individuel et de quelques initiatives locales de dépistage organisé).

Un dépistage organisé

La France dispose d'un cadre juridique lui permettant de mettre en place un programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus : l'article L.1411-2 du Code de la santé publique prévoit *"des programmes de dépistage organisé des maladies aux conséquences mortelles évitables"* et l'arrêté du 24 septembre 2001 (43) fixe la liste de ces programmes (cancers du sein, cancers colorectal et cancers du col de l'utérus). D'après ces textes, ces dépistages doivent être proposés gratuitement à la population cible. Actuellement, c'est le programme martiniquais qui semble le plus proche de ce cadre juridique : une structure de gestion départementale invite systématiquement, tous les 3 ans, toutes les femmes de la population cible ; Le dépistage est pris en charge à 100% (consultation et frottis) ; une démarche qualité est mise en place à toutes les étapes du processus de dépistage. L'originalité du programme martiniquais par rapport aux programmes de dépistage organisé des autres cancers est de recueillir les résultats de tous les frottis anormaux (qu'ils aient été réalisés dans le cadre du dépistage organisé ou du dépistage individuel).

Préconisations : Compte tenu de la relative efficacité du dépistage individuel, et de la lourdeur de mise en place d'un tel programme, l'avis du groupe technique national, qui n'a pas retenu ce modèle de programme pour le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, nous semble pertinent et justifié.

Un dépistage "encadré"

Cette solution se base en grande partie sur l'expérience alsacienne. Les points clés sont : l'organisation autour d'une structure de gestion rassemblant plusieurs départements (voire une région entière) ; le respect des recommandations de l'ANAES et du cahier des charges ; le recueil du résultat de tous les frottis cervico-utérins réalisés par les femmes de la population cible dans la zone couverte par la structure de gestion ; seules les femmes n'ayant pas été dépistées depuis plus de 3 ans sont invitées ; le suivi par la structure de gestion de toutes les femmes ayant un frottis anormal (y compris des femmes n'ayant pas été invitées) ; la démarche qualité à toutes les étapes du processus de dépistage ; la lutte contre les frottis trop fréquents (promotion du rythme triennal).

L'avantage de cette solution est de permettre une cohabitation harmonieuse du dépistage individuel et du dépistage organisé ; elle permet au dépistage individuel de bénéficier de la démarche qualité du dépistage organisé. On sait que pour le dépistage du cancer du sein, une des difficultés est la coexistence du dépistage individuel et du dépistage organisé : les femmes participant au dépistage individuel ne bénéficient pas de la démarche qualité du dépistage organisé ; elles seront par ailleurs invitées au dépistage organisé et donc susceptibles de participer au dépistage individuel et au dépistage organisé ; ceci engendre des examens inutiles augmentant les coûts et les risques liés au dépistage (faux positifs, surtraitement, surdiagnostic,...).

Pour un bon fonctionnement la solution du dépistage "encadré" nécessite la collaboration des anatomo-cytopathologistes et des caisses d'assurance maladie pour identifier les femmes non dépistées et pour recueillir le résultat de tous les frottis. Il semble que cette collaboration ne soit pas toujours possible à mettre en place. Espérons, qu'en cas de programme national, un accord permettra d'impliquer l'ensemble des partenaires du dépistage du cancer du col de l'utérus comme cela avait été le cas entre les radiologues, les financeurs et les autorités de tutelle pour le dépistage organisé du cancer du sein.

Il nous semble qu'un point clé reste à explorer ; c'est celui de la prise en charge financière du dépistage. En effet, pour l'instant, en Alsace, le dépistage du cancer du col de l'utérus n'est pas pris en charge à 100 %. Le cas de l'Alsace est particulier car le régime d'assurance maladie est particulièrement avantageux pour les bénéficiaires (la part restant à la charge des patientes est faible). La réalisation d'un frottis nécessite une consultation avec prélèvement du frottis par un gynécologue ou un généraliste et l'analyse par un anatomo-cytopathologiste. Une possibilité serait de créer dans la Classification

Commune des Actes Médicaux¹ (CCAM) une entité correspondant à une "consultation de dépistage du cancer du col de l'utérus" dont le contenu et le prix seraient clairement définis. Cela nécessite d'obtenir l'accord de l'ensemble des partenaires impliqués (financeurs, syndicats et/ou fédérations de médecins,...). C'est ce qui s'est passé pour le dépistage du cancer du sein : un accord national a défini les rapports entre la CNAMTS et les radiologues. Pour le col de l'utérus la situation semble plus complexe car 1) le frottis peut être réalisé par un gynécologue ou un généraliste ; 2) l'analyse du frottis n'est pas effectué par le préleveur mais par un anatomo-cytopathologiste ; 3) Le frottis n'est pas toujours le seul motif de consultation. Une fois ces difficultés réglées, l'invitation envoyée aux femmes au dépistage organisé du cancer du col de l'utérus pourra contenir un bon de prise en charge pour la consultation de dépistage du cancer du col de l'utérus (chez un gynécologue ou son médecin traitant) et un autre pour l'analyse du frottis par l'anatomo-cytopathologiste.

Préconisations : La solution du dépistage encadré, c'est-à-dire un dépistage organisé s'adressant en priorité aux femmes non dépistées, est celle qui a été retenue par le groupe technique national et que nous préconisons. Les négociations relatives à la prise en charge financière et au recueil exhaustif des données auprès des anatomo-cytopathologistes et des caisses d'assurance maladie ne pourront débiter qu'après un engagement politique en faveur de cette solution.

Quelle que soit la solution retenue (dépistage organisé ou dépistage encadré), il nous semble pertinent de poursuivre les initiatives locales actuelles en harmonisant les pratiques conformément aux recommandations du cahier des charges, puis de mettre en place de nouvelles initiatives locales et envisager une généralisation progressive à l'ensemble du territoire d'ici quelques années.

¹ La CCAM est élaborée par l'Assurance maladie et la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) du ministère de l'Emploi et de la Solidarité, en collaboration avec les sociétés savantes ; la CCAM constitue une liste d'actes codés, commune aux secteurs public et privé. Elle est destinée à décrire précisément chaque acte, à servir de base à la tarification en secteur libéral et à l'allocation des ressources aux établissements dans le cadre du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

Elle a remplacé la Nomenclature générale des actes professionnels (NAGP) en 2005.

Des mesures incitatives

Si le dépistage encadré ou le dépistage organisé ne sont pas retenus, on pourra mettre en place des mesures incitatives pour améliorer le taux de couverture et pour promouvoir le rythme triennal du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus.

Améliorer le taux de couverture

Afin d'améliorer le taux de couverture, il existe principalement deux pistes : la sensibilisation des patientes et l'augmentation des "effecteurs" de frottis cervico-utérins.

La sensibilisation des patientes peut être effectuées lors de campagnes en faveur du dépistage d'autres cancers (cancer du sein par exemple), par des campagnes média, par une information délivrée par le médecin généraliste lors de consultations de préventions.

A ce jour, plus de 95% des frottis cervico-utérins sont réalisés par des gynécologues. Or, obtenir un rendez-vous chez un gynécologue est parfois difficile pour les patientes en terme de proximité ou de délai. C'est pourquoi il est important que ce geste puisse être réalisé par d'autres professionnels. La formation et la sensibilisation au frottis des médecins généralistes semblent donc primordiales. En allant un peu plus loin, on pourrait imaginer autoriser des professionnels tels que les sages femmes voir les infirmières à réaliser ce geste afin qu'il soit accessible au plus grand nombre (en France, à ce jour, le frottis reste sur le plan légal un acte médical).

Enfin la mesure envisagée par le groupe technique national de proposer obligatoirement un frottis cervico-utérin chez la femme enceinte si cette dernière n'en a pas eu depuis plus de 3 ans semble pertinente. En effet, pour certaines femmes, la grossesse est la seule période d'accès aux soins.

Diminuer le nombre de frottis cervico-utérins inutiles

Si les moyens coercitifs pour diminuer le nombre de frottis cervico-utérins inutiles n'ont pas été retenus en raison de la complexité de leur mise en œuvre, il semble pertinent d'utiliser des moyens pédagogiques vers les praticiens et les patientes pour leur rappeler l'inutilité, voire la nocivité, de la répétition trop fréquente de cet examen.

Certains professionnels souhaiteraient des directives plus persuasives que les recommandations actuelles de l'ANAES (cf chapitre 1.3.3.C).

Notons que l'ensemble de ces mesures incitatives 1) peuvent être associées à un programme de dépistage encadré ou organisé ; 2) n'assurent pas une démarche qualité à l'ensemble des étapes du dépistage.

Préconisations : Des mesures incitatives pour augmenter le taux de couverture par frottis et pour diminuer le nombre de frottis anormaux nous semblent être un minimum pour atteindre l'objectif 26 du Plan cancer qui vise à "renforcer les actions en faveur du dépistage du cancer du col de l'utérus auprès des femmes à risque" et l'objectif 48 de la loi du 9 août 2004 visant à "poursuivre la baisse de l'incidence de 2,5 % par an, notamment par l'atteinte d'un taux de couverture du dépistage de 80 % pour les femmes de 25 à 69 ans".

Un statu quo

En l'absence d'engagement politique et de directive de l'INCa, la situation actuelle pourrait perdurer : coexistence du dépistage individuel et de quelques initiatives locales de dépistage organisé. Le risque serait une stagnation de l'incidence et de la mortalité par cancer du col de l'utérus et une disparition des initiatives locales : en effet en l'absence de soutien politique national, il est probable que les financeurs cessent de soutenir ces programmes pilotes.

B) Les perspectives scientifiques

Quelles que soient les perspectives institutionnelles retenues, l'ensemble des acteurs doit rester attentif aux données actualisées de la science en matière de prévention du cancer du col de l'utérus. Actuellement deux pistes sont principalement explorées : il s'agit de la place du test HPV pour le dépistage du cancer du col de l'utérus et de la vaccination anti-HPV en prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus.

Certains professionnels (29;30) souhaiteraient proposer le test HPV en première intention dans le dépistage, et le frottis cervico-utérin seulement en cas de test HPV positif ; ceci, afin d'améliorer les performances de la procédure de dépistage (limiter le nombre de faux positifs et faux négatifs). Cette possibilité est en cours d'évaluation. Une baisse du prix du test HPV serait un argument en faveur de cette stratégie.

Par ailleurs, la place de la vaccination est actuellement discutée dans de nombreux pays. Les États-unis viennent d'autoriser la commercialisation du premier vaccin anti-HPV, le Gardasil®. L'Europe et la France pourraient leur emboîter le pas avant la fin de l'année 2006. En France, le Comité Technique des Vaccinations discute actuellement de la place possible de cette vaccination. Ce comité élabore la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques et d'études sur le rapport bénéfice-risque et le rapport coût-efficacité des mesures envisagées. Rappelons qu'à ce jour, la vaccination anti-HPV ne remet pas en cause le dépistage car elle protège au mieux contre 70% des cancers (génotypes 16 et 18) et ne protégera les femmes susceptibles de développer un cancer que dans 1 à 2 décennies.

CONCLUSION

La première évaluation conjointe des 3 initiatives locales de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus est une expérimentation. Celle-ci n'est pas complètement achevée. À ce stade, il nous est possible d'affirmer que l'évaluation, grâce à des indicateurs de pilotage, est faisable et que les indicateurs retenus sont pertinents et valides. Une amélioration de l'extraction des données devrait permettre d'utiliser ce travail pour mettre en place une évaluation en routine et un système de surveillance des lésions histologiques du col de l'utérus dont l'évolution sera particulièrement intéressante dans le cadre de la mise sur le marché prochaine des vaccins anti-HPV. Ces données seront d'autant plus intéressantes que le nombre de départements couverts par un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus sera important et que l'organisation sera uniforme. La généralisation d'un dépistage organisé permettrait d'améliorer la situation du dépistage du cancer du col de l'utérus en France : augmentation du taux de couverture, respect du rythme triennal des frottis et amélioration de la qualité du dépistage. Une telle généralisation nécessite un engagement politique national qui ne semble pas à l'ordre du jour. On peut espérer que le travail mené actuellement par l'INCa sur la problématique du dépistage du cancer du col de l'utérus aboutisse à des recommandations en faveur d'une organisation de ce dépistage et qu'elles soient suivies par les décideurs.

Bibliographie

- (1) Recommandations et Références Médicales 1995 - Tome 2 : Pratique des frottis cervicaux pour le dépistage du cancer du col - ISBN 2-910653-11-0. 1995.
- (2) ANAES. Recommandations pour la pratique clinique : Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. ANAES ed. 1998.
- (3) ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal - Actualisation 2002. ANAES ed. 2002.
- (4) Rousseau A, Bohet P, Merliere J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Evaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. Bull Epidemiol hebdo 2002;19:81-3.
- (5) Arrêté du 23 décembre 1998 portant création de groupes techniques sur le dépistage organisé de certains cancers. Journal Officiel du 5 janvier 1999 1998.
- (6) Arrêté du 30 avril 2002 portant création de groupes techniques sur le dépistage organisé de certains cancers. Journal Officiel n° 105 du 5 mai 2002 page 8714 2002.
- (7) Arrêté du 13 mai 2005 modifiant l'arrêté du 30 avril 2002 portant création de groupes techniques sur le dépistage organisé de certains cancers NOR:SANP0521837A. Journal Officiel du 22 mai 2005 2005.
- (8) <http://www.plancancer.fr/>. 2003.
- (9) Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique NOR:SANX0300055L. Journal Officiel du 11 août 2004 2004.
- (10) Arrêté du 12 novembre 1997 relatif au comité technique des vaccinations NOR:MESP9723561A. Journal Officiel n°274 du 26 novembre 1997 page 17082 1997.
- (11) Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique 2003 Feb;51(1 Pt 1):3-30.
- (12) Weidman C, Schaffer P, Hedelin G, Arveux P, Chaplain G, Exbrayat C, et al. L'incidence du cancer du col de l'utérus régresse régulièrement en France. Bull Epidemiol hebdo 1998;5:183-5.
- (13) IARC. IARC handbooks of cancer prevention: cervix cancer screening. Lyon ed. 2005.
- (14) Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999 Sep;189(1):12-9.
- (15) Munoz N, Bosch FX, de SS, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003 Feb 6;348(6):518-27.

- (16) Munoz N, Bosch F, Shah K, Meheus A. The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. IARC Sci Publ 1992;119.
- (17) Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. J Natl Cancer Inst 1999 Feb 3;91(3):252-8.
- (18) Brücker G. Epidémiologie. Santé publique. Ellipse ed. 1989.
- (19) Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers Geneva : World Health Organisation 1968;34.
- (20) Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear. New York, The Commonwealth Fund 1943.
- (21) Belinson JL, Pretorius RG, Zhang WH, Wu LY, Qiao YL, Elson P. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. Obstet Gynecol 2001 Sep;98(3):441-4.
- (22) <http://bethesda2001.cancer.gov/>. 2001.
Ref Type: Internet Communication
- (23) Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002 Apr 24;287(16):2114-9.
- (24) Renaud R. Conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin. XXXIle Congrès de la Fédération des Gynécologues et Obstétriciens de la langue française. Lille 5-6-7-8 septembre 1990. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1990;19:1-16.
- (25) Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. Ann Intern Med 2000 May 16;132(10):810-9.
- (26) IARC. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Br Med J 1986;659-64.
- (27) Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. Lancet 2006 Jan 14;367(9505):122-32.
- (28) ANAES. Evaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. ANAES ed. 2004.
- (29) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla PP, Del MA, De ML, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006 Jul;7(7):547-55.
- (30) Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. Lancet 2003 Dec 6;362(9399):1871-6.

- (31) Synthèse collective. Les effets indésirables des mammographies de dépistage des cancers du sein. Rev Prescrire 2006 Apr;271:269-75.
- (32) Synthèse collective. Mammographies et dépistage des cancers du sein. Rev Prescrire 2006 May;272:348-1-348-37.
- (33) Welch HG. Dois-je me faire tester pour le cancer? Peut-être pas et voici pourquoi. Les presses de l'Université Laval; 2005.
- (34) Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. IARC Sci Publ 1993;(121):1-806.
- (35) Hakama M, Miller AB, Day NE. Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon : IARC Scientific Publications 1986;76:315.
- (36) Adab P, McGhee SM, Yanova J, Wong CM, Hedley AJ. Effectiveness and efficiency of opportunistic cervical cancer screening: comparison with organized screening. Med Care 2004 Jun;42(6):600-9.
- (37) Kim JJ, Leung GM, Woo PP, Goldie SJ. Cost-effectiveness of organized versus opportunistic cervical cytology screening in Hong Kong. J Public Health (Oxf) 2004 Jun;26(2):130-7.
- (38) Loi 63-1241 du 19 décembre 1963 portant loi de finances pour 1964. Journal officiel du 20 décembre 1963 1963;11331.
- (39) Décret du 6 janvier 1965 relatif à l'application de l'article 68 de la loi de finances 631241 du 19 décembre 1963 portant organisation de la lutte contre le cancer dans les départements. Journal officiel du 10 janvier 1965 1965;250.
- (40) Loi 88-16 du 5 Janvier 1988 relative à la sécurité sociale NOR:ASEX8700175L. Journal officiel du 6 janvier 1988 1988;224.
- (41) Décret 89-321 18 mai 1989 modifiant les dispositions du code de la sécurité sociale (deuxième partie: décrets en conseil d'état) et relatif à l'action de prévention, d'éducation et d'information sanitaires de l'assurance maladie du régime général de sécurité sociale. Journal officiel du 19 mai 1989 1989;6299.
- (42) Loi 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999 - NOR: MESX9800131L. Journal officiel n° 300 du 27 décembre 1998 1998;19646.
- (43) Arrêté du 24 septembre 2001 fixant la liste des programmes de dépistage organisé des maladies aux conséquences mortelles évitables NOR: MESS0123411A. Journal officiel n° 224 du 27 septembre 2001 2001;15287.
- (44) Arrêté du 27 septembre 2001 fixant le modèle de la convention type mentionnée à l'article L.1411-2 du code de la santé publique. Journal officiel n° 229 du 3 octobre 2001 2001;15582.
- (45) Loi n°2004-809 du 13 août 2004 relative aux libertés et responsabilités locales NOR:INTX0300078L. Journal officiel du 17 août 2004 2004;14545.
- (46) Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M, et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. Br J Cancer 2004 Aug 31;91(5):935-41.

- (47) Linos A, Riza E. Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union. *Eur J Cancer* 2000 Nov;36(17):2260-5.
- (48) Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004 Jul 17;364(9430):249-56.
- (49) Schaffer P, Sancho-Garnier H, Fender M, Dellenbach P, Carbillet JP, Monnet E, et al. Cervical cancer screening in France. *Eur J Cancer* 2000 Nov;36(17):2215-20.
- (50) Garnier A, Exbrayat C, Marron J, Seigneurin D, Winckel P, Bolla M. [Breast, cervical and colo-rectal simultaneous mass screening program for women 50 to 69 years old in Isere]. *Sante Publique* 2000 May;12 Spec No:59-69.
- (51) Briollais L, Feyler A, Ossondo M, Dorival MJ, Le MG, Escarmant P, et al. [Evaluation of a cervical cancer screening campaign: reflections on the experience in Martinique]. *Sante Publique* 2000 May;12 Spec No:21-35.
- (52) Le deuxième rapport annuel de la Mission Interministérielle pour la Lutte contre le Cancer - La dynamique du Plan Cancer - Actions et résultats (2004-2005) <http://www.plancancer.fr/Documents/MILC2005.pdf>. 2005.

Liste des annexes

Annexe 1 :	Visite de la structure de gestion du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en Alsace (association Eve).....	I
Annexe 2 :	Les stades du cancer du col utérin.....	IV
Annexe 3 :	Critères de Wilson et Jungner (19)	VIII
Annexe 4 :	Compte-rendu cytologique (système de Bethesda 2001).....	IX
Annexe 5 :	Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal (3).....	X
Annexe 6 :	Table des matières du cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus	XII
Annexe 7 :	Format d'extraction des données.....	XIV
Annexe 8 :	Taux de frottis anormaux.....	XXI
Annexe 9 :	Faux positifs.....	XXII
Annexe 10 :	Concordance cyto-histologique	XXIII
Annexe 11 :	Taux de frottis anormaux sans histologie	XXIV

Annexe 1 : Visite de la structure de gestion du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en Alsace (association Eve)

Date : 24 et 25 avril 2006.

Objet de la visite : présentation de l'association Eve par le Dr Muriel Fender.

Coordonnées : 69 route du Rhin
67400 ILLKIRCH
03 88 25 77 17
eve@eve.asso.fr

L'association Eve

Eve est une association chargée d'organiser le cancer du col de l'utérus en Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin). Elle est présidée par le Pr Jean Jacques Baldauf. Le médecin coordinateur est le Dr Muriel Fender (0,7 ETP). L'association est par ailleurs constituée d'un médecin enquêteur (0,3 ETP), d'une secrétaire de direction (1 ETP) et de 3 secrétaires (2,8 ETP). Un informaticien intervient à la demande. L'association vient de déménager (début 2006) à Illkirch afin de se rapprocher de la structure gestion en charge du dépistage organisé du cancer du sein.

Objectifs de l'association

Couverture : toute femme de 25 à 65 ans sans critère d'exclusion (hystérectomie, abstinence) doit avoir un frottis cervico-utérin tous les trois ans. L'association tente d'augmenter la participation au dépistage individuel grâce aux invitations. Elle se base sur des structures existantes (laboratoires d'anatomo-cytopathologistes, gynécologues,) contrairement aux autres dépistages (cancer du sein : centre de relecture; cancer colorectal : centre de lecture des hémocult®).

Amélioration des pratiques : certaines femmes ont un frottis par an ou tous les deux ans; Eve a pour objectif de faire tendre la période entre deux frottis à trois ans conformément aux recommandations.

Démarche qualité : la qualité est recherchée à toutes les étapes du processus de dépistage : prélèvement, analyse par l'anatomo-cytopathologiste, suivi des frottis anormaux.

Dates clés

1990 : suite au consensus de Lille, le FNPEIS (Fonds National de Prévention, d'Éducation et d'Information en Santé) décide de soutenir des programmes dits pilotes d'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus. Le département du Bas Rhin fera parti des 4 programmes retenus.

1994 : l'action de l'association Eve débute. L'objectif est d'espacer les frottis. Pour y parvenir, l'association s'implique fortement dans la formation des professionnels pratiquants les frottis (gynécologues et médecins généralistes). Elle initie en partenariat avec les anatomo-cytopathologistes du département et le CHU de Strasbourg la création d'un registre des frottis. Le but est de recueillir de façon systématique les résultats de tous les frottis cervico-utérin effectués dans le département (hors activité hospitalière).

1998 : la première campagne d'invitation débute : les caisses envoient de façon non sélective (sans notion d'antécédent de frottis) une invitation aux femmes du département.

2001 : les invitations deviennent sélectives : seules les femmes n'ayant pas eu de frottis en 3 ans (d'après les données de la caisse) reçoivent une invitation. C'est également en 2001 que le Haut Rhin rejoint l'association Eve (devenant une structure de gestion régionale).

2003 : l'association se charge d'envoyer les invitations. Le fichier 'invitation est constitué par le croisement du registre des frottis et des fichiers des caisses. L'association a expérimenté plusieurs stratégies d'invitation. Aujourd'hui, Eve invite les femmes par l'intermédiaire d'un courrier envoyé le mois de l'anniversaire de la femme. Ce courrier rappelle les principes du dépistage du cancer du col, ses avantages et ses risques. Il n'y a pas de prise en charge financière particulière pour l'examen.

Activité de l'association

Registre des frottis : chaque laboratoire d'anatomo-cytopathologie de la région (et de certains départements limitrophes) envoie une fois par mois l'ensemble des résultats des frottis cervico-utérin sous forme d'un fichier informatique (format txt). L'ensemble de ces fichiers est implémenté à la base de données de l'association. Ainsi, Eve dispose de l'ensemble des résultats des frottis réalisés dans les laboratoires "partenaires". Seuls les frottis réalisés à l'hôpital ou en Allemagne échappent au registre.

Gestion de la base d'invitation & invitations : les caisses envoient des fichiers qui permettent à Eve, après un travail important de dédoublonnage et de nettoyage de sa base, d'identifier les femmes de la région n'ayant pas effectué de frottis dans les trois ans. Ces femmes reçoivent alors une invitation le mois de leur anniversaire. Le frottis n'est pas pris en charge (notons toutefois que le régime alsacien est plus avantageux). En l'absence de réalisation de frottis au bout de trois mois la femme reçoit une relance. Les femmes hystérectomisées sont invitées à se signaler pour être exclues de la base d'invitation. La population cible est représentée par les femmes domiciliées en Alsace de 25 à 65 ans. Depuis 2003, Eve expérimente des invitations envoyées le mois anniversaire de la femme; ces invitations souhaitent un bon anniversaire puis rappellent les recommandations du dépistage du cancer du col de l'utérus. Un Numéro vert et l'adresse du site Internet sont indiqués.

Suivi des positifs : En cas de frottis anormal (qu'il ait été réalisé suite à une invitation ou non) la structure de gestion envoie automatiquement un courrier au médecin prescripteur afin d'obtenir les résultats des examens de diagnostic ou de surveillance. En cas de prise en charge incohérente (selon les données dont dispose l'association) ou absente l'association peut être amenée à contacter le médecin.

Formation des professionnels : l'association consacre une partie de son temps et de son budget à la formation des professionnels (principalement médecins généralistes). Lors des sessions de FMC sur le dépistage du cancer colorectal, l'association intervient pour rappeler les principes du dépistage du cancer du col utérin. Ceux-ci sont par ailleurs invités à venir se former à la réalisation du frottis avec des gynécologues à l'hôpital. Eve organise également un séminaire annuel entre anatomo-cytopathologistes et gynécologues.

Information de la population : en dehors des invitations personnelles, Eve met en place des campagnes média locales (presse, radio, télévision), un site Internet, un numéro vert, des rencontres publiques, des interventions auprès d'associations. Le numéro vert est identique pour le dépistage du cancer du sein; il est géré alternativement par chaque structure de gestion. Notons que les campagnes média ont un coût élevé. L'association conduit donc ces campagnes en fonction de ses moyens.

Qualité : un des rôles majeurs de l'association est de s'assurer et de promouvoir la qualité du programme. Eve recense les frottis non satisfaisants (qualité du prélèvement), les faux négatifs et faux positifs (qualité de l'analyse anatomo-cytopathologique), les prise en charge discordante (qualité du suivi)

Financement

Eve est financée principalement (environ 2/3) par l'assurance maladie (FNPEIS, MSA, CANAM, SSM) et par ses deux conseils généraux (environ 1/3). Eve reçoit également des financements occasionnels de la Ligue contre le cancer, la Direction générale de la Santé et de Europe Contre le Cancer (l'association appartient au réseau européen pour le dépistage du cancer du col de l'utérus). En l'absence de programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus la pérennisation de l'association Eve et de son action dépend de la volonté des financeurs à maintenir leur soutien au programme. Cette situation entraîne une fragilité de l'association.

Coût de la campagne

Les frottis cervico-utérin ne sont pas pris en charge à 100%. Le budget de la campagne est donc principalement consacré à la rémunération du personnel, à la location des locaux hébergeant l'association, aux invitations. En 2004, le budget de l'association était de 402 000 euros (307 000 euros de fonctionnement, 70 000 euros de communication et 25 000 euros pour l'évaluation externe). Eve aurait permis d'éviter en 2004 la réalisation de 30 000 frottis inutiles, ce qui représenterait une économie de 450 000 euros.

Expertise

Les professionnels de l'association Eve sont régulièrement sollicités pour participer à des groupes d'experts (au niveau national ou européen) afin de partager leur connaissance et leur expérience autour du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.

Perspectives

Un des objectifs d'Eve est de faire un recueil exhaustif des résultats histologiques sur le même principe que le recueil de la cytologie (frottis). Ce projet est évalué à environ 40 000 euros. L'équipement des laboratoires d'anatomo-cytopathologie représente l'essentiel de ce budget.

Eve tente par ailleurs d'avoir davantage d'informations sur les femmes hystérectomisées afin de pouvoir les exclure de la base d'invitation; le but est de ne plus importuner ces femmes, de limiter les coûts d'invitation et d'avoir une meilleure estimation des taux de couverture.

Annexe 2 : Les stades du cancer du col utérin

Il existe 2 classifications principales : la classification de FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) et la classification TNM.

Stadification de FIGO

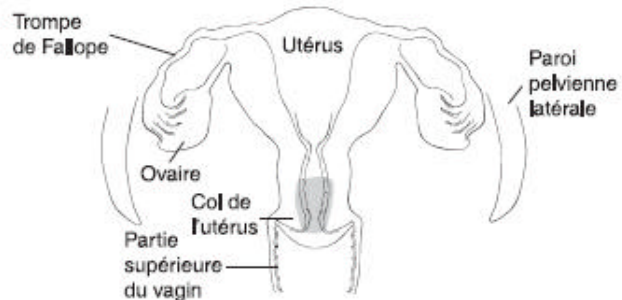
Stade I A

Le carcinome est strictement confiné au col de l'utérus, il ne peut être diagnostiqué que par microscopie (il n'est pas visible de façon clinique). *

Symptômes habituels : aucun (asymptomatique)

Traitement optimal : Hystérectomie abdominale totale.

Survie à 5 ans (avec traitement optimal) : 90%-100%.



* Stades du cancer définies selon la nomenclature de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)

Stade I B

Le carcinome est strictement confiné au col de l'utérus et une lésion visible en macroscopie (cliniquement) est présente.

Symptômes habituels : Possibles pertes vaginales aqueuses, pâles, jaune pâles et saignement post-coïtal.

Traitement optimal : Chirurgie radicale (hystérectomie radicale avec lymphadenectomie pelvienne bilatérale ou radiothérapie radicale).

Survie à 5 ans (avec traitement optimal) : 80%-90%.

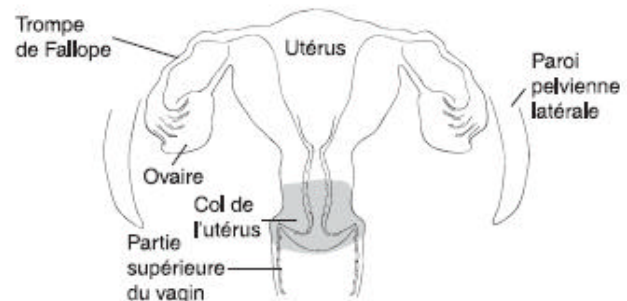
Stade II A

Le cancer s'est étendu au delà du col utérin, mais n'affecte pas les parois pelviennes, le tiers inférieur du vagin ou les paramètres.

Symptômes habituels : Possibles pertes séreuses, mucopurulentes, tachées de sang et parfois malodorantes. Saignement vaginal récurrent, y compris post-coïtal.

Traitement optimal : Radiothérapie radicale avec ou sans chimiothérapie concomitante, dans certains cas, chirurgie radicale plus radiothérapie

Survie à 5 ans (avec traitement optimal) : 75%.



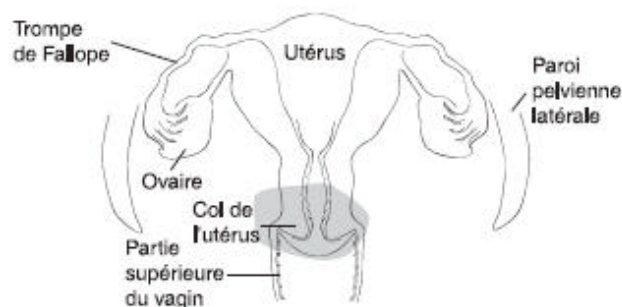
Stade II B

Le cancer s'est développé au delà du col utérin, mais n'atteint pas les parois pelviennes ou le tiers inférieur du vagin. Evidente implication des paramètres.

Symptômes habituels : Similaires au stade II A, avec généralement des douleurs pelviennes ou dans le bas du dos.

Traitement optimal : Radiothérapie radicale avec ou sans chimiothérapie concomitante.

Survie à 5 ans (avec traitement optimal) : 50%-60%.



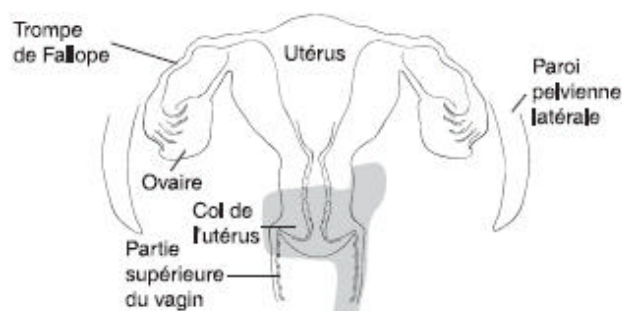
Stade III A

La tumeur envahit le tiers inférieur du vagin, sans extension aux parois pelviennes.

Symptômes habituels : Similaires au stade II B avec généralement des douleurs lors de rapports sexuels.

Traitement optimal : Radiothérapie radicale avec ou sans chimiothérapie concomitante.*

Survie à 5 ans (avec traitement optimal) : 20%-40%.



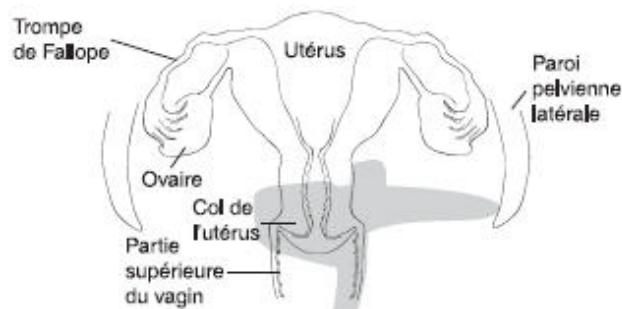
Stade III B

La tumeur envahit le tiers inférieur du vagin et s'étend aux parois pelviennes, ou hydronéphrose, ou non fonctionnement du rein.

Symptômes habituels : Similaires au stade III A, fortes douleurs dans le bas du ventre et du dos, avec souvent une ou les deux jambes enflées. Il peut y avoir des signes d'urémie (insuffisance rénale chronique) due à l'obstruction de l'un ou des deux uretères.

Traitement optimal : Radiothérapie radicale avec ou sans chimiothérapie concomitante.*

Survie à 5 ans (avec traitement optimal) : 20%-40%.



* Il s'agit de traitements radicaux avec objectif curatif, non de soins palliatifs. Un tiers des patientes de stade III sont guéries par radiothérapie radicale avec ou sans chimiothérapie concomitante.

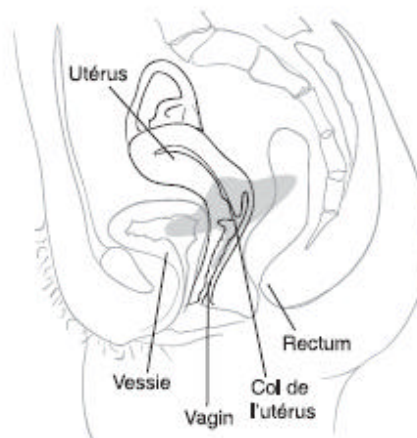
Stade IV A

Le cancer s'est étendu au delà du bassin jusqu'aux organes adjacents (vessie et/ou rectum).

Symptômes habituels : Similaires au stade III B, avec généralement une hématurie (sang dans les urines), une dysurie, une anémie, une perte de poids, et parfois même une fistule vésico-vaginale or recto-vaginale.

Traitement : Radiothérapie palliative et/ou chimiothérapie palliative et contrôle des symptômes, radiothérapie radicale avec ou sans chimiothérapie concomitante, selon les cas.

Survie à 5 ans (avec traitement optimal) : 5%-10%



Stade IV B

Le cancer s'est étendu vers des organes distants.

Symptômes habituels : Similaires au stade IV A avec, en plus, des signes et symptômes en fonction de la localisation de métastases :

- Reins : vives douleurs au milieu du dos.
- Poumons : toux sèche, intraitable.
- Foie : gonflement abdominal (sensibilité et douleur du quadrant supérieur droit), jaunisse.
- Peau : larges gonflements nodulaires, insensibles.
- Noeuds lymphatiques : ganglions lymphatiques hypertrophiés.
- Cerveau : convulsions, confusions.

Traitement : Radiothérapie palliative et/ou chimiothérapie palliative et contrôle des symptômes.

Survie à 5 ans (avec traitement optimal) : 0%.

Correspondance FIGO et TNM

Stade FIGO	Stade TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IA1	T1a1	N0	M0
Stade IA2	T1a2	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
Stade IB1	T1b1	N0	M0
Stade IB2	T1b2	N0	M0
Stade IIA	T2a	N0	M0
Stade IIB	T2b	N0	M0
Stade IIIA	T3a	N0	M0
Stade IIIB	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3b	quelque soit N	M0
Stade IVA	T4	quelque soit N	M0
Stade IVB	quelque soit T	quelque soit N	M1

Stadification TNM : Tumeur primitive (T)

Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de lésion du col
T1	Tumeur limitée au col de l'utérus
T1a	Tumeur non visible diagnostiquée par histologie
T1a1	Invasion du stroma minime
T1a2	Invasion < 5 mm de profondeur ou 7mm de largeur
T1b	Tumeur visible
T1b1	Lésion clinique inférieure ou égale à 4 cm
T1b2	Lésion clinique supérieure à 4 cm
T2	Tumeur dépassant le col
T2a	Atteinte du vagin ne dépassant pas le 1/3 inférieur
T2b	Atteinte du paramètre mais non la paroi pelvienne.
T3	Tumeur atteignant le pelvis, le 1/3 inf. du vagin ou entraînant une hydronéphrose
T3a	Extension au 1/3 inf. du vagin
T3b	Atteinte du paramètre jusqu'à la paroi ou hydronéphrose
T4	Envahissement vessie, rectum ou au-delà du pelvis

Stadification TNM : Extension ganglionnaire régionale (N)

Nx	On ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux et/ou juxta-régionaux
N0	Pas de signes d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Signes d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

Stadification TNM : Métastase à distance (M)

Mx	On ne dispose pas des conditions minimales requises pour apprécier la présence de métastases à distance
M0	Pas de signes de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Annexe 3 : Critères de Wilson et Jungner (19)

Un programme de dépistage doit répondre à dix critères généraux :

- 1)** Il faut que la maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.
- 2)** Il faut qu'un traitement d'efficacité démontrée puisse être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.
- 3)** Il faut disposer de moyens appropriés de diagnostic et de traitement.
- 4)** Il faut que la maladie soit décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.
- 5)** Il faut qu'il existe une épreuve ou un examen de dépistage efficace.
- 6)** Il faut que l'épreuve utilisée soit acceptable pour la population.
- 7)** Il faut bien connaître l'histoire naturelle de la maladie, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.
- 8)** Il faut que le choix des sujets qui recevront un traitement soit opéré selon des critères préétablis.
- 9)** Il faut que le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) ne soit pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
- 10)** Il faut assurer la continuité d'action dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée "une fois pour toutes".

Annexe 4 : Compte-rendu cytologique (système de Bethesda 2001)

1. QUALITE DU PRELEVEMENT

- ☐ Satisfaisant pour évaluation
- ☐ Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

2. INTERPRETATION /RESULTAT

- ☐ Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (frottis normaux, modifications non néoplasiques) (s'il y a lieu, préciser)
- ☐ Anomalies des cellules malpighiennes
 - ☐ ASC-US
 - ☐ ASC-H
 - ☐ LSIL
 - ☐ HSIL. Le cas échéant : présence d'éléments faisant suspecter une invasion
 - ☐ Carcinome épidermoïde
- ☐ Anomalies des cellules glandulaires
 - ☐ AGC endocervicales, endométriales ou sans autre précision
 - ☐ AGC en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision
 - ☐ Adénocarcinome endocervical in situ
 - ☐ Adénocarcinome : endocol, endométrial, extra-utérin ou sans autre précision
- ☐ Autres
 - ☐ Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

3. (PRECISIONS, NOTES ET RECOMMANDATIONS)

- ☐ Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.
- ☐ Notes et recommandations concises, formulées en termes de suggestions, et si possible accompagnées de références.

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

Annexe 5 : Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal (3)

Ces recommandations sont issues du rapport de la Haute Autorité en Santé (anciennement ANAES) : "Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal – Actualisation 2002".

Rappel (classification de Bethesda 2001):

AGC : Atypie des cellules glandulaires

AIS : Adénocarcinome In Situ

ASC : Atypie des cellules malpighiennes

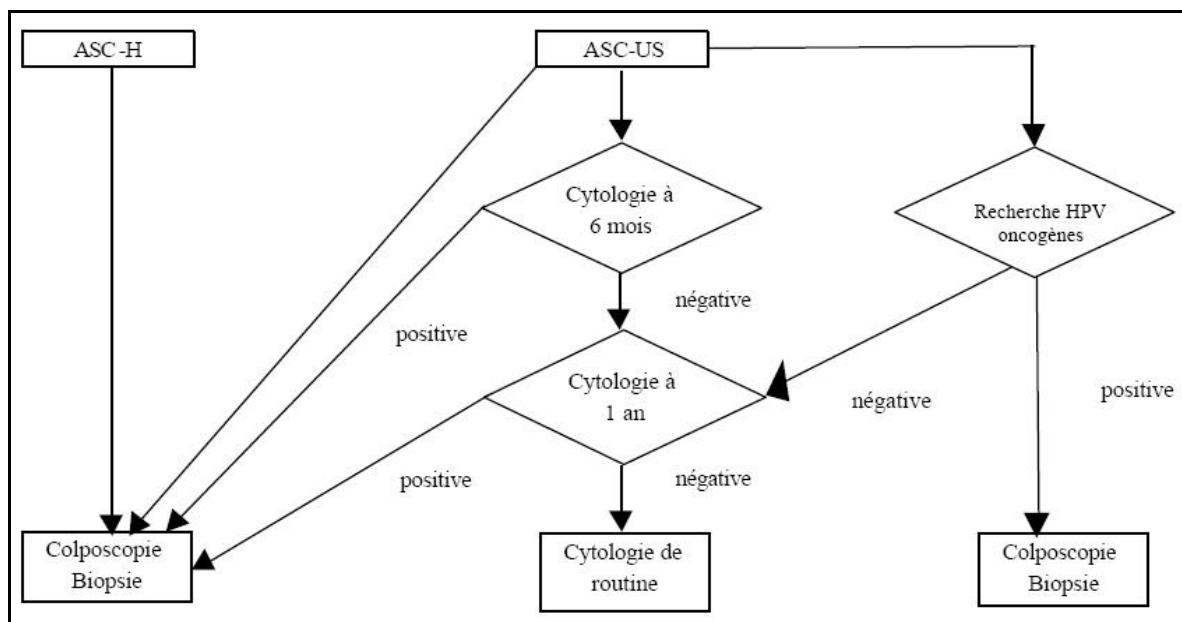
ASC-H : Atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade

ASC-US : Atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée

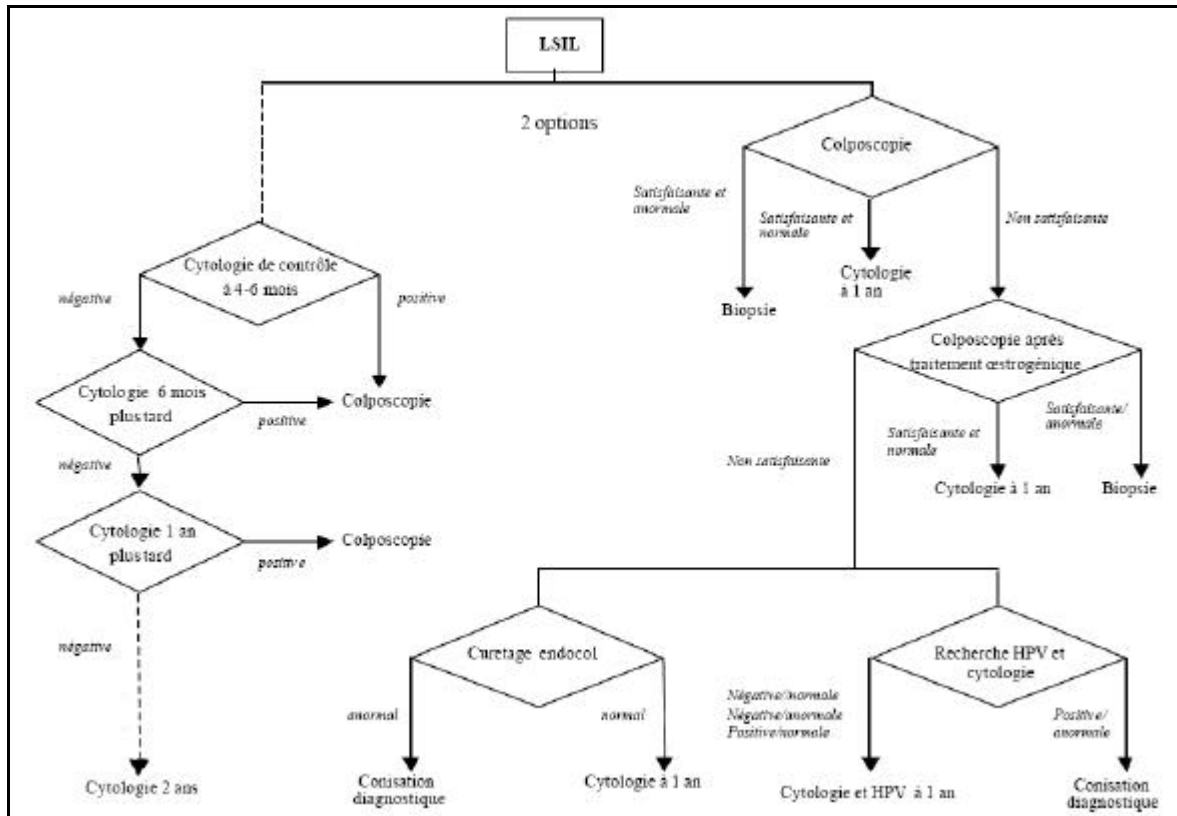
HSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

LSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade

Prise en charge des atypies des cellules malpighiennes (ASC)



Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL)



Après un frottis cervico-utérin de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), il est nécessaire de faire un examen colposcopique d'emblée.

En cas d'anomalie des cellules glandulaires (AGC, AIS, adénocarcinome invasif), une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol est recommandée

Annexe 6 : Table des matières du cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus

TABLE DES MATIÈRES	2
GLOSSAIRE	4
INTRODUCTION	6
CAHIER DES CHARGES	8
1. POPULATION CONCERNÉE	8
A. CRITÈRES D'INCLUSION	8
B. CRITÈRES D'EXCLUSION	9
1. Exclusions temporaires.....	9
2. Exclusions définitives.....	9
2. STRATÉGIES D'INVITATION ET MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE.....	9
A. STRATÉGIE D'INVITATION	9
1. Invitation systématique à partir d'un fichier centralisé unique.....	9
2. Invitation par les professionnels de santé.....	11
B. MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE	11
3. LE TEST DE DÉPISTAGE PAR FROTTE CERVICO-UTÉRIN	12
A. FORMATION ET INFORMATION DU PRÉLEVEUR	12
B. CONDITIONS DE PRÉLÈVEMENT	12
C. SITE DE PRÉLÈVEMENT	12
D. DISPOSITIFS DE PRÉLÈVEMENT	12
E. ÉTALEMENT ET FIXATION (FROTTE CONVENTIONNELS)	12
F. FEUILLE DE DEMANDE D'EXAMEN	13
G. DANS LA STRUCTURE ACP	14
H. FROTTE NON SATISFAISANTS POUR L'ÉVALUATION	14
4. INTERPRÉTATION DU FROTTE	14
A. INTERPRÉTATION CYTOLOGIQUE	14
B. COMPTE-RENDU	14
C. ARCHIVAGE	15
5. RENDU DES RÉSULTATS.....	15
A. EN CAS DE FROTTE NON SATISFAISANT	15
B. EN CAS DE FROTTE SATISFAISANT ET EN L'ABSENCE DE FROTTE ANORMAL	16
C. EN CAS DE FROTTE ANORMAL	16
1. Communication du résultat à la femme	16
2. Conduite à tenir devant un frottis anormal	16
3. Transmission des résultats des investigations diagnostiques	16
4. Transmission des résultats du traitement.....	17
D. INFORMATION DES MÉDECINS ET DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ	17
1. Information des prescripteurs et des préleveurs	17
2. Information des anatomo-cytopathologistes	18
6. ASSURANCE DE LA QUALITÉ EN ANATOMO-CYTOPATHOLOGIE	19
7. ÉVALUATION	20
A. DÉFINITION D'UN ÉTAT DES LIEUX DE DÉPART	20
B. SYSTÈME D'INFORMATION	21
1. Informations concernant les femmes	21

2. Informations concernant le frottis.....	21
3. Informations concernant les examens histologiques.....	22
4. Coopération avec les registres des tumeurs	22
C. INDICATEURS NÉCESSAIRES À L'ÉVALUATION DU PROGRAMME	22
1. Indicateurs d'impact du programme de dépistage organisé.....	22
2. Indicateurs de qualité	23
a) Lésions malpighiennes.....	23
b) Lésions glandulaires.....	24
c) Faux positifs.....	24
d) Concordance cyto-histologique.....	24
(1) Parmi les frottis ASC-H.....	25
(2) Parmi les frottis LSIL.....	25
(3) Parmi les frottis HSIL	25
(4) Parmi les frottis évoquant un carcinome épidermoïde invasif	25
(5) Parmi les frottis AGC.....	25
(6) Parmi les frottis AIS.....	26
(7) Parmi les frottis évoquant un adénocarcinome invasif	26
3. Indicateurs d'efficacité.....	26
a) Cancers invasifs	26
b) Lésions malpighiennes.....	26
c) Lésions glandulaires.....	27
4. Indicateurs de suivi.....	27
5. Indicateurs de coûts.....	27
a) Coût prévisionnel.....	27
b) Coût du dépistage pour l'année N	28
c) Indicateurs d'efficience.....	28
d) Indicateurs financiers	28
D. ORGANISATION DU RECUEIL DES DONNÉES	29
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	30
ANNEXES	31
ANNEXE 1 : COMPTE-RENDU CYTOLOGIQUE (SYSTÈME DE BETHESDA 2001)	32
ANNEXE 2 : COMPTE-RENDU STANDARDISÉ DES FCU.....	33
A. MANUEL D'UTILISATION	33
B. FEUILLE DE PRESCRIPTION (FEUILLE D'ACCOMPAGNEMENT)	36
C. FEUILLE DE TRAVAIL (FEUILLE DE PAILLASSE)	38

Annexe 7 : Format d'extraction des données

VARIABLE 01 : Numéro de ligne

NOM DE LA VARIABLE : ligne

DESCRIPTION : Cette variable correspond au numéro de ligne de la femme lors de la première extraction. La structure de gestion devra conserver la correspondance entre l'identité de la femme et ce numéro de ligne en cas de nécessité de contrôle.

TAILLE : 6 caractères numériques

VARIABLE 02 : Numéro de département de résidence de la femme

NOM DE LA VARIABLE : dpt

DESCRIPTION : Numéro Insee du département de la structure de gestion. Si une femme est invitée alors qu'elle réside dans un autre département couvert par la structure de gestion, elle est exclue de la base pour l'évaluation.

TAILLE : 3 caractères numériques

CODES : 038 = Isère
 067 = Bas-Rhin
 068 = Haut-Rhin
 972 = Martinique

VARIABLE 03 : Date de naissance

NOM DE LA VARIABLE : d_naiss

DESCRIPTION : mois et année de naissance.

TAILLE : 6 caractères numériques au format date : mmaaaa

CONTROLES : Si le mois est inconnu, les troisième et quatrième caractères sont à coder 99, si l'année est inconnue, les quatre derniers caractères sont à coder 9999.

VARIABLE 04 : Régime de sécurité sociale

NOM DE LA VARIABLE : ss

DESCRIPTION : Régime de sécurité sociale de l'assurée au moment de la réalisation du dernier frottis cervico-utérin de dépistage (cf. définition).

TAILLE : 1 caractères numériques

CODES : 1 = Régime général
 2 = Régime agricole
 3 = Assurance maladie des professions indépendantes (Ampi)
 4 = Autres régimes
 9 = Régime de sécurité sociale inconnu

VARIABLE 05 : Cadre de réalisation de l'avant dernier frottis cervico-utérin de dépistage (cf. définition)

NOM DE LA VARIABLE : c_adfcu

DESCRIPTION : Indiquer si l'avant dernier frottis cervico-utérin de dépistage a été réalisé dans le cadre du dépistage organisé.

TAILLE : 1 caractère numérique

CODES : 0 = pas de frottis cervico-utérin

- 1 = avant dernier frottis cervico-utérin réalisé dans le cadre du dépistage organisé
- 2 = avant dernier frottis cervico-utérin réalisé dans le cadre d'un dépistage individuel
- 3 = frottis de contrôle, de suivi ou pour un autre motif
- 9 = cadre de réalisation inconnu

VARIABLE 06 : Date de l'avant dernier frottis cervico-utérin de dépistage

NOM DE LA VARIABLE : d_adfcu

DESCRIPTION : Jour, mois et année de l'avant dernier frottis cervico-utérin de dépistage. S'il s'agit d'une femme participant au dépistage organisé, la date de l'avant dernier frottis cervico-utérin doit être antérieur à la date de l'invitation.

TAILLE : 8 caractères numériques au format date : jjmmaaaa

CONTROLES : Si le jour est inconnu, les deux premiers caractères sont à coder 99, si le mois est inconnu, les troisième et quatrième caractères sont à coder 99, si l'année est inconnue, les quatre derniers caractères sont à coder 9999. Si cette variable est sans objet, coder 00000000.

VARIABLE 07 : Qualité de l'avant dernier frottis cervico-utérin de dépistage

NOM DE LA VARIABLE : q_adfcu

DESCRIPTION : Indiquer la qualité de l'avant dernier frottis cervico-utérin de dépistage (selon la classification de Bethesda 2001) : à renseigner uniquement si l'avant dernier frottis de dépistage est dans la période d'évaluation.

TAILLE : 1 caractère numérique

CODES : 0 = pas de frottis cervico-utérin

- 1 = frottis cervico-utérin satisfaisant pour évaluation n'ayant pas nécessité de refaire l'examen
- 2 = frottis cervico-utérin non satisfaisant pour évaluation ayant nécessité de refaire l'examen
- 9 = inconnu

VARIABLE 08 : Date d'invitation au dépistage organisé

NOM DE LA VARIABLE : d_ido

DESCRIPTION : Jour, Mois et année de l'invitation dans le cadre du dépistage organisé dans le département de la structure de gestion.

TAILLE : 8 caractères numériques au format date : jjmmaaaa

CONTROLES : Si le jour est inconnu, les deux premiers caractères sont à coder 99, si le mois est inconnu, les troisième et quatrième caractères sont à coder 99, si l'année est inconnue, les quatre derniers caractères sont à coder 9999. Si cette variable est sans objet, coder 00000000.

VARIABLE 09 : Cadre de réalisation du dernier frottis cervico-utérin de dépistage (cf. définition)

NOM DE LA VARIABLE : c_dfcu

DESCRIPTION : Indiquer si le dernier frottis cervico-utérin de dépistage a été réalisé dans le cadre du dépistage organisé.

TAILLE : 1 caractère numérique

CODES : 0 = pas de frottis cervico-utérin

1 = frottis cervico-utérin réalisé dans le cadre du dépistage organisé

2 = frottis cervico-utérin réalisé en dehors du cadre du dépistage organisé

9 = inconnu

VARIABLE 10 : Date du dernier frottis cervico-utérin de dépistage

NOM DE LA VARIABLE : d_dfcu

DESCRIPTION : Jour, mois et année du frottis cervico-utérin de dépistage. Si un nouveau frottis cervico-utérin est effectué pour cause d'examen non satisfaisant pour évaluation, la date de frottis cervico-utérin est celle du 1er frottis cervico-utérin (mais les résultats de la procédure de dépistage seront ceux du frottis cervico-utérin refait)

TAILLE : 8 caractères numériques au format date : jjmmaaaa

CONTROLES : Si le jour est inconnu, les deux premiers caractères sont à coder 99, si le mois est inconnu, les troisième et quatrième caractères sont à coder 99, si l'année est inconnue, les quatre derniers caractères sont à coder 9999. Si cette variable est sans objet, coder 00000000.

VARIABLE 11 : Qualité du dernier frottis cervico-utérin de dépistage

NOM DE LA VARIABLE : q_dfcu

DESCRIPTION : Indiquer la qualité du dernier frottis cervico-utérin de dépistage (selon la classification de Bethesda 2001)

TAILLE : 1 caractère numérique

CODES : 0 = pas de frottis cervico-utérin

1 = frottis cervico-utérin satisfaisant pour évaluation n'ayant pas nécessité de refaire l'examen

2 = frottis cervico-utérin non satisfaisant pour évaluation ayant nécessité de refaire l'examen

9 = inconnu

VARIABLE 12 : Prélèvement du dernier frottis cervico-utérin de dépistage

NOM DE LA VARIABLE : p_dfcu

DESCRIPTION : Caractérise le lieu et la spécialité de la personne qui a effectué le dernier frottis de dépistage

TAILLE : 1 caractères numériques

CODES : 0 = Sans objet : pas de frottis cervico-utérin de dépistage

1 = Médecin généraliste de ville

2 = Médecin gynécologue de ville

3 = Laboratoire de ville

4 = Autre en ville

5 = Médecin à l'hôpital

6 = Autre à l'hôpital

9 = Inconnu

VARIABLE 13 : Résultat du dernier frottis cervico-utérin de dépistage

NOM DE LA VARIABLE : r_dfcu

DESCRIPTION : Résultat du dernier frottis cervico-utérin de dépistage (selon la classification de Bethesda 2001) en gardant la cytologie de plus mauvais pronostic. Si un nouveau frottis cervico-utérin est effectué pour cause d'examen non satisfaisant pour évaluation, la date de frottis cervico-utérin est celle du 1er frottis cervico-utérin (mais les résultats de la procédure de dépistage seront ceux du frottis cervico-utérin refait)

TAILLE : 12 caractères numériques

CONSTRUCTION DE LA VARIABLE : Par défaut la variable est 000000000000 ; dès qu'un des codes suivants est présent le « 0 » correspondant à sa position est codé 1.

CODES : Position 1 = Sans objet : pas de frottis cervico-utérin de dépistage

Position 2 = Pas d'anomalie ou NIL/M

Position 3 = ASC-US

Position 4 = ASC-H

Position 5 = LSIL

Position 6 = HSIL

Position 7 = Carcinome épidermoïde invasif

Position 8 = AGC

Position 9 = AIS

Position 10 = Adénocarcinome invasif

Position 11 = Cancer sans précision

Position 12 = Inconnu

VARIABLE 14 : Résultats du FCU de contrôle réalisé après le dernier frottis cervico-utérin de dépistage anormal

NOM DE LA VARIABLE : r_fcuc

DESCRIPTION : Indiquer le résultat du frottis cervico-utérin réalisé après le dernier frottis cervico-utérin de dépistage anormal

TAILLE : 1 caractère numérique

CODES : 0 = Pas de frottis cervico-utérin de contrôle

1 = Négatif

2 = Positif

3 = Sans objet (un frottis de contrôle n'est pas nécessaire)

9 = Inconnu

VARIABLE 15 : Date du FCU de contrôle réalisé après le dernier frottis cervico-utérin de dépistage anormal

NOM DE LA VARIABLE : d_fcuc

DESCRIPTION : Jour, mois et année du frottis cervico-utérin de contrôle réalisé après le dernier frottis cervico-utérin de dépistage anormal.

TAILLE : 8 caractères numériques au format date : jjmmaaaa

CONTROLES : Si le jour est inconnu, les deux premiers caractères sont à coder 99, si le mois est inconnu, les troisième et quatrième caractères sont à coder 99, si l'année est inconnue, les quatre derniers caractères sont à coder 9999. Si cette variable est sans objet, coder 00000000.

VARIABLE 16 : Résultats du test HPV réalisé après le dernier frottis cervico-utérin de dépistage anormal

NOM DE LA VARIABLE : r_thpv

DESCRIPTION : Indiquer le résultat du test HPV réalisé après le dernier frottis cervico-utérin de dépistage anormal. Si plusieurs HPV typés dont un est hautement oncogène, coder uniquement hautement oncogène.

TAILLE : 1 caractère numérique

CODES : 0 = Pas de test HPV réalisé

1 = Négatif (absence d'infection HPV ou infection HPV de type non hautement oncogène)

2 = Positif (présence d'HPV hautement oncogène)

3 = Positif (sans notion de typage)

9 = Inconnu

CONTROLES : Sont considérés hautement oncogènes (à coder 3) les HPV de type 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, r51, 52, 56, 58, 59 et 68.

VARIABLE 17 : Date du test HPV réalisé après le dernier frottis cervico-utérin de dépistage anormal

NOM DE LA VARIABLE : d_thpv

DESCRIPTION : Jour, mois et année du test HPV réalisé après le dernier frottis cervico-utérin de dépistage de dépistage anormal.

TAILLE : 8 caractères numériques au format date : jjmmaaaa

CONTROLES : Si le jour est inconnu, les deux premiers caractères sont à coder 99, si le mois est inconnu, les troisième et quatrième caractères sont à coder 99, si l'année est inconnue, les quatre derniers caractères sont à coder 9999. Si cette variable est sans objet, coder 00000000.

VARIABLE 18 : Résultats de la colposcopie seule (non suivie de biopsie) réalisée après le dernier FCU de dépistage anormal

NOM DE LA VARIABLE : r_colpo

DESCRIPTION : Indiquer le résultat de la colposcopie seule (c'est-à-dire, sans biopsie et/ou sans histologie) réalisée après le dernier frottis cervico-utérin de dépistage anormal

TAILLE : 1 caractère numérique

CODES : 0 = Pas de colposcopie seule réalisée

1 = Négatif

2 = Positif

3 = colposcopie non satisfaisante

9 = Inconnu

VARIABLE 19 : Date de la colposcopie seule (non suivie de biopsie) réalisée après le dernier frottis cervico-utérin de dépistage anormal

NOM DE LA VARIABLE : d_colpo

DESCRIPTION : Jour, mois et année de la colposcopie seule (sans biopsies) réalisée après le dernier frottis cervico-utérin de dépistage anormal.

TAILLE : 8 caractères numériques au format date : jjmmaaaa

CONTROLES : Si le jour est inconnu, les deux premiers caractères sont à coder 99, si le mois est inconnu, les troisième et quatrième caractères sont à coder 99, si l'année est inconnue, les quatre derniers caractères sont à coder 9999. Si cette variable est sans objet, coder 00000000.

VARIABLE 20 : Résultats du bilan histologique réalisé après le dernier FCU de dépistage anormal

NOM DE LA VARIABLE : r_histo

DESCRIPTION : Indiquer le résultat du bilan histologique réalisé après le dernier frottis cervico-utérin anormal. On retient l'histologie la plus péjorative. S'il y a un résultat malpighien et un résultat glandulaire, les deux résultats doivent être codés.

TAILLE : 10 caractères numériques

CONSTRUCTION DE LA VARIABLE : Par défaut la variable est 0000000000 ; dès qu'un des codes suivants est présent le « 0 » correspondant à sa position est codé 1.

CODES : Position 1 = Sans objet : Pas de bilan histologique réalisé

Position 2 = Pas d'anomalie histologique

Position 3 = CIN 1

Position 4 = CIN2

Position 5 = CIN3

Position 6 = Carcinome épidermoïde invasif

Position 7 = AIS

Position 8 = Adénocarcinome invasif

Position 9 = Autre

Position 10 = Inconnu

VARIABLE 21 : Nature du bilan histologique réalisé après le dernier FCU de dépistage anormal

NOM DE LA VARIABLE : n_histo

DESCRIPTION : Indiquer l'examen qui a permis d'effectuer le bilan histologique après le dernier FCU de dépistage anormal

TAILLE : 1 caractères numériques

CODES : 0 = Sans objet : pas de bilan histologique réalisé

1 = Colposcopie-biopsie

2 = Curetage endocervical

3 = Conisation

4 = Hystérectomie

9 = Inconnue

VARIABLE 22 : Date du bilan histologique réalisé après le dernier FCU de dépistage anormal

NOM DE LA VARIABLE : d_histo

DESCRIPTION : Jour, mois et année du bilan histologique réalisé après le dernier FCU de dépistage anormal.

TAILLE : 8 caractères numériques au format date : jjmmaaaa

CONTROLES : Si le jour est inconnu, les deux premiers caractères sont à coder 99, si le mois est inconnu, les troisième et quatrième caractères sont à coder 99, si l'année est inconnue, les quatre derniers caractères sont à coder 9999. Si cette variable est sans objet, coder 00000000.

VARIABLE 23 : Caractéristiques du cancer dépisté

NOM DE LA VARIABLE : c_k

DESCRIPTION : caractéristiques histologiques du cancer dépisté.

TAILLE : 1 caractère numérique

CODES : 0 = Pas de cancer dépisté (T0)

1 = Carcinome in situ (CIN 3 ou AIS)

2 = Carcinome micro-invasif

3 = Carcinome invasif franc

9 = Inconnu

VARIABLE 24 : Nombre total de FCU de dépistage au cours de la période d'évaluation

NOM DE LA VARIABLE : tot_fcu

DESCRIPTION : Somme tous les frottis de dépistage effectués par la femme au cours de la période d'évaluation

TAILLE : 1 caractère numérique

VARIABLE 25 : Nombre total de FCU de dépistage « non satisfaisants pour l'évaluation » au cours de la période

NOM DE LA VARIABLE : tot_fcuns

DESCRIPTION : Somme tous les frottis de dépistage effectués par la femme au cours de la période d'évaluation dont la qualité est « non satisfaisant pour l'évaluation ».

TAILLE : 1 caractère numérique

VARIABLE 26 : Informations complètes concernant la femme à la date d'extraction

NOM DE LA VARIABLE : info

DESCRIPTION : Dispose-t-on d'informations complètes (résultat du frottis de dépistage, résultat du bilan en cas de frottis anormal) ?

TAILLE : 1 caractère numérique

CODES : 0 = Oui

1 = Non la femme a refusé le bilan suite à un frottis de dépistage anormal

2 = Non la femme est décédée au cours de la période

3 = Non la femme est perdue de vue (voir glossaire)

4 = Non pour une autre raison (le délai ne permet pas de la classer encore comme perdue de vue et aucune information sur son refus de bilan ou son décès n'est parvenue à la structure de gestion).

Annexe 8 : Taux de frottis anormaux

Tableau 15 : Taux de frottis anormaux par type d'anomalie cytologique, par département et par classe d'âge

Anomalie Cytologique	Nombre de femmes dépistées par département	Classe d'âge										Total
		20-24 % (N)	25-29 % (N)	30-34 % (N)	35-39 % (N)	40-44 % (N)	45-49 % (N)	50-54 % (N)	55-59 % (N)	60-65 % (N)	66-74 % (N)	
ASC-US	Isère (N=20 434)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.18 % (78)	0.72 % (26)	0.72 % (30)	0.46 % (28)	0.79 % (162)
	Bas-Rhin (N=203 227)	NA	2.78 % (781)	3.08 % (954)	2.87 % (864)	2.77 % (822)	2.36 % (646)	1.54 % (373)	1.11 % (197)	0.71 % (107)	NA	2.33 % (4744)
	Haut-Rhin (N=133 258)	NA	2.33 % (392)	2.81 % (564)	2.82 % (568)	3.25 % (642)	3.34 % (618)	3.04 % (497)	1.70 % (206)	1.34 % (127)	NA	2.71 % (3614)
ASC-H	Isère (N=20434)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	Bas-Rhin (N=203 227)	NA	0.09 % (24)	0.12 % (38)	0.13 % (40)	0.12 % (37)	0.09 % (24)	0.08 % (19)	0.05 % (9)	0.07 % (11)	NA	0.10 % (202)
	Haut-Rhin (N=133 258)	NA	0.04 % (7)	0.08 % (16)	0.04 % (8)	0.06 % (12)	0.09 % (17)	0.06 % (10)	0.04 % (5)	0.01 % (1)	NA	0.06 % (76)
LSIL	Isère (N=20434)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.41 % (27)	0.08 % (3)	0.17 % (7)	0.10 % (6)	0.21 % (43)
	Bas-Rhin (N=203 227)	NA	1.85 % (519)	1.86 % (578)	1.41 % (424)	1.21 % (360)	0.86 % (235)	0.56 % (137)	0.30 % (54)	0.23 % (35)	NA	1.15 % (2342)
	Haut-Rhin (N=133 258)	NA	0.89 % (150)	0.84 % (169)	0.68 % (137)	0.50 % (99)	0.45 % (84)	0.20 % (32)	0.21 % (25)	0.07 % (7)	NA	0.53 % (703)
HSIL	Isère (N=20434)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.14 % (9)	0.08 % (3)	0.07 % (3)	0.07 % (4)	0.09 % (19)
	Bas-Rhin (N=203 227)	NA	0.25 % (69)	0.32 % (98)	0.28 % (83)	0.19 % (55)	0.14 % (37)	0.12 % (30)	0.07 % (13)	0.05 % (8)	NA	0.19 % (393)
	Haut-Rhin (N=133 258)	NA	0.22 % (37)	0.27 % (55)	0.23 % (46)	0.19 % (38)	0.13 % (24)	0.09 % (15)	0.11 % (13)	0.09 % (9)	NA	0.18 % (237)
Carcinome	Isère (N=20434)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.03 % (2)	(0)	(0)	0.05 % (3)	0.02 % (5)
	Bas-Rhin (N=203 227)	NA	(0)	(0)	(0)	0.00 % (1)	0.00 % (1)	(0)	(0)	(0)	NA	0.00 % (2)
	Haut-Rhin (N=133 258)	NA	0.01 % (1)	(0)	(0)	0.01 % (2)	0.01 % (1)	0.01 % (1)	(0)	0.02 % (2)	NA	0.01 % (7)
AGC	Isère (N=20434)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.05 % (3)	(0)	0.10 % (4)	0.07 % (4)	0.05 % (11)
	Bas-Rhin (N=203 227)	NA	0.12 % (34)	0.17 % (53)	0.22 % (67)	0.25 % (73)	0.38 % (104)	0.44 % (108)	0.29 % (52)	0.16 % (24)	NA	0.25 % (515)
	Haut-Rhin (N=133 258)	NA	0.09 % (16)	0.11 % (23)	0.15 % (31)	0.16 % (31)	0.19 % (35)	0.18 % (30)	0.15 % (18)	0.14 % (13)	NA	0.15 % (197)
Adéno-carcinome in-situ	Isère (N=20434)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.02 % (1)	(0)	0.02 % (1)	(0)	0.01 % (2)
	Bas-Rhin (N=203 227)	NA	(0)	0.02 % (6)	0.02 % (5)	0.01 % (2)	0.00 % (1)	0.02 % (4)	0.02 % (3)	0.02 % (3)	NA	0.01 % (24)
	Haut-Rhin (N=133 258)	NA	(0)	0.00 % (1)	0.00 % (1)	(0)	0.01 % (1)	(0)	(0)	(0)	NA	0.00 % (3)
Adéno-carcinome invasif	Isère (N=20434)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	Bas-Rhin (N=203 227)	NA	(0)	0.00 % (1)	0.00 % (1)	0.01 % (2)	0.00 % (1)	0.01 % (2)	0.02 % (4)	0.03 % (5)	NA	0.01 % (16)
	Haut-Rhin (N=133 258)	NA	(0)	(0)	(0)	(0)	0.01 % (1)	0.01 % (2)	0.02 % (2)	0.01 % (1)	NA	0.00 % (6)

Période d'étude : Isère 01/2002 à 12/2003, Alsace 01/2003 à 12/2005

NA=Non applicable

ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; **ASC-H** : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade ; **LSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ; **HSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ; **AGC** : atypies des cellules glandulaires ; **AIS** : adénocarcinome in situ.

Annexe 9 : Faux positifs

Ces 2 tableaux complètent le chapitre présentant les résultats des faux positifs. Il s'agit des 2 autres méthodes de calcul du pourcentage de faux positifs. Dans la première méthode seule une histologie négative pouvait innocenter un frottis anormal. Dans la deuxième méthode (tableau 16), une colposcopie normale en cas de LSIL ou un test HPV négatif en cas d'ASC-US peuvent également innocenter un frottis anormal. Le pourcentage de faux positif passe ainsi de 66,67 % à 70 % en Isère, de 25,48 % à 46,06 % dans le Bas Rhin et de 34,99 % à 55,87 % dans le Haut-Rhin.

Tableau 16 : Pourcentage de faux positifs (frottis anormaux innocentés par l'histologie ou par la colposcopie pour les LSIL ou par le test HPV pour les ASC-US) par département et par classe d'âge

Nombre de frottis anormaux suivis d'un examen histologique, d'une colposcopie (LSIL) ou d'un test HPV (ASC-US)	Classe d'âge										Total % (N)
	20-24 % (N)	25-29 % (N)	30-34 % (N)	35-39 % (N)	40-44 % (N)	45-49 % (N)	50-54 % (N)	55-59 % (N)	60-65 % (N)	66-74 % (N)	
Isère (N=80 sur 241)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	70.45% (31)	83.33% (5)	53.85% (7)	76.47% (13)	70.00% (56)
Bas-Rhin (N=2 566 sur 8252)	NA	39.86% (171)	41.80% (242)	44.40% (210)	48.20% (214)	53.82% (169)	52.63% (100)	53.41% (47)	59.18% (29)	NA	46.06% (1182)
Haut-Rhin (N=1 763 sur 4857)	NA	44.84% (100)	43.30% (139)	50.80% (158)	58.19% (167)	61.99% (181)	76.53% (150)	71.76% (61)	60.42% (29)	NA	55.87% (985)

Période d'étude : Isère 01/2002 à 12/2003, Alsace 01/2003 à 12/2005

NA=Non applicable

La troisième méthode de calcul du pourcentage des faux positifs prend en compte tout test diagnostic : dans ce cas tout frottis anormal peut être innocenté par tout test diagnostic négatif. Cette méthode de calcul n'était pas prévue dans le cahier des charges. Les résultats sont présentés dans le tableau 17.

N.B. : dans cette méthode, l'histologie reste la référence ; en cas de test HPV positif et d'histologie négative, il s'agit d'un faux positif. Inversement, en cas de colposcopie négative et d'histologie positive, il s'agit d'un vrai positif.

Tableau 17 : Pourcentage de faux positifs (frottis anormaux innocentés par l'histologie et/ou par la colposcopie et/ou par le test HPV et/ou par le frottis de contrôle) par département et par classe d'âge

Nombre de frottis suivis d'un test diagnostic	Classe d'âge										Total % (N)
	20-24 % (N)	25-29 % (N)	30-34 % (N)	35-39 % (N)	40-44 % (N)	45-49 % (N)	50-54 % (N)	55-59 % (N)	60-65 % (N)	66-74 % (N)	
Isère (N=211 sur 241)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	82.83% (82)	92.86% (26)	80.49% (33)	78.05% (32)	82.78% (173)
Bas-Rhin (N=6 226 sur 8252)	NA	50.39% (452)	52.36% (689)	58.13% (683)	56.51% (599)	65.06% (555)	67.50% (349)	64.15% (170)	75.52% (108)	NA	57.90% (3605)
Haut-Rhin (N=3 640 sur 4857)	NA	54.57% (221)	54.85% (339)	62.01% (377)	64.98% (410)	65.83% (393)	75.38% (346)	75.37% (153)	76.47% (91)	NA	64.01% (2330)

Période d'étude : Isère 01/2002 à 12/2003, Alsace 01/2003 à 12/2005

NA=Non applicable

Annexe 10 : Concordance cyto-histologique

Ce tableau complète le chapitre présentant les résultats de concordance cyto-histologique. Il s'agit ici, de la deuxième méthode de calcul de cet indicateur : une colposcopie négative seule est assimilée à une histologie sans anomalie

Tableau 18 : Concordance cyto-histologique : résultat histologique suite à un frottis cervico-utérin anormal (hors ASC-US) par département (une colposcopie négative seule est assimilée à un résultat histologique sans anomalie)

Anomalie cytologique (frottis cervico-utérin)	Nombre de frottis anormaux suivi d'une histologie ou d'une colposcopie normale	Anomalie Histologique							Total
		Pas d'anomalie	CIN1	CIN2	CIN3	Carcinome	AIS	Adéno-carcinome invasif	
		% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)
ASC-H	Isère (N=0)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bas-Rhin (N=115)	45.22% (52)	18.26% (21)	12.17% (14)	22.61% (26)	1.74% (2)	0	0	100% (115)
	Haut-Rhin (N=54)	40.74% (22)	22.22% (12)	7.41% (4)	20.37% (11)	5.56% (3)	1.85% (1)	1.85% (1)	100% (54)
LSIL	Isère (N=27)	81.48% (22)	18.52% (5)	0	0	0	0	0	100% (27)
	Bas-Rhin (N=997)	47.34% (472)	39.52% (394)	7.72% (77)	5.22% (52)	0.20% (2)	0	0	100% (997)
	Haut-Rhin (N=360)	31.11% (112)	45.28% (163)	11.11% (40)	11.39% (41)	0.83% (3)	0	0.28% (1)	100% (360)
HSIL	Isère (N=17)	35.29% (6)	0	11.76% (2)	47.06% (8)	0	0	5.88% (1)	100% (17)
	Bas-Rhin (N=303)	8.58% (26)	10.56% (32)	24.42% (74)	51.49% (156)	3.96% (12)	0.66% (2)	0.33% (1)	100% (303)
	Haut-Rhin (N=186)	10.22% (19)	13.44% (25)	14.52% (27)	53.23% (99)	5.91% (11)	2.69% (5)	0	100% (186)
Carcinome	Isère (N=2)	50.00% (1)	0	0	50.00% (1)	0	0	0	100% (2)
	Bas-Rhin (N=1)	0	0	0	0	100.00% (1)	0	0	100% (1)
	Haut-Rhin (N=6)	0	0	0	0	100.00% (6)	0	0	100% (6)
AGC	Isère (N=5)	100.00% (5)	0	0	0	0	0	0	100% (5)
	Bas-Rhin (N=138)	81.16% (112)	7.25% (10)	2.90% (4)	5.07% (7)	2.17% (3)	0.72% (1)	0.72% (1)	100% (138)
	Haut-Rhin (N=65)	66.15% (43)	10.77% (7)	1.54% (1)	16.92% (11)	0	1.54% (1)	3.08% (2)	100% (65)
AIS	Isère (N=0)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bas-Rhin (N=13)	53.85% (7)	7.69% (1)	0	30.77% (4)	0	0	7.69% (1)	100% (13)
	Haut-Rhin (N=2)	0	50.00% (1)	0	50.00% (1)	0	0	0	100% (2)
Adéno-carcinome	Isère (N=0)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bas-Rhin (N=9)	22.22% (2)	0	0	22.22% (2)	0	11.11% (1)	44.44% (4)	100% (9)
	Haut-Rhin (N=2)	50.00% (1)	0	0	0	0	50.00% (1)	0	100% (2)
Cancer sans précision	Isère (N=0)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bas-Rhin (N=7)	0	14.29% (1)	0	28.57% (2)	28.57% (2)	14.29% (1)	14.29% (1)	100% (7)
	Haut-Rhin (N=12)	0	0	8.33% (1)	33.33% (4)	33.33% (4)	0	25.00% (3)	100% (12)
TOTAL	Isère (N=51)	66.67% (34)	9.80% (5)	3.92% (2)	17.65% (9)	0	0	1.96% (1)	100% (51)
	Bas-Rhin (N=1583)	42.39% (671)	29.00% (459)	10.68% (169)	15.73% (249)	1.39% (22)	0.32% (5)	0.51% (8)	100% (1583)
	Haut-Rhin (N=687)	28.68% (197)	30.28% (208)	10.63% (73)	24.31% (167)	3.93% (27)	1.16% (8)	1.02% (7)	100% (687)

Période d'étude : Isère 01/2002 à 12/2003, Alsace 01/2003 à 12/2005

NA=Non applicable

ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; **ASC-H** : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade ; **LSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ; **HSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ; **AGC** : atypies des cellules glandulaires ; **AIS** : adénocarcinome in situ. **CIN 1, 2 ou 3** : néoplasie intracervicale de grade 1, 2 ou 3.

Annexe 11 : Taux de frottis anormaux sans histologie

Cet indicateur a été calculé suivant 2 méthodes. Dans la première (tableau 19) on calcule le taux de frottis anormaux sans résultat histologique. Dans la seconde (tableau 20), on assimile la réalisation d'une colposcopie (dont le résultat est normal) à la réalisation d'une histologie. Cet indicateur n'a pas pu être calculé en Isère.

Tableau 19 : Taux de frottis anormaux sans histologie

	Anomalie Cytologique		
	ASC-H % (N)	HSIL % (N)	AGC % (N)
Bas-Rhin	56,4 % (114 sur 202)	25.2 % (99 sur 393)	83.9 % (432 sur 515)
Haut-Rhin	34.2 % (26 sur 76)	22.8 % (54 sur 237)	72.1 % (142 sur 197)

Période d'étude : Isère 01/2002 à 12/2003, Alsace 01/2003 à 12/2005

ASC-H : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade ; HSIL : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ; AGC : atypies des cellules glandulaires ;

Tableau 20 : Taux de frottis anormaux sans histologie (la réalisation d'une colposcopie dont le résultat est normal est assimilée à la réalisation d'un examen histologique)

	Anomalie Cytologique		
	ASC-H % (N)	HSIL % (N)	AGC % (N)
Bas-Rhin	43.1 % (87 sur 202)	22.9 % (90 sur 393)	73.2 % (377 sur 515)
Haut-Rhin	28.9 % (22 sur 76)	21.5 % (51 sur 237)	67.0 % (132 sur 197)

Période d'étude : Isère 01/2002 à 12/2003, Alsace 01/2003 à 12/2005

ASC-H : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade ; HSIL : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ; AGC : atypies des cellules glandulaires ;