


# Avis sur l'optimisation du dépistage du cancer du col utérin au Québec

INSTITUT NATIONAL  
DE SANTÉ PUBLIQUE  
DU QUÉBEC

Québec 





Avis

# Avis sur l'optimisation du dépistage du cancer du col utérin au Québec

Direction des risques biologiques,  
environnementaux et occupationnels

Janvier 2009

## AUTEURES

Patricia Goggin, M.D., M. Sc.  
Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels, Institut national de santé publique du Québec  
Marie-Hélène Mayrand M.D., Ph. D., FRCSC  
Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels, Institut national de santé publique du Québec  
Départements de gynécologie-obstétrique et de médecine sociale et préventive, Université de Montréal  
Hôpital St-Luc, Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM)

## AVEC LA COLLABORATION DE

Manon Auger, M.D., FRCPC, Cytopathologie, Université McGill et Centre universitaire de santé McGill (CUSM)	Christine Pakenham, B. Éd., ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)
François Coutlée, M.D., FRCPC, Laboratoire de virologie moléculaire, Hôpital Notre-Dame, CHUM	Léo-Roch Poirier, M. Sc., Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)
Majorie Deschênes, M.D., FRCPC, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHA)	Denise Vanasse, T.M., Cytologie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Christiane Lemay, T.M., Cytologie, CHA	Louise Rochette, M. Sc., INSPQ
Diane Larocque, M. Sc., Santé physique, Centre de santé et de services sociaux de Laval (CSSS de Laval)	Michel Roy, M.D., FRCSC, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

## COMITÉ SCIENTIFIQUE CONSULTATIF

CO-PRÉSIDENTS :  
Marc Dionne, M.D., MPH, CSPQ, INSPQ

Michel Roy, M.D., FRCSC, CHUQ

## PARTICIPANTS :

Manon Auger, M.D., FRCPC, Cytopathologie, CUSM et Université McGill	Anne Dionne, M.D., FRCPC, Centre de santé et des services sociaux Champlain
Marc Brisson, Ph. D., Unité de recherche en santé des populations, CHA	Suzie Lau, M.D., M. Sc., FRCSC, Hôpital Général Juif Sir Mortimer B. Davis
Nicole Boulianne, M. Sc., INSPQ	Carol Morin, Ph. D., Service de biologie médicale, CHA
Paul Brassard, M.D., M. Sc., FRCPC, Département d'épidémiologie, Université McGill	Isabel Rodrigues, M.D., MPH, CLSC du Marigot, CSSS de Laval
Céline Bouchard, M.D., FRCSC, Centre médical Santé femme	Jean Rousseau, Ph. D., INSPQ
François Coutlée, M.D., FRCPC, Laboratoire de virologie moléculaire, Hôpital Notre-Dame, CHUM	Philippe Sauthier, M.D., FMH (Suisse) Hôpital Notre-Dame, CHUM
Majorie Deschênes, M.D., FRCPC, CHA	Chantal Sauvageau, M.D., M. Sc., FRCPC, INSPQ
Philippe DeWals, M.D., Ph. D., FRCPC, INSPQ	Marc Steben, M.D., INSPQ
Monique Landry, M.D., MSSS	Denise Vanasse, T.M., Cytologie, CHUS
Diane Larocque, M. Sc., Santé physique, CSSS de Laval	

## RÉVISEURS EXTERNES

Eduardo L. Franco, Ph. D., Division de l'épidémiologie du cancer, Université McGill	Robbi Howlett, Ph. D., Ontario Cervical Screening Program, Cancer Care Ontario
---	--

## MISE EN PAGE

Amélie Dugué, Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels, INSPQ

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

DÉPÔT LÉGAL – 2<sup>e</sup> TRIMESTRE 2009  
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC  
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA  
ISBN : 978-2-550-55532-2 (VERSION IMPRIMÉE)  
ISBN : 978-2-550-55533-9 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2009)

## REMERCIEMENTS

Les auteures souhaitent remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce document et qui ont permis, par leur expertise et leur diligence à répondre à nos consultations, de produire cet avis dans un si court délai.

Nous remercions également monsieur Michel Beaupré (ministère de la Santé et des Services sociaux) pour la transmission des données du Fichier des tumeurs du Québec, monsieur Claude Berthiaume (également du ministère de la Santé et des Services sociaux), pour la transmission des données de laboratoire sur les volumes de cytologie gynécologique et Dr Philip O. Davis (*European Cervical Cancer Association*) pour le document qu'il a réalisé en 2007, lors d'un séjour à l'Université de la Colombie Britannique, sur les programmes de dépistage au Canada.

Nous tenons également à souligner, de façon posthume, la contribution exceptionnelle du Dr Bernard Duval de l'Institut national de santé publique. Par sa vision, sa compétence et son engagement, il a contribué à mettre en place des mesures pour lutter plus efficacement contre le cancer du col utérin et ainsi améliorer la santé d'un grand nombre de femmes exposées au virus du papillome humain.



## SOMMAIRE

En 2007, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) recommandait la mise en place d'un programme d'immunisation contre les virus du papillome humain (VPH) dont l'objectif principal était de réduire l'incidence du cancer du col utérin. Dans son avis, le CIQ faisait ressortir l'importance de mesurer l'impact de ce programme et la nécessaire complémentarité qui devrait exister avec les activités de dépistage de ce cancer. Cependant, il n'était pas dans son mandat d'émettre des recommandations précises à l'égard du dépistage.

Le présent avis s'inscrit en continuité avec l'avis du CIQ. Il a comme objectif de préciser la pertinence du dépistage du cancer du col utérin maintenant que la vaccination est à nos portes, de documenter les lacunes actuelles du dépistage, et surtout, d'identifier les conditions, stratégies et moyens permettant de maximiser l'efficacité et l'efficience du dépistage au Québec.

L'analyse des lacunes actuelles du dépistage a été basée sur le modèle de Zapka *et al.*, qui décrit les activités de lutte contre le cancer selon un continuum de soins, et sur les résultats d'une méta-analyse permettant d'évaluer l'importance relative des principales raisons d'échec du dépistage. Les pistes de solution identifiées d'abord par une recherche documentaire ont été discutées et bonifiées lors de réunions en petits groupes de travail. Les recommandations proposées par les auteures du document ont été ensuite discutées lors d'une réunion élargie avec des représentants des différents secteurs d'expertise couverts par la maladie ou sa prévention (épidémiologie, santé publique, obstétrique-gynécologie, oncologie, cytologie, pathologie, virologie, médecine de première ligne, infections transmissibles sexuellement ou par le sang, immunisation). Un premier document écrit a été soumis pour commentaires à l'ensemble de ces intervenants ainsi qu'à des lecteurs extérieurs à la démarche. Le présent document constitue une version enrichie dont les recommandations font l'objet d'un consensus.

La première partie du rapport comprend une revue des principales données scientifiques à l'égard de la problématique et un examen des données québécoises pertinentes. La seconde partie traite d'un certain nombre de pistes de solution, identifiées par un examen de la documentation scientifique et discutées avec nos partenaires. La troisième partie comprend les recommandations issues de ces discussions. La conclusion réitère les faits saillants du document et l'engagement de l'Institut et de ses partenaires à poursuivre les travaux nécessaires pour implanter ces mesures.

Pour résumer brièvement les recommandations, mentionnons que les trois premières recommandations portent sur des mesures structurantes comme la nécessité d'aborder le dossier du dépistage selon une approche multidisciplinaire et décloisonnée pour assurer la gouverne au niveau de la prévention du cancer du col utérin, de faire évoluer l'approche opportuniste actuelle de dépistage vers une approche organisée et de se doter d'outils essentiels, comme un système d'information, pour évaluer et ajuster les interventions avec des données probantes. Les recommandations 4 et 5 touchent directement les paramètres de dépistage et de suivi des cas anormaux qui pourraient être mis en œuvre dans un

premier temps, et qui s'appliquent principalement aux femmes non vaccinées contre les VPH. D'autres travaux seront nécessaires pour définir les paramètres optimaux pour les femmes vaccinées. Les recommandations 7, 8, 9 et 10 comprennent diverses mesures pour améliorer la participation, telles que la création d'un code d'acte pour valoriser le dépistage auprès des cliniciens, l'amélioration de l'accès aux services de dépistage par le recours à d'autres professionnels que les médecins, des invitations personnalisées par lettre aux femmes qui ne participent pas au dépistage et un plan de communication auprès de la population. Les recommandations 11, 12 et 13 portent sur des mécanismes de soutien comme la formation des intervenants, l'instauration de mesures d'assurance de la qualité et l'évaluation périodique des résultats de nos efforts de prévention du cancer du col utérin afin d'apporter des correctifs lorsque nécessaire.



## TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>IX</b>
<b>LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES.....</b>	<b>XI</b>
<b>1 INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
1.1 Contexte .....	1
1.2 Mandat confié à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ).....	2
1.3 Objectifs du rapport .....	2
<b>2 MÉTHODOLOGIE.....</b>	<b>3</b>
2.1 Choix du modèle conceptuel pour effectuer l'analyse de la situation.....	3
2.2 Processus de consultation et d'élaboration des recommandations.....	3
<b>3 LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL AU QUÉBEC : PORTRAIT DE LA SITUATION .....</b>	<b>5</b>
3.1 L'étiologie du cancer du col utérin et l'histoire naturelle de la maladie.....	5
3.2 Les données épidémiologiques .....	7
3.3 Le test de dépistage .....	10
3.4 Les recommandations pour le dépistage .....	12
3.5 Le suivi des cas anormaux.....	14
3.6 Les preuves d'efficacité du dépistage du cancer du col utérin .....	14
3.7 La pertinence du dépistage à l'ère de la vaccination .....	15
3.8 Les modalités d'organisation du dépistage .....	15
3.9 L'historique du dépistage au Canada et au Québec .....	18
<b>4 LES PRINCIPALES LACUNES DU DÉPISTAGE.....</b>	<b>23</b>
4.1 Une participation insuffisante de la population.....	25
4.2 La sensibilité sous-optimale du test de dépistage.....	29
4.3 Des déficiences dans le suivi des cas anormaux.....	31
4.4 Des préoccupations pour l'efficience.....	31
<b>5 LES PISTES DE SOLUTION .....</b>	<b>33</b>
5.1 L'identification et l'analyse des solutions.....	33
5.2 La participation au dépistage .....	34
5.2.1 Interventions portant sur le système de santé .....	34
5.2.2 Interventions portant sur les professionnels de la santé.....	37
5.2.3 Interventions visant les femmes.....	40
5.3 Le test de dépistage .....	42
5.3.1 Améliorer le test Pap conventionnel .....	42
5.3.2 Changer de test .....	44
5.4 Suivi des cas anormaux .....	55
5.4.1 Lignes directrices .....	55
5.4.2 Système d'information unique et provincial .....	55
5.4.3 Formation continue et assurance de la qualité .....	55

5.5	Inefficiences .....	56
5.5.1	La population visée par le dépistage du cancer du col utérin .....	56
5.5.2	L'âge pour débuter le dépistage .....	57
5.5.3	L'âge pour cesser le dépistage .....	58
5.5.4	L'intervalle de dépistage .....	59
<b>6</b>	<b>SYNTHÈSE ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>65</b>
	<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>67</b>
<b>ANNEXE 1</b>	<b>RÉSUMÉ DES PRINCIPALES RECOMMANDATIONS DE L'ASCCP POUR LA PRISE EN CHARGE DES CYTOLOGIES ANORMALES.....</b>	<b>79</b>
<b>ANNEXE 2</b>	<b>INDICATEURS DE PERFORMANCE.....</b>	<b>83</b>
<b>ANNEXE 3</b>	<b>ANALYSE DES COÛTS .....</b>	<b>95</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Estimation de l'évolution des états précurseurs du cancer du col utérin selon Östör (1993) .....	6
Tableau 2	Statistiques canadiennes et québécoises sur le cancer du col utérin.....	8
Tableau 3	Abréviations de la classification cytologique, d'après la terminologie de Bethesda 2001.....	11
Tableau 4	Répartition des résultats de dépistage cytologique au Québec selon les données transmises par 33 laboratoires de cytologie en 2005.....	11
Tableau 5	Recommandations canadiennes et américaines pour le dépistage du cancer du col utérin ainsi que les paramètres de dépistage des programmes provinciaux au Canada .....	13
Tableau 6	Comparaison des approches de dépistage (adapté de Miles <i>et al.</i> , 2004).....	17
Tableau 7	Résumé des politiques de dépistage du cancer du col utérin au Canada selon les provinces et territoires, excluant le Québec (2007) .....	19
Tableau 8	Estimation du nombre de femmes ayant eu un test de dépistage selon le groupe d'âge et l'intervalle, Québec (2003). .....	27
Tableau 9	Sensibilité du test Pap dans un contexte de dépistage dans les études comparant la cytologie au test de détection du VPH en Amérique du Nord et en Europe .....	30
Tableau 10	Avantages et inconvénients de la CML par rapport à la cytologie conventionnelle .....	46
Tableau 11	Résultats des études à répartition aléatoire comparant la sensibilité du test VPH à la cytologie .....	49
Tableau 12	Comparaison entre le dépistage primaire par cytologie et le dépistage primaire par le test de détection du VPH .....	51
Tableau 13	Réduction de l'incidence cumulative du cancer du col utérin selon l'intervalle, et nombre de tests requis par femme entre 35 et 64 ans, selon l'IARC (1986).....	59



## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Principales étapes de la carcinogénèse.....	6
Figure 2	Incidence et mortalité par cancer du col utérin au Canada, 1979-2004.....	8
Figure 3	Répartition des cas de cancer du col utérin au Québec par groupe d'âge (1997-2001) .....	9
Figure 4	Incidence du cancer du col utérin par groupe d'âge, Québec (2001-2005).....	9
Figure 5	Continuum de services en matière de lutte contre le cancer selon Zapka <i>et al.</i> , et maillons fragiles applicables à la lutte contre le cancer du col utérin. ....	24
Figure 6	Répartition (%) des principales raisons d'échec dans les pays où il se fait du dépistage, selon la méta-analyse de Spence <i>et al.</i> ....	25
Figure 7	Proportion de femmes de 18 à 69 ans ayant passé un test Pap au cours d'une période de moins de trois ans, Québec, provinces canadiennes et Canada, 2003 .....	26
Figure 8	Taux de dépistage par le test de Pap au Québec, selon l'âge et l'intervalle, 2003 .....	27
Figure 9	Variation des taux de dépistage du cancer du col utérin, selon les régions sociosanitaires du Québec, 2005.....	29





## LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

AGC	<i>Atypical Glandular Cells</i> (cellules atypiques glandulaires)
AIS	<i>Adenocarcinoma In Situ</i> (adénocarcinome in situ)
ASC	<i>Atypical Squamous Cells</i> (cellules atypiques épidermoïdes)
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASC-H	<i>Atypical Squamous Cells, cannot exclude a High Grade Lesion</i> (cellules atypiques épidermoïdes ne pouvant exclure une lésion épidermoïde de haut grade)
ASC-US	<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i> (cellules atypiques épidermoïdes de signification indéterminée)
ASSS	Agence de santé et de services sociaux
CAI	Commission d'accès à l'information du Québec
CC	Cytologie conventionnelle
CIN	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i> (néoplasie cervicale intraépithéliale)
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CML	Cytologie en milieu liquide
CSSS	Centre de santé et de services sociaux
DRBEO	Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels
ESCC	Enquête sur la santé des collectivités canadiennes
FDA	Food and Drug Administration
FMOQ	Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
GÉCSSP	Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs
GMF	Groupes de médecine de famille
HSIL	<i>High Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> (lésion épidermoïde intraépithéliale de haut grade)
ITS	Infection transmissible sexuellement
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
LSIL	<i>Low grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> (lésion épidermoïde intraépithéliale de bas grade)
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCP	Pratiques cliniques préventives
PQDCS	Programme québécois de dépistage du cancer du sein
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RPCCU	Réseau pour la prévention du cancer du col utérin
SOGC	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
VPH	Virus du papillome humain



# 1 INTRODUCTION

## 1.1 CONTEXTE

Malgré des progrès remarquables obtenus depuis la mise en place de services de dépistage du cancer du col utérin au cours des dernières décennies, près de 300 femmes sont encore atteintes de ce cancer chaque année au Québec, et environ 80 en décèdent.

Un premier vaccin contre les virus du papillome humain (VPH) a été homologué au Canada en juillet 2006. Ce vaccin quadrivalent offre une protection contre les types 16 et 18, responsables d'environ 70 % des cancers du col utérin, et contre les types 6 et 11, associés à la majorité des condylomes acuminés (verruës anogénitales) et à la papillomatose respiratoire récidivante. Un vaccin bivalent, offrant une protection contre les types 16 et 18, pourrait être homologué d'ici peu.

À l'automne 2007, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) recommandait au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) la mise en place d'un programme d'immunisation contre les VPH axé principalement sur une stratégie d'intervention en milieu scolaire et destiné aux adolescentes et préadolescentes(1). Le principal objectif de ce programme est de réduire, à long terme, l'incidence et la mortalité reliées au cancer du col utérin. Un objectif à plus court terme est de prévenir les états précurseurs du cancer du col utérin. Le programme a débuté à l'automne 2008 et vise les jeunes filles de 4<sup>e</sup> année du primaire, avec un rattrapage en milieu scolaire pour les filles de secondaire 3 et en milieu clinique pour celles de moins de 18 ans non jointes par la vaccination en milieu scolaire.

Cependant, même avec une bonne couverture vaccinale, les vaccins actuels ne permettront pas à eux seuls l'éradication de la maladie, pour plusieurs raisons :

- Ces vaccins sont préventifs et n'ont pas d'impact sur les infections préexistantes. Or, le risque d'infection antérieure par l'un ou l'autre des types de VPH à haut risque est élevé chez les femmes déjà actives sexuellement, soit une vaste proportion de la population féminine;
- Bien qu'un certain degré de protection croisée contre d'autres génotypes ait été démontré, les vaccins actuels n'offrent pas une protection contre l'ensemble des génotypes à haut risque pour le cancer du col utérin; un risque moindre, mais tout de même présent, demeurera chez les personnes vaccinées.

En optant pour une stratégie de vaccination en milieu scolaire, qui vise l'atteinte d'une couverture élevée dans une population « naïve » par rapport à l'infection, on maximise le potentiel préventif. Par contre, l'atteinte des objectifs se trouve retardée, car il existe un long délai entre l'acquisition de l'infection et l'observation des conséquences. Ainsi, le plein impact sur l'incidence du cancer ne sera peut-être pas atteint avant au moins une vingtaine d'années. Dans cette optique, le CIQ réitère la nécessité de maintenir des activités de dépistage du cancer du col utérin, mais il n'était pas dans son mandat d'émettre des recommandations précises à ce sujet.

Pour évaluer l'impact du programme de vaccination, le monitoring de l'incidence des états précurseurs du cancer du col utérin sera essentiel car il s'agit pour l'instant d'un des rares indicateurs de résultat clinique permettant de juger de l'efficacité du programme. La mise en place d'un programme de vaccination contre les VPH rend donc incontournable la création d'une synergie entre les différents acteurs impliqués dans la prévention du cancer du col utérin.

Le présent document constitue un volet complémentaire à l'avis du CIQ, en proposant des moyens pour optimiser le dépistage du cancer du col utérin de façon à ce que, conjugué à la vaccination, on puisse envisager dans le futur une éradication de cette maladie, et ce, de la manière la plus efficiente possible.

## **1.2 MANDAT CONFÉ À L'INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC (INSPQ)**

En réponse à une demande reçue en 2007 du Dr Philippe Couillard, alors ministre de la Santé et des Services sociaux, le Dr Richard Massé, alors président-directeur général de l'INSPQ, a mandaté la Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels (DRBEO) pour produire un avis sur les mesures à prendre pour optimiser le dépistage du cancer du col utérin au Québec.

Cet avis s'inscrit dans le contexte du nouveau programme de vaccination contre les infections à VPH. Toutefois, sa perspective est plus large que celle du dépistage chez les femmes vaccinées et porte sur les femmes en général. Il doit aussi tenir compte des travaux antérieurs de la Direction des systèmes de soins et politiques publiques de l'INSPQ et de la Direction de la prévention clinique et de la biovigilance du MSSS sur le dépistage du cancer du col par cytologie.

En lien avec l'avis du CIQ sur la prévention du cancer du col par un programme de vaccination contre le VPH et le dépôt d'un devis pour l'évaluation de ce programme, l'avis sur l'optimisation du dépistage repose sur les travaux d'un comité d'experts québécois au regard des différentes facettes du dépistage du cancer du col et de la prise en charge clinique des anomalies détectées au dépistage en fonction des données probantes et des consensus scientifiques établis au sein du comité.

## **1.3 OBJECTIFS DU RAPPORT**

Les objectifs du rapport sont de :

- Documenter les principales lacunes du dépistage actuel et les conditions permettant de maximiser l'efficacité et l'efficience du dépistage;
- Proposer des stratégies et des moyens pour améliorer le dépistage dans une vision globale de prévention du cancer du col utérin.



## **2 MÉTHODOLOGIE**

### **2.1 CHOIX DU MODÈLE CONCEPTUEL POUR EFFECTUER L'ANALYSE DE LA SITUATION**

Le rappel de l'histoire naturelle de la maladie et la discussion de l'efficacité potentielle du dépistage sont basés sur des synthèses des connaissances déjà publiées, notamment les monographies *Vaccine* de 2006(2) et 2008(3), auxquelles ont contribué des dizaines d'experts sur le plan international.

L'analyse des lacunes du dépistage a été basée sur le modèle conceptuel proposé par Zapka *et al.*(4) qui porte un regard sur la qualité des soins dans l'ensemble du continuum de la lutte contre le cancer et sur les résultats d'une méta-analyse portant plus particulièrement sur les raisons d'échec du dépistage(5).

### **2.2 PROCESSUS DE CONSULTATION ET D'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS**

Pour chacune des trois principales lacunes identifiées (participation insuffisante des femmes, performance non optimale des tests de dépistage actuels et défauts dans le suivi après un test de dépistage anormal), une série de mesures ont d'abord été identifiées dans la littérature scientifique puis discutées en petits groupes de travail. Des efforts ont ensuite été faits pour explorer la faisabilité et l'acceptabilité de diverses approches.

Les résultats préliminaires de cette analyse et des pistes de solution ont été discutés et validés le 15 mai 2008 lors d'une rencontre élargie avec plusieurs acteurs impliqués dans la lutte contre le cancer du col utérin (épidémiologie, santé publique, obstétrique-gynécologie, oncologie, cytologie, pathologie, virologie, médecine de première ligne, infections transmissibles sexuellement ou par le sang, immunisation).

Une analyse plus détaillée a ensuite été effectuée et un rapport complet traitant de la problématique, des enjeux et incluant des propositions a été acheminé aux participants de ce Forum au cours de l'été 2008. La présente version tient compte des commentaires reçus lors de cette consultation.



### **3 LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL AU QUÉBEC : PORTRAIT DE LA SITUATION**

Pour comprendre la problématique du dépistage du cancer du col utérin, une brève synthèse des connaissances sera d'abord présentée. Cette section comprend aussi un portrait actuel du dépistage du cancer du col utérin au Québec et portera sur les points suivants :

- L'étiologie du cancer du col utérin et l'histoire naturelle de la maladie
- Les données épidémiologiques au sujet du cancer du col utérin
- Le test de dépistage utilisé
- Les recommandations pour le dépistage et le suivi des cas anormaux
- Les preuves d'efficacité du dépistage du cancer du col
- La pertinence du dépistage à l'ère de la vaccination
- Les modalités d'organisation du dépistage dans les pays industrialisés
- L'historique du dépistage au Canada et au Québec

#### **3.1 L'ÉTIOLOGIE DU CANCER DU COL UTÉRIN ET L'HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE**

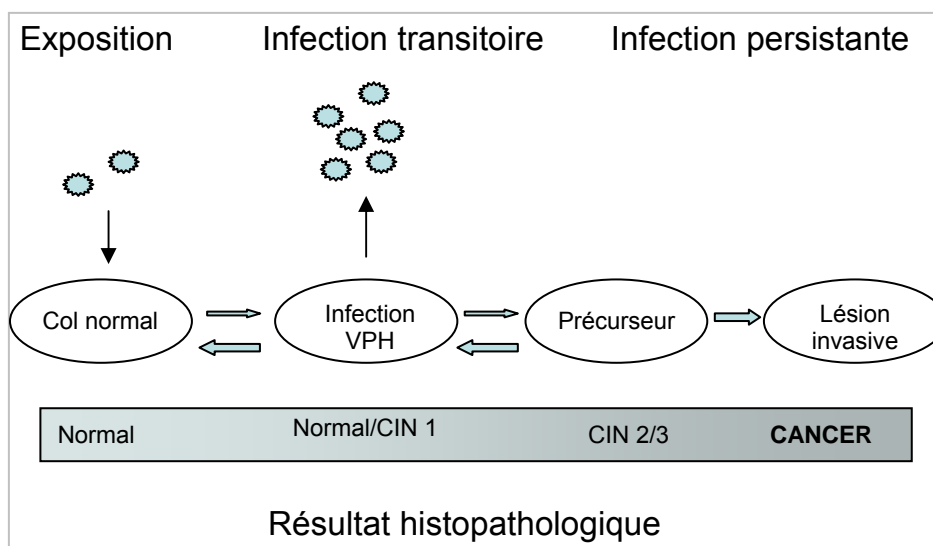
Le VPH est maintenant reconnu comme l'agent causal principal du cancer du col utérin et des études ont montré qu'il était présent dans 99,7 % des cas(6). Il existe plus d'une quarantaine de génotypes de VPH pouvant infecter la sphère anogénitale, parmi lesquels une quinzaine ont des propriétés cancérogènes. Les types 16 et 18 en particulier seraient associés à environ 70 % des cas de cancer du col utérin(7).

Dans l'ensemble, les infections génitales causées par le VPH sont fréquentes et pourraient affecter plus de 70 % des personnes actives sexuellement au cours de leur vie. Leur prévalence est particulièrement élevée dans les mois ou les premières années suivant le début des rapports sexuels et on considère l'infection par le VPH comme l'infection transmissible sexuellement la plus fréquente(8, 9).

Si les infections causées par le VPH sont fréquentes, les études portant sur leur évolution démontrent que la plupart de ces infections disparaissent spontanément en moins de 18 mois et qu'une infection persistante accroît le risque de cancer. Par contre, il s'écoule habituellement plusieurs années, parfois des décennies, entre les premiers changements observables au niveau cellulaire et un cancer invasif, ce qui explique pourquoi le cancer du col utérin est peu fréquent avant 30 ans et pratiquement inexistant chez les femmes de moins de 20 ans. Cette lente évolution explique également pourquoi le dépistage a eu autant de succès dans la prévention du cancer du col utérin.

La figure suivante décrit les principales étapes de la carcinogénèse pour le cancer du col utérin. On décrit les lésions intraépithéliales (CIN pour *cervical intraepithelial neoplasia* en anglais) en 3 catégories selon l'épaisseur de l'épithélium touché par les changements cellulaires : CIN1, CIN2, CIN3.

**Figure 1 Principales étapes de la carcinogénèse**



Source : Figure adaptée de IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 10. Cervix screening. IARC Press 2005. Chapitre 1, page 49 (10).

La présence d'une lésion intraépithéliale du col utérin confirmée en pathologie ne signifie pas que cette lésion va inexorablement progresser vers un cancer invasif. À partir d'une revue des études publiées au cours des 40 années précédentes, Östör a estimé qu'une minorité des néoplasies intraépithéliales de grade 1 (CIN1, lésions n'impliquant qu'un tiers de l'épaisseur de l'épithélium) avaient progressé vers un grade plus élevé et que les régressions étaient fréquentes(11). Les lésions de grade plus élevé comme les CIN3 (lésions impliquant toute l'épaisseur de l'épithélium mais respectant la membrane basale) comportent un risque d'évolution plus élevé, mais ce risque demeure difficile à évaluer étant donné qu'un traitement est généralement proposé aux femmes présentant cette condition.

**Tableau 1 Estimation de l'évolution des états précurseurs du cancer du col utérin selon Östör (1993)**

Grade de CIN	Régression	Persistance	Progression vers CIN 3	Progression vers cancer infiltrant
CIN 1	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN 2	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN 3	32 %	< 56 %	-	> 12 %

Les meilleures données sur le risque d'évolution des lésions de haut grade proviennent d'une étude rétrospective récente portant sur une cohorte de femmes de la Nouvelle-Zélande ayant présenté des lésions de type CIN3 entre 1965 et 1974 et dont on a réalisé plus tard qu'elles n'avaient pas été traitées selon les standards habituels de soins(12). Chez les 143 femmes ayant présenté des lésions de type CIN3, le risque cumulatif de cancer invasif du col utérin ou de la voûte vaginale était de 13 % à 5 ans, 20 % à 10 ans, 26,1 % à 20 ans et 31,3 % à 30 ans. Le risque était encore plus élevé lorsqu'un examen de contrôle subi de 6 à 24 mois plus tard montrait une persistance de la lésion (19,9 % à 5 ans et 50,3 % à 30 ans). Ces données confirment la lente évolution des lésions et le fait qu'elles peuvent être transitoires. À l'inverse, le risque de cancer invasif après 30 ans de suivi n'était que de 0,7 % chez les femmes ayant subi un traitement jugé adéquat au moment du diagnostic.

De plus amples informations sur l'infection au VPH et ses avenues de prévention sont disponibles dans un document publié antérieurement par l'INSPQ en 2003(13).

### **3.2 LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES**

Le cancer du col utérin représente encore un problème de santé majeur dans le monde, puisqu'il occupe le deuxième rang en termes de fréquence de cancer chez les femmes, après le cancer du sein, avec quelque 493 000 cas estimés en 2002(14, 15). La majorité des cas surviennent maintenant dans les pays en voie de développement. Au Canada comme dans plusieurs pays industrialisés offrant des services de dépistage sur une large échelle, des gains substantiels ont déjà été réalisés en termes de réduction de l'incidence et de la mortalité. Ainsi, pour la période 1963-1966, le taux d'incidence au Canada avait été estimé à 27,1 pour 100 000<sup>1</sup>(16) De 1979 à 2004, le taux d'incidence normalisé pour l'âge au Canada est passé de 14,2 à 7,5 pour 100 000, et le taux de mortalité de 4,2 à 1,9 pour 100 000, soit une réduction de 47 % et de 55 % respectivement(17).

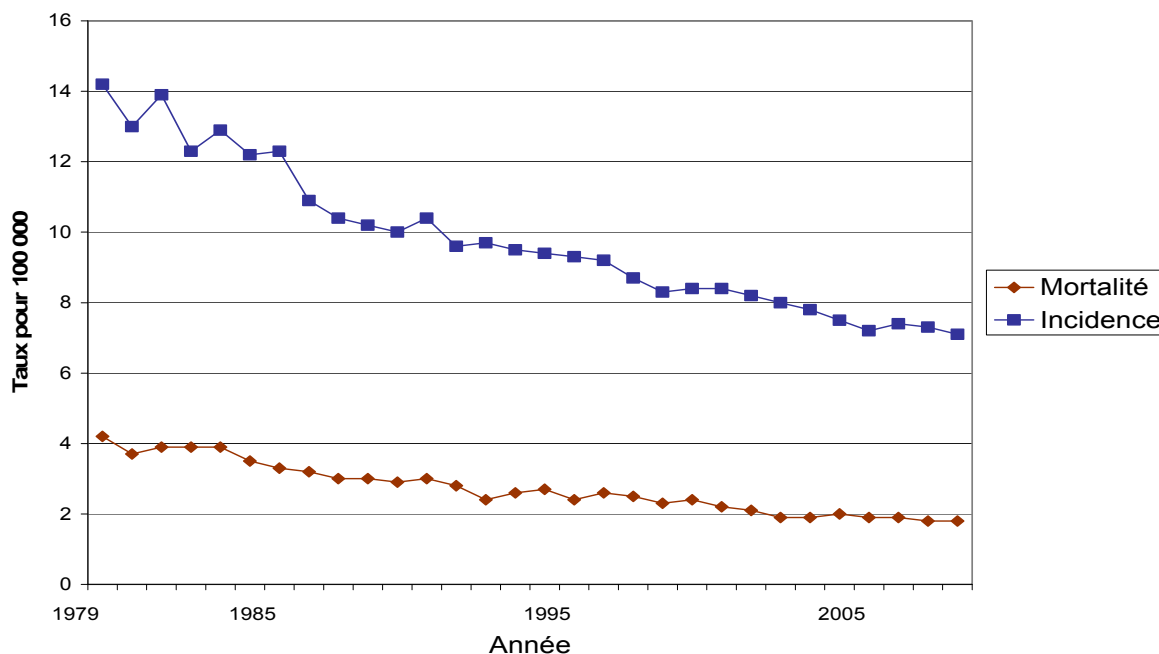
La figure suivante illustre la réduction de l'incidence et de la mortalité observées au Canada au cours des 25 dernières années, à partir de ces données.

---

<sup>1</sup> Taux standardisé à la population mondiale.



**Figure 2 Incidence et mortalité par cancer du col utérin au Canada, 1979-2004 avec projection jusqu'en 2008**



En 2008, l'Institut national du cancer du Canada estimait qu'environ 1 300 Canadiennes et 280 Québécoises recevraient un diagnostic de cancer du col utérin au cours de l'année. Le tableau suivant résume les statistiques les plus récentes extraites de ce rapport au sujet du cancer du col utérin au Canada et au Québec.

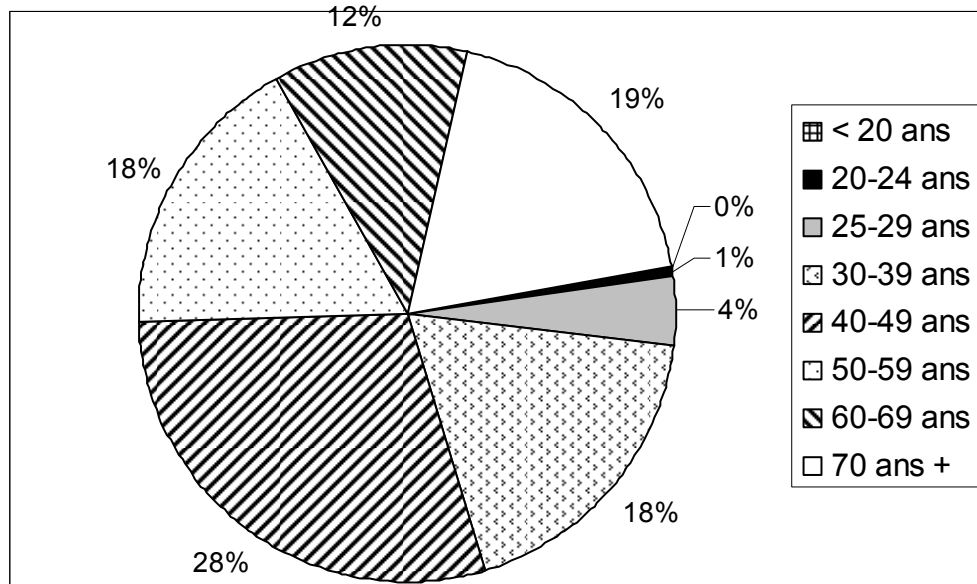
**Tableau 2 Statistiques canadiennes et québécoises sur le cancer du col utérin**

	Canada	Québec
Nombre de cas estimé pour 2008	1 300	280
Ordre pour la fréquence du cancer chez les femmes	13 <sup>e</sup> rang	13 <sup>e</sup> rang
Taux d'incidence normalisé selon l'âge <sup>2</sup>	7 pour 100 000	6 pour 100 000
Nombre de décès estimé pour 2008	380	70
Taux de mortalité normalisé selon l'âge	2 pour 100 000	1 pour 100 000
Rapport estimatif de survie relative à 5 ans (%)	74 %	

Un examen plus approfondi des données sur le cancer du col utérin révèle que bien que ce cancer soit le 2<sup>e</sup> plus fréquent chez les canadiennes de 20 à 44 ans(18), la grande majorité des cas (95 %) surviennent chez des femmes de 30 ans et plus, alors que 1 % seulement de ces cancers surviennent avant 25 ans. La figure suivante illustre la répartition des cas de cancers du col utérin observés au Québec de 2001 à 2005, par groupe d'âge.

<sup>2</sup> Les taux sont ajustés en fonction de la répartition par âge de la population canadienne de 1991.

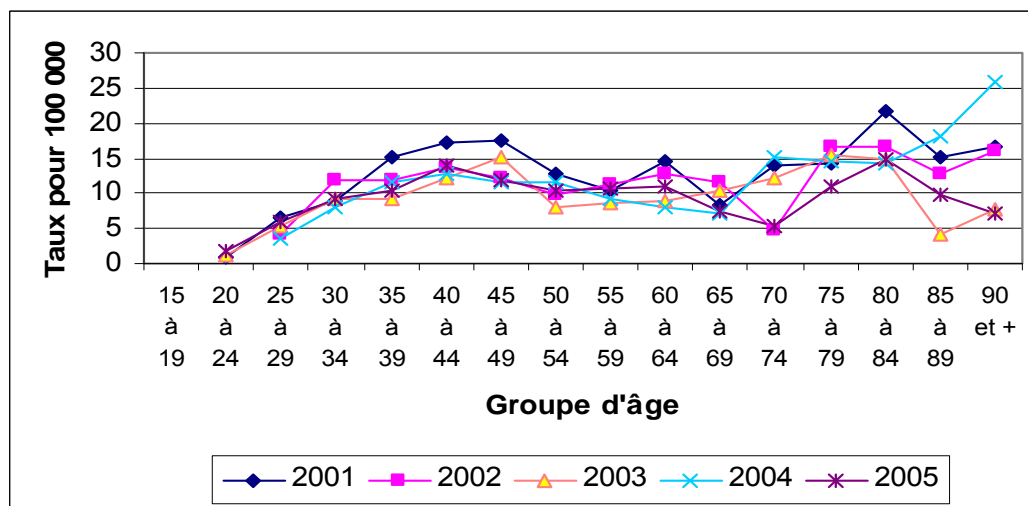
**Figure 3 Répartition des cas de cancer du col utérin au Québec par groupe d'âge (2001-2005)**



Source des données : Fichier des tumeurs du Québec

La représentation graphique des taux d'incidence par groupe d'âge des années 2001 à 2005 confirme le risque minime de cancer du col utérin avant 30 ans et la distribution quelque peu bimodale des cancers, avec un premier pic d'incidence vers 35-50 ans et un second chez les femmes de 75 ans et plus.

**Figure 4 Incidence du cancer du col utérin par groupe d'âge, Québec (2001-2005)**



Source des données : Fichier des tumeurs du Québec

### 3.3 LE TEST DE DÉPISTAGE

Introduite vers la fin des années 1950, la cytologie cervicale ou test de Papanicolaou, communément appelé test Pap, fut rapidement incorporée aux soins de santé usuels et est devenue acceptée largement comme un bon test de dépistage de masse. Au Québec, il s'agit du test de dépistage utilisé presque exclusivement.

Traditionnellement, le test Pap, que nous nommerons aussi cytologie conventionnelle, pour la différencier d'une autre forme de cytologie introduite plus récemment et dont nous parlerons plus loin, est pratiqué de la façon suivante : à l'aide d'une spatule de bois ou d'une petite brosse, des cellules de la surface du col utérin sont recueillies. Ce prélèvement doit être fait sous vision directe, en ciblant la zone du col la plus à risque de lésion précancéreuse. Le matériel recueilli est étalé sur une lame. L'addition d'un fixatif permet de conserver la morphologie cellulaire. Au laboratoire de cytologie, la lame est colorée puis examinée au microscope pour la recherche de changements cellulaires compatibles avec des lésions précancéreuses ou des cancers. Ces changements doivent ensuite être rapportés au médecin traitant.

Beaucoup d'efforts ont été faits pour standardiser la nomenclature des résultats cytologiques. En Amérique du Nord et dans plusieurs régions du monde, on utilise maintenant la version 2001 de la terminologie de Bethesda(19). Cette classification intègre l'évaluation de la qualité du spécimen. En effet, chaque rapport comporte une mention spécifiant que le prélèvement est satisfaisant et permet l'évaluation, ou que le spécimen est insatisfaisant et aucun résultat ne pourra être produit. Dans le second cas, la raison est indiquée (par exemple, insuffisance cellulaire, excès de matériel inflammatoire). Chaque spécimen reçoit ensuite une catégorisation générale dichotomique. Un spécimen normal aura un résultat indiquant « Absence de lésion intraépithéliale ou de malignité », tandis qu'un spécimen anormal aura la mention « Anomalies des cellules épithéliales ».

Le tableau suivant résume la terminologie cytologique des anomalies épithéliales précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

**Tableau 3** Abréviations de la classification cytologique, d'après la version 2001 de la terminologie de Bethesda

Type cellulaire	Abréviation	Terminologie anglaise	Traduction française suggérée par l'IARC*
Squameux	ASC	Atypical squamous cells	Atypies des cellules malpighiennes <sup>3</sup>
	ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance	Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée
	ASC-H	Atypical squamous cells, cannot exclude a high grade lesion	Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée, ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intrépithéliale de haut grade
	LSIL	Low grade squamous intra-epithelial lesion (encompassing papillomavirus infection, CIN1)	Lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade
	HSIL	High grade squamous intra-epithelial lesion (moderate and severe dysplasia, carcinoma in situ; CIN 2 and CIN 3)	Lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade
	Squamous cell carcinoma	Squamous cell carcinoma	Carcinome malpighien
Glandulaire	AGC	Atypical glandular cells	Atypies des cellules glandulaires
	AIS	Adenocarcinoma in situ	Adénocarcinome in situ
	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adénocarcinome

\* IARC : International Agency for Research on Cancer. Document disponible à l'adresse : <http://screening.iarc.fr/atlascytobeth.php?cat=A0&lang=2>

Selon un sondage réalisé par l'Association des cytologistes du Québec en 2005 auprès des laboratoires de cytologie du Québec, les résultats des analyses de cytologie gynécologique se répartissent ainsi :

**Tableau 4** Répartition des résultats de dépistage cytologique au Québec selon les données transmises par 33 laboratoires de cytologie en 2005

Résultat de l'analyse cytologique	Proportion (%)
Normal/anomalies bénignes	87,1
Spécimen insatisfaisant	1,6
ASC (ASC-US ou ASC-H)	4,6
AGC	0,6
LSIL	2,0
HSIL	0,5

Source : Association des cytologistes du Québec. Données non vérifiées. Le total est inférieur à 100 % à cause de données manquantes.

<sup>3</sup> Au Québec, le terme épidermoïde est plus souvent utilisé que le terme malpighien.

### 3.4 LES RECOMMANDATIONS POUR LE DÉPISTAGE

Au-delà du type de test de dépistage lui-même, les modalités d'utilisation du test de dépistage ont un impact sur la performance de la stratégie de dépistage. Les paramètres principaux à considérer sont les suivants : la population cible, l'âge pour débiter le dépistage, l'intervalle entre les tests et l'âge pour cesser le dépistage.

La détermination de ces paramètres varie selon les juridictions et dépend traditionnellement autant de considérations scientifiques que médico-légales (comme la crainte de recours en cas de diagnostic retardé), ou organisationnelles (intégration du test de dépistage à l'examen périodique annuel). Avec la clarification de l'histoire naturelle de la maladie, les recommandations se sont précisées et on observe de plus en plus une tendance à retarder l'âge pour débiter le dépistage et à allonger les intervalles.

Il n'existe pas pour l'instant de recommandations spécifiquement québécoises pour le dépistage du cancer du col utérin. Dans le programme québécois de lutte contre le cancer de 1997(20), on retrouvait une recommandation en faveur d'un programme systématique de dépistage basé sur un examen cytologique aux trois ans, tel que proposé lors d'un atelier canadien sur le dépistage en 1989(21). En pratique, le programme de dépistage n'ayant jamais été implanté, la pratique du dépistage annuel s'est maintenue chez plusieurs cliniciens.

Les recommandations des grands organismes nationaux canadiens ou américains impliqués en prévention apparaissent dans le tableau 5, suivies des normes recommandées au Canada par les différents programmes provinciaux de dépistage.

En Europe de l'Ouest et du Nord, par contre, où le dépistage du cancer du col utérin se fait principalement à travers des programmes de dépistage nationaux structurés, les normes de dépistage sont beaucoup plus restrictives, avec un début plus tardif (vers 25 ans ou même 30 ans, comme c'est le cas aux Pays-Bas et en Finlande) et des intervalles généralement de trois ans mais pouvant aller jusqu'à cinq ans(22). L'âge pour cesser varie le plus souvent de 60 à 69 ans. Ces pays sont particulièrement attentifs aux questions d'efficacité et à l'atteinte d'un juste équilibre entre les avantages et les inconvénients du dépistage au niveau populationnel, alors que dans les juridictions où le dépistage se fait de façon opportuniste (comme aux États-Unis et dans plusieurs provinces au Canada), les cliniciens ont souvent tendance à maintenir des intervalles rapprochés et à offrir le dépistage très tôt, même aux adolescentes, dans le but de détecter tous les cas, sans égard aux inconvénients. Nous reviendrons plus loin sur ces deux approches de dépistage. L'Australie, qui a aussi un programme national structuré de dépistage depuis 1991, a opté pour une position intermédiaire, avec un début entre 18 et 20 ans, une cessation à 70 ans et un intervalle de deux ans<sup>4</sup>.

---

<sup>4</sup> On peut trouver l'information sur ce programme en consultant le site suivant : <http://www.cervicalscreen.health.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/cervical-11p>.



**Tableau 5** Recommandations canadiennes et américaines pour le dépistage du cancer du col utérin ainsi que les paramètres de dépistage des programmes provinciaux au Canada

Organisme/ provinces (année)	Âge du début du dépistage	Âge de fin du dépistage	Intervalle de dépistage
<b>RECOMMANDATIONS NATIONALES</b>			
Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (1994)	Début de l'activité sexuelle ou 18 ans	69 ans	Annuel au début Aux 3 ans après 2 tests normaux Plus fréquemment si risque élevé*
Réseau pour la prévention du cancer du col utérin (1998)	18 ans si sexuellement active	69 ans	Annuel au début Aux 3 ans après 2 tests normaux, si système d'information disponible
US Preventive Services Task Force (2003)	Dans les 3 ans suivant le début des relations sexuelles ou au plus tard à 21 ans	65 ans	Au moins aux 3 ans
<b>PROGRAMMES PROVINCIAUX DE DÉPISTAGE</b>			
Colombie-Britannique	Femmes qui ont déjà été sexuellement actives	69 ans, si au moins 3 tests normaux dans les 10 dernières années et sans histoire d'anomalie significative	Annuel au début Aux 2 ans après 3 tests normaux Annuel si risque élevé
Alberta	18 ans	69 ans	Annuel
Saskatchewan	18 ans	69 ans	Annuel au début Aux 3 ans après 2 tests normaux Annuel si risque élevé
Manitoba	18 ans	69 ans	Annuel au début Aux 2 ans après 3 tests normaux Annuel si risque élevé
Ontario	3 ans suivant la 1 <sup>re</sup> activité sexuelle vaginale	70 ans si dépistage négatif au cours des 10 dernières années et sans histoire d'anomalie significative	Annuel jusqu'à 3 tests normaux consécutifs Aux 2-3 ans par la suite Annuel si risque élevé (immunosuppression ou infection par le VIH)
Nouvelle-Écosse	21 ans ou 3 ans après le début des relations sexuelles	75 ans	Annuel au début Aux 2 ans après 3 tests normaux Annuel si risque élevé
Ile du Prince-Édouard	18 ans ou au début des relations sexuelles	70 ans	Au moins aux 2 ans
Terre-Neuve et Labrador	Femmes qui ont déjà été sexuellement actives		Annuel

\* Risque élevé défini de la manière suivante : fumeuse, milieu socio-économique défavorisé, plusieurs partenaires sexuels ou partenaire avec plusieurs partenaires sexuels, coïtarche avant 18 ans.

### **3.5 LE SUIVI DES CAS ANORMAUX**

Le suivi des cas anormaux au dépistage commence habituellement par une colposcopie. Cet examen consiste à examiner le col à l'aide d'une lentille grossissante, après application d'acide acétique, afin d'identifier des patrons vasculaires anormaux. La biopsie et l'examen histopathologique des tissus prélevés au niveau de l'endocol ou de l'exocol confirment par la suite la présence ou l'absence de lésions précancéreuses. Dans le cas des lésions de haut grade, le traitement empêche généralement leur progression vers le cancer invasif. Contrairement au cancer du sein, où le dépistage vise à détecter des cancers à un stade précoce et n'a qu'un impact limité sur l'incidence, le dépistage du cancer du col utérin a un véritable impact préventif sur le cancer, lorsque les interventions appropriées sont effectuées.

Comme pour le dépistage, il n'existe pas de lignes directrices spécifiquement québécoises pour la prise en charge des femmes avec résultats anormaux à la cytologie, ou avec des lésions confirmées par l'examen histopathologique. Toutefois, des professionnels québécois et canadiens ont participé à l'élaboration et à la mise à jour des lignes directrices de l'American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)(23). Ces recommandations ont été élaborées à la suite d'une revue extensive de la littérature et sont basées sur des données probantes lorsque disponibles. Par ailleurs, la Société canadienne de colposcopie, la Société des gynécologues oncologues du Canada de même que la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) ont collaboré à l'élaboration de ces normes. De plus, un sondage effectué auprès des colposcopistes québécois a montré qu'ils connaissaient bien ces recommandations et plus de 90 % les suivaient dans leur pratique(24).

Un résumé des recommandations de l'ASCCP pour la prise en charge des femmes ayant un test anormal à la cytologie ou une lésion histologique confirmée se trouve à l'annexe 1.

### **3.6 LES PREUVES D'EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN**

Aucun essai clinique à répartition aléatoire visant à démontrer la valeur du test Pap pour réduire la mortalité ou l'incidence du cancer du col utérin n'a été effectué. Toutefois, les études d'observation sont très convaincantes quant à son efficacité. En effet, des études de cohortes, des études cas-témoins, des études de tendances ainsi que des études de corrélation géographique ou écologique ont rapporté une diminution significative de l'incidence et de la mortalité par cancer du col utérin depuis l'introduction du dépistage(25, 26). De plus, dans plusieurs pays, dont les pays scandinaves et le Royaume-Uni, on a pu démontrer une forte corrélation entre la réduction de l'incidence et le degré de participation au dépistage correspondant à la mise en place de programmes organisés(25, 27-33). Par contre, cette baisse s'applique surtout aux carcinomes de type épidermoïde ou malpighien, qui constituent la majorité des types de cancer du col utérin, alors que l'incidence des adénocarcinomes (environ 15 % des cancers) serait plutôt à la hausse dans la plupart de ces pays(34).

Étant donné que le dépistage est offert depuis plusieurs décennies, il est impossible d'estimer précisément le risque de cancer du col utérin en l'absence de dépistage. Toutefois, on sait que dans les pays où il se fait peu ou pas de dépistage, l'incidence de cancer du col utérin est de l'ordre de 25 à 40 pour 100 000 femmes<sup>5</sup> (contrairement à 6-7/100 000 au Québec et au Canada). Dans une étude par modélisation, des chercheurs canadiens ont estimé que, sans dépistage, l'incidence au Canada serait de 42,22 cas par 100 000 femmes et la mortalité de 16,61 décès par 100 000(35).

### **3.7 LA PERTINENCE DU DÉPISTAGE À L'ÈRE DE LA VACCINATION**

L'avènement de la vaccination contre les VPH procure une opportunité unique de prévenir une grande proportion des cancers et des précurseurs causés par les VPH, mais cette protection est limitée pour le moment aux génotypes 16 et 18, responsables de 70 % des cas de cancer du col utérin, et de 50 % des précurseurs sévères (CIN2/CIN3/AIS). Une certaine protection contre d'autres génotypes existe, mais elle demeure à quantifier précisément. Le maintien des activités de dépistage chez les personnes vaccinées demeure donc recommandé.

La majorité des femmes actuellement d'âge adulte ne seront jamais vaccinées et vont demeurer à risque de cancer toute leur vie. Le dépistage doit donc demeurer très présent chez cette population. Comme la plupart des filles vaccinées auront moins de 18 ans, on estime qu'il faudra probablement une vingtaine d'années avant que la vaccination ait un réel impact sur l'incidence du cancer(36).

Par contre, au fur et à mesure que les cohortes vaccinées atteindront l'âge adulte, on prévoit que la baisse de la prévalence des infections par les types 16 et 18 aura un impact sur la performance du test de dépistage(37), particulièrement au niveau de la valeur prédictive positive (c'est-à-dire le risque d'avoir la maladie lorsque le test est positif). De nouveaux algorithmes de dépistage et de suivi devront vraisemblablement être proposés aux femmes vaccinées.

Il n'y a pas de données probantes actuellement disponibles nous permettant d'ébaucher des recommandations pour le dépistage des femmes vaccinées. Il faudra attendre au moins des études de modélisation solides, mais surtout attendre d'avoir des données fermes sur la performance réelle de la vaccination des très jeunes filles dans la prévention des lésions cervicales à l'âge adulte. Pour l'instant, il est donc justifié d'utiliser les mêmes algorithmes de dépistage chez les femmes vaccinées et non vaccinées.

### **3.8 LES MODALITÉS D'ORGANISATION DU DÉPISTAGE**

On définit habituellement deux façons d'offrir des services de dépistage : à l'intérieur d'un programme organisé ou de manière opportuniste. Dans le cadre d'un programme organisé, tous les éléments du processus de dépistage sont intégrés, incluant des stratégies de recrutement et de fidélisation pour maximiser la participation, des lignes directrices pour le dépistage et le suivi, ainsi que des systèmes d'information et d'assurance de la qualité pour

---

<sup>5</sup> Banque de données GLOBOCAN du Centre international de recherche sur le cancer, disponible à l'adresse suivante : <http://www.iarc.fr/>.

la surveillance et l'évaluation du programme, de façon à optimiser le fonctionnement et la qualité du dépistage. Le dépistage peut aussi être offert aux personnes de façon « opportuniste », c'est-à-dire qu'un test de dépistage est offert aux personnes qui consultent un professionnel de la santé. La prise en charge est par la suite laissée à la discrétion du professionnel consulté.

Actuellement, en Amérique du Nord, le dépistage est surtout offert de façon opportuniste, alors qu'en Europe du Nord et dans d'autres pays comme l'Australie, on préconise davantage les approches organisées. S'il est possible d'atteindre un taux de couverture élevé avec l'approche opportuniste, on lui reproche surtout sa faible efficacité, à cause du surdépistage des femmes qui sont peu à risque, fréquent avec ce type d'approche(38-40). En effet, selon la loi des rendements décroissants, le surdépistage des femmes à faible risque accroît les coûts de façon importante, tout en ne procurant que des avantages marginaux.

À participation équivalente, il y a peu d'études portant spécifiquement sur la quantification de la valeur ajoutée d'une approche organisée par rapport à l'approche opportuniste, sur le plan des résultats, en termes d'incidence ou de mortalité. La difficulté vient aussi du fait que plusieurs pays européens ayant mis en place des programmes organisés tolèrent une certaine forme de dépistage opportuniste (ou spontané) en plus du dépistage sur invitation(41). En Finlande, dans une étude cas-témoin, on a estimé toutefois que la composante organisée avait eu plus d'impact que la composante spontanée(42).

Des études par modélisation ont montré clairement, par contre, que l'augmentation du taux de participation avait plus d'impact sur l'incidence du cancer que la diminution de l'intervalle entre les tests(43-48) en plus d'être une stratégie plus efficace. Les programmes organisés portent une attention particulière au taux de participation et obtiennent généralement de meilleurs résultats sur le plan de la couverture. Aux Pays-Bas, par exemple, alors que le programme était en phase d'implantation, on a estimé un taux de participation de 91 % chez les femmes invitées au programme, contre 68 % chez celles qui n'avaient pas encore reçu d'invitation à la même période(49).

Le tableau suivant résume les principales caractéristiques de ces deux approches, établies par un groupe d'experts en dépistage provenant du Royaume-Uni, de l'Australie et des États-Unis(50).

**Tableau 6 Comparaison des approches de dépistage (adapté de Miles et al., 2004)**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Programme organisé avec approche populationnelle</b>	<b>Approche opportuniste</b>
Système de santé sous-jacent	Systèmes basés sur une couverture universelle de soins (ex. : Royaume-Uni, Pays-Bas, pays scandinaves)	Systèmes variables, soit publics (France, Suisse, etc.), mixtes ou privés de façon prédominante (États-Unis)
Choix du test de dépistage	Déterminé par l'instance gouvernementale et choisi pour maximiser l'efficacité	Déterminé par les instances professionnelles et influencé par les fournisseurs et les préférences des clients
Accès aux nouvelles technologies	Processus d'adoption des nouvelles technologies plus lent en raison de la nécessité de démontrer un avantage sur le plan coût-efficacité	Plus rapide, moins conditionnel à la démonstration d'un rapport coût-efficacité
Attention portée à la sensibilité du test (potentiel de détection)	Oui, mais au niveau collectif, et en tenant compte de la couverture	Primordiale, de façon à maximiser les avantages pour l'individu
Attention portée à la spécificité du test (risque de faux positif)	Oui, car primordial de minimiser les inconvénients au niveau collectif	Moins important
Intervalle entre les tests	Déterminé pour maximiser l'efficacité	Variable, choisi pour maximiser la protection individuelle
Assurance de la qualité (AQ)	Fonction centrale Indicateurs de performance et monitoring continu des activités	Variable, souvent laissée aux instances locales
Recrutement de la clientèle	Actif, avec groupe cible et modalités déterminées Affecté par la qualité des registres populationnels Taux de participation souvent > 80 %	Passif, nécessite une interaction avec le système de soins et une sensibilisation de la clientèle (soumis à l'offre et à la demande). Plus grand risque d'irrégularité. Le taux de dépistage global peut être élevé, mais au dépens d'un surdépistage de certaines clientèles
Équité face à l'accès	Primordial, barrières économiques réduites (sans toutefois abolir toutes les barrières culturelles et logistiques)	Secondaire Barrières socio-économiques fréquemment observées
Bénéfices	Maximisés pour la population Plus grand potentiel de réduction de l'incidence et de la mortalité (meilleure couverture, suivi des cas anormaux, AQ)	Maximisés pour les individus qui ont recours au dépistage Suivi des cas anormaux peut être déficient
Risques ou inconvénients	Minimisés pour la population	Peu considérés
Aspects organisationnels	Plus difficile à implanter dans des milieux où l'approche opportuniste existe déjà et si les professionnels sont peu intéressés. Infrastructures de santé publique et financement central nécessaires.	L'offre de dépistage est dépendante des intérêts des professionnels Pas d'instance centrale pour le monitoring de la performance Moins efficace et plus coûteux.

### **3.9 L'HISTORIQUE DU DÉPISTAGE AU CANADA ET AU QUÉBEC**

Au Canada, le dépistage du cancer du col utérin a été introduit dans les années 1950. Par la suite, de nombreux efforts pour améliorer cette activité ont été déployés(51). Dès 1973, la Conférence des sous-ministres de la Santé du Canada examinait le besoin d'élaborer des programmes de dépistage du cancer du col utérin. En 1976, le groupe de travail Walton recommandait que les autorités en matière de santé soutiennent la mise en place de programmes complets de dépistage du cancer du col utérin et que les femmes soient encouragées à y participer. En 1982, ce groupe de travail analysait à nouveau la situation et recommandait des mesures visant à améliorer la qualité et la sensibilité des méthodes utilisées, le recrutement des femmes n'ayant jamais subi de test de dépistage et la création de registres. En 1989, lors d'un atelier national sur le dépistage du cancer du col utérin, les problèmes reliés au recrutement des femmes, aux tests de dépistage inadéquats, au suivi et à la prise en charge des femmes présentant des anomalies, et aux tests trop fréquents ont été soulevés à nouveau. Les participants recommandaient alors d'adopter une approche organisée de dépistage. En 1995, un atelier intitulé Interchange 95 est organisé avec l'appui de Santé Canada pour faire le point sur les efforts déployés dans les provinces et pour cerner les obstacles à la mise en œuvre des recommandations émises antérieurement et jugées encore pertinentes. L'accent était mis sur trois éléments essentiels à un programme organisé : l'amélioration de la qualité, le recrutement et les systèmes d'information. À cette occasion, un réseau de prévention du cancer du col utérin (RPCCU) est mis en place, regroupant informellement des représentants des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux ainsi que des représentants d'associations professionnelles et des communautés.

En 2003, un forum pancanadien a été organisé par le RPCCU, dans le but de faire le point sur les nouvelles technologies de dépistage(52). En 2006, dans le cadre de la Stratégie nationale de lutte contre le cancer, il a été proposé qu'un groupe d'action sur le dépistage et la détection précoce soit mis en place dont l'objectif serait de maximiser les répercussions positives des efforts de dépistage au Canada (Stratégie canadienne de lutte contre le cancer, 2006).

Malgré tous ces efforts, le degré d'organisation des programmes de dépistage varie encore substantiellement selon les provinces ou territoires. Le Québec et le Nouveau-Brunswick sont les seules provinces à n'avoir mis en place aucun élément d'un programme organisé de dépistage du cancer du col utérin, bien que le Nouveau-Brunswick ait réalisé un projet pilote dans quelques régions. Le tableau suivant présente un survol de la situation au Canada au début de 2007.

**Tableau 7** Résumé des politiques de dépistage du cancer du col utérin au Canada selon les provinces et territoires, excluant le Québec (2007)<sup>6</sup> (53)

Canada	Début du programme	Test	Recrutement, rappel et suivi	Banques de données (BD)
Colombie-Britannique	1949	Test Pap	Recrutement opportuniste par professionnels de la santé  Le programme : rappel de routine et suivi si résultat anormal ou insatisfaisant auprès du professionnel	1 seul laboratoire de cytologie (600 000 analyses/an) BD centrale pour cytologie, colposcopie et histologie Jumelage avec registre des cancers
Alberta	2000	Test Pap	Dépistage opportuniste (médecins et infirmières)	BD centrale pour cytologie (pas tous les labos), BD pour colposcopie possibilité de jumelage avec cytologie, pas de BD histologie
Saskatchewan	2003	Test Pap	Lettres d'invitation envoyées aux femmes. Contact si nécessaire avec le professionnel pour le suivi des cas anormaux ou insatisfaisants	BD pour le recrutement de la population BD centrale : cytologie, colposcopie et histologie
Manitoba	2000	Test Pap	Programme envoie lettre au professionnel, si résultat anormal haut grade, si résultat de la colposcopie non enregistré au SI dans un intervalle de temps prévu	BD centrale pour cytologie, colposcopie et histologie Jumelage avec registre des cancers
Ontario	2000	Recommande cytologie en milieu liquide; *test Pap conventionnel option de rechange acceptable	Opportuniste	BD centrale transmission volontaire des résultats des tests ( $\approx 85\%$ ), pas de résultats histologiques

\* La cytologie en milieu liquide est une option de rechange au test Pap conventionnel, en termes de préparation des lames. Une discussion détaillée de cette technique suit à la section 5.3.2.

<sup>6</sup> Une mise à jour de ce document est en cours par l'Agence de la santé publique du Canada.

**Tableau 7** Résumé des politiques de dépistage du cancer du col utérin au Canada selon les provinces et territoires, excluant le Québec (2007) (suite)

Canada	Début du programme	Test	Recrutement, rappel et suivi	Banques de données (BD)
Nouveau-Brunswick	Projets pilotes dans 4 districts	Test Pap	Recrutement par professionnels	
Nouvelle-Écosse	1991	Test Pap	Recrutement opportuniste Programme envoi lettre au professionnel, si résultat anormal haut grade, si résultat de la colposcopie non enregistré au SI dans les 16 semaines	BD centrale pour cytologie (7 labos) et pour colposcopie, pas d'histologie de routine
Île-du-Prince-Édouard	2001	Test Pap	Pas d'avis aux professionnels ni d'invitations aux femmes	BD centrale (1 seul labo) peut être jumelée à une BD séparée d'histologie
Terre-Neuve et Labrador	1998 (pilotes) 2003	Test Pap		BD regroupant les résultats des tests Pap de 4 laboratoires de la province
Territoires du Nord-Ouest		Cytologie en milieu liquide	Recrutement par professionnel (médecins de famille ou infirmières)	Analyses dans 1 laboratoire à Edmonton, résultats au professionnel
Nunavut		Cytologie en milieu liquide	Recrutement par professionnel (médecins de famille ou infirmières)	Analyses dans 1 laboratoire à Edmonton, résultats au professionnel seulement

Au Québec, une analyse méthodique des critères de l'Organisation mondiale de la Santé pour la mise en place de programmes de dépistage, dont la liste apparaît ci-dessous, avait été faite en 1997 dans le cadre de l'élaboration du Programme québécois de lutte contre le cancer(20). Une recommandation de mettre en place une approche organisée pour le dépistage du cancer du col utérin avait alors été émise. Toutefois, le programme n'a jamais été implanté et le dépistage continue de se faire de façon opportuniste.



***Critères recommandés pour la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer, selon le Programme québécois de lutte contre le cancer***

***Problème important*** : le cancer visé entraîne une mortalité et une morbidité importantes.

***Tests adéquats*** : les tests de dépistage et de diagnostic sont suffisamment précis.

***Traitements efficaces*** : des traitements capables de modifier favorablement le cours de la maladie sont disponibles.

***Risques acceptables*** : les risques et inconvénients liés aux tests et traitements sont acceptables au regard des bienfaits escomptés.

***Réduction de la mortalité démontrée*** : il existe des preuves convaincantes de la capacité du dépistage à réduire la mortalité.

***Rapport coût/efficacité raisonnable*** : les coûts du programme sont raisonnables par rapport aux avantages attendus.



## 4 LES PRINCIPALES LACUNES DU DÉPISTAGE

L'histoire naturelle de la maladie et, en particulier, la lente évolution des lésions causées par le VPH, laisse penser qu'une stratégie de prévention basée sur le dépistage périodique devrait permettre, théoriquement, d'éradiquer cette maladie. Or, malgré la disponibilité de services de dépistage depuis plusieurs décennies, on continue d'observer chaque année de nombreux cas de cancer du col utérin. Rappelons qu'au Québec, on compte près de 300 nouveaux cas par année.

Plusieurs chercheurs ont tenté de comprendre les raisons expliquant un diagnostic de cancer du col utérin en examinant le cheminement des femmes atteintes de ce cancer, selon un continuum de services en matière de lutte contre le cancer, tel que décrit par Zapka *et al.*(4) et illustré à la figure suivante.

Avant l'avènement de la vaccination contre les VPH, les mesures de prévention primaire comme l'éducation en matière de santé sexuelle (promotion du port du condom, restriction du nombre de partenaires sexuels) n'ont joué qu'un rôle très accessoire dans la lutte contre cette maladie, en raison notamment de la prévalence élevée des infections par le VPH dans la population, de la nature souvent asymptomatique des infections génitales par des VPH et de l'efficacité limitée du condom à prévenir la transmission de l'infection(54). C'est donc à partir de l'étape du dépistage que l'analyse des lacunes peut se faire.

**Figure 5** Continuum de services en matière de lutte contre le cancer selon Zapka *et al.*, et maillons fragiles applicables à la lutte contre le cancer du col utérin

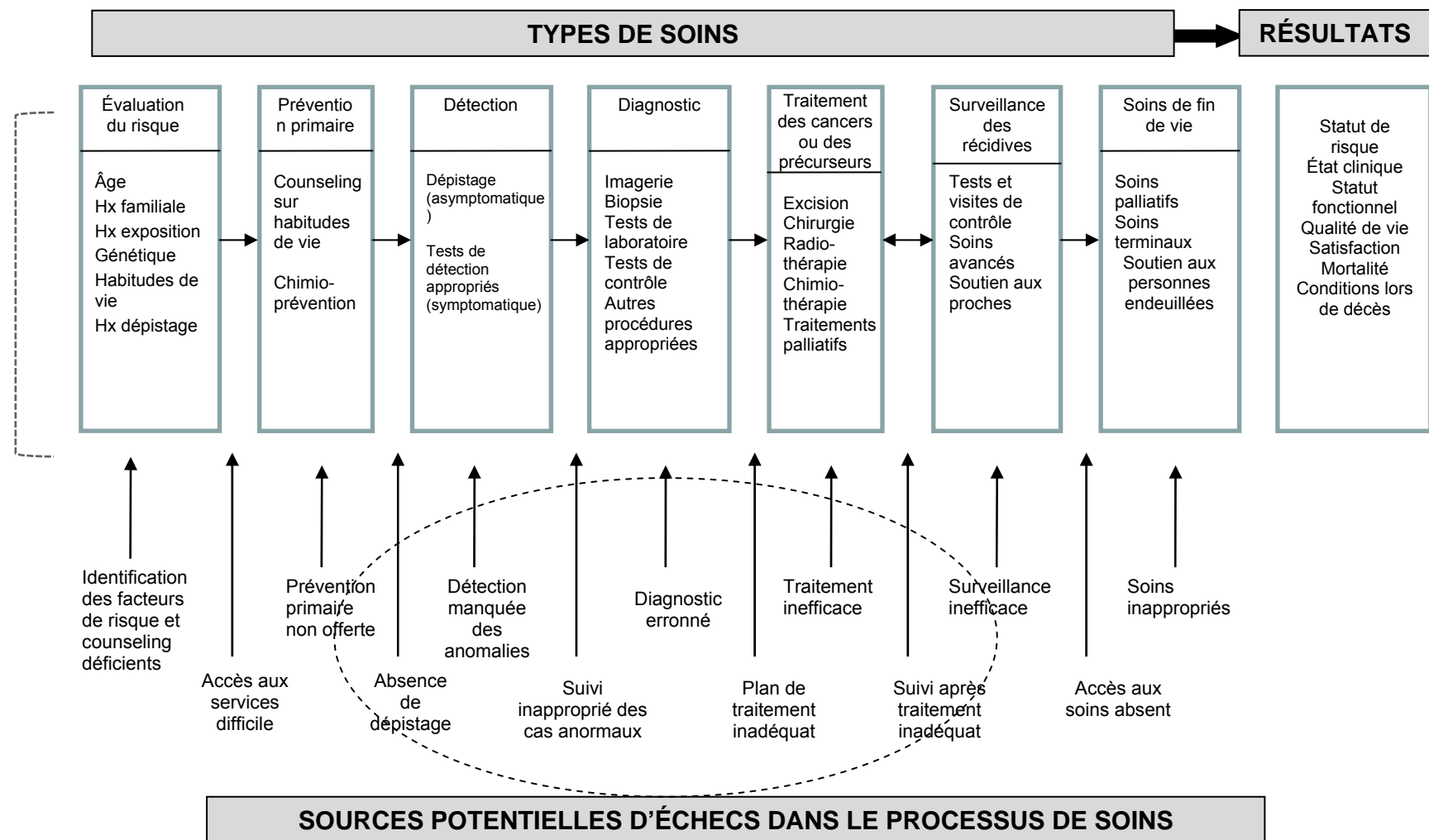
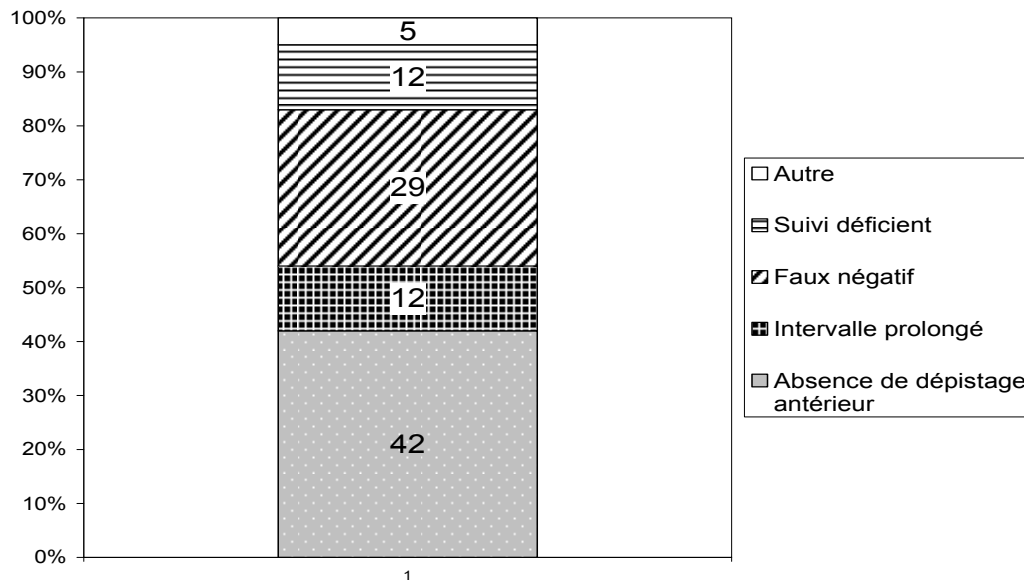


Figure reproduite et adaptée avec la permission de *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2003; 21(1) : 4-13. Copyright© 2003 American Association for Cancer Research (AACR). L'AACR décline toute responsabilité par rapport à la traduction et aux conséquences directes ou indirectes engendrées par une traduction incorrecte du document.

Selon une revue systématique portant sur 42 études (toutes réalisées dans des pays développés) avec une méta-analyse publiée récemment(5), l'absence de dépistage antérieur constitue encore la principale raison d'échec. Lorsqu'on y ajoute un intervalle trop long depuis le dernier test de dépistage, ces deux raisons expliquent quelque 54 % des cas de cancer invasif du col utérin. Les erreurs de détection par le test de dépistage viennent en second lieu. Les déficiences dans le suivi des cas et les autres raisons, comme les échecs de traitement, n'expliquent que 12 % et 5 % des cas, respectivement. La figure suivante illustre la répartition des principales causes d'échec, selon la méta-analyse.

**Figure 6 Répartition (%) des principales raisons d'échec dans les pays où il se fait du dépistage, selon la méta-analyse de Spence et al.**



Dans les sections suivantes, nous examinerons plus en détail les facteurs associés aux principales causes d'échec du dépistage du cancer du col.

#### 4.1 UNE PARTICIPATION INSUFFISANTE DE LA POPULATION

Cette section portera plus spécifiquement sur la situation au Québec.

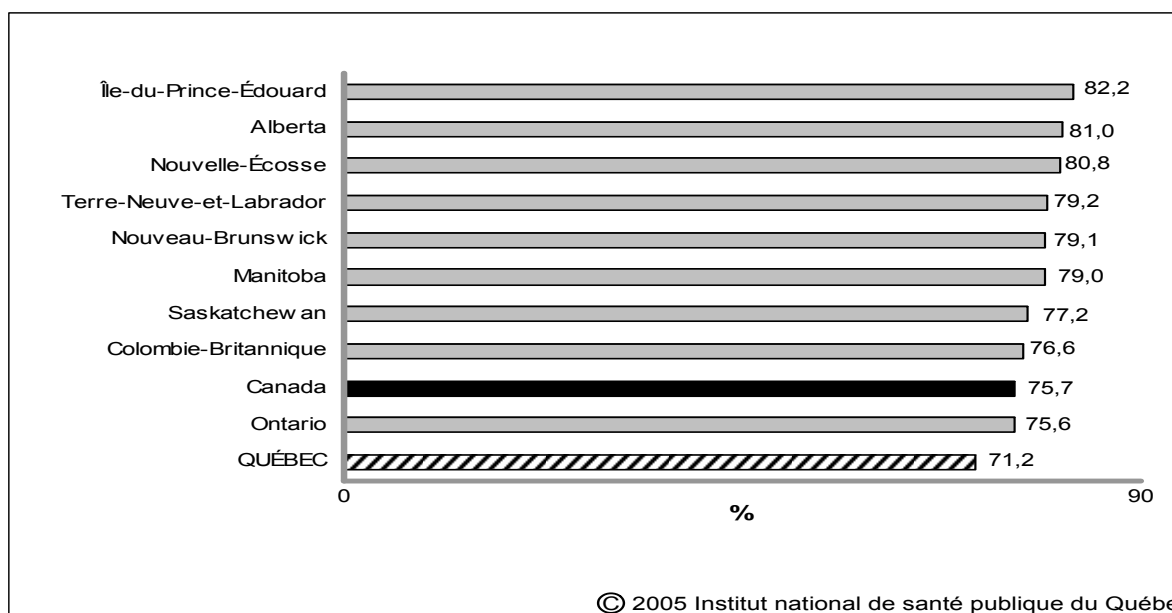
Selon des données obtenues du MSSS, il y a eu 1 215 108 examens de cytologie (test Pap) au Québec en 2005. Ce nombre est relativement stable depuis quelques années. On estime que la quantité d'examens faits en dehors du réseau public est négligeable.

En l'absence de programme de dépistage et de système d'information spécifique, il est difficile d'établir la proportion exacte de femmes ayant eu recours aux services de dépistage selon les intervalles habituellement recommandés au Canada. De plus, il n'y a pas de code d'acte spécifique pour les prélèvements dans le Fichier des actes médicaux de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Les données permettant d'établir les taux de participation proviennent donc essentiellement des enquêtes sanitaires effectuées périodiquement, avec les limites inhérentes à ce type de mesure (biais de mémoire, désirabilité sociale, effet de télescope dans le temps quant à l'appréciation de l'intervalle

depuis le dernier test). En général, les données provenant d'auto-déclarations tendent à surestimer les taux réels de recours aux tests de dépistage(55).

Le graphique suivant présente les taux globaux de participation au dépistage en 2003 au Canada, selon les provinces, à partir des données de l'Enquête sur la santé des collectivités canadiennes de 2003 (ESCC).

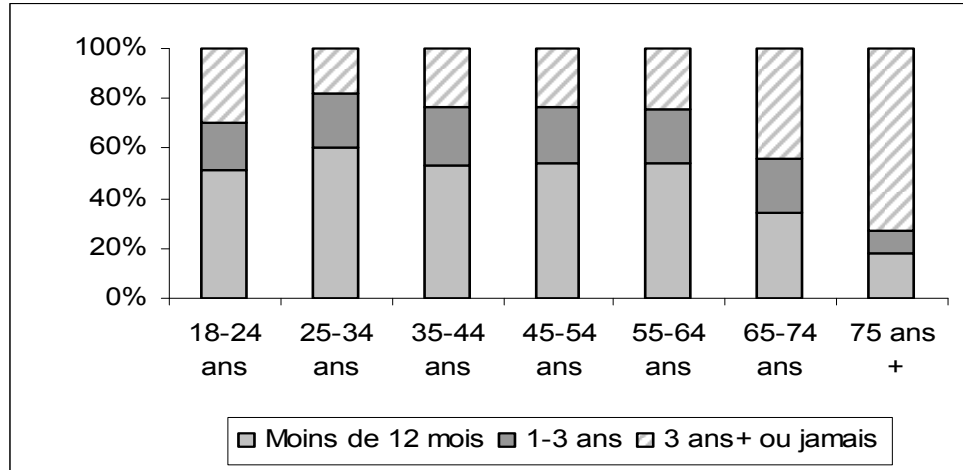
**Figure 7 Proportion de femmes de 18 à 69 ans ayant passé un test Pap au cours d'une période de moins de trois ans, Québec, provinces canadiennes et Canada, 2003**



Ces données montrent que le taux global de participation au dépistage en 2003, établi à 71,2 % au Québec était le plus faible de toutes les provinces canadiennes, dont la moyenne était de 75,7 %.

La figure suivante montre le taux de recours au dépistage en 2003 selon le groupe d'âge et l'intervalle. Le taux est ajusté pour tenir compte de la proportion de femmes ayant eu une hystérectomie antérieure et qui ne font plus partie de la population cible. On ne connaît pas le taux chez les moins de 18 ans, car elles n'étaient pas incluses dans l'enquête.

**Figure 8 Taux de dépistage par le test de Pap au Québec, selon l'âge et l'intervalle 2003**



Globalement 16 % des femmes ayant participé à l'enquête n'avaient jamais eu de test de dépistage antérieur, ce qui représente 365 000 personnes à l'échelle de la province. En incluant les femmes dont le dernier test remontait à plus de trois ans, le nombre de femmes dont la fréquence du dépistage était inadéquate en 2003 passerait à 530 000 femmes.

Les mêmes données montrent que, pour les femmes de moins de 65 ans ayant participé au dépistage, la plupart ont eu un test de dépistage au cours des derniers 12 mois, ce qui suggère qu'au Québec, lorsque les femmes se prévalent du dépistage, elles le font principalement sur une base annuelle.

Le tableau suivant présente les estimations populationnelles plus détaillées(56).

**Tableau 8 Estimation du nombre de femmes ayant eu un test de dépistage selon le groupe d'âge et l'intervalle, Québec (2003)**

Dernier test de Pap	18-24 ans	25-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-74 ans	75 ans +	Total
< 12 mois N %	163 813 51 %	276 154 60 %	277 554 53 %	234 006 54 %	141 545 54 %	55 123 34 %	21 552 18 %	1 169 747 51 %
1-3 ans N %	62 429 19 %	100 320 22 %	119 387 23 %	99 299 23 %	59 039 22 %	33 664 21 %	11 036 9 %	485 173 21 %
> 3 ans ou jamais N (%)	530 000 (28 %)							

Au Québec, selon les mêmes données, il y a peu de variation entre les régions sociosanitaires. Seules les régions des Laurentides (81 %) et de l'Outaouais (84 %) affichaient un taux global de participation statistiquement supérieur à la moyenne provinciale.

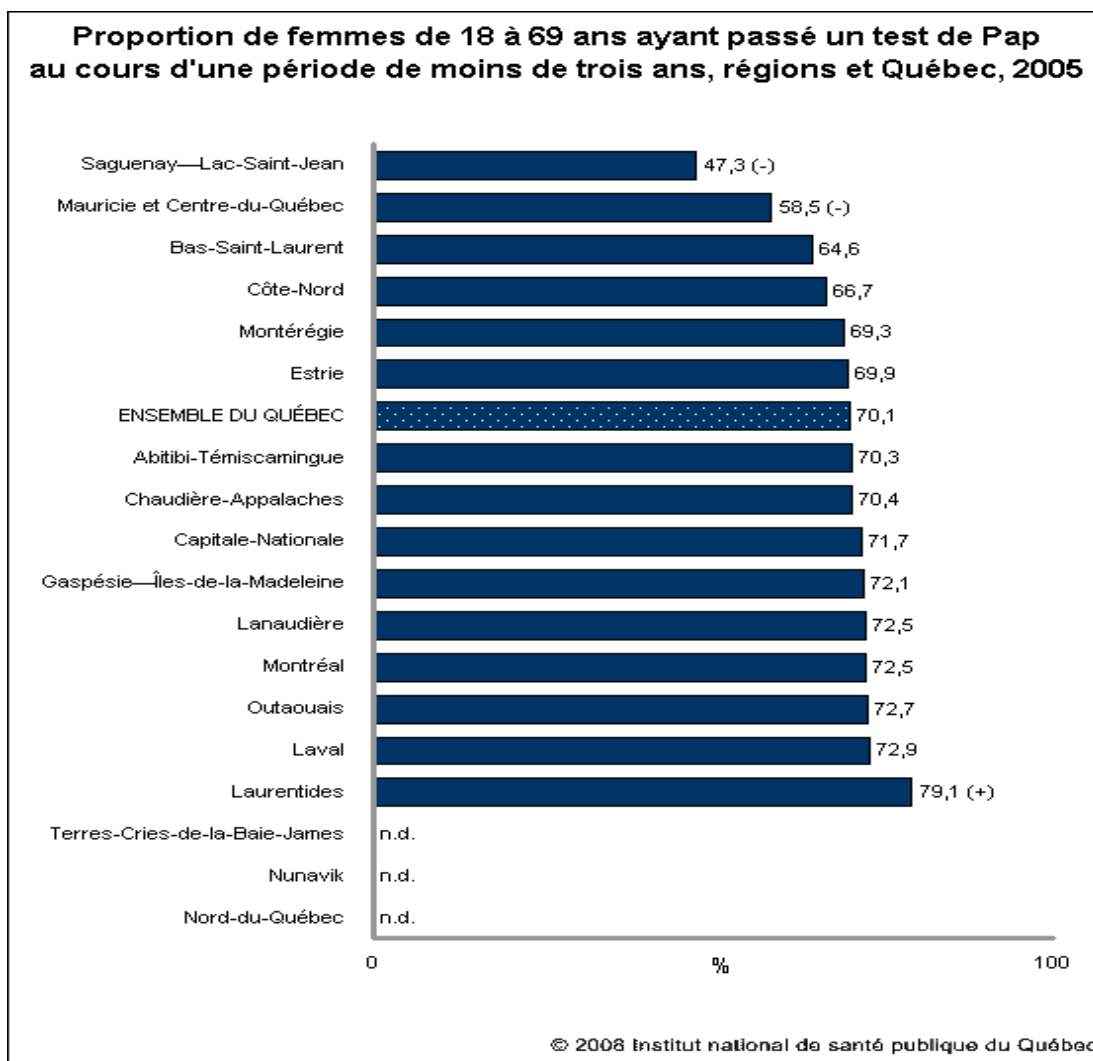
De nombreuses études portant sur les déterminants du dépistage ont été publiées dans le passé, partout dans le monde. Plus spécifiquement au Canada, une étude portant sur les données de l'enquête canadienne de santé réalisée en 1998 montrait que le risque de ne pas avoir eu d'examen de dépistage récent était plus élevé chez les femmes qui étaient plus âgées, avaient une faible scolarité, avaient une origine ethnique non européenne, étaient allophones, étaient célibataires ou vivaient seules, et utilisaient peu les services préventifs en général(57).

Au Québec, l'analyse détaillée des données de l'enquête canadienne de 2003 montre qu'un revenu faible du ménage, l'absence d'un médecin de famille, le fait d'avoir une barrière de langue (parler ni français ni anglais), une faible scolarité et le fait de vivre seule pour les femmes plus âgées sont les facteurs les plus corrélés à la probabilité d'être sous ou non dépistée. Par contre, la vaste majorité des femmes sous ou non dépistées n'avaient pas nécessairement ces caractéristiques et 70% d'entre elles avaient un médecin de famille(56).

L'analyse préliminaire des données québécoises de la dernière enquête de santé réalisée en 2005 (cycle 3.1) montre des résultats similaires quant au taux global de participation (70,1 %) et au taux par groupe d'âge. Comme il est illustré à la figure suivante, les taux par région sont également très homogènes, à l'exception de trois régions, dont deux affichent maintenant des taux statistiquement inférieurs à la moyenne et une seule un taux statistiquement supérieur à la moyenne.



**Figure 9** Variation des taux de dépistage du cancer du col utérin, selon les régions sociosanitaires du Québec, 2005<sup>7</sup>



#### 4.2 LA SENSIBILITÉ SOUS-OPTIMALE DU TEST DE DÉPISTAGE

Malgré le succès certain du dépistage par la cytologie conventionnelle à réduire l'incidence et la mortalité associées au cancer du col, ce test comporte des limites importantes. Nanda *et al.* ont publié une revue extensive sur le sujet(58). Après avoir évalué des centaines d'études, les auteurs ont conclu que seules 94 études visant à évaluer la performance du test Pap étaient de qualité suffisante pour être incluses dans leur revue systématique. Parmi ces études, seulement 12 incluaient une population de femmes se présentant pour dépistage et une vérification des résultats par colposcopie et biopsie. Parmi les sept études comportant des données permettant de calculer la performance du test Pap pour identifier des lésions de haut grade (CIN2+), certains estimés de sensibilité étaient aussi bas que 23 %. Dans cinq de ces sept études, la sensibilité était de moins de 75 %. La spécificité variait de 91 % à 98 %. Cette revue souligna le peu de données disponibles pour évaluer correctement la

<sup>7</sup> Source : <http://www.inspq.qc.ca/Santescopie/element.asp?NoEle=721>.

performance d'un test utilisé de façon courante. On réalisa aussi la variabilité de la performance du test. La faible sensibilité du test Pap amena des organisations professionnelles à recommander des répétitions fréquentes du test. Étant donné l'histoire naturelle de la maladie, l'intervalle de dépistage pourrait certainement être allongé si un test plus sensible était utilisé.

Depuis la publication de ce rapport, de nombreuses études ont été publiées, visant à comparer la performance du test Pap à un nouveau test, le test de détection du VPH. Un des avantages de ces études, est qu'elles ont permis d'obtenir de nouvelles données sur la performance de la cytologie, et ce, dans des études de meilleure qualité. Le tableau 9 résume la performance de la cytologie dans un contexte de dépistage (seuil de positivité ASC-US, pour identifier des lésions CIN2+), où la colposcopie a été utilisée comme étalon et dans des populations avec des standards de soins de santé comparables aux nôtres. On y remarque que la sensibilité varie de 20 % à 86 % pour identifier les lésions de haut grade et ce, avec un seuil de positivité très bas (ASC-US) pour la cytologie.

**Tableau 9 Sensibilité du test Pap dans un contexte de dépistage dans les études comparant la cytologie au test de détection du VPH en Amérique du Nord et en Europe\***

Étude (année)	Pays	Taille*	Âge	Type de cytologie	Sensibilité du test Pap
Cuzick (1999) (59)	Royaume-Uni	2 988	≥ 35	CC	86 %
Ratnam (2000) (60)	Canada	2 098	18-69	CC	40 %
Schneider (2000) (61)	Allemagne	4 761	18-70	CC	20 %
Clavel (2001) (62)	France	1 550	≥ 30	CC	58 %
Clavel (2001) (62)	France	4 121	≥ 30	CML	84 %
Kulasingam (2002) (63)	États-Unis	760	30-50	CML	38 %
Cuzick (2003) (64)	Royaume-Uni	10 358	30-60	CC	77 %
Petry (2003) (65)	Allemagne	7 908	30-60	CC	44 %
Cochand-Priollet (2005) (66)	France	1 757	Âge moyen 33 ans	CC CML	60 % 65 %
Agorastos (2005) (67)	Grèce	1 296	≥ 17	CC	50 %
Bigras (2005) (68)	Suisse	13 842	≥ 16 (96 % > 30)	CML	59 %
Ronco (2006) (69)	Italie	22 760	25-60	CML	74 %
Mayrand (2007) (70)	Canada	10 154	30-69	CC	55 %

\* Quand plus d'un article rapportait les résultats d'une même population, le rapport le plus complet a été utilisé. Quand un article donnait plus d'un estimé de sensibilité, les estimés corrigés pour le biais de vérification ont été retenus, de même que ceux s'appliquant aux femmes de plus de 30 ans, où le seuil de positivité de la cytologie était ASC-US ou équivalent, et celui de l'histologie était CIN2+.

CC = cytologie conventionnelle

CML = cytologie en milieu liquide

Dans ce contexte, il n'est pas surprenant d'apprendre que, dans leur revue du sujet, Spence *et al.* ont déterminé que jusqu'à 30 % des femmes chez qui un diagnostic de cancer invasif est posé avaient eu un test de dépistage récent interprété comme normal(5). De plus, dans cette étude, on a observé que la proportion de patientes avec un test de dépistage interprété faussement comme négatif varie selon les milieux. Aux États-Unis, où le dépistage est

opportuniste, cette proportion atteint 36 % alors qu'elle n'est que de 11 % en Europe (dans les pays avec dépistage organisé et contrôle de qualité).

### **4.3 DES DÉFICIENCES DANS LE SUIVI DES CAS ANORMAUX**

Pour prévenir le cancer, il est essentiel que les femmes ayant un test de dépistage anormal aient un suivi approprié dans un délai acceptable. Le traitement, puis l'identification des échecs et des récurrences, sont également essentiels. Spence *et al.* ont évalué qu'environ 11,9 % des cancers invasifs pouvaient être attribués à des erreurs de suivi.

Les causes d'erreurs de suivi sont nombreuses. Il peut arriver qu'un résultat anormal ne soit pas communiqué au médecin traitant ou à la patiente. Il est également possible que le médecin traitant omette de recommander le suivi approprié. Au moment de l'évaluation diagnostique, le colposcopiste peut ne pas diagnostiquer une lésion, ou encore ne pas la traiter adéquatement. Finalement, des femmes peuvent refuser l'investigation ou négliger de se présenter à leur rendez-vous.

En l'absence de système d'information, il n'y a pas de données disponibles actuellement au Québec pour documenter cette section mais une étude sur ce sujet est en cours par des chercheurs de l'Université McGill avec la collaboration de l'INSPQ.

### **4.4 DES PRÉOCCUPATIONS POUR L'EFFICIENCE**

Le dépistage du cancer du col utérin mobilise des ressources importantes et constitue une composante importante du fardeau économique actuel dans la lutte contre le cancer du col utérin. Des chercheurs américains ayant analysé les données provenant d'un consortium de santé (*Health Maintenance Organization*) ont montré, par exemple, que les coûts du traitement du cancer du col utérin ne représentaient que 10 % des coûts totaux de cette lutte dans leur milieu. Par contre, le coût du dépistage en représentait 63 %, le suivi des cas anormaux 17 % et les résultats faux positifs 9 %<sup>(71)</sup>.

Au Québec, il se fait plus de 1,2 millions d'examen cytologiques par année. Les coûts du dépistage seul avaient été estimés à 32,2 M \$ pour l'année 1995 lors des travaux pour élaborer le Programme québécois de lutte contre le cancer<sup>(20)</sup>. En 2007, avec un coût de 13 \$ par examen de dépistage (analyse cytologique seulement) et de 65 \$ pour une première colposcopie, les coûts minimums seraient de plus de 20 millions \$ uniquement pour ces deux interventions, auxquelles il faudrait ajouter les examens de contrôle, les honoraires médicaux et les traitements.

Des coûts d'une telle ampleur devraient susciter une préoccupation envers l'efficacité. Or, on sait que les approches opportunistes de dépistage entraînent souvent un surdépistage de personnes à faible risque. L'analyse des données québécoises de l'enquête de 2003 (tableau 8, p. 27) montrent qu'une forte proportion des femmes ayant recours au dépistage par le test Pap ont eu un test dans la dernière année (51 %), une proportion plus élevée que ce que l'on pourrait observer si 100 % des femmes avaient un test aux trois ans (ce qui donnerait 33 %). Au Québec, le dépistage chez les adolescentes est aussi une pratique très répandue.

Le surdépistage affecte également les ressources humaines. Dans un sondage fait à l'été 2008 par l'Association des cytologistes du Québec, le délai médian entre le moment de la réception du spécimen au laboratoire et la production du résultat était de 45 jours, mais il pouvait aller jusqu'à six mois à certains endroits. Une réduction du surdépistage pourrait avoir un impact favorable sur les délais de laboratoire et sur la pénurie de ressources humaines.

## 5 LES PISTES DE SOLUTION

### 5.1 L'IDENTIFICATION ET L'ANALYSE DES SOLUTIONS

L'amélioration du dépistage du cancer du col utérin peut être envisagée sous plusieurs angles. En ce qui concerne les mesures spécifiques pour améliorer la participation, plusieurs moyens sont documentés dans la littérature scientifique. La plupart des études proviennent des États-Unis et leur adaptation au contexte québécois n'est pas nécessairement évidente. En premier lieu, il faut mentionner que les données d'efficacité de ces interventions sont limitées, et les données d'efficience quasi inexistantes. Dans le cas des interventions complexes, il est particulièrement difficile d'évaluer la contribution des différentes composantes. De plus, au-delà de l'efficacité clinique mesurable auprès d'individus, on doit considérer d'autres facteurs, dans le choix des interventions, comme l'équité, l'acceptabilité et la faisabilité dans notre milieu.

Ainsi, à partir des interventions recensées, un travail préliminaire a été fait en groupe restreint<sup>8</sup> afin de rechercher d'autres moyens plausibles et déjà expérimentés dans le domaine de la prévention, et d'explorer les avantages et les inconvénients (ou limites), ainsi que la faisabilité de ces interventions. Plusieurs de ces moyens proviennent du Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS), qui est le seul programme de dépistage organisé d'un cancer actuellement en place au Québec.

Des pistes de solution ont été soumises pour discussion lors d'une rencontre élargie tenue le 15 mai 2008, et à laquelle ont contribué une quinzaine de participants provenant d'horizons variés (gestionnaires ou responsables de programmes, médecin de famille, obstétriciens-gynécologues, épidémiologistes, etc.). Des consultations individuelles se sont poursuivies après la rencontre pour documenter des options supplémentaires identifiées lors de cette rencontre.

Pour ce qui est des paramètres de dépistage, le processus a été sensiblement le même. Les hypothèses ont été identifiées à partir de la littérature scientifique, enrichies en groupe de travail restreint<sup>9</sup> et soumises pour discussion lors d'un échange impliquant un plus grand nombre d'intervenants provenant des milieux cliniques, des laboratoires, de la santé publique ou de la modélisation mathématique. Les options ont été analysées en considérant la situation idéale ou des solutions de rechange acceptables, et en tenant compte de l'évolution future du dépistage. Après la rencontre du 15 mai, des échanges se sont poursuivis avec certains participants pour mieux documenter le potentiel d'amélioration du dépistage par des mesures d'assurance de la qualité.

---

<sup>8</sup> Les personnes ayant contribué à la réflexion sur les mesures pour améliorer la participation au dépistage sont : Patricia Goggin, Diane Larocque, Marie-Hélène Mayrand, Christine Pakenham, Léo-Roch Poirier et Louise Rochette.

<sup>9</sup> Les personnes ayant contribué à la réflexion sur les paramètres de dépistage et le suivi des cas anormaux sont : Manon Auger, Marie-Hélène Mayrand, Louise Rochette, Michel Roy, Chantal Sauvageau et Denise Vanasse.

## 5.2 LA PARTICIPATION AU DÉPISTAGE

Cette section comprend une description des principales mesures envisageables pour améliorer la participation au dépistage, une analyse de leurs avantages et de leurs limites, ainsi qu'une brève discussion de leur faisabilité. Peu d'interventions visant ou évaluant spécifiquement la réduction du surdépistage ont été identifiées dans la littérature. Toutefois, la réduction du surdépistage devrait demeurer une préoccupation importante si on veut éviter d'engorger davantage le système, allonger inutilement les délais pour obtenir les services, ou pour éviter la morbidité associée à toute procédure inutile.

Les interventions peuvent être décrites selon qu'elles visent le système de santé, les professionnels (médecins ou infirmières, généralement) ou la population visée par le dépistage.

### 5.2.1 Interventions portant sur le système de santé

#### *La création d'un acte de dépistage du cancer du col utérin*

Au cours des dernières années, on semble observer une stagnation de la participation au dépistage. Pourtant, selon l'analyse faite des données de l'Enquête sur la santé des collectivités canadiennes de 2003, la plupart des femmes n'ayant pas eu de dépistage récent avaient un médecin traitant(56). Le peu de valorisation accordée au dépistage du cancer du col utérin et l'abandon de l'examen gynécologique par certains médecins masculins, possiblement par crainte d'une mauvaise interprétation de l'examen par leurs patientes, pourraient avoir contribué à une réduction de l'offre de la part des médecins.

La création d'un acte spécifique, assorti à des conditions de rémunération pour les médecins de première ligne, pourrait avoir un effet incitatif à offrir le test de dépistage de façon plus systématique. Cela ne constituerait pas un précédent puisque, depuis 2007, deux actes médicaux de nature préventive ont été créés pour les omnipraticiens (soutien médical à l'abandon du tabagisme et intervention préventive relative aux infections transmissibles sexuellement et par le sang)<sup>10</sup>.

L'identification des actes de dépistage faciliterait également l'évaluation de la politique de dépistage proposée, ce que l'on ne peut faire maintenant puisque l'acte de dépistage est intégré dans l'examen médical ou la consultation. Actuellement, il faut recourir à des données d'enquête sanitaire pour apprécier les taux de participation des femmes au dépistage. Or, cette façon de mesurer la participation demeure non seulement imprécise, mais elle est amenée à disparaître puisque la grande majorité des provinces canadiennes (8/10) sont à mettre en place des programmes organisés avec des systèmes d'information spécifiques.

La création d'un tel acte pourrait également contribuer à réduire le surdépistage, et ainsi atténuer le coût additionnel pour mettre en place une telle mesure, s'il était associé à des conditions de rémunération comme l'âge ou l'intervalle. Des lignes directrices claires

---

<sup>10</sup> Les libellés et conditions de rémunération sont disponibles sur le site suivant : [http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/100/011\\_b1\\_acti\\_clini\\_preven\\_acte\\_omni.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/100/011_b1_acti_clini_preven_acte_omni.pdf).

deviennent alors nécessaires pour définir ces conditions de rémunération. Par ailleurs, le libellé de l'acte devrait porter davantage sur le counseling et le prélèvement comme tel, plutôt que sur le type d'analyse fait sur le prélèvement (qui est l'affaire du laboratoire) et être suffisamment souple pour permettre son évolution.

Le coût d'une telle mesure demeure à évaluer ainsi que le tarif à négocier entre le MSSS et la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ), en ce qui concerne les omnipraticiens. Il faudrait aussi définir les modalités pour identifier les actes de dépistage lorsque le prélèvement serait pratiqué par d'autres acteurs (obstétriciens-gynécologues, infirmières, ou technologistes médicaux) ou par des omnipraticiens rémunérés selon d'autres conditions (à salaire ou à tarif horaire).

#### *La mise en place d'un système d'information spécifique pour le dépistage et le suivi des femmes*

Parmi les interventions évaluées et reconnues comme étant des plus efficaces, l'envoi d'invitations personnalisées aux femmes apparaît comme une des mesures les plus pertinentes. Cependant, étant donné le recours actuel relativement élevé aux services de dépistage, cette mesure pourrait entraîner un gaspillage important si les invitations étaient envoyées à toutes, sans tenir compte de leur expérience antérieure de dépistage. Ainsi, pour cibler particulièrement les femmes n'ayant jamais eu de dépistage antérieur ou celles dont l'intervalle dépasse la norme recommandée, il est essentiel d'avoir recours à un fichier populationnel et à un fichier des actes de dépistage. L'accès à un fichier de la population, et non à des fichiers locaux de clientèle (comme dans les groupes de médecine de famille ou les départements de cytopathologie), est essentiel pour joindre les femmes qui n'ont pas de médecin traitant ou qui ne sont tout simplement pas dans le système.

La mise en place d'un système d'information sur le dépistage du cancer du col utérin avec intégration des données d'investigation, permettrait non seulement une évaluation des résultats du dépistage mais également des interventions auprès des femmes (ou des médecins) réduisant ainsi le risque de perte ou de retard dans le suivi des cas anormaux. Les données obtenues par ce système d'information sont également essentielles pour évaluer l'impact des changements technologiques (intégration éventuelle de nouveaux tests de dépistage) et de la vaccination contre le VPH.

Il faudrait explorer dans quelle mesure des éléments du dossier médical électronique (dossier de santé du Québec, comprenant des données de laboratoire normalisées, dont celles de cytologie et de pathologie) et du système d'information en santé publique Panorama (qui comprendrait les données sur le statut vaccinal) pourraient être intégrés pour ainsi faciliter le développement d'un système d'information spécifique au dépistage du cancer du col utérin.

#### *La réduction des barrières à l'accessibilité*

L'attribution de responsabilités populationnelles aux nouvelles instances créées dans le cadre de la récente réforme du système de santé, et plus particulièrement la création des centres de santé et de services sociaux (CSSS), pourrait être un facteur facilitant dans la

recherche de solutions originales et adaptées au milieu, selon que les barrières sont plutôt d'origine géographique, organisationnelle ou ethnoculturelle, par exemple.

L'accès à un médecin de première ligne constitue un enjeu majeur actuellement au Québec. La mise à contribution des infirmières ou d'autres professionnels, comme les technologistes médicaux, a été une mesure suggérée à maintes reprises pour contrecarrer certaines barrières à l'accessibilité, surtout lorsque des facteurs culturels entrent en cause. Leur acceptabilité pour ce type d'intervention serait sans doute élevée. Toutefois, les infirmières œuvrant en première ligne et formées pour faire ce type de prélèvements sont encore peu nombreuses. Par contre, la barrière légale a été levée avec l'adoption de la Loi 90<sup>11</sup> en 2003. Le recours à des infirmières pour faire les prélèvements nécessitera des lignes directrices claires, pour éviter des examens inutiles et l'aggravation du surdépistage. Par exemple, on voudra éviter que les jeunes filles vues dans un contexte de contraception ou de dépistage des infections transmises sexuellement et par le sang soient systématiquement dépistées pour le cancer du col utérin si elles ne font pas partie du groupe d'âge visé par la politique de dépistage. Des mécanismes pour assurer le suivi des cas anormaux doivent aussi être mis en place. Un projet pilote dans la région de la Mauricie-Centre-du-Québec sera mis en place au cours de la prochaine année pour mieux évaluer le potentiel et les conditions de succès de cette stratégie (communication verbale avec Lyne Cloutier, responsable du projet, le 9 septembre 2008).

Parmi les autres mesures visant à améliorer l'accessibilité, plusieurs instances ont déjà eu recours à des événements ou journées dédiés au dépistage, avec mobilisation d'une équipe de professionnels pour une durée restreinte. Cette stratégie était souvent utilisée dans les années 70 par exemple, lorsqu'une équipe mobile (la roulotte Cyto-Québec) parcourait le Québec alors que les services de dépistage étaient encore peu disponibles. Plusieurs instances canadiennes organisent chaque année des journées spéciales de dépistage, soit en région éloignée ou en territoire urbain défavorisé. Au Québec, dans le cadre du PQDCS, plusieurs régions éloignées sont desservies par des services itinérants de mammographie, avec un succès permettant d'obtenir des taux de participation équivalents ou même supérieurs à ceux de plusieurs régions qui ont des services traditionnels fixes disponibles toute l'année(72).

#### *Mesures incitatives à la performance*

Finalement, un autre moyen proposé pour valoriser le dépistage chez les cliniciens est celui des mesures incitatives à la performance. Depuis 1990, une telle mesure est utilisée au Royaume-Uni. Les médecins généralistes reçoivent un forfait lorsque 80 % de leur clientèle éligible au dépistage a eu un test au cours des cinq dernières années. De 1991 à 1993, l'amélioration de la participation au dépistage, suivie d'une réduction subséquente de l'incidence et de la mortalité associées au cancer du col utérin, a été particulièrement significative dans les zones défavorisées et chez les femmes de 35-64 ans(73). Après 1993, l'amélioration de la participation a été moins marquée, particulièrement dans les zones aisées, où les taux avaient déjà atteint un plateau très élevé. Le succès de la mesure

---

<sup>11</sup> Loi modifiant le Code des professions et d'autres dispositions législatives dans le domaine de la santé.



incitative à la performance a été expliqué en partie par le recours accru à des infirmières pour les prélèvements.

Depuis l'année 2000-2001, la Nouvelle-Zélande a aussi adopté des mesures incitatives à la performance, incluant une cible portant sur le dépistage du cancer du col utérin(74). Toutefois, plusieurs experts demeurent sceptiques quant à l'efficacité réelle de ce type de mesure, en plus de souligner le coût élevé pour le système de santé et le risque d'effets pervers(75, 76). En Grande-Bretagne, on a estimé qu'un an après l'implantation du nouveau système de rémunération selon la performance en 2004, plus de 80 % des praticiens avaient des pratiques conformes aux normes, ce qui laisse présumer que les cibles étaient trop faciles à atteindre. Idéalement, des données de base devraient être disponibles avant de penser à instaurer ce type de mesure.

Au Québec, les mécanismes à mettre en place pour mesurer les résultats (par professionnel, par pratique de groupe ou par CSSS?) ne sont pas évidents, surtout dans un système de capitation partielle seulement et en l'absence de codes de facturation pour le prélèvement de dépistage. Cette mesure nous apparaît donc difficile à implanter à court terme.

### **5.2.2 Interventions portant sur les professionnels de la santé**

#### *La publication de lignes directrices*

L'adoption de lignes directrices spécifiquement québécoises et adaptées aux connaissances actuelles pourrait soutenir les efforts de formation professionnelle en limitant le nombre de messages différents. Les recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (GÉCSSP) datent de 1994(77). Ces recommandations sont basées sur les connaissances de l'époque, avec une interprétation très large des facteurs de risque, favorisant le surdépistage. La mise à jour produite en 1995 sur l'utilisation des tests de détection du VPH pour le dépistage(78) est complètement désuète, puisque la majorité des études solides ont été publiées après cette date.

Une mise à jour produite en 1998 par un consortium d'organismes professionnels canadiens et de représentants des provinces (le RPCCU) diffusait sensiblement le même message, mais en insistant sur la mise en place de programmes organisés de dépistage(79). Toutefois, la SOGC a toujours maintenu, jusqu'à récemment, une recommandation de dépistage sur une base annuelle, en l'absence de mécanismes de rappel.

Au cours des dernières années, avec la mise en place de programmes organisés de dépistage au Canada, plusieurs provinces ont émis de nouvelles lignes directrices tenant compte de l'évolution des connaissances au sujet de l'histoire naturelle de la maladie et en incluant, comme c'est le cas de l'Ontario en 2005, des options avec les tests de détection du VPH<sup>12</sup>.

Même si plusieurs professionnels québécois ont participé aux travaux récents de la SOGC pour produire un guide de prévention des infections causées par le VPH, la section portant sur le dépistage(80) comprend surtout des principes généraux d'organisation du dépistage

---

<sup>12</sup> <http://www.cancercare.on.ca/documents/CervicalScreeningGuidelines-French.pdf>.

plutôt que de réelles lignes directrices de dépistage pour les cliniciens. Il persiste donc actuellement au Québec un grand vide face aux lignes directrices de dépistage, dans un contexte d'évolution rapide des connaissances. Avec la commercialisation d'un vaccin contre les VPH et l'établissement d'un programme de vaccination, l'absence d'un message fort au sujet du dépistage pourrait laisser entendre que le dépistage n'est tout simplement plus nécessaire.

Les travaux menés par l'INSPQ dans le cadre de l'élaboration de cet avis sur le dépistage constituent un contexte favorable à l'élaboration de lignes directrices, puisque ces travaux s'appuient sur des données probantes et que le processus réunit un grand nombre d'acteurs impliqués en dépistage. On retrouvera plus loin les principaux paramètres de dépistage recommandés par le groupe d'experts. Toutefois, il faut préciser que la diffusion passive de lignes directrices est un processus insuffisant en soi pour générer des changements de comportement, surtout si les changements sont importants. Une diffusion active, misant sur plusieurs tribunes et répétée dans le temps, est une condition essentielle à leur intégration en pratique. De plus, la collaboration du Collège des médecins du Québec (CMQ) pourrait être sollicitée pour en assurer le renforcement.

Comme il a déjà été mentionné par plusieurs instances auparavant, et pour éviter tout message contradictoire, le succès d'une modification comme le prolongement de l'intervalle entre les tests est conditionnel à la mise en place d'un système d'information intégrée sur le dépistage permettant de procéder au rappel auprès des femmes. Il devrait donc y avoir une bonne concordance entre les lignes directrices et l'organisation des services. Dans une approche purement opportuniste, comme c'est le cas maintenant, les cliniciens pourraient être tentés de maintenir le plus haut degré de prudence et d'errer vers le surdépistage plutôt que de risquer une poursuite pour négligence.

Un autre élément à considérer dans la diffusion de nouvelles lignes directrices de dépistage, qui pourrait favoriser leur acceptation par la clientèle cible, serait de prévoir des messages clairs pour expliquer les changements. Plusieurs femmes ont acquis l'habitude de passer un test de dépistage annuel et toute initiative pour modifier cette routine pourrait être perçue par celles-ci comme un pur effort de rationalisation des ressources, au détriment de leur santé. La concordance entre les messages diffusés aux intervenants et ceux destinés aux femmes est essentielle.

#### *La formation continue des professionnels*

L'annonce récente de la politique vaccinale contre les VPH au Québec et l'implantation d'un programme public de vaccination à l'automne 2008 procurent un contexte favorable pour la mise à jour des connaissances des médecins de première ligne à l'égard des maladies causées par le VPH et du dépistage du cancer du col utérin. Une enquête réalisée en 2007 dans quatre provinces canadiennes, dont le Québec, a permis d'identifier de grandes lacunes au sujet des connaissances de l'épidémiologie des maladies causées par le VPH et de l'efficacité du dépistage, tant chez les omnipraticiens que chez les pédiatres et les obstétriciens-gynécologues(81). Les différents impacts du vaccin sur les activités de dépistage étaient identifiés comme un des besoins majeurs de formation à combler.

Bien qu'il demeure toujours difficile de rejoindre l'ensemble des intervenants pour des activités de formation continue, l'adoption de lignes directrices sur le dépistage et l'introduction des vaccins contre le VPH pourraient servir de point de départ à une vaste campagne visant à rejoindre les praticiens de première ligne (incluant les infirmières et les technologues médicaux). Les deux volets de dépistage et de vaccination pourraient alors être intégrés dans une optique de prévention du cancer du col utérin. La multiplication des moyens de formation, incluant des ateliers interactifs et de la formation en ligne en collaboration avec les ordres professionnels concernés, devrait être considérée afin de rejoindre le plus d'intervenants possibles.

L'expérience acquise avec le déploiement du PQDCS nous a également appris que des changements de pratique peuvent nécessiter des mesures de renforcement pendant quelques années et que la formation des futurs praticiens ne doit pas être négligée.

#### *Le soutien aux pratiques cliniques préventives*

Les pratiques cliniques préventives (PCP) sont un ensemble d'interventions (counseling, dépistage, immunisation, chimioprophylaxie) réalisées par un professionnel de la santé (clinicien) auprès d'un patient et visant à promouvoir la santé et prévenir les maladies, les blessures et les problèmes psychosociaux(82).

Le soutien aux PCP est une stratégie d'action du Programme national de santé publique 2003-2012(83). Cette stratégie mise sur le fait que les trois quarts de la population du Québec consultent chaque année les médecins à leur cabinet au moins une fois (en moyenne quatre fois), en plus d'être en contact avec d'autres professionnels de la santé, ce qui fournit beaucoup d'occasions pour intégrer la prévention dans la pratique quotidienne. Une trentaine d'interventions ont été ciblées en particulier, parce qu'elles sont appuyées par des recommandations de catégorie A ou B, selon les normes du GÉCSSP. Le dépistage du cancer du col utérin par le test Pap fait partie des mesures retenues. La responsabilité de soutenir les PCP auprès des cliniciens est confiée aux directions régionales de santé publique, en collaboration avec les centres de santé et de services sociaux (CSSS).

Selon une enquête récente réalisée par le MSSS sur l'état d'implantation des PCP depuis le début de la mise en œuvre de Programme national de santé publique en 2003, le dépistage du cancer du col utérin est une des mesures dont l'état d'implantation est le plus faible, soit 1,8 sur une échelle de 1 à 4(82). Comme il a été mentionné auparavant, l'absence de politique claire au sujet du dépistage du cancer du col utérin et de mesures concrètes pour promouvoir le dépistage (ou réduire les barrières) auprès des intervenants ont certainement contribué à cette faible performance. Avec l'avènement de la vaccination contre les VPH, et une meilleure vision des interventions nécessaires pour améliorer le dépistage, le moment est favorable pour accorder une priorité élevée à cette stratégie et à établir des liens entre les responsables de la mise en œuvre des PCP et les responsables de la prévention du cancer du col utérin. Il serait également prometteur d'agir en la matière de concert avec la FMOQ et ses associations affiliées.

### 5.2.3 Interventions visant les femmes

#### *L'invitation personnalisée des femmes par leurs médecins traitants ou par une instance autre (CSSS ou ASSS)*

Selon la recension des écrits, l'envoi de lettres personnalisées aux femmes pour les inviter à passer un test de dépistage est un des moyens les plus efficaces pour rehausser la participation(84-86).

Ces lettres pourraient être transmises par les médecins traitants, mais l'infrastructure informatique pour générer ces lettres de façon automatique lorsque le moment est venu est rarement disponible actuellement. De plus, il y a peu de contrôle possible sur cette façon de faire, surtout en l'absence de mesures incitatives. Finalement, les médecins, ou les regroupements de médecins, comme les groupes de médecine de famille (GMF) ou les cliniques-réseau, ne peuvent qu'inviter les femmes déjà connues de leur pratique, ce qui a peu d'impact pour rejoindre les femmes n'ayant pas de médecin traitant.

La meilleure stratégie pour rejoindre toutes les femmes, y compris celles qui n'ont pas de médecin traitant, est de les identifier par un fichier de population, comme celui de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Cette approche est déjà utilisée par le PQDCS, avec l'approbation de la Commission d'accès à l'information du Québec (CAI). Étant donné que près de la moitié des femmes pourraient avoir déjà subi un test de dépistage au cours de la dernière année, un système jumelant le fichier de population avec un registre des tests de dépistage, permettrait de cibler les invitations aux femmes n'ayant pas eu de test de dépistage depuis l'intervalle recommandé seulement (deux ou trois ans, par exemple) et qui font partie du groupe d'âge cible.

L'envoi de lettres d'invitation aux femmes, par des instances locales (CSSS) ou régionales (directions de santé publique des ASSS), présuppose donc que des lignes directrices claires existent par rapport au groupe cible (âge, intervalle, suivi des cas anormaux) et que des services soient disponibles pour les accueillir. Il faudrait notamment que des mécanismes soient mis en place pour accueillir les clientèles orphelines, non seulement pour faire les prélèvements, lesquels pourraient être faits par des infirmières ou des technologistes médicaux, mais aussi pour assurer le suivi des cas anormaux dans un encadrement médical approprié.

Dans un contexte où l'approche opportuniste fonctionne déjà depuis plusieurs années avec un certain succès, il y aurait probablement lieu de voir cette stratégie comme un complément aux services de dépistage déjà offerts par les médecins de famille et obstétriciens-gynécologues, plutôt que comme l'unique porte d'entrée au dépistage. À cet effet, les médecins traitants doivent faire partie du projet et le promouvoir auprès de leur clientèle, plutôt que de le voir comme un système compétitif.

Étant donné que les normes de dépistage seraient vraisemblablement différentes des pratiques actuelles, surtout en ce qui regarde les adolescentes et les jeunes femmes, un plan de communication auprès de la clientèle cible et de formation auprès des intervenants serait nécessaire pour dissiper toute confusion à cet égard. Des instances permettant de

répondre aux questions des femmes ou des intervenants devraient être identifiées et préparées à cet effet.

Selon les membres du groupe de travail ayant réfléchi aux stratégies pour améliorer la participation au dépistage, l'envoi de lettres d'invitation ciblées aux femmes n'ayant pas eu de test de dépistage récent, par une instance de santé publique, est l'approche la plus prometteuse pour rehausser la participation, mais également la plus exigeante sur le plan de l'organisation, car elle englobe tous les autres aspects dont nous avons discuté précédemment (lignes directrices, formation des intervenants, réduction des barrières pour l'accès aux services, plan de communication, etc.).

#### *Les stratégies de communication de masse*

L'utilisation de médias de masse, comme la télévision, la radio ou les journaux pour promouvoir le dépistage est une stratégie relativement coûteuse, dont l'efficacité ne peut être garantie si la mesure n'est pas accompagnée d'une augmentation de l'offre par les cliniciens ou d'une réduction des barrières pour avoir accès aux services. De plus, l'harmonisation des messages s'adressant à la population et aux intervenants est primordiale pour éviter toute contradiction dans les messages.

Selon une revue systématique des interventions de type communautaire pertinentes pour la santé publique au Canada, publiée en 2002(87), les médias de masse sont surtout utiles pour sensibiliser la population et améliorer les connaissances, mais des interventions plus ciblées sont généralement nécessaires pour générer des changements de comportement.

L'implantation d'un programme public de vaccination dès l'automne 2008 pourrait fournir un contexte propice pour parler de dépistage et jumeler certains objectifs. L'utilisation d'une figure connue comme porte-parole ou « marraine » des activités de promotion du dépistage pourrait être considérée afin d'accroître la visibilité d'un éventuel programme de prévention du cancer du col utérin. L'association à un organisme crédible et connu du public, comme la Société canadienne du cancer pourrait aussi être considérée.

#### *Les campagnes d'information locales ou plus ciblées*

Des campagnes d'information ou de promotion locales sont plus faciles à organiser que des campagnes de masse et permettraient peut-être de mieux répondre aux enjeux locaux d'accessibilité. Dans plusieurs régions du Québec, de telles campagnes sont organisées par le PQDCS, entre autres lorsqu'on a recours à des unités itinérantes de mammographie.

Comme il a été mentionné pour le recours aux médias de masse, on peut difficilement avoir recours à cette mesure de façon isolée et les conditions sous-jacentes demeurent essentiellement les mêmes (lignes directrices claires et formation des intervenants pour harmoniser les messages, offre de services bonifiée pour accueillir les clientèles orphelines, etc.).

En l'absence d'une politique nationale pour le dépistage du cancer du col utérin, l'initiative laissée aux communautés régionales ou locales pourrait engendrer des disparités entre les régions et compromettre l'intégrité du message à véhiculer.

#### *L'exploration de modes de jumelage avec le PQDCS*

Lors de l'élaboration du Programme québécois de lutte contre le cancer en 1997-1998, il avait été suggéré de prévoir une harmonisation d'un éventuel programme de dépistage du cancer du col utérin avec celui du dépistage du cancer du sein(20), car une partie de la clientèle cible se chevauche (les 50-69 ans). Actuellement, toutes ces femmes reçoivent une invitation personnalisée à participer au PQDCS peu après leur 50<sup>e</sup> anniversaire, et les participantes sont réinvitées systématiquement ensuite aux deux ans, lorsque leur test est normal. Le fait que ce processus soit déjà en place et qu'un plus faible taux de participation au dépistage du cancer du col utérin s'observe chez les femmes plus âgées donne du sens à cette recommandation. Par contre, si certaines approches communes de communication auprès des femmes semblent assez faciles à imaginer, une réelle intégration des deux programmes au niveau des services et des systèmes d'information apparaît difficilement envisageable à court terme.

#### *La production de matériel éducatif*

La simple mise en disponibilité de matériel éducatif dans les cliniques médicales, pharmacies ou autres lieux publics n'est pas reconnue comme une mesure très efficace. Cependant, l'efficacité pourrait être accrue si le matériel accompagnait une lettre d'invitation personnalisée et qu'il provenait d'une source officielle et crédible.

### **5.3 LE TEST DE DÉPISTAGE**

Comme près de 30 % des échecs de prévention des cancers du col utérin peuvent être attribués à des erreurs du test de dépistage, il va s'en dire qu'une optimisation du dépistage au Québec ne pourra pas simplement miser sur une augmentation de la participation des femmes aux activités de dépistage, mais devra aussi tenter d'améliorer la performance du test de dépistage. De façon simple, deux avenues sont possibles : améliorer la performance du test actuel ou changer pour un nouveau test. Les sections suivantes feront le point sur les possibilités qu'offrent ces deux avenues.

#### **5.3.1 Améliorer le test Pap conventionnel**

Quoiqu'un des tests médicaux les plus couramment utilisés et en apparence très simple, le test Pap conventionnel demande plusieurs étapes délicates afin de bien performer. C'est sans doute pour cette raison que l'amélioration de sa performance présente de tels défis.

#### *Formation continue*

Si le test Pap conventionnel demeurerait le test de dépistage utilisé au Québec, des actions seraient nécessaires à plusieurs niveaux. La formation continue commence avec les intervenants prélevant les échantillons pour fin d'analyse et couvre les aspects suivants : la visualisation du col, l'identification de la zone de transformation, la façon de prélever

l'échantillon, l'étalement et la fixation. La qualité de l'échantillon est essentielle à l'obtention d'un résultat d'analyse de dépistage valide.

### *Contrôle de qualité*

Des mesures de contrôle de qualité mieux structurées devront être mises en place dans les laboratoires de cytologie afin d'uniformiser l'encadrement de la pratique professionnelle à l'intérieur de cibles de performance bien identifiées. L'annexe 2 renferme les lignes directrices proposées concernant l'évaluation de la performance des laboratoires de cytologie du Québec, dans un contexte de dépistage organisé. Ces recommandations sont basées sur celles publiées pour le Royaume-Uni, l'Europe et le Canada. Cette proposition de recommandations a été élaborée par les docteurs Majorie Deschênes et Manon Auger, toutes deux pathologistes, en consultation avec mesdames Denise Vanasse et Christiane Lemay, technologistes médicales.

### *Concentration des activités de cytologie de dépistage*

La performance des laboratoires de cytologie est liée, en partie, au volume de spécimens examinés, aux contrôles de qualité interne et externe en place et aux technologies employées. Certaines juridictions (Colombie-Britannique, par exemple) ont choisi de centraliser l'interprétation des cytologies gynécologiques. Ce choix peut apporter des économies d'échelle, faciliter l'évaluation de nouvelles technologies, de même qu'améliorer la formation continue et le contrôle de qualité. Ce n'est pas la situation qui prévaut présentement au Québec, où une quarantaine de laboratoires de cytologie relevant du MSSS et quelques laboratoires privés interprètent des analyses de cytologie gynécologique.

La décentralisation des laboratoires de cytologie comporte par ailleurs des avantages potentiels importants, comme diminuer les délais, réduire le risque d'erreurs cléricales et faciliter l'accès aux résultats cytologiques lors du suivi thérapeutique par le même réseau local de services de santé. De plus, la décentralisation permet d'effectuer la corrélation cyto-histologique de façon continue, un aspect essentiel du contrôle de qualité. Dans la majorité des établissements, la concentration démographique autour des laboratoires de cytologie actuels permet un bassin suffisant pour assurer le travail d'un nombre minimal de cytologistes dans un contexte de pratique professionnelle adéquat.

Un autre aspect à considérer dans l'évaluation du degré de concentration des activités de cytologie gynécologique est l'impact qu'aurait la fermeture de ce service sur la cytologie non gynécologique de chaque établissement, dont les demandes proviennent principalement des cliniques spécialisées (pneumologie, urologie, sein, etc.) et requièrent une réponse rapide. Le fait d'offrir un service de cytologie gynécologique assure un volume d'analyses optimal aux cytologistes du centre hospitalier pour qu'ils entretiennent leurs habiletés de lecture microscopique et leurs compétences dans la détection des cellules anormales.

Ainsi, la concentration des activités de cytologie gynécologique dans un nombre limité d'établissements ne peut être recommandée à ce stade-ci, sans un examen plus approfondi de l'ensemble de ses conséquences, dans le contexte québécois.

### 5.3.2 Changer de test

Les limites du test Pap (son manque de reproductibilité et sa sensibilité limitée) ont mené à de nombreux efforts de recherche pour évaluer des technologies alternatives. Par souci d'être concis, nous détaillerons plus bas les deux options présentant les caractéristiques requises pour être considérées comme remplacement potentiel au test Pap : la cytologie en milieu liquide (CML) et le test de détection du VPH. D'autres développements technologiques, comme les systèmes automatisés de lecture de lames de cytologie, le génotypage et les marqueurs moléculaires, seront présentés plus succinctement.

#### 5.3.2.1 *La cytologie en milieu liquide (CML)*

La CML constitue une variante du test Pap conventionnel au niveau des étapes de préparation du spécimen. Le prélèvement est effectué de la même manière que pour le test Pap conventionnel mais, au lieu d'être étalé sur une lame, il est plutôt transféré dans un flacon contenant un fixatif cellulaire, puis acheminé au laboratoire où il est traité afin d'éliminer le sang ou les débris. Il est ensuite étalé en couche mince sur une lame. Les résultats sont exprimés de façon identique à ceux de la cytologie conventionnelle.

Les principaux tests commercialisés au Canada sont le test ThinPrep™ de la compagnie Hologic (anciennement Cytyc), et le test SurePath™ de la compagnie BD Diagnostic (anciennement TriPath).

Les études initiales ayant porté sur la performance de la CML avaient conclu à la supériorité de celle-ci par rapport à la cytologie conventionnelle, quant à la sensibilité du test. Toutefois, sa sensibilité exacte demeure difficile à établir, à cause des biais de vérification et des seuils de comparaison variables utilisés dans les études. De plus, les écarts de performance pourraient varier selon la gravité des lésions. La spécificité des deux méthodes de dépistage (cytologie conventionnelle et CML) était généralement reconnue comme semblable.

Par la suite, plusieurs revues systématiques ont été réalisées par des chercheurs indépendants ou des agences d'évaluation des technologies en santé au Canada, aux États-Unis, en Australie, en Nouvelle-Zélande et en Europe(35, 88-91). Les deux plus récentes ont été publiées au début de 2008. En revoyant minutieusement les données disponibles et en portant une attention particulière à la qualité des devis, leurs conclusions ont été différentes quant à l'efficacité et au rapport coût-efficacité de la CML. Elles ont toutes deux estimé que la qualité de l'évidence disponible pour comparer la performance du test Pap conventionnel à la CML était pauvre. Quant à la comparaison de la sensibilité et de la spécificité des deux tests, ces rapports ont conclu qu'il n'y avait pas assez de données disponibles, ou encore qu'un éventuel avantage en terme de sensibilité était très modeste, lorsque le but considéré était l'identification de lésions de haut grade prouvées ultérieurement à la biopsie.

Tout en contestant la supériorité de la CML sur le plan de la précision, plusieurs chercheurs admettent, par contre, que la CML pourrait avoir d'autres avantages, tels un nombre réduit de prélèvements insatisfaisants et la diminution du temps relié à la lecture microscopique. La CML offre aussi la possibilité de faire le test de détection du VPH sur le liquide résiduel ou d'autres analyses complémentaires tels les marqueurs immunocytochimiques. Ces



avantages potentiels doivent être examinés dans un contexte de ressources matérielles et humaines limitées. La cytologie en milieu liquide peut aussi éviter à la patiente le désagrément d'avoir à subir un deuxième examen gynécologique lorsque des tests complémentaires s'avèrent pertinents (tri des ASC-US).

Des études ont noté une proportion plus faible de spécimens insatisfaisants avec la CML(92, 93). Par exemple, au cours d'une étude pilote, le UK National Institute for Clinical Excellence a noté une diminution de la proportion de spécimens insatisfaisants de 9,1 % à 1,6 % après l'introduction de la CML. Par contre, cet avantage pourrait être marginal lorsque le taux de spécimens insatisfaisants est faible au départ, comme dans l'étude de Davey *et al.*(90, 90) (0,75 %). Selon une enquête menée par l'Association des cytologistes du Québec en 2005 auprès des laboratoires de cytologie du Québec, la moyenne des taux de spécimens insatisfaisants de 28 laboratoires n'était que de 1,6 %. Il est donc peu probable que l'introduction de la CML au Québec représente un avantage important sur le nombre d'échantillons insatisfaisants.

La comparaison des profils coût-efficacité de la CML et de la cytologie conventionnelle a été réalisée dans différents milieux. Au Canada, une étude approfondie faite par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé a estimé qu'une stratégie de dépistage par la CML (incluant les tests VPH pour le tri des ASC-US) aux deux ans dominait (moins dispendieuse et meilleur impact sur la santé) la pratique courante de cytologie conventionnelle annuelle(35). Le tableau 10 résume les avantages et les inconvénients de la CML par rapport à la cytologie conventionnelle.

En septembre 2005, la CML par la méthode ThinPrep™ a reçu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis comme technique supérieure à la cytologie conventionnelle pour la détection des anomalies glandulaires (AGC). Bien que ces anomalies représentent moins de 1 % des résultats d'analyse cytologique, les adénocarcinomes du col utérin sont reconnus comme étant plus difficiles à détecter par la cytologie, ont un moins bon pronostic et, contrairement aux cancers d'origine épidermoïde, leur incidence tend à augmenter dans plusieurs pays, particulièrement chez les jeunes femmes(34, 94).

**Tableau 10 Avantages et inconvénients de la CML par rapport à la cytologie conventionnelle**

	Avantages	Inconvénients
<b>Cytologie conventionnelle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Test simple, peu coûteux et familier pour les intervenants;</li> <li>▪ Spécificité élevée à <math>\geq 95\%</math> (peu de faux positifs).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sensibilité moyenne au seuil LSIL/CIN 1 évaluée à environ 50 %, d'où la nécessité de répéter le test fréquemment (la sensibilité augmente avec la gravité des lésions);</li> <li>▪ Processus complexe, comprenant plusieurs étapes et nécessitant une infrastructure élaborée de laboratoire.</li> </ul>
<b>Cytologie en milieu liquide (CML)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diminution du temps de lecture des lames;</li> <li>▪ Pourrait réduire le nombre de spécimens insatisfaisants pour l'analyse;</li> <li>▪ Sensibilité possiblement accrue pour la détection des anomalies glandulaires, (mais contestée pour les anomalies épithéliales);</li> <li>▪ Spécificité équivalente à la cytologie conventionnelle;</li> <li>▪ Peut être plus facilement associée à des systèmes automatisés de lecture de lames, pour le contrôle de la qualité ou pour le dépistage (diminution encore plus significative du temps de lecture);</li> <li>▪ Permet de faire des tests supplémentaires sur le liquide résiduel (test de détection du VPH ou de d'autres ITS, telles que Chlamydia, Herpes simplex, marqueurs moléculaires...).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plus dispendieux;</li> <li>▪ Étapes supplémentaires pour la préparation des lames;</li> <li>▪ Nécessite un réaménagement du laboratoire et la formation du personnel.</li> </ul>

Si l'option de la CML était retenue, les mesures d'assurance qualité développées dans la section sur la cytologie s'appliqueraient également.

### 5.3.2.2 Les tests de détection du VPH

Depuis que certains types de VPH ont été identifiés comme l'agent causal du cancer du col utérin, plusieurs ont cherché à utiliser cette connaissance pour améliorer la prévention de ce cancer. On peut détecter la présence d'ADN du VPH au niveau des sécrétions génitales, par ce qu'on appelle familièrement un test VPH. Cette détection peut être obtenue selon deux techniques disponibles commercialement : par la méthode PCR (Amplacor HPV™), qui est basée sur une réaction de polymérisation en chaîne, ou par une technique d'amplification de signal (test Hybrid Capture II™ ou HCII). La plupart des études publiées de façon indépendante portent sur les performances du test HC II, lequel a été homologué en premier.

L'un et l'autre portent sur un panel de 13 VPH oncogènes, sans distinction du ou des génotypes présents. Ce sont des tests semi-quantitatifs, qui se prêtent à un certain degré d'automatisation et qui se font sur un échantillon de cytologie en milieu liquide ou avec une trousse spécifique. Le coût du test est abordable dans un contexte de traitement de masse (environ 25 \$). Au Québec, peu de centres hospitaliers offrent cette technologie, réservée pratiquement exclusivement pour le tri des ASC-US, mais elle est accessible dans plusieurs laboratoires privés à un coût relativement élevé pour les femmes (environ 100 \$). Par ailleurs, il existe aussi maintenant des tests permettant le génotypage des infections par le VPH. Ces tests permettent de déterminer le(s) type(s) exact(s) présent(s). Ils sont réservés pour le moment à des fins de recherche et de surveillance (voir section 5.3.2.4).

Les indications pour l'usage des tests VPH évoluent rapidement. On les regroupe généralement en trois types : pour le tri des lésions ASC-US (le test VPH n'est utilisé que chez les femmes présentant ce résultat à la cytologie) de manière à guider la prise en charge, pour le dépistage primaire (le test VPH est le premier ou le seul test utilisé), ou finalement pour guider la prise en charge des femmes traitées pour une lésion pré-invasive de haut grade. Nous présentons ici-bas de façon plus détaillée l'évidence disponible pour les deux premières indications.

#### *Tri des ASC-US*

Les lésions cytologiques de type ASC-US représentent une catégorie équivoque, le plus souvent de nature bénigne mais associée occasionnellement à des lésions de haut grade (6-12 %) ou même à des cancers (0,1-0,2 %)(23). Le but d'une stratégie de tri est d'éviter d'envoyer toutes les femmes avec ce résultat cytologique pour une évaluation diagnostique plus poussée, puisque le risque de lésion significative demeure faible, mais d'identifier correctement celles qui présentent un risque plus élevé.

Traditionnellement on répétait la cytologie aux 4-6 mois pour un ou deux ans et seules les femmes avec au moins un 2<sup>e</sup> test cytologique anormal étaient orientées pour une coloscopie. L'étude ALTS (*ASCUS and LSIL Triage Study*), menée par une équipe du National Cancer Institute et portant sur plus de 5 000 femmes aux États-Unis, a été une des premières à démontrer qu'un seul test VPH fait au moment de l'observation d'un résultat ASC-US était une bonne option pour identifier les lésions de haut grade(95). La sensibilité du test VPH pour identifier les lésions de haut grade dans cette étude était de 96 %, comparativement à 85 % pour le test Pap (seuil ASC-US). Depuis, l'ensemble des études sur la question a souligné la supériorité du test VPH. L'utilité du test VPH pour le tri des ASC-US fait maintenant l'objet d'un large consensus au sein de la communauté scientifique(96) et cette mesure était l'une des recommandations d'un forum pancanadien sur la prévention du cancer du col utérin en 2003(52), du moins pour les femmes de 30 ans et plus. La plus récente revue systématique sur le sujet, qui incluait 20 études, concluait que la sensibilité du tri des ASC-US par test VPH était de 93 % et sa spécificité de 63 % pour l'identification des lésions de haut grade. En moyenne, la sensibilité du test VPH était supérieure de 14 % à celle d'une stratégie de répétition de la cytologie(96). De plus, cette stratégie atténue les problèmes de compliance, associés à des visites multiples.

Les études coût-efficacité évaluant le tri des ASC-US dans un contexte où la CML est utilisée favorisent invariablement une stratégie de tri par le test VPH. Dans leur modèle appliqué au contexte canadien, l'équipe de Krahn *et al.* concluait que, comparativement à une stratégie de cytologie conventionnelle annuelle, une stratégie de CML aux deux ans, associée à un tri des ASC-US par un test VPH, entraînerait une diminution des coûts et un fardeau de maladie semblable ou réduit. Même avec la cytologie conventionnelle aux deux ans, l'évidence supportait également la supériorité du tri par le test VPH(35).

En général, les méta-analyses et les études coût-efficacité ont évalué des stratégies alternatives de tri (par le test VPH ou la répétition des cytologies) sans égard à l'âge. Seule l'étude de Legood *et al.*(97) réalisée au Royaume-Uni, a examiné la question et a montré effectivement une plus grande efficacité de cette stratégie chez les femmes de 35 ans et plus, par rapport aux moins de 35 ans (3 735 £ contre 18 605 £ par année de vie sauvée), mais avec les paramètres de leur programme de dépistage, soit un intervalle de trois à cinq ans. Quoique les résultats globaux soient concluants, des questions demeurent donc sur la pertinence d'utiliser le test VPH chez les femmes de moins de 30-35 ans, en raison de la fréquence élevée des tests VPH positifs chez les femmes jeunes et de la rareté des lésions de haut grade évolutives dans ce groupe. Des études additionnelles seront requises pour répondre à cette question.

#### *Dépistage primaire*

En dépistage primaire, le test VPH peut être utilisé seul ou associé à la cytologie. Des études récentes suggèrent que l'ajout du test de détection du VPH à risque élevé à l'examen cytologique du col augmenterait de façon marquée la sensibilité du dépistage pour des états précurseurs du cancer du col utérin mais en diminuerait la spécificité(98).

Le tableau suivant résume les caractéristiques et les résultats de plusieurs études à répartition aléatoire ayant comparé la performance du test Pap au test VPH, lorsque les deux tests sont utilisés seuls ou en combinaison pour détecter des lésions préinvasives de haut grade.

**Tableau 11 Résultats des études à répartition aléatoire comparant la sensibilité du test VPH à la cytologie**

Publication	Pays	Âge	n	Tests	Résultat principal
Ronco, 2006 (69)	Italie	35-60	45 307	CML+ test VPH vs. CC	Sensibilité relative, CML+ test VPH vs CC : 1.47
Bulkmans, 2007 (99)	Pays-Bas	29-56	18 403	CC + test VPH vs. CC	Taux de détection relatif de CIN3+, CC+ test VPH vs. CC : 1.70, à l'entrée Taux de détection relatif de CIN3+, CC+ test VPH vs. CC : 0.45, 5 ans plus tard
Mayrand, 2007 (70)	Canada	30-69	10 154	CC vs. test VPH	Sensibilité test VPH : 94.6 % Sensibilité CC : 55.4 %
Naucler, 2007 (100)	Suède	32-38	12 527	CC+ test VPH vs. CC	Taux de détection relatif de CIN2+, CC et test VPH vs. CC : 1.51, à l'entrée Taux de détection relatif de CIN3+, CC et test VPH vs. CC : 0.58, 4 ans plus tard
Kotaniemi-Talonen, 2008 (101)	Finlande	25-65	61 149	CC vs. test VPH suivi d'un tri par CC	Taux de détection relatif de CIN3+, test VPH vs. CC : 1.10
Ronco, 2008 (102)	Italie	25-34	6 788	CC. vs. test VPH	Sensibilité relative test VPH vs. CC : 3.50
		35-60	17 747	CC. vs. test VPH	Sensibilité relative test VPH vs. CC : 1.92

CML : cytologie en milieu liquide

CC : cytologie conventionnelle

Lorsque chacun des tests est considéré seul, la meilleure sensibilité du test VPH comparativement à la cytologie (conventionnelle ou liquide) fait maintenant l'objet d'un consensus assez large. Dans leur méta-analyse comparant le test Pap au test VPH en dépistage primaire, Arbyn *et al.* ont conclu que le test VPH était de 23 % plus sensible en moyenne que le test Pap et de 6 % moins spécifique(96). Une revue systématique limitée aux études observationnelles menées en Europe et en Amérique du Nord concluait elle aussi à une meilleure sensibilité du test VPH (96 % vs. 53 %). Toutefois, cette même étude rapportait une baisse de spécificité de 6 % si le test VPH était utilisé comme seul test(103). L'impact de la spécificité moindre ne peut être négligé. Il peut en résulter une augmentation importante d'examen diagnostiques, entraînant anxiété, coûts, et utilisation non appropriée de ressources humaines et matérielles. Pour cette raison, une stratégie de dépistage basée uniquement sur le test VPH, préconisant une référence en colposcopie au premier test VPH, n'est pas envisagée.

Par ailleurs, en combinant les deux tests, la valeur prédictive négative (VPN) approcherait 100 %, ce qui permettrait d'augmenter les intervalles entre les tests en toute sécurité(98). En effet, un test VPH négatif, seul ou associé à une cytologie négative, confère une excellente protection pour au moins 6 ans(104). Cet avantage doit être mis en balance avec le fait que

cette stratégie est associée à une augmentation importante (près du double) du nombre de procédures diagnostiques nécessaires (par épisode de dépistage).

Lorsque comparée à une stratégie basée sur le test VPH seul, la stratégie combinant les deux tests est plus dispendieuse et offre peu d'avantages(61). Il n'y a qu'aux États-Unis pour l'instant où l'utilisation des deux tests conjointement est recommandée(105).

À cause du grand nombre d'infections transitoires chez les jeunes femmes, une stratégie de dépistage par le test VPH devrait être réservée aux femmes de 30 ans et plus. C'est dans cette condition que la FDA américaine a approuvé en 2003 l'usage du test VPH en combinaison avec la cytologie (liquide ou conventionnelle) pour le dépistage primaire.

Comparativement à l'examen cytologique, qui demeure un test laborieux et empreint d'une certaine subjectivité, le test de détection du VPH présente l'attrait d'être un test plus facile à standardiser et donc applicable à une approche de masse. Un autre avantage du test de détection du VPH, plus pertinent dans un contexte de pénurie de ressources ou encore de barrières personnelles ou culturelles pour les femmes à subir un examen gynécologique, est que la performance du test demeure encore acceptable lorsque le prélèvement est fait par la femme elle-même. Si la sensibilité d'un test de détection du VPH pour détecter les lésions de haut grade demeure généralement inférieure à celle d'un prélèvement fait par un clinicien, elle serait tout de même au moins équivalente, sinon supérieure, à celle de la cytologie conventionnelle(106-108). En Hollande, cette caractéristique des tests de détection du VPH a été mise à l'épreuve. On a pu rehausser de 10 % le taux de participation au dépistage en envoyant par la poste une trousse d'auto-prélèvement aux femmes qui n'avaient pas répondu à l'invitation initiale par lettre(109).

Comme le test de détection du VPH est encore peu utilisé au Québec, et pratiquement exclusivement dans la gestion des cas anormaux au dépistage et dans de rares milieux, l'introduction d'un tel test en dépistage, seul ou avec la cytologie, pose un défi particulier sur le plan des communications avec la population et les intervenants de santé, surtout en raison de la connotation négative qui pourrait être associée à un test pour détecter une infection transmissible sexuellement. Par contre, avec l'arrivée de vaccins contre le VPH, l'intérêt suscité auprès de la population par les campagnes de marketing des fabricants de vaccins pourrait influencer la demande pour de tels tests.

Le tableau suivant décrit les principaux avantages et inconvénients de l'utilisation du test de détection du VPH en dépistage, par rapport au dépistage cytologique.

**Tableau 12 Comparaison entre le dépistage primaire par cytologie et le dépistage primaire par le test de détection du VPH**

	Avantages	Inconvénients ou limites
Dépistage cytologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Test simple à administrer et familier pour les cliniciens et les femmes;</li> <li>▪ Spécificité élevée <math>\geq 95\%</math>;</li> <li>▪ Permet de faire le test de détection du VPH pour le tri des ASC-US sur le résidu liquide dans le cas de la CML.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La sensibilité modérée d'un test doit être compensée par la répétition sur une base relativement fréquente</li> <li>▪ Performance très variable selon les laboratoires</li> <li>▪ Nécessite une 2<sup>e</sup> visite pour le test de détection du VPH (tri des ASC-US) si recours à la cytologie conventionnelle</li> </ul>
Dépistage par test de détection du VPH	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sensibilité très élevée,</li> <li>▪ Test plus standardisé et automatisé que la cytologie et donc applicable au dépistage de masse;</li> <li>▪ Auto-prélèvement possible.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spécificité plus faible</li> <li>▪ Non indiqué chez les femmes de moins de 30 ans (infections transitoires)</li> <li>▪ Méconnaissance du test VPH</li> <li>▪ Conduite optimale encore à déterminer pour le suivi des cas positifs</li> <li>▪ Stratégie à évaluer dans un contexte populationnel (population cible, intervalle entre les tests)</li> </ul>

Les caractéristiques du test VPH résumées dans la section précédente (meilleure sensibilité, plus reproductible, plus facilement automatisable, permettant auto-prélèvement) sont si intéressantes qu'on doit examiner avec soin si certaines mesures pourraient diminuer l'impact des inconvénients tout en conservant les avantages. Par exemple, différents algorithmes de dépistage sont actuellement discutés, dans le but de profiter de la bonne sensibilité du test VPH, tout en atteignant une meilleure spécificité. Différents tests utilisés en série pourraient être une avenue intéressante. Un test VPH pourrait être effectué d'abord seul, suivi, dans le cas d'un test VPH positif, d'un deuxième test tel que la cytologie, le recours à des marqueurs moléculaires (dont nous parlerons plus loin) ou encore un test VPH permettant d'identifier le génotype précis (génotypage). Une autre option pourrait être d'augmenter le seuil de positivité du test VPH, parce qu'il s'agit d'un test semi-quantitatif(101).

À cause de la prévalence et de la distribution des génotypes des infections par les VPH qui varient selon les populations, de même que la performance de la cytologie, qui varie selon les milieux, il est possible que le choix ultime d'algorithmes de dépistage basés sur le test VPH varie d'un pays à l'autre afin de maximiser l'efficacité des activités de dépistage. En ce sens, nous croyons que le Québec, comme la Suède, l'Italie, la Finlande, les Pays-Bas et la Colombie-Britannique devrait, dans le cadre d'un programme de dépistage organisé, évaluer différents algorithmes de dépistage basés sur les technologies prometteuses, tel le test VPH.

L'information recueillie dans des zones de démonstrations permettrait d'obtenir des données populationnelles qui pourraient guider de façon solide la prise de décision.

Plus récemment des analyses de modélisation ont évalué l'impact économique d'utiliser le test VPH comme test primaire de dépistage. Dans leur plus récente analyse, une équipe de l'Université Harvard a conclu que l'utilisation du test VPH comme test de dépistage primaire chez les femmes de 30 ans et plus était l'option présentant le meilleur rapport coût-efficacité par rapport aux recommandations actuelles(110). Dans une analyse spécifiquement québécoise, une autre équipe a également conclu qu'une stratégie de dépistage par le test VPH suivi d'un tri par cytologie aux trois ans était moins onéreuse et plus efficace qu'une stratégie de cytologie annuelle(111).

Si le test VPH était privilégié dans le dépistage au Québec, des mesures d'assurance de la qualité devraient être mises en place, tout comme pour la cytologie. L'annexe 2 en propose.

### 5.3.2.3 *Les méthodes automatisées de lecture des lames de cytologie*

Bien qu'ils puissent être utilisés avec la cytologie conventionnelle, la plupart des systèmes automatisés de lecture sont utilisés avec la CML. Ils peuvent être utilisés pour le contrôle de la qualité ou pour le dépistage primaire. Ces systèmes requièrent un investissement financier majeur, mais ils peuvent réduire de façon importante le temps consacré à la lecture des lames par des cytologistes.

Selon des informations recueillies lors du Congrès Eurogin de 2006 et 2008, il existe actuellement deux principaux systèmes, présentant chacun des propriétés différentes.

Le système BD FocalPoint™ Slide Profiler, anciennement AutoPap™ System, développé, produit et supporté par Tripath Imaging, est un assistant de lecture automatisé pour lame de cytologie gynécologique. Son logiciel et ses algorithmes permettent de détecter les changements morphologiques associés aux anomalies épithéliales, aux changements cellulaires bénins, aux infections ainsi qu'à la qualité du spécimen. Il permet dans un premier temps d'évaluer, de classer et de grouper dans l'ordre les lames les plus susceptibles d'être anormales vs les normales. Le BD FocalPoint™ est le seul assistant automatisé approuvé par la FDA en mesure de classer jusqu'à 25 % des lames dans une catégorie à part « *no further review* » avec suffisamment de certitude pour les archiver directement sans nécessiter de lecture par le personnel de laboratoire. Les lames restantes devront être revues par les cytologistes. Cet appareil est conçu pour fonctionner 24 heures sur 24 et peut traiter jusqu'à 90 000 lames de CML par année (ou environ 65 000 lames conventionnelles). Son impact sur la productivité d'un laboratoire peut donc être important.

Le deuxième système, appelé ThinPrep™ Imaging System (Hologic), est plus largement utilisé dans le monde. Il utilise des algorithmes basés sur les caractéristiques des cellules, comme la taille et le contenu en ADN. Il vise également l'augmentation de la productivité en pré-localisant 22 champs de lecture par lame et en éliminant la nécessité d'analyser les autres champs de la lame, à moins que le cytologiste n'en décide autrement. Un appareil pourrait permettre la lecture d'environ 100 000 lames de CML par année. Par rapport à la lecture manuelle, le fabricant prétend que ce système améliore la détection des lésions de



type LSIL et HSIL. Un nouveau module appelé MultiCyte™ a été développé pour faciliter l'usage dans un contexte décentralisé. Ainsi, les échantillons prélevés en milieu liquide seraient acheminés à un laboratoire central pour la préparation des lames et le marquage des champs localisés. La lecture des lames marquées pourrait ensuite se faire dans des laboratoires secondaires. Un autre module intégrant des marqueurs immunocytochimiques pourrait s'ajouter sous peu.

Comme l'évolution technologique dans ce domaine est très rapide et qu'il existe peu d'études indépendantes de qualité pour valider les résultats des fabricants, il est extrêmement difficile de se prononcer sur le rapport coût-efficacité de ces technologies. C'était aussi la conclusion d'une étude récente menée par des chercheurs britanniques(112). En postulant une efficacité équivalente, l'un des systèmes analysés pourrait être efficient, mais il faudra vraisemblablement confirmer ces résultats préliminaires lorsque de plus amples renseignements seront disponibles. L'impact sur l'organisation du travail avec ce type de technologies est tel cependant, que les résultats d'une évaluation économique dans un contexte donné ne seront pas nécessairement transposables dans un autre contexte.

#### 5.3.2.4 *Le génotypage*

Les tests VPH décrits dans la section précédente ne permettent pas, en cas de résultat positif, d'identifier le ou les types précis de VPH impliqués. Le génotypage présente deux intérêts potentiels sur le plan clinique. D'une part, les infections par les types 16 et 18 semblent posséder un risque plus grand de progression vers des lésions de haut grade(113, 114). Certains ont donc suggéré qu'un suivi plus agressif devrait être envisagé dans ces cas. Par ailleurs, le génotypage pourrait permettre, dans les situations où des femmes auraient plus d'un test VPH positif dans le temps, de différencier les infections transitoires successives par des types différents de la présence d'une infection persistante par le même type. Comme le risque de lésion évolutive est associé aux infections persistantes, cette distinction pourrait aussi permettre un suivi différent(115).

Peu de tests de génotypage ont les caractéristiques permettant leur utilisation dans un laboratoire clinique. Le test Linear Array™ (Roche molecular systems inc. Branchburg, NJ, États-Unis) et le test Inno-LiPA™ (Innogenetics NV, Ghent, Belgique) sont deux exemples de tests développés pour usage clinique. Ces méthodes permettent l'amplification simultanée de plusieurs (20-35) types. Une deuxième réaction permet d'identifier les types présents. Des mesures de contrôle de qualité serrées doivent être présentes à chaque étape du génotypage afin d'obtenir des résultats valides. Des essais cliniques sur de larges populations seront nécessaires avant d'utiliser ces tests de façon routinière.

#### *Les marqueurs moléculaires et immunocytochimiques*

Comme la majorité des lésions de bas grade identifiées par le dépistage cytologique sont amenées à régresser spontanément et qu'une minorité seulement évolue vers une lésion de haut grade (le véritable état précurseur de cancer), des efforts considérables ont porté récemment sur la recherche d'éléments permettant de mieux prédire l'évolution des lésions cytologiques. Ceci permettrait une surveillance plus étroite des femmes présentant les

lésions les plus susceptibles d'évoluer et de rassurer ou de suivre moins agressivement celles dont les lésions sont amenées à régresser.

Il existe plusieurs types de marqueurs moléculaires. Une première catégorie est basée sur la détection des ARN messagers associés à cinq types de VPH à haut risque (types 16, 18, 31, 33 et 45)<sup>13</sup> ou à quatorze types de VPH à haut risque (types 16 et 18 séparément et pool de 12 autres types à haut risque)<sup>14</sup>. En effet, la détection des ARNm E6/E7 atteste d'une activité transcriptionnelle de ces oncogènes dans les cellules et permet d'identifier les femmes ayant un risque réel d'évolution vers une lésion cancéreuse ou pré-cancéreuse, contrairement à la détection de l'ADN viral, qui ne permet pas de différencier les infections transitoires des infections évolutives.

Une autre catégorie de marqueurs immunocytochimiques porte sur l'expression de différentes protéines oncogènes comme la p16<sup>INK4a</sup><sup>15</sup> et le test ProExC™ développé par Tripath Imaging et déjà commercialisé au Canada. Ce dernier test est basé sur la détection des oncoprotéines MCM (minichromosome maintenance) et TOP2A (tomoisomérase alpha), surexprimées lors d'un dérèglement de la régulation cellulaire.

Le développement de tels marqueurs diagnostiques ou pronostiques se fait actuellement dans plusieurs domaines de la cancérologie avec des résultats prometteurs. Pour le cancer du col utérin, la plupart des travaux portent sur l'évolution des lésions équivoques ou de bas grade, et leur utilité est jugée en fonction de leur capacité à prédire les lésions histologiques de haut grade (CIN 2 ou plus). Il ne s'agit donc pas, pour le moment, de tests de dépistage comme tels, mais d'une application secondaire après le dépistage d'une anomalie cytologique (ou histologique dans certains cas) dans le but d'améliorer la spécificité du test et de réduire les transferts en colposcopie. Comme autre option, ces tests pourraient peut-être servir pour le tri des cas positifs au test VPH, advenant que ce test soit utilisé en dépistage primaire. Une étude récente comparant plusieurs de ces tests montre que plusieurs ont une spécificité supérieure au test de détection du VPH par le test HCII™(116).

Un autre avantage de ces tests est que contrairement aux tests de détection du VPH, qui ont peu d'utilité prédictive chez les jeunes femmes, ceux-ci s'appliquent aux femmes de tout âge. Pour le moment, tous les tests semblent basés sur une plateforme de transport liquide pour les spécimens.

Si les résultats publiés ou présentés à ce jour dans les congrès sont fort encourageants, ils demeurent à valider au niveau populationnel.

---

<sup>13</sup> Test PreTect HPV-Proofer™ développé par la firme Norchip, mais actuellement commercialisé soit par la firme Invirion diagnostics ou par la firme Biomérieux sous le nom de NucliSENS™ EasyQ HPV.

<sup>14</sup> Test APTIMA™ HPV assay de la firme Gen-Probe.

<sup>15</sup> Test CINtec™ de la firme mtm laboratories AG (anciennement de la firme DakoCytomation).

## **5.4 SUIVI DES CAS ANORMAUX**

### **5.4.1 Lignes directrices**

Dans un contexte où le dépistage se fait principalement par la cytologie, nous croyons essentiel que la nomenclature utilisée soit uniformisée selon les recommandations de Bethesda 2001. Le suivi suivant des anomalies est recommandé.

*ASC-H, HSIL, AGC, AIS, Cancer : évaluation colposcopique*

LSIL : Colposcopie, sauf pour des populations particulières. Pour la femme enceinte ayant eu des résultats normaux aux dépistages antérieurs, la colposcopie peut être remise après l'accouchement; pour les femmes ménopausées, le tri par test VPH est une option acceptable.

ASC-US : À la suite de la revue de la littérature présentée à la section 5.3.2, il est essentiel que le test VPH soit disponible pour permettre le tri des ASC-US. Chez les femmes de moins de 30 ans le tri par répétition de la cytologie demeure une solution de rechange acceptable.

Par ailleurs, peu importe le test de dépistage utilisé, la prise en charge finale est déterminée par le diagnostic histologique. Nous proposons de suivre les lignes directrices émises par l'ASCCP et résumées à l'annexe 1.

Une stratégie de diffusion de ces lignes directrices est essentielle. De plus, la mise en place d'un système d'information permettra d'évaluer à quel point les lignes directrices sont suivies et d'apporter au besoin les correctifs nécessaires. Finalement, les efforts de formation continue pourront tous être orientés dans la même direction en présence de lignes de conduite claires.

### **5.4.2 Système d'information unique et provincial**

Un système d'information comprenant les résultats du test de dépistage et des procédures diagnostiques est un filet de sécurité essentiel pour minimiser les erreurs de suivi. Un système de surveillance pourra être mis en place pour envoyer des lettres de rappel aux médecins traitants et aux femmes si aucune procédure diagnostique n'est enregistrée après un résultat anormal à un test de dépistage. De plus les procédures thérapeutiques pourront être suivies de la même manière.

### **5.4.3 Formation continue et assurance de la qualité**

Une approche concertée de développement professionnel des médecins et des infirmières de première ligne, des colposcopistes, des cytologistes et des pathologistes est essentielle afin d'assurer que le suivi des cas anormaux demeure optimal. Des formules de formation standard (congrès, cours en ligne, etc.) pourront être mises sur pied.

La présence d'un système d'information permettra la mise en place de méthodes plus efficaces pour l'amélioration de la qualité de la pratique, comme l'audit ou l'auto-évaluation de l'exercice professionnel(117).

Par exemple, chaque médecin de première ligne pourra recevoir annuellement et de façon confidentielle :

- la proportion de ses prélèvements jugés insatisfaisants (si la cytologie est utilisée comme test de dépistage);
- la proportion de ses patientes nécessitant un suivi s'étant présenté pour un examen diagnostique à l'intérieur d'un délai prédéterminé.

Chaque colposcopiste pourra recevoir annuellement et de façon confidentielle :

- la proportion des impressions colposcopiques sur et sous-évaluées;
- la proportion des patientes ayant reçu une évaluation histologique appropriée;
- la proportion des patientes ayant subi une procédure thérapeutique appropriée au diagnostic.

## **5.5 INEFFICIENCE**

Une des raisons à la base de la faible efficacité du dépistage provient du surdépistage des femmes peu à risque de cancer du col utérin, comme les très jeunes femmes, celles qui ont eu un examen récent normal ou les femmes qui n'ont plus de col utérin à la suite d'une hystérectomie pour des lésions non néoplasiques. En ce sens, la meilleure manière d'améliorer l'efficacité du processus est de bien définir la population cible et de déterminer les meilleurs critères pour débuter le dépistage, l'arrêter et à quel intervalle l'effectuer.

Pour recentrer les activités sur la population où le dépistage sera vraiment le plus utile, il apparaît nécessaire de définir et de diffuser de nouvelles lignes directrices auprès des praticiens, de concert avec les autres mesures énumérées dans la présente section. À la suite d'une recension des écrits scientifiques et un réexamen des plus récentes données épidémiologiques, les principes suivants sont proposés pour définir la population cible et la fréquence des examens.

### **5.5.1 La population visée par le dépistage du cancer du col utérin**

Puisque le VPH constitue le facteur causal principal de la maladie et que sa transmission se fait de façon sexuelle, le dépistage devrait s'adresser aux femmes actives sexuellement ou qui l'ont déjà été. Les relations sexuelles à risque de transmission incluent les activités par contact sexuel sans pénétration ainsi qu'entre partenaires homosexuelles(118).

Par contre, il y a un certain consensus à l'effet que les femmes ayant subi une ablation de l'utérus (hystérectomie) pour des lésions non néoplasiques devraient être exclues du dépistage. En effet, le cancer primaire du vagin est une condition trop rare en soi pour justifier son dépistage(119). Les femmes ayant subi une hystérectomie suite à des lésions néoplasiques ou préneoplasiques de l'utérus ou du vagin pourraient nécessiter des examens de surveillance pendant un certain temps, dans un contexte de suivi clinique et non de dépistage. Un examen pelvien et/ou une revue du dossier antérieur devraient être effectués en cas de doute sur la nature ou la cause de l'intervention.

### 5.5.2 L'âge pour débuter le dépistage

Il n'y a pas eu d'essai clinique contrôlé permettant de déterminer exactement l'âge idéal pour débuter les examens de dépistage et il serait contraire à l'éthique d'en mener un. Cependant, plusieurs éléments bien documentés peuvent soutenir le processus décisionnel en la matière.

Le cancer du col utérin est quasi inexistant avant 20 ans, et ce, partout dans le monde. Les rares cas retrouvés dans cette population sont plus souvent des formes rares de cancer, sans relation avec le VPH(120) ou qui peuvent être expliqués par une exposition in-utero au diéthylstilbestrol. Même avec les changements dans les mœurs sexuelles des dernières décennies, on n'a pas observé d'augmentation de l'incidence de cancer invasif chez les moins de 20 ans.

Si les infections par le VPH sont fréquentes dans les premières années suivant le début des relations sexuelles, la majorité des infections sont transitoires et sans conséquence. Les anomalies cytologiques sont plus fréquentes chez les jeunes femmes que chez les femmes plus âgées; cependant, les anomalies retrouvées chez les jeunes femmes sont avant tout de type équivoque ou de bas grade(121). La majorité de ces anomalies vont disparaître spontanément sans traitement en moins de deux ans(122). De plus, il faut habituellement plusieurs années, voire des décennies avant qu'une lésion de haut grade évolue vers un cancer invasif.

Par ailleurs, l'évaluation colposcopique et le traitement des lésions de bas grade ne sont pas sans conséquence pour les jeunes femmes. Les impacts psychosociaux peuvent être importants et des conséquences obstétricales peuvent être observées par la suite(123). Il n'est donc pas certain que les bénéfices de dépister toutes ces lésions l'emportent sur les inconvénients.

Pour toutes ces raisons, on observe de plus en plus une tendance à repousser l'âge pour débuter le dépistage et à décourager le dépistage chez les adolescentes, même si des cas anecdotiques de cancer invasif ont été rapportés.

Aux États-Unis, où le dépistage se fait de façon opportuniste, on préconise de plus en plus un dépistage débutant environ trois ans après le début des relations sexuelles, ou à 21 ans au plus tard, plutôt que dès le début des relations sexuelles comme c'était le cas, il y a quelques années (US Preventive Services Task Force, American College of Obstetricians and Gynecologists, American Cancer Society). Les médecins sont invités à utiliser leur jugement clinique dans le cas des jeunes filles abusées sexuellement ou immunodéprimées.

Chez les femmes âgées dans la vingtaine, la pertinence du dépistage ne fait pas l'unanimité. À l'intérieur des programmes organisés de dépistage en Europe, l'âge pour inviter les femmes varie habituellement selon les pays de 20 à 25 ans(22, 41). En Finlande et aux Pays-Bas, les invitations se font à partir de 30 ans, mais le dépistage opportuniste avant cet âge est toléré. Au Royaume-Uni, l'âge minimal est passé en 2003 de 20 ans à 25 ans, non sans quelques contestations à propos du risque(124, 125). L'analyse des tendances dans les taux d'incidence des précurseurs du cancer du col utérin a incité les scientifiques

islandais à recommander le dépistage au début de la vingtaine(126). Par contre, en Finlande, où les taux de précurseurs modérés et sévères (CIN3) ont augmenté au cours des années 1990 chez les femmes de 15 à 34 ans, la politique de dépistage est demeurée inchangée(127).

Au Québec, il n'y a pas de données disponibles sur l'incidence des précurseurs du cancer du col utérin en fonction de l'âge pour faciliter ce genre de décision. En l'absence de données empiriques, le groupe de personnes consultées dans le cadre de ce rapport considère raisonnable de recommander pour le moment que le dépistage commence à 21 ans et de le réajuster plus tard au besoin.

Par ailleurs, comme l'utilisation du test VPH en dépistage primaire n'est pas recommandée avant 30 ans, un test alternatif (la cytologie) devra être utilisé avant cet âge si le test VPH était retenu plus tard comme principal test de dépistage. Finalement, les indications pour le dépistage du cancer du col utérin devraient être dissociées des indications pour le dépistage des autres ITSS ou de l'évaluation des besoins contraceptifs.

### **5.5.3 L'âge pour cesser le dépistage**

Encore ici, il n'y a pas eu d'essais cliniques contrôlés pour déterminer l'âge idéal pour cesser le dépistage, ce qui explique la grande variabilité des recommandations. La participation antérieure au dépistage et les résultats de ces examens de dépistage sont des facteurs importants à considérer. Par exemple, les femmes avec dépistage récent normal de façon répétée pourraient cesser plus tôt. Aux États-Unis, le contexte médicolegal pousse certains organismes comme l'American College of Obstetricians and Gynecologists à ne pas prescrire d'âge pour cesser le dépistage et à individualiser la conduite(128). En Europe, les invitations peuvent cesser à 60, 64 ou 69 ans selon les pays.

Le choix du test influence également ce paramètre. La valeur prédictive négative est si élevée avec l'emploi du test de détection du VPH, ou des deux tests concomitants (cytologie et tests de détection du VPH), soit près de 100 %, que le dépistage pourrait probablement être cessé plus tôt advenant le choix de cette stratégie.

Il est important de noter que l'épidémiologie de l'infection au VPH peut varier d'un milieu à un autre et qu'il pourrait être pertinent d'ajuster ce paramètre en fonction des données épidémiologiques locales. Plusieurs pays observent un deuxième pic de prévalence des infections causées par le VPH vers 45-50 ans(129). On ignore pour le moment si cette hausse apparente des infections se traduira par une hausse des précurseurs quelques années plus tard.

Finalement, même si un deuxième pic d'incidence de cancer du col s'observe chez les femmes âgées (voir figure 4, page 9), on ne sait pas dans quelle mesure ces femmes avaient déjà eu des tests de dépistage dans le passé. Il n'est donc pas certain que la continuation du dépistage chez les femmes âgées de plus de 70 ans procure encore des avantages lorsque leurs tests antérieurs ont été normaux. L'attention devrait probablement porter chez les femmes n'ayant jamais eu de test antérieur. De plus, avec le risque de comorbidité allant de pair avec l'âge et les bénéfices généralement tardifs de la détection

précoce des cancers, la balance des avantages et des inconvénients devient particulièrement délicate chez les femmes plus âgées.

En l'absence de données empiriques plus claires, le groupe recommande pour le moment de cesser l'offre de dépistage à 69 ans chez les femmes ayant déjà eu des tests négatifs de dépistage récents, mais de demeurer vigilant et d'individualiser l'offre lorsque la femme n'a jamais eu de tests antérieurement ou qu'il n'y a pas eu de test au cours des dix dernières années.

#### 5.5.4 L'intervalle de dépistage

L'intervalle de dépistage optimal est celui qui maximisera la réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer du col à des coûts et des inconvénients acceptables pour les femmes et le système de santé. De plus, l'intervalle optimal variera en fonction du test de dépistage retenu. Comme le test Pap est le test utilisé présentement, nous débuterons notre discussion sur l'intervalle, en nous concentrant sur les données entourant le dépistage cytologique.

Selon les politiques ou les juridictions, l'intervalle actuellement recommandé pour le dépistage par cytologie varie de un à cinq ans, ce qui montre bien la difficulté à établir une norme absolue pour ce paramètre. En 1986, un groupe de travail de l'International Agency for Cancer (IARC)(130) ayant analysé les données provenant de huit pays, avait conclu que les femmes avaient presque autant de bénéfices lorsque la fréquence de dépistage se situait entre un an et trois ans, mais que la décision avait un impact sur les ressources nécessaires (voir tableau 13). Cette conclusion avait amené plusieurs instances à recommander alors un intervalle de trois ans pour maximiser l'efficacité. Cependant, il y avait peu de femmes de moins de 30 ans incluses dans cette analyse.

**Tableau 13 Réduction de l'incidence cumulative du cancer du col utérin selon l'intervalle, et nombre de tests requis par femme entre 35 et 64 ans, selon l'IARC (1986)**

Intervalle entre les tests	% de réduction de l'incidence cumulative	Nombre de test requis
1 an	93,5	30
2 ans	92,5	15
3 ans	90,8	10
5 ans	83,6	6
10 ans	64,1	3

Depuis cette publication, plusieurs chercheurs ont tenté de déterminer l'intervalle optimal en évaluant le risque de cancer invasif ou d'anomalies selon différentes stratégies, comme des études de cohorte(131-135), des études cas-témoin(136, 137) ou des modèles de simulation(131, 138).

Bien que les méthodes varient d'une étude à l'autre sur plusieurs autres facteurs comme la sélection des sujets, des cibles d'impact différentes (précurseurs, cancer de type épidermoïde seulement ou de tout type), l'analyse séparée par groupe d'âge, ou selon le nombre de tests négatifs antérieurement, le risque relatif de développer un cancer invasif du col ou de précurseurs sévères augmente en général en fonction du temps écoulé depuis le

dernier dépistage négatif. Toutefois, il n'existe pas de consensus en ce qui concerne la différence entre les intervalles de deux et trois ans.

Dans l'étude de Miller *et al.* (2003), les risques relatifs de cancer du col à des intervalles de dépistage de deux (OR ajusté : 2,06 (IC 95 % 1,30-3,26)) ou trois ans (OR ajusté : 2,24 (IC 95 % 1,28-3,92)) sont deux fois plus élevés qu'avec un intervalle d'un an, sans différence significative lorsque l'on compare l'intervalle de trois ans par rapport à deux ans. Cependant, Schindeler *et al.* (2008) ont constaté que les risques d'anomalies de haut grade à la cytologie (OR 1,47 IC 95 % 1,31-1,66) et à l'histologie (OR 1,64 IC 95 % 1,43-1,89) étaient significativement plus élevés lorsque l'intervalle de dépistage était de trois ans, comparativement à deux ans. Cette étude avait été réalisée spécifiquement dans le but de réexaminer la politique de dépistage en vigueur dans le programme australien et à la suite de laquelle l'intervalle de deux ans a été maintenu.

Certaines de ces études ont montré également que le risque pouvait varier selon l'âge (131, 135, 137, 139). En général, l'impact négatif de l'allongement de l'intervalle tend à s'estomper avec l'âge, un facteur qui a amené les programmes de dépistage du Royaume-Uni et de la Suède à moduler l'intervalle recommandé selon l'âge (aux trois ans jusqu'à 49 ans, puis aux cinq ans par la suite). Finalement, deux de ces études ainsi qu'une étude canadienne par modélisation antérieure à celle de l'IARC (140) ont montré l'inutilité de répéter le premier test après un an, chez les femmes jeunes, lorsque le résultat est normal.

Les caractéristiques du test de dépistage, telle la sensibilité, ont un impact important sur la détermination de l'intervalle. En effet, un test plus sensible permettrait d'allonger l'intervalle puisque le problème des faux négatifs se trouve réduit. Compte tenu de la discussion antérieure à propos de la cytologie en milieu liquide (CML), il n'y a toutefois pas suffisamment d'évidence pour recommander actuellement un intervalle différent selon le type de cytologie utilisé (cytologie conventionnelle ou CML). Par contre, advenant l'adoption du test de détection par le VPH comme test de dépistage en première intention, les intervalles pourraient être allongés.

En résumé, si un certain consensus prône en défaveur d'un intervalle annuel pour le dépistage par cytologie, les résultats sont divergents par rapport à l'intervalle de deux ou trois ans, sur le plan de l'efficacité clinique. À efficacité égale, une stratégie de dépistage aux trois ans serait évidemment plus efficace. Par contre, si le risque d'anomalies sévères augmente avec l'intervalle, des études coût-efficacité seraient utiles pour guider la prise de décision. De telles études étant difficiles à réaliser à court terme au Québec, faute de données empiriques sur les précurseurs de cancer, il serait plus prudent de commencer avec un intervalle de deux ans et de réajuster au besoin par la suite.

Comme l'impact négatif d'un allongement de l'intervalle sur le risque de cancer ou de précurseurs semble moins prononcé chez les femmes plus âgées, on pourrait envisager éventuellement des intervalles plus longs chez ces dernières, comme au Royaume-Uni ou en Suède.

Il n'y a pas d'évidence permettant de soutenir la répétition annuelle du test initial, si le résultat est normal, surtout chez les jeunes femmes où l'incidence du cancer est à peu près nulle.



## 6 SYNTHÈSE ET RECOMMANDATIONS

Avec l'évolution des connaissances sur la maladie et l'arrivée de nouvelles technologies, la lutte contre le cancer du col utérin prend actuellement un virage majeur. D'une stratégie basée principalement sur le dépistage à l'aide du test Pap et le traitement des précurseurs du cancer du col utérin, l'ajout de la vaccination systématique des préadolescentes et des jeunes femmes, ainsi que le recours à des modalités de dépistage plus performantes, permettent d'envisager maintenant l'éradication de cette maladie. Toutefois, l'intégration des deux stratégies (dépistage et vaccination) pose un réel défi dans un contexte où la prévention du cancer du col utérin affecte non seulement les intervenants de ces deux secteurs (dépistage et vaccination), mais également ceux des intervenants de première ligne, de la gynécologie clinique, des laboratoires, des infections transmissibles sexuellement et de la lutte contre le cancer. Une vision multidisciplinaire et intégrée de la prévention du cancer du col utérin est essentielle au succès de ce combat.

### **Recommandation 1**

Assurer une **vision interdisciplinaire et intégrée** (dépistage et vaccination) de la prévention du cancer du col utérin et confier des responsabilités claires pour la gouvernance des actions à mener.

Pour optimiser le dépistage, nous avons identifié plusieurs stratégies possibles. Chacune de ces stratégies paraît interreliée à une ou à plusieurs autres, et aucune n'apporte de solution globale. Partout, lors des consultations entourant la pertinence et la faisabilité des interventions avec divers groupes de professionnels, le besoin de mettre en place une approche organisée et concertée de dépistage, tel que proposé à maintes reprises dans le passé et par diverses instances, plutôt que des actions ponctuelles isolées, a été soulevé.

### **Recommandation 2**

Mettre en place une **approche organisée et concertée de dépistage** du cancer du col utérin, fondée sur les grands principes reconnus pour de tels programmes.

La lutte contre le cancer du col utérin traverse actuellement une période cruciale d'évolution. Pour définir ou ajuster les paramètres du dépistage, ainsi que pour évaluer l'impact de la stratégie vaccinale, des données empiriques sont nécessaires. Or, actuellement, seuls les cas de cancers invasifs sont répertoriés au Fichier des tumeurs et cet indicateur est trop tardif pour les besoins d'évaluation à court et moyen termes. Un système de surveillance incluant les états précurseurs du cancer du col utérin, ainsi que la répartition des génotypes de VPH dans les cancers, dans les états précurseurs et dans la population générale est nécessaire. De plus, pour inviter spécifiquement les femmes qui n'ont pas eu de test de dépistage récent, un véritable système d'information, basé sur un fichier de population est nécessaire. Le système d'information devrait inclure les résultats aux tests de dépistage, les procédures diagnostiques et les traitements. Un tel système intégré permettra de diminuer les pertes au suivi et les erreurs.

**Recommandation 3**

Mettre en place un **système d'information intégré** permettant de faciliter l'offre de dépistage et d'évaluer les résultats du dépistage et de la vaccination

Dans un contexte de développement rapide des connaissances et de disponibilité de nouvelles technologies, l'absence de lignes directrices claires par rapport aux paramètres de dépistage constitue présentement un obstacle pour encourager les meilleures pratiques et contrer le surdépistage. Les tests VPH présentent des caractéristiques intéressantes comme tests de dépistage de première ligne. Toutefois des solutions doivent être trouvées pour diminuer leurs inconvénients, surtout leur plus faible spécificité, avant qu'on ne puisse recommander leur utilisation de routine à cette fin. De plus, l'implantation d'une telle mesure aurait des impacts importants sur l'organisation des services en laboratoire et sur les besoins de formation.

**Recommandation 4**

Adopter et diffuser des **lignes directrices** par rapport aux paramètres de dépistage, tout en s'assurant de leur évolution lorsque des données probantes seront disponibles. Les paramètres suggérés initialement sont les suivants :

- Le test de dépistage demeure la cytologie, tant que des les impacts de l'implantation de tests alternatifs n'auront pas été évalués dans un contexte québécois. Puisque les données probantes d'efficacité ne permettent pas de trancher définitivement en faveur de la cytologie en milieu liquide ou de la cytologie conventionnelle, chaque milieu pourra choisir l'une ou l'autre des méthodes en fonction de facteurs organisationnels spécifiques.
- Le dépistage devrait débuter à 21 ans, à moins de circonstances exceptionnelles (âge très précoce des premières relations sexuelles, abus sexuel, immunosuppression ou infection par le VIH). Les tests de dépistage seraient espacés aux 2 ans, lorsque les résultats sont normaux. La répétition du test dans toutes les autres circonstances devrait suivre les recommandations adaptées de l'ASCCP de l'annexe 1. Le dépistage pourrait être cessé à 69 ans chez les femmes ayant au moins un test négatif au cours des 10 dernières années.

Concernant l'intégration des nouvelles technologies, le comité considère qu'il est urgent d'évaluer l'impact de l'introduction des tests de détection des VPH pour le dépistage primaire. Cette évaluation devrait être entreprise sans tarder dans un cadre contrôlé et dans des milieux dédiés. Par contre, les données probantes d'efficacité et le profil coût-efficacité justifient l'utilisation de test VPH pour le tri des lésions ASC-US. Ces tests devraient être disponibles gratuitement à toutes les femmes du Québec dans les plus brefs délais.

**Recommandation 5**

Rendre disponibles les **tests de détection du VPH pour le tri des lésions ASC-US** à toutes les femmes du Québec. Toutefois, le tri par cytologies répétées demeure une option acceptable chez les femmes de moins de 30 ans.

**Recommandation 6**

Évaluer l'impact de l'introduction de tests de détection des VPH pour le dépistage primaire dans le cadre d'un **projet pilote**.

Pour améliorer la participation des femmes au dépistage, outre les mesures générales précédentes, quatre autres mesures plus spécifiques sont recommandées.

**Recommandation 7**

Mise en place d'un **code d'acte rémunéré** pour les médecins de première ligne, en harmonie avec les lignes directrices pour le dépistage du cancer du col utérin.

**Recommandation 8**

Explorer tous les moyens, au niveau régional et local, pour **faciliter l'accès aux services** de dépistage, incluant la mise à contribution des infirmières et des technologistes médicaux pour faire les prélèvements et la tenue de journées dédiées au dépistage.

**Recommandation 9**

Mettre en place une **procédure d'invitation par lettre selon une approche populationnelle**, dès que le système d'information sera en place pour identifier les femmes non participantes, que des lignes directrices seront entérinées et que les services seront disponibles pour accueillir les femmes n'ayant pas de médecin traitant.

**Recommandation 10**

Développer un **plan de communication** sur le VPH et la prévention du cancer du col utérin à l'intention de la population, en précisant notamment la complémentarité du dépistage et de la vaccination.

Pour améliorer la qualité des services et réduire le risque d'incidents tout au long du processus de dépistage et de suivi, les mesures suivantes sont proposées.

**Recommandation 11**

Offrir des activités **de formation** sur le dépistage et le suivi, dans une vision intégrée de prévention du cancer du col utérin, à l'ensemble des intervenants et sur une base continue.

**Recommandation 12**

Mettre en place des mesures d'assurance de la qualité pour le personnel de laboratoire, selon les recommandations du groupe de travail (annexe 2) et s'assurer de leur application.

**Recommandation 13**

**Évaluer périodiquement** les données épidémiologiques sur le cancer du col utérin et sur ses précurseurs afin d'ajuster les interventions.

Les propositions incluses dans l'avis impliquent des changements structurels importants. Nous croyons que l'implantation des recommandations clés du présent avis dans un nombre limité de régions administratives (deux) permettrait une transition plus facile entre le dépistage opportuniste et un programme organisé. Dans la région de l'Estrie et la région de la Capitale Nationale, les services de dépistage (lecture des tests Pap) de même que les services diagnostiques (colposcopie) sont déjà centralisés. En ce sens, les données de dépistage et de diagnostic pourront être capturées dans un système d'information de manière relativement aisée, particulièrement au Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS) qui est déjà informatisé.

Ce genre de milieu plus « fermé » présente également des avantages évidents pour l'introduction contrôlée de nouvelles technologies en dépistage et leur évaluation.

## 7 CONCLUSION

Le cancer du col utérin est une maladie qui se prête bien au dépistage et qui répond encore à tous les critères de l'OMS pour une approche systématique de dépistage. Toutefois, avec près de 300 nouveaux cas de cancer par année au Québec, la lutte est encore loin d'être gagnée.

Les lacunes du dépistage sont bien connues, avec en premier lieu une participation encore sous-optimale des femmes, suivie de tests de dépistage imparfaits et de défaillances dans le suivi des femmes ayant des résultats anormaux.

Pour chacune de ces lacunes, des solutions ont été explorées et analysées avec un ensemble de partenaires. Toutes les personnes consultées dans le cadre de cet avis croient qu'il est important de mettre en place une approche concertée et structurée pour améliorer la qualité et l'efficacité du dépistage au Québec, être plus efficient et profiter des avancées technologiques qui vont demeurer difficiles à implanter dans un contexte opportuniste.

Nous croyons qu'avec les mesures proposées pour rehausser la participation, il sera possible d'atteindre au Québec des taux de couverture comparable à ceux observés ailleurs au Canada. De plus, une analyse sommaire des coûts du dépistage avec les paramètres proposés, qu'on retrouve à l'annexe 3, montre que des économies substantielles pourraient être réalisées et que ces économies suffiraient probablement à couvrir les sommes requises pour financer les mesures organisationnelles proposées. Uniquement pour les tests, un écart de plus de 5 millions \$ est observé, par exemple, entre la situation actuelle et l'option de rejoindre 75 % des femmes éligibles aux deux ans. Avec un intervalle de trois ans, les coûts des examens de dépistage seraient pratiquement réduits de moitié par rapport à la situation actuelle.

En ce qui concerne le choix du test de dépistage, il n'apparaît pas souhaitable de baser immédiatement le dépistage sur une nouvelle technologie, comme les tests de détection du VPH, avant d'avoir mis en place les moyens pour rehausser la participation et pour mesurer les impacts de nos interventions. La vigie scientifique se poursuivra et l'expérience acquise dans les nombreux pays où cette technologie est intégrée viendra nourrir notre réflexion et nous aidera à baser un avis ultérieur sur des données solides de performance dans un contexte populationnel. Par ailleurs, l'expérimentation de cette technologie dans un contexte strict d'évaluation (projets pilotes en zones de démonstration) permettra d'en évaluer la performance dans nos milieux.

Si l'immunisation des jeunes filles contre certains génotypes de VPH ajoutera de nouveaux outils pour déjouer la maladie, les effets de l'immunisation sur l'incidence du cancer ne seront pas observables avant de nombreuses années et une certaine forme de dépistage va demeurer essentielle même pour les personnes vaccinées. Puisque le présent avis se base sur les données probantes disponibles et veut guider la pratique des prochaines années, il porte essentiellement sur l'optimisation du dépistage chez les femmes non vaccinées. Toutefois, il apparaît primordial d'adopter dès maintenant une vision intégrée de la prévention du cancer du col utérin. La détermination de la meilleure stratégie de dépistage

pour les femmes vaccinées contre le VPH est un bon exemple pour illustrer la nécessaire complémentarité entre les deux approches.

L'INSPQ et ses partenaires seront heureux de s'associer de nouveau aux travaux requis pour la mise en œuvre de ces mesures.

## RÉFÉRENCES

- (1) Dubé Ève, Duval Bernard, Gilca Vladimir, Goggin Patricia. Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain au Québec. Institut national de santé publique du Québec; 2007.
- (2) Bosch FX (Guest Editor), Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, Meheus A, Franco EL, et al. HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer. *Vaccine* 2006; vol 24 (Suppl 3).
- (3) Bosch FX, Wright TC, Ferrer E, Muñoz N, Franco EL, Herrero R, et al. Prevention of Cervical Cancer: Progress and Challenges on HPV Vaccination and Screening. *Vaccine* 2008; vol 26 (Suppl 10).
- (4) Zapka JG, Taplin SH, Solberg LI, Manos MM. A framework for improving the quality of cancer care: the case of breast and cervical cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Jan;12(1):4-13.
- (5) Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2007 Aug;45(2-3):93-106.
- (6) 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.
- (7) Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006 Aug 21;24S3:S1-S10.
- (8) Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):3-13.
- (9) Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):14-9.
- (10) World Health Organization. IARC Handbook of Cancer Prevention. Cervix cancer screening. IARC Press; 2005.
- (11) Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993 Apr;12(2):186-92.
- (12) McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008 May;9(5):425-34.
- (13) Akom E, Venne S. L'infection au virus du papillome humain (VPH). Recension des écrits et consultation d'experts dans une perspective de santé publique. Institut national de santé publique du Québec; 2003.
- (14) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 Mar;55(2):74-108.

- (15) Stewart BW, Kleihues P, éd. World Cancer Report. CIRC Lyon; 2003.
- (16) Gustafsson L, Ponten J, Bergstrom R, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 1997 Apr 10;71(2):159-65.
- (17) Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2008. Toronto, Canada; 2008.
- (18) Marrett LD, Frood J, Nishri D, Ugnat AM. Cancer incidence in young adults in Canada: preliminary results of a cancer surveillance project. *Chronic Dis Can* 2002;23(2):58-64.
- (19) 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.
- (20) Comité consultatif sur le cancer. Programme québécois de lutte contre le cancer. Pour lutter efficacement contre le cancer, formons équipe. Gouvernement du Québec. Ministère de la santé et des services sociaux; 1998.
- (21) Miller AB, Anderson G, Brisson J, Laidlaw J, Le PN, Malcolmson P, et al. Report of a National Workshop on Screening for Cancer of the Cervix. *CMAJ* 1991 Nov 15;145(10):1301-25.
- (22) 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.
- (23) Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Oct;197(4):346-55.
- (24) Allard ME, Mayrand MH. Enquête de pratique auprès des colposcopistes du Québec [Abstract]. Journée de la recherche, Département d'obstétrique-gynécologie de l'université de Montréal. 2006.
- (25) Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control* 1997 Sep;8(5):755-63.
- (26) Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S63-70.
- (27) Hakama M. A screening programme that worked: discussion paper. *J R Soc Med* 1990 May;83(5):322-4.
- (28) Bergstrom R, Sparen P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer* 1999 Sep;81(1):159-66.



- (29) Kyndi M, Frederiksen K, Kruger KS. Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1943-2002). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(1):106-11.
- (30) Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 2002;9(2):86-91.
- (31) Sigurdsson K, Sigvaldason H. Longitudinal trends in cervical histological lesions (CIN 2-3+): a 25-year overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(3):359-65.
- (32) Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Mar;14(3):677-86.
- (33) 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.
- (34) Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Sep;14(9):2191-9.
- (35) Krahn M, McLachlin M, Rosen B, Sander B, Grootendorst P, Tomlinson G, et al. Étude méthodique et analyse coût-efficacité de la cytologie en phase liquide dans le dépistage du cancer du col de l'utérus [Aperçu technologique numéro 40]. Ottawa. Agence canadienne des médicaments et des technologies en santé; 2008.
- (36) Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, et al. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S251-61.
- (37) Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S171-7.
- (38) Fahs MC, Plichta SB, Mandelblatt JS. Cost-effective policies for cervical cancer screening. An international review. *Pharmacoeconomics* 1996 Mar;9(3):211-30.
- (39) Miller AB. The (in)efficiency of cervical screening in Europe. *Eur J Cancer* 2002 Feb;38(3):321-6.
- (40) Smith RA. Cancer screening in the USA. *J Med Screen* 2006 Dec 1;13(suppl\_1):48-53.
- (41) Van der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JW, Anttila A, Siesling S. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer* 2008 Apr 15;122(8):1854-8.
- (42) Nieminen P, Kallio M, Anttila A, Hakama M. Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: A case-control study. *Int J Cancer* 1999 Sep 24;83(1):55-8.

- (43) Gyrd-Hansen D, Holund B, Andersen P. A cost-effectiveness analysis of cervical cancer screening: health policy implications. *Health Policy* 1995 Oct;34(1):35-51.
- (44) van den Akker-van Marle ME, van BM, van Oortmarsen GJ, Boer R, Habbema JD. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening policies. *J Natl Cancer Inst* 2002 Feb 6;94(3):193-204.
- (45) 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.
- (46) 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.
- (47) Kulasingam SL, Myers ER, Lawson HW, McConnell KJ, Kerlikowske K, Melnikow J, et al. Cost-effectiveness of extending cervical cancer screening intervals among women with prior normal pap tests. *Obstet Gynecol* 2006 Feb;107(2 Pt 1):321-8.
- (48) Koong SL, Yen AM, Chen TH. Efficacy and cost-effectiveness of nationwide cervical cancer screening in Taiwan. *J Med Screen* 2006;13 Suppl 1:S44-7.
- (49) Bos AB, van Ballegooijen M, van Gessel-Dabekaussen AA, Habbema JD. Organised cervical cancer screening still leads to higher coverage than spontaneous screening in The Netherlands. *Eur J Cancer* 1998 Sep;34(10):1598-601.
- (50) Miles A, Cockburn J, Smith RA, Wardle J. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer* 2004 Sep 1;101(5 Suppl):1201-13.
- (51) Santé Canada. Dépistage du cancer du col utérin au Canada: Rapport de surveillance 1998. Ottawa. Ministère des travaux publics et des services gouvernementaux; 2002.
- (52) Stuart G, Taylor G, Bancej CM, Beaulac J, Colgan T, Franco EL, et al. Report of the 2003 pan-Canadian forum on cervical cancer prevention and control. *J Obstet Gynaecol Can* 2004 Nov;26(11):1004-28.
- (53) Davies P. Cervical cancer screening practices across Canada [Document de travail]. 2007.
- (54) Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002 Nov;29(11):725-35.
- (55) Rauscher GH, Johnson TP, Cho YI, Walk JA. Accuracy of self-reported cancer-screening histories: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 Apr;17(4):748-57.

- (56) Candas B et al. Étude de la participation des québécoises au test de Pap, analyse des données du cycle 2.1 de l'enquête des santé des collectivités canadiennes (décembre 2003) [version préliminaire 2007]. Institut national de santé publique du Québec; 2007.
- (57) Maxwell CJ, Bancej CM, Snider J, Vik SA. Factors important in promoting cervical cancer screening among Canadian women: findings from the 1996-97 National Population Health Survey (NPHS). *Can J Public Health* 2001 Mar;92(2):127-33.
- (58) 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.
- (59) Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999 Oct;81(3):554-8.
- (60) Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 Sep;9(9):945-51.
- (61) Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistrizta S, Kuhne-Heid R, Nindl I, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000;89(6):529-34.
- (62) Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001 Jun 15;84(12):1616-23.
- (63) Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002 Oct 9;288(14):1749-57.
- (64) 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.
- (65) Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho GH, Holz B, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer* 2003;88(10):1570-7.
- (66) Cochand-Priollet B, Cartier I, de CP, Le GC, Ziol M, Molinie V, et al. Cost-effectiveness of liquid-based cytology with or without hybrid-capture II HPV test compared with conventional Pap smears: a study by the French Society of Clinical Cytology. *Diagn Cytopathol* 2005 Nov;33(5):338-43.
- (67) Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, de SS, Kornegay JR, Bonti H, et al. Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience. *Gynecol Oncol* 2005 Mar;96(3):714-20.

- (68) Bigras G, de MF. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. *Br J Cancer* 2005 Sep 5;93(5):575-81.
- (69) Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006 Jun 7;98(11):765-74.
- (70) Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007 Oct 18;357(16):1579-88.
- (71) Insinga RP, Glass AG, Rush BB. The health care costs of cervical human papillomavirus--related disease. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Jul;191(1):114-20.
- (72) Langlois A, Hébert-Croteau N, Brisson J. Performance des unités itinérantes dans le cadre du Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS). Institut national de santé publique du Québec; 2008.
- (73) Baker D, Middleton E. Cervical screening and health inequality in England in the 1990s. *J Epidemiol Community Health* 2003 Jun 1;57(6):417-23.
- (74) Buetow S. Pay-for-performance in New Zealand primary health care. *J Health Organ Manag* 2008;22(1):36-47.
- (75) Doran T, Fullwood C, Gravelle H, Reeves D, Kontopantelis E, Hiroeh U, et al. Pay-for-Performance Programs in Family Practices in the United Kingdom. *N Engl J Med* 2006 Jul 27;355(4):375-84.
- (76) Downing A, Rudge G, Cheng Y, Tu YK, Keen J, Gilthorpe MS. Do the UK government's new Quality and Outcomes Framework (QOF) scores adequately measure primary care performance? A cross-sectional survey of routine healthcare data. *BMC Health Serv Res* 2007 Oct 17;7:166.
- (77) Morrison BJ et le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. Guide canadien de médecine clinique préventive. Chapitre 73: Dépistage du cancer du col utérin. 1994.
- (78) Johnson K et le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. Mise à jour de 1995: 1. Dépistage de l'infection par le virus du papillome humain chez les femmes asymptomatiques. 1995.
- (79) Lignes directrices pour les programmes de dépistage du cancer du col utérin au Canada. Société des gynécologues oncologues du Canada. 1998.
- (80) Murphy KJ. Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus. Chapter 5: Screening for Cervical Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada*. Volume 29 No 8; 2007.

- (81) Duval B, Gilca V, McNeil S, Dobson S, Money D, Gemmill IM, et al. Vaccination against human papillomavirus: a baseline survey of Canadian clinicians' knowledge, attitudes and beliefs. *Vaccine* 2007 Nov 7;25(45):7841-7.
- (82) Groulx S. Guide pour la promotion et le soutien des pratiques cliniques préventives. Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux, 72p. (Collection L'intégration des pratiques cliniques préventives); 2007.
- (83) Direction générale de la santé publique. Programme national de santé publique 2003-2012. Mise à jour 2008. Ministère de la santé et des Services Sociaux du Québec; 2008.
- (84) Black ME, Yamada J, Mann V. A systematic literature review of the effectiveness of community-based strategies to increase cervical cancer screening. *Can J Public Health* 2002 Sep;93(5):386-93.
- (85) Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002834.
- (86) Yabroff KR, Mangan P, Mandelblatt J. Effectiveness of Interventions to Increase Papanicolaou Smear Use. *J Am Board Fam Pract* 2003 May 1;16(3):188-203.
- (87) Pintos J, Black MJ, Sadeghi N, Ghadirian P, Zeitouni AG, Viscidi RP, et al. Human papillomavirus infection and oral cancer: A case-control study in Montreal, Canada. *Oral Oncol* 2008 Mar;44(3):242-50.
- (88) Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE. Tests fondés sur la cytologie liquide et sur la détection des papillomavirus dans le dépistage du cancer du col. .Ottawa: Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé, 2003. Rapport technologique No 40; 2003.
- (89) Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004 May;8(20):iii, 1-iii,78.
- (90) 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.
- (91) Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008 Jan;111(1):167-77.
- (92) Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Aug;185(2):308-17.

- (93) Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol* 2003 Jul;90(1):137-44.
- (94) Liu S, Semenciw R, Mao Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. *CMAJ* 2001 Apr 17;164(8):1151-2.
- (95) Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 Feb 21;93(4):293-9.
- (96) Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S78-89.
- (97) Legood R, Gray A, Wolstenholme J, Moss S. Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies. *BMJ* 2006 Jan 14;332(7533):79-85.
- (98) Franco EL. Chapter 13: Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):89-96.
- (99) Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007 Nov 24;370(9601):1764-72.
- (100) Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007 Oct 18;357(16):1589-97.
- (101) Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M, et al. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008 Mar;44(4):565-71.
- (102) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla PP, Del MA, et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008 Apr 2;100(7):492-501.
- (103) Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006 Sep 1;119(5):1095-101.
- (104) Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008 Oct 13;337(oct13\_1):a1754.

- (105) ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2005 Apr;105(4):905-18.
- (106) Sellors JW, Lorincz AT, Mahony JB, Mielzynska I, Lytwyn A, Roth P, et al. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *CMAJ* 2000 Sep 5;163(5):513-8.
- (107) Wright TC, Jr., Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000 Jan 5;283(1):81-6.
- (108) Dannecker C, Siebert U, Thaler CJ, Kiermeir D, Hepp H, Hillemanns P. Primary cervical cancer screening by self-sampling of human papillomavirus DNA in internal medicine outpatient clinics. *Ann Oncol* 2004 Jun;15(6):863-9.
- (109) Gok M, Heideman DA, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Berkhof J, Snijders PJF, et al. Prevention by offering HR hpv testing on self-sampled cervicovaginal specimens trial (Prohtect): Interim findings.[Abstract]. 24th International Papillomavirus Conference. Beijing. Novembre 2007.
- (110) Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-Effectiveness of Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA Testing and HPV-16,18 Vaccination. *J Natl Cancer Inst* 2008 Mar 5;100(5):308-20.
- (111) Vijayaraghavan A, Efrusy M, Mazonson P, Mayrand MH, Goggin P, Fitzgerald N, et al. Cost-effectiveness of high-risk HPV DNA testing for cervical cancer in Quebec, Canada [Abstract]. Eurogin 8th International Multidisciplinary Congress. Nice (France), 2008.
- (112) Willis BH, Barton P, Pearmain P, Bryan S, Hyde C. Cervical screening programmes: can automation help? Evidence from systematic reviews, an economic analysis and a simulation modelling exercise applied to the UK. *Health Technology Assessment* 2005; Vol 9, no 13. 2005.
- (113) Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(14):1072-9.
- (114) Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, Zielinski GD, Rozendaal L, van Kemenade FJ, et al. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer* 2006 Jan 16;94(1):171-5.
- (115) Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2008 May 15;kwn036.

- (116) Szarewski A, Ambroisine L, Cadman L, Austin J, Ho L, Terry G, et al. Comparison of Predictors for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with Abnormal Smears. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 Nov 1;17(11):3033-42.
- (117) Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000259.
- (118) Marrazzo JM, Koutsky LA, Kiviat NB, Kuypers JM, Stine K. Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women. *Am J Public Health* 2001 Jun;91(6):947-52.
- (119) Stokes-Lampard H, Wilson S, Waddell C, Ryan A, Holder R, Kehoe S. Vaginal vault smears after hysterectomy for reasons other than malignancy: a systematic review of the literature. *BJOG* 2006 Dec;113(12):1354-65.
- (120) Heller DS. Lower genital tract disease in children and adolescents--a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005 Apr;18(2):75-83.
- (121) Kahn JA, Hillard PJ. Cervical cytology screening and management of abnormal cytology in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003 Jun;16(3):167-71.
- (122) Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004 Nov 6;364(9446):1678-83.
- (123) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006 Feb 11;367(9509):489-98.
- (124) Rieck GC, Tristram A, Hauke A, Fielder H, Fiander AN. Cervical screening in 20-24-year olds. *J Med Screen* 2006 Jun 1;13(2):64-71.
- (125) Herbert A, Holdsworth G, Kubba AA. Cervical screening: why young women should be encouraged to be screened. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2008 Jan;34(1):21-5.
- (126) Sigurdsson K, Sigvaldason H. Is it rational to start population-based cervical cancer screening at or soon after age 20? Analysis of time trends in preinvasive and invasive diseases. *Eur J Cancer* 2007 Mar;43(4):769-74.
- (127) Anttila A, Pukkala E, Soderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int J Cancer* 1999 Sep 24;83(1):59-65.
- (128) Waxman AG. New cervical cancer screening guidelines: do they signal the end of the annual pap test? *J Low Genit Tract Dis* 2004 Apr;8(2):87-90.



- (129) Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006 Dec 1;119(11):2677-84.
- (130) IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. 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 (Clin Res Ed)* 1986 Sep 13;293(6548):659-64.
- (131) Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med* 2003 Oct 16;349(16):1501-9.
- (132) Coldman A, Phillips N, Kan L, Maticic J, Benedet L, Towers L. Risk of invasive cervical cancer after three consecutive negative Pap smears. *J Med Screen* 2003;10(4):196-200.
- (133) van den Akker-van Marle ME, van BM, Habbema JD. Low risk of cervical cancer during a long period after negative screening in the Netherlands. *Br J Cancer* 2003 Apr 7;88(7):1054-7.
- (134) Coldman A, Phillips N, Kan L, Maticic J, Benedet L, Towers L. Risk of invasive cervical cancer after Pap smears: the protective effect of multiple negatives. *J Med Screen* 2005;12(1):7-11.
- (135) Schindeler S, Morrell S, Zuo Y, Baker D. High-grade cervical abnormalities and screening intervals in New South Wales, Australia. *J Med Screen* 2008;15(1):36-43.
- (136) Miller MG, Sung HY, Sawaya GF, Kearney KA, Kinney W, Hiatt RA. Screening interval and risk of invasive squamous cell cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2003 Jan;101(1):29-37.
- (137) Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer* 2003 Jul 7;89(1):88-93.
- (138) Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *Br J Cancer* 2004 Aug 2;91(3):530-6.
- (139) Sawaya GF, Kerlikowske K, Lee NC, Gildengorin G, Washington AE. Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. *Obstet Gynecol* 2000 Aug;96(2):219-23.
- (140) Shun-Zhang Y, Miller AB, Sherman GJ. Optimising the age, number of tests, and test interval for cervical screening in Canada. *J Epidemiol Community Health* 1982 Mar;36(1):1-10.



## **ANNEXE 1**

### **RÉSUMÉ DES PRINCIPALES RECOMMANDATIONS DE L'ASCCP POUR LA PRISE EN CHARGE DES CYTOLOGIES ANORMALES**



**Résumé des principales recommandations de l'ASCCP pour la prise en charge des cytologies anormales**

Résultat cytologique	Recommandation générale	Recommandations autres pour populations particulières		
		Adolescentes	Femmes ménopausées	Femmes enceintes
<b>ASC-US</b>	Tri par test VPH <sup>16</sup>	Répéter cytologie après 12 mois	Tri par test VPH serait plus efficient	Alternative : Colposcopie remise à 6 semaines post partum
	OU répéter cytologie à 6 et 12 mois			
	OU colposcopie immédiate			
<b>ASC-H</b>	Colposcopie			
<b>LSIL</b>	Colposcopie	Répéter cytologie après 12 mois	Alternative : Tri par test VPH ou répéter cytologie	Alternative : Colposcopie remise à 6 semaines post-partum
<b>HSIL</b>	Colposcopie			
<b>AGC</b>	Colposcopie			
<b>AIS ou cancer</b>	Colposcopie			

<sup>16</sup> Option préférée si emploi de la CML.

**Résumé des principales recommandations de l'ASCCP pour la prise en charge des femmes avec des lésions histologiques**

<b>Diagnostic histologique</b>	<b>Résultat à la cytologie antérieure</b>	<b>Conduite suggérée</b>
<b>CIN1</b>	ASC-US, ASC-H, LSIL	Test VPH aux 12 mois ou Cytologie aux 6 mois
<b>CIN 1, colposcopie satisfaisante</b>	ACG ou HSIL	Excision diagnostique ou Suivi colposcopique aux 6 mois
<b>CIN 1, colposcopie insatisfaisante</b>	ACG ou HSIL	Excision diagnostique
<b>CIN 1, adolescentes</b>	Tous	Cytologie à 12 mois
<b>CIN 2 ou 3</b>	Tous	Traitement (excision ou ablation)
<b>CIN 2, adolescentes</b>	Tous	Colposcopie aux 6 mois suggérée Traitement acceptable
<b>CIN3, adolescente</b>	Tous	Traitement suggéré, Colposcopie aux 6 mois acceptable
<b>AIS</b>	Tous	Hystérectomie si pas de désir de fertilité Si désir de fertilité présent, conisation acceptable
<b>Cancer</b>	Tous	Référence à un gynéco-oncologue pour traitement approprié

**ANNEXE 2**  
**INDICATEURS DE PERFORMANCE**





## Indicateurs de performance internes

### ***Le taux de cas satisfaisants et insatisfaisants***

Indicateur requis : Au minimum annuellement, **le nombre total de cas et le taux des cas satisfaisants et insatisfaisants**, doivent être comptabilisés pour le laboratoire. Ceci doit également être calculé pour chaque professionnel (médecin, sage-femme, etc.) effectuant les prélèvements et ce résultat doit lui être communiqué annuellement.

Indicateur facultatif : Le calcul du nombre total de cas et du taux des cas satisfaisants et insatisfaisants peut être documenté par cytologiste.

### ***Le taux de chaque cytodiagnostic***

Indicateurs requis : Le nombre total de cas et le taux de cas pour chaque cytodiagnostic (soit : négatif (incluant réactionnel), ASC-US, LSIL/LIEHG, ASC-H, HSIL/LIEHG, AGC, carcinome et autres) doivent être comptabilisés pour le laboratoire.

Indicateurs facultatifs : Il est possible de calculer le nombre total de cas et le taux de cas par cytodiagnostic pour chaque pathologiste et chaque cytologiste.

### ***La sensibilité du tamisage***<sup>(1-6)</sup>

Indicateurs requis : Au moins annuellement, l'évaluation de la sensibilité du tamisage de l'interprétation gynécologique du laboratoire doit être calculée pour toutes les anomalies cytologiques dans un ensemble ainsi que pour les lésions égales ou supérieures aux lésions intraépithéliales de haut grade (HSIL/LIEHG). Un faux-négatif est considéré comme étant le défaut d'identifier une lésion égale ou supérieure à une lésion intraépithéliale de bas grade (LSIL/LIEBG).

Indicateurs facultatifs : Chaque laboratoire, de façon interne, peut également calculer la sensibilité au tamisage en utilisant l'ASC-US comme seuil. L'évaluation de la sensibilité du tamisage de l'interprétation gynécologique de chaque cytologiste devrait également être calculée, si le système de gestion des résultats cytologiques le permet.

### ***Méthodes de tamisage***<sup>(1-6)</sup>

Afin de déterminer le taux de faux négatifs et ainsi d'obtenir la sensibilité d'un laboratoire, les méthodes suivantes sont recommandées :

- **Retamisage ciblé des cas interprétés négatifs provenant des groupes à risque élevé** (i.e. histoire clinique atypique, examen gynécologique anormal, saignement vaginal, antécédent de cancer cervical ou vaginal, antécédent d'ASC-US, de cellules glandulaires atypiques ou d'exposition au DES).
- Retamisage rétrospectif des cas interprétés comme étant négatifs dans les trois années précédant un cytodiagnostic de HSIL/LIEHG, d'ASC-US et de carcinome.

- **Tamissage rapide**, selon l'une des méthodes suggérées :
  - Le pré-tamissage rapide de tous les cas reçus au laboratoire est la méthode de premier choix;
  - Le retamissage rapide de tous les cas interprétés négatifs et insatisfaisants;
  - L'utilisation d'un appareil automatisé pour le retamissage.

### ***La valeur prédictive positive***

Indicateur requis : La corrélation cyto-histologique des HSIL/LIEHG, des adénocarcinomes in situ et des carcinomes infiltrants doit être documentée annuellement.

Indicateurs facultatifs : La corrélation cyto-histologique de tous les cas anormaux devrait être également comptabilisée. Une corrélation cyto-virologique devrait être réalisée dans tous les laboratoires utilisant le test VPH comme triage des cellules pavimenteuses atypiques de signification indéterminée (ASC-US). Le test doit être positif dans au moins 30 % de ses ASC-US<sup>7-10</sup>.

### Publication des indicateurs de performance internes

L'ensemble de ces données devrait être comptabilisé pour la province et rendu publique annuellement afin que chaque laboratoire puisse se comparer avec la moyenne provinciale.

### **Indicateurs de performance externes**

Chaque laboratoire devrait évaluer annuellement sa performance par l'entremise d'indicateurs externes. Trois suggestions sont proposées, chaque laboratoire est libre de choisir celui qui lui convient :

- Le programme du College of American Pathologists (CAP) : Educational Interlaboratory Comparison Program in Gynecologic Cytopathology - Education Series ([http://www.cap.org/apps/docs/proficiency\\_testing/pap\\_pt/2008\\_pap\\_pt\\_program\\_information.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/proficiency_testing/pap_pt/2008_pap_pt_program_information.pdf))
- Le programme de l'American Society for Clinical Pathology (ASCP) : ASCP GYN Assessment : <http://www.ascp.org/LongDescriptions/GYNAssessment.aspx>.
- Le programme des services de laboratoires ontariens : quality management program : <http://www.qmpls.org/eqa/EQA%20Program%20Information%20-%202008.pdf>

## RÉFÉRENCES

1. Andrew A. Renshaw. Choosing battles or excuses in gynecologic cytology. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2008;114:141-143.
2. Djemli A, Khetani K, Auger M. Rapid prescreening of Pap smears: A practical and efficient quality control strategy. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2006;108:21-26.
3. Djemli A, Khetani K, Case B, Auger M. Correlation of cytotechnologists' parameter with their performance in rapid prescreening of Papanicolaou smears. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2006;108:306-310.
4. Renshaw AA. Rapid prescreening of papanicolaou smears; a practical and efficient quality control strategy. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2006;108:267-268.
5. Deschenes M, Renshaw AA, Auger M. Measuring the significance of workload on performance of cytotechnologists in gynecologic cytology: A study using rapid prescreening. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2008;114:149-54.
6. Renshaw AA, Lezon KM, Wilbur DC. The human false negative rate of rescreening in a two arm prospective clinical trial. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2001;93:106-110.
7. Cibas ES, Zou KH, Crum CP, Kuo. Using the rate of positive high-risk HPV test results for ASC-US together with the ASC-US/SIL ratio in evaluating the performance of cytotechnologists. *Am J Clin Pathol* 2008;129:97-101.
8. Ko V, Nanji S, Tambouret RH, Wilbur DC. Testing for HPV as an objective measure for quality assurance in gynecologic cytology; positive rates in equivocal and abnormal specimens and comparison with the ASCUS to SIL ratio. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2007;111:67-73.
9. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of the three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-299.
10. Wiener HG, Klinkha,er P, Schenck U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology* 2007;18:67-78.
11. NHSCSP. Achievable standards, benchmarks for reporting, and criteria for evaluating cervical cytopathology. Second edition including revised performance indicators (2nd edition). NHSCSP publication 1. *Cytopathology*. 2000;11:212-241.
12. Société Canadienne de Cytologie. Directives concernant la pratique de l'assurance qualité en cytopathologie, 2005. Disponible sur URL: <http://cap.medical.org/cytology.htm> [25 octobre, 2005]
13. Canadian Guidelines for Monitoring Cervical Cancer Screening Program Performance; Screening Performance Indicators Working Group, Cervical Cancer Prevention and Control Network. Mai 2008 (données non publiées)

### Paramètres (indicateurs de performance) utilisés au Royaume-Uni dans le cadre de leur programme organisé de dépistage

	Indicateurs de performance interne	Fréquence de la documentation	Détails
1	Taux des cas insatisfaisants et des cas de chaque diagnostic pour le laboratoire.	Annuelle	Ces données sont comptabilisées pour la province entière et publiées annuellement dans un bulletin sous la forme de 10-90eme percentiles.
2	Taux des faux-négatifs (définition non précise) pour chaque cytologiste et pour le laboratoire.	Annuelle	Le retamissage rapide de 100 % des cas négatifs et insatisfaisants est préconisé, mais le prétamissage rapide est une méthode aussi acceptée.
3	Évaluation de la sensibilité du tamisage de chaque cytologiste et du laboratoire, pour toutes les anomalies dans un ensemble ainsi que pour les lésions égales ou supérieures aux HSIL, en utilisant le cyto-diagnostic du pathologiste comme « gold standard ».	Trimestrielle	En utilisant le retamissage rapide, le laboratoire doit avoir une sensibilité supérieure à 90 % pour toutes les anomalies dans un ensemble et supérieure à 95 % pour les lésions égales ou supérieures aux HSIL.
4	Corrélation cyto-histologique (valeur prédictive positive) des HSIL.	Annuelle	La valeur prédictive positive pour les HSIL devrait se situer entre 65 % et 90 %.

## Paramètres européens utilisés dans des pays d'Europe ayant un programme organisé de dépistage ou ayant un dépistage opportuniste

Indicateurs de performance interne	Fréquence de la documentation	Détails
1 Taux des cas insatisfaisants et des cas de chaque diagnostic, comptabilisé pour chaque cytologiste, pour le laboratoire et au niveau provincial.	Annuelle	
2 Taux des cas de LSIL, de HSIL et des cas insatisfaisants pour les pathologistes.	Annuelle	
3 Taux de faux-négatifs (définition non précise)		1) Retamissage rapide de 100 % des cas insatisfaisants et négatifs; pré-tamissage rapide de tous les cas; ou retamissage automatique. 2) Retamissage ciblé des cas provenant des groupes à haut-risque. 3) Retamissage des cas négatifs précédant un nouveau diagnostic de HSIL (nombre d'année non précisée). 4) Retamissage des cas négatifs et de LSIL dans les 3-5 ans précédant un diagnostic de carcinome invasif.
4 Corrélation cyto-histologique de tous les cas anormaux.		La valeur prédictive positive des HSIL doit être documentée séparément.
5 Corrélation Cyto-virologique (si le test VPH est utilisé comme triage des ASCUS dans le laboratoire).		Le test VPH devrait être positif dans au moins 30 % des ASCUS triés.
<hr/> <b>Indicateurs de performance externe</b> <hr/>		
1 IAC proficiency testing		
2 EFCS aptitude test		

**Recommandations canadiennes 12-13**

<b>Indicateurs de performance interne</b>	<b>Fréquence de la documentation</b>	<b>Détails</b>
1 Nombre total de cas et taux des cas * satisfaisants, avec ou sans présence de la zone de transformation, et insatisfaisants, comptabilisé pour chaque cytologiste, pour le laboratoire ainsi que pour chaque fournisseur de soin de santé.	Annuelle	
2 Nombre total de cas et taux des cas * de chaque diagnostic comptabilisé pour chaque cytologiste et pour chaque pathologiste.	Annuelle	
3 Taux de faux-négatifs (correspondant à une lésion égale ou supérieure à une LIEBG) calculé pour chaque cytologiste ainsi que pour le laboratoire.	Annuelle	1) Retamissage de 10 % des cytologies négatives ou retamissage rapide de 100 % des cas négatifs. 2) Retamissage des cytologies négatives dans les 3 années précédant un diagnostic de HSIL ou de AIS. 3) Retamissage des cas provenant des groupes à haut-risques.
4 Taux de corrélation cyto- * histologique des ASC-H, des HSIL, , des AIS et des carcinomes. (valeur * prédictive positive) *	Annuelle	
5 Temps de traitement des spécimens (délais entre la réception de l'échantillon et la date d'émission du rapport final).	Annuelle	

Indicateurs de performance externe	Au moins un, au choix	
1 Programme du CAP	Bi-annuel (10 lames au total)	Educational Interlaboratory Comparison Program in Gynecologic Cytopathology - Education Series : <a href="http://www.cap.org/apps/docs/proficiency_testing/pap_pt/2008_pap_pt_program_information.pdf">http://www.cap.org/apps/docs/proficiency_testing/pap_pt/2008_pap_pt_program_information.pdf</a>
2 Programme de l'ASCP	Trois fois par année (15 lames au total)	ASCP GYN Assessment : <a href="http://www.ascp.org/LongDescriptions/GYNAssessment.aspx">http://www.ascp.org/LongDescriptions/GYNAssessment.aspx</a>
3 Service des laboratoires ontariens		Quality management program : <a href="http://www.qmpls.org/eqa/EQA%20Program%20Information%20-%202008.pdf">http://www.qmpls.org/eqa/EQA%20Program%20Information%20-%202008.pdf</a>

\* Devrait être évalué par groupes d'âge de 10 ans (i.e. 21-30; 31-39; 40-49; 50-59; 60-69) et éventuellement reporté séparément pour les femmes vaccinées contre le HPV et celles non vaccinées.

\*\* La corrélation doit se faire dans les 12 mois suivant un diagnostic anormal.



Un programme d'assurance qualité pour le dépistage des VPH doit inclure les procédures d'assurance qualité avant et après l'implémentation du test.

1) Préimplantation du test :

- Seuls des tests validés et approuvés par Santé Canada pourront être utilisés pour cette finalité. Les tests « maison » devraient être proscrits car des tests adéquatement évalués et homologués sont disponibles. Une littérature adéquate doit supporter l'utilisation des tests sinon des études doivent être réalisées pour évaluer leur performance.
- Les technologistes médicaux devront suivre un entraînement supervisé pour la méthodologie utilisée, de préférence sur le site où sera effectué la technique et par des experts engagés par la compagnie commercialisant le test.
- Cet entraînement est déjà offert par les deux compagnies offrant un test de dépistage pour les VPH actuellement.
- L'entraînement sera suivi par une épreuve de performance dans laquelle des échantillons positifs et négatifs fournis par la compagnie seront expédiés au laboratoire qui devra analyser correctement sans aide les spécimens. Après vérification des résultats, le laboratoire sera considéré comme certifié pour ce test et pourra donc commander des réactifs pour le test de la compagnie (cette procédure est déjà en place pour les tests VPH).
- Les technologistes médicaux certifiés pourront entraîner d'autres technologistes du même laboratoire et devront réussir l'épreuve de performance ci-haut fournie par la compagnie.

2) Post-implantation du test :

- Effectuer quotidiennement les contrôles positifs et négatifs tel que suggérés par le manufacturier pour chaque session d'analyse.
- Vérification de la qualité des réactifs lorsqu'un nouveau lot de réactifs est utilisé.
- Vérification annuelle des écrits sur la calibration et l'entretien des appareils.
- Contrôle de qualité annuel avec des échantillons sélectionnés et analysés à l'aveugle. Ce contrôle de qualité devrait être orchestré par le Laboratoire de Santé Publique du Québec et inclurait des réactifs positifs faibles et forts ainsi que des spécimens négatifs.
- Suivi du taux de positivité pour les patientes ayant un ASCUS. Ce taux ne devrait pas dépasser les 60 % ou être sous les 35 %, sinon il faut réviser les procédures du test VPH et communiquer avec le laboratoire de cytopathologie pour s'assurer de la qualité du diagnostic d'ASCUS.
- Vérification du taux de positivité de la détection de VPH dans les cas de maladie de haut-grade à la cytologie et ou biopsie. Ce taux devrait être supérieur à 90 %.
- Évaluation du temps de résolution des problèmes et des retards dans l'émission des résultats lorsque les contrôles positifs et négatifs d'une technique échouent.
- Vérification annuelle et révision de la procédure opérationnelle normalisée par le responsable du laboratoire.



**ANNEXE 3**  
**ANALYSE DES COÛTS**



## **Introduction**

Sans prétendre réaliser une analyse détaillée du coût de toutes les mesures proposées, l'objectif du présent supplément est d'estimer sommairement, sur une base annuelle, le coût de la situation actuelle de dépistage opportuniste et le coût d'une stratégie de dépistage plus organisée basée sur des paramètres différents en regard de la population cible et des intervalles, en conservant la cytologie conventionnelle comme test de dépistage. Seuls les coûts du dépistage ont été considérés dans un premier temps.

## **Méthodologie**

Les prémisses et hypothèses utilisées pour les calculs, ainsi que leurs sources d'information apparaissent ci-dessous. Les estimés ne tiennent pas compte de l'arrivée prochaine des cohortes vaccinées, pour lesquelles les recommandations de dépistage seront vraisemblablement modifiées. Tous les calculs ont été faits avec le logiciel Excel version 2003 de la suite Office de Microsoft.

Prémises/Hypothèses	Sources d'information																
<p><u>Situation actuelle</u> :</p> <p>Nombre de cytologies annuelles dans les laboratoires publics du Québec : 1 262 500</p>	<p>MSSS (DOSMT) Données de laboratoire pour 2005-2006</p>																
<p><u>% des cytologies totales effectuées pour le dépistage</u> (vs pour fins de contrôle) : 95 % Soit 1 199 395 (correspondant aux taux de dépistage estimés par l'enquête ESCC de 2003 au cours de la dernière année, qui donnait 1 169 747 tests)</p>	<p>Selon les données du programme de la Colombie-Britannique, sur une période annuelle : 95 % des femmes ont eu 1 cytologie 4,7 % des femmes ont eu 2 cytologies 0,1 % des femmes ont eu 3 cytologies<sup>17</sup></p> <p>Données de l'enquête ESSC de 2003 pour validation</p>																
<p><u>Option proposée</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Population cible : femmes de 21-69 ans, non hystérectomisées</li> <li>▪ Intervalle de 2 ans</li> <li>▪ Femmes de &lt; 21 ans et 70-74 ans : en petit nombre, par ex. : &lt; 21 ans : 20 000 &gt; 70 ans : 10 000</li> </ul> <p><u>Taille de la population et taux d'hystérectomie (%)</u></p> <table border="1" data-bbox="186 1066 748 1335"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15-20 ans : 282 338</td> <td>négligeable</td> </tr> <tr> <td>21-34 ans : 708 514</td> <td>0,1 %</td> </tr> <tr> <td>35-44 ans : 550 358</td> <td>1 %</td> </tr> <tr> <td>45-54 ans : 625 471</td> <td>24 %</td> </tr> <tr> <td>55-64 ans : 494 928</td> <td>36 %</td> </tr> <tr> <td>65-69 ans : 172 495</td> <td>44 %</td> </tr> <tr> <td>70-74 ans : 143 317</td> <td>44 %</td> </tr> </tbody> </table>	N	%	15-20 ans : 282 338	négligeable	21-34 ans : 708 514	0,1 %	35-44 ans : 550 358	1 %	45-54 ans : 625 471	24 %	55-64 ans : 494 928	36 %	65-69 ans : 172 495	44 %	70-74 ans : 143 317	44 %	<p>Institut de la statistique du Québec pour la population cible par groupe d'âge</p> <p>ESCC de 2003 pour la proportion de femmes hystérectomies par groupe d'âge</p> <p>Estimation des volumes de tests chez les &lt; 20 ans et les &gt; 70 ans à partir des données du programme de la Colombie-Britannique /2)</p>
N	%																
15-20 ans : 282 338	négligeable																
21-34 ans : 708 514	0,1 %																
35-44 ans : 550 358	1 %																
45-54 ans : 625 471	24 %																
55-64 ans : 494 928	36 %																
65-69 ans : 172 495	44 %																
70-74 ans : 143 317	44 %																
<p>Taux de participation visé : 75 %</p>	<p>Postulé pour l'exercice, en tenant compte du taux global de participation obtenu par enquête au Canada (ESCC de 2003)</p>																
<p>Coût d'un examen cytologique : 15 \$ soit environ 13 \$ pour le test en cytologie et 1,80 \$ pour la pathologie (14,80 \$ arrondi)</p>	<p>Communication verbale Dr Laurent Delorme (DOSMT) et RAMQ pour le tarif de la pathologie.</p>																
<p>Coût de la visite médicale pour le prélèvement : 17 \$. En l'absence de données sur la répartition des tests fait par des omnipraticiens ou par des obstétriciens-gynécologues, le même tarif est appliqué à tous.</p>	<p>RAMQ, tarif de l'examen ordinaire, fait par un omnipraticien (ou 0,5 examen complet ou 0,25 examen complet majeur).</p>																

<sup>17</sup> Rapport annuel de 2007 du programme de dépistage disponible sur le site [http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/A6E3D1EC-93C4-4B66-A7E8-B025721184B2/29784/2007CCSP\\_Annual\\_Report1.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/A6E3D1EC-93C4-4B66-A7E8-B025721184B2/29784/2007CCSP_Annual_Report1.pdf).

## Résultats

### 1. Estimation du coût actuel des tests de dépistage (sur une base annuelle et excluant le suivi des cas anormaux)

**Tableau 1** *Situation actuelle*

Nombre d'examens de cytologie gynécologique (selon données du MSSS x 0,95)	Coût unitaire	Sous-total \$	Total \$
1 199 395	15 \$ pour la cytologie	17 990 925	38 380 640
	17 \$ pour la visite médicale	20 389 715	

### 2. Estimation du coût (sur une base annuelle et excluant le suivi des cas anormaux) pour passer à l'option proposée soit :

- Dépistage systématique offert aux femmes de 21-69 ans
- Exclusion des femmes hystérectomisées
- Participation attendue de 75 %
- Participation réduite des femmes de moins de 21 ans (n = 20 000) et de 70 ans et plus (n = 10 000)

**Tableau 2** *Situation proposée dans l'avis*

Nombre d'examens de cytologie gynécologique	Coût unitaire	Sous-total \$	Total \$
812 148	15 \$ pour la cytologie	12 180 713	25 985 522
	17 \$ pour la visite médicale	14 104 808	
Écart par rapport à la situation actuelle décrite au tableau 1			
- 387 347	15 \$ pour la cytologie	- 5 810 212	- 12 395 118
	17 \$ pour la visite médicale	- 6 284 907	

Ainsi, le passage à une approche organisée avec un intervalle de deux ans entre les examens permettrait de réduire le nombre d'examens de 387 347, tout en augmentant la participation à 75 % pour les femmes du groupe cible. Le taux de participation global estimé par enquête était de 71 % au Québec en 2003, mais il est probablement surestimé car il est basé sur des auto-déclarations.

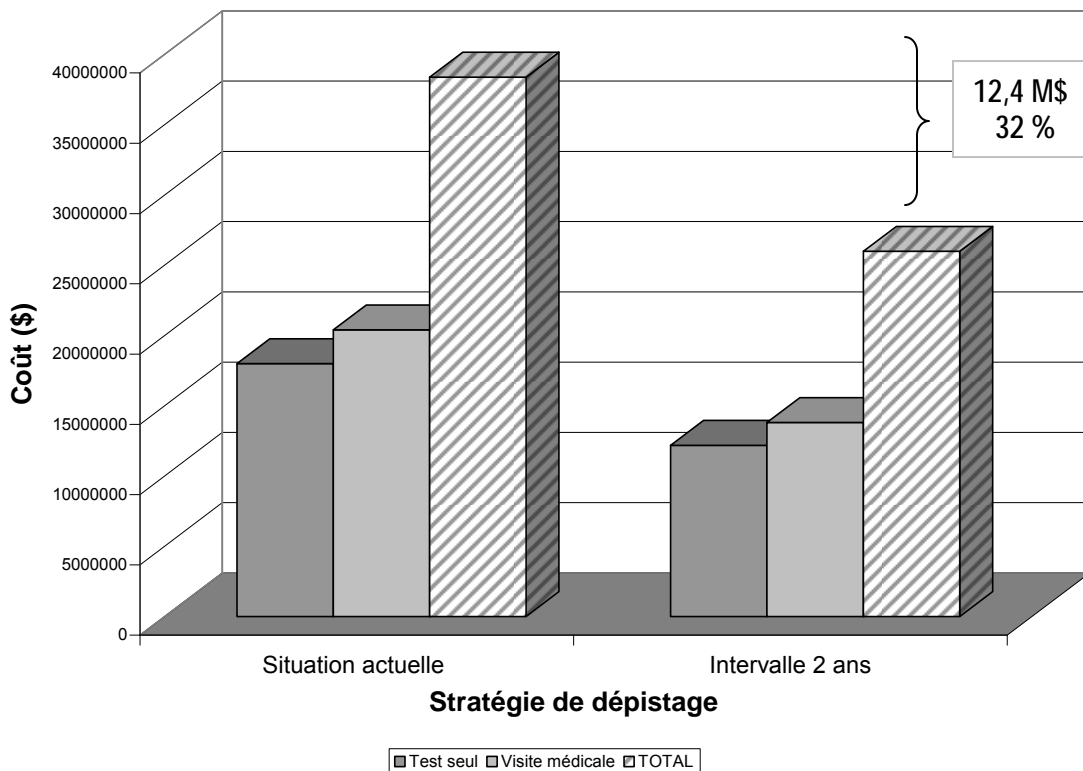
La différence de coût entre les deux approches est de 12 395 118 \$ par année, ou de 5 810 212 \$ si on ne considère que les tests, excluant les visites médicales. Il s'agit d'un écart de 32 %. On ignore quelle serait la proportion de femmes qui iraient passer un examen gynécologique annuel si le test Pap n'était plus recommandé à cette fréquence, et donc quelle serait l'économie réelle sur les visites médicales.

Une différence de cet ordre serait probablement suffisante pour couvrir les frais initiaux d'organisation du programme (système d'information, coordination, ...) et l'amélioration de la

participation à 75 % augmenterait le potentiel d'impact sur la réduction de l'incidence des cancers.

Le graphique suivant illustre les écarts exprimés en pourcentage entre les deux stratégies.

**Figure 1** *Écart des coûts entre la situation actuelle (opportuniste) et la situation proposée avec un intervalle de 2 ans*



### 3. Analyses de sensibilité

Une analyse de sensibilité a été faite en variant le taux de participation à 80 % ou en allongeant l'intervalle entre les tests (aux trois ans plutôt qu'aux deux ans). En effet, même si on adoptait une politique de dépistage aux deux ans, il est probable qu'une certaine proportion des femmes auraient leur examen entre deux et trois ans, à cause des délais pour obtenir un rendez-vous avec leur médecin. De plus, avec un système d'information en place pour réinviter les femmes ayant un test normal, un intervalle de trois ans pourrait être envisagé plus tard.

Le tableau suivant résume les coûts estimés de ces stratégies, comparativement aux deux situations précédentes.



**Tableau 3 Analyse de sensibilité**

Stratégie	Coût des tests (\$)	Coût des visites (\$)	Coût total (\$)
1 Dépistage opportuniste (actuel) Intervalle 1- 3 ans Participation $\leq$ 70 %	17 990 925	20 389 715	38 380 640
<b>Options évaluées</b>			
2 Dépistage organisé, 21-69 ans Intervalle de 2 ans Participation de 75 %	12 180 713	14 104 808	25 985 522
Écart entre 2 et 1 : 32 %	- 5 810 212	- 6 284 907	- 12 395 118
3 Dépistage organisé, 21-69 ans Intervalle de 2 ans Participation de 80 %	12 962 761	14 691 129	27 653 890
Écart entre 3 et 1 : 28 %	- 5 028 164	- 5 698 586	- 10 726 750
4 Dépistage organisé, 21-69 ans Intervalle de 3 ans Participation de 80 %	8 791 841	9 964 086	18 755 927
Écart entre 4 et 1 : 51 %	- 9 199 084	- 10 425 629	- 19 624 713

### Discussion

Ces données confirment qu'une approche organisée avec des normes de dépistage respectées (pour limiter le surdépistage) serait beaucoup plus efficace que l'approche actuelle, tout en ayant un plus grand impact sur la santé, puisqu'elle permettrait de rejoindre plus de femmes. Les économies potentielles seraient substantielles et permettraient largement de couvrir la mise en œuvre du programme.

Les calculs sont limités ici au coût des examens de dépistage. Il est possible que les estimés ci-dessus puissent varier légèrement si on incluait le suivi des cas anormaux. En effet, avec un dépistage moins fréquent, le taux de détection des anomalies pourrait augmenter et générer plus d'examen complémentaires. Par contre, le taux d'anomalies de type ASC-US et LSIL étant plus élevé chez les jeunes femmes que chez les femmes plus âgées, le fait de retarder le dépistage à 21 ans pour la majorité des femmes, pourrait globalement faire baisser le nombre de colposcopies requises, sans impact négatif sur la santé, puisque la majorité de ces lésions sont amenées à disparaître spontanément sans traitement. Dans l'étude d'Insinga *et al.* (2004), mentionnée à la section 4.4 de l'avis sur l'optimisation du dépistage, les coûts du dépistage initial représentaient une part beaucoup plus importante du fardeau économique global de la lutte contre le cancer du col utérin (63 %) que ceux du suivi des cas anormaux, qui n'en représentaient que 17 %, le reste étant réparti entre ceux des traitements et ceux attribués au suivi des faux positifs.

L'impact d'ajouter le test VPH pour le tri des lésions ASC-US a fait l'objet de plusieurs analyses économiques, dont une étude réalisée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies en santé (Krahn *et al.*, 2008) et documentée à la section 5.3.2.2. du rapport principal. L'impact potentiel de changer le test de dépistage pour un autre test a aussi été discuté dans la même section.



