LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de la Santé

Direction de la santé

Plan Cancer Lux

Plan National Cancer Luxembourg 2014-2018

Directives pour la Prévention et le Dépistage du Cancer du Col de l'Utérus

Conduites à tenir en cas de dysplasies

Version 2017-10-05

Validées par la Plateforme Nationale Cancer le 15 novembre 2017

Approuvé par Mme la Ministre de la Santé

Le :

Signature :

Remerciements

Les membres du groupe de travail et toutes les personnes qui ont contribué directement ou indirectement à la production du présent rapport sont remerciés pour leurs apports dans la discussion, pour leur investissement dans la recherche d'éléments objectifs pour soutenir les propositions, et pour leur relecture attentive. Ce rapport n'aurait pas vu le jour sans leur engagement.

Composition du groupe de travail

NOM	Prénom	Organisme
BARTHEL	Nadine	Association Luxembourgeoise des Sages Femmes
Dr BERTHET	Françoise	Direction de la Santé, Division de la Médecine Curative, Médecin chef de division
Dr CONZEMIUS	Anik	Médecin spécialiste en gynécologie-obstétrique, Membre déléguée de la Plateforme Nationale Cancer
Dr DE REKENEIRE	Nathalie	Direction de la Santé, Service d'Epidémiologie et Statistiques, Médecin chef de service
Dr DILLENBOURG	Claire	Direction de la Santé, Division de la Médecine Préventive, Centre de Dépistage des Cancers, Médecin chef de service
Dr DUSCHINGER	Pit	Médecin spécialiste en gynécologie-obstétrique, Société Luxembourgeoise de Gynécologie-Obstétrique
Dr FISCHER	Marc	Laboratoire National de Santé, Laboratoire de cytologie, Chef de service
Dr KUTTEN-SCHMITZ	Danièle	Médecin généraliste, Cercle des Médecins Généralistes
Dr LEMMER	Robert	Médecin spécialiste en gynécologie-obstétrique, Société Luxembourgeoise de Gynécologie-Obstétrique
Dr MARCHAND	Brigitte	Médecin directeur, Planning Familial
Dr POGGI	Paula	Direction de la Santé, Division de la Médecine Curative, Médecin chef de service (jusqu'en mai 2016, puis remplacée par le Dr Nathalie De Rekeneire)
Dr ROLLAND-PORTAL	Isabelle	Cellule d'Expertise Médicale dans son rôle de conseil du Conseil Scientifique
SCHARPANTGEN	Astrid	Direction de la Santé, Programmes de dépistage
VON LAUFENBERG	Kristel	Association Luxembourgeoise des Sages Femmes
LAIR*	Marie-Lise	Coordination Plan National Cancer (jusqu'en décembre 2016, puis remplacée par Francesca Poloni)
POLONI**	Francesca	Coordination Plan National Cancer

** auteur, ** co-auteur*

Experts consultés :

- Professeur Marc Arbyn, MD, PhD, MSc, Scientific Institute of Public Health, Belgique;
- Professeur John-Paul Bogers, MD, PhD, MPH, Université d'Anvers, Belgique.

Sommaire

Sommaire p 4
Glossaire p 5
Résumé p 6
Préambule p 7

Partie 1 : Cadre de référence p 8

1. Pathogénicité du cancer du col de l'utérus p 9
2. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus p 9
3. Facteurs de risque du cancer du col de l'utérus p 15
4. Prévention du cancer du col de l'utérus p 16
5. Situation du dépistage du cancer du col de l'utérus en Europe p 16
6. Situation du dépistage et de suivi du cancer du col de l'utérus au Luxembourg p 19
7. Méthode de dépistage du cancer du col de l'utérus p 23
8. Analyse SWOT du dépistage du cancer du col de l'utérus au Luxembourg p 25

Partie 2 : Prévention du cancer du col de l'utérus p 26

9. Promouvoir la vaccination contre le HPV P 27
10. Modalités de vaccination contre le HPV p 27
11. Suivi épidémiologique de la vaccination contre le HPV p 27

Conclusions sur les parties 1 et 2 p 30

Partie 3 : Directives pour le dépistage du cancer du col de l'utérus p 32

12. Objectifs du dépistage et de la prévention du cancer du col de l'utérus p 33
13. Population cible du dépistage du cancer du col de l'utérus p 33
14. Méthode de dépistage du cancer du col de l'utérus p 33
15. Directive de dépistage du cancer du col de l'utérus p 36
16. Procédures de suivi CYTO/HPV selon les anomalies détectées p 37
17. Modèle d'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus p 39
18. Suivi dans le cadre du dépistage du CCU p 42
19. Gouvernance du dépistage du cancer du col de l'utérus p 42
20. Evaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus p 42
21. Assurance qualité du dépistage p 43
22. Impacts légaux et conventionnels P 43
23. Financement du dépistage du cancer du col de l'utérus p 43
24. Phases de déploiement du dépistage du cancer du col de l'utérus p 44

Partie 4 : Conduites à tenir pour la prise en charge des lésions détectées lors du dépistage du CCU p 45

25. Recommandations de bonne pratique pour la gestion des lésions pré-cancéreuses p 46
26. Organisation après détection d'un CCU lors du dépistage p 46
27. Bibliographie p 47
28. Annexes p 48

Glossaire

Acronyme	**Définition**
CHdN	Centre Hospitalier du Nord
CHEM	Centre Hospitalier Emile Mayrisch
CHL	Centre Hospitalier de Luxembourg
CMSS	Contrôle Médical de la Sécurité Sociale
CNS	Caisse Nationale de Santé
CSDS	Conseil Scientifique du Domaine de la Santé
DCCU	Dépistage du Cancer du Col de l'Utérus
DDCCU	Directives de Dépistage du Cancer du Col de l'Utérus
DSP	Dossier de Soins Partagés
FHL	Fédération des Hôpitaux Luxembourgeois
HPV	Human Papilloma Virus
HRS	Hôpitaux Robert Schuman
LNS	Laboratoire National de Santé
MG	Médecin Généraliste
MH	Médecin Hospitalier

Résumé

Dans le cadre du Plan Cancer 2014-2018, et plus particulièrement dans le contexte de la mesure 4.2, le groupe de travail a élaboré des directives nationales relatives au dépistage du cancer du col de l'utérus (CCU) ainsi que sur les procédures pour le suivi selon les anomalies détectées. Cela a été réalisé en tenant compte des référentiels européens ainsi que de la pratique clinique courante au Luxembourg.

L'incidence du CCU est à la 12ème place des tumeurs solides chez la femme, avec une 20aine de cas annuels enregistrés au Luxembourg et 7-8 décès par an. Dans 90% des cas, le CCU se développe à partir d'une lésion secondaire à une infection par le Human Papilloma Virus (HPV). Les génotypes HPV les plus cancérigènes sont les types 16 et 18. L'infection par HPV est fréquente avant 30 ans. En général l'infection HPV guérit spontanément sans laisser de séquelles, ou peut être prévenue grâce à la vaccination contre les types les plus oncogènes. Au Luxembourg un programme de vaccination contre le HPV est offert aux jeunes filles âgées de 11 à 13 ans.

Selon l'étude European Health Interview Survey (EHIS), à laquelle le Luxembourg a participé en 2014, 83.6% des femmes âgées de 20 à 69 ans déclarent avoir eu un frottis du col de l'utérus dans les 3 dernières années. Ce taux est largement supérieur au taux moyen de l'UE (70.8%).
En considérant l'incidence et la mortalité annuelle faibles du CCU, le taux élevé de couverture de ce dépistage (83.6% autodéclaré) et le programme de vaccination contre le HPV pour les jeunes filles déjà en place au Luxembourg, le groupe de travail préconise, dans un premier temps, de ne pas mettre en place un programme organisé de dépistage du CCU, mais de continuer le dépistage individuel, en suivant les directives nationales. Il souligne aussi l'importance de sensibiliser les femmes non suivies actuellement.

Selon les directives nationales proposées, la population ciblée pour le dépistage n'inclut que les femmes de 25 à 69 ans révolus. La méthode d'analyse proposée pour toutes les femmes du groupe cible consiste en un Co-testing, c'est-à-dire la réalisation d'un frottis cervical en milieu liquide qui sera combiné à un test HPV sur le même échantillon. En cas de positivité du test HPV, un génotypage partiel pour les types 16 et 18 (étant les plus agressifs et responsables de 75% des CCU) sera réalisé. L'intervalle entre 2 tests de dépistage est de 3 ans.

Ces directives précisent le processus partant du prélèvement (frottis) par le médecin au résultat de l'examen, adressé au(x) médecin(s) concerné(s) (médecin généraliste et/ou gynécologue référent) et à la personne elle-même, ainsi que le soutien du personnel soignant, en particulier les sages-femmes. Le dépistage précoce du CCU sera organisé avec les médecins spécialistes en gynécologie ainsi qu'avec les médecins généralistes pour pouvoir maintenir un taux de 80 % de participation de la population concernée.
Une campagne d'information nationale sur le dépistage du CCU, en différentes langues, doit être réalisée sur plusieurs supports médiatiques.

Préambule

Le premier Plan National Cancer (PNC-Lux 2014-2018) au Luxembourg a été publié le 2 septembre 2014 par Mme la Ministre de la Santé après approbation du Conseil de Gouvernement le 18 juillet 2014.
Ce plan s'étale sur la période 2014-2018. Il est composé de 10 axes, 30 mesures et 73 actions.

L'axe 4 relatif au dépistage précoce du cancer a pour ambition d'augmenter la survie des personnes atteintes du cancer et de diminuer la lourdeur et le coût des traitements, en élargissant le champ du dépistage du cancer, en en améliorant la performance notamment en soutenant la participation des populations à risque ou non participantes, et en informant la population sur les méthodes de détection du cancer conformes aux acquis de la science.

Dans ce cadre, la mesure 4.2 prévoit « *d'offrir un dépistage précoce du cancer du col de l'utérus basé sur les recommandations européennes et de confirmer un taux de participation minimum de 80 % pour le groupe cible en 2018* ».

L'action 4.2.1 consiste à « *Rédiger et publier les directives relatives au dépistage du cancer du col de l'utérus, comprenant aussi l'information de la population cible, le suivi des femmes, l'évaluation du programme, en intégrant des actions spécifiques pour toucher les populations non participantes au dépistage du cancer du col de l'utérus* ».

Considérant d'une part, qu'il est possible de détecter précocement les lésions précancéreuses du col de l'utérus et de les traiter afin d'éviter leur évolution maligne, et que plus une tumeur maligne du col utérin est diagnostiquée tôt plus elle a de chances d'être guérie avec un traitement moins lourd pour la femme et moins coûteux pour la société,
Considérant d'autre part, que le dépistage individuel actuel au Luxembourg ne permet pas d'atteindre toutes les femmes, et que de ce fait des groupes de femmes ne participent pas au dépistage, il est apparu nécessaire de reconsidérer le modèle actuel afin de capitaliser sur les acquis tout en orientant vers de nouveaux objectifs.
La question de l'affectation équitable des moyens disponibles au plus grand nombre de femmes tout en garantissant la qualité du dépistage du cancer du col de l'utérus a guidé la rédaction de ces directives nationales.

Partie 1 :

Cadre de référence

1. Pathogénicité du Cancer du Col de l'Utérus

Un cancer du col utérin (CCU) est, dans 90 % des cas, un cancer secondaire à la transformation maligne d'une lésion due à l'infection des tissus du col de l'utérus par un ou plusieurs papillomavirus humains (HPV). Environ 10 % des CCU ne sont pas d'origine virale ou liés à la présence d'un HPV connu.
Plusieurs HPV ont été identifiés comme étant cancérigènes. 14 génotypes sont définis « à haut risque », mais les génotypes les plus oncogènes et fréquemment mis en cause par les études de suivi viral sont les types 16 et 18. Les génotypes 16 et 18, fortement oncogènes, génèrent des lésions de haut grade. Ces deux génotypes sont responsables d'environ 70 % des CCU.
L'infection génitale par HPV est une infection sexuellement transmissible, virale, fréquente en population générale avant 30 ans. **Elle est asymptomatique et régresse spontanément pour disparaître dans 80 % à 90 % des cas, sans laisser de lésions.** Mais si le virus persiste dans les cellules du tissu du col utérin, il peut soit entrer dans une phase de latence pendant laquelle les tissus restent normaux, soit entraîner l'apparition d'une lésion d'abord bénigne qui pourra continuer à évoluer vers une lésion cancéreuse. Le CCU est précédé pendant 5 à 10 ans d'une lésion précancéreuse dépistable par frottis.

2. Epidémiologie du Cancer du Col de l'Utérus

2.1 Au niveau mondial

Au niveau de la population mondiale, le CCU est le 4ème cancer le plus fréquent chez la femme, avec 528.000 nouveaux cas estimés dans le monde en 2012 (Globocan 2012, IARC), dont 85 % sont retrouvés dans les pays les moins développés. Il arrive à la 2ème ou 3ème place des cancers dans les pays en voie de développement (Globocan 2012, IARC).
La même année, 266.000 décès ont été attribués au CCU dans le monde, ce qui représentait 7,5 % des décès chez la femme.
L'incidence du cancer de col de l'utérus comme sa mortalité sont inégalement réparties au niveau mondial. Chaque année en Afrique subsaharienne, le cancer du col est diagnostiqué chez 34,8 femmes sur 100.000, et 22,5 sur 100.000 meurent de cette maladie. Ces chiffres sont à comparer à une incidence (standardisée pour l'âge) de 6,6 / 100.000 diagnostics et 2,6 décès pour 100.000 femmes en Amérique du Nord. Ces différences majeures peuvent s'expliquer par les manques d'accès à un dépistage efficace et à des services de détection précoce et de traitement. (*Globocan 2012, IARC*)[1].

2.2 Au niveau européen

En 2012, dans l'Union Européenne (UE-28), l'incidence était de 9.6/100.000 (incidence standardisée pour l'âge). La prévalence à 5 ans était de 52,2 pour 100.000. La mortalité était de 2.8/100.000 (*Globocan 2012, IARC).*

2.3 Au niveau du Luxembourg

Les données épidémiologiques disponibles pour le Luxembourg sont issues du Registre Morphologique des Tumeurs du Laboratoire National de Santé depuis 1980 et du Registre des Décès de la Direction de la Santé depuis 1998. Il y a environ 20 nouveaux cas de cancers invasifs du col de l'utérus en moyenne par année au Luxembourg, depuis 10 ans. Le nombre de décès par 100.000 était de 3,5 pour la période de 2005 à 2009 et de 2,7 pour la période de 2010 à 2013.

[1] Globocan 2012, IARC- Incidence et mortalité : taux standardisés sur l'âge, population mondiale

L'incidence du cancer du col de l'utérus invasif se situe au Luxembourg à la 12ème place parmi les tumeurs solides chez la femme.

L'âge d'apparition de ce cancer se situe aux alentours de 40 ans en 2013.

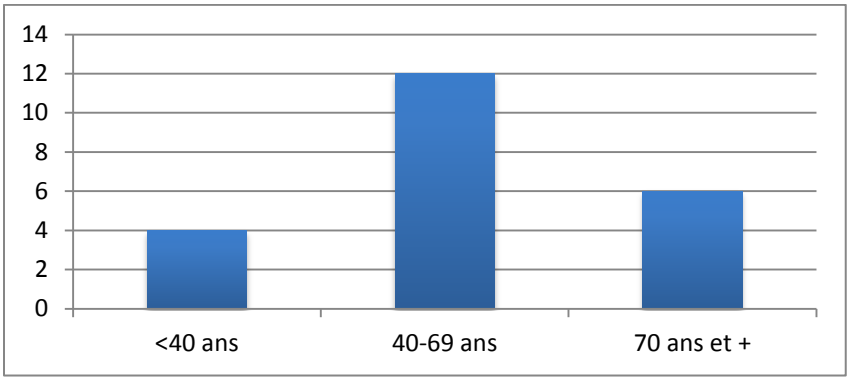


Fig.1 : Cas incidents du cancer du col utérin (C53), en 2013, selon l'âge, au Luxembourg
Source : Registre morphologique des tumeurs du Laboratoire National de Santé

L'incidence du cancer du col utérin ne cesse de diminuer depuis les années 1980.
En raison des faibles effectifs, une variation de tendance annuelle de la mortalité est difficile à interpréter. Entre 1980 et 2012, 77 femmes sont décédées d'un CCU, dont certaines avant 35 ans.

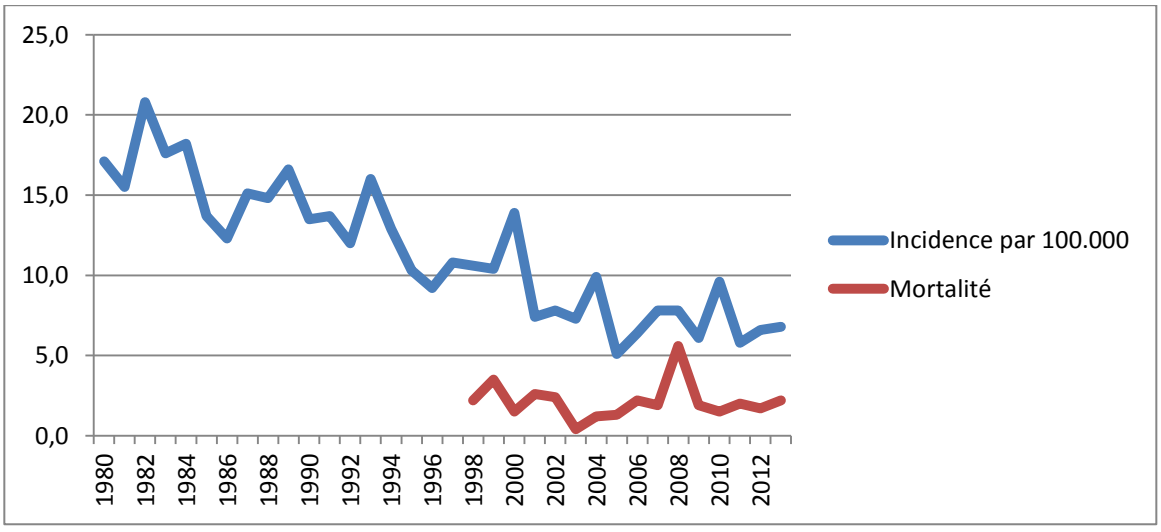


Fig.2 : Taux d'incidence et de mortalité standardisés selon la population européenne, par année de 1980 à 2013, du cancer du col utérin (C53) au Luxembourg
Source : Registre morphologique des tumeurs, Laboratoire National de Santé

Taux Incidence standardisé sur la population européenne	Taux Incidence standardisé sur la population mondiale	Cas Incidents	Taux brut /100.000 résidents
6,8	5,3	22	8,0

Tab.1 : Cancers du col utérin (C53) en 2013 au Luxembourg
Source : Registre morphologique des tumeurs, Laboratoire National de Santé

Localisation	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total 2005-2014
Tumeurs malignes du col de l'utérus (C53)	4	6	7	18	7	7	6	6	8	8	77

Tab.2: Evolution du nombre de décès par tumeurs malignes du col de l'utérus de 2005 à 2014 au Luxembourg
Source : Registre des décès, Direction de la Santé

En 2013, au Luxembourg, la répartition morphologique des nouveaux cas de cancers du col utérin était la suivante :

Type	n	%
Carcinome squameux épidermoïde	14	63,7
Adénocarcinome	7	31,8
Autre carcinome spécifié	1	4,5
Total	22	100 %

Tab.3 : Répartition des cancers du col utérin en 2013 au Luxembourg, par type morphologique
Source : Registre morphologique des tumeurs, Laboratoire National de Santé (LNS)

Sur 110.985 frottis cervicaux analysés en 2015 au Laboratoire National de santé chez les femmes résidentes et non résidentes, dans le service de cytologie, 6.380 (5,75%) cas de lésions tous grades confondus ont été recensés.

La répartition de ces lésions était la suivante :

	Type de lésion	%
Lésions malpighiennes	ASC-US[2]	1,80
	LSIL[3]	2,94
	HSIL[4]	0,57
Lésions glandulaires	AGC[5]	0,15
Autres lésions	Autres types	0,29
	Absence de lésion (frottis dit normal)	94,25
	Total	**100**

Tab.4 : Résultats des examens cytologiques du col de l'utérus, en 2015, analysés au LNS (n= 6.380)
Source : Service de cytologie, Laboratoire National de Santé

Note : définition des descriptions cytologiques :

Les lésions LSIL sont des lésions de l'épithélium malpighien du col de l'utérus de bas grade. Elles correspondent, en général en histologie, à des néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN 1[6], les cellules anormales affectant environ 1/3 de l'épithélium. La plupart des lésions de bas grade régressent ou n'évoluent pas vers des lésions de haut grade.
Les lésions HSIL sont des lésions de l'épithélium malpighien du col de l'utérus de haut grade. Elles correspondent, en général en histologie, à des néoplasies cervicales intra-épithéliales CIN 2 (les cellules anormales affectent les 2/3 de l'épithélium) ou CIN 3 (les cellules anormales affectent la totalité de l'épithélium). Les lésions de haut grade ont une plus forte probabilité d'évolution vers un cancer invasif du col utérin (Ostor, 1993).
Les lésions ASC-US sont des lésions de l'épithélium malpighien du col de l'utérus de signification indéterminée. Les cellules squameuses retrouvées lors du frottis sont atypiques de signification indéterminée. Elles pourront disparaître sans nécessiter de traitement ou empirer. Certaines de ces lésions sont classées ASC-H car leur aspect ne permet pas d'exclure une évolution vers une lésion plus grave HSIL.
Les lésions AGC sont des lésions atypiques des cellules glandulaires pouvant être d'origine endométriales (AGC-EM), endocervicales (AGC-EC) ou non spécifiées (Not Otherwise Specified AGC-NOS), en faveur d'une néoplasie (AGC-Favor Neoplasic). Il n'existe pas dans ces lésions des hauts grades et des bas grades.

2 ASC-US : Atypical Squamous Cells - Undetermined Significance
3 LSIL : Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion
4 HSIL : High-grade Squamous Intraepithelial Lesion
5 AGC : Atypical Glandular Cell
6 CIN : Cervical intraepithelial Neoplasia

Les résultats anatomopathologiques sur les prélèvements du col de l'utérus (biopsies) étaient distribués comme suit :

Année	Dysplasie Légère	Dysplasie Modérée	Dysplasie Sévère	Autres	Carcinome Epidermoïde in situ	Carcinome Epidermoïde	Adénocarcinome in situ	Adénocarcinome	Total
2012	219	89	208	1	132	27	8	9	693
2013	137	61	106	4	107	18	3	8	444
2014	201	124	296	7	135	14	3	11	791
2015	336	149	486	7	114	29	11	12	1144

Tab.5 : Anatomopathologie des prélèvements du col de l'utérus (biopsies) par année
Source : Registre morphologique des tumeurs, Laboratoire National de Santé
Note : un prélèvement n'est pas égal à une personne. Une personne peut avoir eu plusieurs prélèvements, avec un résultat différent pour chacun des prélèvements.

Le tableau suivant présente la classification morphologique des lésions présentes suivant le type de prélèvement (biopsie):

		Dysplasie légère	*Dysplasie modérée*	*Dysplasie sévère*	*Cancer in situ*	*Cancer invasif*	*Total*
Biopsie du col de l'utérus	*Âge*						
	<20	9	1	1	0	0	11
	20-39	381	112	133	58	5	689
	40-59	145	32	50	22	19	268
	60+	5	3	2	3	17	30
	Sous-total	540	148	186	83	41	998
Conisation	*Âge*						
	<20	3	1	1	1	0	6
	20-39	62	70	332	201	10	675
	40-59	55	35	140	67	7	304
	60+	4	3	6	3	1	17
	Sous-total	124	109	479	272	18	1002
Pièce opératoire	*Âge*						
	<20	0	0	0	0	0	0
	20-39	5	0	10	10	9	34
	40-59	12	10	19	14	18	73
	60+	2	2	1	5	15	25
	Sous-total	19	12	30	29	42	132

Tab. 6 : Distribution de la morphologie des lésions trouvées entre 2012 et 2015 selon le type de prélèvement
Source : Registre Morphologique des Tumeurs, Laboratoire National de Santé

Il est constaté que des conisations et des interventions chirurgicales ont été réalisées chez des femmes porteuses de dysplasies légères ou modérées, y compris chez de jeunes femmes en âge de procréer.

L'examen année par année des résultats anatomopathologiques des conisations permet de constater que cette pratique est retrouvée de 2012 à 2015:

	Dysplasie légère	Dysplasie modérée	Dysplasie sévère	Cancer in situ	Cancer invasif	*Total*
Année						
2012	52	32	103	75	2	*264*
2013	21	12	39	55	3	*130*
2014	14	23	118	69	3	*227*
2015	37	42	219	73	10	*381*[7]
Total	*124*	*109*	*479*	*272*	*18*	*1.002*

Tab. 7 : Distribution de la morphologie des lésions présentes sur la pièce de conisation et d'amputation du col entre 2012 et 2015
Source : Registre Morphologique des Tumeurs, Laboratoire National de Santé

Quelques chiffres à retenir :
Au Luxembourg, nous avions :
- 153.873 femmes résidentes âgées entre 30 et 69 ans au 1-1-2015,
- une 20aine de cas incidents annuels depuis 10 années,
- l'incidence du CCU est à la 12ème place des tumeurs solides chez la femme,
- peu de CCU détectés avant 40 ans,
- 7 à 8 décès annuels environ,
- 110.985 frottis analysés en 2015 par le LNS (résidentes et non résidentes)
- 6.080 lésions de tout grade retrouvées en 2015, soit 5,75 % des frottis réalisés au LNS
- répartition des types de lésions en 2015 : 1,80 % ASC-US, 2,94% LSIL, 0,15 % AGC, 0,57 % HSIL.

3. Facteurs de risque du Cancer du Col de l'Utérus

Les génotypes du virus HPV les plus à risque d'évolution cancérigène sont les sous-types 16 et 18.
Au Luxembourg, selon les données du service de cytologie du Laboratoire National de Santé, 70 % des tests HPV réalisés sont négatifs pour HPV ; parmi les 30 % de tests positifs, 22.41 % sont typés HPV 16, 7.84 % sont typés HPV 18 et 45 réunis, 1.2% sont typés 18/18/45 réunis (données sur 6380 tests réalisés en 2015).
La persistance d'une infection par des HPV à haut risque oncogène peut engendrer l'apparition de lésions précancéreuses et leur évolution vers un cancer sur une période de 5 à 20 ans[8].

[7] L'accroissement du nombre de lésions à partir de 2015 est à mettre en lien avec le changement de technique (passage au frottis en milieu liquide.

Chez les femmes ayant un système immunitaire normal, un CCU met 15 à 20 ans à se développer. Par contre, si le système immunitaire est déficient comme dans le cas d'une infection à VIH non traitée, l'évolution vers un cancer peut se faire en 5 à 10 ans (*OMS, aide-mémoire n° 380, mars 2015*).

4. Prévention du cancer du col de l'utérus

La prévention du CCU repose sur deux méthodes :

- **Prévention primaire : la vaccination contre le HPV** pour éviter une infection responsable d'environ 70 % des CCU. Cependant:
  - la vaccination proposée au Luxembourg dans le cadre du programme de vaccination de la jeune fille de 11 à 13 ans protège uniquement contre les infections à HPV 16 et 18 (vaccin bivalent)
  - 30 % environ des cancers invasifs d'origine infectieuse sont dus à d'autres souches. Actuellement au Luxembourg il existe d'autres vaccins disponibles (quadrivalent et nonavalent), mais qui ne sont pour l'instant pas pris en charge par la CNS.
- **Prévention secondaire : le dépistage** permet de détecter des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses, et de les traiter à un stade le plus précoce possible.

5. Situation du dépistage du cancer du col de l'utérus en Europe

En 2003, le conseil de l'Union Européenne a émis une première recommandation[9] en faveur du dépistage organisé pour des cancers ciblés dont le cancer du col de l'utérus, accompagnée de la publication de lignes directrices pour la qualité du dépistage. Celles concernant le CCU ont été publiées en 1993, puis actualisées en 2008[10] et en 2015[11].

Une revue de l'état de la situation en 2013 en matière de programmes de dépistage des cancers en Europe[12] a mis en évidence que 14 pays européens avaient un programme de dépistage organisé national et 7 pays avec des programmes régionaux.
Certains pays ont implémenté ce dépistage depuis plus de 20 ans, tels que le Danemark, la Finlande, l'Islande, la Norvège, les Pays-Bas, le Royaume Uni et la Suède.
Plusieurs pays ont mis en place des programmes organisés au niveau national : Estonie, Hongrie, Lituanie, Pologne, Slovénie, Serbie.

---

8 Centre national de référence des Papillomavirus humains, Institut Pasteur. http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/info-hpv

9 Arbyn M., Van Oyen H, Lynge E., Micksche M., faivre J., Jordan J, European Commission's proposal for a Council recommendation on cancer screening. BMJ.2003 ; 327(7409) :289-90

10 Arbyn M., Anttila A., Jordan J., Ronco G, Schenk U., Segnan N et al. (eds). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. Lyon : International Agency for Research on Cancer ; 2008

11 Arbyn M., Anttila A., De Vuyst H., Dillner J., Dillner L., Franceschi S., Patnick J., Ronco G. , Segnan N., Suonio E., Törnberg S., Von Karsa L. European gudielines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition-Supplements ; Lyon : International Agency for Research on Cancer ; 2015

12 Garnier A., Brindel P. Les programmes de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en Europe : état des lieux en 2013. BEH N° 13-14-15, 20 mai 2014 Pathologie cervico-utérine : dépistage et surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses

Par contre, certains pays, n'avaient des programmes de dépistage organisé du CCU qu'au niveau régional, avec la coexistence d'un dépistage individuel. C'est le cas de l'Autriche, de la Belgique, de l'Espagne, de la France, de l'Italie ou du Portugal.
Dans les autres pays européens, tels que le Luxembourg, l'Allemagne, la Suisse, Malte ou Chypre, il n'y a pas de dépistage organisé du CCU. Le dépistage individuel à l'initiative des médecins est pratiqué.

Programmes de dépistage organisé (DO) du cancer du col de l'utérus couvrant l'ensemble du territoire national dans les pays d'Europe en 2013

Pays	Incidence [a]	Niveau d'organisation [b]	Années de démarrage [c]	Tranche d'âge en années (protocole en cours)	Intervalle en années (protocole en cours)	Taux de couverture	Prise en charge financière	Préleveurs
Danemark	10,6	Régional	1962*/1996/2007	23-65	3 (5 après 50 ans)	69%	Totale	Médecins généralistes
Estonie	19,9	National	2003*/2006	30-59	5	13%	NC [d]	Sages-femmes
Finlande	4,3	National	1963	30-60	5	71%	Totale	Sages-femmes
Hongrie	18,0	Régional	2004	25-64	3	30%	NC	Gynécologues
Irlande	13,6	National	2000*/2008	25-60	3 (5 après 45 ans)	65%	NC	Médecins généralistes
Islande	7,9	National	1964	20-69		80%	Partielle	NC
Lituanie	26,1	National	1993/2008	25-60	3	53%	Totale	Médecins généralistes
Norvège	9,8	Régional	1959/1992	25-69	3	75%	Totale depuis 2005	NC
Pays-Bas	6,8	National	1980/1996	30-60	5	77%	Totale	Médecins généralistes
Pologne	12,2	Régional	2007/2009	25-59	3	24%	Totale	Gynécologues
Royaume-Uni	7,1	Régional	1964*/1988/2003	25-64	3 (5 après 50 ans)	79%	Totale	Médecins généralistes
Slovénie	10,5	National	2003	20-64	3	68%	NC	Gynécologues
Serbie	23,8	National	2008	25-69	3	20%	NC	Gynécologues
Suède	7,4	Régional	1967*/1977	23-60	3 (5 après 51 ans)	79%	Variable	Sages-femmes

[a] Taux standardisé pour la population mondiale, taux pour 100 000 femmes. Source : Globocan 2012 http://globocan.iarc.fr
[b] Définit le niveau de pilotage et d'organisation, soit centralisé pour tout le pays, soit piloté à une échelle régionale.
[c] Sont indiquées l'année de premier démarrage du programme de DO, puis l'année de la nationalisation du programme, enfin l'année de la dernière modification de protocole.
[d] NC : Non communiqué.
* Régional seulement.

Tab 8 : Programmes de dépistage organisé du CCU au niveau national, en Europe en 2013
Source : BEH N° 13-14-15. 20 mai 2014 Pathologie cervico-utérine : dépistage et surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses

Programmes régionaux de dépistage organisé (DO) du cancer du col de l'utérus dans les pays d'Europe en 2013

Pays	Incidence [a]	Années de démarrage	Tranche d'âge en années (protocole en cours)	Intervalle (années)	Population ciblée par le DO [b]	Taux de couverture	Prise en charge	Préleveurs
Autriche	5,8	1970	NC [c]	1	4%	NC	NC	Gynécologues
Belgique	8,6	1993	25-64	3	58%	70%		Gynécologues
Espagne	7,8	1990	25-65	3	NC	NC	Totale	Gynécologues, sages-femmes
France	6,8	1991-1994/2010	25-65	3	13%	71%	Variable	Gynécologues, médecins généra-listes, sages-femmes
Italie	6,7	1982/1998	25-64	3	72%	Variable selon les provinces (>59%)	Totale	Gynécologues
Portugal	9,0	1990/2009	25-64	3	19%	58%	Totale	Médecins généralistes
Roumanie	28,6	2002	25-64	5	21%	16%	NC	Médecins généralistes

[a] Taux standardisé pour la population mondiale, taux pour 100 000 femmes. Source : Globocan 2012 http://globocan.iarc.fr
[b] Fraction de la population cible du pays concernée par les programmes locaux de DO.
[c] NC : Non communiqué.

Tab 9 : Programmes de dépistage organisé du CCU au niveau régional, en Europe en 2013
Source : BEH N° 13-14-15. 20 mai 2014 Pathologie cervico-utérine : dépistage et surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses

La plupart des pays en 2013 réalisaient dans le cadre de leur programme de dépistage organisé un frottis du col utérin en couche mince. Deux pays (la Finlande et les Pays-Bas) ont décidé de faire évoluer leur programme de dépistage en s'orientant vers un dépistage HPV pour la population de 35 à 65 ans.

Les professionnels impliqués dans les programmes de dépistage organisé sont principalement les médecins généralistes, les sages-femmes et/ou les infirmières, et les médecins spécialistes en gynécologie. Ces derniers sont les premiers préleveurs dans le cadre du dépistage individuel lorsque les pays n'ont pas de programme organisé.

Les taux de couverture des programmes de dépistage sont extrêmement variables d'un pays à l'autre. Alors que les recommandations européennes fixent le taux à atteindre à 80 % de la population cible, les programmes nationaux les plus anciens ont les meilleurs taux de participation proches de 80 % pour la Suède, l'Islande, et le Royaume Uni. Pour augmenter la participation, l'utilisation de la lettre de relance est courante. Certains pays ont développé l'envoi à domicile d'un kit d'auto-prélèvement permettant la recherche des HPV oncogènes. Au Royaume Uni, le taux de participation a été augmenté en versant des primes aux médecins traitants lorsque leur patientèle atteignait le taux de participation requis.

Ces programmes de dépistage du CCU s'adressent à une population de femmes âgées entre 20 et 69 ans, la plupart des pays ne démarrant leur programme qu'à 25 ans et s'arrêtant à 65 ans.

L'intervalle entre deux frottis varie selon le pays entre 3 et 5 ans.
Le système de classification des anomalies cytologiques le plus couramment utilisé en Europe en 2013 était le système de Bethesda.

De manière générale, il faut noter une grande disparité, en 2013, en matière de dépistage du CCU en Europe.

6. Situation du dépistage et du suivi du cancer du col de l'utérus au Luxembourg

Il n'y a pas, au Luxembourg, de programme de dépistage organisé du CCU mis en place par l'autorité sanitaire, ni de recommandations de dépistage et de prise en charge post-dépistage, publiées par le Conseil Scientifique du Domaine de la Santé.
Le dépistage du CCU au Luxembourg est actuellement un dépistage individuel, réalisé en grande majorité par les médecins spécialistes en gynécologie-obstétrique.

Nombre et répartition des frottis cervicaux	**2013**	**2014**
Gynécologues-obstétriciens	91.023 *(93,13%)*	93.243 **(93,63%)**
Généralistes *(dont certains médecins du Planning Familial)*	1.695 *(1,74%)*	1.598 *(1,60%)*
Médecins autres	5.015 *(5,13%)*	4.751 *(4,77%)*
Total	**97.733** *(100%)*	**99.592** *(100%)*

Tab.10 : Evolution des nombres et taux des frottis du col de l'utérus réalisés au Luxembourg de 2013 à 2014, suivant la spécialité du médecin ayant fait le prélèvement
Source : Caisse Nationale de Santé

Le frottis cervical est réalisé lors d'une visite de contrôle souvent annuelle chez le médecin gynécologue.

Tranches d'âge	2013	2014
Moins de 25 ans	10.761	10.479
25-29 ans	9.979	10.111
30-39 ans	23.251	23.695
40-49 ans	23.178	23.348
50-59 ans	17.329	18.100
60-69 ans	9.063	9.608
70 ans et +	4.172	4.251
Total	**97.733**	**99.592**

Tab.11 : Nombre de remboursements de frottis du col de l'utérus par la Caisse Nationale de Santé, en 2013 et 2014, par classes d'âge (code de la nomenclature: LA001)
Source : Caisse Nationale de Santé

Nombre de remboursements	Nombre de femmes en 2013	Nombre de femmes en 2014
1	80.407	82.015
2	7.932	7.950
3 ou +	470	534
Nombre de femmes (total)	88.809	90.499

Tab.12 : Nombre de frottis du col de l'utérus remboursés par femme par année, par la Caisse Nationale de Santé, en 2013 et 2014, au Luxembourg
Source : Caisse Nationale de Santé

Chez les femmes ayant eu un frottis en 2014 et 2015, plus de 90 % en ont eu 1 dans l'année de référence. Environ 9,5 % ont eu dans l'année 2 frottis ou plus remboursés par la CNS. L'indication de ces répétitions n'est pas connue dans la base de données de facturation.

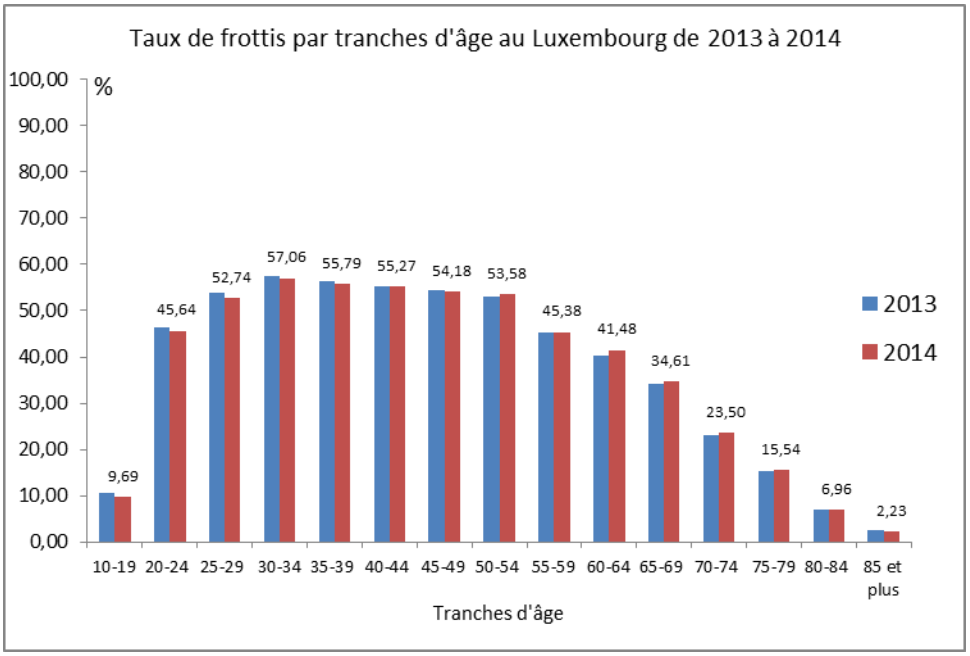


Fig.3 : Taux annuel de frottis du col de l'utérus en 2013 et 2014 (calculs sur la population résidente correspondante des femmes au Luxembourg selon la classe d'âge)
Sources : Caisse Nationale de Santé et STATEC

Le taux de couverture de la population des femmes âgées de 20 à 60 ans résidant au Luxembourg, à savoir le taux de femmes ayant eu un frottis au moins une fois sur une période de 3 ans (2013-2014-2015), dont l'analyse a été réalisée au Laboratoire National de Santé est de : 71,5 %.

Selon le groupe d'âge, ce taux de couverture est réparti comme suit :

Classe d'âge	Taux de couverture
20 à 39 ans	69,10 %
40 à 59 ans	71,36 %
Plus de 60 ans	41,19 %
20 à 60 ans	71,5 %

Tab.13 : Taux de couverture du dépistage du CCU de la population des femmes résidentes au Luxembourg entre 20 et 60 ans, par classe d'âge sur la période 2013-2015
Source : Service de cytologie, Laboratoire National de Santé

L'étude EHIS (European Health Interview Survey) est une étude obligatoire au niveau européen, conduite en 2014 au Luxembourg avec le Luxembourg Institute of Health sur un échantillon de 4004 personnes, représentatif de la population générale de 15 ans et plus. Cet échantillon aléatoire stratifié par âge, sexe et district de résidence a été tiré au sort dans le fichier des affiliés à la Caisse Nationale de Santé par l'Inspection Générale de la Sécurité Sociale.
Cette étude permet d'apprécier, sur un échantillon représentatif de 2164 femmes âgées de 15 ans et plus, le taux de couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus de la population et de mieux identifier le profil des femmes n'ayant jamais bénéficié de ce dépistage.
76,2% des femmes de 15 ans et plus déclaraient avoir eu un frottis du col de l'utérus dans les 3 dernières années et 14,2 % des femmes déclaraient[13] ne jamais avoir eu de frottis cervico-vaginal.

Selon l'étude EHIS, parmi les femmes de 20 à 69 ans (population cible pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, N=1842), 83,6 % des femmes déclaraient avoir eu un frottis du col de l'utérus dans les 3 dernières années et 9,9 % de femmes déclaraient ne jamais en avoir eu.
Le taux de couverture de cette population cible pour la pratique d'un dépistage du cancer du col de l'utérus dans les 3 dernières années est largement supérieur au taux moyen de l'UE (70,8 %).

Le profil des femmes de 20 à 69 ans déclarant ne jamais avoir eu de frottis du col de l'utérus montre les caractéristiques suivantes :

- concernant le niveau d'éducation : chez celles ayant un niveau d'éducation faible 11,3 % n'ont jamais eu de frottis et parmi celles ayant un niveau d'éducation élevé[14] ce taux est à 7,3%.
- au niveau de la langue du questionnaire choisie : chez les femmes ayant choisi le questionnaire en langue portugaise 58,3% n'ont jamais eu de frottis, ce taux est de 17,8% pour le questionnaire en anglais, 6,1% pour celui en français et 5,6 % pour le questionnaire en allemand.

[13] Il s'agit d'une auto-déclaration sans contrôle au niveau des remboursements par un organisme de sécurité sociale ;

[14] Un niveau d'éducation faible correspond aux niveaux 0 à 2 de la CITE 2011 (classification internationale type de l'éducation): niveau inférieur à l'enseignement primaire, enseignement primaire et premier cycle de l'enseignement secondaire. Un niveau d'éducation élevé correspond aux niveaux 5 à 8 de la CITE 2011 (classification internationale type de l'éducation): enseignement supérieur.

Le nombre de conisations réalisées chez les femmes assurées à la CNS, résidentes (codes : 6G66[15] et 6G67), facturées à la Caisse Nationale de Santé était :

Année	**Conisation du col ou opération analogue** (*code 6G66*)	***Amputation du col*** *(code 6G67)*
2010	128	17
2011	201	36
2012	264	26
2013	170	7
2014	251	12
TOTAL	1014	98

Tab.14 : Evolution du nombre de conisations et d'amputation du col utérin chez les femmes résidentes assurées CNS, remboursées par la CNS de 2010 à 2014
Source : Caisse Nationale de Santé

Les conisations et amputations du col chez les femmes assurées à la CNS, résidentes au Luxembourg, sont distribuées selon les classes d'âge, entre 2010 et 2014, comme suit :

Classes d'âge	**Conisation du col ou opération analogue** (*code 6G66*)	**%**	***Amputation du col*** *(code 6G67)*	**%**
15-24 ans	29	2,86	1	1,02
25-29 ans	147	14,50	15	15,31
30-34 ans	213	21,01	16	16,33
35-39 ans	212	20,91	10	10,20
40-44 ans	148	14,60	16	16,33
45-49 ans	135	13,31	17	17,35
50-59 ans	100	9,86	12	12,24
60 ans et plus	30	2,96	11	11,22
Total	1014	100	98	100

Tab.15 : Répartition des remboursements de conisations (6G66 et 6G67) de 2010 à 2014, selon l'âge de la femme au moment de l'acte, par classes d'âge, au Luxembourg
Source : Caisse Nationale de Santé

56% des conisations (6G66) remboursées par la CNS aux assurées résidentes entre 2010 et 2014, sont pratiquées chez les femmes entre 25 et 39 ans, donc en âge de procréer.
Un tiers des conisations avec amputation du col utérin est réalisé entre 20 et 34 ans.

[15] Le code 6G66 correspond à une conisation du col utérin ou opération analogue. Le code 6G67 correspond à une amputation du col utérin

Certaines femmes ont fait l'objet de plusieurs remboursements de conisations pendant la période 2010 à 2014 :

Nbre de conisations entre 2010 et 2014	Nbre de femmes
Conisation du col ou opération analogue 6G66 1 fois	902
Conisation du col ou opération analogue 6G66 2 fois ou +	54
Amputation du col 6G67 1 fois	98

Tab.16 : Nombre de conisations remboursées par femme assurée CNS, résidente au Luxembourg, entre 2010 et 2014, selon le type de conisation
Source : Caisse Nationale de Santé

A retenir :
Le dépistage du CCU est individuel. Il est fait à 93% des cas par le médecin spécialiste en gynécologie.
Parmi les femmes qui ont eu un frottis, 90 % en ont eu un seul dans l'année.
D'après l'étude européenne EHIS, le taux de couverture de la population féminine des 20-69 ans, atteint 83.6 % (autodéclaré).

7. Méthodes de dépistage du CCU

Le dépistage du CCU peut être réalisé par plusieurs méthodes ne présentant pas toutes les mêmes avantages et inconvénients, ni les mêmes coûts.

Méthode	Description
Frottis cervical dit « conventionnel »	**Technique de prélèvement** : les cellules du col utérin sont prélevées avec une spatule, puis étalées sur une lame sèche et fixées par le médecin dans son cabinet, avant d'être envoyées au laboratoire. **Avantages** : coût de nomenclature CNS peu élevé : 5,91 €. **Inconvénients** : l'étalement sur la lame est rarement homogène. Des amas cellulaires denses sont retrouvés rendant impossible l'interprétation cytologique. Il n'est pas possible de faire un test HPV avec ce type de prélèvement, il faudra donc convoquer de nouveau la patiente pour faire un autre prélèvement. Il est alors possible de retrouver des résultats non cohérents entre HPV et cytologie puisque les examens ont lieu à des moments différents et sur des prélèvements différents. **Utilisation au Luxembourg (LNS)** : cette technique n'est plus utilisée au Luxembourg que de façon très rare (p. ex. médecins généralistes ne faisant qu'un nombre très limité de frottis par an). **Recommandation européenne** : frottis à renouveler tous les 3 ans si négatif et si absence de signe d'appel
Frottis cervical en milieu liquide	**Technique de prélèvement :** Les cellules du col utérin sont prélevées sur un écouvillon qui est plongé immédiatement dans un liquide de conservation. Le flacon est envoyé au laboratoire. **Avantages :** Comme l'échantillon est fixé, l'état de conservation des cellules est excellent. Le liquide est ensuite filtré et les cellules sont « imprimées » sur une lame en « couche mince », ce

	qui augmente leur lisibilité et permet un pré-screening par système assisté par ordinateur. Il est en outre possible de réaliser si besoin en est, le test HPV HR sur le même flacon. D'autres tests infectieux (Chlamydia Trachomatis (CT), Neisseriae Gonorroeae (NG), Mycoplasma Genitalis (MG)) sont également possibles en cas de besoin. **Inconvénients :** coût technique plus élevé que celui du frottis conventionnel mais payé au même tarif : 5,80 €. **Utilisation au Luxembourg (LNS)** : cette technique est utilisée au Luxembourg depuis 2012, en association avec un pré-screening par système d'analyseur d'image assisté par ordinateur qui est réalisé sur la totalité des frottis en milieu liquide. En cas de besoin ou de demande, un test HPV HR est réalisé sur le même échantillon. En cas de demande par le clinicien, d'autres tests infectieux (CT, NG, MG) sont en outre effectués. **Recommandation européenne** : frottis à renouveler tous les 3 ans si négatif et en absence de signe d'appel
Test HPV	**Technique** : Dans un premier temps, une ***détection*** de la présence d'un ou de plusieurs des 14 types considérés comme Haut-Risque est réalisée. En cas de positivité, un ***génotypage partiel*** recherchant sélectivement les types 16 et 18, les plus agressifs, est réalisé dans un deuxième temps. La limite de validité pour pouvoir encore réaliser un test de pathologie moléculaire (p. ex HPV) est de 6 semaines. **Avantages :** Comme 90% des cancers du col utérin sont effectivement dus au virus HPV, ce test présente une meilleure sensibilité que le frottis cytologique qui peut être perturbé dans des cas de lésions inflammatoires non pré-néoplasiques. **Inconvénients :** le coût de nomenclature CNS (60 € sans typage, 76 € avec typage). Ensuite, comme toutes les infections par le virus HPV, y compris par les types dits haut risque, n'aboutissent pas nécessairement à une lésion pré-néoplasique (infection aiguë, et régression de lésions), beaucoup de patientes seront positives pour HPV haut-risque sans toutefois avoir un cancer ou un pré-cancer, ce qui peut engendrer des angoisses. Ce raisonnement est particulièrement vrai pour les femmes jeunes (inférieures à 30 ans) chez lesquelles les régressions sont la règle, ce qui a fait que les instances scientifiques internationales déconseillent un screening primaire par test HPV en-dessous de 30 ans d'âge. Enfin, environ 10% des lésions de haut grade cytologiques sont négatives pour le test HPV. Ces 10 % ne seront pas détectés par un screening HPV primaire et ne pourront pas être rattrapés au round suivant si celui-ci se fait par un test HPV seul. L'apport de la cytologie simultanée (cotesting) permet de pallier à cette insuffisance. **Utilisation au Luxembourg (LNS) :** en 2015, 1200 tests HPV/ mois ont été effectués au LNS. **Recommandation :** La réalisation du test HPV haut risque augmente la sensibilité du dépistage pour le cancer du col utérin. Pour des patientes non-répondantes (qui ne participent pas au programme), le test HPV peut être proposé en auto-test en envoyant le matériel à la patiente.
Co-testing : HPV et Cytologie	**Technique :** sur le même prélèvement sont d'emblée réalisés le test HPV ainsi que la cytologie, mais à des intervalles déterminés. **Avantages :** meilleure sensibilité (test HPV) et spécificité (cytologie) possible pour la détection du cancer du col utérin. **Inconvénients :** le coût. Cependant le coût élevé pourrait être balancé par un intervalle plus élevé entre 2 dépistages moins rapprochés. **Utilisation au Luxembourg (LNS) :** actuellement le co-testing n'est demandé que par quelques gynécologues au Luxembourg.

8. Analyse SWOT du dépistage du cancer du col utérin au Luxembourg

STRENGTHS = Forces	WEAKNESSES = Faiblesses
• Mortalité faible • Incidence faible • Equipement neuf au LNS pour l'analyse HPV • Programme de vaccination HPV en place et gratuit • Consultation des femmes chez le gynécologue une fois par an bien ancrée dans les habitudes • Fidélisation des femmes chez leur gynécologue • Planning familial impliqué dans le dépistage chez les populations à risque • Taux de remboursement du dépistage du CCU par la CNS correct • Accès direct de la femme chez le gynécologue sans obligation d'être adressée par le médecin généraliste • Nombre de gynécologues installés au Luxembourg • Taux de couverture de la population par un frottis cervical au moins tous les 3 ans : 71 % selon les données LNS, 83.6 % selon l'étude EHIS (auto-déclaration) • Techniques d'analyse cytologique et de test HPV conformes aux recommandations • Un seul laboratoire au Luxembourg pour la cytologie ce qui permet une concentration de tous les tests, le développement d'une expertise, et des économies d'échelle dans le domaine des équipements • Regroupement dans le même laboratoire de la cytologie et de l'anatomopathologie, ce qui pourrait théoriquement permettre des études complémentaires • Le profil des femmes n'ayant jamais eu de frottis vaginal est décrit selon certaines caractéristiques permettant de mieux cibler les campagnes	• Un pourcentage important de la population bénéficie d'un test de dépistage annuel alors que les résultats sont normaux • Pas de recommandations nationales officielles en matière de dépistage du CCU • Médecin généraliste peu impliqué dans le dépistage • Pas de suivi de la morbidité liée à la prise en charge des frottis anormaux • Sur-traitement actuel probable des dysplasies légères et modérées • Information sur la réalisation du frottis et son résultat non disponible pour le médecin généraliste • Le laboratoire d'anatomopathologie n'est pas accrédité ISO 15189 • Monopole en cytologie et en anatomopathologie du LNS mais sans critères qualité associés • Evaluation du programme de vaccination HPV insuffisante • Les données de facturation de la CNS ainsi que les données du LNS ne sont pas suffisamment exploitées pour calculer les taux de couverture du dépistage CCU de la population cible, ainsi que les informations relatives aux prises en charge • Peu de collaboration entre le laboratoire de cytologie et d'anatomopathologie • Echange de données non encore organisé entre le LNS et le Registre National du Cancer • Les ressources actuelles au sein de la Direction de la santé sont insuffisantes pour mettre en place une évaluation de nouvelles directives en matière de dépistage individuel du CCU • Défaut d'évaluation des antécédents du suivi cytologique individuel
OPPORTUNITIES = Opportunités	**THREATS= Menaces**
• Nouvelle loi sur les établissements hospitaliers pouvant attribuer de nouvelles missions au LNS, permettant le regroupement dans un centre de diagnostic des activités de cytologie et d'anatomopathologie • Plan National Cancer qui prévoit le dépôt d'un concept national pour le dépistage du CCU • DSP du patient pour une meilleure information du médecin généraliste sur la réalisation du test et son résultat • Mise en place de la fiche de prévention santé • Présence d'un Conseil Scientifique du Domaine de la santé pour éditer des recommandations • Carnet électronique de vaccination devrait être mis en place dans le cadre du PNC • La direction du LNS vient d'attribuer fin 2016 au laboratoire de cytologie des moyens supplémentaires pour relancer le processus d'accréditation avec pour objectif son obtention pour mi 2017 pour le frottis conventionnel, le frottis sur milieu liquide, le test HPV	• Campagne anti-vaccination progresse et nuit à la vaccination HPV des jeunes et pourrait nuire au taux d'adhésion à la vaccination • Il n'y a pas de programme de dépistage du CCU ancré dans les statuts de la CNS, qui pourrait à tout moment décider d'appliquer un taux de remboursement plus faible • La culture de la prévention n'est pas ancrée : la fiche de prévention n'est pas soutenue

Partie 2 :

Prévention
du
Cancer du Col de l'Utérus

9. Promouvoir la vaccination contre le Human Papilloma Virus (HPV)

La prévention primaire des lésions de haut grade et du CCU passe en tout premier lieu par la vaccination contre le HPV. La mobilisation en faveur du dépistage du CCU devra aussi être assortie d'un renforcement de la communication autour de la vaccination contre le HPV. Des actions communautaires complémentaires en faveur des parents et des jeunes filles seront à déployer pour les sensibiliser à l'intérêt de la vaccination.
La campagne de communication devra aussi toucher les professionnels médecins et soignants afin de mettre en valeur leur rôle et responsabilités dans la prévention du CCU par vaccination contre le HPV, indépendamment de leurs convictions ou propre statut vaccinal[16]. Elle devra notamment mettre en exergue les données scientifiques qui s'opposent aux controverses liées à la vaccination.

10. Modalités de la vaccination contre le HPV

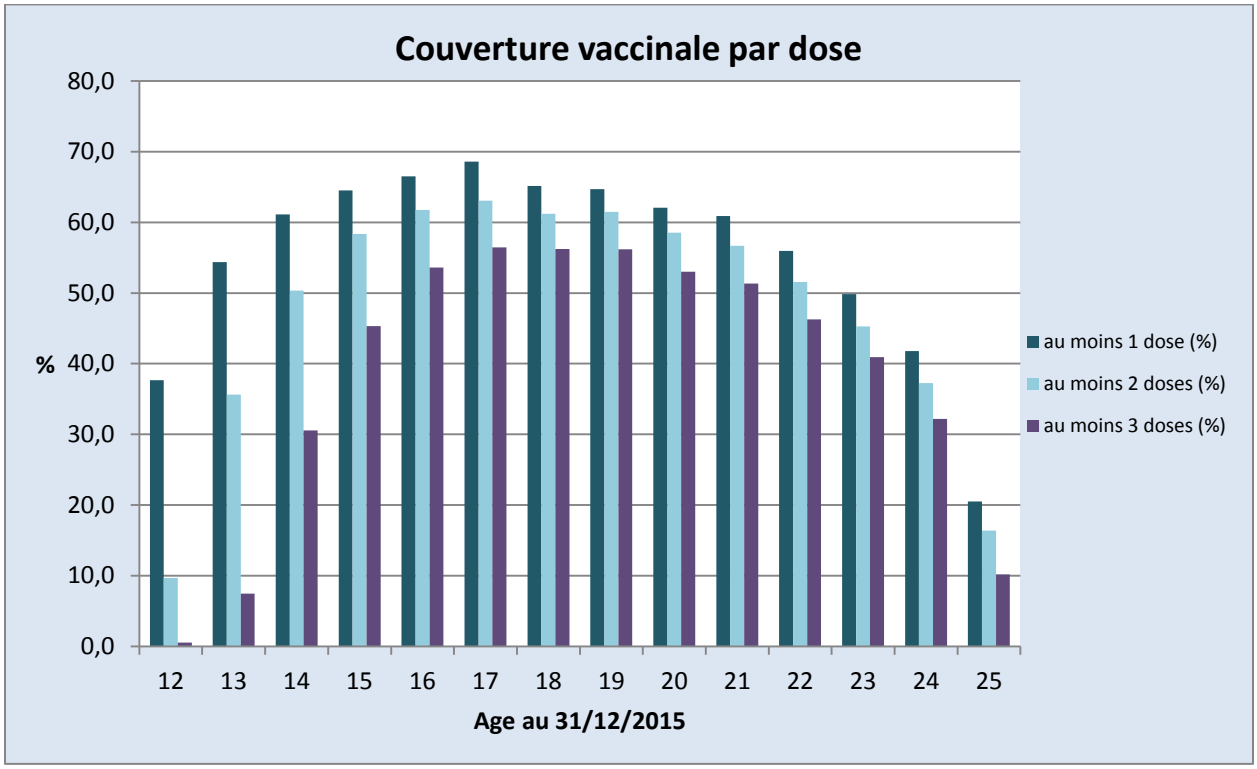
La vaccination contre le HPV est proposée depuis le 1er Mars 2008 par le Ministère de la Santé et la CNS-Gesondheetskeess aux filles âgées de 12 ans à 14 ans inclus avec un programme de rattrapage jusqu'à l'âge de 18 ans. Depuis le 1er avril 2015, le groupe cible pour la vaccination contre le HPV est constitué des filles âgées de 11 à 13 ans inclus avec un rattrapage possible jusqu'à fin 2015 chez les jeunes filles entre 14 et 18 ans qui n'avaient pas encore été encore vaccinées.
La vaccination consiste en 2 injections administrées avec un intervalle de 6 mois.
Depuis le 1er janvier 2016, le vaccin est délivré gratuitement dans les pharmacies luxembourgeoises uniquement pour les filles de 11 à 13 ans sur présentation d'une ordonnance médicale distincte pour chacune des injections.
Le vaccin bivalent est retenu par la Direction de la santé dans le cadre du programme de prévention, d'autres vaccins étant disponibles, à charge du patient.

11. Suivi épidémiologique de la vaccination contre le HPV

Pour atteindre ce but de protection de la Santé individuelle et publique, un taux de vaccination minimal de 80% est préconisé par l'OMS (*Vaccins contre les papillomavirus humains : note de synthèse de l'OMS, mai 2017*). Si ce taux ne peut pas être atteint, des ajustements du programme devraient être entrepris afin de garantir le meilleur contrôle de cette maladie infectieuse et une limitation des néoplasmes utérins causés par ce virus.
Une analyse de la couverture vaccinale permet d'évaluer l'efficacité du programme de vaccination contre le HPV. Le suivi de la couverture vaccinale vis-à-vis des vaccins papillomavirus est réalisé à partir des données de la CNS chez les jeunes filles éligibles à la vaccination, soit les jeunes filles nées entre 1990 (18 ans en 2008) et 2003 (12 ans en 2008). Cette analyse a été réalisée chez les jeunes filles âgées de 12 à 25 ans ayant fait l'achat d'un vaccin HPV entre le mois de mars 2008 et le 31 décembre 2015.
Le calcul du taux de couverture vaccinale est basé sur le nombre de doses délivrées; ces données ne permettent donc pas d'évaluer le taux de respect du schéma vaccinal recommandé (c.à.d. administré selon les recommandations : intervalles d'administration des doses).

[16] Une étude récente a démontré le lien entre le statut vaccinal du vaccinateur, sa conviction sur l'intérêt des vaccinations et le taux de personnes vaccinées chez ses patients (référence)

La figure ci-dessous représente la couverture vaccinale HPV selon l'âge (12-25 ans) au 31/12/2015 et le nombre de doses achetées pour la période de mars 2008 à décembre 2015.



Au 31 décembre 2015, la couverture vaccinale pour au moins une dose est de 66,2% pour les jeunes filles âgées entre 15 et 18 ans. Elle s'élève à 65,1% pour celles nées en 1997 (18 ans), 68,6% celles nées en 1998 (17 ans), 66,5% pour celles nées en 1999 (16 ans) et 64,5% nées en 2000 (15 ans).

La couverture vaccinale pour au moins deux doses est de 61,1% pour les jeunes filles âgées entre 15 et 18 ans. Elle s'élève à 61,2% pour celles nées en 1997 (18 ans), 63,1% celles nées en 1998 (17 ans), 61,8% pour celles nées en 1999 (16 ans) et 58,4% nées en 2000 (15 ans).

La couverture vaccinale pour au moins trois doses est de 52,9% pour les jeunes filles âgées entre 15 et 18 ans. Elle s'élève à 56,2% pour celles nées en 1997 (18 ans), 56,5% celles nées en 1998 (17 ans), 53,6% pour celles nées en 1999 (16 ans) et 45,3% nées en 2000 (15 ans).

Couverture vaccinale HPV au 31 décembre 2015 pour les jeunes filles âgées de 15 à 18 ans affiliées à la CNS et résidentes au Luxembourg:

Année de Naissance	1997 (18 ans)	1998 (17 ans)	1999 (16 ans)	2000 (15 ans)	Total
Effectif (N)	2028	2049	2013	1980	8070
Au moins une dose (%)	65.1	68.6	66.5	64.5	66.2
Au moins 2 doses (%)	61.2	63.1	61.8	58.4	61.1
Au moins 3 doses (%)	56.2	56.5	53.6	45.3	52.9

Pour toutes ces classes d'âge, le taux de couverture vaccinale est inférieur au taux préconisé par l'OMS qui est de 80%.

Pour apprécier de façon plus précise le taux de couverture vaccinale et notamment le respect du schéma vaccinal recommandé, une enquête de couverture vaccinale basée sur le recueil des données du carnet de vaccination serait à envisager.

Conclusions sur les parties 1 et 2

Au vu des éléments développés ci-avant, à savoir :

- **une incidence annuelle faible (environ 20 cas par an),**
- **une mortalité faible (7 à 9 cas par an),**
- **Un taux de couverture de la population féminine de 20 à 60 ans de dépistage par frottis vaginal au moins une fois sur une période de 3 ans de 71.5% selon les données du LNS et de 83.6% pour les femmes de 20 à 69 ans selon les données EHIS, alors que les recommandations européennes visent un taux de participation optimal de minimum 80%**
- **un comportement positif de la population féminine envers la visite chez le médecin spécialiste en gynécologie,**
- **un programme de vaccination contre le HPV pour les jeunes filles en place et pris en charge par la Caisse Nationale de Santé,**

et considérant qu'un programme de dépistage organisé engendre des coûts à la mise en œuvre initiale ainsi que des coûts récurrents, en termes de :

- **ressources humaines logistiques et informatiques d'un programme de dépistage organisé, incluant l'organisation des envois et des rappels ainsi que de l'enregistrement des données personnelles,**
- **logistique des envois et rappels,**
- **système d'information avec une liaison vers le Registre National du Cancer et vers le Registre vaccinal HPV,**

sans pour autant qu'un gain substantiel soit prévisible en termes de :

- **baisse de l'incidence annuelle du CCU,**
- **baisse du taux annuel de mortalité par CCU,**
- **augmentation du taux de participation au programme organisé par rapport au dépistage individualisé,**

le GT-PDCCU préconise de :

- **ne pas mettre en place dans l'immédiat de programme organisé de dépistage du CCU,**
- **continuer le dépistage individuel, sur prescription, selon des directives nationales basées sur des évidences scientifiques,**
- **élaborer ces directives nationales de dépistage du CCU en termes de type de test, de modalités de réalisation du test, des modalités de suivi selon les résultats du test, en concertation avec le Pr Bogers de l'Université d'Anvers,**
- **proposer pour approbation et publication ces recommandations par le Conseil Scientifique du Domaine de la Santé avant leur diffusion officielle par le Ministère de la Santé auprès des médecins spécialistes en gynécologie et des médecins généralistes,**
- **mettre en place des campagnes de communication auprès des professionnels médicaux et autres professionnels de la santé (infirmiers, sages-femmes) sur les directives de dépistage et de suivi, afin qu'ils soient des vecteurs de sensibilisation des femmes,**
- **mettre en place des actions ciblées vers les populations de femmes qui aujourd'hui ne participent pas au dépistage,**
- **introduire auprès de la Commission de Nomenclature, les demandes de modification et d'introduction d'actes de la nomenclature des actes médicaux afin que les données de remboursement des prestations ambulatoires traduisent explicitement les actes médicaux réalisés,**

- **mettre en place un système d'évaluation permettant, par femme, de suivre son statut vaccinal et le suivi du dépistage au fil des années, ainsi que de le relier à son suivi gynécologique,**
- **mettre en place des indicateurs pertinents permettant de suivre l'application de ces directives et la publication des résultats.**

Le GT-PDCCU propose de fixer les objectifs suivants :

- **maintenir un taux de participation de 80 % pour la population cible 5 ans après l'implémentation des recommandations,**
- **améliorer le taux de participation des groupes de femmes sous-représentés actuellement dans le dépistage du CCU en l'amenant à 80 %,**
- **donner un accès au médecin généraliste aux résultats des tests de dépistage du CCU de ses patientes (ayant exprimé un consentement), lorsqu'il n'est pas le prescripteur, dans un délai identique au médecin prescripteur après son édition par le laboratoire d'analyses,**
- **permettre aux femmes de recevoir leur résultat par un envoi direct du LNS,**
- **0 % de dysplasies légères ou modérées sur-traitées, après 5 ans de mise en application des directives de suivi et des recommandations de bonne pratique professionnelle.**

Partie 3 :

Directives pour le Dépistage du Cancer du Col de l'Utérus

12. Objectifs du Dépistage et de la Prévention du Cancer du Col de l'Utérus (DCCU)

12.1 Objectifs fixés par le Plan National Cancer 2014-2018 :

En fixant des directives de dépistage du CCU, l'autorité sanitaire a pour objectifs de:

- Réduire les inégalités en permettant à toute femme quelque soit son niveau socio-économique, son niveau d'éducation, et son pays de naissance, de bénéficier d'un dépistage précoce du CCU conforme aux acquis de la science et en cas de lésion détectée de bénéficier d'une prise en charge thérapeutique immédiate, et conforme aux référentiels de bonne pratique professionnelle.
- Maintenir un taux d'au moins 80 % de femmes de la population cible qui participent au dépistage du CCU dans le respect des directives établies.

12.2 Objectifs complémentaires :

Un objectif complémentaire est de pouvoir évaluer l'efficacité à long terme de la vaccination contre l'HPV dans la prévention du cancer du col de l'utérus, en suivant l'apparition de lésions précancéreuses et cancéreuses dans une cohorte de femmes vaccinées.

12.3 Effets attendus :

- augmentation de la détection de lésions au stade précancéreux,
- diminution des lésions de haut grade au profit d'une augmentation des lésions de bas grade,
- détection précoce des lésions cancéreuses permettant une stratégie thérapeutique moins lourde et de ce fait des complications et répercussions individuelles moins importantes,
- diminution des gestes invasifs (conisation) sur des dysplasies légères et modérées et de leurs conséquences éventuelles notamment en termes de grossesses à risque,
- harmonisation de la conduite à tenir en fonction du stade des lésions découvertes,
- utilisation efficiente des ressources disponibles.

13. Population concernée par le Dépistage du Cancer du Col de l'Utérus

La population concernée par le dépistage du cancer du col utérin concerne toutes les femmes de 25 à 69 ans révolus, à l'exclusion de celles ayant eu une hystérectomie avec ablation du col de l'utérus et indépendamment de leur statut vaccinal.

14. Méthode de dépistage du cancer du col de l'utérus

Les directives nationales pour le dépistage du CCU s'adressent à toutes les femmes prises en charge sur le territoire par un médecin autorisé à exercer au Luxembourg.
Le dépistage du CCU n'est pas organisé par l'autorité publique. C'est un dépistage individuel basé sur des directives nationales validées par la Plateforme Nationale Cancer, approuvées et publiées par le Conseil Scientifique du Domaine de la Santé (CSDS), et diffusées par l'autorité sanitaire aux professionnels et aux femmes.
L'évaluation de la mise en œuvre de ces directives nationales et de leurs résultats en termes de CCU est de la responsabilité de l'autorité sanitaire (Direction de la santé).

La Direction de la Santé assure les aspects opérationnels liés au dépistage du CCU : information de la population cible, information des professionnels, collecte des informations pour réaliser l'évaluation.

14.1 Méthode de dépistage choisie

La méthode de dépistage du CCU choisie est le co-testing : cytologie en milieu liquide et test HPV reconnu par la communauté scientifique (comme par exemple le test mRNA), réalisés sur le même prélèvement.
Le choix se base sur les arguments suivants :

- la persistance d'une infection par HPV est la première cause de cancer du col utérin,
- la détection de lésions pré-cancéreuses permet un traitement efficace dans la plus grande majorité des cas et moins cher que le traitement de lésions cancéreuses,
- la détection possible de tous les CCU en raison d'une augmentation de la spécificité par rapport au test HPV seul et de la sensibilité par rapport à la cytologie seule,
- la détection précoce des lésions pré-cancéreuses est optimisée en cas de cytologie positive et HPV positif par la mise en place d'une surveillance ciblée selon le typage HPV,
- la mise en place d'un suivi adapté en cas de HPV positif sans anomalie, ce qui permet d'éviter un sur-traitement des femmes,
- le programme de vaccination contre le HPV devrait diminuer le nombre de HPV positif dans l'avenir et permettre un co-testing moins fréquent chez un plus grand nombre de femmes,
- le LNS maîtrise déjà cette méthode de dépistage, il n'y aurait donc pas besoin d'acquisition de nouvelles compétences,
- l'équipement nécessaire au LNS est disponible pour démarrer en 2017 et le budget d'acquisition est disponible si un besoin supplémentaire d'équipement était établi,
- la méthode peut être en partie automatisée et standardisée ce qui donne une garantie de sécurité du résultat produit,
- la réduction du nombre de cytologies annuelles réalisées au Luxembourg puisque 2/3 des femmes environ auront une cytologie négative et un HPV négatif, et de ce fait bénéficieront du prochain co-testing 3 ans plus tard,
- une optimisation de la charge de travail pour le LNS est estimée en raison de la diminution du nombre de frottis

Si le test cytologique et le test HPV sont achetés chez le même fournisseur, une négociation tarifaire devra être menée afin de réduire au plus bas possible les coûts du co-testing.

14.2 Modalités pour le laboratoire

L'analyse cytologique, le test HPV et l'examen anatomopathologique se feront au Laboratoire National de Santé.
Les unités qui réaliseront ces analyses devront être accréditées selon la norme ISO 15189.
Pour l'analyse cytologique, la méthode sera celle des frottis en couche mince (Liquid-Based Cytology). De cette façon, une lecture assistée par système analyseur d'image sera possible.
Le test HPV sera réalisé sur le même échantillon.
Le laboratoire stockera le prélèvement, dans la limite du délai fixé et dans les conditions recommandées par le fabricant, pour un contrôle ultérieur du résultat édité.
Les résultats du co-testing et des examens anatomopathologiques seront envoyés au médecin prestataire du test (le plus souvent un médecin spécialiste en gynécologie), au médecin généraliste déclaré par la femme (avec l'accord de la patiente), dans un délai de 15 jours ouvrables, à partir de

l'entrée de l'échantillon au Laboratoire National de Santé, et ce pour un minimum de 85% des prélèvements analysés.
Les résultats des analyses seront systématiquement adressés à la femme selon des modalités à définir.
Le rapport des résultats sera unique et comprendra obligatoirement les résultats de la cytologie et les résultats du test HPV et du génotypage si celui-ci a été fait. Ce rapport sera unique, et les résultats seront communiqués en même temps.
Si la femme a un Dossier de Soins Partagé (DSP), le rapport sera envoyé directement et de manière automatique du laboratoire vers le DSP, sauf si la personne s'y est opposée.
Au sein du laboratoire : les résultats de cytologie et d'histologie des biopsies ou pièces opératoires (si hystérectomie) doivent être confrontés. En cas d'incohérence, les analyses cytologiques et histologiques seront refaites pour contrôle.

14.3 Formulaire spécifique de demande d'analyses co-testing

Afin de permettre au laboratoire d'avoir toutes les informations nécessaires pour une analyse de qualité et de pouvoir faire un suivi des résultats par femme, un formulaire spécifique sera mis en œuvre.
Outre toutes les informations obligatoires demandées par la Caisse Nationale de Santé pour que la patiente puisse être remboursée, le formulaire pour un co-testing, qui accompagnera le prélèvement vers le laboratoire, comprendra au minimum les informations suivantes :

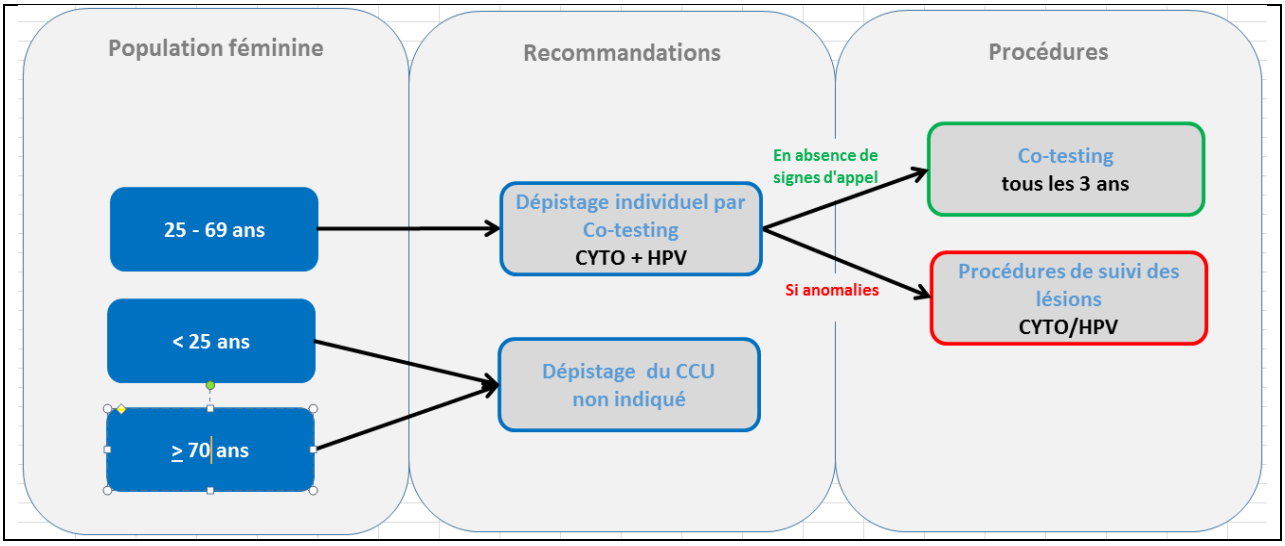
- date du prélèvement,
- nom et coordonnées du médecin généraliste (avec l'accord de la patiente) à qui les résultats seront à envoyer,
- type d'échantillon,
- examen pratiqué dans le cadre du dépistage individuel (prévention chez une femme appartenant au groupe cible) ou sur indication clinique (suivi diagnostic ou thérapeutique),
- si l'examen est pratiqué dans le cadre d'une indication clinique, la précision sur l'indication sera donnée : signes cliniques
- statut gynécologique de la femme (menstruations, grossesse, post-partum, allaitement, ménopause) et contraception utilisée,
- antécédents gynécologiques de la femme (conisation, amputation du col, hystérectomie subtotale ou totale,…),
- informations générales sur l'état de santé: cancers, maladies chroniques,…
- traitements : chimiothérapie, lasérothérapie, cryothérapie, curiethérapie, anti-oestrogènes, corticostéroïdes,…
- statut vaccinal de la femme en matière de vaccination contre le HPV,
- le cas échéant le formulaire peut inclure le consentement de la personne pour que le matériel biologique résiduel puisse être utilisé de manière pseudonymisée ou anonymisée pour des raisons scientifiques.
- Résultat et date du dernier dépistage

15. Directives de dépistage du Cancer du Col de l'Utérus

Principe : Toutes les femmes seront encouragées à maintenir une consultation chez le médecin spécialiste en gynécologie pour un examen gynécologique (examen clinique des seins, contrôle des ovaires, contraception, etc.). **Le dépistage individuel se fera majoritairement dans ce cadre**. Cependant, le dépistage individuel du CCU n'est pas indiqué annuellement. La fréquence et les modalités techniques des séquences du dépistage sont adaptées individuellement aux résultats évolutifs.

15.1 Directives de base pour le dépistage de la population féminine de tout âge

Les procédures de dépistage sont représentées ci-dessous, et sont indépendantes du statut vaccinal de la femme :



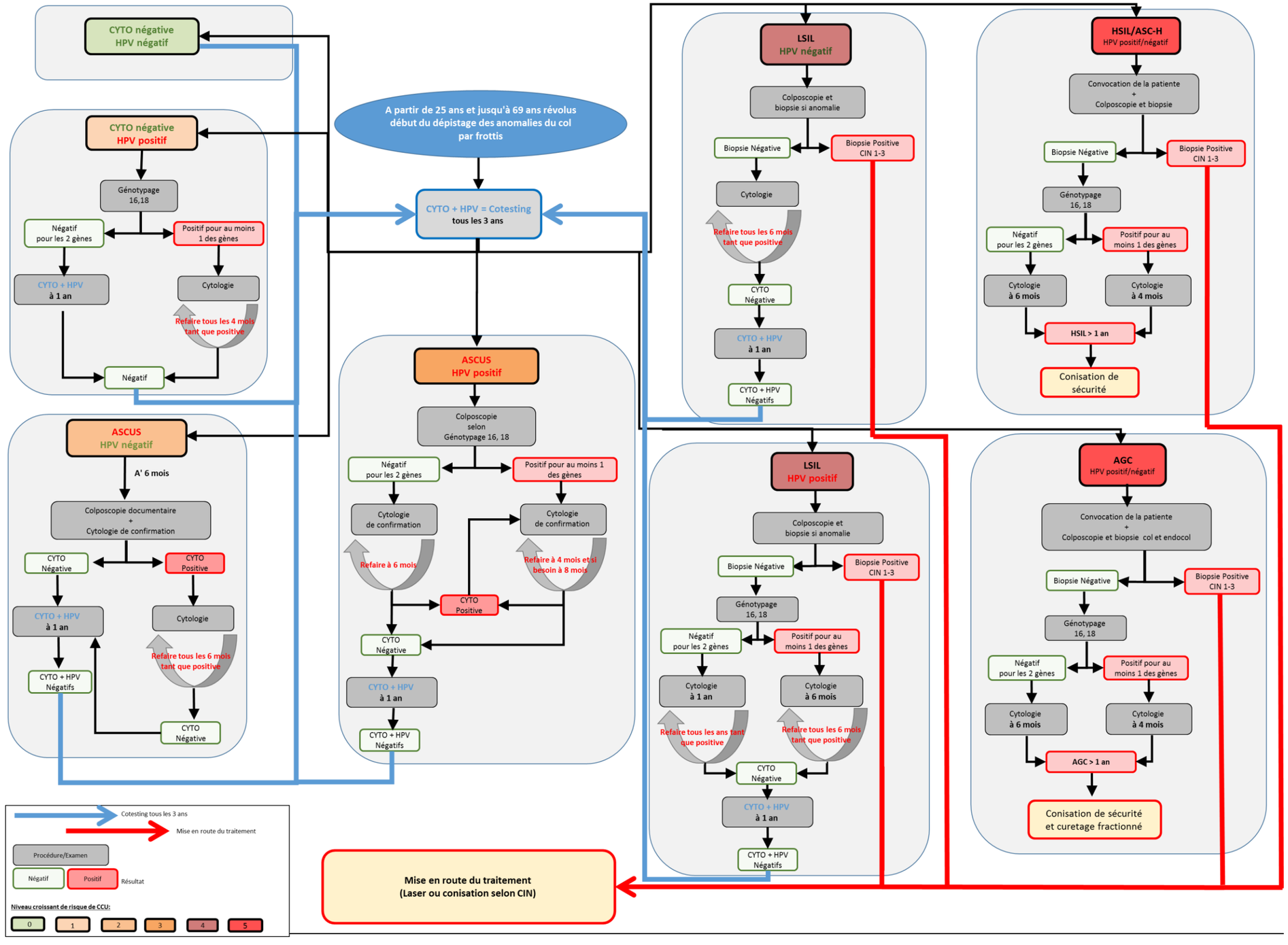
Un dépistage individuel est réalisé par co-testing (cytologie et test HPV sur le même prélèvement). Il est renouvelé tous les 3 ans, en l'absence de signes d'appel, si la cytologie et le test HPV sont négatifs.
Le test HPV utilisé pour le co-testing doit être un test reconnu par la communauté scientifique (par exemple : test mRNA pour le HPV) (*A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. Juliane Haedicke,Thomas Iftner. Journal of Clinical Virology 76 (2016) S40–S48)*).
Le test cytologique est un frottis sur milieu liquide avec pré-lecture assistée par ordinateur.
En cas de positivité du test HPV, un génotypage partiel pour les types 16 et 18 est réalisé (voir chapitre 16 Procédures du suivi CYTO/HPV selon les anomalies détectées).

Aucun dépistage individuel de CCU n'est fait avant 25 ans, indépendamment du début des relations sexuelles ainsi que du statut vaccinal. Le dépistage n'est pas indiqué chez les femmes à partir de 70 ans (en dehors du suivi d'une pathologie antérieure). Chez cette dernière classe d'âge, selon les antécédents gynécologiques de la femme, le médecin spécialiste en gynécologie appréciera l'utilité de maintenir la seule cytologie.

16. Procédures de suivi CYTO/HPV selon les anomalies détectées

Les procédures de suivi Cytologique/HPV des anomalies détectées sont les mêmes pour toutes les femmes entre 25 et 69 ans révolus, et sont représentées ci-dessous :

Diagramme décisionnel du suivi des lésions détectées



17. Modèle d'organisation du Dépistage du Cancer du Col de l'Utérus

17.1 Directives de dépistage et suivi de leur application

Les directives de dépistage seront édictées par le Ministère de la Santé et diffusées auprès des médecins spécialistes en gynécologie et des médecins généralistes. Elles seront aussi diffusées auprès de la population féminine cible. Elles seront présentées aux jeunes femmes dès l'âge de prescription de la contraception et seront accompagnées de conseils de vaccination pour les jeunes filles non encore vaccinées.

17.2 Système d'enregistrement

Il sera demandé au LNS de maintenir une base de données contenant pour chaque femme appartenant à la population cible et ayant participé au dépistage individuel, les informations utiles à l'évaluation décrite au chapitre 19.

Les informations minimales contenues dans cette base de données seront :

- identifiant unique pour la femme
- pour chaque prélèvement qui entre au LNS de type cytologie, test HPV, biopsie, pièce de conisation, pièce d'hystérectomie:
    - date de prélèvement
    - cadre : dépistage, indication clinique, demande de la femme
    - code diagnostic : pour la cytologie selon la classification de Bethesda, pour l'histologie selon l'édition en vigueur pour le Registre National du Cancer à laquelle il peut être associé d'autres classifications telles que Snomed ou CODAP
    - méthode cytologique employée : LBC ou conventionnelle
    - test HPV utilisé
    - présence d'HPV : positif, négatif
    - type d'HPV
    - statut vaccinal déclaré sur le formulaire
    - résultat de la colposcopie déclaré sur le formulaire
    - utilisation de médicaments (corticostéroïdes).

Ces informations proviendront de plusieurs laboratoires du LNS dont le service de cytologie et le service d'anatomopathologie. Le LNS garantira la protection des données individuelles et la sécurité de cette base de données.

Le LNS utilisera le système de pseudonymisation national ou tout autre système de pseudonymisation autorisé par la CNPD pour transférer ces informations vers le Registre National du Cancer et vers la Direction de la Santé, qui pourront faire les liens avec les cas de cancers incidents, avec le registre des décès et procéder à l'évaluation du dépistage du CCU.

17.3 Actions en faveur des femmes ne participant pas au dépistage du CCU

Un des objectifs de santé publique est d'augmenter la participation des femmes qui à ce jour n'ont jamais bénéficié ou ne bénéficient pas de manière régulière d'un frottis cervical et ont donc plus de risque de se voir détecté un CCU à un stade avancé. Cependant, des questions éthiques se posent afin de ne pas stigmatiser ces femmes.

Des actions seront menées sous forme de campagnes d'information ciblées en tenant compte du profil des personnes n'ayant jamais bénéficié d'un frottis cervical ou de projets pilotes auprès de groupes de femmes n'ayant encore jamais participé.
Afin de favoriser la participation des femmes au dépistage du CCU, une campagne sera menée auprès des médecins généralistes, médecins du travail, sages-femmes, ADEM, Associations caritatives, et cela afin de stimuler les femmes pour accepter une visite chez le médecin spécialiste en gynécologie.

17.4 Compétences pour l'annonce des résultats

La mise en place d'un dépistage individuel par co-testing engendre plus fréquemment des résultats HPV positifs.
Afin de ne pas générer un stress inutile chez les femmes ayant un test HPV positif, il est important que les médecins spécialistes en gynécologie et les médecins généralistes aient développé des compétences en communication pour annoncer cette information à la femme et qu'ils aient le même discours sur ce sujet.
Un document national sera développé en 4 langues et remis avec le résultat aux femmes concernées. Un document électronique pourra aussi être accessible aux femmes sur divers sites : Portail santé, Plan Cancer, Société Luxembourgeoise de Gynécologie Obstétrique, Association Luxembourgeoise des Sages-Femmes, Planning Familial,…
Un document national sera développé et mis à disposition des médecins spécialistes en gynécologie et aux médecins généralistes, pour proposer des formulations d'annonce adaptées aux différents types de résultats.
Enfin, la Société luxembourgeoise de gynécologie-obstétrique ainsi que le Cercle des médecins généralistes pourront organiser pour leurs membres à l'occasion de la présentation des directives de dépistage pour le CCU, une présentation des règles d'annonce.

17.5 Participation active des médecins généralistes au dépistage du CCU

Afin de permettre au médecin généraliste de suivre la situation de santé de son patient, une copie des résultats du test de dépistage et les résultats anatomopathologiques issus d'un prélèvement de lésion ou d'une conisation ou d'une pièce opératoire, seront transmis de manière systématique par le LNS, en copie au médecin généraliste désigné par la patiente, dans le même délai qu'au médecin prescripteur. A cet effet, les médecins gynécologues seront invités à demander de manière systématique le nom du médecin généraliste de la femme et à inscrire ce nom sur le formulaire d'envoi du prélèvement vers le LNS.
Le résultat du co-testing sera aussi intégré au Dossier de Soins Partagés, directement par le LNS par envoi automatisé, ce qui en permettra sa consultation par le médecin généraliste.

Le médecin généraliste a un rôle essentiel à exercer dans le dépistage du CCU:

- en sensibilisant toutes les femmes au dépistage du CCU, notamment celles qui ne participent pas à un dépistage régulier,
- en encourageant les parents à faire vacciner leur fille contre le HPV,
- en orientant la femme vers le médecin spécialiste en gynécologie pour un dépistage du CCU,
- en réalisant lui-même le dépistage du CCU et son suivi selon les directives et en garantissant les critères de qualité du prélèvement réalisé.

Pour permettre aux médecins généralistes de contribuer au dépistage du CCU, en respectant les critères qualité y afférents, il sera organisé par le Ministère de la Santé, Direction de la santé, Centre de coordination des programmes de dépistage :

- des campagnes de sensibilisation au dépistage du CCU pour les médecins généralistes, notamment chez les femmes non participantes,
- des cycles de formation théorique et pratique au dépistage du CCU pour les médecins généralistes, en collaboration avec le Laboratoire National de Santé et les organismes nationaux organisant la formation continue des médecins.

En parallèle, une saisine de la commission de nomenclature devrait être faite afin de proposer une adaptation de la nomenclature des actes médicaux permettant aux médecins généralistes de prester la réalisation d'un frottis cervical.

17.6 Participation active des sages-femmes

Les sages-femmes au Luxembourg exerçant en milieu hospitalier ou en libéral, suivent les jeunes filles et les femmes pendant leur grossesse et après leur grossesse. Elles ont un rôle dans la santé des femmes notamment d'éducation à la santé. Lors de leurs activités, elles ont l'opportunité d'entrer en communication avec les enfants de ces femmes mais aussi avec leurs mères. Les opportunités pour soutenir des messages favorables au dépistage du cancer du col de l'utérus, à la surveillance gynécologique, ainsi qu'à la vaccination des jeunes filles de 11 à 13 ans contre le HPV, sont très élevées.
Il y a donc lieu de s'appuyer sur leurs compétences et sur leur volonté d'exercer ce rôle d'éducateur à la santé pour mettre en œuvre des campagnes de prévention appliquées de manière familiale et individuelle. La mise à disposition d'outils pédagogiques connectés pourrait leur permettre d'approcher des populations participant moins au dépistage régulier du cancer du col de l'utérus.
La profession de sage-femme fera l'objet dans l'avenir d'une révision de ses attributions. Dans ce cadre, un renforcement de leur rôle d'éducatrice à la santé devra être mis en évidence, afin de ne pas seulement le limiter à l'obstétrique mais de l'ouvrir à la prévention de la santé gynécologique des femmes en général.

17.7 Plan de communication en direction de la population féminine

Un plan de communication en faveur de la population féminine ciblée sera développé par le centre de coordination des cancers, Division de la médecine préventive de la Direction de la santé. Il aura pour but d'informer les femmes sur le dépistage du CCU, ses modalités et de les inviter à y participer. Les messages seront tout particulièrement choisis de manière à maintenir la visite de contrôle annuel chez le médecin spécialiste en gynécologie tout en expliquant que la nouvelle méthode de dépistage permet d'espacer le dépistage si les résultats sont normaux.

La médecine du travail sera associée aux campagnes d'information des femmes, ainsi que les employeurs.
Les associations professionnelles telles que les sociétés médicales, l'association luxembourgeoise des sages-femmes, l'association nationale des infirmiers luxembourgeois seront impliquées pour soutenir le message de la prévention du CCU.
Les organismes caritatifs œuvrant dans le soutien aux femmes seront sollicités pour relayer le message de prévention du CCU.

18. Suivi dans le cadre du dépistage du CCU

Les directives nationales relatives au dépistage du CCU incluront les arbres décisionnels de suivi dans le cadre du dépistage, notamment les délais à respecter entre les frottis ou tests HPV selon les résultats obtenus au test précédent.

19. Gouvernance du dépistage du Cancer du Col de l'Utérus

Les directives relatives au DCCU seront émises par le Ministère de la Santé.
Le dépistage du CCU (DCCU) sera accompagné par une commission d'évaluation qui aura pour mission de faire des propositions régulières à la Plateforme Nationale Cancer afin de :

- veiller à la mise en œuvre du dépistage du CCU et de ses améliorations dans le temps,
- améliorer le système d'information du dépistage du CCU, notamment en veillant à sa conformité à l'évolution de la législation sur la protection des données individuelles,
- procéder à une évaluation scientifique des résultats épidémiologiques du dépistage du CCU,
- procéder à une évaluation globale de l'organisation du dépistage du CCU.

La commission d'évaluation sera présidée par un des représentants de la Direction de la Santé. Le secrétariat sera assuré par un membre de la Direction de la Santé.

20. Evaluation du Dépistage individuel du Cancer du Col de l'Utérus

L'évaluation du DCCU sera réalisée par le suivi des indicateurs recommandés au niveau européen[17], afin de permettre au Luxembourg de comparer ses résultats dans le temps[18], ainsi qu'avec les autres pays européens, notamment frontaliers.

Des indicateurs complémentaires pourront être développés en fonction de questions propres aux besoins de la santé publique luxembourgeoise.

Le centre de dépistage des cancers de la Direction de la Santé rédigera annuellement un rapport sur le DCCU, reprenant les indicateurs européens, les indicateurs spécifiques au Luxembourg, la surveillance des évènements indésirables.

Un système d'information sera mis en place afin de collecter les informations utiles permettant de suivre des indicateurs relatifs au CCU.

Les indicateurs suivants sont proposés :

- incidence du CCU
- prévalence du CCU
- mortalité par CCU
- taux de couverture des femmes réalisant un DCCU,
- taux de femmes réalisant un DCCU conforme aux directives, et leur profil
- taux de femmes qui ne participent jamais à un dépistage du CCU, et leur profil
- taux de frottis non satisfaisants

[17] Les guidelines européennes pour le dépistage du cancer du CCU proposent des indicateurs d'évaluation.

[18] Des analyses réalisées sur plusieurs années cumulées peuvent être nécessaires en raison de la petite taille du pays.

- taux de CCU détectés chez les femmes vaccinées contre le HPV versus femmes non vaccinées
- taux de cancers d'intervalles
- taux de cancers invasifs
- évolution du nombre de lésions à Haut Grade et de Bas Grade
- évolution du pourcentage de femmes ayant eu une conisation
- suivi des grossesses à risque après conisation
- évaluation économique annuelle du DCCU

21. Assurance qualité du dépistage

Le dépistage s'inscrit dans des critères d'assurance qualité qui incluent :

- des recommandations de bonne pratique pour la réalisation du prélèvement,
- des référentiels de bonne pratique pour la prise en charge des cas détectés,
- une stratégie de communication pour toutes les parties concernées.

Les laboratoires en charge de l'examen cytologique et du test HPV doivent être accrédités ISO 15189 pour ces portées.

22. Impacts légaux et conventionnels

- Intégrer les résultats des frottis, tests HPV, résultats anatomopathologiques issus du DCCU dans le DSP des femmes afin de permettre au médecin prenant en charge la femme de pouvoir les consulter, de pouvoir appliquer dans de bonnes conditions les directives nationales de dépistage et de suivi du CCU.
- Adaptation de la nomenclature des actes médicaux afin de pouvoir coter les actes réels réalisés par le médecin spécialiste en gynécologie, tels que le laser, la colposcopie par exemple.
- Adaptation de la nomenclature des actes médicaux afin que le médecin généraliste puisse prester un frottis cervical.

23. Financement du DCCU

Dans le cadre du financement du DCCU, il faut considérer que les nouvelles modalités (co-testing) sont plus chères que le système actuellement en place au Luxembourg. Cependant, avec la publication des Directives sur le DCCU, il est attendu un nombre inférieur de frottis et de tests à réaliser.
Le LNS a estimé environ 100.000 co-tests à réaliser par an, avec un 15% de test genotypages HPV.
Le budget à prévoir afin de pouvoir implémenter les nouvelles modalités de dépistage selon les directives nationales, inclut les frais liés aux tests. Un investissement initial en termes d'équipement de laboratoire sera nécessaire afin de pouvoir soutenir les demandes de tests HPV supplémentaires (dans le co-test) qui seront plus nombreuses par rapport à la pratique actuelle.

Des ressources humaines supplémentaires seront nécessaires afin de pouvoir absorber la charge de travail supplémentaire dans la réalisation des tests (Assistant Technique Médical (ATM), 2.5 ETP au LNS)

ainsi que dans l'analyse épidémiologique des indicateurs du programme (Epidémiologiste à la Direction de la Santé, 0.5 ETP pour l'évaluation des différents programmes de dépistage du cancer), sans oublier les frais d'expertise et les frais inhérent aux campagnes d'information souhaitées .

Quelle que soit la caisse de sécurité sociale dont la femme dépend, le médecin applique les directives nationales de dépistage du CCU, publiées par l'autorité publique.

24. Phases de déploiement du DCCU

Les phases de déploiement prévisibles sont les suivantes :

- travaux préparatoires pour la détermination de la méthode de dépistage du CCU et des modalités de suivi en fonction du résultat : juin 2017
- finalisation de la rédaction des directives pour le DCCU : novembre 2017
- validation par la PFN-Cancer des directives pour le DCCU : novembre 2017
- nomination d'une Commission d'évaluation : janvier 2018
- approbation par Mme la Ministre des directives pour le DCCU : Janvier 2018
- discussion avec la CNS sur les impacts des directives pour le DCCU : février 2018
- présentation des directives pour le DCCU et de leurs impacts au Ministre de la Sécurité Sociale : février 2018
- présentation des directives pour le DCCU au Conseil de Gouvernement : mars 2018
- préparation de la campagne d'information sur les directives DCCU : novembre 2017 à avril 2018. Cela inclut :
    - préparation du formulaire de demande de co-testing pour accompagner le prélèvement
    - préparation des fiches avec les diagrammes décisionnels selon les anomalies détectées, à destination des médecins
    - préparation des documents nationaux en 4 langues sur le dépistage individuel et sur les résultats, à destination des femmes
    - Préparation d'un document national en allemand et en français sur l'annonce des résultats du Test HPV (comment annoncer un test HPV positif à une femme), à destination des médecins spécialistes en gynécologie et des médecins généralistes
- lancement de la campagne d'information des médecins et autres professionnels de la santé : avril 2018
- lancement de la campagne d'information de la population féminine : mai 2018
- formation des médecins généralistes : avril/mai 2018
- organisation du système d'enregistrement des données : janvier à juillet 2018
- préparation de la demande d'autorisation à la CNPD : janvier à mai 2018
- saisine de la commission de nomenclature : janvier à mai 2018
- lancement officiel des directives du DCCU : juin 2018
- sélection des indicateurs d'évaluation pertinents : septembre 2018
- organisation de la collecte des données pour l'évaluation : décembre 2018
- mise en œuvre de l'enregistrement des données : janvier 2019
- amélioration de la qualité des données : janvier 2019 à décembre 2022
- publication d'un premier rapport global d'évaluation : décembre 2023
- décision sur le maintien d'un dépistage individuel ou modification des délais de dépistage individuel ou mise en place d'un dépistage organisé : 2024

Partie 4 :

Conduites à tenir pour la prise en charge des lésions détectées lors du Dépistage du Cancer du Col de l'Utérus

25. Recommandations de bonnes pratiques pour la gestion des lésions précancéreuses

Au vu du constat réalisé sur les pratiques professionnelles lors de la détection d'une dysplasie légère ou modérée (cf. tableaux 6 et 7), la mise en place d'un dépistage par co-testing peut avoir un effet délétère pour les femmes en raison d'un risque d'accroissement de conisations inappropriées[19]. Des recommandations de bonne pratique pour la gestion des dysplasies détectées seront à soumettre pour validation et publication au Conseil Scientifique du Domaine de la Santé.

Un suivi de l'application de ces recommandations est à organiser par l'autorité publique en concertation avec la commission d'évaluation du DCCU.

26. Organisation de la prise en charge de la femme après détection d'un CCU

La confirmation de la présence d'un CCU doit inclure les étapes suivantes :

- une consultation d'annonce à la femme, réalisée par le médecin ayant pratiqué le test de dépistage,
- la présentation de son dossier dans une réunion de concertation pluridisciplinaire[20] (RCP),
- si la femme donne son accord pour la RCP, le passage du dossier en RCP avant toute prise en charge thérapeutique, pour présentation ou si besoin discussion du cas et proposition d'une stratégie thérapeutique,
- la présentation à la femme de la stratégie thérapeutique proposée par la RCP qui doit répondre aux recommandations de bonne pratique actualisées,
- la mise en route de la stratégie thérapeutique acceptée par la femme,
- le suivi thérapeutique,
- l'inscription du cas de cancer dans le Registre Hospitalier du Cancer et sa codification pour le Registre National du Cancer.

[19] Il n'est pas recommandé de pratiquer des conisations lors de dysplasies légères ou modérées.

[20] Cf : Concept national de réunion de concertation pluridisciplinaire

27. Bibliographie

- Plan National Cancer 2014-2018, 02-09-2014
- Plan Cancer Luxembourg, Rapport de l'inventaire de l'existant. 20-01-2014, M-L Lair
- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, 2ème édition, 2008
- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, 2ème édition, suppléments, 2015
- Pathologie cervico-utérine : dépistage et surveillance des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses, N. Duport, BEH 20-05-2014
- Des études essentielles pour la généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, N.Duport, J. Viguier, BEH 20 mai 2014
- Le cancer du col de l'utérus : état des connaissances en 2014, N. Duport, I. Heard, S Barré, A-S Woronoff, BEH 20 mai 2014
- Les programmes de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en Europe : état des lieux en 2013, A. Garnier, P. Brindel , BEH 20 mai 2014
- Distribution des Papillomavirus Humains dans des frottis effectués dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France, I. Heard, L. Tondeur, L. Arowas, M.Falguières, BEH, 20 mai 2014
- Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus : Etude médico-économique phase 1. INCA, décembre 2015
- Comparison of Cervical Cancer Screening Results Among 256.648 Women in Multiple Clinical Practices, A.J. Blatt, R. Kennedy, R.D. Luff, R.Marshall Austin, D.S.Rabin, Cancer Cytopathology, May 2015
- ASCCP Algorithms: Updates Consensus Guidelines for Managing Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors, August 2014
- Doppelter Paradigmenwechsel, Deutsches Arzteblatt, Jg.113, Heft 7, 19 Februar 2016
- Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. Joseph Monsonego et al. Int. J. Cancer: 129, 691–701 (2011).
- A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. Juliane Haedicke,Thomas Iftner. Journal of Clinical Virology 76 (2016) S40–S48.
- Comparison of seven tests for high-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with Abnormal Smears: the Predictors 2 Study. Anne Szarewski, David Mesher, Louise Cadman, Janet Austin, Lesley Ashdown-Barr, Linda Ho, George Terry, Stuart Liddle, Martin Young, Mark Stoler, Julie McCarthy, Corrina Wright, Christine Bergeron, W. P Soutter, Deirdre Lyons and Jack Cuzick. J. Clin. Microbiol. 2012, 50(6):1867.
- Updated Consensus Guidelines for Managing Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, August 2014.
- Cervical Cancer Screening in Average-Risk Women: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. George F. Sawaya, MD; Shalini

Kulasingam, PhD; Thomas Denberg, MD, PhD; and Amir Qaseem, MD, PhD, MHA, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med. doi:10.7326/M14-2426 www.annals.org. 30 April 2015.

- S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Kurzversion 1.0– September 2014. AWMF-Registernummer: 032/033OL.

28. Annexes

Annexe 1 : Axe 4 Plan National Cancer 2014-2018