

Belgian Cancer Registry



Résultats de l'étude de faisabilité pour la mise  
en place d'un registre central de cyto-histo-  
pathologie:

Sujet : cancer cervical

*Auteurs: Roos Schellings & Liesbet Van Eycken*

*Remerciements aux docteurs participants*



## Sommaire

Introduction .....	2
1 Objectif de l'étude de faisabilité .....	4
2 L'enquête nationale.....	5
2.1 Méthodologie .....	5
2.2 Résultats .....	7
2.2.1 L'existence et le contenu de fichiers encodés.....	7
2.2.2 Systèmes de codage utilisés.....	13
2.3 Conclusions de l'enquête.....	14
3 Transmission des résultats des examens.....	15
3.1 Recrutement et participation .....	15
3.2 Méthodologie .....	16
3.2.1 Dataset .....	16
3.2.2 Conversion des anomalies cellulaires.....	18
3.3. Résultats .....	19
3.3.1 La présence du numéro NISS .....	19
3.3.2 Variation entre les codes fournis.....	19
3.3.3 L'exhaustivité des informations.....	19
3.3.4 La plausibilité des informations.....	21
3.4 Conclusions de la transmission des résultats des tests .....	23
4 Conclusions de l'étude de faisabilité.....	24
Bibliographie .....	25
Concepts et abréviations .....	28



## Introduction

Chaque année en Belgique, on diagnostique un cancer cervical invasif chez quelque 700 femmes. Plus d'un tiers de ces femmes va en décéder (1). Le cancer cervical invasif est une affection maligne qui peut se combattre efficacement par le dépistage (2).

La directive européenne relative au dépistage du cancer cervical est de réaliser un dépistage de masse organisé, qui débute chez les femmes de l'âge de 20 à 30 ans et se poursuit jusqu'à l'âge de 60 ans, avec un intervalle de 3 à 5 ans (3,4).

Durant la période de 1998-2000, un peu moins de 60 pourcent des femmes de Belgique âgées de 25 à 64 ans se sont soumises à un dépistage du cancer cervical tandis que le nombre de frottis réalisés durant cette période était suffisant pour dépister toutes les femmes de cette tranche d'âge (2). L'ISP estime que 900.000 échantillons par an suffisent pour dépister toute la population cible tous les trois ans (5). Les références bibliographiques relatives au nombre total de frottis varient de 1,2 million (5) à 1,3 million (1) par an.

Des propositions de monitoring et d'optimisation de la prévention du cancer cervical figurent dans le 'Plan National Cancer' (6), de la Ministre Onkelinx. Il s'agit du premier plan pluriannuel de lutte contre le cancer. On y trouve, entre autres:

Initiative 3: Extension de la tranche d'âge pour la vaccination contre le papillomavirus aux jeunes filles de 12 à 18 ans (au lieu de 12 à 15 ans);

Initiative 5: Programme de dépistage systématique du cancer cervical;

Initiative 5.3: Intégration des résultats des tests de dépistage dans les données du Registre National du Cancer.

Dans le cadre de la mise en œuvre du Plan National Cancer, la Fondation Registre du Cancer a lancé, au début de 2009, une étude de faisabilité quant à la création d'un registre centralisé de cyto-histo-pathologie, avec l'accent sur le dépistage du cancer cervical. Au cours de cette étude de faisabilité, on a cherché à savoir si les laboratoires d'anatomopathologie enregistraient déjà les résultats de leurs examens de recherche du cancer cervical avec un code dans une base de données et si les informations existantes étaient



utilisables pour un registre central. Le présent rapport décrit les résultats de cette étude. Les résultats de l'étude de faisabilité ont été utilisés pour établir un plan d'implémentation d'un registre central de cyto-histo-pathologie, limité dans un premier temps au problème du cancer cervical.



## **1 Objectif de l'étude de faisabilité**

L'étude de faisabilité (également appelée projet pilote), qui peut être considérée comme une recherche préparatoire pour la création d'un registre central de cyto-histo-pathologie, visait à donner une idée de la situation actuelle dans les laboratoires belges en ce qui concerne l'existence de bases de données avec codage électronique des résultats des tests, d'une part, et l'utilité du contenu des bases de données, d'autre part. Au cours de l'étude de faisabilité, on a cherché à savoir:

- 1) si les résultats des tests étaient enregistrés électroniquement dans les laboratoires;
- 2) s'il était possible de convertir les données existantes dans la norme internationale relative au compte-rendu des résultats de cytologie cervicale: 'Bethesda 2001' (7).

Pour répondre à la première question, une enquête nationale a été réalisée. Elle portait sur l'existence de bases de données contenant des résultats codés de la cytologie cervicale. Pour répondre à la deuxième question, plusieurs laboratoires ont transmis le contenu de leurs bases de données à la Fondation Registre du Cancer.



## 2 L'enquête nationale

L'enquête nationale visait à savoir si les résultats de cytologie et d'histologie cervicales étaient encodés et quel était le mode opératoire. Les sections suivantes décriront la méthodologie, les résultats et les conclusions de cette étude préparatoire.

### 2.1 Méthodologie

Préalablement à l'enquête, on a demandé l'approbation de l'Union professionnelle belge des médecins spécialistes en anatomo-pathologie. Une fois cette approbation obtenue, on a contacté la direction de services hospitaliers d'anatomo-pathologie ainsi que celle de laboratoires privés qui effectuent des examens cytopathologiques sur frottis, d'abord par e-mail puis par téléphone. Le questionnaire suivant leur a été posé:

Belgian Cancer Registry

**Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer****TELEFONISCHE ENQUETE PILOOTPROJECT NATIONAAL UITSTRIJKJESREGISTER**

*(Pour le chef de service du laboratoire ou pour le responsable de la cytologie cervicale.)*

#### Introduction

La Fondation Registre du Cancer a été chargée de réaliser une étude de faisabilité quant à la création d'un registre central de cytologie cervicale.

Avec votre collaboration, nous aimerions savoir si, à l'heure actuelle, les laboratoires belges enregistrent les résultats de cytologie cervicale et du suivi histologique éventuel, et sous quelle forme. Ces informations sont importantes pour avoir une idée de la nature et de l'ampleur des modifications à apporter à la structuration d'un registre central. Le présent projet est entièrement indépendant de l'enregistrement régulier des cancers.

1. Votre laboratoire analyse-t-il actuellement les échantillons de cytologie cervicale ?
2. Quelle méthode de traitement utilisez-vous (couche mince ou classique) ?
3. Cette méthode de traitement est-elle toujours utilisée (pour tous les échantillons) ?
4. Quelle classification utilisez-vous pour décrire la gravité des lésions dans votre rapport (par exemple Papanicolaou ou Bethesda 2001) ?
5. Quel est le nombre approximatif d'échantillons analysés par votre laboratoire en 2008 ?



6. Enregistrez-vous les résultats des tests de cytologie sous un code dans une base de données  
(de manière à permettre des analyses statistiques) ?
7. Si le laboratoire tient sa propre base de données pour la **cytologie cervicale**:
- quels codes utilisez-vous pour la cytologie cervicale (par exemple CODAP ou SNOMED) ?
  - quel logiciel utilisez-vous ?
  - ce logiciel fait-il partie d'un système informatique médical et, si oui, lequel ?
  - tous les échantillons ont-ils été enregistrés, y compris les échantillons négatifs, c.-à-d. sans anomalies ?
  - si oui, comment encodez-vous actuellement un échantillon de cytologie cervicale négatif ?
  - comment encodez-vous actuellement un ASC-US ?
  - enregistrez-vous aussi la microbiologie et les affections non néoplasiques ?
8. Enregistrez-vous les résultats du **suivi histologique** (biopsies) dans une base de données ?  
Si oui, enregistrez-vous aussi les résultats négatifs (pas d'anomalies) ?
9. Si votre laboratoire ne tient **pas** d'enregistrement :  
Apprécieriez-vous de communiquer en ligne les résultats de cytologie cervicale via une application d'encodage de données prédéterminé, si vous recevez par la suite les données que vous avez encodées dans un fichier ?
10. Si vous ne travaillez pas encore avec Bethesda, êtes-vous prêt à implémenter la terminologie- et la classification Bethesda dans votre laboratoire pour rendre compte des résultats de cytologie cervicale ?
11. Souhaitez-vous recevoir les résultats anonymes de cette enquête ?  
(Si oui, veuillez vérifier votre nom et votre adresse e-mail)

Merci pour votre collaboration.

---

## Figure 1



## 2.2 Résultats

Un total de 91 services d'anatomo-pathologie et laboratoires privés, dont 36 francophones et 55 néerlandophones, ont été sélectionnés pour participer à l'enquête. A un service d'anatomo-pathologie près, tous les laboratoires ont analysé des échantillons de cytologie cervicovaginale.

A l'exception de deux laboratoires, tous les laboratoires ont participé à l'enquête.

	Francophones	Néerlandophones	Total
Total contactés	36	55	91
Analyse de cytologie cervicale	36	54	90
Complété	35	53	88
Refus	1		1
		1	1

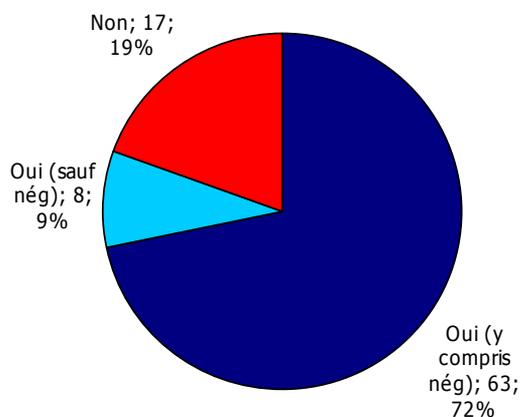
**Figure 2**

Les résultats de l'enquête ont été sauvegardés et traités en Access. Si possible, les résultats sont toujours présentés de deux manières: résultats en fonction du nombre de laboratoires et résultats en fonction du nombre d'échantillons cytologiques. Le nombre d'échantillons mentionné est une estimation réalisée par le chef de service du nombre effectif d'échantillons analysés en 2008.

### ***2.2.1 L'existence et le contenu de fichiers encodés***

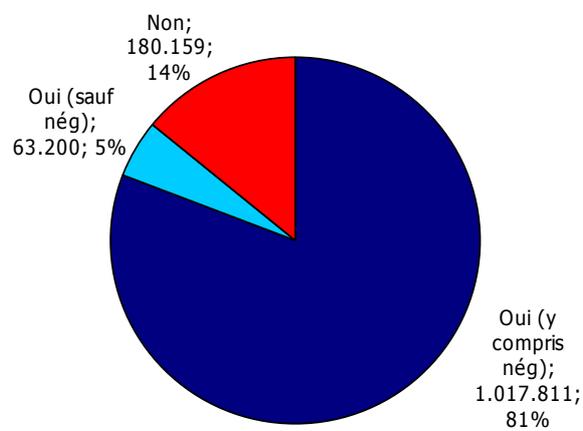
Plus de quatre laboratoires sur cinq (N=71, 81%) possèdent des fichiers électroniques de résultats codés d'examens de cytologie cervicale. La plupart d'entre eux (N=63) ont indiqué qu'ils enregistraient aussi les résultats négatifs. A eux tous, ces laboratoires ont analysé 86% de tous les échantillons cytologiques (voir Figure 3). Les résultats d'analyse d'un peu moins de 200.000 échantillons ne sont pas encore encodés. Les laboratoires qui traitent des nombres relativement plus petits de frottis codent moins souvent que les autres laboratoires.

nombre et % de laboratoires qui encodent ou non en 2009, les résultats des tests cyto-pathologique d'échantillons cervico-vaginaux.



N(total laboratoires) = 88

nombre et % d'échantillons cervico-vaginaux en 2009 avec encodage ou non du résultat.



N(total échantillons cervico-vaginaux) = 1.261.170

**Figure 3**

Pratiquement sans exception, les laboratoires ont indiqué qu'ils rapportaient les anomalies cellulaires dans la terminologie 'Bethesda 2001'. Cette constatation est sujette à caution. Comme c'est la réponse souhaitée dans le questionnaire, il est pratiquement certain qu'il s'agit d'une erreur de compte-rendu (les répondants ont donné la réponse souhaitée parce qu'elle était suggérée dans la formulation de la question).

On a demandé aux laboratoires qui ne possédaient pas de bases de données (N=17) s'ils seraient éventuellement intéressés à communiquer leurs résultats de tests via une application internet en ligne s'ils devaient recevoir par la suite leurs données dans un fichier électronique (voir Figure 4).

La majorité (8 laboratoires) ont indiqué qu'ils n'étaient pas intéressés à utiliser une application internet en ligne. Six laboratoires étaient intéressés et trois ne savaient pas. Une remarque importante à l'encontre de l'utilisation d'une application en ligne était que l'introduction de tous les résultats de tests était irréalisable. Etant donné la quantité d'échantillons, cela prendrait trop de temps d'introduire tous les échantillons négatifs accompagnés d'informations détaillées (raison du frottis, date de l'échantillon, numéro d'échantillon, demandeur, prestataire, etc..).

**nombre et % de laboratoires en 2009 sans base de données qui souhaitent ou non utiliser un système d'enregistrement en ligne pour transmettre les résultats de tests.**



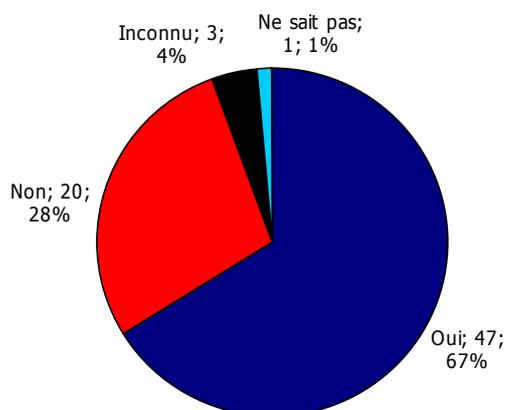
N(total de laboratoires) = 17

**Figure 4**

On a demandé aux laboratoires dont les échantillons de cytologie cervicovaginale sont encodés (N=71) s'ils encodaient également les affections microbiologiques et autres affections non néoplasiques dans leurs bases de données (voir Figure 5). Les deux tiers des laboratoires qui codent les échantillons de cytologie cervicale codent également les affections microbiologiques et autres affections non néoplasiques éventuelles. Près d'un tiers des laboratoires ne codent pas ces affections. Trois laboratoires n'ont pas répondu et un laboratoire ne savait pas.

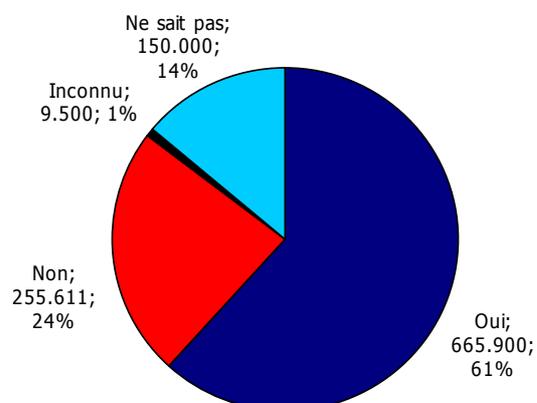
Si l'on prend le nombre d'échantillons, pour près de 61% des échantillons de cytologie encodés, on encode également les affections microbiologiques et autres affections non néoplasiques éventuelles; ce n'était pas le cas pour 24% et, dans 14% des cas, ce n'était pas clair, car le chef de service ou le responsable de la cytologie ne pouvait pas répondre à la question. Une des interviews n'ayant pas pu être entièrement clôturée, on ignore la réponse.

**nombre et % de laboratoires en 2009 avec et sans encodage des affections microbiologiques et autres affections non néoplasique.**



N(total de laboratoires)= 71

**nombre et % de résultats de cytologie cervical encodés avec et sans affections microbiologique et autres affections non neopasique encodées.**

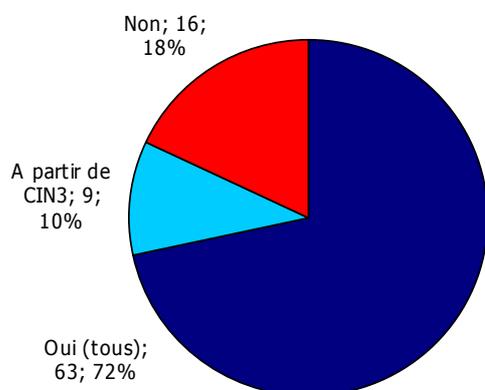


**Figure 5**

En outre, on a regardé, pour tous les laboratoires interrogés, si les résultats d'un prélèvement éventuel (histologie), faisant suite à un essai cytologique positif avec diagnostic d'une lésion de haut grade possible, étaient également présents dans les bases de données (voir Figure 6). Il est important d'analyser les résultats de tests d'un suivi histologique, entre autres pour calculer la sensibilité (vrais positifs) et la spécificité (vrais négatifs) de la détection d'un cancer cervical (ou d'une lésion précurseur) par un diagnostic cytologique mais aussi pour établir des chiffres d'incidence et de prévalence (des lésions précurseurs) du cancer cervical.

Plus des deux tiers des laboratoires interrogés (72%) ont indiqué qu'ils encodaient tous leurs résultats histologiques (y compris les échantillons négatifs). Un peu plus de dix pour-cent des laboratoires codent s'il existe au moins une dysplasie sévère (CIN3). Dix-huit pour-cent ne codent aucun résultat de test histologique.

**nombre et % de laboratoires en 2009 avec et sans encodage des résultats des tests d'histologie**

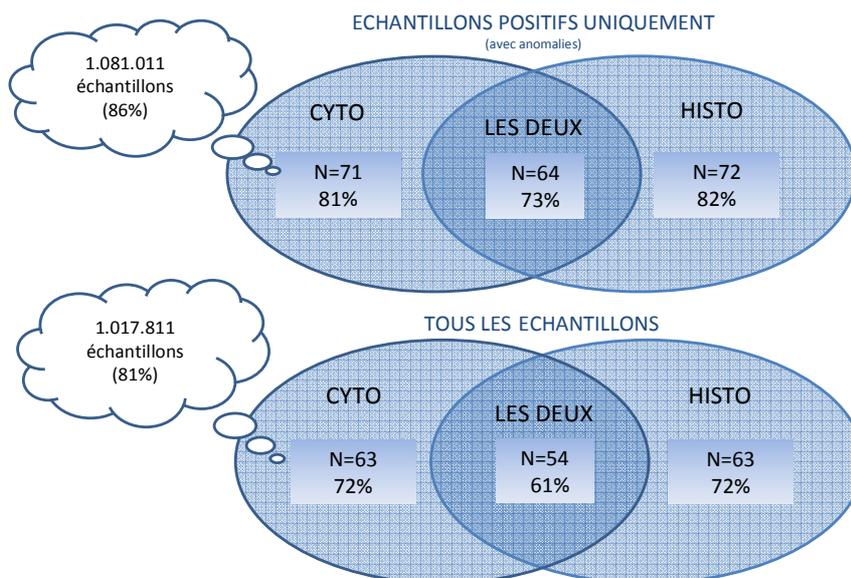


N(total de laboratoires) = 88

**Figure 6**

On a en outre cherché à savoir combien de laboratoires encodent les résultats des tests cytologiques et des tests histologiques : 64 laboratoires (73%) codent les 2 types d'examen, parmi lesquels 54 (61%) encodent également les résultats négatifs (voir Figure 7).

**NOMBRE DE LABORATOIRES INTERVIEWE (TOTAL = 88)  
AVEC ENCODAGE DES RESULTATS DES TESTS DE CYTOLOGIE ET D'HISTOLOGIE**



**Figure 7**



Un récapitulatif ventilé entre laboratoires francophones et néerlandophones (voir Figure 8) révèle que le pourcentage de laboratoires qui codent les échantillons de cytologie cervicale est plus élevé pour les laboratoires francophones que pour les laboratoires néerlandophones. C'est exactement l'inverse pour le codage des résultats de tests histologiques, où la proportion de laboratoires néerlandophones est plus élevée. Il y a également quelques laboratoires néerlandophones qui codent l'histologie mais pas la cytologie.

#### Récapitulatif schématique des principaux résultats de l'enquête

	<b>Cyto</b>		<b>Cyto y compris les négatifs</b>		<b>Histo</b>		<b>Histo y compris les négatifs</b>	
	<b>n(laboratoires)</b>		<b>n(laboratoires)</b>		<b>n(laboratoires)</b>		<b>n(laboratoires)</b>	
<b>Francophones</b>								
Non encodés	6		2		7		4	
Encodés	29	83%	27	77%	27	77%	23	66%
Inconnus					1			
	<u>35</u>		<u>29</u>		<u>35</u>		<u>27</u>	
<b>Néerlandophones</b>								
Non encodés	11		6		8		5	
Encodés <sup>1</sup>	42	79%	36	68%	45	85%	40	75%
Inconnus								
	<u>53</u>		<u>42</u>		<u>53</u>		<u>45</u>	
<b>Tous les laboratoires</b>								
Non encodés	17		8		15		9	
Encodés <sup>1</sup>	71	81%	63	72%	72	82%	63	72%
Inconnus	0				1		0	
Total	<u>88</u>		<u>71</u>		<u>88</u>		<u>72</u>	
<b>Francophones</b>								
	<b>n(echantillons)</b>		<b>n(echantillons)</b>					
Non encodés	97.423		11.500					
Encodés	577.215	86%	565.715	84%				
Inconnus								
	<u>674.638</u>		<u>577.215</u>					
<b>Néerlandophones</b>								
Non encodés	82.736		51.700					
Encodés <sup>1</sup>	503.796	86%	452.096	77%				
Inconnus								
	<u>586.532</u>		<u>503.796</u>					
<b>Tous les laboratoires</b>								
Non encodés	180.159		63.200					
Encodés <sup>1</sup>	1.081.011	86%	1.017.811	81%				
Inconnus								
Total	<u>1.261.170</u>		<u>1.081.011</u>					

<sup>1</sup> Parmi les laboratoires néerlandophones, il y en a trois qui encodent les résultats des tests histologiques mais pas ceux des tests cytologiques pour le dépistage du cancer du col de l'utérus

**Figure 8**



### **2.2.2 Systèmes de codage utilisés**

Cette section étudie la manière dont les résultats des tests sont enregistrés. Quels sont les systèmes de classification utilisés par les laboratoires et quelles implications cela a-t-il pour le traitement des données par la Fondation Registre du Cancer?

La SNOMED (**S**ystematized **N**omenclature of **M**edicine) et le CODAP (Code pour le diagnostic histopathologique, dérivé des codes de Leyden et publié par l'Union professionnelle belge des médecins spécialistes en anatomo-pathologie), sont les deux systèmes de codage les plus courants: ils sont utilisés respectivement par 36% et 38% des laboratoires (voir Figure 9). A quelques exceptions près, le SNOMED est surtout utilisé par les laboratoires francophones, et le CODAP l'est surtout par les laboratoires néerlandophones.

Cela ne veut pas dire qu'il suffit de deux conversions pour convertir les résultats de tests des utilisateurs de SNOMED et CODAP en terminologie internationale Bethesda. Il y a pour le moment huit versions différentes du SNOMED en circulation: 1965 SNOP; 1974 SNOMED; 1979 SNOMED II; 1993 SNOMED Version 3.0; 1997 LOINC codes integrated into SNOMED; 1998 SNOMED Version 3.5; 2000 SNOMED RT et 2002 SNOMED CT.

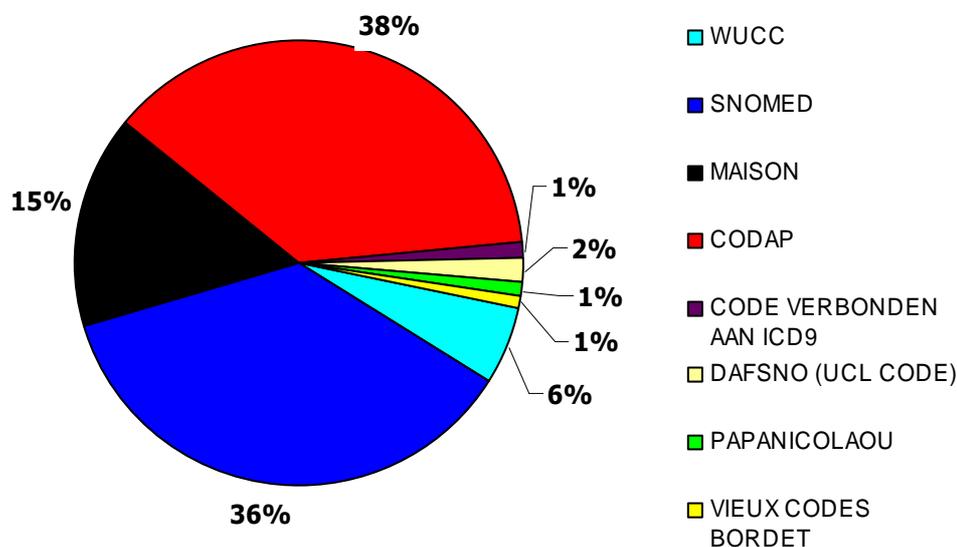
Par ailleurs, il se peut que des laboratoires adaptent les codes à leurs desideratas, ce qui peut créer différents 'dialectes' au sein d'une même version. De plus, il apparaît que des codes différents ont cours à l'intérieur d'un même laboratoire, pour la même lésion cellulaire, selon la préférence individuelle de la personne qui code l'anomalie.

Et il existe encore les codes 'maison'. Ce sont des codes inventés et utilisés par certains des laboratoires. Ils sont donc différents pour chaque laboratoire qui utilise des codes 'maison'.

En résumé, on peut conclure que dans la situation actuelle, la conversion sera une affaire de travail sur mesure pour chaque laboratoire en particulier en raison de:

1. différences dans le type de codage (par exemple CODAP, SNOMED, WUCC);
  2. versions différentes d'un codage (par exemple huit versions de SNOMED);
  3. adaptations de codes existants, qui créent des dialectes;
- différences au sein de laboratoires pour le codage d'un même anomalie cellulaire;
4. existence de codes 'maison'.

### Codes utilisés en 2009 par les laboratoires dans les base de données



**Figure 9**

### 2.3 Conclusions de l'enquête

L'enquête avait pour objectif de donner une image générale de l'existence et du contenu des bases de données dans les laboratoires d'anatomo-pathologie, reprenant les résultats des tests de dépistage du cancer cervical. Plus de 80% des laboratoires codent les résultats des examens cytopathologiques cervicovaginaux. A eux tous, ils ont analysé 86% des échantillons. Quatre laboratoires sur cinq (82%) codent également les échantillons histologiques de suivi et la majorité code également les échantillons négatifs. Près des trois quarts des laboratoires codent à la fois les résultats des tests cytologiques et des tests histologiques.

Il n'existe pas de norme pour le codage des résultats de cytologie et d'histologie cervicales. Le système le plus utilisé dans les laboratoires néerlandophones est CODAP tandis que les laboratoires francophones utilisent davantage SNOMED. Etant donné la variation entre laboratoires dans les codes utilisés et l'adaptation aux souhaits particuliers dans les laboratoires, la conversion en classification internationale Bethesda est un travail sur mesure pour chaque laboratoire.



### **3 Transmission des résultats des examens**

Une des activités menées pendant l'étude de faisabilité a été une transmission de résultats de tests de cytologie cervicovaginale entre les laboratoires et la Fondation Registre du Cancer. Après une conversion réussie vers la norme internationale, 'Bethesda 2001', les laboratoires participants ont reçu leurs résultats de tests en retour. La transmission de données avait pour but d'étudier s'il était possible de générer un output en 'Bethesda 2001' sur base du contenu des bases de données existantes.

#### **3.1 Recrutement et participation**

Lors de la sélection de chefs de service de laboratoires d'anatomo-pathologie ou de dirigeants de laboratoires privés en vue de participer à la transmission de fichiers, la Fondation Registre du Cancer s'est efforcée d'établir une répartition égale entre laboratoires néerlandophones et francophones, laboratoires universitaires et non universitaires, et laboratoires publics et privés.

Quatorze chefs (de service) de laboratoires d'anatomo-pathologie ont été contactés pour participer à la transmission de données. Douze d'entre eux ont réagi positivement à l'invitation à participer à cette partie de la recherche, et six laboratoires étaient prêts à remettre leurs données pour analyse complémentaire.



## **3.2 Méthodologie**

Cette section étudie la question de la méthodologie: quelles données ont été demandées, comment elles ont été traitées et de quelle manière les résultats peuvent être interprétés.

### ***3.2.1 Dataset***

Le fil conducteur de la demande de données et de la production d'un output a été le dataset composé par le VW BMK (Vlaamse Werkgroep ter preventie van Baarmoederhalskanker – Groupe de travail flamand de prévention du cancer du col de l'utérus) en août 2008 (voir Figure 10). Ce dataset est basé sur le système Bethesda 2001 enrichi de résultats de tests HPV, de l'état et des détails de vaccination, de la raison du frottis et d'une évaluation des informations cliniques fournies par le médecin traitant.

Le dataset fait partie du document: "Advies van de Vlaamse Werkgroep ter Preventie van Baarmoederhalskanker" (8), établi à la demande de la Ministre Vervotte (à qui a succédé au Ministre Vanackere) suite au document de l'OMS 'preparing for the Introduction of HPV vaccines, Policy and programme guidance for countries'.

Les champs marqués en rose ont été sélectionnés par le VW BMK comme obligatoires à enregistrer.

Les laboratoires ont été invités à fournir les données précisées dans ce dataset. Les enregistrements transmis ont ensuite été importés en SAS et mis dans le format correct pour permettre leur analyse. Ensuite, on a cherché dans quelle mesure il était possible de répondre à la demande de données du VW BMK avec ces codages existants.

Pour chaque caractéristique du dataset du VW BMK: raison du test, qualité de l'échantillon, anomalies cellulaires, etc., on a ensuite examiné si les informations étaient complètes (voir Figure 11). Un output supplémentaire a été réalisé pour les points où l'information était suffisante.



**Protocol de cytologie cervicale GT flamand pour la prévention du cancer du col d'uterus (11-04-2008)**

**IDENTIFICATION DE LA PATIENTE**

Nom: .....	Rue: .....	Numéro: .....
Prénom: .....	Code postal: .....	
Date de naissance: .....	Commune: .....	
Numéro du prélèvement: .....	Numéro NISS: .....	

**INFORMATION CLINIQUE**

<p><b>Raison de l'examen</b></p> <input type="checkbox"/> Dépistage <input type="checkbox"/> Plainte ou anomalie clinique <input type="checkbox"/> Examen de contrôle <p><b>Date du prélèvement</b> ..... / ..... / .....</p> <p><b>Date du protocole</b> ..... / ..... / .....</p> <p><b>Information clinique</b></p> <input type="checkbox"/> Suffisante <input type="checkbox"/> Insuffisante <input type="checkbox"/> Absente	<p><b>Type de prélèvement</b></p> <input type="checkbox"/> Conventionnel <input type="checkbox"/> ThinPrep <input type="checkbox"/> BD-SurePath <input type="checkbox"/> Autre: ..... <p><b>Vaccination HPV</b></p> <input type="checkbox"/> Vaccinée <input type="checkbox"/> Non vaccinée <input type="checkbox"/> Non communiqué <input type="checkbox"/> Inconnu	<p><b>HPV vaccinatie (details, indien meegedeeld)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre de doses: .....</li> <li>• Année dose 1..... dose 2..... dose 3.....</li> <li>• Vaccin: <input type="checkbox"/> Cervarix <input type="checkbox"/> Gardasil <input type="checkbox"/> Les deux</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> Inconnu</p>
--	--	--

**CYTOLOGIE**

<p><b>Qualité du prélèvement</b></p> <input type="checkbox"/> Satisfaisante <input type="checkbox"/> Insuffisante <p><b>Commentaar:</b> <input type="checkbox"/> présence exclusive de cellules endocervicales  <input type="checkbox"/> absence de cellules endocervicales  <input type="checkbox"/> fixation mauvaise ou insuffisante  <input type="checkbox"/> cellularité réduite  <input type="checkbox"/> excès de sang  <input type="checkbox"/> excès de leucocytes  <input type="checkbox"/> cytolysse abondante  <input type="checkbox"/> mauvaise technique de prélèvement  <input type="checkbox"/> autre: .....</p> <p><b>Microbiologie</b></p> <input type="checkbox"/> Vaginose bactérienne <input type="checkbox"/> Candida <input type="checkbox"/> Trichomonas <input type="checkbox"/> Actinomyète <input type="checkbox"/> Herpes simplex <input type="checkbox"/> Autre: ..... <p><b>Détermination HPV</b></p> <input type="checkbox"/> Test utilisé: .....(choisissez une option de la liste) <ul style="list-style-type: none"> <li>• HPV: positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> indéterminé <input type="checkbox"/></li> <li>• Cocktail risque bas positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> indéterminé <input type="checkbox"/></li> <li>• Cocktail risque haut positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> indéterminé <input type="checkbox"/></li> </ul> <p>• Typage HPV:</p> <table border="0"> <tr> <td>6 <input type="checkbox"/></td> <td>39 <input type="checkbox"/></td> <td>66 <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>11 <input type="checkbox"/></td> <td>45 <input type="checkbox"/></td> <td>68 <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>16 <input type="checkbox"/></td> <td>51 <input type="checkbox"/></td> <td>73 <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>18 <input type="checkbox"/></td> <td>52 <input type="checkbox"/></td> <td>82 <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>26 <input type="checkbox"/></td> <td>53 <input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>31 <input type="checkbox"/></td> <td>56 <input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>33 <input type="checkbox"/></td> <td>58 <input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>35 <input type="checkbox"/></td> <td>59 <input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	6 <input type="checkbox"/>	39 <input type="checkbox"/>	66 <input type="checkbox"/>	11 <input type="checkbox"/>	45 <input type="checkbox"/>	68 <input type="checkbox"/>	16 <input type="checkbox"/>	51 <input type="checkbox"/>	73 <input type="checkbox"/>	18 <input type="checkbox"/>	52 <input type="checkbox"/>	82 <input type="checkbox"/>	26 <input type="checkbox"/>	53 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	31 <input type="checkbox"/>	56 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	33 <input type="checkbox"/>	58 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	35 <input type="checkbox"/>	59 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p><input type="checkbox"/> <b>Andere niet neoplastische veranderingen</b></p> <input type="checkbox"/> Changements associée à l'inflammation ou le réparation cellulaire <input type="checkbox"/> Cervicite lymphocytaire ou folliculaire <input type="checkbox"/> Changements dus à radiothérapie <input type="checkbox"/> Parakératose/ Hyperkératose <input type="checkbox"/> DIU <input type="checkbox"/> Cellules glandulaires après hystérectomie <input type="checkbox"/> Atrophie <input type="checkbox"/> Autre: ..... <p><input type="checkbox"/> Présence de cellules endométriales chez ♀ &gt; 40 ans</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Pas d'anomalies / dans les limites de la normale (NILM)</b></p> <p><b>Épithélium pavimenteux</b></p> <input type="checkbox"/> Cellules squameuses atypiques de signification indéterminée (ASC-US) <input type="checkbox"/> Cellules squameuses atypiques SIL de haut grade non exclu (ASC-H) <input type="checkbox"/> Lésion intra-épithéliale de bas grade (LSIL) <input type="checkbox"/> modifications dues à l'HPV <input type="checkbox"/> dysplasie légère <input type="checkbox"/> Lésion intra-épithéliale de haut grade HSIL <input type="checkbox"/> dysplasie modérée <input type="checkbox"/> dysplasie sévère y compris carcinome in situ <p><input type="checkbox"/> Carcinome épidermoïde</p> <p><b>Épithélium glandulaire</b></p> <input type="checkbox"/> Cellules glandulaires atypiques Origine <input type="checkbox"/> endocervicale <input type="checkbox"/> endométriale <input type="checkbox"/> indéterminée <input type="checkbox"/> autre:..... Ernst <input type="checkbox"/> indéterminée <input type="checkbox"/> probablement néoplasiques <p><input type="checkbox"/> Endocervicéal adenocarcinoma in situ  <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma  <input type="checkbox"/> endocervix <input type="checkbox"/> endometrium <input type="checkbox"/> niet te specificeren <input type="checkbox"/> andere:.....</p> <p><b>Autres malignité</b></p> <input type="checkbox"/> Carcinome NOS <input type="checkbox"/> Autre malignité spécifique: .....
6 <input type="checkbox"/>	39 <input type="checkbox"/>	66 <input type="checkbox"/>																							
11 <input type="checkbox"/>	45 <input type="checkbox"/>	68 <input type="checkbox"/>																							
16 <input type="checkbox"/>	51 <input type="checkbox"/>	73 <input type="checkbox"/>																							
18 <input type="checkbox"/>	52 <input type="checkbox"/>	82 <input type="checkbox"/>																							
26 <input type="checkbox"/>	53 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																							
31 <input type="checkbox"/>	56 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																							
33 <input type="checkbox"/>	58 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																							
35 <input type="checkbox"/>	59 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																							

**CONCLUSIONS**

<p><b>Evaluation générale</b></p> <input type="checkbox"/> Absence de lésion intra-épithéliale ou de malignité (NILM) <input type="checkbox"/> Anomalies épithéliales <input type="checkbox"/> Autre: .....	<p><b>Recommandation (si cliniquement indiqué)</b></p> <input type="checkbox"/> Suivi normal <input type="checkbox"/> Contrôle cytologique après 3 à 6 mois <input type="checkbox"/> après traitement anti-inflammatoire <input type="checkbox"/> après traitement hormonal <input type="checkbox"/> Contrôle gynécologique pour : <input type="checkbox"/> examen colposcopique <input type="checkbox"/> exploration endocol et/ou endomètre <input type="checkbox"/> mise au point complémentaire <input type="checkbox"/> Typage HPV <input type="checkbox"/> Autre avis: .....
---	---

**Figure 10**



### ***3.2.2 Conversion des anomalies cellulaires***

Etant donné que les anomalies cellulaires (point le plus important) avaient été complètement remplis, on a réalisé un output supplémentaire pour les anomalies cellulaires. Tout d'abord, on a créé, pour chaque laboratoire, des tableaux de fréquence sur base des (combinaisons de) codes d'origine. On a essayé de comprendre ces codes et de les convertir en output, à l'aide de la documentation existante des systèmes de codage, par exemple: CODAP, WUCC (Werkgroep voor Uniformisatie van Cervix Cytologie) et SNOMED (Standardised Nomenclature of Medicine). Lorsqu'il y avait des incertitudes quant à la signification de certains codes, on a demandé des éclaircissements au chef (de service).

Après le codage des anomalies cellulaires, de nouveaux tableaux de fréquence ont été établis dans la classification Bethesda 2001. Ces chiffres ont fait l'objet d'un examen de plausibilité (crédibilité ou vraisemblance). Ce travail a été effectué par différents biais:

- 1) en comparant la proportion d'anomalies cellulaires avec ce à quoi on peut s'attendre sur base de la littérature;
- 2) en analysant la distribution des anomalies cellulaires;
- 3) en calculant le ratio ASCUS/LSIL;
- 4) en évaluant ces résultats quant aux différences entre laboratoires.

On a ensuite demandé au responsable/chef du laboratoire d'anatomo-pathologie s'il était d'accord avec les chiffres, et les chiffres ont été présentés et discutés pendant la réunion de consensus du 26 octobre 2009.



### **3.3. Résultats**

Six chefs (de service) de laboratoires d'anatomo-pathologie ont transmis des données au niveau de l'enregistrement individuel (résultats de tests encodés). Un laboratoire a fourni des données à un niveau agrégé. C'est-à-dire: il a réalisé lui-même l'output. Au moment de rédiger le présent rapport, l'analyse était terminée pour cinq sources. En tout, ce sont 95.424 résultats de tests qui ont été transmis, dont 83.198 ont été traités par le Registre du Cancer. La périodicité des rapports a varié d'une année civile complète à un mois.

#### ***3.3.1 La présence du numéro NISS***

Les résultats transmis n'étaient pas toujours accompagnés d'un identificateur personnel (NISS) de la femme sur laquelle le frottis avait été prélevé. Cela ne posait pas de problème pour l'étude de faisabilité, puisqu'on n'a pas établi de relations entre les données. Mais au moment où cela devra se faire, la présence du NISS revêt une importance capitale pour établir une corrélation correcte.

#### ***3.3.2 Variation entre les codes fournis***

Les résultats de tests fournis étaient encodés de trois manières différentes: WUCC, CODAP et 'codes maison'. Il y avait beaucoup de variation dans les codages entre laboratoires (intervariation) mais également à l'intérieur des laboratoires, où les mêmes affections étaient parfois encodées de différentes façons (intravariation). Le résultat était que cinq laboratoires avaient fourni plus de 250 (combinaisons de) codes, qui ont été finalement réduits en 11 codes Bethesda: NILM, ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, Squamous Carcinoma, AGC, AIS, Adénocarcinome et autre Malignité. Finalement, un travail sur mesure a été réalisé pour chaque laboratoire: la conversion a dû être adaptée séparément pour chaque laboratoire.

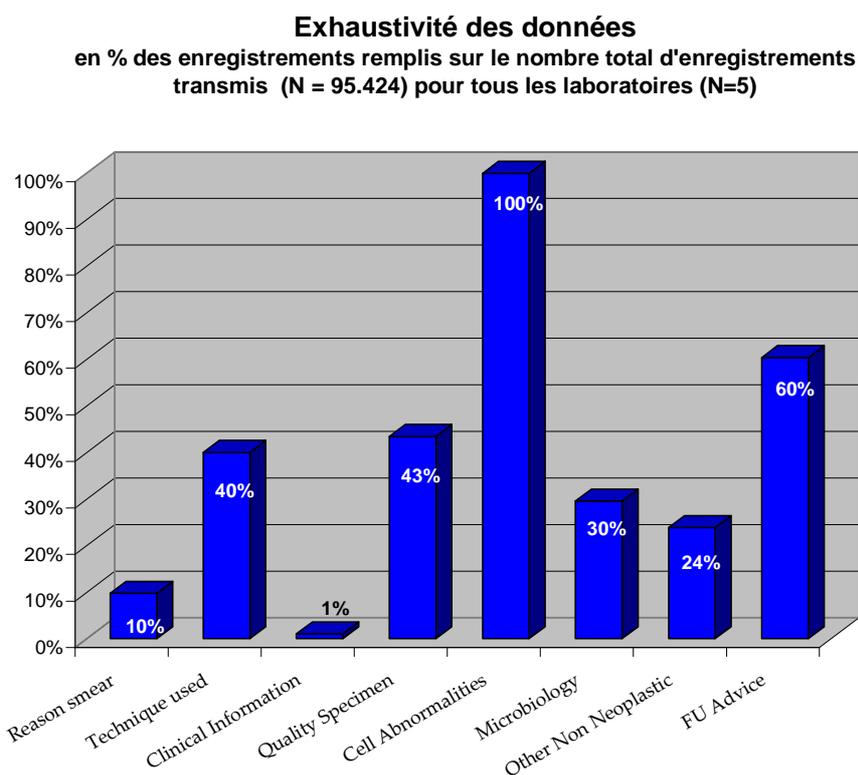
#### ***3.3.3 L'exhaustivité des informations***

L'exhaustivité des variables a été analysée pour toutes les variables du dataset du Groupe de travail flamand sauf pour:

1. Etat de vaccination, étant donné que cette variable était rarement présente dans les fichiers;

2. Résultats de tests HPV, car seuls deux laboratoires avaient fourni des résultats encodés pour ces tests;
3. Cellules endométriales après l'âge de 40 ans, en raison de l'imprécision quant à la signification des codages.

La Figure 11 ci-dessous montre dans quelle mesure les données demandées sont présentes dans les bases de données existantes de ces laboratoires. Pour chaque caractéristique présente dans le dataset du VW BMC (voir Figure 10), on a indiqué le pourcentage rempli par rapport au nombre total de résultats de tests de cytologie cervicale transmis (records). 'Rempli' veut dire que des informations ont été transmises et sont présentes (pas vide) et ne sont pas égales à l'option de réponse 'not completed'.



**Figure 11**

La variable la plus importante, les anomalies cellulaires, a été remplie parfaitement. A l'exception de l'avis de suivi, moins de la moitié a été remplie pour toutes les autres variables. On ne répond presque pas à la question sur la présence d'informations cliniques



(informations de base pertinentes sur la femme fournies par le généraliste ou le gynécologue). On trouve des informations dans 1% des cas seulement. Ensuite vient la raison du frottis, où l'on a retrouvé des informations dans 10% des frottis.

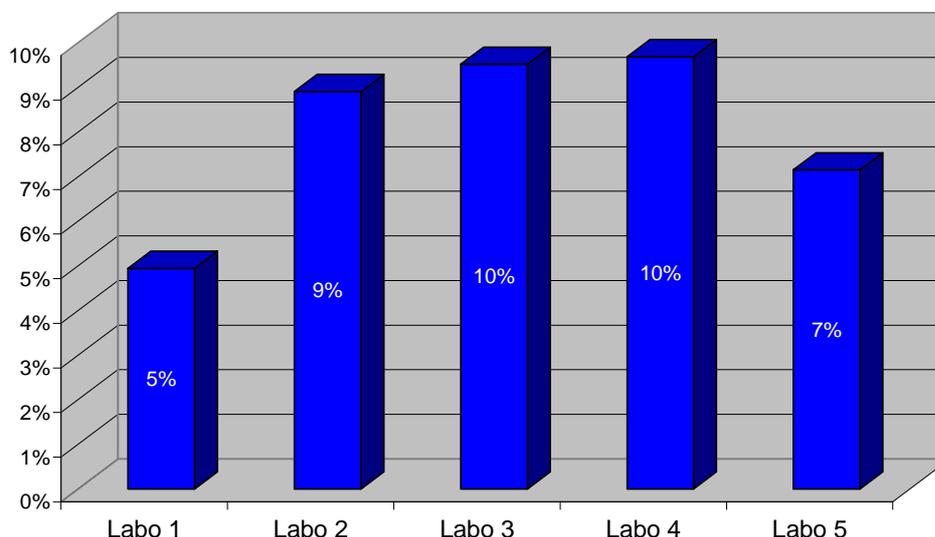
La manière de remplir peut éventuellement être améliorée en attribuant une valeur automatique à des champs (par exemple: pas d'anomalies) et en la modifiant si une condition est présente. Mais cette solution n'est valable que pour les laboratoires qui travaillent avec un logiciel.

### ***3.3.4 La plausibilité des informations***

La plausibilité ou la crédibilité des informations se mesure, entre autres, à l'aide de la proportion de frottis positifs (frottis avec cellules atypiques). D'après des chercheurs belges (Cuvelier et al. (9)), la proportion de frottis anormaux devrait être d'environ 7 pour-cent. Dans les laboratoires qui ont participé à la transmission de données, le pourcentage de résultats anormaux variait entre 5% et 10%.

A titre de comparaison, une étude internationale d'évaluation du dépistage du cancer cervical a révélé des différences entre les proportions de résultats de tests anormaux qui variaient de 1,2 % en Allemagne à 11,7 % en Irlande (10).

### Echantillons de cytologie cervicovaginale à cellules atypiques en % de tous les échantillons (N = 95.424)

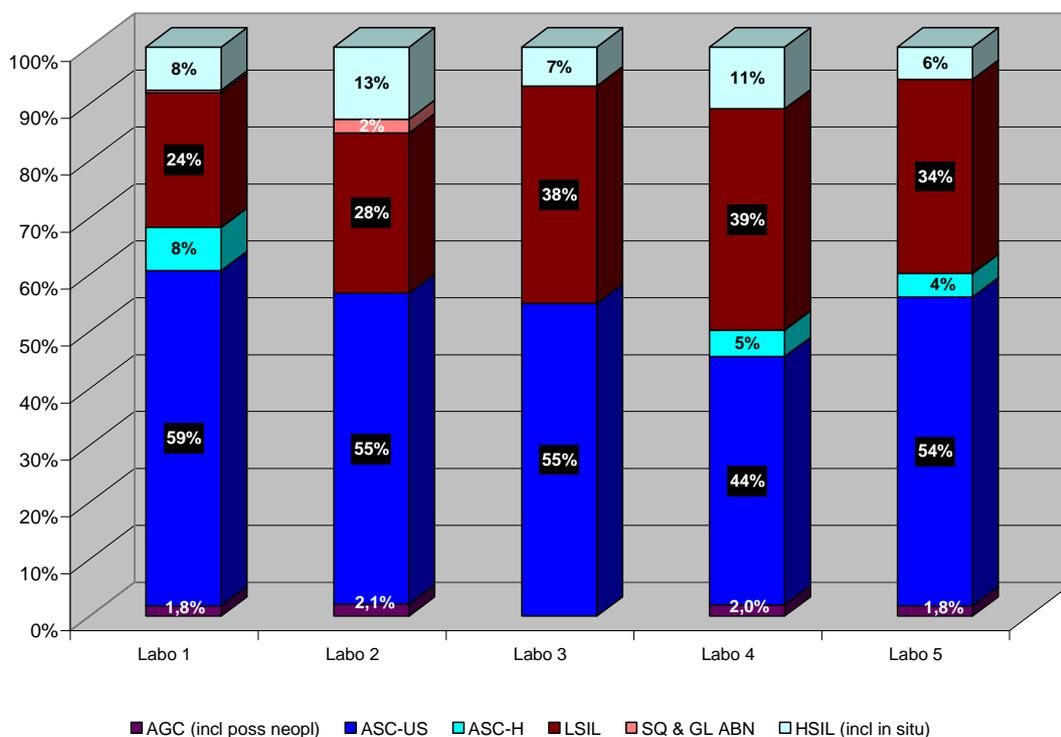


**Figure 12**

Le second indicateur de la plausibilité des anomalies cellulaires est la distribution des anomalies reprises dans la classification Bethesda: ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance), ASC-H (atypical squamous cells, high grade lesion cannot be excluded) LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion), HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion), AGC (atypical glandular cells) et anomalies squameux et glandulaires. Pour permettre une comparaison entre les données, différentes atypies ont été exprimées sous forme de pourcentage du nombre total d'anomalies par laboratoire (voir Figure 13).

Les distributions du type d'anomalies cellulaires montrent la concordance suivante entre les laboratoires: ASC-US et LSIL sont les deux diagnostics les plus fréquents dans tous les laboratoires. C'est ce à quoi on peut s'attendre sur base de la littérature (11;12;13). Un critère de la qualité du diagnostic est le ratio ASC-US/LSIL qui ne devrait pas se situer au-dessus de 3:1 (14). Tous les laboratoires satisfont à ce critère.

**Distribution des atypies par laboratoire en terminologie Bethesda en % du nombre total d'échantillons anormaux par laboratoire**



**Figure 13**

### 3.4 Conclusions de la transmission des résultats des tests

La transmission de données avait pour but d'étudier s'il était possible, sur base des résultats encodés existants des examens, de générer un output selon le dataset déterminé par le VW BMK. Une implémentation du dataset *complet* du VW BMK n'est pas possible sur base du contenu actuel des bases de données fournies. En effet, les caractéristiques autres que les anomalies cellulaires ne sont pas assez souvent encodées pour générer des résultats fiables.

Nous avons pu convertir en 'Bethesda 2001' les anomalies cellulaires encodées pour les laboratoires qui avaient fourni des données au niveau des examens individuels. La proportion de résultats anormaux, la distribution des diagnostics et les différences entre laboratoires pour ces résultats avaient l'air plausibles.



## 4 Conclusions de l'étude de faisabilité

Le but de l'étude de faisabilité était de se faire une idée de l'existence et de l'utilité de bases de données contenant les résultats des tests de dépistage du cancer cervical dans les laboratoires d'anatomo-pathologie. Les constatations suivantes sont importantes pour l'implémentation d'un registre central de cyto-histo-pathologie:

- 1) Près des trois quarts des laboratoires d'anatomo-pathologie de Belgique encodent les résultats des tests de cytologie et d'histologie cervicales. Mais les résultats négatifs (pas d'anomalies cellulaires) ne sont pas toujours codés.
- 2) Les résultats de tests HPV ne sont généralement pas encodés ; leur nombre est inconnu mais il est clair que ceci est vrai pour la majorité des laboratoires.
- 3) Les enregistrements fournis n'étaient pas toujours accompagnés d'un numéro NISS. Ces enregistrements risquent de se perdre lorsqu'on établira une corrélation entre données.
- 4) Une implémentation du dataset complet déterminé par le VW BMK n'a pas été possible sur base du contenu des bases de données actuelles.
- 5) La conversion des anomalies cellulaires cytologiques encodées vers la terminologie Bethesda a été possible pour les cinq laboratoires qui avaient transmis leurs données au niveau de l'enregistrement mais cela a pris beaucoup de temps étant donné la variation entre les codes fournis.

La conclusion de l'étude de faisabilité est que l'implémentation d'un registre central est faisable aux conditions suivantes:

- 1) La demande de données (le dataset) doit être limitée.
- 2) L'encodage des résultats de tests de cytologie cervicovaginale, d'histologie cervicale et endométriale et de HPV doit être implémenté dans tous les laboratoires.
- 3) Il faut travailler à uniformiser les codes utilisés.
- 4) Il faut que tous les NISS soient fournis avec les résultats des tests.



## Bibliographie

1. F. Hulstaert, M. Arbyn, M. Huybrechts, I. Vinck, M. Puddu, and D. Ramaekers. Cervical Cancer Screening and Human Papillomavirus (HPV) Testing. *Belgian Health Care Knowledge Centre KCE reports 38C*, 2006.
2. M. Arbyn, C. Simoens, H. Van Oyen, J-M. Foidart, F. Goffin, P. Simon, and V. Fabri. Analysis of 13 million individual patient records pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). *Preventive Medicine* 48:438-43, 2009.
3. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European union. *European Journal of Cancer* 12:1473-1478, 2000.
4. European Council. Council Recommendation of 12 December 2003 on cancer screening. *Official Journal of the European Union* 2003 (878/EC):327-334, 2003.
5. M. Arbyn, M. Rebolj, I. M. De Kok, M. Fender, N. Becker, M. O'Reilly, and B. Andrae. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *European Journal of Cancer* 45 (15):2671-2678, 2009.
6. L. Onkelinx. Nationaal Kankerplan. *Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid*, 2008.
7. D. Solomon, D. Davey, R. Kurman, A. Moriarty, O' Connor D., M. Prey, S. Raab, M. Sherman, D. Wilbur, T. Wright, and N. Young. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 287 (16):2114-2119, 2002.
8. Anonymous. Advies van de vlaamse werkgroep preventie van baarmoederhalskanker. Naar een model voor een Vlaams bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. *Interne publicatie Vlaamse overheid, welzijn volkgezondheid gezin.*, 2009.
9. C. A. Cuvelier, J. P. M. Bogers, C. Bourgain, P. Delvenne, M. Drijkoningen, C. Garbar, M. Kevers, M. Rummelinck, L. Thienpont, A. Verhest, B. Weynand, and F. Willocx. Belgian Consensus guidelines for follow-up op women with cervical cytological abnormalities. *Acta Clinica Belgica* 64 (2):136-143, 2009.
10. G. Ronco, van Ballegoijen M., N. Becker, A. Chil, M. Fender, P. Giubilato, J. Kurtinaitis, L. Lancucki, E. Lynge, A. Morais, M. O'Reilly, P. Sparen, O. Suteu, M. Rebolj, P. Veerus, M. Primic Zakelj, and A. Antilla. Process performance of cervical screening programmes in Europe. *European Journal of Cancer*, 2009.
11. J. F. Nygard, G. B. Skare, and S. O. Thoresen. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 9:86-91, 2002.



12. Cibas ES, Kuo F, Zou KH, and Crum CP. Using the rate of positive high-risk HPV test results for ASC-US together with the ASC-US/SIL ratio in evaluating the performance of cytopathologists. *American Journal of Clinical Pathology* 129:97-101, 2008.
13. M. Arbyn, I. Benoy, C. Simoens, J. Bogers, P. Beutels, and C. Depuydt. Prevacination distribution of human papillomavirus types in women attending at cervical cancer screening in Belgium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18 (1):321-330, 2009.
14. Nascimento AF and Cibas ES. The ASC/SIL ratio for cytopathologists as a quality control measure: a follow-up study. *American Journal of Clinical Pathology* 128:653-656, 2007.



## Concepts et abréviations

<b>AGC</b>	Cellules glandulaires atypiques
<b>ASC-H</b>	Cellules squameuses atypiques, une lésion de grade élevé n'est pas exclue.
<b>ASC-US</b>	Cellules squameuses atypiques de signification indéterminée.
<b>Bethesda</b>	Norme internationale de terminologie et de classification datant de 2001, pour l'uniformisation du compte-rendu des résultats de cytologie cervicale, qui prévoit des directives pour la gestion clinique des résultats anormaux.
<b>Cervibase</b>	Base de données centrale des résultats encodés de cytologie cervicale, d'histologie cervicale et endométriale et des résultats des tests de HPV de toute la Belgique.
<b>CGIN</b>	Terme réservé aux résultats d'un examen histologique portant sur une néoplasie glandulaire intra-épithéliale cervicale.
<b>CIN1</b>	Terme réservé aux résultats d'un examen histologique portant sur une néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (lésions de faible grade).
<b>CIN2</b>	Terme réservé aux résultats d'un examen histologique portant sur une néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 (lésions de grade moyen).
<b>CIN3</b>	Terme réservé aux résultats d'un examen histologique portant sur une néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 (lésions de haut grade et carcinome in situ).
<b>CODAP</b>	Code destiné à l'enregistrement des diagnostics d'histopathologie basé sur les Codes de Leyden et publié par l'Union professionnelle belge des médecins spécialistes en anatomo-pathologie.
<b>Suivi diagnostique</b>	Suivi médical après un diagnostic d'anomalie cellulaire dans le but de suivre l'évolution de la divergence (régression spontanée ou développement d'une lésion de haut grade).
<b>IARC</b>	Organisation internationale pour la recherche sur le cancer (International Agency for Research on Cancer).
<b>KCE</b>	Centre fédéral d'expertise des soins de santé.



<b>LSIL</b>	Terme réservé aux résultats d'une étude cytologique portant sur une lésion intra-épithéliale squameuse de faible grade.
<b>HPV</b>	Papillomavirus humain.
<b>HSIL</b>	Terme réservé aux résultats d'une étude cytologique portant sur une lésion intra-épithéliale squameuse de haut grade.
<b>Plausibilité</b>	La crédibilité ou la vraisemblance des résultats.
<b>Examen préventif</b>	Examen pratiqué sur des personnes saines, ne présentant pas de douleur ou d'autres plaintes symptomatiques.
<b>Sensibilité</b>	Indicateur de la qualité d'un diagnostic qui fait référence à la proportion de tests positifs parmi les malades.
<b>Spécificité</b>	Indicateur de la qualité d'un diagnostic qui fait référence à la proportion de test négatifs parmi les non-malades.
<b>SNOMED</b>	Systematized Nomenclature of Medicine: un système de codage mis au point par le Collège des pathologistes américains.
<b>Suivi thérapeutique</b>	Suivi d'une patiente après une intervention médicale dans le but de surveiller si une affection récidive ou non.
<b>VW BMK</b>	Groupe de travail flamand pour la prévention du cancer du col de l'utérus (Vlaamse Werkgroep ter preventie van Baarmoederhalskanker): groupe de travail constitué par le Gouvernement flamand, qui donne des avis concernant la prévention du cancer cervical pour le Ministère du Bien-être, de la Santé publique et de la Famille.
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé.
<b>ISP</b>	Institut Scientifique de Santé Publique
<b>WUCC</b>	Groupe de travail pour l'uniformisation de la cytologie cervicale (Werkgroep voor Uniformisatie van Cervix Cytologie) du Registre flamand pour la Prévention du cancer, qui a spécifié en 1999 un dataset et un codage pour l'enregistrement des résultats de cytologie cervicale, publié par l'Institut Scientifique de Santé Publique.