

Collection Dépistage et cancer

Sous la direction de Daniel Serin



 Bernard Blanc

Le dépistage du cancer du col de l'utérus



Le dépistage du cancer du col de l'utérus

Springer

Paris

Berlin

Heidelberg

New York

Hong Kong

Londres

Milan

Tokyo

Bernard Blanc

Le dépistage du cancer du col de l'utérus

 Springer

Bernard Blanc

Service de gynécologie obstétrique B
Hôpital de la Conception
147, boulevard Baille
13385 Marseille Cedex 5

ISBN-10 : 2-287-22083-6 Springer paris Berlin Heidelberg New York
ISBN-13 : 978-2-287-22083-8 Springer paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, 2005
Imprimé en France

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emploi. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

SPIN : 11011514

Maquette de couverture : Jean-François Montmarché

Liste des auteurs

Agostini Aubert	Service de gynécologie obstétrique Hôpital de la conception 147, boulevard Baille 13385 Marseille Cedex 5
Baldauf Jean-Jacques	Département de gynécologie et d'obstétrique Centre hospitalier Hautepierre 1, avenue Molière 67098 Strasbourg Cedex 2
Benchimol Yves	Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction Hôpital Tenon 4, rue de la Chine 75970 Paris
Benmoura Dominique	10, square Stalingrad 13001 Marseille
Bergeron Christine	Laboratoire Pasteur Cerba 95066 Cergy-Pontoise Cedex 9
Blanc Bernard	Service de gynécologie obstétrique B CHRU de Marseille Hôpital de la Conception 147, boulevard Baille 13385 Marseille Cedex 5

6 Le dépistage du cancer du col

Boulangier Jean-Charles	Maternité Camille Desmoulins CHU d'Amiens 124, rue Camille Desmoulins 80054 Amiens
Bory Jean-Pierre	Institut Mère-enfant Alix de Champagne 45, rue Cognac-Jay CHU de Reims 51092 Reims Cedex
Camatte Sophie	Service de chirurgie oncologique Institut Gustave Roussy 39, rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif
Castaigne Damien	Service de chirurgie oncologique Institut Gustave Roussy 39, rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif
Duvillard Pierre	Service d'anatomo-pathologie Institut Gustave Roussy 39, rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif
Fender Muriel	Association EVE 3, place du Cygne 67000 Strasbourg
Gondry Jean	Maternité Camille Desmoulins CHU d'Amiens 124, rue Camille Desmoulins 80054 Amiens
Haie-Meder Christine	Service de radiothérapie Institut Gustave Roussy 39, rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif
Hill Catherine	Institut Gustave Roussy 39, rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif

Leroy Jean-Louis	Unité Mère-enfant Institut Jeanne de Flandre 2, avenue Oscar Lambret 59037 Lille Cedex
Lhommé Catherine	Service d'oncologie médicale Institut Gustave Roussy 39, rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif
Mergui Jean-Luc	60, avenue Iéna 75016 Paris
Monsonogo Joseph	174, avenue de Courcelles 75017 Paris
Morice Philippe	Service de chirurgie cancérologique Institut Gustave Roussy 39, rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif
Orth Gérard	Département de virologie Institut Pasteur 25-28, rue du Docteur Roux 75015 Paris
Pautier Patricia	Service d'oncologie médicale Institut Gustave Roussy 39, rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif
Pierre Fabrice	La Milétrie 350, avenue Jacques Cœur 86000 Poitiers
Quereux Christian	Institut Mère-enfant Alix de Champagne 45, rue Cognacq Jay 51092 Reims Cedex
Sancho-Garnier Hélène	Epidaure – Centre régional de lutte contre le cancer Val d'Aurelle 34298 Montpellier Cedex 5

8 Le dépistage du cancer du col

Sevestre Henri

Service d'anatomo-pathologie
CHU Nord
Place Victor Pauchet
80000 Amiens

Uzan Serge

Service de gynécologie obstétrique
et médecine de la reproduction
Hôpital Tenon
4, rue de la Chine
75970 Paris

Vielh Philippe

Institut Gustave Roussy
39, rue Camille Desmoulins
94805 Villejuif

Sommaire

Préface D. Dargent (†)	11
Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspectives dans le domaine de la prévention de ce cancer	15
G. Orth	
Incidence et mortalité du cancer du col en France. Quelle relation avec le dépistage ?	35
S. Camatte, P. Morice, P. Pautier, C. Lhommé, C. Haie-Meder, P. Duveillard, D. Castaigne	
Principes généraux du dépistage du cancer du col	47
C. Hill, P. Vielh	
Les problèmes de dépistage du cancer du col dans les différents pays	57
H. Sancho-Garnier	
Le programme de dépistage français : historique et modalités ...	69
J.-l. Leroy, J. Gondry	
Apport du test HPV dans le dépistage primaire du cancer du col	81
J. Monsonego	

Frottis conventionnel ou milieu liquide ?	103
C. Bergeron	
La recherche de l'HPV en dépistage : les modalités pratiques	117
H. Sevestre, J.-C. Boulanger	
Conduite à tenir devant un frottis anormal	129
D. Benmoura, A. Agostini et B. Blanc	
Dépistage du cancer du col, place de la colposcopie	139
C. Quereux, J.-C. Boulanger, J.-P. Bory, J. Gondry	
Place du test HPV dans la surveillance postopératoire des lésions cervicales	151
J.-L. Mergui, Y. Benchimol, S. Uzan	
La communication vers les femmes et leur information	163
J.-J. Baldauf, M. Fender	
Responsabilité encourue dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus	173
F. Pierre	

Liste des abréviations utilisées dans cet ouvrage :

ADK : Adénocarcinome
AGC : <i>Atypical Glandular Cells</i>
AGUS : <i>Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance</i>
AIS : Adénocarcinome <i>in situ</i>
Anaes : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé
ASC-H : <i>Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL</i>
ASC-US : <i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>
CIN : <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>
HIV : <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPV : <i>Human Papilloma Virus</i>
HSIL : <i>High Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
IFCPC : <i>International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy</i>
JPC : Jonction pavimento-cylindrique
LSIL : <i>Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
SFCPCV : Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale

Préface

L'incessante activité polygraphique du Professeur Bernard Blanc aboutit, une fois de plus, à un ouvrage à la fois singulier et indispensable : *Le dépistage du cancer du col de l'utérus*. Bernard Blanc me demande d'écrire la préface. Je le fais d'autant plus volontiers qu'il s'agit d'un des rares domaines où je me sente quelques compétences et que je trouve l'entreprise originale.

Cet ouvrage est d'une singularité presque paradoxale. Le cancer du col de l'utérus reste bien, au niveau du « village planétaire » le premier des *serial killers*. Mais dans tous les pays industrialisés la mortalité due à cette maladie est « dramatiquement » décroissante. En France, comme il est rappelé dans l'article de Leroy et Gondry, le nombre de nouveaux cas qui était de presque 5 000 en 1980 est tombé à 3 000 en 2000 et le nombre des décès de 2 000 à 1 000. On ne discute plus du rôle du dépistage dans cette évolution malgré l'absence de preuve de premier niveau. Les essais prospectifs et randomisés manquent toujours. Et la décade a commencé bien avant que Babes et Papanicolaou inventent la cytologie ! Le mystère persiste et on se contente de s'en réjouir comme on se réjouit d'apprendre, grâce à la publication du résultat d'un premier essai méthodologiquement inattaquable, que la vaccination anti-HPV est efficace. On entend aussi dans les couloirs que d'autres essais en cours donnent les mêmes résultats favorables. L'éradication des infections à HPV est en vue. Le cancer du col utérin est en passe de devenir une maladie orpheline. Pourquoi s'intéresser encore à son dépistage ?

Concernant le dépistage lui-même tout semblait dit après que fut inventée la cytologie exfoliatrice. La classification initiale de Papanicolaou comportait, entre les classes I et II d'une part et les classes IV et V d'autre part, une classe III réservée aux cas douteux et qui embarrassait les cytopathologistes. De réunions d'experts en réunions d'experts on a démembré cette classe III. La nouvelle classification dite de Bethesda donne grande satisfaction aux personnes informées appartenant au cercle généralement bien informé (Michel Colucci). Mais les praticiens et les pouvoirs publics (ceux qui, finalement, payent) n'en tirent guère bénéfice. On effectue en

France 6 millions de frottis chaque année dont 300 000 sont « douteux » (pour, rappelons-le, 3 000 cancers nouvellement détectés). Les examens et traitements divers qu'on va pratiquer pour les très nombreux « frottis avec atypies de signification indéterminée » sont nombreux, coûteux et par définition peu productifs. L'industrie biomédicale, dans sa grande sollicitude, a sensiblement amélioré les choses en proposant de nouvelles techniques de prélèvements et d'examen qui, indiscutablement, rendent les choses plus simples et moins imprécises (lire les articles de Bergeron, Monsonogo, Boulanger et Mergui sur les prélèvements en milieu liquide, les étalements en couche mince et les tests de typage viral)... mais n'ont pas diminué les coûts, loin s'en faut !

En fait, chacun sait que le vrai problème, en matière de cancer du col, est que les femmes à risques échappent au dépistage. Elles vivent dans les pays peu développés et celles qui vivent dans les pays développés appartiennent aux classes socio-économiques défavorisées (lire les articles de Hill, Sancho Garnier, Leroy et Gondry). Les efforts pour aller vers les femmes à risques (lire les articles de Leroy et Gondry et celui de Baldauf) sont peu payés de retour. La France vient d'en faire la démonstration au monde en instaurant le système dit de la « couverture médicale universelle » (CMU). Il n'est plus actuellement en France de citoyen qui ne bénéficie d'une couverture sociale complète. Or, parmi les nouvelles personnes prises en charges, les plus défavorisées des défavorisées, moins de 15 % sont suivies régulièrement ! L'histoire du test de Papanicolaou est bien, comme le disait le titre du retentissant article publié par Koss en 1989 dans le *Jama* « un triomphe et une tragédie ». C'est un triomphe parce qu'on dispose avec le « Pap test » d'un test de dépistage idéal, indolore et facile à répéter, peu coûteux et d'une exactitude presque optimale. La tragédie est que les femmes à qui il est prioritairement destiné ne s'y soumettent pas. Faut-il baisser les bras ? On est tenté de répondre oui. Et pourtant il ne le faut pas. Il y a deux raisons au moins pour poursuivre l'effort. La première est d'ordre pratique. On a dit plus haut que la vaccination anti-HPV permettait d'espérer à terme l'éradication du cancer du col. Il est clair que cet objectif ne sera pas atteint en un seul jour. Et avant de disparaître, le cancer du col rejoindra la cohorte des « maladies orphelines », celles que les praticiens savent mal gérer. Les cas douteux qui sont aujourd'hui trop nombreux (une tragédie) seront plus nombreux encore et tous les nouveaux outils dont ce livre fait une description à la fois simple et complète auront à jouer un rôle croissant. Le praticien, surtout, aura de plus en plus de peine à prendre ses décisions. Il aura de plus en plus besoin de *guidelines* claires et précises. Les articles de Blanc et Benmoura, de Quereux et Mergui répondent exactement à cet objectif.

Un autre argument justifie pleinement la publication de cet ouvrage destiné aux praticiens, mais aussi aux morphologistes, aux biologistes et aux médecins de santé publique. Il est d'ordre historique. Ce livre est finalement un livre à la gloire de la gynécologie obstétrique, une science que je chéris autant que le Professeur Bernard Blanc, ce qui n'est pas peu dire ! Il faut reconnaître que nous avons la chance, avec le col utérin, de disposer d'un organe d'accès facile. La chance aussi que les cancers qui s'y développent soient des cancers viro-induits. Mais c'est l'étude des cancers du col qui a précédé toutes les autres dans bien des domaines. Les cancers *in situ* ont

été décrits par Schauenstein en 1908. La colposcopie a été mise au point dès 1925 par Hinselmann. La cytologie exfoliatrice a été décrite par Babes et Papanicolaou de façon quasi simultanée en 1928. Les premières expériences de détection précoce ont pu être organisées. L'hypothèse virale a été établie en 1976 par Meisels. Le virus HPV 16 a été identifié et séquencé en 1983 par Dürst et les premiers résultats d'une vaccination préventive ont été publiés en 2003. L'article de Orth montre bien comment, en partant de l'infection virale, on aboutit au cancer et fait bien comprendre comment, en vaccinant contre le virus, on peut prévenir le cancer. On joue évidemment, pour le cancer du col comme pour les autres cancers « des voies génitales », sur un terrain particulier. La recherche biologique moléculaire a pu aller très vite. Mais les choses, avant qu'on en arrive là, avaient été bien préparées et tout le mérite en revient aux gynécologues-obstétriciens qui ont fait œuvre de pionniers dans la lutte contre le cancer.

Merci Bernard Blanc.

Daniel Dargent (†),
février 2005

Daniel Dargent nous a quitté fin mai 2005.

La préface, qu'il a eu la gentillesse et l'amitié d'écrire sur le Dépistage du cancer du col que j'ai coordonné, peut être considérée comme un « signal fort », car c'est probablement la dernière préface qu'il a dû rédiger.

Daniel Dargent a en effet consacré sa vie au problème du cancer du col utérin. Il a écrit plusieurs articles fondamentaux sur ce cancer, sur son histoire naturelle et en a privilégié le traitement chirurgical exclusif. Il a publié un livre aux éditions Medsi qui fait encore autorité.

Sa thèse de Médecine, en 1966, traitait déjà des éléments du pronostic du cancer invasif du col utérin. Il a développé, diffusé ou remis à l'honneur des techniques innovantes de chirurgie exclusive dans le traitement chirurgical du cancer invasif du col, chirurgie vaginale élargie (intervention de Schauta), curage cœlioscopique rétropéritonéal, place du ganglion sentinelle.

La trachélectomie élargie qu'il a développée (et qui devait porter le nom d'intervention de D. Dargent) préserve l'utérus chez des femmes présentant un cancer invasif du col en âge de procréer et a permis la naissance de nombreux enfants.

Il a été et il restera mon Ami, mais aussi... mon Maître.

Adieu Daniel.

Bernard Blanc,
juin 2005

Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspectives dans le domaine de la prévention de ce cancer

G. Orth

Introduction

Le cancer du col de l'utérus figure au deuxième rang des cancers féminins à l'échelle mondiale (1). Les pays en voie de développement payent un lourd tribut. La prévention de ce cancer est pourtant possible. Dans les pays développés, depuis des décennies, la stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus découle du fait qu'il s'agit d'une maladie progressive, qui débute par des lésions intra-épithéliales pouvant aboutir au développement d'un cancer *in situ* ou d'un cancer invasif, à la suite d'un processus de longue durée. Le dépistage cytologique des précurseurs intra-épithéliaux ainsi qu'un traitement et une surveillance adéquats des femmes présentant des frottis anormaux ont permis une diminution remarquable de la morbidité et de la mortalité dues à ce cancer, dans les pays où un dépistage organisé a été mis en place. En France, où le dépistage est spontané et non organisé, l'incidence du cancer du col a cependant régulièrement diminué depuis 25 ans. Par son incidence, ce cancer figure maintenant au septième rang des cancers féminins (environ 3 400 cas, en 2000), et représente la cinquième cause de mortalité par cancer chez la femme (environ 1 000 décès, en 2000).

Notre compréhension de l'histoire naturelle des cancers du col de l'utérus a été bouleversée lorsqu'il a été établi que l'infection par des papillomavirus humains (PVH), très ubiquitaires, constitue une cause nécessaire (mais non suffisante) du développement de ces cancers. Des enquêtes épidémiologiques avaient montré, il y a plusieurs décennies, que les femmes à risque se caractérisent par une vie sexuelle précoce et par des partenaires sexuels multiples ou par la promiscuité sexuelle de leur(s) partenaire(s), suggérant la transmission sexuelle d'un facteur cancérigène à longue latence (2). Il faut rappeler que c'est à un cytologiste, Alexandre Meisels, que revient le mérite d'avoir décrypté la signification de la présence de koïlocytes dans les frottis cervico-vaginaux. On lui doit d'avoir compris que les variations de la prévalence de cette anomalie cytologique en fonction de l'âge évoquent une maladie

sexuellement transmissible, d'avoir souligné l'association fréquente des koïlocytes aux dysplasies et, à un degré moindre, aux carcinomes *in situ*, et d'avoir montré que les koïlocytes sont les stigmates de la réplication des papillomavirus dans l'épithélium cervical (3). D'où l'hypothèse d'un rôle des PVH dans le développement du cancer du col de l'utérus. Les virologistes moléculaires ont ensuite permis de caractériser les virus responsables et de définir des mécanismes rendant plausible leur rôle dans le processus de carcinogenèse, donnant ainsi aux épidémiologistes les moyens d'établir, d'une manière formelle, le lien de causalité qui lie certains PVH au développement des cancers du col de l'utérus et de leurs précurseurs (4).

Les principaux PVH associés à la carcinogenèse du col utérin, les PVH16, 18, 31, 33, 45, ont été caractérisés entre 1983 et 1986, en Allemagne, en France et aux États-Unis. Dès 1988, il était possible de postuler que *« toute stratégie destinée au dépistage précoce et à la prévention des cancers du col utérin devrait tenir compte du rôle nécessaire que jouent très vraisemblablement certains papillomavirus humains dans le développement des précurseurs intra-épithéliaux de ces cancers, de la fréquence élevée des infections provoquées par ces virus chez les femmes jeunes, et de la transmission de ces virus par voie sexuelle »* (5). Cependant, la connaissance du rôle causal des papillomavirus n'a eu que peu d'impact dans le domaine de la santé publique, en France. L'objet de cette revue est de résumer les données essentielles sur les PVH génitaux et sur l'histoire naturelle de l'infection par ces virus, qui est indissociable de celle du cancer du col de l'utérus, et d'envisager les conséquences que devraient avoir ces données sur la prévention du cancer du col de l'utérus.

Les papillomavirus humains génitaux

Propriétés générales

Les PVH sont des virus non enveloppés, de petite taille, très résistants. Leur génome est une molécule d'ADN circulaire, constituée d'environ 8 000 paires de nucléotides. Plus de 200 génotypes de PVH ont été identifiés et la séquence nucléotidique complète du génome de 96 d'entre eux (PVH1 à PVH96) a été établie (6). Tous ces virus ont en commun une même organisation génétique, qui se caractérise par la présence de huit gènes, codant pour des protéines mises en jeu dans l'interaction avec la cellule hôte (gènes E) ou codant pour des constituants de la capsid virale (gènes L). Ces gènes sont situés en aval d'une région non codante, contenant des séquences régulant la réplication et la transcription du génome viral (7) (fig.1). La classification des PVH est basée sur la comparaison de la séquence nucléotidique du gène L1, le plus conservé. Un pourcentage de nucléotides non identiques supérieur à 10 % permet de distinguer les génotypes. Un pourcentage inférieur à 2 % définit des variants d'un même génotype. L'analyse phylogénétique a permis de grouper les variants du PVH16 en cinq lignées (européenne, asiatique, asiatique-américaine, africaine-1, africaine-2) qui reflètent la co-évolution de ce virus avec *Homo sapiens* (6).

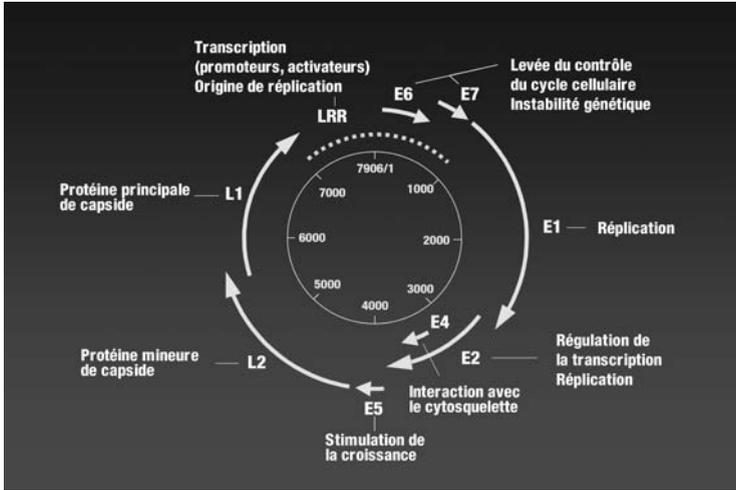


Fig. 1 - Organisation du génome du PVH16 : localisation respective de la région de régulation non codante (LRR) et des phases ouvertes de lecture codant pour les protéines dont la fonction est indiquée. L'arc de cercle en traits discontinus représente la région minimale requise pour l'expression des oncoprotéines E6 et E7 dans les cancers.

Les PVH ont un tropisme strict pour les épithéliums malpighiens (8). La majorité d'entre eux infectent spécifiquement la peau. Fréquemment associés à des infections asymptomatiques, ils sont les agents des verrues cutanées ou sont associés aux lésions observées chez les patients atteints d'épidermodysplasie verruciforme, une génodermatose rare ; ces patients développent des cancers cutanés en raison d'une sensibilité anormale aux PVH5, un génotype potentiellement oncogène (9). Environ 45 génotypes infectent les muqueuses ano-génitales. Certains d'entre eux sont les agents de proliférations bénignes, les condylomes acuminés des organes génitaux externes et de la région anale et la majorité des lésions intra-épithéliales de bas grade du col de l'utérus. Ces génotypes ne sont pas mis en évidence (ou ne le sont qu'exceptionnellement) dans les lésions précancéreuses (néoplasies intra-épithéliales de grade 3) et les cancers du col de l'utérus. Ce sont des PVH à bas risque, non oncogènes (8). Quinze génotypes, environ, sont associés au développement des lésions précancéreuses et des cancers invasifs du col de l'utérus mais aussi à une proportion importante des carcinomes de la vulve, du pénis, du canal anal et de l'oropharynx. Ce sont des PVH à haut risque, potentiellement oncogènes (10).

L'analyse phylogénétique permet de regrouper des génotypes présentant des propriétés biologiques similaires (6), comme les virus apparentés aux génotypes les plus fréquemment détectés dans les cancers, le PVH16 (PVH31, 33, 35, 52, 58) et le PVH18 (PVH39, 45, 58, 59), les PVH apparentés à l'agent principal des condylomes, le PVH6 (PVH11, 13, 44, 55) ou des génotypes génitaux dont les propriétés biologiques restent mal connues (PVH61, 62, 72, 81, 84, 86, 87, 89).

Interactions avec les épithéliums

La cellule cible, le kératinocyte

Les PVH infectent spécifiquement les kératinocytes, les constituants majeurs des épithéliums pluristratifiés de la peau et des muqueuses génitales. Ces virus pénètrent dans des cellules basales à la faveur d'un micro-traumatisme de l'épithélium. Leur multiplication est étroitement couplée au processus de différenciation terminale de la cellule hôte du virus, qui se déroule au cours du transit des kératinocytes vers la surface (8, 11). Les kératinocytes sont responsables du renouvellement, de la cohésion et de la fonction de barrière de ces épithéliums. Ils contribuent aussi au système immunitaire cutané ou muqueux, en participant aux réactions inflammatoires et immunitaires locales par la sécrétion ou la réponse à des cytokines, chemokines ou facteurs de croissance. Ces réactions sont susceptibles d'interférer avec l'infection virale. Il est très vraisemblable que les cellules souches situées dans la couche basale sont les cibles des PVH. Ces cellules souches se divisent peu et chaque division donne naissance à une nouvelle cellule souche et à une cellule ayant un potentiel de prolifération limité (*transient amplifying cell*), destinée à se différencier en quittant la couche basale et à être éliminée par desquamation (12). Le rôle que jouent certains PVH dans le développement d'adénocarcinomes implique que ces virus infectent aussi les cellules souches des cellules glandulaires endocervicales (ou des cellules capables d'engendrer à la fois des cellules malphigiennes et des cellules glandulaires), mais les cellules glandulaires ne permettent pas un cycle viral complet. Les PVH potentiellement oncogènes infectent avec des prévalences similaires les différents épithéliums de la sphère ano-génitale. Il est remarquable que ces virus expriment principalement leur potentiel aux dépens de la zone de transformation squamo-cylindrique, à la jonction entre l'exocol et l'endocol (11).

Infection latente et infection productive

Les PVH potentiellement oncogènes et les PVH non oncogènes ont en commun deux modes d'interaction avec les kératinocytes : l'infection latente, ne se traduisant pas par des modifications morphologiques, où le noyau de chaque cellule infectée contient un petit nombre de génomes viraux ; l'infection productive, où un effet cytopathogène lié à la multiplication virale se traduit par la présence de koilocytes (11). La stratégie utilisée par les PVH a pour but de résoudre le paradoxe suivant. Ces virus infectent des cellules qui se divisent peu et se répliquent dans des cellules qui ne se divisent plus, car engagées dans leur processus de différenciation terminale. Et pourtant, le génome des PVH ne code pas pour les polymérases et les facteurs que requiert la réplication de l'ADN (7, 13).

Les mécanismes de l'infection latente sont mal connus, mais on peut postuler que la cellule souche infectée reste sous le contrôle de son micro-environnement (12). Lors d'une division, la réplication du génome viral est couplée à celle de l'ADN cellulaire et ne requiert que l'expression des protéines virales E1 et E2, qui permettent

la fixation du complexe de réplication de l'ADN cellulaire sur l'origine de réplication du virus (E1, E2) et la répartition des génomes viraux dans les cellules filles (E2) (7, 13).

Les mécanismes du passage de la latence à l'infection productive sont également mal compris. Ils requièrent l'expression des protéines E5, E6 et E7, qui entraîne une prolifération clonale des cellules infectées. Les protéines E6 et E7 jouent un rôle crucial au cours de l'infection productive, que les PVH soient non oncogènes ou potentiellement oncogènes, car leur fonction est d'activer la machinerie cellulaire de synthèse d'ADN, en annihilant les régulations négatives qui s'exercent sur elle. Le but est de forcer des cellules au repos (dans la phase G1 du cycle cellulaire) à entrer dans la phase de synthèse d'ADN (phase S) qui prélude à la mitose. L'expression des protéines E6 et E7 et celle de la protéine E5 (qui augmente la réponse à des facteurs mitogènes) entraîne une multiplication des cellules épithéliales basales et parabasales et conduit, selon le génotype, au développement d'une lésion intra-épithéliale ano-génitale de bas grade, d'un condylome acuminé ano-génital ou d'une verrue cutanée (7, 8, 13). Les cellules en prolifération (qui expriment aussi les protéines E1 et E2) ne contiennent que quelques copies (de dix à vingt) du génome viral. L'expression des protéines E6 et E7 dans les couches plus superficielles de l'épithélium permet de coupler le processus de différenciation des kératinocytes et la réplication de l'ADN viral, au cours de laquelle les génomes viraux s'accumulent (de plusieurs centaines à plusieurs milliers par noyau), puis la synthèse des protéines de la capsid virale. Les particules virales se forment ensuite et les cellules contenant les virions sont éliminées par desquamation (8). Les lésions régressent le plus souvent, à la suite d'une réaction de l'immunité cellulaire, dirigée contre les protéines virales exprimées dans les cellules en prolifération. Les effecteurs en sont, très vraisemblablement, des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, des lymphocytes T CD4+ auxiliaires et des macrophages activés (8).

La progression vers une lésion précancéreuse

Les lésions intra-épithéliales cervicales de bas grade provoquées par les PVH potentiellement oncogènes régressent souvent, mais peuvent aussi persister et progresser vers le carcinome *in situ* et le carcinome invasif. Ce processus s'accompagne d'une perte progressive de la différenciation terminale des kératinocytes et de la capacité de ces cellules à permettre une réplication virale (11). Cela résulte de propriétés spécifiques des protéines E6 et E7 de ces virus, qui en font des oncoprotéines, bien que leur fonction première soit de permettre la réplication virale (7). Ces oncoprotéines inactivent, en se complexant avec elles et en entraînant leur dégradation, des protéines cellulaires qui jouent un rôle crucial dans la régulation de la transition entre les phases G1 et S du cycle cellulaire et dans le maintien de l'intégrité du génome cellulaire : la protéine du rétinoblastome (pRb), cible d'E7, et la protéine p53, cible d'E6. La protéine pRb inhibe l'expression de nombreux gènes requis pour la duplication des chromosomes, en formant un complexe avec le facteur de transcription E2F. L'entrée en phase S, en réponse à des facteurs mitogènes physiolo-

giques, résulte d'une phosphorylation de pRb par des protéine-kinases dépendant de cyclines (cdk2, cdk4) qui dissocie ce complexe et libère E2F. La fixation d'E7 sur pRb a le même effet. La protéine p53 joue un rôle central dans les réponses de la cellule à des agressions, telle que l'induction d'une division cellulaire non physiologique ou une lésion de l'ADN cellulaire. L'inactivation de la protéine p53 a deux conséquences : elle empêche la mort cellulaire par apoptose ou par sénescence qu'induirait, normalement, la division cellulaire induite par E7 ; elle s'oppose à l'arrêt des cellules en phase G1 et à la réparation de l'ADN cellulaire ou à l'apoptose, que provoque, normalement, tout dommage causé à l'ADN (7, 13).

Les oncoprotéines virales ont d'autres propriétés qui concourent à leur potentiel oncogène. Les protéines E6 et E7 permettent aux kératinocytes infectés d'échapper aux réponses immunitaires, une condition *sine qua non* de la persistance de l'infection et de la progression des lésions intra-épithéliales. Ainsi, les oncoprotéines virales inhibent-elles spécifiquement la production des interférons de type 1 et la réponse à ces cytokines. Par leurs effets antiviraux (mort des cellules infectées par apoptose), anti-prolifératifs et immuno-stimulants, les interférons sont au centre de l'immunité innée antivirale et participent à la mise en place de la réponse immunitaire spécifique (7).

La protéine E6 induit l'expression de la télomérase, une enzyme qui prévient l'érosion progressive des télomères de l'extrémité des chromosomes et la sénescence qui en résulte. Une coopération des protéines E6 et E7 conduit à une altération du nombre et de la structure des chromosomes. Ainsi, la protéine E7 induit-elle des anomalies de la duplication des centrosomes et une aneuploïdie. Les protéines E6 et E7 engendrent donc une instabilité génomique (mutations, amplifications géniques) et chromosomique (perte ou gain de chromosomes ou de régions chromosomiques) qui entraîne l'activation d'oncogènes cellulaires ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur (14).

Histoire naturelle de l'infection

Aspects méthodologiques

Environ 45 génotypes de PVH sont susceptibles d'infecter les muqueuses ano-génitales, en particulier le col de l'utérus (6). Les études épidémiologiques ont plusieurs objets : déterminer la prévalence et l'incidence de ces infections ainsi que la fréquence de leur évolution vers la guérison spontanée ou la persistance ; établir la fréquence avec laquelle ces infections donnent naissance à une lésion (détectée par la cytologie et confirmée par l'histologie) et la probabilité qu'ont ces lésions de régresser ou de persister puis d'évoluer vers le carcinome *in situ* et le cancer invasif ; analyser des facteurs qui influent sur l'infection et l'évolution de la maladie. Les informations recueillies dépendent de la taille et de la représentativité des échantillons de la population féminine étudiés ainsi que de la sensibilité et de la spécificité des tests utilisés pour dépister les anomalies cytologiques et détecter l'ADN

d'un PVH dans les prélèvements de cellules cervico-utérines (15). Cette quantité peut varier considérablement (de 10^2 à 10^{14} molécules), ce qui reflète le nombre variable des cellules prélevées mais aussi les variations du nombre de génomes viraux par cellule en fonction du génotype, de la nature de l'infection (latente ou productive) et du stade d'évolution vers le cancer. Un paramètre important est la capacité des tests à identifier chacun des génotypes génitaux (ou le plus grand nombre possible), ce qui représente un prérequis pour l'étude de la persistance de l'infection et pour la mise en évidence d'une infection par de multiples génotypes. D'autres paramètres à prendre en compte sont la variation génétique au sein des génotypes (variants) et la charge virale (une estimation du nombre moyen de génomes viraux par cellule). L'utilisation des prélèvements effectués pour la cytologie en milieu liquide permet de coupler plus facilement l'examen cytologique et l'analyse virologique (16).

Les tests les plus sensibles sont basés sur l'amplification d'une courte région de l'ADN viral par la technique d'amplification en chaîne par la polymérase (PCR). L'utilisation d'amorces dégénérées ou d'amorces consensus, localisées dans le gène L1, permet d'amplifier un large spectre de génotypes à tropisme ano-génital. La sensibilité avec laquelle ces tests permettent la détection des différents génotypes varie selon les amorces (MY09/11, GP5+/6+, PGMY, SPF10...). Selon le protocole, cette technique permet de détecter de 20 à 250 copies d'ADN viral. Les séquences virales amplifiées sont caractérisées par hybridation moléculaire et les informations obtenues dépendent des sondes utilisées : présence d'un PVH (sonde générique), d'un PVH potentiellement oncogène (mélange de sondes spécifiques des différents PVH oncogènes) ou d'un génotype spécifique (utilisation en parallèle de 25 à 40 sondes spécifiques des différents génotypes). L'identification des variants nécessite le séquençage des produits d'amplification. La caractérisation de la charge virale nécessite une réaction de PCR quantitative en temps réel, qui permet de quantifier l'ADN viral et l'ADN cellulaire et de normaliser les résultats (16).

D'autres tests sont basés sur la détection de l'ADN viral par hybridation moléculaire, sans amplification préalable. La technique de transfert-hybridation (*Southern blot hybridization*) a longtemps servi de méthode de référence pour la détection et l'identification des PVH dans des lésions intra-épithéliales et des cancers, avant l'introduction de la technique de PCR. Sa sensibilité (seuil de détection d'environ 100 000 molécules d'ADN viral) est inférieure à celle des tests basés sur la PCR ou de la technique de capture d'hybrides. Le test Hybrid Capture® 2 (Digene Diagnostics), commercialisé en France, permet de détecter un PVH potentiellement oncogène (ou un PVH non oncogène), mais sans identifier le génotype en cause. L'ADN extrait des cellules est hybridé avec un mélange de sondes spécifiques de treize génotypes potentiellement oncogènes (PVH16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68) ou de cinq PVH non oncogènes (PVH6, 11, 42, 43 et 44). Les hybrides sont capturés par un anticorps et détectés par une réaction immuno-enzymatique qui permet une amplification du signal par un mécanisme de chimioluminescence. Le seuil de détection de cette technique est d'environ 5 000 molécules d'ADN viral (16).

Données épidémiologiques

Les PVH génitaux sont à l'origine des infections sexuellement transmissibles les plus communes (17). Les infections que détectent des méthodes moléculaires très sensibles ont une prévalence de trois à dix fois supérieure à celle des lésions intra-épithéliales que met en évidence la cytologie. La fréquence de détection d'un PVH dans des cellules cervico-utérines (ou dans des prélèvements de la vulve ou du vagin) varie de 25 à 50 % chez les femmes âgées de 15 à 25 ans ayant une activité sexuelle. Cette prévalence diminue avec l'âge et varie, en général, de 5 à 15 % chez les femmes âgées de plus de 35 ans (17). Une augmentation de la prévalence a, cependant, été observée chez des femmes âgées, dans certaines populations (18). Une infection multiple (par plus d'un génotype) est mise en évidence dans plus de 25 % des cas. De grandes variations sont observées dans la prévalence des différents types. Le PVH16, le principal génotype potentiellement oncogène, est généralement le plus fréquent ; sa prévalence dans la population générale varie de 1 à 5 %. Une infection est rarement mise en évidence chez les femmes vierges. Les infections par les PVH sont très communes chez l'homme (17).

Des études prospectives récentes ont montré que la probabilité d'une infection nouvelle (*incident infection*) est élevée chez les adolescentes et les femmes jeunes et que ces infections sont le plus souvent transitoires. Le risque cumulé d'une infection nouvelle (quel que soit le génotype) a, en effet, été évalué à 43 % ou 44 % à 36 mois et à 60 % à cinq ans ; il est similaire pour les génotypes potentiellement oncogènes ou non oncogènes (19, 20). Le risque d'une première infection, deux ans après le début de la vie sexuelle, a été estimé à 39 % (21). Le risque d'une infection par le PVH16 serait d'environ 10 % à deux ou trois ans. La mise en évidence d'un génotype non présent dans le premier prélèvement positif, au cours de la surveillance de femmes jeunes, a une probabilité élevée (risque cumulé à trois ans d'une infection par un deuxième génotype : 26 %) (20).

La plupart des infections sont éliminées en un ou deux ans (17). Ainsi, le risque cumulé de la disparition d'une infection cervicale a été évalué à 70 % à 12 mois et à 91 % à 24 mois (19). La durée médiane de l'infection varie, en général, de 8 à 14 mois. L'histoire naturelle de l'infection par chacun des génotypes génitaux connus a été l'objet de l'étude prospective d'une population rurale de 7 300 femmes adultes présentant un risque élevé de cancer du col de l'utérus, réalisée au Costa Rica (durée moyenne du suivi : 5,6 ans). Cette étude a montré que le PVH16 a la probabilité de persister la plus grande, mais que la persistance des PVH non oncogènes les plus fréquents dans cette population (PVH61, 71, 72, 83...) est équivalente à celle de la plupart des génotypes potentiellement oncogènes (PVH18, 31, 33, 52, 58) (6). Cela montre l'existence d'une corrélation entre la prévalence de chaque génotype et son aptitude à persister.

De l'infection à la lésion précancéreuse

Si nombre d'infections cervicales sont détectées en l'absence de manifestations cytologiques, une fraction importante se traduit, sur le plan cytologique, par la mise en évidence d'une lésion intra-épithéliale malpighienne (SIL), ou sur le plan histologique, par l'observation d'une néoplasie intra-épithéliale cervicale (NIC), le plus souvent de bas grade, correspondant à une infection productive (15, 17). La probabilité de détecter une anomalie cytologique dépend de l'âge, du génotype (potentiellement oncogène ou non oncogène) et du caractère transitoire ou persistant de l'infection. C'est ce que montrent quelques exemples d'études prospectives, où une infection a été détectée chez des femmes à leur entrée dans une cohorte ou au cours du suivi. Ainsi, l'incidence cumulée des SIL a été évaluée à 47,2 % durant les trois années suivant la détection d'une infection nouvelle dans une cohorte d'étudiantes, avec un intervalle médian de quatre mois entre cette détection et celle d'une lésion cytologique (22). Dans cette cohorte, l'incidence cumulée des néoplasies intra-épithéliales de grade 2 ou 3 (NIC2 ou 3) a été de 27,2 % chez les femmes infectées par le PVH16 ou le PVH18, avec un intervalle médian de 14,4 mois. La proportion des femmes infectées ayant développé une SIL de bas grade (LSIL) a été estimée à 15 % à trois ans, et à 21 % à cinq ans, dans une cohorte de femmes jeunes fréquentant un centre de planning familial (23). Dans une autre cohorte, le risque de développer une SIL ou une SIL de haut grade (HSIL) a été environ 10 fois plus élevé selon qu'un même génotype potentiellement oncogène a été détecté ou qu'aucun virus oncogène n'a été détecté lors des deux premières visites (24). L'incidence cumulée des SIL à quatre ans a été d'environ 25 % chez les femmes initialement positives pour les PVH16 ou 18 et proche de 40 % chez les femmes encore positives lors de la deuxième visite. L'incidence des SIL survenant après la détection d'un PVH à l'entrée a été 2,5 fois plus élevée chez les femmes âgées de 18 à 24 ans que chez les femmes âgées de 35 à 44 ans (24).

La plupart des lésions ou des néoplasies intra-épithéliales malpighiennes de bas grade (LSIL ou NIC1) régressent spontanément. Elles représentent donc, le plus souvent, l'expression transitoire d'une infection qui n'évolue que rarement vers une lésion cytologique (HSIL) ou histologique (NIC 2 ou 3) de haut grade. La persistance de ces lésions et leur progression vers le haut grade requièrent une infection persistante par un PVH potentiellement oncogène (15).

Ainsi, la probabilité de régression des LSIL a été de 61 % à 12 mois, et de 91 % à 36 mois, dans une population de femmes jeunes (planning familial) ; la moitié de ces anomalies a régressé au bout de 8 mois (25). Dans une cohorte d'étudiantes, le taux de régression des LSIL a été de 85,7 % après un délai médian de 5,5 mois et le taux de progression vers la néoplasie intra-épithéliale de grade 2 ou 3 a été de 8,9 % (pour un suivi moyen de 39 mois) (22). Dans une autre cohorte, où une régression a été observée dans 88 % des cas (pour un suivi moyen de 53 mois), le délai moyen avant la régression a été plus long chez les femmes infectées par un génotype potentiellement oncogène (13,8 mois) que chez les femmes infectées par un virus non oncogène (7,8 mois). La proportion des SIL de bas grade ayant évolué vers le haut grade en 18 mois a été moindre pour les génotypes non oncogènes (3,6 %) que pour

les génotypes oncogènes (11,9 %). Dans ce dernier cas, la durée moyenne de la progression vers le haut grade a été moins longue chez les femmes âgées de 31 à 65 ans (68,4 mois) que chez les femmes âgées de 16 à 30 ans (75,6 mois) (26). D'autres études de cohortes ont montré le risque très élevé (*odds ratios* supérieurs à 100) que confère, à des femmes présentant initialement une cytologie normale ou des anomalies cytologiques, une infection persistante par un PVH oncogène par rapport à un statut viral négatif (27, 28).

L'étude prospective réalisée au Costa Rica a clairement montré que, si une infection persistante est une condition nécessaire au développement ultérieur d'une lésion précancéreuse (NIC3) ou d'un cancer, ce risque n'est conféré que par la persistance d'un PVH potentiellement oncogène (essentiellement le PVH16, le PVH18 et les génotypes apparentés). L'infection par le PVH16 (le génotype le plus fréquemment détecté) confère la probabilité la plus grande de persistance et l'infection persistante par ce virus entraîne le risque le plus élevé de développer un précancer ou un cancer. Ce risque serait d'environ 20 % (6).

Des méta-analyses de la littérature sur l'histoire naturelle des néoplasies intra-épithéliales de grade 1 (dysplasie légère), 2 (dysplasie moyenne) ou 3 (dysplasie sévère, carcinome *in situ*) montrent clairement la probabilité inverse de ces lésions de régresser ou de progresser vers le cancer, en fonction de leur sévérité (29, 30). L'histoire naturelle des infections cervicales par les PVH non oncogènes ou potentiellement oncogènes permet de comprendre celle des néoplasies intra-épithéliales cervicales.

Facteurs influençant l'histoire naturelle de l'infection

Le risque d'une infection cervicale est étroitement lié au comportement sexuel (âge au premier rapport, nombre de partenaires, nouveau partenaire récent, promiscuité sexuelle du partenaire) (17). La prévalence moindre de l'infection chez des femmes plus âgées pourrait traduire l'acquisition progressive d'une immunité humorale ou cellulaire. Après une infection, des anticorps antiviraux spécifiques du génotype sont produits, mais la séroconversion est inconstante et lente et la persistance des anticorps dépend de la charge virale et de la durée de l'infection. Dans une cohorte d'étudiantes, le taux de séroconversion après une infection nouvelle par le PVH16 a été de 56,7 % en 8,3 mois et la durée médiane de la persistance des anticorps a été d'environ 3 ans (31).

Des facteurs liés au virus et à l'hôte sont susceptibles d'influer sur la probabilité de persistance et de progression des SIL chez des femmes infectées. Un risque de lésion précancéreuse de haut grade de 2 à 9 fois plus élevé a été associé à l'infection par des variants non européens du PVH16 (32). Une charge virale élevée persistante pourrait également être un facteur de risque (32). L'usage du tabac et l'utilisation d'une contraception orale entraînent un risque accru (modéré) de néoplasie intra-épithéliale de haut grade et de cancer (15).

L'importance des facteurs immunologiques est illustrée par la prévalence très élevée des infections et des néoplasies intra-épithéliales cervicales chez des femmes sévère-

ment immunodéprimées à la suite d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou d'une allogreffe d'organe (33).

Mais il reste à identifier les facteurs génétiques de l'hôte responsables des différences que manifestent les femmes de la population générale dans leur capacité à éliminer une infection latente, à contrôler le passage d'une infection latente à une infection productive, à provoquer la régression des néoplasies intra-épithéliales cervicales et dans leur propension à une progression des lésions persistantes. Certains allèles ou haplotypes de gènes de classe 1 ou de classe 2 du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ont été associés à un risque plus élevé ou plus faible de NIC3 ou de cancer invasif (32). Diverses études ont ainsi montré une liaison des allèles DRB1*13 à une probabilité accrue de régression des SIL et à un risque moindre de cancer chez des patientes américaines ou européennes (32, 34). Ceci peut s'expliquer par le rôle que jouent les antigènes de classe 1 et de classe 2 dans la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T et par les variations de l'efficacité de la réponse immunitaire spécifique qu'entraîne le grand polymorphisme des gènes du CMH.

En fait, de nombreuses inconnues subsistent quant aux mécanismes de l'immunité innée ou acquise contre les PVH génitaux ou contre les maladies qu'ils provoquent (35) et les recherches destinées à identifier les gènes contrôlant spécifiquement l'infection par ces virus en sont encore à leurs débuts. Des mutations conférant une sensibilité à certains PVH ont été récemment identifiées. Des mutations dans le gène du récepteur CXCR4 de la chimiokine SDF-1 prédisposent de très jeunes patientes atteintes du syndrome WHIM (acronyme de *Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis*) à l'infection chronique par les PVH génitaux et à des lésions intra-épithéliales cervicales (36). Des mutations des gènes *EVER1* et *EVER2* confèrent aux patients atteints d'épidermodysplasie verruciforme une grande sensibilité au PVH5, un génotype cutané potentiellement oncogène (9). On ignore encore les mécanismes par lesquels ces mutations agissent. Mais on conçoit l'intérêt qu'auraient à l'avenir de tels marqueurs pour l'identification des femmes à risque.

Relation de causalité entre PVH et cancer du col de l'utérus

Un faisceau d'arguments virologiques, épidémiologiques et mécanistes démontre, sans ambiguïté, le rôle nécessaire, mais non suffisant, que jouent des PVH dans l'étiologie du carcinome malpighien et de l'adénocarcinome du col de l'utérus (37).

Données virologiques et épidémiologiques

Les études multicentriques (études cas-témoins ou études de prévalence), réalisées sous l'égide du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), ont clairement établi la constance et la spécificité de l'association de certains PVH au cancer du col de l'utérus (5, 38). Elles ont porté, au total, sur 3 600 femmes atteintes d'un

cancer, recrutées dans 25 pays. Un PVH a été détecté dans 96 % des prélèvements de cancers à l'aide d'une technique très sensible de PCR. Une quinzaine de génotype ont été identifiés, permettant une classification épidémiologique des PVH potentiellement oncogènes (6, 10). La distribution de ces génotypes varie selon le type histologique des tumeurs. Le PVH16, de loin le plus fréquent, et le PVH18 ont été détectés dans 54,4 % et 11,3 % des carcinomes malpighiens ainsi que dans 41,1 % et 37,3 % des adénocarcinomes. Sept génotypes (les PVH16 et 18 et, par ordre de prévalence décroissante, les PVH45, 31, 33, 52 et 58) représentent 87,4 % des cancers analysés (38). Une méta-analyse des données de la littérature, portant sur environ 8 600 cancers et 4 400 lésions intra-épithéliales de haut grade, a débouché sur des résultats similaires concernant la prévalence des PVH dans les cancers (de 85,9 % à 96,7 % selon les amorces utilisées) et la fréquence des génotypes dans les cancers épidermoïdes et les adénocarcinomes (39, 40). Des variations géographiques de la prévalence (de 46 à 63 % pour le PVH16 ; de 10 à 14 % pour le PVH18) sont observées (39). Les mêmes génotypes sont associés aux lésions cervicales de haut grade et aux cancers (40). Le PVH16 est également le plus fréquemment détecté dans les NIC de haut grade et les cancers malpighiens chez des patientes françaises (11). Dans une étude portant sur 545 cancers invasifs, où la fréquence de détection d'un PVH a été de 97 %, le PVH16 et le PVH18 ont été détecté dans 55,8 % et 13,2 % des cas, respectivement (P. de Crémoux et X. Sastre-Garau, communication personnelle).

La force de l'association entre certains PVH et le cancer du col de l'utérus a également été étayée par les valeurs des *odds ratios* (permettant d'évaluer le risque conféré par une infection) déterminées au cours d'études cas-témoins. Des *odds ratios* variant de 120 à 275 selon le pays (valeur globale : 158) ont été déduits d'une étude multicentrique du CIRC. Les *odds ratios* associés à l'infection par le PVH16 (435) et le PVH18 (248) et les *odds ratios* (compris entre 66 et 419) associés à l'infection par les PVH 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 et 59 confèrent à ces virus un statut de carcinogènes humains (10, 37).

Les études prospectives mentionnées précédemment ont permis d'établir qu'une infection persistante par l'un des génotypes détectés dans les cancers est une condition *sine qua non* du développement d'une néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3, le précurseur direct du cancer invasif. Cela démontre que l'infection précède le processus de carcinogenèse, ce qui constitue un préalable pour admettre le rôle d'un agent infectieux dans l'étiologie d'un cancer.

Données mécanistes

De nombreux faits expérimentaux, se rapportant à l'expression des oncogènes viraux E6 et E7 dans les lésions intra-épithéliales et les cancers ainsi qu'aux propriétés des protéines E6 et E7, concourent à établir la plausibilité du rôle causal des PVH (5, 8, 13, 14). L'expression des oncogènes E6 et E7 augmente au cours de la progression tumorale. L'intégration du génome viral au génome cellulaire est observée dans la majorité des cancers. Elle constitue une étape clé de la progression

tumorale, qui se produit, très vraisemblablement, à un stade intra-épithélial (41). Cette intégration interrompt le génome viral dans la région E1-E2 et préserve la région de régulation et les gènes E6 et E7 (fig.1). En abolissant la régulation négative qu'exerce la protéine E2 sur l'expression des oncogènes viraux, l'intégration permet l'expression constitutive des protéines E6 et E7 dans les cancers (13). Des anticorps dirigés contre l'une ou l'autre de ces protéines sont présents chez environ 75 % des patientes atteintes d'un cancer invasif (11).

Les propriétés des protéines E6 et E7 des PVH oncogènes (résumées précédemment) leur confèrent un rôle crucial tout au long du processus de carcinogenèse. Ces protéines dérégulent, en effet, la prolifération cellulaire et induisent une instabilité génomique et chromosomique qui permet la sélection de clones cellulaires acquérant, progressivement, une capacité d'invasion (12, 13).

Le développement d'un cancer invasif est un processus par étapes. Il s'accompagne de pertes ou de gains de chromosomes ou de régions chromosomiques. Il met en jeu l'activation ou l'inactivation de gènes (oncogènes ou anti-oncogènes) dont la nature reste mal connue. Il est maintenant possible d'analyser l'expression du génome cellulaire dans les lésions intra-épithéliales et les cancers, en combinant les techniques de microdissection de coupes de tissus et d'analyse du transcriptome à l'aide de puces à ADN. Cette approche devrait bientôt permettre de mieux comprendre la pathogenèse du cancer du col de l'utérus et d'identifier des marqueurs de la progression tumorale (42).

Les cofacteurs de la carcinogenèse cervicale

Des études cas-témoins ont permis d'identifier des facteurs qui affectent (modérément) le risque de développement d'un cancer invasif chez une femme infectée par un PVH : l'usage du tabac, l'utilisation prolongée d'une contraception orale, un nombre élevé de grossesses menées à terme. D'autres infections sexuellement transmissibles (VIH, *Chlamydia trachomatis*, *Herpèsvirus*) et des facteurs alimentaires (carence en caroténoïdes, acide folique ou vitamines anti-oxydantes) influeraient également sur le risque de cancer (37). Des facteurs génétiques de l'hôte, déjà évoqués pour expliquer les variations inter-individuelles de la réponse à l'infection, influencent, très vraisemblablement, le risque de développer un cancer ou la rapidité de l'évolution vers le cancer. Ces facteurs génétiques restent incompris, si l'on excepte les travaux montrant une association, positive ou négative, du cancer du col à certains allèles ou haplotypes des gènes de classe I ou de classe II du CMH (32). Une des clés réside, vraisemblablement, dans l'étude des cancers se développant rapidement chez des femmes jeunes.

Papillomavirus et prévention du cancer du col de l'utérus

Détection des PVH et dépistage primaire

Une grande étude randomisée nord-américaine a montré que la détection des PVH est d'une plus grande sensibilité qu'un suivi cytologique, et d'une spécificité similaire pour identifier, parmi des patientes dont le frottis est équivoque (ASC-US), celles qui présentent une néoplasie intra-épithéliale de haut grade ou un cancer (43). Une méta-analyse des données de la littérature a confirmé ces conclusions (44). Conformément aux recommandations émises par l'Anaes en 2002, la recherche des PVH potentiellement oncogènes est l'une des options proposées pour prendre en charge de telles patientes en France.

Des études prospectives, portant sur des effectifs importants, ont également permis de préciser l'intérêt des tests de détection des PVH : une sensibilité supérieure à celle de la cytologie pour le dépistage des néoplasies intra-épithéliales de haut grade ; une valeur prédictive négative très élevée (supérieure à 99 %) associée à un résultat négatif ; mais une moindre spécificité chez les femmes jeunes, en raison d'une prévalence élevée des infections (45, 46). En accord avec la *Food and Drug Administration*, l'utilisation conjointe de la cytologie et du test Hybrid Capture® 2 est maintenant proposée, en option, aux États-Unis, pour le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus chez des femmes âgées de plus de 30 ans. La combinaison de ces deux tests permet de définir deux groupes de femmes avec des risques de maladie remarquablement différents et de proposer d'allonger l'intervalle séparant les dépistages pour les femmes « à bas risque », négatives pour les deux tests.

Une autre stratégie envisagée pour le dépistage primaire est d'utiliser un test de détection des PVH en première intention et d'effectuer un triage cytologique des femmes positives (47).

Tout en soulignant les perspectives prometteuses offertes par les tests de détection des PVH, l'Anaes a considéré, en 2003, que l'introduction de ces tests pour le dépistage primaire est prématurée. L'Anaes a souligné la nécessité d'évaluer l'efficacité médico-économique des différentes modalités de dépistage par un modèle adapté à la situation française, avant de mettre en œuvre un dépistage associant un test virologique au frottis (48).

Pour l'instant, un seul test de détection des PVH est commercialisé en France. Nos connaissances sur l'histoire naturelle de chacun des génotypes potentiellement oncogènes, en particulier du PVH16, progressent. Cela pourrait conduire à une évolution des tests de diagnostic, s'il s'avérait que l'identification du génotype et celle des variants au sein d'un génotype, la mise en évidence d'une infection multiple ou la connaissance de la charge virale sont des éléments d'appréciation du risque de persistance et de progression vers le haut grade. Dans un pays où 40 % des femmes sont exclues de la prévention du cancer du col de l'utérus, la priorité devrait être d'organiser le dépistage. Peut-être pourrait-on améliorer la sensibilité du dépistage cytologique en substituant au frottis conventionnel la cytologie en milieu liquide et en instaurant un contrôle de qualité ? Peut-être pourra-t-on augmenter l'efficacité

de la cytologie en lui associant la recherche de marqueurs spécifiques du risque de cancer, comme la protéine p16, un inhibiteur de kinases dont l'induction est étroitement liée à l'activité de la protéine E7 des PVH oncogènes (49) ?

Vers la prévention par une vaccination

Les papillomavirus sont la cause nécessaire des cancers du col de l'utérus. Ceci offre une possibilité de prévenir le développement de ces cancers en empêchant l'infection par une vaccination. Les stratégies actuelles tirent profit de la capacité de la protéine majeure de capsid L1 des PVH à s'auto-assembler en pseudo particules virales. Ces pseudo-particules sont proches des virions par leur structure et leurs propriétés antigéniques (35). Une vaccination à l'aide de pseudo particules entraîne la production très efficace d'anticorps neutralisants et protège contre la maladie causée par un papillomavirus infectant le lapin, le chien ou les bovins.

Deux essais multicentriques randomisés de phase IIb ont apporté une preuve de la validité de cette approche chez l'homme. Ces essais ont montré qu'un vaccin constitué de pseudo particules de PVH16 (50) ou d'un mélange de pseudo particules de PVH16 et de PVH18 (51), administré par voie intramusculaire, à trois reprises, avec un adjuvant, protège des femmes jeunes contre l'infection persistante et les lésions intra-épithéliales cervicales causées par ces virus. Un essai de phase II a montré qu'un vaccin tétravalent, constitué de pseudo particules de PVH16 et de PVH18 et de pseudo-particules de PVH6 et de PVH11 (agents des condylomes acuminés), peut diminuer d'un facteur 10 l'incidence de l'infection persistante et de la maladie (52). Deux essais multicentriques internationaux de phase III sont en cours ou en projet. Ils ont pour but de prouver qu'un vaccin bivalent (PVH16 et 18) ou tétravalent (PVH6, 11, 16, 18) protège contre la maladie causée par ces virus et, en particulier, prévient le développement de néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade (NIC2 ou 3). Ces essais devraient s'achever entre 2007 et 2010 (53).

Compte tenu de la fraction des cancers attribuable à chaque génotype, un vaccin contre les PVH16 et 18 aurait le potentiel de prévenir environ 70 % des cancers. Ce pourcentage pourrait atteindre 87 % si le vaccin comportait cinq valences supplémentaires (PVH45, 31, 33, 52, 58, par ordre de prévalence décroissante) (38). Un autre bénéfice de la vaccination contre les PVH génitaux potentiellement oncogènes les plus fréquents serait de prévenir d'autres cancers humains associés à ces virus : une fraction importante des cancers du vagin, de la vulve, de la région anale, du pénis et de l'oropharynx.

De nombreuses questions s'ajoutent à celle de la valence du vaccin. Quelle est la durée de la protection conférée ? Qui doit-on vacciner ? Si la stratégie était de vacciner de jeunes adolescentes avant le début de leur activité sexuelle, comment serait perçu un vaccin destiné à combattre une infection sexuellement transmissible ? Doit-on vacciner les hommes ? Par quelle voie administrer le vaccin, si l'on souhaite la production d'anticorps IgA sécrétoires ? Le vaccin sera-t-il accessible aux pays en voie de développement où, faute d'un dépistage, le cancer du col de l'utérus est la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

La vaccination signifierait-elle la fin du dépistage ? Non, pour plusieurs raisons : la nécessité d'une surveillance cytologique des jeunes filles, après leur vaccination ; le fait qu'une vaccination contre les PVH16 et 18 ne protégerait pas de 25 à 30 % des femmes à risque ou davantage, si la couverture vaccinale était faible ; une vaccination ne devrait pas être efficace chez des femmes jeunes ou adultes déjà exposées au risque d'infection, qui devraient donc continuer à bénéficier d'un dépistage.

Références

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J *et al.* (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55: 74-108
2. Rotkin ID (1973) A comparison review of key epidemiological studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents. *Cancer Res* 33: 1353-67
3. Meisels A, Morin C (1981) Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 12: S111-S123
4. Zur Hausen H (2002) Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2: 342-50
5. Orth G (1988) Nouvelles perspectives dans le domaine du dépistage précoce et de la prévention des précurseurs des cancers du col de l'utérus. « Chercher pour Agir, Recherche d'aujourd'hui, Médecine d'aujourd'hui et de demain » 2^e Colloque CNAMTS-INSERM 187: 87-94
6. Schiffman M, Herrero R, DeSalle R *et al.* (2005) The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 337: 76-84
7. Howley PM, Lowy DR (2001) Papillomaviruses and their replication. In: Fields Virology, Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE (eds). Vol. 2. p 2197-330 Lippincott William & Wilkins: Philadelphia
8. Orth G (1999) Papillomaviruses-human (Papovaviridae): General features. 2nd edition. In *Encyclopedia of Virology* (RG Webster and A Granhoff, eds.), vol 2: 1105-14. Academic Press Ltd., London
9. Ramoz N, Rueda LA, Bouadjar B *et al.* (2002) Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat Genet* 32: 579-81
10. Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S *et al.* (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348: 518-27
11. Orth G, Croissant O (1997) Papillomavirus humains et carcinogénèse du col utérin : perspectives dans les domaines du dépistage et de la prévention. *Bull Acad Natle Méd* 181: 1365-94
12. Alonso L, Fuchs E (2003) Stem cells of the skin epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 11830-5

13. Münger K, Baldwin A, Edwards KM *et al.* (2004) Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 78: 11451-60
14. Duensing S, Münger K (2004) Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J Cancer* 109: 157-62
15. Schiffman M, Kjaer SK (2003) Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31: 14-9
16. Iftner T, Villa LL (2003) Human papillomavirus technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31: 80-8
17. Baseman JG, Koutsky LA (2005) The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 32, Supplement 1: 16-24
18. Castle PE, Schiffman M, Herrero R *et al.* (2005) A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste Costa Rica. *J Infect Dis* 191: 1808-16
19. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L *et al.* (1998) Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 338: 423-8
20. Woodman CBJ, Collins S, Winter H *et al.* (2001) Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 357: 1831-6
21. Winer RL, Lee SK, Hughes JP *et al.* (2003) Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 157: 218-26
22. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP *et al.* (2005) Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 191: 731-8
23. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S *et al.* (2001) Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 285: 2995-3002
24. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J *et al.* (2001) Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 286: 3106-14
25. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK *et al.* (2004) Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 364: 1678-83
26. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E *et al.* (2003) Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 95: 1336-43
27. Rozendaal L, Walboomers JMM, van der Linden JC *et al.* (1996) PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 68: 766-9
28. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM *et al.* (1999) Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 354: 20-5

29. Ostor AG (1993) Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12: 186-92
30. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR *et al.* (1998) Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 92: 727-35
31. Ho GYF, Studentsov YY, Bierman R *et al.* (2004) Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 110-6
32. Hildesheim A, Wang SS. (2002) Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review. *Virus Res* 89: 229-40
33. Heard I, Tassie JM, Schmitz V *et al.* (2000) Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. *Obstet Gynecol* 96: 403-9
34. Sastre-Garau X, Cartier I, Jourdan-Da Silva N *et al.* (2004) Regression of low-grade cervical intraepithelial neoplasia in patients with HLA-DRB1*13 genotype. *Obstet Gynecol* 104: 751-5
35. Frazer IH (2004) Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol* 4: 46-54
36. Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN *et al.* (2003) Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat Genet* 34: 70-4
37. Bosch FX, Lorincz A, Meijer CJLM *et al.* (2005) The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 22: 244-65
38. Munoz N, Bosch FX, Castellsagué X *et al.* (2002) Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 111: 278-85
39. Clifford GM, Smith JS, Plummer M *et al.* (2003) Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 88: 63-73
40. Clifford GM, Smith JS, Aguado T *et al.* (2003) Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis *Br J Cancer* 89: 101-5
41. Schneider-Maunoury S, Croissant O, Orth G (1987) Integration of human papillomavirus type 16 DNA sequences. A possible early event in the progression of genital tumors. *J Virol* 61: 3295-8
42. Santin AD, Zhan F, Bignotti E *et al.* (2005) Gene expression profiles of primary HPV16- and HPV18-infected early stage cervical cancers and normal cervical epithelium: identification of novel candidate molecular markers for cervical cancer diagnosis and therapy. *Virology* 331: 269-91
43. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group (2003) Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 188: 1383-92

44. Arbyn M, Buntix F, Van Ranst M *et al.* (2004) Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Institute* 96: 280-93
45. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C *et al.* (2000) Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 92: 464-74
46. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT (2002) Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage; data from the randomized atypical squamous cells of undermined significance / low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 94: 102-7
47. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H *et al.* (2003) Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 362: 1871-6
48. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (2004) Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus (PVH) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. (site: www.anaes.fr)
49. Klaes R, Benner A, Friedrich T *et al.* (2002) p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 26: 1389-99
50. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM *et al.* (2002) A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 347: 1645-51
51. Harper DM, Franco EL, Wheeler C *et al.* (2004) Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 364: 1757-65
52. Villa LL, Costa RLR, Petta CA *et al.* (2005) Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet* 6: 271-8
53. Cohen J (2005) High hopes and dilemmas for a cervical cancer vaccine. *Science* 308: 618-21

Incidence et mortalité du cancer du col en France.

Quelle relation avec le dépistage ?

S. Camatte, P. Morice, P. Pautier, C. Lhommé, C. Haie-Meder, P. Duvillard et D. Castaigne

Introduction

En France, entre 1982 et 1992, l'incidence du cancer du col utérin a diminué de 13/100 000 à 8,6/100 000 (1).

5 992 cas ont été recensés en 1975 contre 3 387 en 2000 avec une mortalité de 1 000 patientes par an.

Cette diminution de plus de 30 % est vraisemblablement due, en grande partie, au dépistage par le frottis cervico-vaginal (FCV) et aux traitements des néoplasies intra-épithéliales cervicales (NIC).

Elle reste toutefois limitée en raison de facteurs sociaux et méthodologiques.

Le taux de couverture de la population générale reste insuffisant : on estime qu'en France, une femme sur trois ne bénéficie pas du dépistage et 4 femmes sur 5 au-delà de l'âge de 60 ans (2).

Au plan méthodologique, la sensibilité du frottis cervico-vaginal (FCV) est relativement faible, environ 60 % à 70 % (3).

Il est aujourd'hui bien établi que, dans la grande majorité des cas, le stade du cancer invasif est précédé par un stade pré-invasif au cours duquel les lésions néoplasiques restent limitées à l'épithélium de la muqueuse cervicale. Les frottis exploitent le délai de plusieurs années qui séparent la dysplasie sévère du cancer invasif clinique (4) pour faire un diagnostic précoce.

Les NIC peuvent être dépistées par l'analyse des FCV et visualisées par l'examen colposcopique qui permet d'en apprécier l'étendue et d'en définir la topographie (5).

Les études anatomo-cliniques ont montré que les NIC de bas grade régressent spontanément dans une majorité des cas, alors que les lésions de haut grade sont le plus souvent persistantes et représentent des précurseurs potentiels des cancers invasifs (6).

La différence d'âge moyen observée entre les patientes porteuses d'une NIC de haut grade et les patientes présentant un cancer invasif (7) suggère que les NIC

persistent durant une période prolongée, de l'ordre d'une dizaine d'années, avant d'évoluer vers l'invasion.

Aucun caractère morphologique ne permet, à l'heure actuelle, de définir le risque évolutif des NIC.

Dans de rares cas, les frottis sont pris en défaut, au point de découvrir chez des femmes de moins de 40 ans un cancer à croissance rapide.

L'évolution des formes étendues au-delà du col utérin au moment du diagnostic reste sévère malgré le traitement (8).

Diminution de l'incidence du cancer du col

Dépistage spontané

L'évaluation de l'incidence du cancer du col en France a pu être réalisée à partir de données provenant de neuf registres français (1) du réseau FRANCIM (Bas-Rhin, Calvados, Côte-d'Or, Doubs, Hérault, Isère, Martinique, Somme et Tarn).

Le dépistage spontané et non organisé en France a permis une diminution de l'incidence du cancer du col de 3,5 % par an entre 1982 et 1992, faisant passer celui-ci du 3^e au 7^e rang des cancers féminins. Les taux d'incidence standardisés des cancers invasifs sont en effet passés de 15,6/100 000 à 8,6/100 000 de 1978 à 1992 (fig. 1).

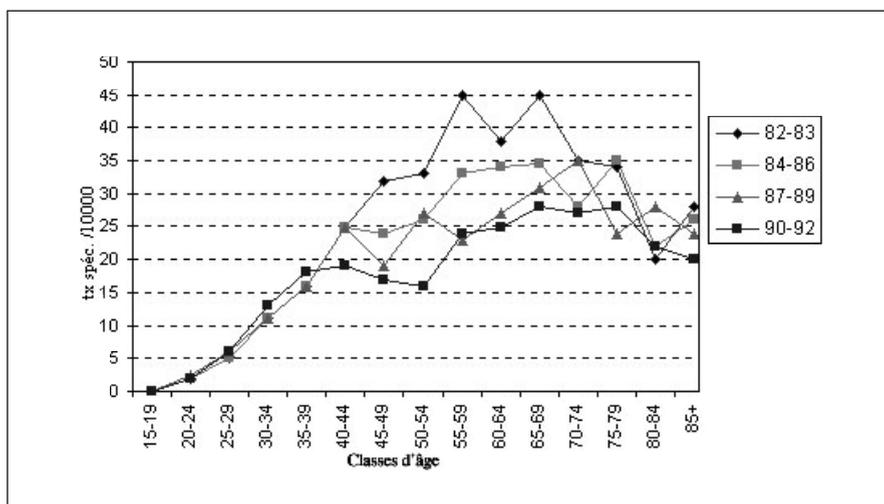


Fig. 1 - Cancers invasifs : taux spécifiques par âge au cours des périodes 1982-1983, 1984-1986, 1987-1989 et 1990-1992, tous registres confondus (1).

Depuis 1985, les taux standardisés de cancers invasifs sont inférieurs à ceux des lésions *in situ* (fig. 2).

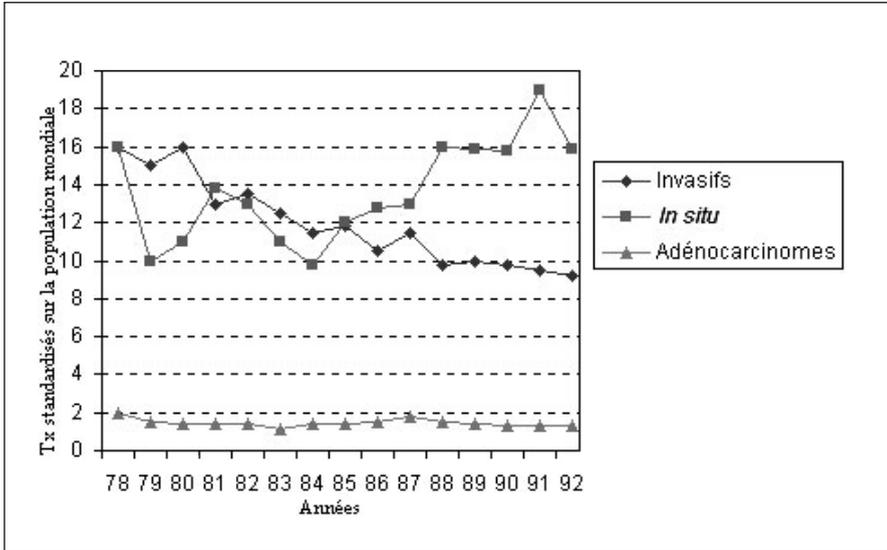


Fig. 2 - Taux d'incidence standardisés des cancers du col (1).

Seuls 0,46 % des cancers concernent des femmes de moins de 25 ans.

L'incidence des adénocarcinomes est également restée stable (9,4 % des cancers invasifs) et ce, quelle que soit la tranche d'âge étudiée.

L'âge moyen de survenue des cancers invasifs n'a pas changé (55 ans). En revanche, celui de survenue des carcinomes *in situ* a diminué de près de 7 ans (44 à 37 ans) en 20 ans. Cette diminution traduit un dépistage de plus en plus important des tranches d'âge jeune.

Alors que l'incidence a diminué de près de 45 % en 20 ans, la mortalité par cancer du col n'a diminué que de 34 % pendant la même période, rendant compte de l'absence d'amélioration des thérapeutiques (9). Cependant, il n'est pas fait état, dans ces registres, d'une évolution possible du stade de découverte de la maladie pendant la même période : diminution des stades précoces en raison de l'augmentation du dépistage (et traitement) des NIC ou augmentation du pourcentage de cancers de stade avancé diagnostiqués chez des patientes ne participant à aucun dépistage?

L'incidence du cancer du col reste cependant stable chez les femmes de moins de 40 ans qui bénéficient pourtant du dépistage, alors qu'elle a diminué notablement dans la tranche d'âge 60-69 ans.

L'incidence du cancer du col devrait diminuer de 90 % si toutes les femmes de 25 à 65 ans bénéficiaient d'un FCV tous les 3 ans. Dans les pays où un dépistage efficace est organisé, une diminution de l'incidence de 15 à 30 % tous les 5 ans (10) est enregistrée (Suède, Finlande, Norvège).

Dans les recommandations de l'Anaes (septembre 1998), on notait: « Pour réussir, le dépistage du cancer du col utérin doit être organisé ».

Dépistage collectif

Le but d'un dépistage efficace du cancer du col serait d'obtenir un frottis triennal chez au moins 80 % des femmes âgées de 25 à 65 ans.

Le dépistage triennal a été jugé suffisant (rapport coût/efficacité) chez des patientes ayant déjà eu deux frottis normaux à un an d'intervalle par une conférence de consensus tenue à Lille en 1990.

Il permet de réduire de 91,4 % le taux cumulé de cancer du col contre 93,3 % en cas de frottis annuel ou biennal (11). Le dépistage doit s'accompagner de mesures d'incitation à la participation des femmes (particulières, collectives, médiatiques) et des médecins, d'un contrôle de qualité des prélèvements et de leur lecture, d'une procédure de suivi en cas de FCV négatif et d'une prise en charge en cas de résultat positif.

Lors de la conférence de consensus tenue lors du XXXIII^e congrès de la Fédération des gynécologues et obstétriciens de langue française à Lille en 1990, on estimait que, pour toucher 70 % de la population française cible (femmes de 25 à 65 ans), il fallait 4 200 000 frottis, 359 médecins à temps plein, 220 anatomo-cyto-pathologistes, 220 cytotechniciens et 20 colposcopistes. Pour concevoir un programme de dépistage du cancer du col en France, le consensus s'était fait sur la programmation d'études pilotes, puis l'analyse des résultats et la généralisation du dépistage.

Une telle étude pilote instituée dans le département du Doubs a permis une participation de 80 % de cette population, en 6 ans (1993-1998). Chez ces 116 000 femmes, 1 520 lésions pré-cancéreuses, 412 cancers *in situ* et 132 cancers invasifs ont été dépistés (12). Dans l'étude des résultats de cette campagne, on note un taux de participation des femmes âgées de 25 à 39 ans de près de 100 %. Le taux de participation chute régulièrement pour atteindre moins de 70 % après 50 ans.

Depuis 2001, 75 % des femmes suivies ont eu un frottis et 20 % deux frottis.

Le nombre de FCV réalisés a légèrement diminué depuis le début de la campagne, mais ils sont mieux répartis dans la population.

Ce dépistage est moins suivi en zone rurale mais la participation de cette catégorie de patientes augmente grâce à l'action des médecins généralistes dont la part de FCV peut atteindre 50 %.

Actuellement, ce dépistage collectif doit s'étendre à la région Franche-Comté.

La réduction de l'incidence du taux de cancer du col et de sa mortalité n'a pas été étudiée.

Malgré un dépistage aussi organisé soit-il, certains cancers échappent au dépistage par les frottis cervico-vaginaux : défaut de sensibilité ou formes de cancers particulièrement agressives ?

Les cancers du col dit d'évolution rapide ou d'intervalle

Ils sont définis par la survenue chez des patientes jeunes d'un cancer du col, le plus souvent de stade avancé dans l'intervalle situé entre deux frottis effectués dans le délai recommandé : 3 ans ou 5 ans pour certains pays (Pays-Bas), ou par la survenue moins de 10 ans après le début de l'activité sexuelle.

Les arguments en faveur d'un développement tumoral rapide sont les suivants : il existe des dysplasies sévères non précédées de dysplasie légère ou modérée (13) ainsi que des cancers invasifs diagnostiqués chez des patientes de 20-25 ans. Par ailleurs, après relecture exhaustive de l'ensemble des FCV dits « normaux » précédents le diagnostic de cancer, il apparaît qu'environ 11 % sont de vrais négatifs (14).

Son incidence n'est pas négligeable et représente 5,1 à 11,1 % des patientes traitées pour un cancer invasif du col utérin (15, 16, 17).

D'après certains auteurs, ces cancers à stade égal seraient de moins bon pronostic que les formes dites d'évolution lente (patientes non suivies) avec un taux d'adénocarcinome plus important (40 %) dans certaines séries et d'envahissement ganglionnaire plus élevé (16).

La présence d'HPV 18 plus fréquente (18), d'antécédents familiaux de cancer du col (15) a été incriminée dans cette évolution rapide. Aucun déficit immunitaire spécifique n'a été recherché.

Nous avons mené une étude rétrospective à l'Institut Gustave Roussy entre janvier 1999 et décembre 2001 : 236 cancers invasifs du col (les cancers micro-invasifs ont été exclus) ont été pris en charge à l'IGR pendant cette période. 82 patientes avaient eu un frottis cervico-vaginal jugé normal dans les 3 ans précédents le diagnostic (34,7 %), 33 dans l'année précédente (40,2 %), 31 dans les 2 ans et 18 dans les 3 ans.

Les caractéristiques de la population sont exposées dans le tableau I.

Tableau I - Caractéristiques des deux populations en fonction du suivi des FCV.

	<i>≤ 3 ans</i>	<i>> 3 ans</i>	<i>p</i>
N	82 (34,5 %)	154	
Âge (médiane)	45 (27-72)	52 (25-93)	< 0,001
Stade			
– I	52 (63,4 %)	71 (47 %)	
– II	14 (17,1 %)	41 (27,2 %)	< 0,001
– III	7 (8,5 %)	19 (12,6 %)	
– IV	9 (11 %)	20 (13,2 %)	
Histologie			
– épidermoïde	68 (82,9 %)	132 (85,7 %)	NS
– adénocarcinome	13 (15,9 %)	20 (13 %)	
– autre	1	2	
Emboles	21/36 (58 %)	15/66 (23 %)	
– Oui	15	51	< 0,001
– Non			

Comme chez d'autres auteurs, l'âge de survenue du cancer est significativement plus jeune, mais contrairement à d'autres études les cancers dépistés chez les patientes régulièrement suivies étaient de stade plus précoce et majoritairement de type épidermoïde (tableau II).

Tableau II - facteurs pronostiques en fonction du suivi des FCV.

	≤ 3 ans	> 3 ans	p
Taille (médiane)	32,5 mm (5-90)	40 mm (5-90)	0,002
Ganglions pelviens			
– Négatifs			
– Positifs	45/52 7/52 (13,4 %)	53/67 14/67 (20,9 %)	0,29
Ganglions aortiques			
– Négatifs	18/22	30/33	
– Positifs	4/22 (18 %)	3/33 (9 %)	NS

La présence d'embols lympho-vasculaires était plus fréquente dans cette population, pouvant traduire une plus grande agressivité de ces tumeurs. L'envahissement ganglionnaire, contrairement à ce qu'avaient décrit Bolla *et al.* (16) n'était pas plus fréquent, tous stades confondus.

Il n'existait pas de différence significative en terme de survie et de survie sans récurrence entre les deux populations de patientes (voir figs 3 et 4). Cette absence de différence était également retrouvée en fonction du stade de la maladie (stade I et stades avancés).

Nous avons tenté d'obtenir le compte rendu du dernier frottis réalisé chez les 82 patientes et obtenu 38 réponses (46,3 %) : 21 frottis n'étaient pas disponibles (changement de médecin traitant, de gynécologue, etc.), 12 (70,5 %) des frottis étaient normaux et complets, c'est-à-dire interprétables, 2 présentaient des atypies et 3 (17,6 %) ne contenaient pas de cellules endocervicales. Parmi ces 3 patientes, 2 ont développé un adénocarcinome.

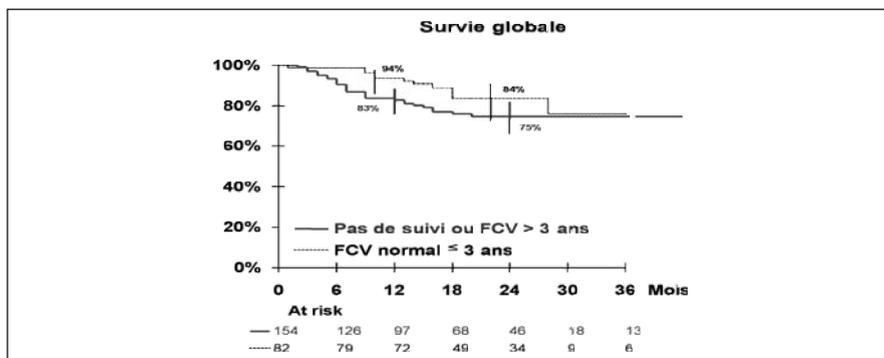


Fig. 3 - Survie globale en fonction du suivi par FCV tous stades confondus.

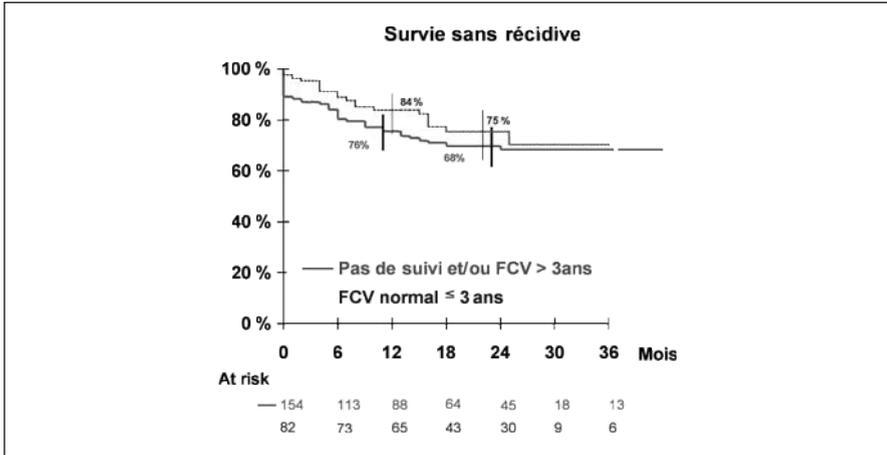


Fig. 4 - Survie sans récurrence en fonction du suivi par FCV tous stades confondus.

Notre étude semble montrer, même si la certitude semble impossible à établir (difficulté d'enquête), que ces cancers du col dits d'évolution rapide et ne correspondant pas à l'évolution naturelle d'une dysplasie de haut grade résultent davantage d'un défaut de sensibilité du frottis cervico-vaginal car, même si la population touchée semble plus jeune, ces cancers sont majoritairement et finalement dépistés par le FCV (44 % versus 19 % dans la population non suivie ou avec des FCV datant de plus de 3 ans) et non par l'apparition de signes cliniques tels que les métrorragies, qu'il s'agit tout de même de stades plus précoces, et que ces cancers ont la même évolution clinique que ceux des patientes non suivies. Ces caractéristiques ont également été mises en évidence par d'autres auteurs (19).

Les biais de cette étude sont l'absence d'appariement sur le stade de la maladie, l'absence de connaissance des frottis antérieurs au dernier dit « normal » et effectué sur cette population de patientes.

Le défaut de sensibilité des FCV a été démontré par une méta-analyse (20) : le nombre de faux-négatifs de FCV précédents le diagnostic d'un cancer du col est élevé mais également très variable (tableau III).

Tableau III - Faux-négatifs du FCV précédent un diagnostic de cancer invasif (20).

	Intervalle entre le FCV « normal » et le cancer	Nombre de FCV relus	Nombre de faux-négatifs
Berkowitz (1979)	2 ans	13	8 (61,5 %)
Morell (1982)	3 ans	36	2 (5,6 %)
Peters (1988)	3 ans	32	10 (31,3 %)
Kristensen (1991)	3 ans	96	39 (40,6 %)
Wain (1992)	2 ans	30	16 (51,3 %)
Hatem (1995)	9,3 mois	17	16 (94,1 %)

Quels sont les moyens d'améliorer la sensibilité du frottis cervico-vaginal ?

Une augmentation de la fréquence de réalisation des FCV ne peut être retenue : le rapport coût/bénéfice d'un dépistage annuel est élevé et ne réduirait l'incidence que de 93 % au lieu de 91 % (20). Aux Pays-Bas, où le dépistage est organisé, l'augmentation de l'intervalle de dépistage à 5 ans n'a pas modifié l'incidence des dysplasies sévères et des cancers invasifs (21).

La relecture manuelle et systématique des FCV est une technique coûteuse en temps et la technique dite de relecture rapide de l'ensemble des FCV est moins rentable (22) qu'une relecture attentive d'un échantillon de 10 % de l'ensemble des FCV, car les cellules anormales des frottis faux-négatifs sont souvent isolées et en faible nombre.

La relecture automatique des FCV par un automate a été proposée et permettrait une amélioration de la sensibilité de 30 % (23). Cette technique requiert un investissement financier important et dépend malgré tout des informations « humaines » enregistrées dans l'automate.

Le frottis en couche mince augmente l'interprétabilité des frottis cervico-vaginaux en recueillant plus de cellules dans la phase liquide que lors d'un étalement simple sur lame, en concentrant ces cellules sur une surface de 2 cm², en lysant les hématies potentiellement parasites de l'interprétation. Il permet une augmentation de la détection des lésions de haut grade de 18 % (24) et diminue le ration ASCUS/lésions intra-épithéliales.

Cependant, une étude française multicentrique randomisée a montré une sensibilité et une spécificité inférieures de la cytologie monocouche par rapport au frottis conventionnel (25).

La détection d'ADN viral des HPV oncogènes est possible sur les FCV en couche mince.

Si cette identification est actuellement très sensible, elle peut être prédictive du développement d'une dysplasie de haut grade mais si, et seulement si, la présence d'HPV persiste sur plusieurs prélèvements et à une charge virale élevée (> 100 pg/ml). Or l'expression d'HPV est temporaire (médiane = 7,5 mois) chez plus de 50 % des patientes (26).

Ce test peu spécifique ne peut être proposé en dépistage primaire du cancer du col (27). La recherche d'HPV oncogènes a été proposée en association au FCV conventionnel dans le dépistage systématique du cancer du col en raison de sa forte valeur prédictive négative qui pourrait permettre de diminuer la fréquence des frottis chez les patientes indemnes et de rapprocher la surveillance chez les patientes positives au test. Cependant, la population actuellement ciblée par ce dépistage onéreux et non pris en charge financièrement (patientes régulièrement suivies avec bon niveau socio-économique) ne correspond pas à celle pour laquelle l'incidence des cancers du col est la plus élevée.

Par ailleurs, la recherche d'HPV devra être régulièrement renouvelée, car il est reconnu que sept femmes sur dix expriment à une période ou l'autre de leur vie le ou les virus HPV.

Ce dépistage est actuellement pris en charge pour les patientes présentant des ASCUS mais il n'est pas plus sensible que la pratique d'une colposcopie immédiate dans ce cadre (28).

Conclusion

L'incidence du cancer du col de l'utérus a diminué depuis vingt ans en France grâce au dépistage spontané couvrant 60 % des femmes de 25 à 65 ans mais sa mortalité reste élevée en raison de l'absence d'amélioration notable des traitements. Le frottis cervico-vaginal reste actuellement l'examen clé de ce dépistage qui devra être rendu, dans les années à venir, plus efficace, à l'image d'autres pays européens, en s'organisant et en s'ouvrant à l'ensemble de la population féminine française ciblée (25-65 ans).

Références

1. Weidmann C, Schaffer P, Hedelin G *et al.* (1998) L'incidence du cancer du col de l'utérus régresse régulièrement en France. *Bull Epidemiol Hebd* 5: 17-9
2. Schaffer P, Sancho-Garnier H, Fender M *et al.* (2000) Cervical cancer screening in France. *Eur J Cancer* 36: 2215-20
3. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P (1995) Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 141: 680-9
4. De Brux J (1979) Natural history of the cervical precancerous lesions. *Bull Cancer* 66: 409-24
5. Cartier R (1979) The role of colposcopy in the diagnosis and treatment of dysplasias and intra-epithelial carcinomas of the uterine cervix. *Bull Cancer* 66: 447-54
6. Ostor AG (1993) Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12: 186-92
7. Sastre-Garau X, Asselain B, Bergeron C *et al.* (1996) Precancerous and cancerous involvement of the uterine cervix. Results of a survey conducted by the "Genital Cancers" group of Ile-de-France, May 1990-May 1992, based on 8,805 biopsies. *Bull Cancer* 83: 400-6
8. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM *et al.* (1992) Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 69: 2796-806
9. Sparen P, Gustafsson L, Friberg LG *et al.* (1995) Improved control of invasive cervical cancer in Sweden over six decades by earlier clinical detection and better treatment. *J Clin Oncol* 13: 715-25
10. Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO (2002) 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

11. Day NE (1986) Screening for Cancer of the uterine cervix. Lyon IARC 199-212
12. Site Internet de l'association pour la prévention du cancer du col de l'utérus dans le Doubs. apcc25.free. fr. Résultats 1993-2001
13. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW *et al.* (1992) A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 327: 1272-8
14. Mitchell H, Medley G, Giles G (1990) Cervical cancers diagnosed after negative results on cervical cytology : perspective in the 1980s. *BMJ* 300: 1622-6
15. Schwartz PE, Hadjimichael O, Lowell DM *et al.* (1996) Rapidly progressive cervical cancer : the Connecticut experience. *Am J Obstet Gynecol* 175: 1105-9
16. Bolla M, Berland E, Salvat J *et al.* (2000) Fast growing cervical carcinomas. A retrospective analysis of 20 IB-IIB FIGO. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 90: 81-5
17. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J *et al.* (1997) Screening histories of incidence cases of cervical cancer and high grade SIL. A comparison. *Acta Cytol* 41: 1431-8
18. Kurman RJ, Schiffman MH, Lancaster WD *et al.* (1988) Analysis of individual human papillomavirus types in cervical neoplasia: a possible role for type 18 in rapid progression. *Am J Obstet Gynecol* 159: 293-6
19. Hildesheim A, Hadimichael O, Schwartz PE *et al.* (1999) Risk factors for rapid onset cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 180: 571-7
20. DeMay RM (1996) Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 175: 1110-3
21. Siemens FC, Boon ME, Kuypers JC *et al.* (2004) Population-based cervical screening with a 5-year interval in the Netherlands. Stabilization of the incidence of squamous cell carcinoma and its precursor lesions in the screened population. *Acta Cytol* 48: 348-54
22. Arbyn M, Schenck U (2000) Detection of false negative Pap smears by rapid reviewing. A metaanalysis. *Acta Cytol* 44: 949-57
23. Koss LG, Sherman ME, Cohen MB *et al.* (1997) Significant reduction in the false-negative cervical smears with neural network-based technology (PAPNET Testing System) *Hum Pathol* 28: 1196-203
24. Monsonego J, Autillo-Touati A, Bergeron C *et al.* (2001) Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study. *Br J Cancer* 84: 360-6
25. Coste J, De Cremoux P, Le Galès C *et al.* (2003) "Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening" *Br Med J* 326: 733-6
26. Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL *et al.* (2003) Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 106: 396-403
27. Coste, De Cremoux, Coste J *et al.* (2003) Efficiency of the Hybrid Capture® 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. A study by the French Society of Clinical Cytology *Am J Clin Pathol* 120: 492-9

28. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group (2003) Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 188: 1383-92

Principes généraux du dépistage du cancer du col

C. Hill et P. Vielh

Introduction

Le cancer du col est une maladie sérieuse qui se traite relativement bien : la survie relative à cinq ans est de 76 % (1). Le dépistage du cancer du col par frottis, permettant la détection des lésions pré-cancéreuses, a contribué à une réduction importante de l'incidence et de la mortalité de ce cancer. Jusqu'ici c'est le frottis conventionnel qui a été utilisé, mais d'autres moyens de détection sont aujourd'hui disponibles : les frottis obtenus à partir d'une mise en suspension initiale dans un milieu liquide permettant d'obtenir des préparations cytologiques dites « en couche mince » et le typage des papillomavirus. On envisage aussi de vacciner contre certains papillomavirus. Nous présentons et discutons les différents moyens de détection et de prévention disponibles.

Frottis conventionnel

Dysplasies et carcinomes *in situ* du col utérin sont des états précurseurs des cancers du col, et leur détection par frottis cervical suivi de leur traitement conduit à une réduction de 91 % du risque de ce cancer si on fait un frottis tous les trois ans. La démonstration de l'utilité du dépistage par frottis est basée sur des comparaisons géographiques, des études de tendance temporelles et des études cas témoins. Ces études sont concordantes et démontrent l'utilité du dépistage par frottis. Aucun essai randomisé n'a été réalisé, les autres arguments indirects et directs ayant été suffisants.

La référence médicale opposable d'un frottis tous les trois ans après deux frottis négatifs peut être argumentée par les résultats d'une analyse des données de sept enquêtes réalisées respectivement à Aberdeen, en Islande, en Suède, en Colombie Britannique, dans le Manitoba, le comté d'Ostfold, et le comté de Maribo (2). Cette

analyse montre qu'après deux frottis négatifs, le gain est infinitésimal entre un frottis annuel et un frottis tous les deux ans et qu'un frottis tous les trois ans ne conduit pas à une grande réduction d'efficacité (tableau I). Avec un frottis tous les cinq ans, on continue à avoir une importante réduction du risque de cancer du col, mais cette réduction est inférieure à celle obtenue avec un frottis tous les trois ans. Un frottis tous les dix ans réduit le risque de près des deux tiers pour un coût bien inférieur, cela peut donc être une bonne stratégie de dépistage dans les pays où les ressources sont limitées. En conclusion, il vaut mieux dépister toute la population tous les dix ans que la moitié de la population tous les cinq ans ou 30 % tous les trois ans, cette dernière stratégie conduisant à deux fois plus de cas que la première.

Ce résultat ancien vient d'être confirmé par l'analyse des données d'un programme de dépistage américain ayant inclus plus de 900 000 femmes de moins de 65 ans (3) : l'étude montre que si on prend une population de 100 000 femmes de 30 à 65 ans qui ont eu trois frottis annuels négatifs, un frottis tous les ans conduit à diagnostiquer trois cancers du col supplémentaires par rapport à un frottis fait au bout de trois ans. Autrement dit : pour éviter un cas de cancer invasif du col pour 100 000 femmes en passant d'un frottis tous les trois ans à un frottis annuel, il faut faire 70 000 frottis et 3 900 colposcopies supplémentaires dans une population de 30 à 44 ans, ainsi que 210 000 frottis et 11 500 colposcopies en plus dans une population de 45 à 59 ans.

Tableau I - Réduction du taux cumulé de cancer du col entre 35 et 64 ans selon la fréquence des frottis, après deux frottis négatifs (2).

<i>Frottis tous les</i>	<i>% réduction taux cumulé</i>	<i>Nombre de frottis en 30 ans</i>
1 an	93,3	30
2 ans	93,3	15
3 ans	91,4	10
5 ans	83,9	6
10 ans	64,2	3

Frottis en couche mince

Les frottis en couche mince ou en monocouche sont obtenus à partir d'une mise en suspension initiale du prélèvement dans un milieu liquide contenant généralement de l'alcool. Plusieurs systèmes de recueil et de confection des préparations cytologiques existent (Cytyc, Labonord, Menarini, Seroa, ThermoShandon, TriPath Imaging...). Ces différents types de conditionnement présentent les avantages suivants (4) :

- optimiser le recueil du prélèvement en transférant théoriquement la totalité des cellules prélevées;
- permettre une fixation immédiate donc adéquate du matériel cellulaire obtenu, étape essentielle à une bonne analyse morphologique ultérieure;

- augmenter le confort et la rapidité de la lecture des préparations cytologiques car leur type de confection conduit à la réalisation de pastilles (« spots » en anglais) où le chevauchement des cellules est considérablement réduit (frottis en monocouche), comparé à celui des frottis conventionnels réalisés par étalement du prélèvement;
- rendre possible la réalisation ultérieure de techniques complémentaires (typage de papillomavirus, par exemple), à partir du résidu du matériel cellulaire suspendu initialement dans le milieu liquide, en fonction des données de l'étude cytopathologique.

Ces systèmes préfigurent, à l'évidence, l'apparition de logiciels experts qui permettront, dans un avenir extrêmement proche, une (semi) automatisation de l'analyse morphologique. Toutefois, leur surcoût, variable en fonction des technologies utilisées mais toujours lié au matériel nécessaire à la suspension cellulaire initiale et au système de confection des frottis, est actuellement difficilement supportable en routine par les laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques, car non intégré au remboursement de l'acte par la Sécurité sociale.

Pour évaluer d'une façon correcte la valeur diagnostique du frottis en couche mince, il faut comparer cet examen à l'examen utilisé en routine : le frottis conventionnel, et définir par quel moyen va être établi le diagnostic de référence (5). Ce diagnostic doit être obtenu pour l'ensemble de la population étudiée, ou au minimum, pour un échantillon aléatoire. C'est alors seulement que l'on peut calculer les probabilités d'examen faux positifs et faux-négatifs, ou de façon équivalente la sensibilité et la spécificité. Il faut en plus définir pour quel diagnostic on veut calculer la sensibilité et la spécificité dans le continuum du dépistage du cancer du col : atypie cellulaire malpighienne de signification indéterminée (ASC-US pour « *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* »), atypie cellulaire malpighienne ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade (ASC-H pour « *Atypical Squamous Cells of High Grade* »), lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade et de haut grade, atypies cellulaires endocervicales, endométriales ou glandulaires, cancers *in situ* (malpighien ou glandulaire).

Dans une étude française (6), les performances diagnostiques du frottis conventionnel, du frottis en couche mince et du typage HPV ont été comparées dans une population de 2 585 femmes (828 femmes venant pour une colposcopie à cause d'une anomalie détectée par cytologie et 1 757 femmes venant pour un dépistage de routine). Le diagnostic de référence était établi par colposcopie réalisée systématiquement chez toutes les femmes étudiées et suivie d'une biopsie en cas d'anomalie. L'étude conclut que le frottis en couche mince est moins sensible que le frottis conventionnel pour diagnostiquer des lésions de haut grade ou des cancers (sensibilité : 77 % *versus* 82 %). Le frottis en couche mince conduit à davantage d'examen faux-négatifs que le frottis conventionnel. Les sensibilités des examens sont égales à 97 % (tableaux II et III). Par ailleurs, seulement 87 % des prélèvements de frottis en couche mince étaient jugés satisfaisants contre 91 % des prélèvements de frottis conventionnels, et la concordance entre lecteurs était de 72 % avec le frottis en couche mince et de 79 % avec le frottis conventionnel.

Tableau II - Estimation de la sensibilité et de la spécificité du frottis conventionnel (6).

		<i>Conclusion colposcopie + biopsie</i>		<i>Total</i>
		<i>Lésion de grade II ou III ou cancer</i>	<i>Normal, ou lésion de grade I</i>	
<i>Résultat du frottis conventionnel</i>	<i>Lésion haut grade ou cancer</i>	274	60	334
	<i>Pas d'anomalie ou lésion de bas grade</i>	61	2 186	2 247
Total		335	2 246	2 581

Sensibilité $274/335 = 82 \%$ Spécificité $2\,186/2\,246 = 97 \%$ **Tableau III** - Estimation de la sensibilité et de la spécificité du frottis en couche mince (6).

		<i>Conclusion colposcopie + biopsie</i>		<i>Total</i>
		<i>Lésion de grade II ou III ou cancer</i>	<i>Normale, ou lésion de grade I</i>	
<i>Résultat du frottis en couche mince</i>	<i>Lésion haut grade ou cancer</i>	254	61	315
	<i>Pas d'anomalie ou lésion de bas grade</i>	78	2 185	2 263
Total		332	2 246	2 578

Sensibilité $254/332 = 77 \%$ Spécificité $2\,185/2\,246 = 97 \%$

Le frottis en couche mince n'a donc pas prouvé qu'il apportait une amélioration. Il ne suffit pas de comparer les résultats des deux examens dont aucun ne conduit à un diagnostic parfaitement fiable, car on ne sait pas alors, en cas de discordance, lequel des examens conduit à un diagnostic erroné; on ne sait pas non plus quelle fraction des cas concordants positifs correspond à des vrais positifs et de même quelle fraction des cas concordants négatifs sont des vrais négatifs (7). Pourtant de très nombreux travaux, abondamment cités comme démontrant l'utilité du frottis en couche mince, n'ont fait que décrire les résultats des deux examens : frottis conventionnel et frottis en couche mince, sans diagnostic de référence (8, 9). L'étude de Lee (8), sans examen de référence, conclut ainsi que le frottis en couche mince conduit à plus de diagnostics de lésion de haut grade ou de cancer que le frottis conventionnel. L'étude de Coste *et al.* (9), bien conçue, ne retrouve pas ce résultat (tableau IV).

Tableau IV - Comparaisons du frottis conventionnel et du frottis en couche mince, en ignorant le diagnostic de référence (6).

		<i>Frottis en couche mince</i>		<i>Total</i>
		<i>Lésion haut grade ou cancer</i>	<i>Pas d'anomalie ou lésion de bas grade</i>	
<i>Frottis conventionnel</i>	<i>Lésion haut grade ou cancer</i>	273	62	335
	<i>Pas d'anomalie ou lésion de bas grade</i>	41	2 197	2 238
<i>Total</i>		314	2 259	2 573

N'établir le diagnostic que dans la population positive pour le test et dans une fraction sélectionnée de la population négative pour le test conduit à des valeurs fausses de la sensibilité et de la spécificité.

Détection des infections à papillomavirus

Étant donnée l'importance des infections à papillomavirus dans l'étiologie du cancer du col, le typage HPV devrait pouvoir trouver sa place dans le dépistage (en tout cas dans les pays développés en raison de son coût), puisqu'il permet de classer les femmes selon qu'elles sont infectées par un type de virus associé à un risque augmenté de cancer du col ou non. Cependant, ce typage virologique est très peu spécifique puisque plus de 90 % des infections à papillomavirus guérissent spontanément, le cancer du col ne survenant donc que dans une minorité des infections (10).

On ne peut imaginer ce typage que comme examen s'ajoutant au frottis, on imagine mal en effet une étude comparative dans laquelle la moitié des femmes aurait un typage viral sans frottis. L'étude française déjà citée (6, 11) permet d'évaluer la sensibilité et la spécificité de la recherche de papillomavirus des types associés à un haut risque de cancer du col en utilisant le test « Hybrid Capture® 2 » (Digene). Cette recherche a quasiment la même sensibilité que le frottis conventionnel, mais elle est beaucoup moins spécifique que les deux techniques de frottis (tableau V).

Une importante étude de cohorte a inclus 20 810 femmes de 16 ans et plus ayant eu un frottis et une recherche de papillomavirus à haut risque et les a suivies durant dix ans (12). Pendant les 45 premiers mois de suivi, 118 femmes ont eu un diagnostic de lésion de haut grade ou cancer; 102 de ces femmes présentaient, soit un frottis initial avec au moins une atypie des cellules malphigiennes soit un test à papillomavirus positif, soit les deux anomalies. L'incidence cumulée de lésion de haut grade ou cancer à 45 mois était de 4,5 % chez les femmes ayant au moins une anomalie, et de 0,16 % chez les femmes sans anomalie. La combinaison des deux tests permet donc d'identifier des femmes à très bas risque de cancer dans les 45 mois

suivant les examens. Elle permet aussi d'identifier une population plus petite qui requiert une surveillance plus fréquente. Pendant la durée du suivi, 171 femmes ont eu un diagnostic de lésion de haut grade ou de cancer; 123 de ces femmes avaient un frottis initial avec au moins une atypie des cellules malphigiennes et/ou un test à papillomavirus positif, dont 59 avec un frottis initial présentant au moins une atypie des cellules malphigiennes et 110 avec un test à papillomavirus positif.

Tableau V - Sensibilité et spécificité de la présence d'un papillomavirus à haut risque (11).

		<i>Conclusion colposcopie + biopsie</i>		<i>Total</i>
		<i>Lésion de grade II ou III ou cancer</i>	<i>Normale, ou lésion de grade I</i>	
<i>Présence de papillomavirus à haut risque</i>	<i>Oui</i>	150	331	481
	<i>Non</i>	31	1 273	1 304
<i>Total</i>		181	1 604	1 785

Sensibilité $150/181 = 83 \%$

Spécificité $1273/1604 = 79 \%$

Alternative au frottis conventionnel dans les pays en voie de développement

Dans les pays en voie de développement, les frottis ne sont pas très efficaces, ils sont peu sensibles, et seule leur répétition leur confère une sensibilité acceptable dans les pays développés. L'inspection visuelle du col avec un marquage à l'acide acétique, un moyen de dépistage beaucoup plus simple et bien moins coûteux, est en cours d'étude. Selon des études menées en Chine, en Afrique du Sud et au Zimbabwe, la sensibilité varie entre 67 % et 90 %, ce qui est du même ordre de grandeur que celle du frottis standard, mais la spécificité est moindre (de 64 à 92 %).

Vaccination contre les papillomavirus

La vaccination contre les infections à papillomavirus pourrait prévenir l'apparition des cancers liés à ces virus, et notamment ceux du col de l'utérus. Un vaccin contre le papillomavirus de type 16 a été comparé à un placebo dans un essai en double aveugle chez 2 392 femmes de 16 à 23 ans (13). Chez les 1 533 femmes qui n'étaient infectées par le papillomavirus de type 16 ni au début ni à la fin de la vaccination, dans les 17 mois de suivi post-vaccinal, on a observé 3,8 cas d'infection à papillomavirus de type 16 pour 100 femmes dans le groupe placebo contre 0 dans le groupe traité. Les neuf néoplasies intraépithéliales du col liées au virus de type 16 qui ont été observées étaient dans le groupe placebo.

Conclusion

En France, le cancer du col a provoqué 1 600 décès en 1999, dernière année pour laquelle les données de mortalité sont disponibles. En 2000, 10 % de la population féminine n'a jamais eu de frottis et 38 % n'a pas eu de frottis dans les deux dernières années; seule la moitié de la population est convenablement suivie (tableau VI, fig. 1). Il est urgent d'améliorer cette situation, tout à fait intolérable dans un pays développé.

Tableau VI - Proportion des femmes ayant eu au moins un frottis dans les trois ans, en fonction de l'âge, en France en 1999. Sondage effectué sur 13 685 personnes (14).

Âge					
20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-74
73 %	85 %	81 %	70 %	46 %	21 %

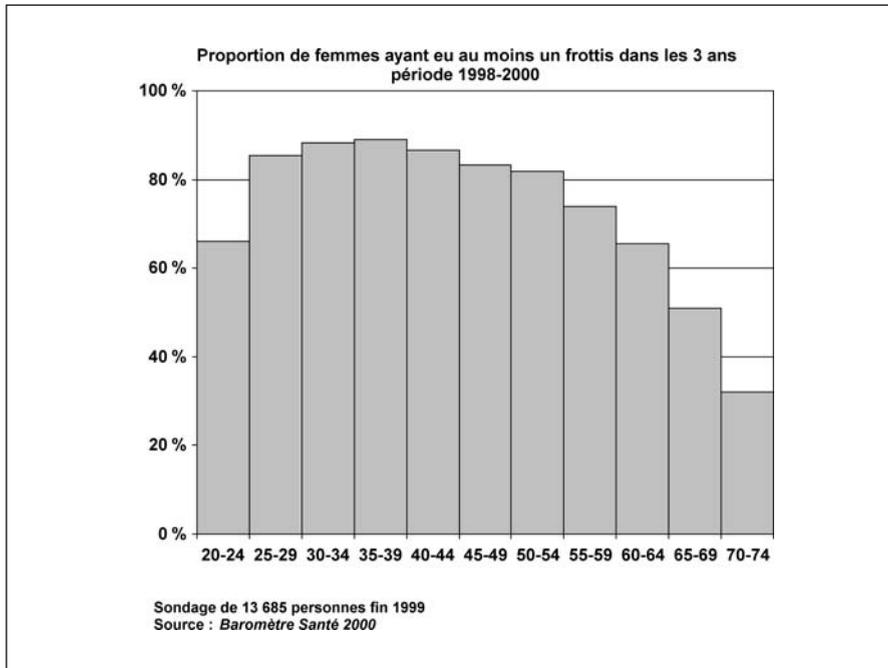


Fig. 1 - Proportion des femmes déclarant avoir eu un frottis dans les trois ans.

Références

1. Sant M, Aareleid T, Berrino F *et al.* (2003) EURO-CARE Working Group. EURO-CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 – results and commentary. *Ann Oncol* 14 Suppl 5: v61-118
2. Day NE (1986) The epidemiological basis for evaluating different screening policy. In: Hakama M, Miller AB, Day NE eds. *Screening for cancer of the uterine cervix*. Lyon IARC: 199-212
3. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL *et al.* (2003) Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med* 349: 1501-9
4. Cochard-Priollet B, Fabre M (2003). *Cytopathologie gynécologique en milieu liquide*. Société Française de Cytologie Clinique. Collection : Le Pathologiste. Elsevier SAS
5. Doyon F, Hill C (2001) Évaluation des méthodes diagnostiques. *J Radiol* 82: 117-25
6. Coste J, Cochard-Priollet B, de Crémoux P *et al.* (2003) for the French Society of Clinical Cytology Study Group Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 326: 733-7
7. Hartmann KE, Nanda K, Hall S *et al.* (2001) Technologic advances for evaluation of cervical cytology: is newer better? *Obstet Gynecol Surv* 56 (12): 765-74
8. Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG *et al.* (1997) Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet & Gynecol* 90: 278-84
9. Hessling JJ, Raso DS, Schiffer B *et al.* (2001) Effectiveness of thin-layer preparations vs. conventional Pap smears in a blinded, split-sample study. Extended cytologic evaluation. *J Reprod Med* 46 (10): 880-6
10. Elfgren K, Kalantari M, Moberger B *et al.* (2000) A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 183: 561-7
11. de Cremoux P, Coste J, Sastre-Garau X *et al.* (2003) French Society of Clinical Cytology Study Group. Efficiency of the Hybrid Capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. A study by the French Society of Clinical Cytology. *Am J Clin Pathol* 120: 492-9
12. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR *et al.* (2003) Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 95: 46-52
13. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM *et al.* (2002) for the proof of the principle study investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 347: 1645-51

14. Guilbert P, Baudier F, Gautier A (2001). Baromètre Santé 2000 Résultats volume 2. Vanves : CFES

Les problèmes de dépistage du cancer du col dans les différents pays

H. Sancho-Garnier

Généralités

Le dépistage des cancers a pour but de réduire la mortalité due à cette maladie et éventuellement son incidence, en identifiant les sujets présentant des lésions pré-symptomatiques dont le traitement aura alors plus souvent la capacité d'être curatif.

Pour réaliser cet objectif, on identifie, dans une population définie et ne présentant aucun symptôme, des anomalies infracliniques de l'organe ciblé. Parmi celles-ci on peut, par des examens complémentaires, identifier les cas de cancers d'extension encore limitée, voire des lésions pré-cancéreuses, et les traiter avec une plus grande chance de guérison. Un certain nombre de conditions doivent être réunies pour assurer ce résultat (1).

Les bénéfices attendus dépendent, en premier lieu, du nombre de sujets détectables en phase pré-clinique et de la durée de cette phase : plus longue est cette phase, plus élevée est la probabilité de détection. La connaissance de la durée de la phase pré-clinique détectable permet de proposer l'âge de début du dépistage et la périodicité entre deux tests de la manière la plus opportune possible.

Dans la mesure où le test de dépistage doit être appliqué à des millions de personnes dont plus de 90 % ne présentent aucune lésion, ce test doit être suffisamment sensible et spécifique pour créer un minimum de faux positifs et de faux-négatifs. Le test doit aussi être de réalisation simple et sans effet secondaire, tandis que son coût doit être supportable par le système de santé.

Enfin et surtout, la lésion dépistée doit pouvoir être traitée avec des résultats supérieurs à ceux obtenus lorsque le cancer est pris en charge après l'apparition de symptôme. Ceci est particulièrement vrai lorsque l'on dépiste, comme pour les cancers du col, des phases pré-malignes permettant de diminuer l'incidence elle-même. Ainsi l'efficacité du dépistage des cancers du col par frottis cervical a été

montrée par divers types d'études : comparaisons historiques et géographiques ainsi qu'enquêtes épidémiologiques.

L'ampleur du bénéfice dépend aussi de divers facteurs tels que la participation de la population cible, la qualité des examens et du traitement des lésions diagnostiquées. Ainsi, si des sujets à haut risque s'abstiennent de participer, le bénéfice au niveau de la population diminue. Si des sujets présentant des tests positifs ne sont pas rapidement pris en charge, le retard peut réduire, voire annihiler, le bénéfice potentiel du dépistage.

Contrairement à l'opinion médicale en général, les « faux-positifs » sont une nuisance non négligeable d'un programme de dépistage car ils peuvent entraîner, entre autre, une surconsommation médicale. Il faudra donc trouver un seuil de positivité qui permette un équilibre acceptable entre les taux de faux-négatifs et de faux positifs en sachant que toute réduction de l'un entraîne une augmentation de l'autre.

De plus, et indépendamment des faux positifs, comme toutes les lésions détectées ne se transforment pas systématiquement en cancers invasifs, le dépistage peut mener à un excès de traitement. Cet effet indésirable doit rester rare et mener à des traitements acceptables, comme par exemple celui des lésions intra-épithéliales de bas grade (LSIL) du col de l'utérus. Ainsi l'équilibre entre le bénéfice espéré et la nocivité potentielle se doit d'être soigneusement évalué avant de généraliser une technique de dépistage dans l'ensemble de la population.

L'organisation du dépistage en population

Pour que le dépistage ait un effet globalement positif sur la santé d'une population, au moins trois conditions sont nécessaires : une volonté politique, un financement, une organisation adéquate. En effet, le dépistage d'une maladie au sein d'une population doit être un processus continu nécessitant des structures et des moyens humains et matériels permanents ainsi qu'une bonne coordination entre les partenaires.

La réalisation d'examen sur des sujets non malades dans des conditions qui n'apportent aucun gain complémentaire de santé pour la population, représente un gaspillage de l'argent public et des nuisances inutiles pour des centaines de milliers de citoyens.

Le dépistage ne peut être que multi-partenarial (politiques, professionnels de santé, financeurs, administratifs, usagers...) et doit s'inscrire naturellement dans le système de santé. Le problème d'accès au test de dépistage pour la population cible est très important (proche, rapide, gratuit), mais le système de santé doit aussi pouvoir offrir des réponses adéquates et rapides aux personnes ayant un test positif. Cette capacité est particulièrement importante pour les tests de dépistage dont la spécificité est relativement faible car la plupart des sujets à test positif n'auront pas de cancer ou de lésion à risque élevé et une évaluation diagnostique rapide est essentielle pour minimiser leur anxiété.

L'organisation doit permettre :

- une couverture équitable, importante et adéquate de la population pouvant bénéficier du dépistage;

- la formation de tous les personnels de santé impliqués;
- un plan d'assurance de qualité pour contrôler si les séquences sont suivies selon des conditions optimales et pour remédier à d'éventuelles insuffisances;
- un système de surveillance pour l'évaluation des résultats qui permettra d'identifier les sources d'échec telles qu'une couverture insuffisante, un taux de résultats positifs trop élevé, une sensibilité trop faible, l'absence de suivi après des résultats positifs...;
- l'évaluation des coûts financiers : le dépistage doit être économiquement équilibré dans le cadre des dépenses de santé dans leur ensemble, y compris les dépenses de diagnostic et de traitement. L'incidence des cancers et la structure d'âge des populations, les priorités en matière de santé publique, de même que la disponibilité des tests et les soins de santé, la dimension de la population cible, les moyens nécessaires pour offrir une couverture adéquate en particulier aux populations à risque élevé, de même que les bénéfices attendus et les nuisances sont les arguments à prendre en compte.

Le dépistage des cancers du col de l'utérus en France

L'importance du problème

Durant les 30 ou 40 dernières années, l'incidence du cancer du col utérin a diminué en Europe (2). Cette diminution de l'incidence s'est traduite par une baisse de 30 à 60 % de la mortalité. En France, le nombre annuel de nouveaux cas est de l'ordre de 3 400 (8/100 000) ¹, soit seulement 2,9 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins et les décès annuels d'environ 1 000 (1,9/100 000) ¹ soit 1,7 % des décès par cancer. Le risque de développer un cancer du col selon la cohorte de naissance diminue régulièrement (3), mais cette diminution s'arrête pour les cohortes les plus jeunes : femmes nées à partir de 1945. Cependant, l'augmentation d'incidence pour les cohortes les plus jeunes observée en Grande-Bretagne n'est pas retrouvée en France.

Dans l'Union européenne « des 15 » (fig. 1), les taux sont généralement bas, seuls le Danemark a des taux supérieurs à 10/100 000¹, des incidences plus élevées sont observées en Europe de l'Est, ces variations sont liées principalement aux différences d'accès aux frottis cervicaux (4).

Comme l'incidence, la mortalité diminue dans tous les pays de l'UE; en France cette diminution a été de 1980 à 2000 de – 4,44 % par an (3). Le pronostic des cancers du col reste encore médiocre avec un taux de survie à cinq ans en Europe de 60 % et surtout sans amélioration entre les années 1978-1980 et les années 1987-1989 (5), la France occupant une position moyenne avec un taux de survie de l'ordre de 65 % (fig. 2).

1. Taux standardisé monde.

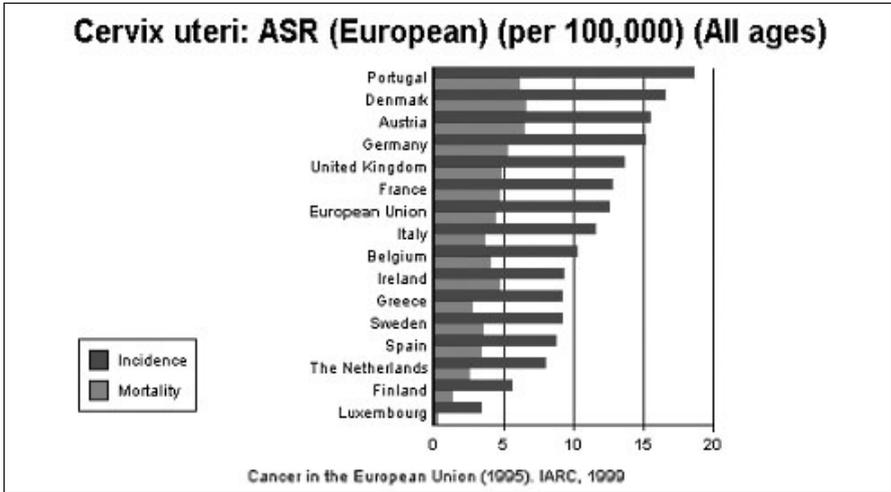


Fig. 1 - Cancer du col de l'utérus dans l'Union européenne «des 15».

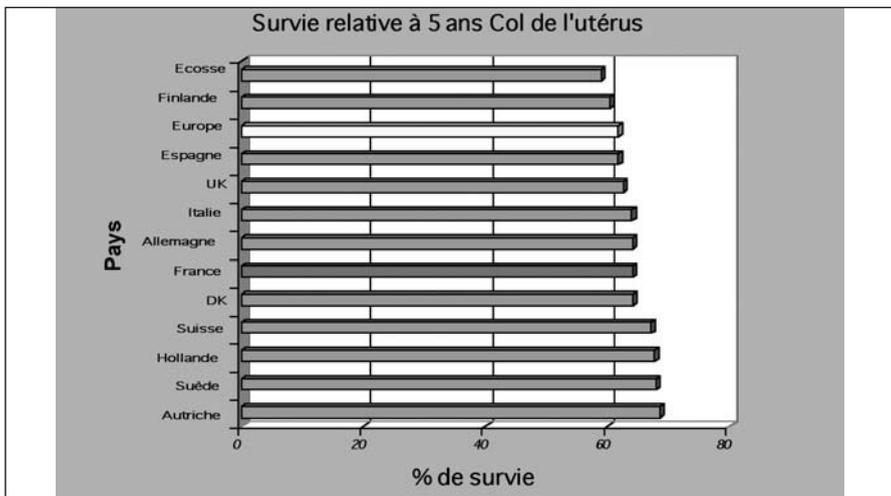


Fig. 2 - Survie relative à 5 ans, col de l'utérus.

Le consensus scientifique

Alors qu'aucun essai randomisé sur le dépistage du cancer du col de l'utérus par le frottis cervico-vaginal n'a jamais été mené, l'efficacité des programmes de dépistage a été démontrée dans plusieurs pays (6, 7). Il est estimé qu'un frottis tous les trois ans permet de prévenir 90 % des cancers du col de l'utérus dans une population, si toutes les femmes de 25 à 65 ans participent et si toutes les lésions détectées sont

correctement prises en charge (8). Lorsque l'on interroge les femmes présentant un cancer invasif du col de l'utérus, on observe que ces cancers apparaissent dans au moins 60 % des cas chez des femmes n'ayant pas eu de frottis ou suivies de façon très irrégulière.

L'essentiel des conclusions des experts européens (9) publiées en 1999 reste d'actualité à savoir :

- le dépistage des cancers invasifs du col utérin s'adresse à toutes les femmes de 25 à 70 ans ;
- la périodicité optimale est de trois ans, après deux premiers frottis négatifs ;
- il n'est pas recommandé de moduler le rythme des frottis en fonction de l'âge ou de l'existence de facteurs de risque (car ces facteurs ne modifient pas la vitesse de croissance tumorale) ;
- les nouvelles technologies (cytologie en phase liquide, tri automatisé, recherche du virus papilloma-HPV) ne sont pas recommandées pour un dépistage primaire.

L'organisation en France

Avant 1990, en France, il n'existait aucun programme de dépistage organisé des cancers du col, mais le dépistage individuel s'était déjà largement répandu en association avec la diffusion de prescription des contraceptifs. Actuellement, plus de 6 millions de frottis cervicaux sont réalisés, essentiellement par les gynécologues. Ce nombre serait suffisant pour que toute la population féminine française entre 25 et 65 ans soit correctement surveillée. En fait, encore 40 % environ des femmes françaises n'ont jamais fait de frottis. Cette proportion atteint 50 % après 55 ans et 80 % après 60 ans (10). Entre 1990 et 1994, quatre programmes de dépistage organisé en population furent mis en place dans le département de l'Isère, du Doubs, du Bas-Rhin et en Martinique. Les quatre programmes organisés sont régulièrement évalués et ont donné lieu à diverses publications. Actuellement, les principaux résultats de ces programmes montrent une amélioration de la couverture de la population cible, une augmentation moyenne de l'intervalle entre deux frottis de un à deux ans (fig. 3), une qualité de prélèvement atteignant les normes recommandées avec en particulier seulement 1 à 3 % de frottis non interprétables (11).

En 1997, le Comité national du cancer a émis des propositions en se basant sur le guide européen, pour une meilleure organisation de ce dépistage qui devrait toucher 17 millions de femmes françaises. En novembre 1998, la loi de financement de l'Assurance maladie stipulait que les examens de dépistage des cancers du sein et du col de l'utérus étaient gratuits s'ils étaient réalisés conformément aux recommandations nationales rappelées pour le col dans le paragraphe précédent.

L'avis du Comité national du cancer n'a donné lieu à aucune action jusqu'à la mise en place du plan cancer en 2003 à la suite duquel un nouveau groupe technique a été mis en place par la direction générale de la santé afin de produire un cahier des charges.

En 2001 l'Institut national de veille sanitaire a constitué un groupe de travail afin d'inventorier des données disponibles pour l'évaluation du dépistage des

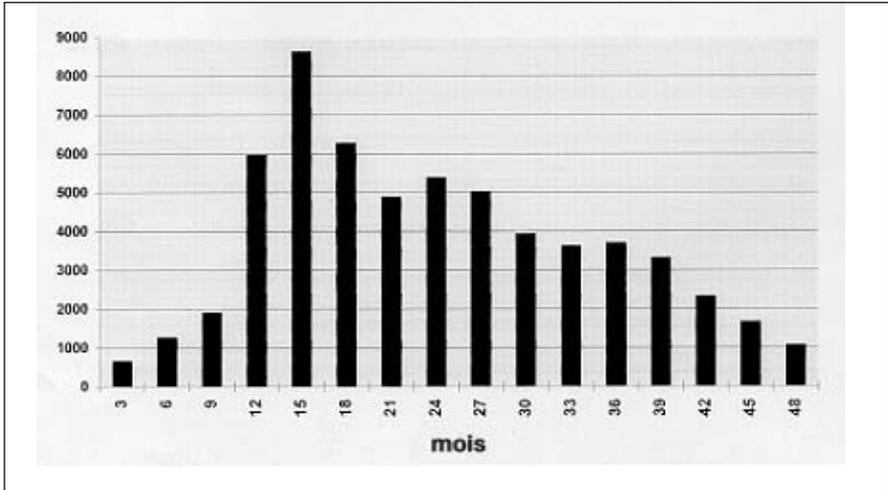


Fig. 3 - Périodicité des frottis cervicaux dans le Bas-Rhin.

cancers du col en France. Trois domaines ont été considérés : l'impact (couverture), la qualité des frottis et l'efficacité (incidence des cancers invasifs).

Les données examinées sont celles des caisses nationales d'assurance maladie, et celles des registres de cancer dans les quatre départements ayant un programme et dans un département sans programme. Un rapport a été publié (12). Les principaux résultats montrent la disparité de la réalisation des frottis entre les départements selon un gradient croissant nord-sud et est-ouest (fig. 4). L'impact de l'invitation et de la gratuité du test est réel. Seules 14,5 % des bénéficiaires de la CMU appartenant à la classe d'âge 25-65 ans ont effectué au moins un frottis durant l'année 2000.

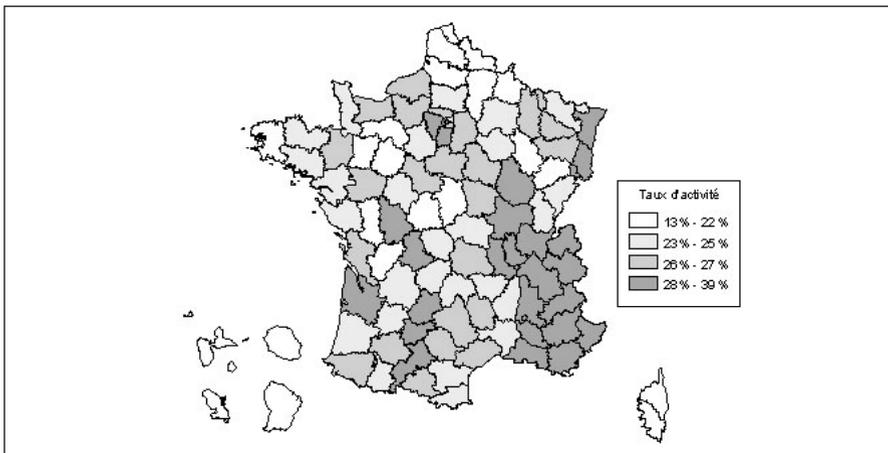


Fig. 4 - Taux d'activité de frottis des femmes de 20 à 69 ans; liquidation des actes (CNAMIS, CAMSA) - Année 2000.

Les données de liquidation des actes de l'Assurance maladie ne permettent pas de calculer les taux de couverture, la surveillance du programme doit donc faire l'objet d'enregistrement spécifique. Ont également été étudiées les données recueillies dans le cadre des CRISAPS (regroupement sur une base volontaire et associative des résultats de frottis cervicaux des laboratoires de cyto-pathologie, pour sept départements). Le principal résultat montre que la proportion de frottis ininterprétable est satisfaisante car inférieure au standard de 2 % recommandé par les experts européens.

Propositions d'organisation pour l'avenir

L'expérience acquise par les programmes en cours permet de proposer une nouvelle stratégie prenant en compte les spécificités de notre système de santé, la taille de la population à surveiller, les caractéristiques des populations qui participent peu. Il apparaît possible d'améliorer l'efficacité du dépistage des cancers du col en France par diverses mesures :

- augmenter le taux de participation des femmes, particulièrement des femmes entre 50 et 69 ans n'ayant jamais eu de frottis. L'invitation individuelle et la gratuité des prestations devraient améliorer la participation. Des actions particulières de communication et de prise en charge, pour certains milieux à risque, devraient être envisagées. Pour les populations d'obédience islamique, outre la nécessité de communiquer oralement, il faudrait aussi s'assurer que les prélèvements seront réalisés uniquement par des femmes, ce qui implique peut-être la formation de sages-femmes ou d'infirmières, ce qui est fait dans de nombreux pays;
- améliorer l'information et la formation de professionnels : des médecins généralistes, des cyto-anatomo-pathologistes, des cyto-techniciens. Des épreuves périodiques de compétence pour les cytologistes et pour les cyto-techniciens devraient être envisagées;
- instaurer un contrôle de qualité depuis l'exécution du frottis, jusqu'à la prise en charge des frottis anormaux. Il s'agit d'un point majeur qui complète les précédents. Trois étapes du processus doivent être contrôlées : le prélèvement, la lecture et le suivi des frottis anormaux. Le prélèvement : la réalisation trop fréquente de prélèvements ininterprétables devraient entraîner la remise en cause d'une habilitation. Les laboratoires d'anatomo-cyto-pathologie : l'attribution d'une attestation révisable tous les cinq ans pourrait être instituée, comme dans de nombreux autres pays. Ces laboratoires (4 à 50 structures, 800 pathologistes pratiquant régulièrement la cytologie) ont dès 1990 largement entamé le processus d'assurance de qualité en créant l'AFAQAP (Association française pour l'assurance de qualité en anatomo-cyto-pathologie) et publiant un guide pour la qualité en cytologie cervico-vaginale (13);
- créer des moyens de gestion des données. La collecte des données devrait être exhaustive et comprendre les résultats cytologiques et pathologiques (biopsies, conisation, hystérectomies). Leur informatisation devrait permettre l'estimation

des taux de résultats faux-positifs et faux-négatifs, des cancers d'intervalle, et le suivi des frottis anormaux ;

- mettre en place des outils permettant l'évaluation en termes de bénéfices mais aussi d'effets néfastes et de coût ;
- réduire le nombre de frottis inutiles qui sont créateurs de nuisances et de coûts économiques. C'est probablement le problème le plus délicat à résoudre, car l'habitude des frottis annuels est largement prise tant par les gynécologues que par les femmes qui s'y soumettent. On pourrait imaginer un programme en deux temps :
 - le premier consisterait à améliorer la couverture des femmes, c'est-à-dire à amener au dépistage celles qui n'ont encore jamais eu de frottis, en leur proposant un frottis tous les trois ans (« les nouvelles entrantes »),
 - le deuxième temps consisterait à espacer progressivement les frottis, pour celles habituées à la périodicité annuelle, qui ont toujours eu des tests normaux.

Nouveaux tests pour l'avenir

Actuellement, le frottis cervico-vaginal est le seul test pour lequel les études montrent que sa réalisation à un niveau de couverture suffisant dans une population entraîne une baisse très importante de l'incidence des cancers invasifs du col de l'utérus. Son coût est bas, sa spécificité de l'ordre de 98 %, sa nocivité nulle. Cependant, sa sensibilité est moyenne variant de 50 % pour les lésions de bas grade, à 60-70 % pour les lésions de haut grade (14), et il nécessite une formation des « préleveurs », des techniciens en cytologie, et des lecteurs. Un frottis « positif » oblige la femme à revenir chez le médecin pour complément d'examen.

La cytologie en phase liquide réduit le nombre de frottis ininterprétable lorsque ce taux est trop élevé, et permet la réalisation sur le matériel résiduel du test de recherche du virus HPV mais elle est nettement plus chère a priori, et une estimation soigneuse de ces avantages en population (facilité de la technique, meilleure sensibilité) est nécessaire pour démontrer une efficacité (coût/efficacité) supérieure à celle du frottis (14).

Concernant la détection d'une infection à HPV, il existe deux méthodes principales pour détecter l'HPV-DNA : l'Hybrid Capture® 2 (HC II) et les méthodes en PCR. La sensibilité de ces deux méthodes est comparable.

Ces techniques sont actuellement en cours d'évaluation comme test de dépistage soit d'emblée (dépistage dit primaire), soit suite à une cytologie positive (ASCUS, CIN1). Les premiers résultats dans le dépistage primaire suggèrent que le test HPV est plus sensible que la cytologie (95 %), et que la spécificité chez les femmes de plus de 35-40 ans serait comparable (90 %). Pour les femmes plus jeunes, la spécificité est nettement inférieure et sa valeur prédictive positive (VPP) basse. La balance coût/efficacité du test HPV en comparaison avec celle du frottis pour le dépistage primaire reste encore à déterminer (14). Des travaux récents sur les différents types d'HPV pourront peut-être permettre d'améliorer la spécificité et, par là, la VPP. Une autre hypothèse de travail est la possibilité d'élargir la périodicité des tests chez les femmes de plus de 35 ans lorsqu'elles sont HPV négatives.

L'intérêt de combiner « cytologie et recherche d'HPV » est la valeur élevée de la VPN (Valeur prédictive négative) de cette combinaison. Des études à plus long terme sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Enfin, la recherche d'HPV chez les femmes classées ASCUS avec test HPV négatif peut permettre d'éviter examens et traitements inutiles.

À l'heure actuelle, l'OMS (juin 2001) ne recommande pas en routine l'utilisation du test HPV ni pour le dépistage initial, ni pour le triage des lésions de bas-grade.

Le rapport de l'Anaes de 2004 (14) considère que la détection du génome d'HPV pourra apporter un bénéfice dans le dépistage des lésions du col en association avec le frottis cervical, mais le bénéfice médical et économique devra être réévalué à la lumière des résultats des essais en cours ou à venir.

Au total, ces technologies sont relativement onéreuses et leur plus-value sur les résultats n'a pas été encore démontrée. Cependant, parmi ces techniques, le test HPV, qui nécessite un prélèvement en phase liquide, semble le plus prometteur et peut être utile dans les cas de lésions d'interprétation incertaine (ASCUS) ainsi que dans l'espacement de la périodicité des frottis après un certain âge.

L'inspection visuelle du col utérin badigeonné à l'acide acétique (3-5 %) [VIA] ou au Lugol (VIL) a été étudiée dans divers programmes pour les pays en voie de développement. La sensibilité de ce test est apparue assez proche de celle du frottis, mais la spécificité est nettement plus basse. Ce test est moins coûteux que le frottis, car il permet d'éviter une deuxième visite, nécessite une infrastructure plus légère, et offre la possibilité de réaliser une biopsie dans le même temps si nécessaire. Cette technique est particulièrement préconisée dans les pays à faible ressource en cytologistes et pour les populations économiquement défavorisées. Sa capacité à réduire l'incidence des cancers invasifs n'est pas évaluée, étant donné que cette technique est très « opérateur/dépendante ». Des essais randomisés sont en cours (15) pour juger de l'efficacité de cette technique et de son efficacité avant de pouvoir la recommander comme un processus de routine.

Conclusion

Avant même la mise en place d'une vaccination générale, qui pourrait être proposée dans le futur, la quasi disparition des cancers du col de l'utérus pourrait être obtenue dans notre pays, sans coût élevé, qu'ils soient médicaux, psycho-sociaux ou économiques. Une volonté politique est cependant nécessaire, tant au niveau des décideurs que des professionnels. L'amélioration de l'efficacité du dépistage des cancers du col peut être obtenue en augmentant le taux de participation des femmes de 50 à 70 ans et celui de certaines populations culturellement non préparées, en instaurant un contrôle de qualité depuis l'exécution du frottis, jusqu'à la prise en charge des frottis anormaux, ainsi qu'en mettant en place des outils permettant la surveillance et l'évaluation.

Références

1. Sancho-Garnier H (2004) Principes généraux du dépistage : application au cancer du sein. In : Le dépistage du cancer du sein, un enjeu de santé publique. Séradour B (ed) Springer-Verlag, France, Paris
2. Coleman M, Estève J, Damiacki P *et al.* (1993) (eds) Trend in cancer incidence and mortality. Lyon: IARCPress
3. Remontet L, Buemi A, Velten M *et al.* (2003) Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Institut de veille sanitaire. Paris. <http://www.invs.sante.fr>
4. Parkin D, Whelan S, Ferlay J *et al.* (2002) (eds) Cancer incidence in five continents. Vol VIII. IARC scientific publications N° 155, Lyon: IARCPress
5. Berrino F, Capocaccia R, Estève J *et al.* (1999) (eds) Survival of cancer patients in Europe: the Eurocare-2 study. IARC Scientific Publications N° 151, Lyon: IARCPress
6. Hakama M (1982) Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries. In: Magnus K, (ed) Trends in cancer incidence. Washington: hemisphere publishing
7. Sasieni PD, Adams J (1999) Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: Analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ*, 318: 1244-5
8. IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes (1986) Screening for squamous cervical cancer: Duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Brit Med J* 293: 659-64
9. Recommandations UE. Dépistage du cancer dans l'Union européenne. Comité Consultatif sur la Prévention du Cancer suite à la Conférence sur le dépistage et la détection précoce des cancers, Vienne, 18 et 19 novembre 1999
10. Rousseau A (2000-2001) Dépistage du cancer du col de l'utérus : analyse de l'évolution des indicateurs d'impact, de qualité et d'efficacité des départements du dépistage organisé et hors dépistage. Mémoire de DESS de méthodologie et statistiques appliquées à la recherche biomédicale. Université Paris Sud - UFR Médicale Kremlin-Bicêtre
11. Schaffer P, Sancho-Garnier H, Fender M *et al.* (2000) Cervical cancer screening in France. *European Journal of Cancer* 36: 2215-20
12. Rousseau A, Bohet P, Merlière J *et al.* (2002) Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel de cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'assurance maladie. *BEH* 19: 81-3
13. Marsan C, Cochand-Priollet B (1993) L'évaluation de qualité en cytologie cervico-vaginale. *Arch Anat Cyto Path*, 41 (3-4): 185-6

14. Anaes. Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomas virus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Mai 2004. [http// www.anaes.fr](http://www.anaes.fr)
15. Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Theresa R *et al.* (2004) Initial results from a randomised trial of cervical visual screening in rural South India. *Int J Cancer* 109: 461-7

Le programme de dépistage français : historique et modalités

J.-L. Leroy et J. Gondry

Ce titre suggère qu'il existe en France une organisation du dépistage à l'échelon national. En fait il n'en est rien. Un dépistage existe cependant apparu dans les années 1960. Il répond à des demandes individuelles ou à des initiatives locales. Il est basé sur la cytologie à un rythme laissé à l'appréciation de chacun donc irrationnel, fonction des inquiétudes des uns et des autres. On peut trouver de nombreuses critiques mais force est de constater une certaine efficacité sur l'incidence et la mortalité du cancer invasif du col qui ont baissé régulièrement. Pourtant des recommandations nationales existent depuis la Conférence de consensus de Lille en 1990, confirmées par les travaux de l'Andem puis de l'Anaes. L'objectif général est de détecter les lésions précurseurs ou les formes initiales de cancer invasif chez des patientes asymptomatiques pour réaliser une véritable prévention. Un traitement instauré à ce stade permet de détruire ou d'enlever la lésion avant l'évolution vers l'invasion franche.

Historique du dépistage en France

Dès la diffusion des travaux de Papanicolaou le frottis a été utilisé comme moyen de dépistage du cancer du col. Il a connu dans notre pays une diffusion anarchique, non contrôlée. Si le corps médical recherchait l'efficacité d'un dépistage du cancer, nombre de patientes considéraient le résultat écrit comme un brevet général de bonne santé gynécologique et réclamaient la répétition de ces frottis. À la fin des années 1980, il est apparu que cet outil était mal utilisé avec un dépistage excessif de certaines et un mauvais accès au dépistage des femmes de condition modeste, les plus à risques. De plus à la même époque paraissaient des articles nord-américains critiquant l'outil et insistant sur la grande fréquence des faux-négatifs de la cytologie (1).

L'outil

La cytologie reste en France l'outil de référence. L'Anaes (mai 2004) vient de le confirmer après avoir évalué l'intérêt du dépistage virologique utilisé seul ou en association avec la cytologie. Le frottis conventionnel est majoritaire mais la technique du frottis en phase liquide (permettant éventuellement le typage HPV) a remplacé le frottis conventionnel dans de nombreux pays (États-Unis, Suisse). Parallèlement de nombreuses controverses existent sur l'intérêt d'adopter cette technique dont le coût est plus élevé. La critique principale faite au frottis conventionnel est le taux de faux-négatifs (5 à 15 %, les extrêmes allant de 0 à 75 %) qui peut être lié à un défaut de prélèvement, à un mauvais étalement ou encore à une difficulté d'interprétation par superposition cellulaire. La procédure de recueil en milieu liquide limite en théorie ces différents types d'erreur : les cellules pour l'examen sont plus nombreuses lorsque l'ustensile de prélèvement est rincé dans une solution que lorsqu'il est frotté sur lame. Les performances des différentes techniques de frottis en suspension diffèrent cependant en fonction du matériel utilisé en particulier du milieu liquide. L'utilisateur devra donc vérifier que le produit est approuvé par les autorités de tutelle. Le *National Institute for Clinical Excellence* du Royaume-Uni et l'*Agency for Health Care Policy Research* des États-Unis ont conclu après une revue de la littérature (très contradictoire) que le frottis en suspension liquide devait être préféré au frottis conventionnel (2). Il faut cependant savoir que les modalités de fonctionnement des laboratoires sont très différentes entre ces pays et la France. On ne s'étonnera donc pas de lire des conclusions divergentes dans l'étude française publiée en 2003 par la Société française de cytologie dans le *BMJ* : « le frottis conventionnel est supérieur en terme de détection des bas et hauts grades dans une population à bas et haut risque » (3).

En pratique quotidienne, le frottis en phase liquide est de réalisation plus simple et permet d'effectuer le typage sans refaire de prélèvement. En revanche, son coût est nettement plus élevé et sa plus grande sensibilité pour détecter les lésions de haut grade non établie par les équipes françaises. Sa diffusion en France reste limitée. Une étude réalisée sur 7 449 frottis réalisés dans plusieurs laboratoires d'Île-de-France au 3^e trimestre 2002 rapportait le chiffre de 32 % de frottis réalisés par la technique de la phase liquide (4).

Les acteurs

La réalisation d'un frottis est de la responsabilité directe d'un médecin que le prélèvement ait lieu au cabinet médical ou au laboratoire. Il est bien sûr indispensable que le préleveur ait été formé. Il faut insister sur le rôle du généraliste aussi performant que le spécialiste sous réserve d'une formation adéquate et qui surtout est mieux placé pour cibler les femmes à risques (âge supérieur à 45 ans et milieu défavorisé) qui n'iront jamais voir un spécialiste. Pourtant cette démarche n'est pas encore assez diffusée. L'étude francilienne précitée rapporte que seulement 4,2 % des frottis sont prélevés par les médecins généralistes (4).

De même, les sages-femmes autorisées aujourd'hui à faire le premier examen prénatal devraient réaliser ce frottis chez toute patiente qui ne consulte jamais en dehors des grossesses. D'une manière générale, il apparaît tout à fait souhaitable d'intégrer tous les acteurs de soins dans un dépistage organisé. Il n'est pas difficile de prévoir une formation particulière de chacun y compris des infirmières et d'une manière générale de tous les intervenants qui vont réaliser les prélèvements. La gestuelle est d'acquisition facile.

À quel rythme ?

Cette interrogation a fait l'objet de multiples études mais surtout de discussions quasi passionnelles au cours de réunions ou de congrès dans les années 1990. L'histoire de ce sujet s'étale sur de nombreuses années et nous en rappellerons les différentes étapes.

Lille – septembre 1990

Lors de la Conférence de Lille, le rythme du dépistage du cancer du col fait l'objet pour la première fois d'une recommandation nationale :

- tous les trois ans est un espace de temps très largement inférieur à la durée moyenne d'évolution d'un CIN3 vers un cancer et il a bien été démontré qu'une fréquence annuelle du frottis ne diminuait la fréquence du cancer que de 3 points (94 % *versus* 91 %) mais avait un coût très supérieur ;
- ne pas faire de frottis avant 25 ans peut heurter quand on sait la grande fréquence des condylomes et CIN observés chez les jeunes (un tiers des CIN 3 sont diagnostiqués avant 30 ans) et dont le frottis est le meilleur moyen diagnostique. Il faut cependant rappeler que le frottis reste essentiellement fait pour le dépistage du cancer invasif, exceptionnel avant 25 ans même s'il y a un certain rajeunissement ;
- doubler le premier frottis après un délai d'un an est sage quand on connaît le nombre de faux-négatifs d'une part et la fréquence des IST, viroses en particulier, incriminées dans la genèse de ces processus.

L'Andem 1994 : des recommandations

1. Le dépistage ne peut réussir que s'il est organisé et les recommandations pour le dépistage ne sont valides que si ces préalables sont réunis.
L'essentiel des recommandations du Jury de Lille – septembre 1990 restent d'actualité.
2. Le dépistage s'adresse à l'ensemble des femmes ayant ou ayant eu une activité sexuelle (notion de cancer du col – maladie sexuellement transmissible).
3. Possibilité de commencer ce dépistage à partir de 20 ans (adaptée à l'évolution de l'épidémiologie rajeunie des lésions précancéreuses).
4. Le frottis est recommandé tous les trois ans, dont les deux premiers à un an d'intervalle, en exigeant un frottis interprétable.

5. Ce calendrier ne concerne pas celles dont le frottis est ou a été anormal ni celles qui ont une symptomatologie gynécologique.

Une RMO : 1993 - XIII

« Il n'y a pas lieu dans le cadre du cancer du col, une fois les deux premiers frottis réalisés à un an d'intervalle, de répéter le frottis plus d'une fois tous les trois ans. »

Cette RMO a été très critiquée, car elle n'a en particulier pas entériné le souhait de l'Andem d'organiser un dépistage par les pouvoirs publics.

Andem bis : 25. X. 95

Les recommandations de l'Andem restent d'actualité :

1. pour réussir, le dépistage du cancer du col doit être organisé;
2. le dépistage s'adresse à toutes les femmes ayant ou ayant eu une activité sexuelle;
3. le dépistage doit être proposé aux femmes de 20 à 65 ans, ces âges ne constituant pas des bornes rigides;
4. chez les femmes asymptomatiques, le rythme optimal de dépistage systématique est d'un frottis tous les trois ans;
5. chez les femmes symptomatiques ou dont le frottis est ou a été anormal, le calendrier des frottis systématique de dépistage ne s'applique plus.

Une RMO rénovée : mars 1997

« Il n'y a pas lieu chez une femme asymptomatique sans antécédent d'affection gynécologique, sans facteur de risque, sans anomalie constatée à l'examen clinique et dont le frottis est normal (sans anomalie épithéliale, ni réactionnelle, ni dysplasique ni de nature indéterminée) de répéter ce frottis plus d'une fois tous les trois ans. L'examen gynécologique annuel permettant de vérifier si ces conditions sont toujours réunies.

Remarque importante : le dépistage du cancer du col par le frottis cervical devra, pour réussir, être organisé et s'adresser à toutes les femmes de 20 à 65 ans. Sa mise en oeuvre relève donc d'une politique de santé publique. »

Cette RMO introduisait quatre nouvelles données importantes :

- la notion d'absence de facteur de risque; il est admis implicitement que l'existence de facteurs de risque plaide pour un frottis annuel, mais ils ne sont qu'inconstamment connus : rapports précoces, partenaires multiples, niveau socio-économique bas, consommation tabagique... cela fait beaucoup de monde qui sort du dépistage organisé!
- la définition du frottis normal est précisée;
- la nécessité d'un examen gynécologique annuel est soulignée;
- l'indispensable nécessité d'une organisation du dépistage est introduite.

Une RMO abrogée : octobre 1997

Avec des commentaires de Bernard Kouchner :

- mise en place dès 1998 d'un programme de dépistage organisé du cancer du col ;
- d'ici l'an 2000, chaque femme de 20 à 69 ans pourra bénéficier dans notre pays d'un accès gratuit à un examen de dépistage qui lui permettra de réduire les risques de survenue du cancer ;
- on attend toujours...

L'Anaes 2004 : évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus

Le test de détection du génome d'HPV pourra apporter un bénéfice dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

En France, en 2004, la place du test en première intention reste à déterminer :

- le test associé au frottis offre des perspectives prometteuses : le bénéfice médical et économique devra être réévalué après le résultat des essais randomisés et des études de cohortes en cours, et la réalisation d'un modèle coût-efficacité ;
- le test HPV seul à la place du frottis cervico-utérin n'est pas justifié. C'est une hypothèse à évaluer à plus long terme.

Quelques réflexions sur cet historique

Sur le rythme proposé

La problématique

Il est vrai qu'une grande partie des femmes est attachée au rythme annuel comme le montrent deux enquêtes :

- celle de la SFCPCV en 1991 (5) : 68 % des femmes se soumettant au dépistage font un frottis annuel, 17 % tous les trois ans ;
- celle de la CEE en 1990 : 40 % des femmes interrogées souhaitent et réclament un frottis annuel, 15 % tous les trois ans ;
- il est vrai que tout gynécologue a en mémoire un cas de cancer invasif alors qu'un frottis était normal dans les trois ans précédents.

Mais il existe trois types d'arguments favorables au frottis triennal :

- les résultats du rythme triennal en termes de dépistage des lésions sont très honorables, assez voisin du frottis annuel. L'incidence des cancers invasifs est diminuée de 90,8 % contre 93,5 % à 1 an, différence moins nette encore si l'on parle mortalité ;
- l'incidence financière ; elle est la clé de voûte de tout système de dépistage. Selon Paul Schaffer, le dépistage annuel de 60 % de la population coûterait deux fois plus cher que le dépistage sauvage actuel et trois fois plus cher que le dépistage triennal.

On comprend que la majorité des programmes mondiaux ait choisi le frottis triennal. Le frottis annuel a des effets délétères :

- plus fréquent et parfois moins bien fait (bâclé!);
- diagnostic de nombreuses « petites » lésions qui vont disparaître spontanément mais auront inquiété et souvent engendré une surmédicalisation.

Il persiste néanmoins des arguments en faveur du frottis annuel :

- le problème des faux-négatifs : c'est pourquoi il faut sûrement doubler le premier frottis;
- l'apparente augmentation de la fréquence des cancers à évolution rapide, mais il n'existe pas de chiffre disponible et il s'agit peut-être d'une simple impression. C'est sûrement une incitation à mettre en place un spéculum chaque année;
- chez les « femmes à risques » le rythme annuel est préférable. Comme il est difficile de les repérer, il faudrait un frottis annuel à tout le monde. Ceci étant, un cancer requiert un certain nombre d'années pour apparaître... ;
- perte de compliance des patientes : pas de frottis, pas de visite; c'est un risque réel qui nécessite des explications.

Il y a un global consensus pour tendre vers un frottis tous les trois ans, même sans RMO sauf cas d'espèce.

Sur l'âge de début du premier frottis à 25 ans

Pour un début à 25 ans, et pas avant

Le dépistage est conçu pour réduire l'incidence et la mortalité par cancer du col qui reste très exceptionnel avant 25 ans (0,3 % maximum).

Le dépistage serait alors très onéreux pour un risque de décès quasi nul.

Contre :

- le rajeunissement des cancers du col ;
- la fréquence des infections HPV et CIN qu'il est éthiquement discutable d'ignorer quelques années alors que la moyenne des premiers rapports est de 17 ans chez la fille ;
- il existe un consensus pour commencer avant 25 ans, dès 20 ans s'il y a une activité sexuelle, mais pas immédiatement après les premiers rapports.

Sur l'arrêt du dépistage à 65 ans

Il est sans doute possible d'arrêter les frottis plus tôt, dès 60 ans voire 50 ans comme l'évoquait l'étude écossaise de Duncan mais ceci ne concerne qu'une population régulièrement suivie tous les trois ans.

Mais regardons l'incidence du cancer du col par tranche d'âge :

- 20 pour 100 000 de 35 à 49 ans;
- 33 pour 100 000 de 50 à 64 ans;
- 35 pour 100 000 de 65 à 69 ans.

Ajoutons que l'espérance de vie des femmes augmente (82,5 ans) et que l'activité sexuelle peut être prolongée.

On peut être éclectique : abandonner après la ménopause la surveillance cytologique des femmes antérieurement bien surveillées et rester vigilant pour les quelques femmes à risque et celles qui n'ont pas été correctement suivies. Chez une patiente en post ménopause qui n'a pas bénéficié d'une surveillance cytologique, il faut faire un prélèvement endocervical à la Cytobrusch®, voire un curetage endocervical. Il faut rester vigilant jusqu'à 65 ans et ne pas refuser un frottis au-delà, en particulier si la surveillance antérieure n'a pas été optimale (6)

Le dépistage organisé en France

Il ne concerne que cinq départements qui ont mis en place des programmes et des campagnes de dépistage comme cela avait été recommandé lors de la Conférence de consensus de Lille puis confirmé par l'Anaes 1995. Il s'agit essentiellement du Doubs, du Bas-Rhin puis du Haut-Rhin qui ont proposé un dépistage cytologique tous les trois ans après deux frottis consécutifs normaux effectués à un an d'intervalle. Ce programme concerne toutes les femmes de 25 à 65 ans qui seront convoquées pour un dépistage cytologique avec contrôle de qualité des frottis, réponse selon les critères de Bethesda, suivi des patientes à frottis positif et mise en place d'un registre des cancers. En Martinique, l'importance de la mortalité par cancer du col a justifié également l'organisation d'un dépistage qui a connu moins de succès.

Il y a également une initiative en Isère pour les femmes de 50 à 69 ans, associée au dépistage du cancer du sein par mammographie et au dépistage du cancer du côlon par Hemocult®.

Il faut également citer d'autres initiatives à l'échelon d'une ville ou d'un quartier défavorisé : région lyonnaise ou marseillaise (6).

L'organisation d'un dépistage a pour but d'atteindre la population que l'on a défini comme la plus à risques et de chercher tous les moyens pour inciter ces femmes à se soumettre à ce dépistage.

Dans le Bas-Rhin, on a créé une coordination de l'action des structures déjà existantes pour le dépistage spontané regroupé dans l'association EVE. Plus qu'une invitation personnalisée de la population ciblée, il s'agissait d'une information générale reprise par les différents média à destination de la population cible définie par le Consensus de Lille des femmes âgées de 25 à 65 ans. La prise en charge est le fait des organismes sociaux sans gratuité complète. Il y a une assurance qualité, un contrôle de suivi des frottis anormaux et un registre des cancers. Le suivi des frottis anormaux est actuellement supérieur à 90 %. Selon le registre du cancer, depuis 1994, on a découvert 260 cancers invasifs et 2 158 lésions sévères. Comme témoin de l'efficacité du dépistage, le ratio CIN3/KI a augmenté entre 1994 et 2001.

Après cinq ans de fonctionnement la couverture actuelle est de 82 % des femmes entre 25 et 65 ans (7, 8, 9).

En Isère, il y a une convocation directe et une gratuité des actes médicaux pour la population concernée. La couverture est de 22 % environ pour la première convocation. C'est dire l'inertie de la population qu'il est difficile de motiver. La

participation est encore moins bonne en Martinique malgré une convocation personnelle et un relais des media. La couverture à sept ans se situe aux alentours de 20 % mais avec le dépistage personnel on touche quand même 50 % de la population cible (10).

Dans le Doubs, la couverture à trois ans est de 60,5 % mais les derniers résultats connus montrent que 90 % des femmes ont eu au moins un frottis au cours des 9 premières années de la campagne en cours. 3 % des femmes dépistées avaient un frottis pathologique. Un examen de suivi a été enregistré chez 83 % des femmes. Un frottis positif était confirmé par une lésion histologique dans 77 % des cas (11, 12).

L'efficacité d'une campagne de dépistage se mesure à un certain nombre de paramètres souvent difficiles à apprécier (13, 14, 15) :

- la participation de la population cible;
- le pourcentage de frottis positifs y compris les ASCUS;
- l'existence d'un contrôle de qualité;
- le suivi des frottis anormaux;
- le nombre de cancers dépistés;
- la baisse éventuelle de l'incidence du cancer de constatation plus tardive.

L'effort doit être colossal, mais les Alsaciens nous ont montré qu'avec une organisation des moyens existants et une motivation, on pouvait obtenir des résultats probants mais au prix d'une énergie de tous les instants.

La situation française du cancer invasif

En 2000, en France, le cancer invasif du col se situe au 8^e rang des cancers féminins en termes d'incidence (3 387 nouveaux cas estimés) et au 5^e rang en termes de mortalité (environ 1 000 décès annuels).

Le taux d'incidence standardisé est de 8,0.

L'incidence du cancer du col a diminué au cours des deux dernières décennies.

Entre 1980 et 2000, le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence est de - 2,88 %.

Le nombre de nouveaux cas est passé de 4 879 en 1980 à 3 387 en 2000. Dans le même temps, la mortalité a également diminué de 4,44 % par an. Le nombre de décès est passé de 1 941 en 1980 à 1 004 en 2000 (InVS 2003 1 151).

La comparaison avec les autres pays du monde montre que la France se situe dans les régions à faible incidence de cancer du col utérin mais que des améliorations sont possibles pour arriver aux chiffres scandinaves (16).

Ces variations d'incidence sont liées à plusieurs facteurs :

- différences d'accès au dépistage par frottis cervicaux. Les pays où le dépistage est bien organisé avec une bonne couverture de la population ont les chiffres les plus bas : c'est le cas des pays du Nord de l'Europe;
- un autre facteur est l'infection à papillomavirus humain transmise par voie sexuelle. L'amélioration des conditions d'hygiène a pu jouer un rôle dans la baisse de l'incidence pour les cohortes les plus anciennes, avant la diffusion des pratiques de dépistage.

Si l'incidence a diminué, la survie à cinq ans a été peu améliorée. Les chiffres européens donnent une survie relative à cinq ans légèrement supérieure à 60 % pour la période de diagnostic 1987-1989. Elle ne s'était pas améliorée par rapport à la période 1978-1980. Cette stabilité de la mortalité pourrait être expliquée par le dépistage qui tend à supprimer du dénominateur les lésions de meilleur pronostic en les diagnostiquant au stade CIN.

Actualité du dépistage en France

En 2000, 5,4 millions de frottis ont été remboursés chez des patientes âgées de 20 à 69 ans. Il est impossible de retrouver le taux véritable de couverture. Néanmoins on peut extraire certains chiffres :

- 34 % des femmes n'ont pas eu de frottis remboursé sur six ans ;
- 14,5 % des CMU ont eu un frottis dans l'année.

L'accès au frottis est donc nettement insuffisant, surtout chez les patientes à faible revenu.

On remarque des disparités importantes de consommation de frottis entre les départements avec un gradient croissant nord-sud et ouest-est (17).

La moyenne nationale est de 27 frottis annuels pour 100 femmes de 20 à 69 ans. Les différences augmentent avec l'âge avec raréfaction des frottis chez les patientes les plus âgées.

Le chiffre est de 13 à 16 frottis pour 100 femmes pour les départements d'outre-mer.

L'organisation d'un dépistage n'entraîne qu'une amélioration modérée avec une moyenne de 29 frottis annuels pour 100 femmes dans les départements à dépistage organisé. L'amélioration est cependant beaucoup plus sensible lorsqu'il y a eu invitation personnelle ou prise en charge complète. On trouve dans le groupe des patientes âgées de 50 à 64 ans, des chiffres qui vont de 33 % en Isère, 30 % dans le Bas-Rhin et 23 % dans le Doubs selon que ces critères ont été ou non retenus.

Quoi qu'il en soit, l'absence de dépistage reste le plus gros facteur de risque d'un cancer invasif.

L'analyse de l'histoire cytologique des patientes porteuses d'un cancer invasif est à ce propos très démonstrative (18).

Notre expérience sur 148 cancers invasifs donne les résultats suivant :

- | | |
|---|--------|
| – absence de dépistage cytologique : | 36,5 % |
| – dépistage insuffisant (frottis > 3 ans) : | 34,5 % |
| – défaut du suivi : | 8,1 % |
| – traitement destructeur inadapté : | 3,4 % |
| – faux-négatif de la cytologie : | 17,5 % |

Elle est confirmée par d'autres expériences.

En Picardie-Champagne, sur 154 cancers, moins de 15 % des patientes avaient bénéficié d'un frottis dans les trois années précédant la découverte de ce cancer.

Dans le Bas-Rhin, sur 110 cancers, on trouve des chiffres similaires : 46 % d'absence de frottis, 9,2 % de frottis > 4 ans, 20,7 % erreur de la cytologie.

Au total

Il apparaît que la cause principale du cancer invasif du col en France est l'absence de dépistage ou un dépistage inadapté. Dans notre pays, l'accès au frottis est encore trop difficile pour une partie de la population. On ne peut que souhaiter une amélioration de cette couverture, ce qui suppose deux types d'action.

La levée des freins au dépistage par étude du profil des femmes réticentes au dépistage. Ont été identifiés les facteurs suivants par la Conférence ECC 1985 RFA :

- meilleur état de santé de la femme;
- moindre confiance en la Médecine;
- attitude fataliste face à la maladie;
- peur des conséquences du dépistage;
- gêne et pudeur;
- niveau socio-économique bas.

La sensibilisation du médecin généraliste : en situation privilégiée de par son impact et en contact avec une population non dépistée, il doit se sentir concerné, être compétent dans la pratique des frottis, se montrer responsable dans l'organisation du dépistage et du suivi, et être intégré dans un système de prévention.

L'échec de la cytologie existe mais arrive en seconde position comme facteur étiologique. Ce peut être le fait de certains cancers très évolutifs et des adénocarcinomes. On incrimine également les erreurs de prélèvement ou de lecture des frottis. La prévention passe par une formation adéquate des cytologistes et un contrôle de qualité des laboratoires de cytologie. La technique peut être améliorée et il est prouvé que l'utilisation des frottis en couche mince diminue le nombre de frottis ininterprétables. Il y a moins de frottis répondus ASCUS au profit des frottis répondus bas grade. Malheureusement on n'a pas encore la preuve d'une amélioration de la reconnaissance des frottis de haut grade. L'adjonction de la recherche de l'ADN viral d'HPV est le dernier progrès réalisé avec une excellente sensibilité mais une mauvaise spécificité. La dernière conclusion de l'Anaes (mai 2004) est positive mais demande une évaluation coût-efficacité avant son application.

Il reste enfin les erreurs de suivi ou une mauvaise prise en charge d'un dépistage positif. Ce facteur n'est pas négligeable et suppose une bonne formation des cliniciens à la colposcopie et la diffusion des arbres de diagnostic élaborés par les différentes Sociétés savantes.

Conclusion

On attend un dépistage organisé ou une incitation forte à une harmonisation de nos pratiques de dépistage avec un regroupement et une coordination de nos moyens. Certes, des progrès ont été obtenus par le dépistage individuel mais on souhaiterait diminuer encore notre incidence proche de 10 pour 100 000... encore loin de la Finlande qui connaît 2,7 pour 100 000.

20 à 30 % des femmes n'ont jamais eu de frottis, ce qui est un facteur de risque essentiel mais il n'y a plus désormais d'obstacle pour aller dans la bonne direction.

C'est en augmentant le nombre de femmes dépistées que l'on gagnera plus de vie de femmes en dépistage triennal.

Informons les femmes pour faire participer celles qui n'ont jamais eu de frottis et réfléchissons à la façon de faire accepter aux autres le rythme triennal.

Informons et formons les médecins généralistes, maillon essentiel de la diffusion des frottis. Les résultats les plus sensibles sont obtenus à partir du regroupement des deux dépistages, organisés et spontanés.

Améliorons tous les rouages de la filière dépistage du cancer du col :

- meilleur prélèvement quelle que soit la technique utilisée;
- meilleure lecture des frottis;
- meilleur suivi des patientes en appliquant les recommandations.

Organisons-nous.

Références

1. Koss LG (1996) Le frottis cervical : passé, présent, futur. *Gynécologie Internationale* : 5, 9
2. Leroy JL, Boman F (2003) Vers un dépistage optimal des cancers et pré-cancers du col utérin par frottis cervicaux. *Presse Med* 32: 174-80
3. Coste J *et al.* (2003) Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 326 (7392): 733
4. Bergeron C, Cartier I, Guldner L *et al.* (2004) Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus en Île-de-France diagnostiqués par le frottis cervical. Étude du Centre de regroupement informatique et statistique de données d'anatomocytopathologie en Île-de-France (CRISAPIF) *BEH* 2005, 2: 5-6
5. La SFCPV, Mergui JL, Bergeron C (1991) Le dépistage du cancer du col utérin vu par la femme. *Contracept Fertil Sex* 19 (12): 1061-5
6. Schaffer P, Sancho-Carnier H, Fender M *et al.* (2000) Cervical cancer screening in France. *Eur J Cancer* 36 (17): 2215-20
7. Fender M, Schaffer M, Dellenbach P (1998) Peut-on et faut-il organiser le dépistage du cancer du col en France? À propos des résultats du projet pilote EVE dans le département du Bas-Rhin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 27 (7): 683-91
8. Fender M, Schott J, Baldauff JJ *et al.* (2003) EVE une campagne régionale de dépistage du cancer du col. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives. *Press Med* 32 (33): 1545-51
9. Fender M, Schaffer M, Dellenbach P (2000) Dépistage du cancer du col dans le Bas-Rhin. Évaluation de 4 ans 1/2 de la campagne EVE. *Santé publique* mai 12 spec 11-20
10. Garnier A, Exbrayat C *et al.* (2000) Programme de dépistage de masse simultané du cancer du col, du sein et du côlon chez les femmes âgées de 50 à 69 ans en Isère. *Santé Publique* mai 12 spec 59-69

11. Monnet E, Carbillet JP, Meslan Y *et al.* (1999) Participation des femmes à un dépistage du cancer du col. Résultats des 5 premières années d'un programme dans le département du Doubs Press Med Dec 4 28 (38): 2093-7
12. Gautier CP, Monnet E, Meslan Y (2000) Campagne de dépistage du cancer du col dans le Doubs : évaluation des 3 premières années d'un programme pilote. Santé Publique mai 12 spec 37-43
13. Mignotte H, Perol D *et al.* (1999) Le dépistage du cancer du col chez des femmes à haut risque : est-ce possible? Résultat d'un programme de dépistage dans 3 districts de la banlieue de Lyon. Bull Cancer jun 86 (6): 573-9
14. Boman F, Duhamel A, Trinh DQ *et al.* (2003) Évaluation du dépistage cytologique des cancers et lésions pré-cancéreuses du col utérin. Bull Cancer 90: 643-7
15. Boman F, Duhamel A, Trinh DQ *et al.* (2004) Correspondance histologique des frottis cervico-utérins détectant un cancer ou une lésion de haut grade. Gynécol Obstét Fertil 32: 404-8
16. Parkin DM (2002) Global Cancer Statistics in the year 2000. The Lancet Oncology 2: 533-43
17. Rousseau A, Bohet P, Merliere J *et al.* (2002) Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus. BEH 19/2002
18. Mubiayi N, Bogaert E, Boman F *et al.* (2002) Histoire du suivi cytologique de 148 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin Gynécol Obstét Fertil 30: 210-7

Apport du test HPV dans le dépistage primaire du cancer du col

J. Monsonego

Introduction

Le cancer du col utérin est l'un des rares cancers humains évitables. En effet sa prévention est basée sur le diagnostic très précoce des lésions bénignes ou pré-cancéreuses dont le traitement rend en principe impossible le développement d'un cancer.

Basée sur la pratique du frottis qui consiste à prélever les cellules du col, l'analyse morphologique des modifications de ces cellules (fig. 1) est suivie de la réalisation d'un examen plus précis, la colposcopie, qui localise les anomalies à la surface de l'épithélium cervical (fig. 2). Le diagnostic et le traitement qui s'en suivent permettent, en théorie, d'éviter le développement d'un cancer invasif (1).

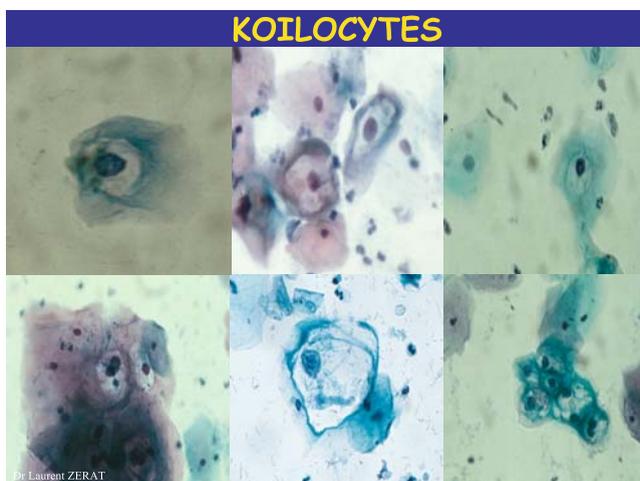


Fig. 1 - Cytologie-koilocytes.

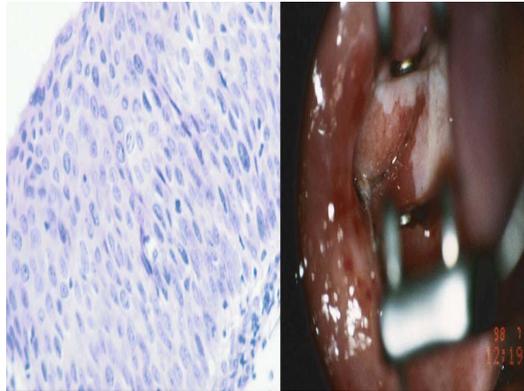


Fig. 2 - Colposcopie = Zone de transformation atypique de l'endocol évoquant une lésion de haut grade.

Cette démarche, qui va du dépistage à la prévention, est unique pour le site du col utérin, ce qui bien entendu ne peut pas être extrapolé à d'autres localisations comme le sein par exemple dont l'outil de dépistage basé sur la mammographie ne permet pas d'éviter le cancer (même si celle-ci a été réalisée à un rythme très rapproché) mais dont l'objectif est de dépister le cancer à un stade débutant.

Cette séquence *a priori* relativement simple est en réalité un processus complexe dont le succès n'est rendu possible que par le respect strict d'une large couverture de la population dépistée, un rythme de dépistage régulier inscrit dans un calendrier précis de 18 à 70 ans, un prélèvement adéquat, une analyse morphologique rigoureuse des cellules du frottis, une colposcopie performante et des biopsies qui s'en suivent ainsi qu'une prise en charge adaptée des lésions pré-cancéreuses identifiées (2).

Situation en France

En France, le dépistage du cancer du col n'est pas organisé, il est laissé à l'initiative individuelle de chaque femme de consulter, en l'absence de symptôme, un médecin pour la réalisation de ce dépistage.

Cinq à six millions de frottis sont réalisés chaque année dans notre pays pour une population cible d'environ 16 millions (3). 80 % des frottis réalisés le sont par la méthode traditionnelle du frottis conventionnel. 20 % des frottis sont réalisés en suspension liquide. Le rythme moyen de dépistage est d'environ dix-huit mois à deux ans chez les femmes âgées de 20 à 65 ans (fig. 3) [4, 5]. Selon une enquête de l'Assurance maladie on estime que la participation à ce dépistage est d'environ 60 % (fig. 4), mais des variations géographiques importantes sont rapportées (4). Des données de l'InVS indiquent que la non participation est le plus souvent observée dans les milieux défavorisés et chez les femmes de plus de 50 ans (fig. 5) [1, 5]. On peut anticiper que le désintérêt progressif pour le traitement hormonal de la ménopause induira un relâchement croissant de la participation au dépistage du cancer du col après la ménopause.

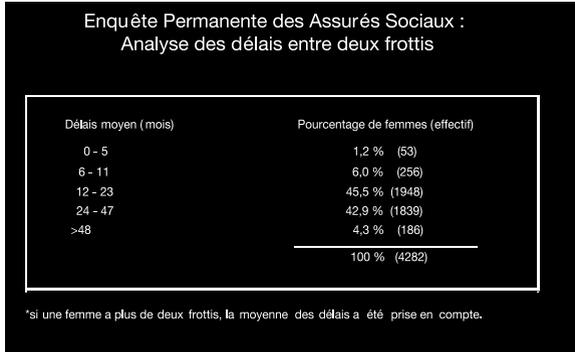


Fig. 3 - Enquête permanente des assurés sociaux : analyse des délais entre deux frottis.

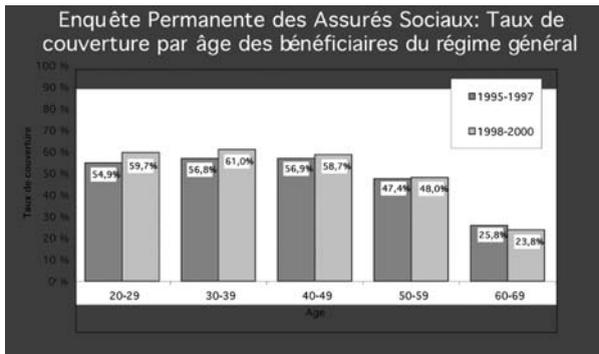


Fig. 4 - Enquête permanente des assurés sociaux : taux de couverture par âge des bénéficiaires du régime général.

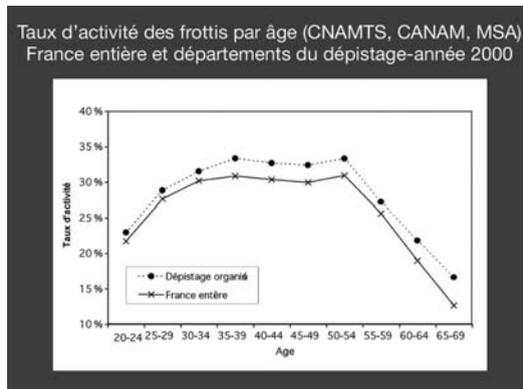


Fig. 5 - Taux d'activité des frottis par âge (CNAMTS, CANAM, MSA) France entière et départements du dépistage-année 2000.

La fréquence annuelle des frottis anormaux est évaluée à 5-6 %. Les frottis dits ambigus (ASC-US) concernent environ 2 à 3 % des femmes dépistées soit 150 000 à 180 000 frottis tous les ans (3). Les frottis dits bas grade (L. SIL) représentent 1,5 à 1,8 % soit 110 000 femmes par an. Les frottis haut grade (H. SIL) concernent environ 1 % de la population dépistée soient 60 000 cas annuels. Le cancer invasif est estimé à 0,06 % soit 3 400 cas annuels. Partant du principe que 80 % des lésions de haut grade évoluent en cancer dans un délai en général long (6) on comprend l'importance du dépistage du cancer du col basé sur le diagnostic précoce. En effet en l'absence d'un dépistage précoce c'est 50 000 cancers du col que nous observerions tous les ans, ce qui ramènerait la fréquence de ce cancer à celle du cancer du sein.

En 2000, on a enregistré en France 3 400 cas de cancers invasifs du col utérin, soit une incidence de 11,2/100 000 (fig. 6). 1 000 décès liés à ce cancer sont répertoriés chaque année (4/100 000) [4]. Le cancer du col utérin est au 8^e rang des cancers féminins et au 5^e rang par sa mortalité. En Europe, l'incidence est estimée à 15,7/100 000; 80 femmes décèdent chaque jour de la maladie (7). Dans les pays en voie de développement qui n'ont pas de structure de dépistage, le cancer du col est la première cause de cancer féminin et on y recense les deux tiers des cancers du col. La France se situe parmi les pays à fréquence moyenne pour ce cancer. Par contre, elle occupe les derniers rangs en termes de décès. Depuis les années soixante-dix et jusqu'aux années quatre-vingt-dix on a observé une réduction des cas d'environ 1,5 % tous les ans (8). Cependant cette incidence se maintient « en plateau » depuis environ dix ans.

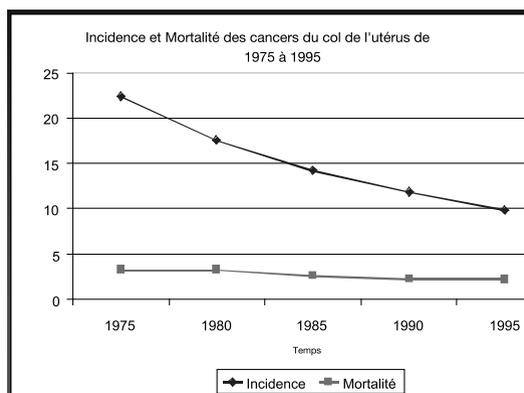


Fig. 6 - Incidence et mortalité des cancers du col de l'utérus de 1975 à 1995 en France.

Histoire des frottis des femmes qui développent un cancer invasif du col ; problématique du dépistage

Bien que le cancer du col soit évitable et que son dépistage soit somme toute efficace, on observe toujours dans de nombreux pays où ce dépistage existe la persistance d'un nombre incompressible de cas (9, 10). Pour comprendre et orienter nos efforts dans ce domaine, il est utile de connaître l'histoire des frottis chez les femmes qui présentent un cancer du col utérin. Les données de la littérature, les enquêtes réalisées en France et les informations ponctuelles provenant des centres anti-cancéreux permettent d'identifier trois grandes raisons à ces échecs (11, 12, 13, 14, 15, 16).

La première est la non participation, la non observance du dépistage à un rythme régulier ou l'absence de dépistage qui est observée dans 55 à 65 % des cas (11, 13). L'efficacité du dépistage basé sur le frottis dépend de sa réalisation à un rythme régulier. Les efforts d'éducation des femmes afin qu'elles comprennent les enjeux d'un calendrier strict (17) de dépistage, qu'un frottis normal instantané n'est pas une garantie d'un col normal mais plutôt une séquence de frottis réalisé à un rythme régulier et rapproché, la nécessité de recruter et d'augmenter la participation des femmes, en particulier celles appartenant aux milieux défavorisés et des femmes de plus de 55 ans, font partie des priorités qui ne cessent d'être clamées depuis une vingtaine d'années. L'organisation du dépistage et le programme d'éducation et d'information qui pourrait l'accompagner est une décision qui relève de la responsabilité des autorités sanitaires. Le plan cancer annonce clairement aujourd'hui sa priorité dans ce domaine et se fixe comme objectif la couverture de 80 % de la population (18).

On dit trop souvent que les observations de cancer du col se résument presque exclusivement à la non observance du dépistage.

Ceci est partiellement vrai puisqu'on admet que 30 % en moyenne des cancers observés le sont chez des femmes régulièrement suivies, ayant des frottis pratiqués tous les deux ou trois ans (12). Cet écueil pose le problème de la sensibilité du test par frottis. Cela représente en France 1 000 à 1 200 cas de cancers invasifs annuels observés chez des femmes dont les frottis réguliers étaient normaux avant l'apparition du cancer. Cette situation est inadmissible pour un cancer réputé évitable et dont la détection précoce est toujours possible. La sensibilité du test dans le processus de dépistage est un problème médico-légal qui relève de la responsabilité médicale. C'est dans ce domaine que les innovations peuvent apporter une réponse tangible et perceptible.

Moins de 5 % des cancers invasifs sont observés chez des femmes dont la prise en charge des lésions précancéreuses identifiées est inadaptée et c'est bien entendu en matière de formation des professionnels qu'il faudra développer des actions pour améliorer cette situation (19, 20).

Limites du dépistage basé sur le frottis conventionnel

Le frottis conventionnel basé sur le test de Papanicolaou a été introduit dans les années 1950. Ce test unique a permis depuis son introduction une chute de 70 % des cas de cancers invasifs du col (21). Cependant, depuis 50 ans, il n'a fait l'objet d'aucun changement.

Le frottis conventionnel est incontestablement un outil efficace de dépistage. Cependant sa sensibilité est inférieure à 70 % (22). En d'autres termes, un frottis normal ne signifie pas toujours un col normal. Les faux-négatifs du frottis sont évalués entre 1,5 et 25 % (23). Les anomalies du col sont parfois présentes mais elles ne sont pas détectées sur la lame, ce qui rassure le médecin et la patiente mais laisse néanmoins évoluer une lésion qui peut devenir invasive. La patiente est faussement rassurée par ce frottis silencieux. Il suffit, parce qu'elle est rassurée et non alertée, que son prochain dépistage ait lieu au-delà du délai prévu pour qu'elle soit confrontée à une situation déjà trop tardive.

Tout dépistage comporte aussi des faux-positifs. Ils représentent 2 à 8 % des frottis (24). Il s'agit de frottis anormaux dans lesquels des anomalies sont rapportées sur la lame mais ne sont pas présentes sur le col. Ces faux-positifs entraînent bien entendu un stress pour les patientes, génèrent des examens complémentaires inutiles et parfois des surtraitements.

Enfin, 2 à 3 % des frottis montrent des anomalies dites ambiguës pour lesquelles on ne peut pas se prononcer sur l'existence ou non de lésions (25). Ces résultats ambigus génèrent eux aussi un stress, des examens, des suivis, des traitements inutiles et un surcoût.

L'analyse morphologique comporte toujours quelques écueils par excès ou par défaut. Il est clairement admis que les diagnostics basés sur l'interprétation de l'œil humain ont leurs limites et qu'une part de non-reproductibilité diagnostique peut être liée à cette interprétation. De fait, les résultats du frottis ne sont pas toujours le miroir exact de ce qui se passe sur le col (26).

Des propositions empiriques ont été faites pour améliorer les écueils associés au dépistage cytologique.

Il a été proposé de diminuer le taux de faux-négatifs en réduisant l'intervalle entre les frottis (13). L'idée de pratiquer des frottis plus fréquemment pour remédier plus tôt à un résultat faussement négatif n'était pas dénuée de sens. Une étude récente portant sur une large population a montré que la pratique d'un frottis tous les ans comparée à celle d'un frottis tous les trois ans permettrait d'éviter 30 % des cancers invasifs observés dans la population suivie, ce qui en France permettrait d'éviter environ 400 cancers invasifs du col.

Néanmoins, le rapprochement des frottis à un rythme annuel ne résoudrait pas totalement le problème des cancers survenant chez les femmes régulièrement dépistées (13).

L'autre proposition a été de dire, que pour réduire les faux positifs de la cytologie on pouvait pratiquer une colposcopie chez toutes les femmes qui présentent des frottis anormaux, y compris des frottis ambigus (27). Cette démarche, si elle est

pertinente pour détecter les lésions pré-cancéreuses, ne l'est pas pour diagnostiquer de manière pertinente des lésions mineures, car elle pêche par manque de spécificité en particulier pour les CIN1 dont le diagnostic histologique est peu reproductible et si fréquent dans ces situations (28). Elle peut donc générer des surdiagnostics et des surtraitements.

Optimisation de la sensibilité du dépistage

Pour améliorer la sensibilité du dépistage un certain nombre d'innovations ont été proposées.

Le frottis dit en suspension liquide

Le principe consiste à prélever les cellules à la surface du col et à les transférer dans un milieu liquide adéquat. Le procédé consiste à randomiser l'échantillon, puis à éliminer de ce liquide le mucus, le sang et les globules blancs qui peuvent gêner l'interprétation. Les cellules sont ensuite transférées sur une couche mince permettant ainsi une interprétation plus aisée des anomalies cytologiques. Avec les techniques validées, il est démontré qu'on améliore la qualité des échantillons, mais aussi la performance diagnostique de la détection cytologique (29, 30, 31, 32).

Dans une étude multicentrique en double aveugle réalisée en France en 1999 et portant sur une population de 5 500 femmes, il a été clairement démontré que le frottis en suspension liquide ThinPrep® a une sensibilité relative de 17 % supérieure à celle du frottis conventionnel (83 % *versus* 66 %) [33]. La majorité des études disponibles aujourd'hui confirment ces données (tableau I). Cependant, les frottis liquides ne permettent pas d'obtenir une sensibilité de 100 % et ne résolvent pas les problèmes posés par les frottis ambigus qui demeurent toujours liés à l'interprétation morphologique (28).

Frottis Thin Prep : résultats de récentes études					
Année	Auteur	Nb. Cas	ASCUS	L.SIL	H.SIL
2001	Non publié	10 226	-	↑ 64.7 %	↑ 60 %
2000	Weintraub	39 864	↓ 52 %	↑ 3.41 OR	↑ 1.86 OR
2000	Monsonogo	5 600	↑ 29 %	↑ 50 %	↑ 18 %
↓ 15 % (ASCUS/L.SIL)					
1999	Diaz Rosario	56 339	↓ 39 %	↑ 72 %	↑ 103 %
1998	Carpenter	2 727	↓ 45 %	↑ 57 %	↑ 26 %
1999	Guidos	9 583	↑ 70 %	↑ 287 %	↑ 233 %
1998	Dupres	19 351	↓ 18 %	↑ 43 %	↑ 33 %
1998	Papillo	8 541	↓ 22 %	↑ 88 %	↑ 55 %

Tableau I - Frottis ThinPrep® : résultats de récentes études.

Si le dépistage du cancer du col a prouvé son efficacité, on observe toujours un nombre significatif de cancers invasifs, en particulier chez les femmes jeunes qui ont été régulièrement suivies par frottis étiquetés normaux jusque-là. Cette situation, qui représente environ 1000 cas annuels en France, demeure un problème de santé publique pour lequel la responsabilité médico-légale des praticiens est en jeu. Avons-nous aujourd'hui les outils pour sécuriser totalement les patientes qui présentent un test de dépistage négatif? La réponse est probablement oui. Elle passe par la connaissance de l'infection à papillomavirus et par l'introduction de ce test en pratique clinique.

Rôle des papillomavirus

Il est clairement admis aujourd'hui que les papillomavirus (HPV) dits à risque sont responsables de lésions pré-cancéreuses et du cancer du col utérin (34). Comparés aux autres facteurs de risque de cancer en particulier le tabac, voire le virus de l'hépatite B, les papillomavirus sont reconnus comme le facteur de risque le plus puissant (le risque relatif du cancer du poumon lié au tabac est évalué à 10, celui du cancer du foie lié à l'hépatite B est évalué à 50, celui du cancer du col lié aux HPV est évalué de 300 à 500 [34]).

Il faut cependant préciser que l'infection à papillomavirus est relativement fréquente dans la population générale, on estime qu'environ 7 femmes sur 10 ont été exposées au moins une fois, durant leur vie aux HPV (35). On admet qu'une femme sur 20 exposée aux HPV peut développer un cancer du col. L'exposition à ces virus se fait par contact sexuel chez la femme jeune souvent lors des premiers rapports (36).

La prévalence de l'infection avant 30 ans est estimée à 30 % en moyenne. Elle diminue progressivement avec l'âge pour atteindre une moyenne de 10 % entre 30 et 50 ans et 5 % au-delà de 50 ans, (fig. 7) [36, 37]. La majorité des femmes exposées aux HPV mettent en place des processus immunitaires pour s'en débarrasser. Cette « *clearance* » des HPV est observée en général dans un délai de 12 à 18 mois (37). Un nombre limité de femmes garderont des papillomavirus « latents ou quiescents » durant des mois voire des années. Elles peuvent alors développer, en cas de persistance de l'infection, une lésion pré-cancéreuse qui, non détectée, pourrait aboutir à un cancer des années plus tard si le dépistage n'est pas réalisé (38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45).

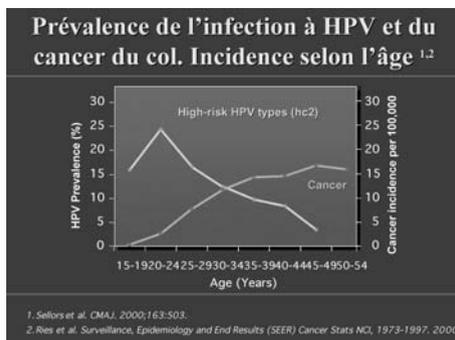


Fig. 7 - Prévalence de l'infection à HPV et du cancer du col. Incidence selon l'âge.

En d'autres termes, le développement de lésions pré-cancéreuses du col est le témoin d'un échappement immunitaire face aux papillomavirus, qui est propre à chacun. Nous sommes donc inégaux face à ces virus, mais nous n'avons pas aujourd'hui les moyens d'objectiver cette défaillance.

La majorité des infections à HPV de la femme de moins de 30 ans sont donc transitoires, alors que celles observées après 30 ans sont plus souvent persistantes et peuvent aboutir à des lésions (46).

Ainsi, la présence instantanée des HPV au niveau du col ne signifie pas la présence d'une lésion il peut s'agir aussi d'un portage sain.

À l'inverse, il est clairement démontré que la persistance de l'ADN viral à 12 ou 18 mois d'intervalle est un bon indicateur lésionnel actuel ou futur. Le risque relatif de développer une lésion des années plus tard est évalué de 11 à 350 (tableau II). Cette persistance virale se traduit par l'expression de certains gènes viraux, en particulier les gènes E6 et E7 des HPV à risque, dont le rôle dans l'immortalisation des cellules est démontré par leur action sur les protéines inhibitrices du cycle cellulaire (47).

Tableau II - Histoire naturelle de l'infection à HPV.

Histoire naturelle de l'infection à HPV_{HR}	
Rôle de l' infection persistante dans la prédiction des lésions	
	OR ou RRSIL/CIN
• V. Dalstein (2003)/JL Bory (2002)	237 CIN23
• C. Meijer/M. Nobbenhuis (1999)	327 / CIN3
• G. HO (1998)	37.2 / SIL
• E. Franco (1998)	20.6 / SIL
• L. Koutsky (1992)	11 / CIN2-3
	OR pour Cx invasif
• K.L Wallin/J. Dillner (1999)	16.4
• La persistance augmente avec l'âge • Développement d'une SIL/Cx chez les femmes à frottis normaux	

SIL : Lésion Épidermoïde Intraépithéliale
 Cin : Néoplasie Intraépithéliale Cervicale
 Cx : Cancer du col.

Apport du test HPV

Considérant que les papillomavirus sont un agent nécessaire au développement des lésions cancéreuses et pré-cancéreuses du col utérin et qu'il n'y a pratiquement pas de lésion significative ou à risque sans HPV (48), on a donc pu proposer de rechercher l'ADN de ces virus par un test biologique.

Le test HPV utilisant l'Hybrid Capture® 2 (49) ou la PCR est un test simple, reproductible et objectif.

S'appuyant sur une large étude randomisée, le test HPV est actuellement recommandé pour les femmes ayant un frottis équivoque (ASC-US) [50, 51]. Le seul test HPV dans cette indication permet instantanément de reconnaître la majorité des

CIN de haut grade sous-jacentes aux ASC-US; il s'avère dans cette étude plus sensible qu'une colposcopie ou deux frottis successifs (52, 53).

Couplé au frottis de dépistage, ce test permet de pallier les difficultés et les écueils du frottis conventionnel. Les études menées très largement de par le monde, dont on reconnaît aujourd'hui plusieurs milliers de patientes recrutées, ont permis d'aboutir à deux notions fondamentales (54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61) :

- d'une part la valeur prédictive négative du test pour les lésions de haut grade ou pré-cancéreuses, c'est-à-dire la capacité qu'a le test lorsqu'il est négatif à indiquer qu'il n'y a pas de lésion sous-jacente, est supérieure à 99 %. En d'autres termes, l'absence de papillomavirus sur un frottis exclut presque toujours et en toute sécurité la présence d'une lésion pré-cancéreuse ce qui ne peut être affirmé par la réalisation du seul frottis conventionnel;
- d'autre part, la sensibilité du test pour les lésions de haut grade ou pré-cancéreuses, c'est-à-dire la capacité qu'a le test lorsqu'il est positif à ne pas méconnaître une lésion pré-cancéreuse, est supérieure à 95 %, ce que le seul frottis de dépistage ne permet pas d'affirmer, puisque sa sensibilité est inférieure à 66 %.

Test HPV et dépistage primaire : apport des études actuelles

Les études récemment menées en France (54, 55), en Grande-Bretagne (56) et en Allemagne (61) sur des populations importantes confirment largement ces données (tableau III). À travers les milliers de femmes évaluées, les essais confirment qu'un test combiné comportant un frottis et un test HPV augmente la sensibilité du dépistage conventionnel d'environ 25 à 30 % ramenant la sensibilité de détection à près de 100 % (tableau IV). Il est donc permis de dire que la pratique du test combiné frottis et HPV donne une protection maximale face au cancer du col pour la majorité des femmes qui s'y soumettrait.

Tableau III et IV - Performance du test HPV en dépistage primaire : apport des études récentes.

Pays	Critère Référence	Sensibilité		VPN	
		Frottis	HPV	Frottis	HPV
France (2001)					
Clavel					
F. Con.	≥ CINII	68.1	100	99.3	100
n = 2281					
F. Liq.	≥ CINII	87.8	100	99.7	100
n = 5651					
Grande Bretagne (2003)					
Cuzick	≥ CINII	76.6	97.1		
n = 10 358					
Allemagne (2003)					
Petry					
n = 8466	CINIII	46	97.3	99.7	100

* Etudes récentes puissantes, sans biais méthodologique et avec contrôle histologique

Population	n	Sensitivity			Specificity			
		Prev. PAP CIN3	HPV +PAP	HPV	PAP	HPV	HPV +PAP	
Portland	10031	0.58	51.	70.7	81.0	98.2	91.9	90.8
UK	9761	0.52	90.2	94.1	98.0	97.2	97.0	95.7
Mexico	6115	1.26	58.4	94.8	97.4	98.7	93.9	93.4
Costa Rica	6176	1.10	82.	93.6	96.8	94.0	94.0	89.8
S. Africa	2925	3.66	84.	89.7	92.5	86.4	80.0	76.4
China	1936	2.17	97.6	100	100	76.3	83.0	68.0
Baltimore	1040	0.19	50.0	100	100	97.6	96.2	95.5
Germany	7592	0.36	51.6	96.3	100	98.5	96.2	95.1

L'idée de moduler le dépistage selon le risque est séduisante. En effet aujourd'hui on considère que toutes les femmes ont un risque identique de développer un cancer du col et on propose à toutes le même rythme de frottis. L'introduction du test HPV dans le dépistage associé au frottis permettrait de moduler le rythme de dépistage en fonction du risque (figs. 8, 9) [62].

À toutes les femmes de moins de 30 ans, parce que la prévalence de l'infection à HPV est élevée et qu'elle est souvent transitoire, on continuera à proposer un frottis régulier comme base du dépistage.

Après l'âge de 30 ans, la prévalence de l'infection à HPV à risque chute à 10-15 %, (il faut rapprocher ce chiffre des 5 % d'anomalies observées en cytologie), il est possible de proposer un test combiné.

90 % des femmes auront un frottis négatif-test HPV négatif. À l'ensemble de cette population, du fait d'une valeur prédictive négative du test supérieur à 95 %, il est possible de proposer un rythme de dépistage triennal et en toute sécurité avec une protection maximale.

Aux 10 % restantes, il serait possible de concentrer les efforts de dépistage sur cette population par la réalisation d'une colposcopie sur les femmes qui présentent un frottis L. SIL ou ASC-US HPV à haut risque persistant à 12 ou 18 mois. La colposcopie est donc réalisée uniquement chez les femmes à risque présentant un frottis ASC-US HPV positif ou un frottis négatif HPV positif persistant à 12 mois. Les femmes frottis négatifs HPV positifs sont surveillées et prises en charge en colposcopie uniquement en cas de persistance des HPV au-delà de 12 mois.

Un dépistage moins fréquent et plus sensible serait d'une grande importance pour les populations à risque dont l'observance au dépistage est très aléatoire.

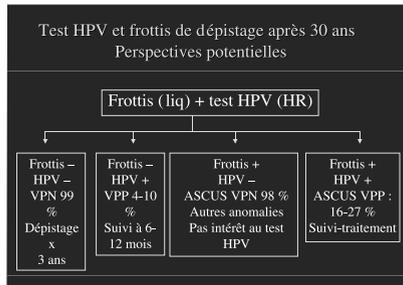


Fig. 8 - Test HPV et frottis de dépistage après 30 ans. Perspectives potentielles.

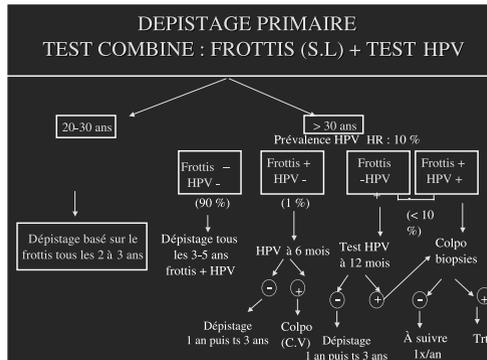


Fig. 9 - Dépistage primaire. Test combiné : frottis (S.L) + test HPV, modalités de prise en charge.

Lorsque le frottis a été réalisé en suspension liquide il est possible de pratiquer un test HPV sur les cellules résiduelles du frottis. Ce prélèvement unique a l'avantage de ne pas orienter la patiente vers un laboratoire pour le test viral, il doit cependant respecter des règles strictes pour être fiable.

Le test HPV peut-il remplacer le frottis de dépistage ?

La récente étude randomisée HART portant sur 10 358 femmes est convaincante à ce titre (56). 825 femmes, soit 8 % de la cohorte ayant une cytologie ASC-US ou un test HPV positif, ont été randomisées (colposcopie immédiate ou surveillance, suivie d'une colposcopie à 6 ou 12 mois).

Aucune patiente ASC-US avec HPV négatif n'a développé de lésions. Neuf patientes qui ont eu une CIN de haut grade dans le groupe de surveillance ont eu un test HPV positif durant toute la durée de l'étude. Bien que le nombre de patientes perdues de vue était élevé dans cette étude, ce travail unique apporte des arguments tangibles pour proposer le test HPV en première intention dans le dépistage et la cytologie en deuxième intention en cas d'HPV positif.

Les études de Clavel (55) et de Schiffman (60) confirment ces données. Récemment Bory (43) *et al.* montrent que 21 % des femmes HPV à haut risque persistant ont développé une lésion de haut grade dans les 4 à 36 mois, comparé au 0,08 % des femmes HPV à haut risque négatif à la visite initiale confirmant que le seul test HPV peut être pris en compte. Cependant, à l'heure actuelle, cette tendance ne semble pas se confirmer pour des conjonctures liées à une large adhésion au frottis de dépistage (63).

Apport des études économiques

La littérature économique internationale indique que la recherche d'HPV associée à une cytologie améliore les résultats du dépistage pour un coût raisonnable voire inférieur (64, 65, 66). L'accroissement de la sensibilité du dépistage et l'apparition dans un délai relativement long de lésions induites par l'HPV justifieraient de réduire la fréquence du dépistage. Les coûts actuels du dépistage sont énormes, ils génèrent dans 5 à 8 % des dépistages positifs des examens complémentaires, des suivis, et des traitements parfois inutiles.

L'introduction du test HPV dans le dépistage permettrait d'envisager des économies de santé. Les modèles macro-économiques réalisés à ce jour montrent que des méthodes de dépistage plus sensibles peuvent être plus efficaces et moins coûteuses que le frottis conventionnel lorsque ces méthodes sont appliquées à des intervalles moins fréquents.

Peut-on éviter les dérives ? Problèmes non encore résolus

Bien que le bénéfice du test HPV apparaisse évident dans le dépistage primaire, le risque potentiel d'un usage excessif ou inapproprié ne doit pas être négligé. La majorité des infections HPV à risque sont transitoires, en particulier chez les jeunes, et cliniquement insignifiantes même si parfois elles peuvent générer des anomalies morphologiques transitoires. Seuls environ 10 % des sujets qui garderont les virus persistants ont un risque substantiel de développer des lésions précurseurs et éventuellement un cancer en l'absence de dépistage. Du fait d'une valeur prédictive positive très faible avant 30 ans, le test HPV n'est pas proposé à ces âges.

L'autre risque d'une utilisation inadaptée du test concerne les femmes à frottis normal HPV positif. Certes, certaines auront des lésions muettes au frottis et seront ainsi repérées grâce à cette alerte. Mais d'autres n'auront qu'une présence transitoire du virus dont la connaissance peut être source d'anxiété, de stress (67, 68, 69), de perturbation dans le couple et de risque de surdiagnostic et de surtraitement. On peut cependant limiter cette dérive par la prise en compte de la persistance virale, meilleur marqueur lésionnel qu'une présence instantanée du virus.

Cependant, il faut noter qu'il n'est pas possible, à l'heure actuelle et en routine, de mesurer cette persistance, que le test le plus couramment utilisé (en l'occurrence l'Hybrid Capture® 2) ne permet pas de révéler chaque génotype mais plutôt un groupe de 13 virus à risque sur les 18 aujourd'hui connus.

La réalisation d'un test combiné frottis et HPV pose aussi la question de la qualité de l'échantillon (70). Cette perspective laisse entrevoir que le meilleur test pour réaliser un dépistage combiné est le frottis liquide. Une partie des cellules dans le liquide est utilisée pour la cytologie, les cellules résiduelles pour la réalisation du test HPV. Cependant, les liquides présents aujourd'hui sur le marché n'ont pas tous été évalués pour la cytologie ni même pour l'HPV. Seuls les frottis ThinPrep® et SurePath® ont été approuvés par la FDA. Cependant, on admet que 4 à 5 % des échantillons ont une cellularité insuffisante après l'analyse cytologique. On ne sait pas non plus si le test HPV est valable en l'absence de cellules de la zone de transformation. Si le frottis n'est pas satisfaisant selon la terminologie de Bethesda 2001, il n'est pas prouvé que le test HPV puisse être pertinent dans ces conditions. Seul les frottis ThinPrep® et SurePath® peuvent être utilisés pour la réalisation du test HPV en utilisant le même liquide. Cependant, l'utilisation de l'Hybrid Capture® 2 ne permet pas au sein des liquides de savoir si la cellularité est suffisante pour la réalisation du test viral. En effet, il n'est pas possible de mesurer précisément le gradient de cellularité restante afin que le test HPV puisse être réalisé dans de bonnes conditions à partir d'un frottis liquide. Pour la réalisation du test HPV en Hybrid Capture® 2 sur le milieu ThinPrep®, il est demandé un volume résiduel minimal de 4 ml. Le test HPV utilisant la PCR Roche permet un contrôle de la cellularité par la mesure de la bêtaglobine.

L'autre problème est la contamination possible des échantillons avec l'HPV au laboratoire. D'autre part, des difficultés logistiques pour exploiter les échantillons à visée cytologique ou virologique peuvent apparaître dans certains laboratoires.

C'est la raison pour laquelle, si les meilleures conditions techniques ne peuvent être remplies, il est préférable de réaliser deux échantillons séparés, l'un pour la cytologie, l'autre pour le test viral.

Consensus et rapports disponibles

En France, l'Anaes a examiné la possibilité d'introduire le test HPV dans le dépistage primaire. Elle conclut que le test HPV associé au frottis offre des perspectives prometteuses. Elle indique cependant que le bénéfice médical et économique devra être évalué (63).

Aux États-Unis, en 2002 l'*American Cancer Society* (ACS) et en 2003 (71), l'*American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) (72) ont proposé trois options de dépistage selon l'accès des patientes aux nouvelles méthodes de dépistage. La FDA a approuvé en 2003 l'utilisation du test HPV dans le dépistage primaire chez les femmes de plus de 30 ans.

En Europe, le groupe d'experts d'EUROGIN a proposé (73) trois options de dépistage, suggérant de mettre en balance la sensibilité des tests avec le rythme de dépistage. Un frottis conventionnel peut être réalisé tous les ans, car sa sensibilité n'est pas optimale. Un frottis liquide peut être réalisé tous les deux ans, car sa sensibilité est meilleure. Un frottis combiné à un test HPV peut être réalisé en toute sécurité tous les trois ans parce que sa sensibilité est proche de 100 %.

Le test HPV vient de recevoir l'agrément de la Sécurité sociale pour son introduction dans le cadre des frottis ASC-US (74). En effet, il est démontré aujourd'hui qu'une femme qui a des frottis ASC-US ou ambigus doit pratiquer une colposcopie lorsque le test HPV est positif (fig. 10). On n'est pas tenu de réaliser une colposcopie lorsque le test est négatif. Cette démarche rationnelle est pertinente et validée.

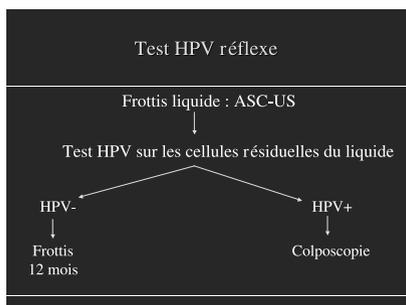


Fig. 10 - Test HPV « réflexe ».

Le plan cancer 2003 a clairement affiché les priorités dans le domaine du dépistage du cancer du col. Il propose d'élargir l'offre de dépistage à la majorité de la population et l'objectif d'une couverture à 80 % est réaliste. Il propose d'amplifier les actions d'information pour une participation accrue des femmes au dépistage. Enfin il indique clairement de faciliter l'utilisation du test HPV dans cette indication.

En conclusion, l'introduction du test HPV combiné au frottis permet de rassurer totalement les femmes HPV négatif. En effet, l'absence de papillomavirus sur un frottis est la signature d'un col normal. À l'inverse, la présence de papillomavirus à risque est un indicateur de vigilance. Il ne signifie pas pour autant la présence d'une lésion sous-jacente, mais alerte le praticien et la patiente pour un suivi ou des examens appropriés (fig. 11).

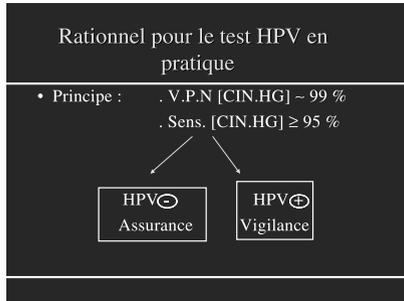


Fig. 11 - Rationnel pour le test HPV en pratique.

Les perspectives d'un vaccin HPV prophylactique vont-ils modifier le dépistage ?

En France et partout dans le monde, des essais de phase 3 sont en cours pour évaluer la protection des vaccins prophylactiques face aux HPV. Il est démontré que les vaccins HPV 16-18 utilisant des particules de capsid virale non infectantes (VLP) L1 et administrés à des femmes jeunes non encore exposées à ces virus (adolescentes naïves) sont bien tolérés, immunogènes et assurent une protection proche de 100 % face à la persistance virale et au développement de lésions précancéreuses. Ces résultats prometteurs laissent entrevoir la disponibilité d'un vaccin dans les trois années à venir (75). Cependant, parce que ces vaccins ne protégeront qu'à 70 % au maximum, le dépistage se poursuivra encore pendant au moins une quarantaine d'années. Les modèles économiques (76) indiquent que la mise à disposition d'un vaccin laisse présager un démarrage du dépistage plus tardif et plus espacé, basé sur le génotypage et/ou la cytologie.

Conclusion

Le dépistage du cancer du col qui est la clef de voûte de la prévention du cancer du col se poursuivra. Il sera, dans un avenir proche, basé de plus en plus sur la recherche du marqueur de risque HPV.

Le test HPV combiné au frottis éviterait 1000 cancers du col environ chaque année en France. Les études économiques de l'impact de l'introduction de ce test à large échelle doivent se poursuivre.

L'usager ne comprendrait pas que ce test ne soit accessible qu'à une tranche de la population qui en a les moyens et ne soit pas mis à la disposition de tous ceux qui, plus à risque que les autres, ne pourraient pas en bénéficier.

Les nouvelles techniques de dépistage ne doivent pas systématiquement se substituer au test conventionnel. Il serait légitime de laisser libre choix aux médecins et aux patientes des tests à utiliser. Ils doivent en avoir connaissance et en mesurer l'impact ainsi que les coûts selon les cas. Cette offre de soins diversifiée et transparente serait la base même d'une pratique médicale responsable et éthiquement correcte.

Dépistage versus vaccination prophylactique HPV - Force et limites		
	Dépistage	Vaccination HPV (16-18)
L I M I T E S	<p><u>Pays développés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <u>Couverture</u> : D. organisé vs D. volontaire <u>Sensibilité test</u> : Faux -, 35 % K - suivie <u>Rythmicité</u> +++, périodicité : ts 2 à 3 ans de 20 à 70 ans <u>Observance</u> : responsabilité individuelle-collective <u>Coût</u> ++ <u>Faux+</u> (cyto-HPV) / <u>reproductibilité</u> 	<ol style="list-style-type: none"> Protection incomplète (HPV16-18 = 70%) Couverture vaccinale Naïves (+) vs exposées / infectées (?) Durée de l'immunisation ? Ne protège dans le temps que la population vaccinée Nécessite un vaste programme d'éducation et de formation
F O R C E	<p><u>Pays voie développement :</u></p> <p>Absence de dépistage</p> <ol style="list-style-type: none"> A fait preuve de son efficacité Largement répandue dans les pays développés 	<ol style="list-style-type: none"> Plus que l'HPV, c'est le <u>déficit immunitaire</u> face aux HPV qui cause la maladie +++ (persistance de l'infection à HPV) Le vaccin <u>palie</u> à ts les <u>écueils du dépistage</u> Bonne <u>tolérance, immunogène, efficace</u> sur infection HPV persistante et CINHG (> 95%) Coût / bénéfice

Dépistage versus vaccination prophylactique HPV Force et limites	
Dépistage + vaccination HPV	
LIMITES	Dérapage des coûts
FORCE	<ul style="list-style-type: none"> Vaccination > 13 ans Dépistage > 30 ans Espacement du rythme de dépistage (> 5-8 ans) Dépistage basé sur le risque = biologique (HPV) Protection à 100 % Coût-bénéfice ++

Figs 12 - Dépistage versus vaccination prophylactique HPV. Force et limites.

Références

1. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (1995) Pratique des frottis cervicaux pour le dépistage du cancer du col. In: Recommandations et références médicales. Tome 2. Paris: Andem 9-24
2. Patnick J (1997) Screening that failed to work. In : Franco E & Monsonego J (Eds) New developments in cervical cancer screening and prevention. Blackwell Science, Oxford 200-2
3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) [2002] Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. Recommandations pour la pratique clinique, Actualisation. Paris
4. Exbrayat C (2003) Col de l'utérus. In: Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. InVS 107-12
5. Rousseau A, Bohet P, Merlière J *et al.* (2002) Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. Bull Épidémiol Hebdo 19: 81-3
6. Ostor AG (1993) Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 12 (2): 186-92
7. Council of the European Union (2003) Council recommendation of 2 décembre 2003 on cancer screening. Official J Eur Union L 327: 34-8
8. Weidmann C, Schaffer P, Hedelin G *et al.* (1998) L'incidence du cancer du col de l'utérus régresse régulièrement en France. BEH 5: 17-9
9. Monsonego J (1997) Spontaneous screening: benefits and limitations. In: Franco E, Monsonego J. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell Science 220-40
10. Artmann KE, Hall SA, Nanda K *et al.* (2002) Screening for cervical cancer. Rockville (MD): AHRQ
11. Monsonego J. Enquête nationale sur le dépistage du cancer du col auprès des gynécologues. Gynécol Obstét pratique 81: 1-5
12. Castaigne D, Camatte S (2004) Communication personnelle. Salon de Gynécologie Pratique
13. Sawaya GF, Kerlikowske K, Lee NC *et al.* (2000) Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. Obstet Gynecol 96 (2): 219-23
14. Shy K, Chu J, Mandelson M, Greer B *et al.* (1989) Papanicolaou smear screening interval and risk of cervical cancer. Obstet Gynecol 74 (6): 838-43
15. Miller MG, Sung HY, Sawaya GF *et al.* (2003) Screening interval and risk of invasive squamous cell cervical cancer Obstet Gynecol 101 (1): 29-37
16. Sung HY, Kearney KA, Miller M *et al.* (2000) Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan. Cancer 88 (10): 2283-9
17. Fylan F (1998) Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. Br J Gen Pract 48: 1509-14

18. www.plancancer.fr
19. Boulanger JC (1996) Explanation of invasive cervical cancer following treatment of CIN Communication personnelle, Congrès IFCPC Sydney, Monduzzi Ed. Bologne 175-9
20. Raffle AE (1997) Invasive cervical cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 349 (9069): 1910
21. IARC working group on cervical cancer screening, conclusions (1986) In Hakama M, Miller AD, Day N (eds). *Screening for cancer of the uterine cervix*. Lyon, France 133-44
22. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P (1995) Meta-analysis of pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 141: 680-9
23. Morell ND, Tyler JR, Snyder RN (1982) False negative cytology rate in patients in whom invasive cervical cancer subsequently developed. *Obstet Gynecol* 60: 41-5
24. De May RM (1997) Common problems in Papanicolaou smear interpretation. *Arch Pathol Lab Med* 121: 229-38
25. Results of a randomised trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. ASCUS-L. SIL Triage Study (ALTS) Group (2003) *Am J Obstet Gynecol* 188 (6): 1383-92
26. Koss LG (1989) The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and tragedy. *JAMA* 261: 737-43
27. Barrasso R (1997) Colposcopy as a screening tool for cervical cancer detection: a review. In: Franco E and Monsonego J Eds. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Blackwell Science, Oxford 400-5
28. Stoler MH, Schiffman M (2001) Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 285: 1500-5
29. Limay A, Connor Amsy J, Huang X *et al.* (2003) Comparative analysis of conventional Papanicolaou tests and a fluid-based thin-layer method. *Arch Pathol Lab Med* 12 : 200-4
30. Yeoh GPS, Chan KW, Lauder I *et al.* (1999) Evaluation of the ThinPrep Papanicolaou test in clinical practice : 6-month study of 16 541 cases with histological correlation in 220 cases. *Hong Kong Med J* 5: 233-9
31. Diaz-Rosario L, Kabawat S (1999) Performance of a fluid-based, thin-layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. *Arch Pathol Lab Med* 123: 817-21
32. Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME *et al.* (1999) Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening : results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 87: 48-55

33. Monsonogo J, Autillo-Touati A, Bergeron C *et al.* (2001) Liquid based cytology for primary cervical cancer screening a multicentre study. *Br J Cancer* 84 (3): 382-6
34. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N *et al.* (2002) The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 55: 244-65
35. Koutsky L (1997) Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 102 (5A): 3-8
36. Schiffman M, Krüger Kjaer S (2003) Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Institute Monographs* 31:14-9
37. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP *et al.* (1999) Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 180: 1415-23
38. Rozendaal L, Westerga J, van der Linden JC *et al.* (2000) PCR based high risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol* 53 (8): 606-11
39. Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ *et al.* (1993) Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 53 (6): 919-23
40. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW *et al.* (1992) A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 327 (18): 1272-8
41. Ho GY, Burk RD, Klein S *et al.* (1995) Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 87: 1365-71
42. Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL *et al.* (2003) Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 106 (3): 396-403
43. Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M *et al.* (2002) Recurrent human papillomavirus infection detected with the Hybrid Capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 102 (5): 519-25
44. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J *et al.* (2001) Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 286: 3106-14
45. Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T *et al.* (1999) Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 341 (22): 1633-8
46. Wang SS, Hildesheim A (2003) Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31: 35-40
47. Monsonogo J (1996) Papillomavirus et cancer du col de l'utérus. *Médecine/Sciences* 12: 733-44

48. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM *et al.* (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 189 (1): 12-9
49. Lörincz A T, Richart RM (2003) Human Papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch. Pathol. Lab Med* 127: 959-68
50. Solomon D, Schiffman M, Tarrone R (2001) Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. *J Natl Cancer Inst* 93: 293-9
51. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS *et al.* (2002) 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 287: 2120-9
52. Cox JT, Schiffman M, Solomon D (2003) Prospective follow-up suggest similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 188 (6): 1406-12
53. Guido R, Schiffman M, Solomon D *et al.* (2003) Postcolposcopy management strategies for women referred low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DANN-positive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 188 (6): 1401-5
54. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M *et al.* (2004) Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high grade cervical lesions. *Br J Cancer* in press
55. Clavel C, Masure M, Bory JP *et al.* (2001) Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 84: 1616-23
56. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H *et al.* (2003) Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 362: 1871-6
57. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB *et al.* (2002) Evaluating of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. Comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 288: 1749-57
58. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ *et al.* (1999) Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 354: 20-5
59. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A (2000) Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 945-51
60. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A *et al.* (2000) HPV DNA testing in cervical cancer screening. Results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 283: 87-93

61. Petry KU, Menton S, Menton M *et al.* (2003) Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer* 88: 1570-7
62. Wright JD, Schiffman M, Solomon D *et al.* (2004) Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 103: 304-9
63. Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains dans le dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus, Anaes. Évaluation technologique, Paris, mai 2004
64. Maxwell GL, Carlson JW, Ochoa M *et al.* (2002) Costs and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. *Obstet Gynecol* 100: 740-8
65. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM *et al.* (2002) Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 287: 2372-81
66. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC (2004) Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol* 103 (4): 619-31
67. Marteau TM (1989) Psychological costs of screening. *BMJ* 299: 527
68. Marteau TM (1990) Screening in practice: reducing the psychological cost. *BMJ* 30: 26-8
69. Harper D, Philips Z, Jenkins D (2001) HPV testing: Psychosocial and cost-effectiveness studies of screening and HPV disease. *Papillomavirus Rep* 12: 1-5
70. Davies P, Kornegay J, Iftner T (2001) Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 15 (5): 677-700
71. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D *et al.* (2002) American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 52: 342-62
72. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists (2003) *Obstet Gynecol* 102: 417-27
73. Monsonego J *et al.* (2004) Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J cancer* 108: 329-33
74. Arrêté du 19 mars modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale. *Journal Officiel* du 30 mars 2004
75. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM *et al.* (2002) Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 347 (21): 1645-51
76. Goldie SJ, Kohli M, Grima D *et al.* (2004) Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 96(8): 604-15

Frottis conventionnel ou milieu liquide ?

C. Bergeron

Le dépistage du cancer du col de l'utérus est réalisé par le frottis conventionnel dit de Papanicolaou. Ce dépistage par la cytologie est un moyen efficace de diminuer l'incidence du cancer du col de l'utérus. Environ 6 millions de frottis sont réalisés annuellement pour une population féminine de 16 millions, âgée de 25 à 65 ans. La couverture est évaluée à 60 % chez les femmes de 20 à 49 ans et à 48 % chez les femmes de 50 à 59 ans (1). Le rythme de dépistage est variable et un nombre non négligeable de femmes n'effectue pas de frottis (femmes en situation précaire, immigrées ou ménopausées non substituées) [2]. En France, on estime les nouveaux cas de cancer du col à 3387 et les décès à environ 1000 par an (3). Les femmes qui développent ce cancer n'ont pas eu de dépistage ou l'ont eu de manière espacée dans 60 % des cas aux États-Unis (4). Dans 10 % des cas, elles ont eu un frottis mais n'ont pas eu un suivi approprié. Enfin, dans 30 % des cas, elles ont eu un frottis régulier et ont développé une lésion invasive (4). Il existe peu d'études en France permettant d'estimer la part due à un défaut du dépistage et la part due à un faux-négatif du frottis (5, 6) mais les causes d'échec du dépistage en France sont les mêmes.

Le premier objectif pour diminuer l'incidence de ce cancer est donc d'augmenter la couverture de la population. Le deuxième est certainement d'améliorer l'efficacité de la cytologie chez les femmes ayant un prélèvement régulier.

Le prélèvement du frottis du col et son interprétation

Le frottis du col correspond à un prélèvement de cellules au niveau du col utérin et à l'examen microscopique de celles-ci après coloration. Cela permet la détection de cellules anormales pouvant correspondre à la présence d'une lésion pré-cancéreuse et donc de déterminer les femmes qui nécessitent un suivi particulier. La qualité du prélèvement est essentielle et on estime qu'un à deux tiers des faux-négatifs de la cytologie sont dus à un mauvais prélèvement (7). Ce mauvais prélèvement est la

conséquence d'un matériel qui ne prélève pas assez de cellules, de cellules qui restent sur le matériel de prélèvement ou de cellules qui sont mal fixées ou masquées par des éléments inflammatoires ou des hématies.

Des efforts importants ont été faits ces 20 dernières années pour uniformiser le mode de réponse de la cytologie du col. Le Système de Bethesda est un modèle de réponse qui existe depuis 1988 aux États-Unis (8). L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) a recommandé son utilisation en France en 1998 (9). Elle a réactualisé le Système Bethesda 2001 dans ses recommandations de 2002 (10). Le tableau I décrit le Système Bethesda 2001. Il s'applique quelle que soit la technique de prélèvement du frottis. La classification de Papanicolaou doit être abandonnée car obsolète. Le Système de Bethesda insiste sur la qualité du frottis et l'importance d'expliquer au clinicien les raisons qui empêchent l'interprétation correcte du prélèvement. En France, les frottis considérés comme non satisfaisants correspondent à 1 % ou 2 % de la totalité des frottis de routine (5). La raison principale qui empêche l'interprétation de ces frottis est la paucicellularité. Les autres raisons sont la présence d'hématies, d'inflammation ou d'un défaut de fixation. L'absence de cellules endocervicales peut représenter de 6 à 8 % des frottis de routine. L'absence de cellules endocervicales incluse dans la catégorie « satisfaisant mais limité par... » n'est plus un critère empêchant l'interprétation du frottis dans le Système Bethesda 2001, mais elle doit être mentionnée dans le compte rendu au clinicien qui décidera de refaire éventuellement le prélèvement en fonction de la situation anatomique de la jonction squamo-cylindrique. Ces cellules endocervicales sont importantes à analyser pour détecter une éventuelle lésion de l'épithélium cylindrique. Elles sont aussi le témoin d'une bonne représentativité d'un prélèvement jonctionnel et elles sont associées à la présence d'une lésion malpighienne intraépithéliale en particulier de haut grade (11).

La classification des frottis différencie les frottis ne comportant pas de cellule suspecte de malignité (incluant les modifications bénignes) et les frottis anormaux. La classification des frottis anormaux a subi quelques changements dans le Système de Bethesda 2001. Les atypies des cellules malpighiennes (ASC) ont été divisées en atypie de signification indéterminée (ASC-US) et ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intraépithéliales de haut grade (ASC-H). L'adénocarcinome *in situ* (AIS) a été individualisé parmi les atypies des cellules cylindriques (ACG). Les lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (LSIL) et les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (HSIL) sont définies comme auparavant. Des recommandations ont été faites sur les comptes rendus concernant un examen automatisé et sur les tests auxiliaires comme la recherche de l'ADN du papillomavirus humain (HPV). Le Centre de regroupement informatique et statistique de données d'anatomocyto-pathologie en Île-de-France (Crisapif) a fait une enquête pour évaluer le taux de lésions pré-cancéreuses et les cancers du col de l'utérus en Île-de-France diagnostiqués par le frottis cervical selon le Système de Bethesda (12). Cette enquête fournit un état des lieux sur le pourcentage de lésions dépistées et la répartition des différentes anomalies en Île-de-France en 2002. Le taux de LSIL était de 1,5 % et celui de HSIL de 0,30 %. Le taux d'ASC-US était de 1,5 %, taux très inférieur à celui publié dans la littérature nord-américaine (13).

Tableau I – Système de Bethesda.

QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT

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

INTERPRÉTATION/RÉSULTATS

- **Pas de lésion intraépithéliale ou de cellule suspecte de malignité**

- Micro-organismes (*Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex)
- Autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin)
- Cellules glandulaires bénignes après une hystérectomie
- Atrophie.

- **Anomalies des cellules malpighiennes**

- Atypies cellulaires
 - atypies cellulaires malpighiennes : de signification indéterminée (ASC-US¹)
 - ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade (ASC-H²)
- Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL³), y compris koïlocytes / dysplasie légère/CIN 1⁴
- Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL⁵), y compris dysplasies modérée et sévère, CIS⁶/CIN 2⁷ et CIN 3⁷. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision)
- Carcinome malpighien.

- **Anomalies des cellules glandulaires**

- Atypies endocervicales, endométriales, ou glandulaires
- Atypies glandulaires ou endocervicales évoquant une néoplasie
- Adénocarcinome endocervical *in situ*
- Adénocarcinome : endocervical, endométrial, extra-utérin, ou d'origine non précisée
- Autres néoplasies malignes (préciser)

- **Autre** : cellules endométriales (chez une femme âgée de plus de 40 ans)

EXAMEN AUTOMATISÉ (préciser la technique utilisée et les résultats)**RECHERCHE DE L'ADN DU PAPILLOMAVIRUS** (préciser la technique utilisée et les résultats)**NOTES ET RECOMMANDATIONS**

1. ASC-US *Atypical squamous cells of undetermined significance*
2. ASC-H *Atypical squamous cells cannot exclude HSIL*
3. LSIL *Low grade squamous intraepithelial lesion*
4. CIN 1 *Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 1*
5. HSIL *High grade squamous intraepithelial lesion*
6. CIS *Carcinome in situ*
7. CIN 2 ou 3 *Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 2 ou 3*

Les performances du frottis

Les performances du frottis conventionnel ont été analysées par l'Anaes en 1998 sur des publications sélectionnées entre 1992 et 1998 (9). La sensibilité varie de 32 % à 73 % si le seuil de détection est une LSIL et de 32 à 98 % si le seuil de détection est une HSIL. La spécificité varie de 40 à 83 % dans le premier cas et de 57 à 82 % dans le deuxième cas. Il existe des limitations méthodologiques pour l'interprétation de ces données, en particulier à cause de la variabilité du matériel de prélèvement utilisé, l'absence de lecture indépendante systématique, et la prise d'une biopsie dans un petit nombre de cas après un diagnostic de LSIL.

Le moyen idéal de contrôler la qualité des résultats cytologiques serait de relire la totalité ou une grande partie des frottis en utilisant un ou deux observateurs ou en corrélant les résultats avec une biopsie faite sous colposcopie. Cela reste bien sûr un modèle qui n'est pas applicable en routine, car les femmes ayant un frottis normal n'ont, la plupart du temps, pas de suivi histologique. Les erreurs de lecture ont conduit à des recommandations d'assurance de qualité qui sont uniques à la cytologie (7, 14). La relecture de 10 % des frottis pris au hasard fait partie des recommandations du *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) [15]. La relecture rapide de l'ensemble des frottis (14) et la relecture ciblée d'une population à risque (patientes avec des antécédents de frottis anormaux, séropositives, ayant une autre maladie sexuellement transmissible) sont considérées plus efficaces pour détecter les faux-négatifs (16). Les autres méthodes le plus souvent préconisées pour détecter les faux-négatifs de manière rétrospective sont la relecture des antériorités à l'apparition d'une anomalie sur un frottis ou sur une biopsie sous colposcopie. Les frottis anormaux sont systématiquement relus par un pathologiste. Les faux-positifs sont plus faciles à déceler, car ils entraînent des explorations complémentaires et la corrélation cyto-histologie est possible.

Il n'existe pas en France de contrôle obligatoire des frottis ni d'évaluation quant à la prise en charge des anomalies dépistées. De nombreuses initiatives ont pourtant été prises pour améliorer et évaluer les performances du frottis. L'Anaes dans ses recommandations pour la pratique clinique concernant la conduite diagnostique à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus en 1998 (9) décrit la technique de prélèvement du frottis conventionnel. L'Association française d'assurance de qualité en anatomie cytologie pathologique (AFAQAP) a mis à la disposition des pathologistes depuis plusieurs années des CD permettant une auto-évaluation des performances diagnostiques avec une réponse selon le Système de Bethesda (17). La relecture de lames est un autre moyen d'évaluer la variabilité interobservateur, qui est la plus importante sur l'évaluation d'un frottis ininterprétable et sur le diagnostic d'ASC-US (9, 18). Ce contrôle de qualité externe est particulièrement utile pour des cytologistes isolés qui n'ont pas l'opportunité de montrer des cas anormaux à leurs collègues.

Le frottis en milieu liquide

Le frottis en milieu liquide correspond à un prélèvement où les cellules sont placées en suspension dans un liquide de conservation. Pour le clinicien, le prélèvement se fait de la même manière que lors d'un frottis conventionnel, c'est-à-dire en utilisant une brosse en plastique qui peut prélever la jonction squamocylindrique et l'endocol ou en combinant l'usage d'une spatule et d'une brosse endocervicale. Le matériel prélevé est ensuite immédiatement rincé dans le flacon qui contient un fixateur permettant le transport au laboratoire. Une brosse sécable peut être utilisée et laissée dans le flacon. Le clinicien n'a plus à prendre en charge l'étalement qui se fait au laboratoire. Actuellement, deux modalités techniques qui utilisent des automates ont été validées par la *Food and Drug Administration* (FDA) et sont les plus utilisées. L'une procède par filtration et collection des cellules sous vide sur une membrane avec transfert des cellules sur une lame (procédé ThinPrep® de la Société Cytoc®). L'autre procède par centrifugation et sédimentation à travers un gradient de densité (procédé Prepstain® de la Société Roche Analyse devenue Tripath Imaging® commercialisé en France par la Société Microm®). Les techniques Cytoscreen System® distribuées par la Société SEROA, Turbitec® (Labonord®), CellSlide® (Menarini®) et Papspin® (Shandon®) sont des techniques manuelles de centrifugation et de sédimentation qui n'utilisent pas d'automate et n'ont pas demandé une validation par la FDA. Elles commencent à s'implanter en Europe depuis 2003 mais n'ont pas fait l'objet de beaucoup de publications (19, 20).

L'étalement en couche mince qui résulte de ces techniques élimine une grande partie des cellules inflammatoires, de la nécrose et des hématies, aboutissant à « un nettoyage » de l'étalement. L'étalement en couche mince permet d'éviter la plupart des artefacts de superposition du frottis conventionnel mais la dispersion du matériel cellulaire supprime aussi les repères visuels habituels. Les cytologistes ont l'habitude de lire des étalements de cellules fixées dans un milieu liquide pour les urines, les séreuses ou les ovaires. Cette méthode nécessite une analyse élément par élément et un apprentissage d'au moins six mois pour réajuster les critères morphologiques. Les cellules ne sont pas aplaties sur le support mais déposées et la taille des éléments ainsi que les aspects tinctoriaux s'en trouvent modifiés. Les noyaux ne sont plus hyperchromatiques, mais prennent un aspect vésiculaire et les cytoplasmes sont importants pour différencier l'origine cellulaire.

La qualité du prélèvement en milieu liquide

Les performances ont été évaluées par plusieurs agences, dont les conclusions étaient convergentes quant à l'amélioration de la qualité du frottis. Les frottis non interprétables ou limités par la présence d'inflammation et d'hématies sont statistiquement moins importants avec l'étalement en couche mince qu'avec la méthode conventionnelle (10, 21). L'absence de matériel cellulaire due à un prélèvement de mauvaise qualité reste aussi fréquente en couche mince qu'en frottis conventionnel. La présence de cellules endocervicales a été évaluée de différentes manières. Dans

les études où le prélèvement a été divisé en un étalement conventionnel et où le matériel résiduel a été rincé dans le flacon (*split-samples*), les cellules endocervicales sont moins nombreuses dans l'étalement en couche mince (10). Dans les études où la totalité du prélèvement a été rincé dans le flacon (*direct-to-vial*) et les résultats comparés de manière rétrospective à ceux où l'étalement était fait de manière conventionnelle, l'absence de cellules endocervicales est identique entre les deux méthodes (10). L'Écosse a été le premier pays européen à intégrer le frottis en milieu liquide dans un programme de dépistage organisé (22). Cette décision a été prise sur les résultats d'une étude de 70 000 frottis portant sur trois centres. Le calcul coût-efficacité a privilégié le frottis en milieu liquide car le taux de frottis inadéquats passe de 7 % avec le frottis conventionnel à 1 % avec le frottis en milieu liquide. La définition d'un frottis inadéquat en Écosse et en Angleterre inclut les frottis « limités par... » du Système de Bethesda 1991, en particulier ceux qui sont dépourvus de cellules endocervicales. Cette définition explique le pourcentage élevé de frottis inadéquats avec la méthode du frottis conventionnel. Dans l'étude pilote menée en Angleterre, le taux de frottis inadéquats défini selon les critères du *National Health System Cervical Screening Programme* (NHSCSP) passait de 9,1 % avec le frottis conventionnel à 1,6 % avec le frottis en milieu liquide (23).

Les performances diagnostiques

Le consensus n'est pas clairement établi quant à la supériorité par rapport au frottis conventionnel pour identifier les lésions (23, 24, 25, 26, 27). Cela s'explique en partie par les difficultés méthodologiques d'évaluation des performances de ces tests. Les classifications utilisées en Europe ne sont pas identiques. Les populations choisies sont hétérogènes. Beaucoup d'études ne font que comparer les taux respectifs de détection des anomalies par les deux techniques cytologiques, sans confirmation histologique.

L'évaluation de l'Anaes en 2002 a porté sur 17 études avec contrôle histologique et 9 études sans contrôle biopsique. Le rapport décrit les limitations suivantes : les populations étudiées étaient hétérogènes, les modalités de prélèvement du frottis l'étaient également. Le prélèvement était partagé entre l'étalement conventionnel et le milieu liquide (*split-sample*) dans certaines études, d'autres études ont utilisé la totalité du prélèvement (*direct-to-vial*) pour le milieu liquide. Le seuil de détection des anomalies cytologiques était variable (ASC-US, LSIL, HSIL) et la biopsie comme méthode de référence n'était pas toujours effectuée, surtout en cas de frottis normal, pour des raisons éthiques. Le taux de détection des LSIL est augmenté de manière significative dans toutes les études. Le taux de détection des HSIL est le plus souvent augmenté mais ne l'est pas toujours de manière significative. Sur les études retenues, la sensibilité était le plus souvent supérieure à celle du frottis conventionnel mais la différence n'était pas significative. Les données ne permettaient pas de conclure sur la spécificité.

Le NICE a évalué la sensibilité du frottis en milieu liquide sur une méta-analyse de 14 études (21). Avec un seuil de détection LSIL +, la sensibilité était augmentée de 5 % si on incluait l'étude française de Coste *et al.* (25) et de 12 % sans cette

étude. La spécificité du frottis en milieu liquide étudiée sur une métanalyse de 6 études n'était pas supérieure à celle du frottis conventionnel. Le taux de détection des anomalies glandulaires de l'étude pilote était équivalent à celui du frottis conventionnel. La productivité a été considérée comme supérieure en raison de la diminution des frottis inadéquats entraînant une diminution des frottis à refaire et du nombre plus élevé de frottis en milieu liquide pouvant être lus à l'heure. Les experts du NICE ont donc considéré qu'en prenant en compte le potentiel d'une meilleure sensibilité, la diminution des frottis inadéquats, et la meilleure productivité, la cytologie en milieu liquide pouvait être coût-efficace en Angleterre malgré un coût supérieur. Le NICE en octobre 2003 a recommandé l'utilisation du frottis en milieu liquide pour le programme de dépistage du cancer du col en Angleterre et au Pays de Galles (21). L'Angleterre a choisi le frottis en milieu liquide pour un dépistage organisé dans la totalité des structures à partir de 2004. Les études ont été considérées insuffisantes pour recommander un milieu de conservation plutôt qu'un autre. Parmi les perspectives, il était recommandé de comparer les performances des milieux de conservation et de valider le nombre de cellules par échantillon nécessaire pour établir la qualité du frottis.

Les techniques complémentaires

Le prélèvement effectué pour un étalement en couche mince permet de faire plusieurs lames et d'avoir donc des lames de réserve ou des lames de collection pour l'enseignement. Il est également possible de rechercher sur le matériel résiduel l'ADN de papillomavirus humain (HPV). Ce type de recherche est intéressant chez les patientes pour lesquelles un diagnostic d'ASC-US est proposé et n'est remboursé, en France, que pour cette seule indication (10, 28, 29, 30). Le frottis en milieu liquide évite de convoquer la patiente pour un nouveau prélèvement. La colposcopie n'est faite qu'en cas d'un prélèvement HPV positif. Dans le dépistage primaire, l'hypothèse de deux tests négatifs (cytologie et virologie) ayant une valeur prédictive négative proche de 100 % conduirait à espacer l'intervalle de dépistage (31). Le choix du frottis en milieu liquide permettrait de faire le test HPV avec le même prélèvement. Plusieurs études randomisées comparant le frottis en milieu liquide et une recherche d'HPV en dépistage primaire (32, 33, 34) sont en cours. La recherche d'HPV sur le milieu résiduel nécessite que le milieu liquide ait été validé pour faire de la biologie moléculaire (35, 36).

Le frottis en couche mince a été proposé pour améliorer la qualité de l'étalement cellulaire et donc faciliter la lecture au microscope mais elle permet également une lecture plus efficace par des caméras reliées à un programme sur ordinateur. La lecture automatisée a été conçue pour augmenter la sensibilité de la cytologie en détectant des petites cellules anormales de type malpighien ou glandulaire qui sont difficiles à diagnostiquer en lecture conventionnelle. Cela devrait aussi augmenter la spécificité en sélectionnant seulement des anomalies reproductibles. L'automatisation de la lecture augmente en outre la productivité en excluant les lames normales et en sélectionnant les images anormales sur la lame que le pathologiste doit revoir. Les quelques études prospectives ont montré que la lecture automatisée

pouvait obtenir d'aussi bons résultats que la lecture conventionnelle. La nouvelle génération de machines pour une lecture automatisée est associée à la cytologie en milieu liquide et est en cours d'évaluation. Une répartition homogène des cellules en couche mince sur un fond propre permettra certainement d'améliorer l'analyse de ces cellules par l'ordinateur. Le groupe de travail du CIRC en 2004 a considéré que l'automatisation de l'analyse cytologique pouvait participer à la réduction de l'incidence du cancer invasif du col utérin et de la mortalité liée à cette maladie (7).

Frottis en milieu liquide et remboursement en Europe en 2003

Le remboursement du frottis conventionnel par le système de santé varie de 5 à 24 euros selon les pays. L'Allemagne, qui pratique le plus grand nombre de frottis annuels, rembourse deux fois moins que des pays comme la France, la Belgique ou la Suisse. Ce prix est régi par un système de lettre clé flottante. Quand on compare l'Angleterre et la Suède pour le dépistage organisé, on constate que la Suède rembourse deux fois moins le frottis que l'Angleterre, si l'on prend le prix estimé par le NHSCSP. Les Pays-Bas remboursent le frottis au prix le plus élevé mais les femmes n'ont un frottis que tous les 5 ans entre 30 ans et 60 ans. La plupart des pays qui remboursent à un prix élevé, comme les Pays-Bas ou la Belgique, n'autorisent pas l'intervention des assurances privées (tableau II) [37]. Dans des pays comme l'Italie, l'Espagne et le Portugal où le système de santé rembourse les frottis à un taux moindre, les assurances privées sont autorisées à rembourser le surcoût demandé par le clinicien ou le pathologiste. Cela s'applique aux frottis prélevés et lus dans le secteur libéral. En France, seules les structures de pathologie travaillant en secteur 2 sont autorisées à demander un prix plus élevé que celui proposé par la nomenclature. La différence de prix est alors remboursée en totalité ou en partie par des systèmes privés de type mutuelles (tableau II).

Le surcoût du frottis en milieu liquide est plus ou moins important selon le consommable, l'équipement en matériel et les salaires liés à une technique manuelle ou automatisée (10, 38). Le remboursement du frottis en milieu liquide varie d'un pays à l'autre, comme le montre le tableau II, mais la plupart des systèmes de santé rembourse le frottis en milieu liquide au même prix que le frottis conventionnel. En Écosse, le programme du dépistage a accepté un coût supplémentaire et a choisi de faire la LBC par la méthode ThinPrep® dans l'ensemble des laboratoires. En Angleterre, les recommandations de NICE n'ont pas préconisé un milieu de conservation liquide plutôt qu'un autre (21) et des évaluations sont en cours. Certains pays autorisent que le surcoût soit remboursé par l'assurance privée, comme en Allemagne, en Espagne, en Italie, en Portugal ou en Suisse. Ce surcoût n'est plus autorisé en Suisse depuis avril 2003. En France, le surcoût ne peut être demandé aux mutuelles que dans les structures de pathologie qui travaillent en secteur 2 (droit au dépassement d'honoraires).

Tableau II - Remboursement du frottis dans différents pays européens (37).

<i>Pays</i>	<i>Remboursement par le système de santé (euros)</i>	<i>Remboursement (euros) par l'assurance privée</i>	
	<i>Identique pour le frottis conventionnel et le frottis en milieu liquide</i>	<i>Frottis conventionnel</i>	<i>Frottis en milieu liquide</i>
Pays-Bas	24	Non autorisé	Non autorisé
Suisse	19	Non autorisé	26-30
Belgique (Flandres)	18,5	Non autorisé	Non autorisé
Angleterre	18,5 ¹	Variable	Variable
France	15	Variable en secteur 2 uniquement	Variable en secteur 2 uniquement
Italie	11	Variable	Variable
Espagne	4-10 ²	Variable	Variable
Allemagne	8	Non autorisé	Variable
Suède	6-8 ²	Non autorisé	Non autorisé
Portugal	5	Variable	34

1. individualisé par le National Health System Cervical Screening Programme pour le frottis conventionnel.
2. variations régionales

Conclusion

Le frottis en milieu liquide est une nouvelle technique de prélèvement et d'étalement qui présente des avantages indiscutables, à savoir : la diminution des frottis non interprétables, l'augmentation relative de la sensibilité, l'augmentation de la productivité et la possibilité d'utiliser le matériel résiduel pour des analyses de biologie moléculaire. Le CIRC a conclu que le frottis en milieu liquide pouvait participer à la réduction de l'incidence du cancer invasif du col utérin et de la mortalité liée à cette maladie (7). Les choix de chaque pays doivent être faits sur des études de coût-efficacité qui ne sont pas transposables d'un pays à l'autre (23, 38, 39, 40). Le frottis en milieu liquide est largement utilisé aux États-Unis où le dépistage par un frottis en milieu liquide tous les deux ans est considéré comme une méthode efficace (41). Le Canada a eu un avis favorable (42). L'Australie, aux pratiques médicales proches de celles de l'Europe, a eu une position prudente vis-à-vis de cette nouvelle technique (43). Le frottis en milieu liquide a été introduit avec succès dans une région du Danemark inclus dans le programme de dépistage organisé national (44).

Le dépistage du cancer reste une priorité de santé publique en France et le cancer du col de l'utérus fait partie des cancers qui peuvent être dépistés à un stade pré-cancéreux (45). Ce cancer est en diminution dans la plupart des pays européens

où le dépistage existe, qu'il soit spontané ou organisé (7). Le surcoût introduit par le frottis en milieu liquide ne sera compensé à long terme que par une baisse d'incidence de ce cancer à un stade invasif. La plupart des dépistages organisés misent actuellement sur l'amélioration du taux de couverture de la population cible. Pour permettre de conclure sur le rapport coût-efficacité du frottis en milieu liquide par rapport au frottis conventionnel en France, d'autres études restent encore à mener avec une méthodologie adéquate. On peut tout de même affirmer que le frottis en milieu liquide constituera un avantage certain pour automatiser la lecture. Si le test HPV était associé dans l'avenir au frottis en dépistage primaire, la technique en milieu liquide aurait un avantage décisif.

Références

1. Rousseau A, Bohet P, Merlière J *et al.* (2002) Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'assurance maladie. BEH 19: 81-3
2. Abenham L (2003) Rapport de la Commission d'orientation sur le cancer. Paris : Direction générale de la santé
3. Exbrayat C (2003) Col de l'utérus. In : Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. St Maurice : InVS 107-12
4. Sawaya GF, Grimes D (1999) New technologies in cervical cytology screening: a word of caution. Obstet Gynecol 94: 307-10
5. Fender M, Schott J, Baldauf JJ *et al.* (2003) EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives. Presse Med 32: 1545-51
6. Mubiayi N, Bogaert E, Boman F *et al.* (2002) Histoire du suivi cytologique de 148 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin. Gynécol Obstet Fertil 30: 210-7
7. Centre international de recherche sur le cancer (mai 2004) Le CIRC confirme que le dépistage du cancer du col chez les femmes entre 25 et 65 ans réduit la mortalité liée à ce cancer. Communiqué de Presse n° 151
8. Solomon D, Davey D, Kurman R *et al.* (2002) The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 287: 2114-9
9. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (1998) Conduite à tenir diagnostique devant un frottis anormal du col de l'utérus. Paris (site : www.anaes.fr)
10. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (2002) Recommandations pour la pratique clinique. Conduite à tenir diagnostique devant un frottis anormal du col de l'utérus. Paris (site : www.anaes.fr)
11. Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G *et al.* (1999) Efficacy of cervical-smear collection devices : a systematic review and meta-analysis. Lancet 354: 1763-9

12. Bergeron C, Cartier I, Guldner L *et al.* (2004) Lésions pré-cancéreuses et cancers du col de l'utérus en Île-de-France diagnostiqués par le frottis cervical – Étude du Centre de regroupement informatique et statistique de données d'anatomocytopathologie en Île-de-France (CRISAPIF). *BEH* 2005, 2: 5-6
13. Jones BA, Novis DA (2000) Follow up of abnormal gynaecologic cytology: a College of American Pathologists Q-Probes study of 16,132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 124: 665-71
14. Herbert A, Schmitt F (2004) Guidelines for Laboratories Providing Cervical Cytology Screening. International Academy of Cytology (IAC). Guidelines for Laboratories Guidelines Committee
15. Renshaw AA (2003) Rescreening in cervical cytology for quality control. When bad data is worse than no data or what works, what doesn't, and why? *Clin Lab Med* 23: 695-708
16. Koss LG (1993) Cervical Pap smear. New directions. *Cancer* 71: 1406-12
17. Cochand-Priollet B, Vacher-Lavenu MC (1999) French gynecologic cytology. *Clin Lab Med* 19: 877-84
18. Barres D, Bergeron C (2000) Reproductibilité du diagnostic cytologique : étude du CRISAP Île-de-France. *Gynecol Obstet Fertil* 28: 120-6
19. Bergeron C, Fagnani F (2003) Performance of a new, liquid-based cervical screening technique in the clinical setting of a large French laboratory. *Acta Cytol* 47: 753-61
20. Weynand B, Berlière M, Haumont E *et al.* (2003) A new, liquid-based cytology technique. *Acta Cytol* 47: 149-53
21. National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2003) Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. <http://www.nice.org.uk>
22. Scottish Cervical Screening Programme : steering group report on the feasibility of introducing liquid-based cytology (2002) <http://www.show.scot.nhs.uk>
23. Moss SM, Gray A, Legood R *et al.* (2003) Evaluation of HPV/LBC cervical screening pilot studies. First report to the Department of Health on the evaluation of LBC. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/lbc-pilot-evaluation.pdf>
24. Bernstein SJ, Sacher-Ramos L, Ndubisi B (2001) Liquid-based cervical smear study and conventional Papanicolaou smears: a meta-analysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 185: 308-17
25. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P *et al.* (2003) Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 326: 733-6
26. Hartmann KE, Nanda K, Hall S *et al.* (2001) Technological advances for evaluation of cervical cytology: is newer better? *Obstet Gynecol Surv* 56: 765-74
27. Moselet RP, Paget S (2002) Liquid-based cytology: is this the way forward for cervical screening? *Cytopathology* 13: 71-82

28. Arbyn M, Buntinx F, van Ranst M *et al.* (2004) Virologic versus cytologic triage of women with equivocal pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 96: 280-93
29. Arrêté du 19 mars 2004 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale. *Journal Officiel* du 30 mars 2004
30. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS *et al.* for the 2001 ASCCP-sponsored Consensus Conference (2002) 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 287: 2120-9
31. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (2004) Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (PVH) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (site : www.anaes.fr)
32. Kitchener H, Wheeler CM, Desai M *et al.* (2004) The artistic trial. A randomized trial in screening to improve cytology (abstract). In: 21st International Papillomavirus Conference, Mexico
33. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlé EF *et al.* (2004) HPV testing versus PAP cytology in screening cervical cancer precursors; design and baseline patient characteristics of the Canadian cervical cancer screening (CCCAST) (abstract). In: 21st International Papillomavirus Conference, Mexico, p. 139
34. Ronco G, Segnan N, De Marco L *et al.* (2004) A randomised trial on HPV testing for primary screening of cervical cancer: preliminary results. In: 21st International Papillomavirus Conference, Mexico, p. 258
35. Sherman ME, Schiffman MH, Lorincz A *et al.* (1997) Cervical specimens collected in liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillary human papillomavirus testing. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 81: 89-97
36. Nonogaki S, Wakamatsu A, Filho AL *et al.* (2004). Hybrid Capture II and polymerase chain reaction for identifying HPV infections in samples collected in a new collection medium. *Acta Cytol* 48: 514-20
37. Bergeron C, Vacher-Lavenu MC (2003) Dépistage du cancer du col : systèmes de santé et stratégies en Europe. In: Elsevier (ed). *Cytopathologie gynécologique en milieu liquide*. Cochand-Priollet B et Fabre M. Paris, p 100-7
38. Merea E, Le Gales C, Cochand-Priollet B *et al.* (2002) Cost of screening for cancerous and pre-cancerous lesions of the cervix. *Diagn Cytopathol* 27(4): 251-7
39. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ (2002) Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA* 287: 2382-90
40. Sherlaw-Johnson C, Philips Z (2004) An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. *Br J Cancer* 91: 84-91
41. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D *et al.* (2002) American cancer society guidelines for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *Cancer J Clin* 52: 342-62

42. HPV testing and liquid-based techniques for cervical cancer screening (2003) Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; www.chta.ca
43. Medical Services Advisory Committee (2002) Liquid based cytology for cervical screening. MSAC Reference 12a, Assessment report, Canberra. www.msac.gov.au
44. Hoeland B (2003) Implementation of liquid-based cytology in the cervical screening programme against cervical cancer in the county of Funene, Denmark, and status for the first year. *Cytopathology* 14: 269-74
45. Plan cancer 2003-2007. www.plancancer.fr

La recherche de l'HPV en dépistage : les modalités pratiques

H. Sevestre et J.-C. Boulanger

Monsonogo a exposé l'apport et les limites du dépistage cytologique traditionnel du cancer du col utérin et souligné l'intérêt de la recherche des Virus des Papillomas Humains (HPV) dans le dépistage du cancer et des lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus.

Nous rappellerons maintenant des notions de base sur l'HPV et les techniques d'identification de l'infection, puis nous décrirons les schémas possibles d'utilisation du dépistage par test HPV en pratique quotidienne avant de proposer des conditions raisonnables à son utilisation.

Notions de base

Généralités

Les Virus des Papillomes Humains sont des virus à ADN responsables de lésions épithéliales, donc d'infections cutanées et muqueuses. Plus de 140 génotypes différents de virus HPV ont été identifiés et sont désignés par un numéro d'ordre. Parmi ceux-ci, une cinquantaine est susceptible de provoquer des infections des muqueuses génitales et anales. En fonction de leur association à des carcinomes ils sont classés (MUNOZ 2003 [1]) en :

- virus HPV potentiellement oncogènes ou à haut risque de cancer du col utérin (HR-HPV : génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82);
- virus HPV probablement à haut risque (26, 53, 66);
- virus HPV non oncogène ou à bas risque de cancer du col utérin (BR-HPV : génotypes 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 82, 84, 85, 87 et CP6108).

Le danger vient, à la faveur d'infections chroniques ou répétées, de l'intégration du génome du virus à celui des cellules des couches basales de l'épithélium du col dans une région proche de celle qui contrôle la prolifération cellulaire, ce qui peut déclencher une prolifération non contrôlée, tumorale.

Détection

Ces infections, qui toucheraient la plupart des jeunes femmes ayant des rapports sexuels, n'ont aucune traduction clinique.

Leur caractère surtout cutanéomuqueux fait qu'elles ne déterminent que rarement une réaction immunitaire suffisante pour donner lieu à un diagnostic sérologique fiable.

Comme presque tous les virus, ils sont difficiles à cultiver.

L'infection a un effet cytopathogène sur les cellules de l'exocol utérin : large vacuole péri-nucléaire et modifications diverses du noyau ; ces cellules sont appelées koïlocytes. Elles sont inconstantes ou peuvent passer inaperçues ; de faux aspects de koïlocytes peuvent s'observer dans des dystrophies cervicales (inflammation, ménopause).

Les koïlocytes peuvent aussi être identifiés par l'examen histopathologique d'une biopsie du col utérin, en association à une hyperplasie des couches basales, un retard de maturation, des anomalies nucléaires du corps muqueux... Ces anomalies ne permettent pas un diagnostic reproductible et fiable.

L'immunomarquage, très spécifique, a une sensibilité trop faible pour être utile au diagnostic.

En microscopie électronique, les particules virales sont faciles à identifier mais cette technique est trop coûteuse et lente à mettre en œuvre pour être proposée en routine.

Les techniques de biologie moléculaire se sont progressivement imposées pour le diagnostic des infections par HPV. La technique de *Southern blot* a longtemps été la méthode de référence en raison de sa grande spécificité. Toutefois, comme le *Dot blot* et le *Northern blot*, elle a finalement été abandonnée en pratique quotidienne en raison de sa complexité technique.

Les techniques actuelles d'identification de l'infection HPV

La méthode par PCR

La technique de *Polymerase Chain Reaction* permet d'amplifier pour les identifier des séquences d'ADN présentes dans un milieu. Cette technique est très sensible. C'est à l'heure actuelle la technique de référence pour le diagnostic de l'infection, même si elle est considérée comme plus difficile à mettre en œuvre que la capture d'hybrides par exemple. Sa sensibilité justifie une mise en œuvre très rigoureuse pour éviter les contaminations, sources de faux positifs. Elle peut permettre un diagnostic d'infection HPV sans plus de précision, à l'aide d'amorces (« *primer* ») portant un matériel génétique commun aux différents HPV (diagnostic de groupe) ; dans cette optique les « *primers* » consensus ou généraux les plus utilisés sont MY09/MY11, GP5+/GP6+ et les SPF (*short PCR fragment*). Un diagnostic de type (génotypage) peut être réalisé avec des « *primers* » spécifiques ou grâce à différentes techniques d'identification (hybridation sur *blot*, PCR-EIA, reverse *dot*

blot...). Elle peut être pratiquée à partir de matériel cellulaire frais ou conservé dans une solution de transport ou de fixation, à condition que celle-ci ne précipite pas les acides nucléiques (solutions d'acide picrique telles que le liquide de Bouin à proscrire). Elle a été utilisée à grande échelle dans plusieurs séries de la littérature (2, 3, 4) avec d'excellentes sensibilité et spécificité pour le diagnostic de lésion de haut grade ou de cancer.

Une version automatisée de la technique par PCR a été récemment mise au point par Roche Diagnostics. Elle est commercialisée depuis peu. Son évaluation est en cours.

La méthode par capture d'hybrides

Elle fait appel à la capture sur les parois d'un micro-puits d'hybrides d'ADN de virus HPV présent dans le milieu étudié et d'ARN complémentaire. La technique est commercialisée par Digene sous le nom d'Hybrid Capture® (HC). Les hybrides sont reconnus par un anticorps anti-hybride. Un second anticorps couplé à la phosphatase alcaline reconnaît le premier. La phosphatase réagit avec un substrat luminescent et la détection s'effectue par chimioluminescence. L'intensité du signal luminescent reflète l'abondance du virus dans le milieu. Elle correspond à une estimation de la charge virale. Elle est exprimée en RLU (*Relative Light Unit*). Le seuil de positivité est fixé à une RLU, correspondant à un picogramme d'ADN viral par millilitre. Des témoins internes négatifs et positifs permettent de valider la technique et d'évaluer son coefficient de variation. Digene propose deux cocktails de sondes représentatives de cinq groupes d'HPV sans potentiel oncogène reconnu, dits HPV Bas Risque (sonde A, groupes 6, 11, 42, 43, 44) et des treize groupes d'HPV à potentiel oncogène reconnu les plus fréquemment identifiés, dits HPV Haut Risque (sonde B, groupes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Un kit permet l'évaluation simultanée par une des deux sondes de 86 échantillons. La technique a été validée dans la littérature internationale par comparaison avec la méthode de référence que constitue la PCR. La seconde version de ce test, HC 2, est d'une sensibilité comparable à la première. Le recueil des cellules potentiellement infectées s'effectue au niveau du col utérin après pose d'un spéculum, soit à l'aide d'une brosette dédiée à cet usage (Cervical Sampler, Digene), déposée dans un milieu de transport et à transmettre à température ambiante au laboratoire, soit avec le matériel destiné à l'examen cytologique en milieu liquide. La firme Digene distribue les brosettes dédiées et reconnaît actuellement la validité du milieu de recueil PreservCyt™ destiné à la technique ThinPrep® de la firme Cytyc. Le milieu AutoCyte® de Tripath a été validé par les travaux de Vassilakos (5). Dans une étude de la prévalence de l'infection par HPV en Picardie (6) que nous avons menée chez 3 862 femmes âgées de 20 à 62 ans, il n'y avait pas de différence significative du taux d'infection en fonction du milieu utilisé : brosette dédiée ou matériel résiduel de cytologie en milieu liquide – ThinPrep®, AutoCyte®, Cytoscreen® (Seroa), Easyfix® (Labonord).

La technique est en partie automatisée. Toutefois, la préparation des échantillons et la réalisation de la technique demandent une journée de travail technique

pour 86 échantillons. Quel que soit le milieu de cytologie utilisé en phase liquide, une étape pré-analytique est nécessaire avant de démarrer la technique.

Parmi les points litigieux demeure le délai entre prélèvement et technique. Dans deux études, des échantillons conservés dans du PreservCyt™ ont été retestés avec succès le plus souvent, malgré quelques négativations généralement dues à une cellularité insuffisante (7, 8). Nous avons nous-mêmes, observé que les valeurs de la charge virale diminuaient avec le temps en terme de semaines, mais que la positivité se maintenait plusieurs mois (données non publiées). Par ailleurs, cette technique a été accusée de générer des faux-positifs par contamination ou « bavage » à partir d'un puits contenant un échantillon très riche en ADN viral. Au début de notre expérience, nous avons souvent recommencé des tests sur des échantillons trouvés faiblement positifs au voisinage d'un échantillon très positif. Ces échantillons retestés restaient faiblement positifs.

La méthode par hybridation *in situ*

Cette technique d'hybridation moléculaire se pratique sur des cellules isolées déposées sur lame ou des coupes tissulaires. Elle peut être effectuée à partir d'un recueil cytologique en milieu liquide ou sur une lame d'étalement conventionnel. Les doubles hélices d'ADN sont dissociées par chauffage. On dépose sur la préparation un excès d'ADN viral monocaténaire marqué avant de réappairier les brins d'ADN complémentaires, de rincer pour éliminer les dépôts non spécifiques et de révéler la présence des brins d'ADN marqués par une réaction colorimétrique. Un marquage nucléaire en grains (« dot ») témoignerait de l'intégration du matériel viral dans le génome de l'hôte, tandis qu'un marquage diffus du noyau, plus intense, témoignerait d'une réplication virale abondante.

Cette technique est couramment utilisée en histopathologie (mise en évidence du génome des virus EBV, CMV, détection de l'ADN de chaînes kappa et lambda...). Elle a été automatisée et est commercialisée par la firme Ventana sous le nom d'Inform®-HPV. Une publication de Qureshi fait état d'une sensibilité et d'une spécificité de 97 % et 86 % pour le diagnostic de lésion de haut grade et de cancer, sur une série de 250 patientes dont le frottis était classé ASCUS ou lésion de bas grade (9).

En l'absence d'étude comparative il n'est pas possible à l'heure actuelle de choisir l'une de ces trois techniques sur des données de coût-efficacité. La diffusion mondiale de la technique Hybrid Capture® 2, qui permet la comparaison des données de la littérature, et sa simplicité d'utilisation nous amènent à recommander son utilisation.

La technique peut être réalisée en laboratoire de biologie médicale, soumis aux normes de qualité dictées par le *Guide de Bonne Exécution des Analyses médicales* (GBEA) ou dans une structure d'anatomie et cytologie pathologiques, dans le respect des Bonnes Pratiques.

À l'heure actuelle, quelle que soit la technique utilisée, le diagnostic moléculaire de l'infection par HPV n'est inscrit qu'à la Nomenclature des actes de biologie médicale, dans une seule indication, le triage des ASCUS. Une circulaire d'appli-

cation de la Caisse nationale d'Assurance Maladie élargit l'indication aux résultats « ambigus ». Seules les factures des actes effectués en laboratoire de biologie médicale peuvent donc donner lieu à une prise en charge par l'Assurance Maladie. Cet acte est coté B180, soit 48,60 euros à ce jour.

Quel schéma d'utilisation ?

Dépistage par le test HPV seul

Ce dépistage est proposé par plusieurs auteurs (Cusick [10], Clavel [11]), au vu de nombreuses publications qui ont démontré sa faisabilité, souvent à partir du reliquat d'un examen cytologique en milieu liquide (3, 12, 13, 14, 15). Il est crédité d'une excellente sensibilité pour le diagnostic des lésions de haut grade et des cancers invasifs (tableau I). Plusieurs études décrivent une sensibilité supérieure à 95 %, voire 100 % pour Clavel (13). Quand sa sensibilité a été comparée à celle de la cytologie, elle a toujours été supérieure. Les sensibilités les plus basses sont relevées dans les pays les moins développés. Ces études sont difficiles à comparer entre elles en raison d'une grande variété dans les populations étudiées, les méthodes de recueil et de test et la présence d'un biais de vérification [16].

Tableau I - résultats du dépistage des lésions de haut grade et cancers par test HPV.

Étude	Nombre	Test	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Schneider	4 761	PCR	89 %	94 %	36 %	99,6 %
Cuzick	1 703	HC2	95 %	95 %	17 %	99,9 %
Clavel	7 932	HC2	100 %	89 %	10 %	100 %
Belinson	1 997	HC2	95 %	85 %	23 %	99,8 %
Womack	2 140	HC2	81 %	62 %	19 %	100 %

Le problème est que la prévalence de l'infection par HPV oncogènes est élevée. Dans notre étude de 3 832 femmes âgées de 20 à 62 ans, asymptomatiques, sans antécédent de pathologie cervicale, consultant un gynécologue pour un dépistage et volontaires pour subir ce test, elle a été mesurée à 14,32 % (6). Cette proportion doit être proche de celle de la population générale française puisque des valeurs comparables (14,7 %) ont été rapportées par Clavel dans un échantillon plus important de patientes non sélectionnées.

Il n'est pas envisageable de pratiquer une colposcopie sur près de 15 % de la population. Quelles solutions peut-on proposer devant cette faible spécificité ?

Détecter l'HPV intégré par technique d'hybridation *in situ*

On sait que l'infection HPV est le plus souvent transitoire : Ho (17), Nobbenhuis (18) ont démontré que la clairance s'observait en moyenne en 8 mois dans 90 % des cas. Ce n'est qu'une fois intégré au matériel génétique humain que l'ADN du

Contrôler la disparition ou la persistance de l'infection par HPV

Puisque cette infection est le plus souvent transitoire et disparaît sans séquelles, on pourrait ne réaliser une coloscopie qu'aux femmes porteuses d'une infection persistante, persistance définie par un intervalle qui reste à préciser. Cette option retarderait d'autant le diagnostic d'une lésion cervicale, ce qui est sans conséquence en cas de lésion de bas grade, et même de haut grade, mais est inacceptable s'il s'agit d'une lésion déjà invasive.

Pratiquer un frottis cytologique à toutes les patientes HPV positives

Cette attitude replace l'examen cytologique, auquel on reproche la proportion élevée de faux-négatifs (sensibilité mesurée dans deux méta-analyses à 58 % [22] et entre 30 et 87 % [23]) dans la stratégie de dépistage. On pourrait imaginer que l'examen cytologique soit plus performant dans ce contexte, mais on peut tout aussi bien craindre une augmentation du taux d'ASCUS et de faux-positifs. Le bien-fondé de cette attitude devrait être évalué par des travaux prospectifs.

Tenir compte de la charge virale

Une corrélation entre charge virale et sévérité des lésions a été démontrée par des études en PCR (24, 25) ; le seuil de sensibilité de la technique Hybrid Capture® 2 pourrait expliquer que la même corrélation n'ait pas été observée dans toutes les études : présente pour Hesselink (19), absente pour Lorincz (26) et Bory (27). Howard et Sellors ont montré que la sensibilité et la spécificité de la technique HC 2 étaient plus élevées si l'on utilisait un seuil de positivité supérieur à un, variable selon le diagnostic cytologique (28).

Dans une étude que nous avons réalisée, en cours de publication, la sensibilité pour le diagnostic des lésions de haut grade et des cancers n'est pas significativement différente pour un seuil fixé à 1, 3 ou 5 RLU : respectivement 95,9 %, 93 % et 89,9 %. Par ailleurs, si l'on se réfère à l'étude épidémiologique que nous avons réalisée, ces différents seuils ne sélectionneraient respectivement que 14,3, 6,26 et 5,16 % de notre population.

Il nous semble qu'un seuil à 3 RLU serait à retenir. Cette option de dépistage prenant en compte une évaluation de la charge virale doit être testée sur de grandes séries prospectives pour en vérifier la validité.

Test combiné : dépistage cytologique et test HPV

La réalisation simultanée d'un test de dépistage de l'infection HPV et d'un examen cytologique a de nombreux avantages théoriques et pratiques : elle ajoute à l'excellente sensibilité du diagnostic de l'infection par HPV la remarquable spécificité du diagnostic cytologique. Ce test combiné peut en outre être facilement réalisé à partir d'un seul prélèvement si l'on utilise la cytologie en milieu liquide. D'excellents résultats en terme de sensibilité et de VPN ont été rapportés lors de

l'utilisation du test combiné (14, 29). Toutefois il ne faut pas méconnaître la part d'un « gain erroné » de sensibilité, gain lié au hasard ou à l'intérêt particulier apporté aux patientes, dans ces bons résultats (16, 30).

Le test combiné serait par ailleurs grevé d'un coût financier important lors de la première vague de dépistage, puisqu'on passerait de 15,40 € à 64 € (remboursement actuel du frottis de dépistage gynécologique et de la recherche d'HPV par technique de Biologie moléculaire).

La conjonction de ces deux tests posera le problème de la conduite à tenir concernant les 10 à 20 % de femmes porteuses de l'infection le jour du test, dont 95 % environ aura un frottis négatif.

Ce dépistage combiné conduirait à quatre situations possibles : deux simples à gérer lorsque les deux tests sont concordants : +/+ ou -/- ; deux difficiles en cas de discordance : +/- ou -/+.

Voici quelles pourraient être les prises en charge :

FROTTIS + et HPV + : colposcopie dès la moindre anomalie du frottis, c'est-à-dire frottis \geq ASC-US, prise en charge en accord avec les recommandations de l'Anaes 2002.

FROTTIS + et HPV - : c'est une éventualité qui n'est pas classique dans la mesure où il y a peu d'expériences publiées de dépistage combiné. Mais c'est une possibilité théorique bien réelle.

Il nous semble que l'on peut classer ensemble les frottis ASC-US et bas grade : c'est ce qui est pris en compte sous le nom d'altérations cytologiques minimales par les auteurs américains. Schiffman dans l'étude ALTS a bien montré dans cette éventualité qu'un test HPV négatif, en raison de sa haute valeur prédictive négative (VPN), permettait d'éliminer une lésion de haut grade (29). Il faudra faire un test combiné de contrôle à un an.

Si le frottis conclut ASC-H ou HG, il ne devrait pas y avoir de lésion cervicale en raison de la VPN que nous venons d'évoquer. Toutefois, cette possibilité est décrite dans la littérature, notamment par Woodmann (31) : il nous semble donc qu'il faut pratiquer tout de même une colposcopie dont la négativité redressera un faux positif de la cytologie. Si une anomalie existe, une biopsie est évidemment nécessaire. En cas de lésion histologique, y compris de haut grade, nous ne serions pas opposés à un attentisme sous une surveillance colpo-cytologique tous les 4 à 6 mois, car il s'agit de lésions qui devraient régresser spontanément. Il ne faut pas oublier que les lésions de CIN 1 ne sont pas les seules à régresser. Ostör a montré que les taux de régression spontanée des CIN 2 et 3 étaient respectivement de 40 et 33 % (32). Or, hormis la publication discordante de Schlecht (33) tous les auteurs s'accordent pour dire que l'HPV est la condition nécessaire du cancer du col et que sans HPV les lésions ne peuvent que régresser.

FROTTIS - et HPV + : situation qui devrait être fréquente. Près de 15 % des femmes sont HPV +, alors que les anomalies cytologiques ne représentent que 4 à 5 % des frottis. Il nous semble que c'est l'indication d'une colposcopie.

Colposcopie positive : ce serait la façon de rattraper les faux-négatifs de la cytologie. Le problème est la faisabilité de cette attitude car il faudrait faire une colpo-

scopie à 10 % des femmes. On pourrait, comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe sur le dépistage par le test HPV isolé, définir un seuil un peu plus élevé de positivité qui, au prix d'une légère diminution de la sensibilité, rendrait le nombre de colposcopies beaucoup plus faible donc possibles.

Colposcopie négative : c'est l'individualisation d'une population à haut risque pour laquelle il faudrait conseiller la poursuite d'une surveillance annuelle par double test. En effet, plusieurs publications ont montré que le risque relatif de présenter une lésion cervicale de haut grade en cas de frottis négatif et de test HPV positif variait entre 96,7 (27) et 116 (34).

FROTTIS - et HPV - : cas le plus fréquent, situation la plus rassurante. L'excellente valeur prédictive négative du test HPV lèverait le doute lié à la sensibilité imparfaite du frottis. Non seulement l'absence de lésion est certaine, mais la probabilité de voir apparaître une lésion est infinitésimale : 0,05 % pour Rozendaal (34), 0,08 % pour Clavel (35).

Dans ce cas de figure, l'espacement du dépistage chez une patiente n'ayant jamais eu de pathologie cervicale ni de test HPV positif pourrait être porté à huit ou dix ans selon l'école hollandaise. Le risque d'une acquisition de l'infection après l'âge de 30 ans, qui ressort des publications françaises, nous fait proposer un intervalle plus court, de l'ordre de cinq ans.

Une question non abordée est l'âge auquel il est raisonnable d'arrêter le dépistage : faut-il fixer une limite supérieure universelle (60 ans, 65 ans, ou plus), choisir une limite individuelle en fonction de l'état hormonal, de l'activité sexuelle, des pathologies associées? L'augmentation du nombre de seniors et les changements de comportement devront être pris en compte dans la stratégie de dépistage.

Il nous semble qu'on pourrait choisir de l'arrêter avant 65 ans car s'il n'y a pas dans notre expérience de diminution considérable de l'incidence du portage d'HPV après la ménopause, il n'y a pas non plus de nouveau pic de l'incidence du portage, y compris en cas de prise de THS (36).

Résumé

L'idée d'intégrer le test HPV dans le dépistage du cancer du col est, du fait de sa grande sensibilité, une innovation très séduisante. Son application pose de nombreux problèmes en raison de la fréquence du portage des HPV à haut risque dans la population générale. Le choix d'inclure ou non ce test HPV dans la stratégie de dépistage ne pourra être fait qu'au vu du résultat d'études coût-efficacité réalisées dans les conditions habituelles du dépistage en France.

Références

1. Munoz N *et al.* (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348 (6): 518-27

2. Cuzick J *et al.* (1995) Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet* 345 (8964): 1533-6
3. Schneider A *et al.* (2000) Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 89(6): 529-34
4. Meijer CJ *et al.* (1992) Detection of human papillomavirus in cervical scrapes by the polymerase chain reaction in relation to cytology: Possible implications for cervical cancer screening. *IARC Sci Publ* (119): 271-81
5. Vassilakos P *et al.* (2002) Primary screening for cervical cancer precursors by the combined use of liquid-based cytology, computer-assisted cytology and HPV DNA testing. *Br J Cancer* 86(3): 382-8
6. Boulanger JC *et al.* (2004) Epidemiology of HPV infection. *Gynecol Obstet Fertil* 32(3): 218-23
7. Negri G *et al.* (2004) Human papillomavirus typing with Hybrid Capture II on archived liquid-based cytologic specimens: Is HPV typing always reproducible? *Am J Clin Pathol* 122(1): 90-3
8. Castle PE *et al.* (2003) Stability of archived liquid-based cervical cytologic specimens. *Cancer* 99(2): 89-96
9. Qureshi MN *et al.* (2003) Role of HPV DNA testing in predicting cervical intraepithelial lesions: Comparison of HC HPV and ISH HPV. *Diagn Cytopathol* 29(3): 149-55
10. Cuzick J (2001) Time to consider HPV testing in cervical screening. *Ann Oncol* 12(11): 1511-4
11. Clavel C.(2002) Value of cervical screening by HPV DNA testing. It is legitimate to type HPV for the primary screening of cervix neoplasms. *Gynecol Obstet Fertil* 30(11): 896-8
12. Cuzick, J *et al.* (1999) HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 81(3): 554-8
13. Clavel C *et al.* (2001) Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: A study of 7,932 women. *Br J Cancer* 84(12): 1616-23
14. Belinson J *et al.* (2001) Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: A cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 83(2): 439-44
15. Womack SD *et al.* (2000) Evaluation of a human papillomavirus assay in cervical screening in Zimbabwe. *Bjog* 107(1): 33-8
16. Franco EL (2000) Statistical issues in human papillomavirus testing and screening. *Clin Lab Med* 20(2): 345-67
17. Ho GY *et al.* (1998) Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 338(7): 423-8

18. Nobbenhuis MA *et al.* (2001) Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 358 (9295): 1782-3
19. Hesselink AT *et al.* (2004) Comparison of Hybrid Capture 2 with *in situ* hybridization for the detection of high-risk human papillomavirus in liquid-based cervical samples. *Cancer* 102 (1): 11-8
20. Melkert PW *et al.* (1993) Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 53 (6): 919-23
21. Riethmuller D *et al.* (1999) Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 8 (3): 157-64
22. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P (1995) Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 141 (7): 680-9
23. Nanda K *et al.* (2000) Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med* 132 (10): 810-9
24. Josefsson AM *et al.* (2000) Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma *in situ*: A nested case-control study. *Lancet* 355 (9222): 2189-93
25. van Duin M *et al.* (2002) Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: An indicator of CIN II/III and viral clearance. *Int J Cancer* 98 (4): 590-5
26. Lorincz AT *et al.* (2002) Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 360 (9328): 228-9
27. Bory JP *et al.* (2002) Recurrent human papillomavirus infection detected with the Hybrid Capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: A longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 102 (5): 519-25
28. Howard M, Sellors J, Kaczorowski J (2002) Optimizing the Hybrid Capture II human papillomavirus test to detect cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 100 (5 Pt 1): 972-80
29. Schiffman M, Solomon D (2003) Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med* 127 (8): 946-9
30. Franco EL, Ferenczy A (1999) Assessing gains in diagnostic utility when human papillomavirus testing is used as an adjunct to Papanicolaou smear in the triage of women with cervical cytologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 181 (2): 382-6
31. Woodman CB *et al.* (2001) Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: A longitudinal cohort study. *Lancet* 357 (9271): 1831-6

32. Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ (2003) The clinical relevance of human papillomavirus testing: Relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol* 201 (1): 1-6
33. Schlecht NF *et al.* (2003) Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 95 (17): 1336-43
34. Rozendaal L *et al.* (1996) PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 68 (6): 766-9
35. Clavel C *et al.* (2004) Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer* 90 (9): 1803-8
36. Ferenczy A *et al.* (1997) Human papillomavirus infection in postmenopausal women with and without hormone therapy. *Obstet Gynecol* 90 (1): 7-11

Conduite à tenir devant un frottis anormal

D. Benmoura, A. Agostini et B. Blanc

Élaborés en 1998 sous forme de recommandations nationales, ces conseils de prise en charge des patientes après un frottis anormal ont le mérite d'avoir pour la première fois en France défini les grandes lignes d'un domaine où les attitudes, multiples et non évaluées, n'étaient pas forcément adaptées.

Le dépistage « opportuniste » du cancer du col, seul pratiqué en France jusqu'à là, a déjà permis une nette diminution des taux d'incidence et de mortalité dus à ce cancer. Cependant, une diminution supplémentaire de ces taux est indispensable et encore possible sous deux conditions : obtenir une meilleure participation des femmes grâce à un dépistage « organisé » à établir et améliorer la qualité du dépistage existant.

En termes de confort et de tranquillité, les patientes devraient tirer profit d'une meilleure prise en charge des lésions pré-cancéreuses, celle-ci entraînant secondairement une réduction du nombre des cancers. Et en termes financiers, une meilleure prise en charge devrait entraîner une diminution du rapport coût/efficacité des traitements compensant partiellement l'augmentation des dépenses prévues pour l'organisation du dépistage.

Recommandations de l'Anaes

La conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus a fait l'objet de recommandations de l'Anaes en 1998, réactualisées en 2002 (1, 2). Ces recommandations peuvent être consultées sur le site <http://www.anaes.fr>.

L'objectif de ces recommandations est de définir et de choisir les moyens de diagnostic, de surveillance ou de traitement les plus appropriés en fonction du type d'anomalies cytologiques (3).

La terminologie de référence pour les comptes rendus de cytologie est celle du système Bethesda créé en 1988, réactualisé en 1991 et en 2001.

Le travail de l'Anaes a été complété en 2000 par un travail de la SFCPCV qui a précisé les règles de bonne conduite concernant la colposcopie (4).

Ces recommandations sur la conduite à tenir en cas de frottis anormal du col comprennent deux chapitres : conduite à tenir diagnostique, qui a fait l'objet d'une réactualisation en 2002, et conduite à tenir thérapeutique devant une lésion histologique du col, qui n'a pas connu d'évolution depuis 1998.

Conduite à tenir diagnostique devant un frottis anormal du col de l'utérus

Si l'attitude était déjà définie et consensuelle pour les frottis évoquant une lésion de haut grade ou un cancer invasif, il n'y avait en revanche aucune recommandation particulière pour les frottis signalant une atypie (malpighienne ou glandulaire) ou évoquant une lésion de bas grade. Ces frottis correspondent pourtant à des lésions de haut grade dans un nombre non négligeable et variable de cas (tableau I). Il était donc indispensable de définir les différents moyens de diagnostic et l'attitude la plus appropriée dans chaque cas. Ceci a été fait par l'Anaes après étude de la littérature à ce sujet.

Tableau I - Correspondances cyto/histologiques pour les différentes classes de frottis anormaux.

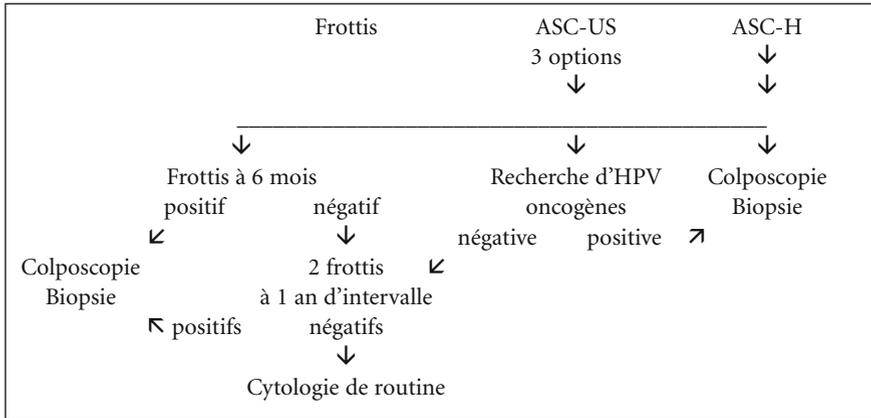
<i>Classe % de tous les frottis</i>	<i>Diagnostic histologique</i>
ASC 3-5 %	90 % d'ASC-US
5-10 % de CIN 2-3	10 % d'ASC-H
LSIL 2 %	40 % de CIN 2-3
HSIL 0,45 %	15-30 % de CIN 2-3
Atypies glandulaires (AGUS Bethesda 1991)	75 % de CIN 2-3 (1-2 % de cancer)
	30 % d'AIS, ou d'ADK, ou d'ADK de l'endomètre ou de CIN 2-3

La classe des frottis avec atypies cytologiques malpighiennes, initialement nommée ASCUS, est depuis 2001 subdivisée en ASC-US et ASC-H (ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade). En effet, un frottis ASC-US ne correspond à une dysplasie de haut grade (CIN2 ou CIN3) que dans 5 à 10 % des cas et les cancers invasifs y sont exceptionnels. Un frottis ASC-H, au contraire, correspond à une dysplasie de haut grade dans 40 % des cas, les cancers invasifs restant exceptionnels dans cette classe aussi. Cette différence dans la gravité des lésions attendues appelle des recommandations différentes pour ces deux classes.

En cas d'ASC-US, trois options sont possibles. On peut, après information, laisser le choix à la patiente entre colposcopie d'emblée, frottis de contrôle six mois plus tard et recherche des HPV oncogènes (tableau II). L'examen colposcopique doit être suivi de la réalisation de biopsies toutes les fois que ce geste est indiqué.

En cas de négativité des examens de contrôle (frottis ou test HPV), deux contrôles cytologiques normaux à un an d'intervalle doivent être effectués avant de reprendre le rythme habituel de dépistage par frottis, et une anomalie dans l'un de ces contrôles doit au contraire conduire à la réalisation immédiate d'une colposcopie en raison du risque de cancer. Après frottis ASC-US, toute anomalie du frottis de contrôle à six mois ou du test HPV doit aussi être suivie d'une colposcopie immédiate.

Tableau II - Conduite à tenir devant un frottis ASC-US et ASC-H.

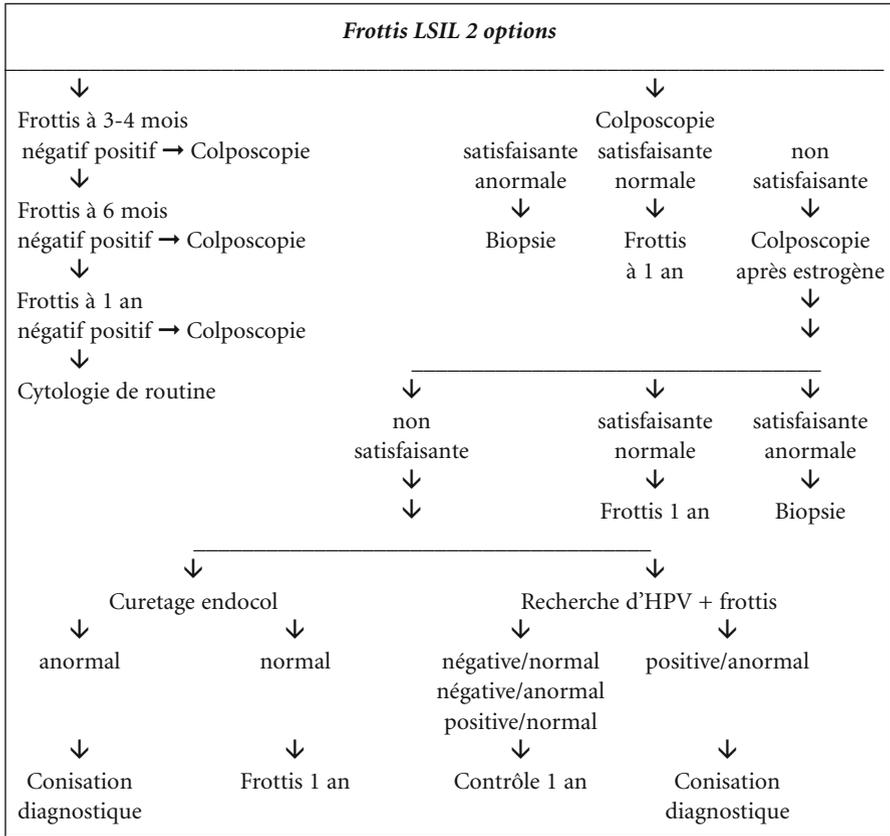


N.B. : depuis le 14 février 2004, le test de détection des papillomavirus humains (HPV) oncogènes est remboursé par la Sécurité sociale avec la cotation B 180 dans l'indication suivante : « frottis équivoque de signification indéterminée (ASCUS) ». Ce test peut être fait sur cellules de frottis cervico-utérin, éventuellement frottis vulvaire, anal, urétral et sur biopsie. Il peut être renouvelé, dans un délai de 8 à 16 mois, en cas de positivité du premier examen ou en cas de surveillance d'une personne immunodéprimée. En cas d'ASC-H, seule une colposcopie est indiquée.

Les frottis évoquant une lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (ou LSIL) représentent 2 % de tous les frottis. La recherche des HPV oncogènes y est positive dans plus de 80 % des cas et n'est donc pas recommandée en première intention dans cette classe de frottis. Par ailleurs, la moitié de ces lésions régressent spontanément, l'autre moitié pouvant évoluer vers une lésion de haut grade puis un cancer. Il en résulte deux options possibles pour la prise en charge des patientes avec frottis de bas grade (LSIL) : soit cytologie de contrôle, soit colposcopie (tableau III).

En cas de frottis de contrôle négatif au bout de 3 ou 4 mois, il est conseillé de faire un autre contrôle au bout de 6 mois et 1 an avant de revenir à la cytologie de routine. Tout frottis anormal doit bien sûr conduire à la réalisation d'une colposcopie.

Tableau III - Conduite diagnostique devant un frottis LSIL.



N.B. : la conférence de Bethesda 2001 recommande, en cas de frottis LSIL, une colposcopie plutôt qu'un frottis de contrôle en raison du risque de perte de vue des patientes à suivre par cytologie.

Après un premier frottis évoquant une lésion de bas grade, une colposcopie satisfaisante et normale permet un contrôle de frottis au bout d'un an. Si la colposcopie est anormale et satisfaisante (zone de transformation entièrement visible et accessible à la pince à biopsie), une ou des biopsies doivent être réalisées. En cas de colposcopie non satisfaisante, un contrôle de cette colposcopie doit être envisagé après estrogène (en l'absence de contre-indication) pour tenter d'observer toute la zone de transformation et ses anomalies éventuelles. Il arrive aussi qu'une colposcopie ne soit pas satisfaisante en raison d'une inflammation importante (infection cervico-vaginale avec ou sans macération). Un traitement approprié est indispensable avec contrôle colposcopique après la fin de ce traitement.

En ce qui concerne le choix de l'estrogène, il faut préférer un estrogène d'action rapide (si possible Éthinyl-œstradiol à raison d'un demi-comprimé par jour

pendant 10 jours) pour obtenir un bon résultat sur la muqueuse cervicale. L'estrogénothérapie redonne du relief aux papilles de l'épithélium cylindrique ainsi qu'une charge en glycogène aux cellules de l'épithélium pavimenteux et permet une visualisation de la ligne de jonction (JPC). L'examen de la zone de transformation après application d'acide acétique et de Lugol en est donc facilité. Cet artifice permet souvent de conclure à une colposcopie normale et à un frottis dont les cellules étaient simplement perturbées par une insuffisance estrogénique. Ce traitement préparateur s'avère nécessaire en période de ménopause et de préménopause, mais assez souvent aussi chez des patientes plus jeunes.

Une colposcopie normalisée après estrogène peut être contrôlée par un frottis un an après. Une colposcopie après estrogène satisfaisante et anormale doit conduire à une biopsie.

Mais cette deuxième colposcopie, réalisée après estrogène, peut elle aussi s'avérer non satisfaisante en raison d'une ligne de jonction haut située dans l'endocol et d'une zone de transformation imparfaitement visible, nécessitant la réalisation d'autres examens : soit curetage de l'endocol, soit recherche d'HPV oncogènes couplée à un nouveau frottis. Après curetage normal, un frottis peut être réalisé au bout d'un an. Après curetage anormal, une conisation diagnostique est indiquée. Si l'on choisit de faire une recherche d'HPV et un nouveau frottis, une conisation diagnostique n'est indiquée qu'en cas de positivité de ces deux examens. Si au moins l'un de ces deux examens est normal, le frottis peut être renouvelé au bout d'un an.

Les frottis évoquant une lésion de haut grade (HSIL), rares, représentent 0,45 % de tous les frottis. Étant donné le fort taux de lésions de haut grade retrouvées histologiquement dans ce groupe (75 % de CIN 2 et 3 et 1 à 2 % de cancers), leur prise en charge nécessite toujours une colposcopie (avec biopsie toutes les fois qu'elle est indiquée). Par ailleurs, les perturbations cytologiques dues à l'insuffisance estrogénique et interprétées comme un frottis de haut grade sont une cause d'erreur très fréquente aux alentours de la ménopause et expliquent en partie le taux de frottis faussement positifs et de conisations sans lésion retrouvée (25 % environ). Après frottis de haut grade, toute colposcopie non satisfaisante doit donc absolument être contrôlée après estrogénothérapie (en l'absence de contre-indication) ou après traitement anti-infectieux selon le cas. Si cette nouvelle colposcopie après estrogène s'avère encore non satisfaisante à cause d'une zone de transformation haut située dans l'endocol et non entièrement visible ou non accessible à une pince à biopsie, une conisation diagnostique est indispensable.

N.B. : la conférence de Bethesda 2001 recommande, pour les patientes chez qui l'on ne retrouve qu'une lésion de bas grade (CIN 1) après un frottis de haut grade (HSIL), une revue complète de leur bilan cytologique, colposcopique et histologique.

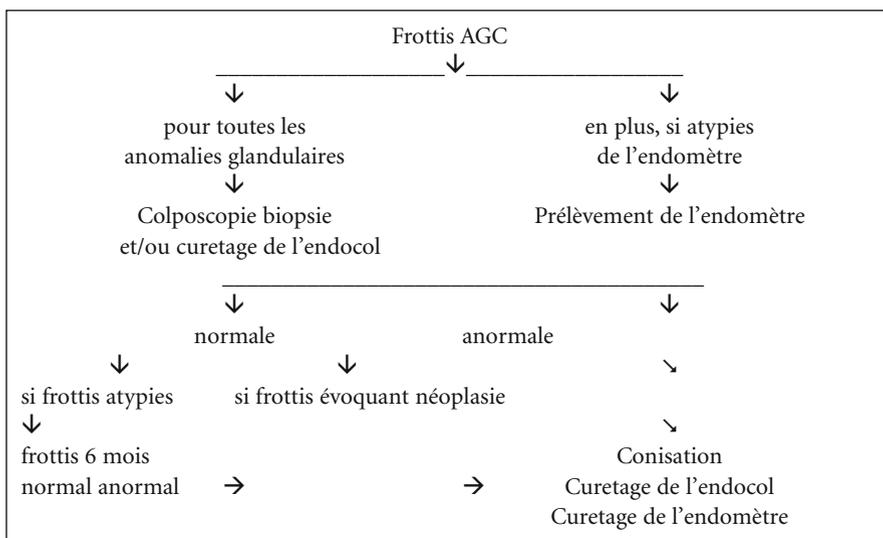
Les frottis évoquant une anomalie glandulaire (AGUS selon le système Bethesda 1991 et AGC selon le système Bethesda 2001) regroupent maintenant cinq catégories (tableau IV). Pour cette classe de frottis, 30 % des cas correspondent histologiquement soit à d'authentiques lésions glandulaires (adénocarcinomes *in situ*, adénocarcinomes du col ou de l'endomètre) soit à des lésions malpighiennes de

haut grade. Ces dernières lésions sont les plus fréquemment rencontrées. Toutes les anomalies cytologiques glandulaires doivent donc être contrôlées par colposcopie, biopsie et/ou curetage de l'endocol (tableau V). En outre, si l'anomalie cytologique glandulaire évoque une atypie de l'endomètre, un prélèvement endométrial doit être réalisé. La recherche d'HPV oncogènes n'est pas recommandée par l'Anaes en 2002.

Tableau IV - Anomalies cytologiques glandulaires (AGC système Bethesda 2001).

Atypies glandulaires	Endocervicales, endométriales, ou sans précision
Atypies glandulaires ou endocervicales	Évoquant une néoplasie
Adénocarcinome endocervical <i>in situ</i>	
Adénocarcinomes	Endocervical, endométrial, extra-utérin, ou sans précision
Autres néoplasies malignes	

Tableau V - Conduite à tenir diagnostique après frottis évoquant des anomalies glandulaires (AGC).



Une colposcopie anormale doit conduire à la réalisation d'une conisation, d'un curetage de l'endocol et d'un curetage de l'endomètre. En cas de colposcopie normale, et si l'anomalie cytologique initiale était une atypie simple, un contrôle de frottis doit être réalisé six mois plus tard. Si ce frottis de contrôle est à nouveau

anormal, une conisation diagnostique avec curetage de l'endomètre doit être réalisée. Mais si l'anomalie glandulaire initiale était une atypie évoquant une néoplasie ou de type adénocarcinome (*in situ*, endocervical, endométrial ou d'origine non précisée), une conisation diagnostique avec curetage endocervical et de l'endomètre est conseillée.

N.B. : la conférence de Bethesda 2001 recommande une colposcopie avec prélèvement endocervical dans toutes les catégories d'anomalies glandulaires à l'exception des frottis avec atypies de l'endomètre à évaluer par prélèvement endométrial. Le suivi cytologique des femmes avec diagnostic cytologique d'anomalies glandulaires est inacceptable.

Situations particulières

Chez la femme enceinte, une anomalie cytologique doit être contrôlée par colposcopie et biopsie avec contrôle cytologique et colposcopique vers le 6^e ou le 7^e mois de grossesse. En cas de lésion de haut grade diagnostiquée pendant la grossesse, il faut éviter le plus possible la réalisation d'une conisation à cette période en raison du risque de complications cervicales, maternelles et foetales. Le choix thérapeutique se fera donc après un nouveau bilan cytologique et colposcopique effectué entre six semaines et six mois après l'accouchement. Seul le doute ou la certitude d'une lésion invasive (situation exceptionnelle) peut justifier une conisation pendant la grossesse.

Après la ménopause, une colposcopie est recommandée après préparation estrogénique de quelques jours (en l'absence de contre-indication). Si cette colposcopie n'est pas satisfaisante en raison d'une sténose de l'orifice externe ou d'une zone de transformation non visible, une conisation diagnostique doit être réalisée.

N.B. : si la colposcopie au contraire est satisfaisante et normale, l'anomalie cytologique est probablement due à une insuffisance en estrogène. Il est donc souhaitable d'envisager le prochain frottis après estrogénothérapie.

Pour les patientes séropositives pour le virus HIV, toute anomalie cytologique doit entraîner la réalisation d'une colposcopie. La recherche des HPV oncogènes n'est pas recommandée.

Conduite à tenir thérapeutique devant une lésion histologique du col dépistée après frottis anormal

En cas de lésion de bas grade (CIN 1), et si tous les examens sont concordants (frottis, colposcopie et biopsie), la décision thérapeutique est à prendre avec la patiente après information. Il peut s'agir d'un traitement par destruction (la préférence allant au laser) ou d'une surveillance par frottis et colposcopie tous les six mois pendant 18 mois. Si au cours de cette surveillance la lésion disparaît, un contrôle par frottis et colposcopie est recommandé au bout d'un an. Si au bout de 18 mois de surveillance la lésion est toujours là sans aggravation, un traitement

destructeur ou par exérèse est nécessaire. Si la lésion s'aggrave en lésion de haut grade, une exérèse est indispensable. S'il existe une discordance entre les examens du diagnostic de départ (frottis, colposcopie et biopsie), ou si la zone de transformation n'est pas entièrement visible, une exérèse est indiquée.

Les lésions de haut grade (CIN 2 et 3) doivent être traitées. Le choix de la méthode d'exérèse repose sur l'évaluation colposcopique (siège et étendue de la lésion et de la zone de transformation). La hauteur de la conisation doit être réduite au minimum (mais avec des limites saines) chez les nullipares et chez les femmes désireuses d'autres grossesses. Exceptionnellement, on peut choisir une méthode de destruction pour des lésions de faible étendue et entièrement exocervicales chez des femmes désireuses de grossesse.

En cas d'adénocarcinome *in situ* (AIS), le traitement par conisation peut être envisagé à condition que toutes les conditions suivantes soient remplies :

- patiente désireuse d'autres grossesses ;
- technique d'examen de la pièce avec coupes semi-sériées ;
- patiente acceptant et comprenant la nécessité d'un suivi régulier et rapproché (un an) avec frottis et curetage endocervical ;
- patiente informée du risque de rechutes et du peu de sensibilité des méthodes de surveillance.

Si ces conditions ne sont pas remplies, une hystérectomie simple est proposée ainsi qu'après obtention de la ou des grossesses désirées pour les patientes ayant eu une conisation. La résection à l'anse diathermique n'est pas un traitement efficace des AIS.

Ce qui reste à faire pour améliorer la prise en charge des patientes après frottis anormal

La diminution du nombre des cancers invasifs du col utérin et de leur morbidité nécessite une meilleure participation des patientes au dépistage de ce cancer. Pour ce faire, il est souhaitable d'organiser ce dépistage à l'échelon national, mais la prise en charge après frottis anormal, insuffisante pour 13 à 48 % des patientes (5) doit aussi être améliorée. Les points à améliorer dans ce domaine concernent la cytologie et la colposcopie, mais aussi les indications des différents examens complémentaires.

Les recommandations sur la conduite à tenir en fonction des anomalies cytologiques représentent une étape importante, mais il appartient aux cytologistes de veiller à uniformiser leurs comptes rendus selon le système Bethesda afin de permettre aux gynécologues et aux médecins généralistes de poser leurs indications et de repérer les anomalies mineures jusque-là considérées comme normales.

Pour la colposcopie, contrairement à la cytologie qui a déjà organisé un contrôle de qualité, les standards minima de qualité ne sont pas encore établis, car cet examen présente certaines difficultés qui lui sont propres (tableaux nombreux et difficiles à interpréter, manque de terminologie commune et insuffisance fréquente d'entraînement des médecins).

Tout d'abord, l'examen colposcopique ne se prête pas à l'observation par plusieurs médecins, en dehors d'un système d'imagerie médicale lourd et réservé à des structures hospitalières ou très spécialisées. Donc, il existe à l'heure actuelle trop peu d'études concernant la fiabilité d'un examen colposcopique et l'évaluation qui lui fait suite pour définir un minimum exigible par tous. Ces études comparent la variabilité intra- ou interobservateur. La variabilité intra-observateur s'étudie par le résultat d'une certaine série d'images visualisées par le même observateur à plusieurs semaines de distance ou par la corrélation pour une même patiente des examens de cytologie, de colposcopie, d'histologie et de conisation, à condition que tous ces examens soient faits. La variabilité interobservateur s'étudie par l'observation d'une même série d'images colposcopiques proposée à des observateurs différents. Cette variabilité (ou discordance) est importante, non seulement pour l'évaluation colposcopique de la gravité d'une lésion, mais aussi pour la reconnaissance de la situation de la ligne de jonction (JPC) et de la zone de transformation dont on sait qu'elle conditionne la gravité de la lésion et l'efficacité du traitement. Pour améliorer la fiabilité dans ce domaine, il faut donc augmenter la capacité à reconnaître les signes colposcopiques (et leur localisation) et à établir un compte rendu induisant une prise en charge adaptée de chaque patiente.

La mise au point d'un standard minimum de qualité pour l'examen colposcopique doit donc tenir compte de la capacité à observer les signes de gravité et à établir la topographie de la zone de transformation et de la lésion éventuelle. L'aptitude des médecins à repérer la topographie de la zone de transformation et ses limites ainsi que les anomalies de la lésion éventuelle est très variable et fonction de l'expérience et du volume d'images régulièrement visualisées. Le développement des enseignements de colposcopie dans les années 80-90 a permis à la plupart des médecins en France de suivre une formation initiale de qualité, mais l'entraînement régulier, consistant à regarder des images de colposcopie et à définir une conduite correcte, manque encore pour beaucoup. Outre le programme de formation initiale à préciser, il faut donc définir les bases de cet entraînement (formation médicale continue).

Le but de la colposcopie est de définir une prise en charge adaptée. Elle nécessite donc un compte rendu avec description sémiologique des images à positionner sur un schéma, topographie des lésions et enfin regroupement de ces signes en tableaux importants. Mais, il n'existe à l'heure actuelle aucune classification commune et reproductible prenant en compte les colposcopies non significatives à refaire après traitement, les tableaux difficiles à interpréter et à classer tels que la métaplasie immature sous ses différents aspects et la situation de la ligne de jonction. La Fédération internationale de colposcopie (IFCPC) vient à ce sujet de définir trois possibilités : zone de transformation bien vue, ou avec extension endocervicale, ou endocervicale non visible (6) dans le but de comparer l'efficacité des traitements par exérèse en fonction du siège des lésions. Il serait souhaitable, dans le but d'une assurance de qualité, de créer une terminologie commune tenant compte à la fois du tableau pathologique et de la situation de la zone de jonction et débouchant sur des indications précises (colposcopie non significative à refaire, aspects

bénins ne nécessitant pas d'examen complémentaire ou au contraire avec signes de gravité des dysplasies ou évoquant un cancer).

Par ailleurs, pour améliorer la prise en charge après frottis anormal, il faut s'assurer que chaque patiente est informée du résultat de son frottis (et qu'il existe une trace de cette information dans son dossier), et d'un contrôle de suivi en cas d'examens à refaire, en sachant que certaines indications sont plus responsables que d'autres de patientes « perdues de vue » (contrôle de frottis plutôt que colposcopie et surveillance plutôt que traitement).

Enfin, en plus des améliorations concernant la cytologie et la colposcopie, la recherche sur les Papillomavirus et les examens complémentaires qui en découlent devrait faire évoluer les indications dans les cas difficiles (c'est-à-dire les discordances et les suivis post-thérapeutiques).

En France, le dépistage du cancer du col est efficace mais encore insuffisant. La détection des HPV marque un tournant dans ce dépistage longtemps restreint au frottis et à la colposcopie.

Certaines améliorations sont à prévoir : organiser le dépistage à l'échelon national et l'évaluer en permanence, généraliser le système Bethesda, mettre au point une terminologie commune et un contrôle de qualité pour la colposcopie et enfin faire évoluer les indications des examens en fonction de l'état de la recherche sur les Papillomavirus.

Références

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé (1998) Recommandations pour la Pratique Clinique. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Anaes Paris
2. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé (2002) Recommandations pour la Pratique Clinique. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Anaes Paris
3. Anaes (2002) Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. *Réalités en gynécologie-obstétrique* 88: 5-14
4. Baldauf JJ, Barrasso R, Benmoura D *et al.* (2000) Recommandations pour la pratique de la colposcopie. *Gynecol Obstet Fertil* 28: 667-71
5. Baldauf JJ, Ritter J, Schaffer P (2004) Organisation du dépistage en France : des insuffisances constatées aux améliorations souhaitables. In : Descamps Ph, Baldauf JJ, Bonnier P *Dépistage des cancers gynécologiques et mammaires*. Masson, Paris, p. 59
6. Walker P, Dexeus S, De Palo G *et al.* (2003) International terminology of colposcopy: An update report from the international federation for cervical pathology and colposcopy. *Am J Coll Obstet Gynecol* 101: 175-7

Dépistage du cancer du col, place de la colposcopie

C. Quereux, J.-C. Boulanger, J.-P. Bory et J. Gondry

La colposcopie a pour objectif d'identifier la zone de transformation et de repérer dans cette zone l'existence éventuelle d'une lésion dont le degré de sévérité sera apprécié grâce aux signes colposcopiques apparus sous acide acétique (AA) et Lugol. A-t-elle une place en dépistage de masse et quelle est sa rentabilité dans la démarche diagnostique d'une lésion cervicale ?

Performances et limites de la colposcopie (1, 2, 3)

Sa sensibilité est excellente, la plupart des anomalies sont en effet repérées quand la zone de jonction est visible, dans 73 à 100 % des cas dans la littérature : Ang 73 %, Baldauf 98 %, Higgins, Massad 100 % (1).

Le problème réside dans sa médiocre spécificité, inférieure à 50 % avec des faux-négatifs – elle ne reconnaît pas toujours la sévérité de la lésion – et des faux-positifs générateurs d'angoisse et d'un surcroît d'examen ou d'agression.

Il existe en effet une importante variabilité intra-observateur : la reproductibilité d'interprétation d'un même observateur pour un même col à deux examens est variable. L'étude d'Hopman (4) a estimé la variabilité de l'impression colposcopique par le test du Kappa qui permet de mesurer l'intérêt de la concordance et qui est d'autant plus élevée qu'elle est proche de 1. Dans cette étude elle est de 0,54 (moyenne).

La variabilité interobservateur est encore plus grande : la reproductibilité d'interprétation par des observateurs différents pour un même col est de 0,41 (moyenne) puis de 0,33 (faible) trois mois plus tard.

L'étude de Sellors (5) s'est intéressée à la reconnaissance de colpophotographies chez trois colposcopistes confirmés à propos de 50 cas cliniques de tous diagnostics. Quand la jonction est vue, la variabilité intra-observateur est de 0,7 à 0,9 (bonne à excellente), mais la variabilité interobservateur est nettement moins favorable (0,37 à 0,79). Si on demande d'apprécier la surface de la zone de transformation

atypique, la variabilité est mauvaise : 0,26 à 0,58 en intra-observateur et de 0,13 à 0,41 en interobservateur.

Higgins (6) a comparé devant un frottis anormal ($n = 188$) une évaluation ultérieure par frottis répété, colposcopie, biopsie ou électroréssection à l'anse. La comparaison impression colposcopique-histologie a un kappa de 0,09! Il n'est guère rassurant de savoir que lorsque l'impression colposcopique est en faveur d'un col normal ou d'un bas grade, il y a 20 % environ de haut grade.

La concordance entre biopsie sous colposcopie et le résultat de la conisation n'est concordante dans les hauts grades que dans 70 % des cas environ. Pour Tritz (7), 52 % des discordances cytohistologiques sont liées à une erreur du site de prélèvement sous colposcopie. Dans l'étude ALTS (8) portant sur 3488 femmes, la biopsie dirigée n'est pas performante pour évaluer avec précision la lésion. Ainsi, après frottis de bas grade ou ASCUS, 6,8 % des CIN 3 identifiés sur ERAD avaient été étiquetés bas grade après colposcopie et biopsie.

Par contre, la colposcopie repère les hauts grades avec 71 à 98 % d'identification, sauf quand la jonction n'est pas vue. Il est essentiel de rappeler que la colposcopie n'a de valeur probante que si la zone de jonction a été vue. La concordance biopsie-conisation est de 82 % si la jonction est bien vue, elle n'est plus que de 66 % si elle est mal vue. La sous-évaluation lésionnelle est rare si la jonction est bien vue (inférieure à 10 %), elle est fréquente dans le cas contraire, 20 % environ (1).

En résumé, la sensibilité de la colposcopie à différencier un col normal d'un col anormal, est bonne, proche de 95 %, mais la capacité à porter un diagnostic lésionnel précis (spécificité) est médiocre, proche de 50 % (2). Il y a de nombreuses causes à une évaluation faussement positive : l'inflammation, la leucoplasie, la métaplasie en particulier immature, les ulcérations et les érosions. Certaines circonstances comme la grossesse, une virose HPV ou une séropositivité HIV peuvent majorer la sévérité d'un tableau colposcopique. À l'inverse, la situation endocervicale de la jonction, fréquente à la ménopause et chez l'adolescente, peut minorer l'aspect lésionnel.

Enfin, il n'est pas douteux que la performance de la colposcopie est opérateur-dépendant ; on sait ainsi que la probabilité de trouver une lésion invasive sur pièce d'électroréssection est de 0,6 % si l'observateur pratique plus de 200 colposcopies à l'année, alors qu'elle est de 2 % si le colposcopiste effectue 20 colposcopies seulement par an (1).

Tous ces éléments sont autant de limites à l'utilisation du colposcope en dépistage.

Alternatives à la colposcopie en dépistage? ⁽⁹⁾

Pour être efficace, en touchant la plus grande partie de la population féminine ciblée, une technique de dépistage du cancer du col doit pouvoir être effectuée par un grand nombre de praticiens, en particulier les médecins de famille, et être simple et rapide à effectuer sans nécessiter ni formation approfondie ni lourd investissement. Il est clair que la colposcopie ne peut répondre à ces différents critères.

À la recherche d'une méthode d'exploration plus simple que la colposcopie, Van Le (10) s'est penché sur l'intérêt de l'examen cervical à l'œil nu, après application d'acide acétique chez les femmes présentant un frottis normal. L'apparition d'une zone blanche entraînait une colposcopie de contrôle. La trop faible spécificité de cet examen l'a fait écarter des moyens de dépistage envisageables.

La cervicographie

C'est Staffl (11) qui le premier en 1981 a proposé la cervicographie, accessible à tout praticien et présentant certaines qualités de la colposcopie sans les inconvénients précités : investissement en matériel modéré, rapidité de l'examen, pas de formation particulière nécessaire. La technique consiste à prendre deux clichés du col utérin 30 secondes après deux applications d'acide acétique à 2 % à l'aide d'un cervicoscope (*National Testing Laboratories*, États-Unis). C'est un appareil photographique 35 mm spécifique à focale fixe et la mise au point se fait en avançant ou en reculant l'appareil mais le risque de flou est limité du fait d'une bonne profondeur de champ ; un flash annulaire est situé en bout d'objectif. Les films sont développés dans un laboratoire spécialisé et des experts en colposcopie interprètent les images projetées sur un écran, jusqu'à 60 cervicogrammes à l'heure. Le coût de l'examen est compris entre 20 et 50 \$ aux États-Unis soit moins qu'une colposcopie dans ce pays.

Il existe quatre types de résultats possibles :

- négatif avec trois variantes : pas de lésion visible et jonction visible, pas de lésion visible et jonction partiellement visible, pas de lésion visible et jonction non visible ;
- atypique du fait de lésions condylomateuses en dehors de la zone de transformation, de métaplasie immature ou d'altérations modérées atypiques ;
- positif avec lésions mineures, majeures ou évoquant un cancer ;
- ininterprétable pour des raisons techniques, mauvaise exposition ou mucus masquant le col.

Résultats et critiques (9)

La cervicographie permet de détecter davantage de lésions cervicales mineures que la cytologie mais sa sensibilité est moins bonne que la cytologie pour les hauts grades, en particulier chez les patientes âgées, du fait de l'ascension de la zone de jonction. Le taux d'examens ininterprétables est élevé, de 4 à 28 % dans la littérature, auquel il faut ajouter une faible valeur prédictive positive. Cet examen ne peut donc pas être utilisé en dépistage de masse.

Autres méthodes (9)

La spéculoscopie repose sur le principe d'une réflexion de la lumière fluorescente proportionnelle à l'intensité de la kératinisation et au rapport nucléo-

cytoplasmique des cellules pavimenteuses cervicales. Elle n'est performante que couplée au frottis.

Le polaroprobe est une technique opto-électrique qui repose sur l'utilisation d'impulsions électriques de faible voltage et d'impulsions lumineuses de fréquence variable. La sensibilité paraît très bonne pour le cancer invasif et le haut grade.

Ces méthodes ne sont aucunement validées à ce jour en dépistage de masse et nécessitent des travaux complémentaires.

Place de la colposcopie en dépistage

Elle n'a aucune place dans le dépistage de masse du cancer du col. Examen long, nécessitant un apprentissage prolongé et un matériel onéreux, il est sujet à une grande variabilité inter- et intra-observateur pour le diagnostic. Il détecte trop d'anomalies ce qui conduit à un surcroît de biopsies et d'inquiétude pour la patiente. La colposcopie a été abandonnée comme méthode de dépistage en première intention du fait des sous et sur-diagnosics et du stress engendré chez les femmes (1, 2, 9).

Néanmoins, la colposcopie reste indispensable dans la prise en charge d'un frottis anormal et globalement performante si le clinicien s'astreint à décrire précisément l'emplacement de la zone de jonction, la topographie des lésions et les signes de gravité. Il faut cependant savoir qu'elle peut se révéler normale devant l'exploration d'un frottis anormal, dans 9 à 23 % des cas selon les études et ce pour différentes raisons : faux positifs de la cytologie, disparition du CIN, faux-négatifs de la colposcopie ou de l'histologie.

Les signes péjoratifs en colposcopie

Les signes péjoratifs peuvent venir des images élémentaires, et surtout du tableau colposcopique constitué par l'association des images, et enfin de critères topographiques.

Les images élémentaires de gravité (12)

Zones blanches

Les zones blanches les plus inquiétantes ne sont pas les leucoplasies visibles sans préparation. Certes, elles avaient autrefois mauvaise réputation car parfois associées à un cancer sous-jacent, si bien que l'on recommandait un frottis de la zone dénudée par le grattage de la plaque. C'est en fait bien banal.

Les zones acidophiles après application d'acide acétique à 3 % sont d'une extrême fréquence et il n'est guère de col, si l'on cherche bien, qui n'ait quelque part une petite zone acidophile témoin d'une réépithélisation un peu dystrophique de l'ancien territoire cylindrique. Selon la régularité de l'épithélium et de son épaisseur, on peut ne rien voir de l'assise – la zone sera blanche et homogène – ou au contraire les travées du chorion sont visibles, constituant la très banale image de mosaïque.

Quand la membrane basale ondule avec montée d'axes vasculaires vers la surface, une ponctuation vasculaire se dessine (base). L'anomalie peut enfin intéresser les orifices glandulaires dessinant des images en cerne, en rond ou en goutte. Tous ces dessins anatomiques ne sont pas en eux-mêmes inquiétants et peuvent parfaitement correspondre à une histologie de métaplasie, de cervicite ou de CIN.

Trois types d'images sont péjoratifs :

- l'intensité du blanchiment, inégale d'un endroit à un autre, symptôme qui ne peut être jugé que si on a appliqué à plusieurs reprises de l'acide acétique (AA) en tamponnant et que l'on a patienté suffisamment pour bénéficier du maximum d'intensité des anomalies;
- le groupement de différentes images colposcopiques, mosaïque et base par exemple (fig. 1);
- la forme des orifices étirés, allongés ou en fente et leur situation à distance de la zone de jonction.



Fig. 1 - CIN 3 association des images colposcopiques.

Zones rouges congestives

Une zone rouge sans préparation est sans valeur mais quand l'acide acétique a montré que ce n'était pas un ectropion et qu'elle blanchit alors progressivement, c'est le témoin probable d'un CIN (figs. 2 et 3). Elle est en elle-même plus inquiétante, si elle persiste au sein de zones devenues acidophiles. Cette zone rouge est soit le témoin d'une congestion, soit liée à la disparition (destruction) de la muqueuse malphigienne de revêtement (érosion).

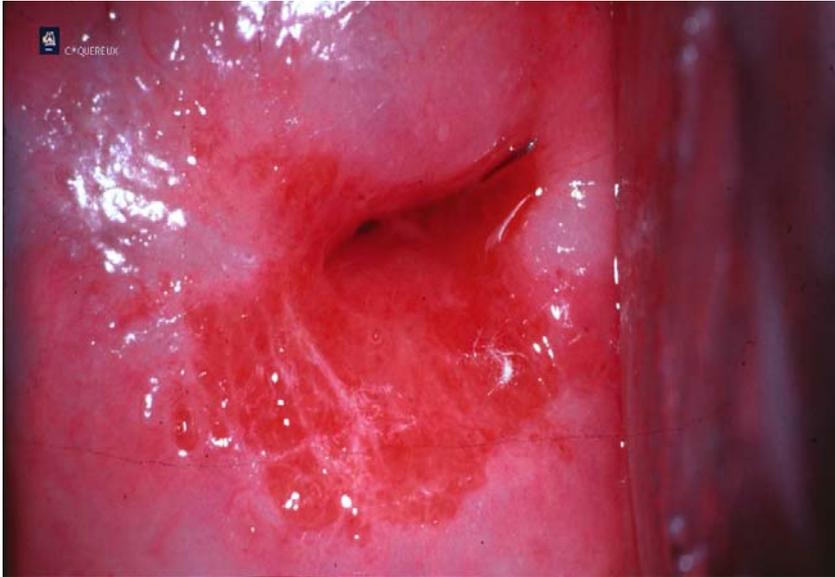


Fig. 2 - CIN 3 zone rouge sans préparation...



Fig. 3 -... qui devient blanche avec orifices glandulaires et bord flou en AA.

Vascularisation

Son étude est intéressante, en particulier en lumière verte et des images de gros vaisseaux s'interrompant brutalement ou en tire-bouchon sont plutôt le témoin d'un processus destructif (fig. 4).

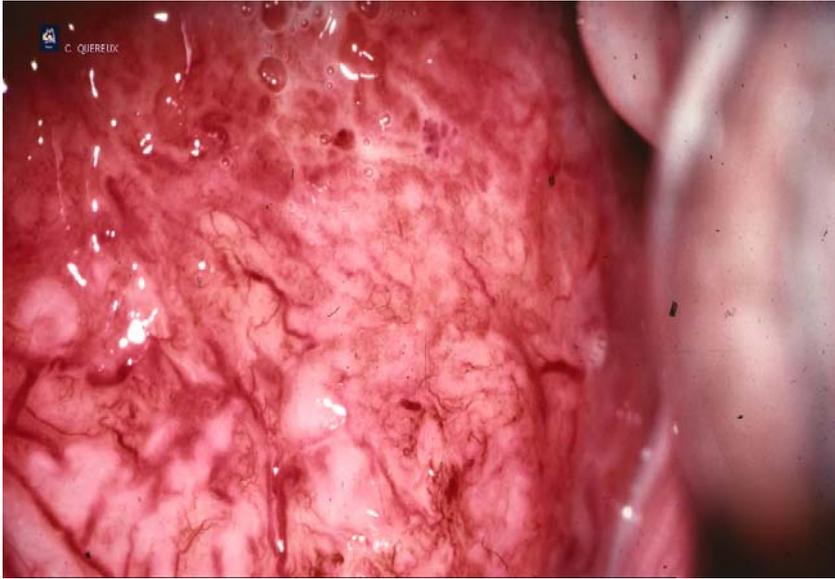


Fig. 4 - Cancer invasif. Vascularisation irrégulière en calibre et en trajet.

Le Lugol

Il aide à mieux apprécier les bords de la zone acidophile; Très net, en coup de hache il est plus rassurant que s'il est flou. Il aide aussi à authentifier une probable virose que l'on sait associée à plus de 90 % au CIN.

Le tableau colposcopique (13)

La Société française de coloscopie et de pathologie cervico-vaginale a élaboré une classification tenant compte de la sémiologie élémentaire et elle a décrit deux grands tableaux colposcopiques :

- la transformation atypique de grade I qui correspond en acide acétique à une zone blanche à bords nets, Lugol négatif. C'est le témoin d'une réépithélisation anormale dystrophique;
- la transformation atypique de grade II qui regroupe tous les signes péjoratifs et s'associe à plus de 80 % avec un CIN de haut grade :
 - une zone rouge sans préparation qui persiste ou devient blanche sous acide acétique,
 - une vascularisation irrégulière,

- des zones blanches en rappelant la corrélation entre précocité, intensité, épaisseur du blanc et la gravité du CIN; les contours en sont généralement flous ce qui est également bien souligné par le Lugol,
- les orifices glandulaires siègent au sein même des zones blanches et à distance de la jonction avec des formes particulières en cerne, en fentes, en failles.

Coupez a décrit trois stades à la transformation atypique de grade II : a, b, c (12, 13). Sans rentrer dans le détail de leur description, sachons que plus le rouge l'emporte sur le blanc, plus la muqueuse devient tourmentée, plus les bords sont flous et plus la lésion est très probablement de grade élevé. Au maximum, on pourra au seul terme de l'examen colposcopique penser à une probable micro-invasion quand sont réunis un certain nombre de critères morphologiques :

- un tableau colposcopique sévère de grade II b ou c (figs. 5 et 6);
- une modification de couleur de type jaune orangée liée à une nécrose tissulaire avec imminence d'ulcération (fig. 7);
- une ulcération spontanée ou provoquée par le tamponnement;
- des modifications de relief : les zones rouges sont surélevées, parfois irrégulières de surface, en « chaîne de montagne »;
- une vascularisation atypique, chaotique, dans la répartition, dans le trajet – ponctuation vasculaire ou mosaïque irrégulières – et dans le calibre décrivant des images en épingle à cheveux, en tire-bouchon...
- une extension :
 - en surface : on admet qu'au-delà de 2 cm² le risque de rencontrer un micro-invasif est augmenté. L'atteinte des deux lèvres du col rend également compte de l'extension du processus;
 - vers le vagin (fig. 8);
 - surtout en endocervical : la pénétration dans l'endocol est sûrement le plus incertain des critères quant au caractère péjoratif. Quand on sait que la lésion la plus grave est presque toujours proche de la zone de jonction, on peut supposer que ce qui est vu sur l'exocol a un degré de gravité moindre mais l'endocol est d'exploration difficile à l'œil colposcopique qui se borne à estimer la hauteur de la jonction dans l'endocol. Il faut s'aider d'un matériel adapté, pince languette ou écarteur de Koogan. Globalement, 95 % des micro-invasifs sont de topographie endocervicale (15);
- une déformation de l'orifice externe, polyédrique, irrégulier du fait des déformations du stroma sous-jacent.



Fig. 5 - Cancer micro-invasif. TAG 2b. ; acidophilie, congestion, érosion.

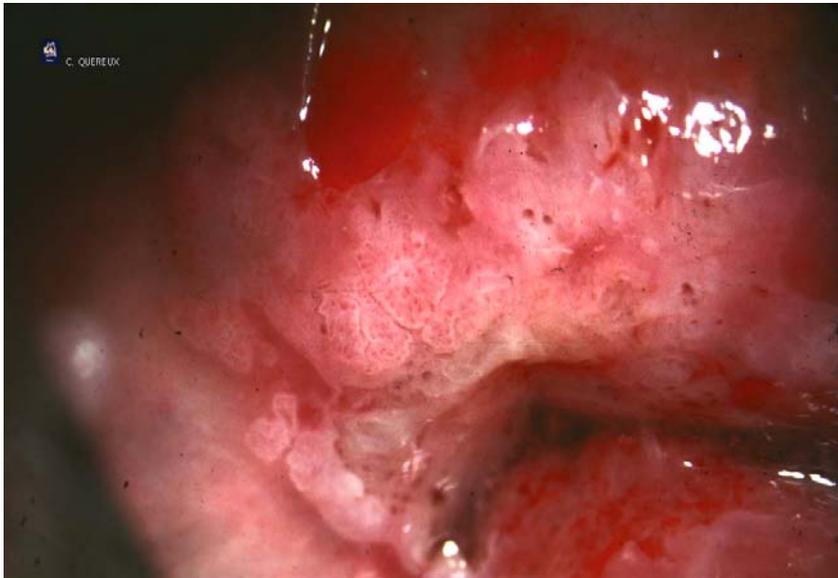


Fig. 6 - Cancer micro-invasif: acidophilie, érosions et irrégularité.

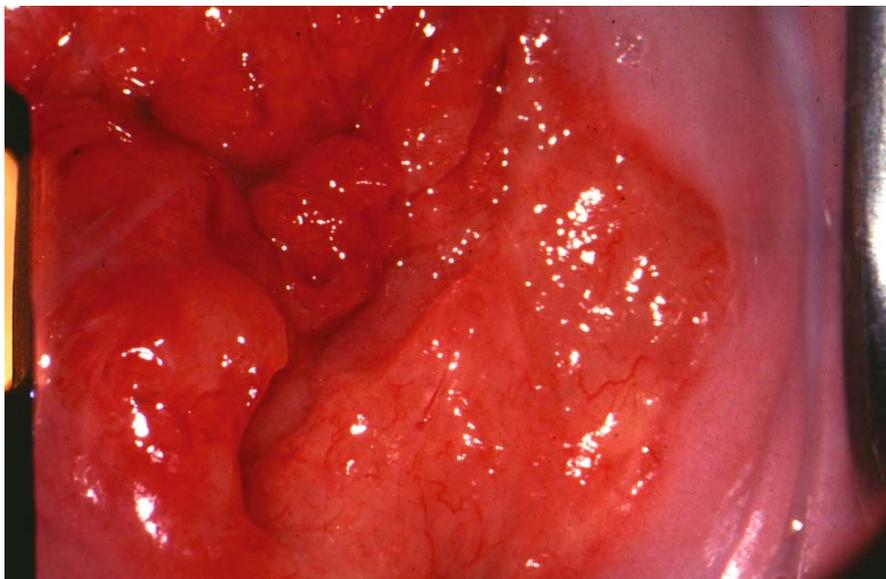


Fig. 7 - Cancer invasif : couleur jaune (nécrose) avec vaisseaux atypiques.

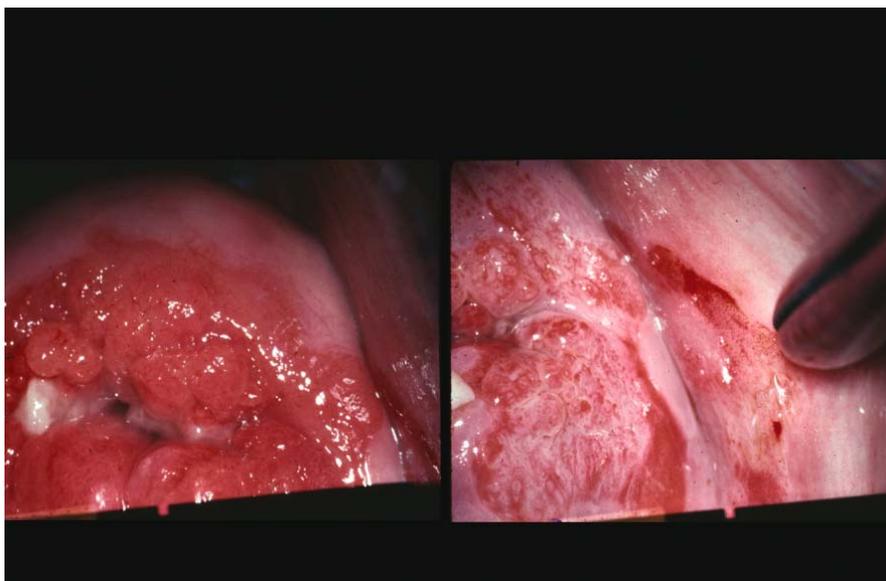


Fig. 8 - Cancer invasif : zone rouge irrégulière qui devient acidophile en AA, extension vaginale.

Parfois les anomalies visuelles sont telles que l'apport de la colposcopie n'est presque plus nécessaire (fig. 9).

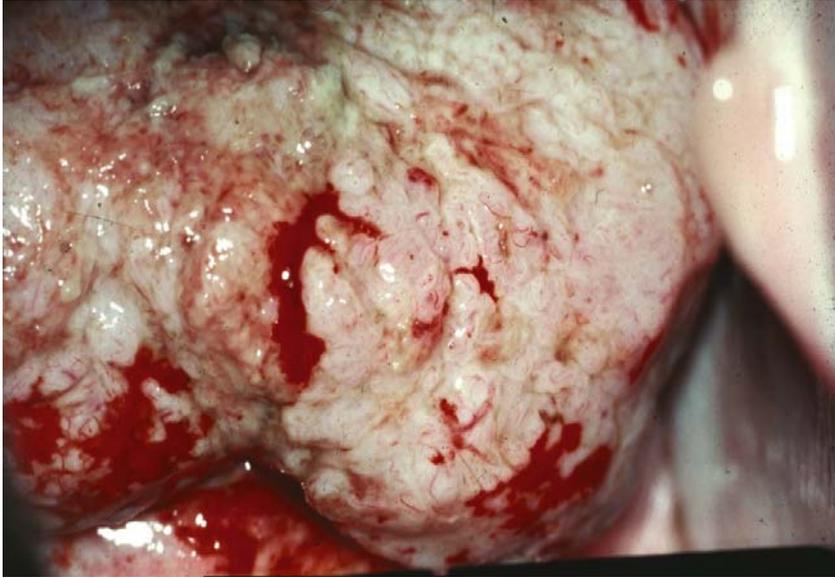


Fig. 9 - Cancer invasif évident.

Les difficultés diagnostiques des anomalies glandulaires

Si la colposcopie reconnaît une lésion malphigienne sans trop de difficultés quand la zone de jonction est vue, il n'en est pas de même des lésions glandulaires :

- elle peut ne rien voir du fait de la localisation endocervicale;
- il peut n'y avoir qu'un aspect de CIN, sous la forme d'une transformation atypique de grade II et c'est la pièce d'électroréssection qui identifiera la lésion glandulaire associée.

Quelques anomalies colposcopiques sont toutefois évocatrices de pathologie glandulaire :

- les vaisseaux irréguliers, en territoire glandulaire, autant en calibre qu'en distribution (Ostor);
- une réaction blanche des papilles cylindriques, souvent irrégulières en surface, isolées ou en plage et/ou en contact des lésions de CIN. Cette réaction papillaire est un bon signe : l'adénocarcinome *in situ* se présente parfois à l'œil comme un ectropion atypique constitué de papilles qui blanchissent irrégulièrement à l'acide acétique.

Conclusion

La colposcopie n'a pas sa place en dépistage du cancer du col et des états précurseurs du fait de sa médiocre spécificité. Elle est par contre indispensable en cas de frottis de dépistage anormal, pour localiser l'anomalie et permettre un prélèvement biopsique bien ciblé. Le diagnostic de haut grade ou de micro-invasion peut même être supputé mais le colposcopiste, quel que soit son entraînement, reste conscient que son diagnostic doit s'intégrer dans une démarche où l'histologie garde la place de choix.

Références

- 1 Marchetta J, Lopes P (2004) Performance diagnostique de la colposcopie. In: La colposcopie. Masson Paris p. 31-4
- 2 Monsonogo J (2004) Indication de la colposcopie. In: La colposcopie. Masson 35-6
- 3 Anaes (1998) Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. 89-100
- 4 Hopman EH, Voorhorst FJ, Kenemans P *et al.* (1995) Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol* 58: 206-9
- 5 Sellors JW, Niemien P, Vesterinen E *et al.* (1990) Observer variability in the scoring of colpophographs. *Obstet Gynecol* 76: 1006-8
- 6 Higgins RV, Hall JB, Mcgee JA *et al.* (1994) Appraisal of the modalities used to evaluate an initial abnormal smear. *Obstet Gynecol* 84: 174-8
- 7 Tritz DM, Weeks JA, Spires SE *et al.* (1995) Etiologies for non-correlating cervical cytologies and biopsies *Am J Clin Pathol* 103: 594-7
- 8 Stoler MH, Schiffman M (2001) Interobserver reproducibility of cervical cytology and histologie interpretations. *Jama* 285: 1500-5
- 9 Bergeron C, Baldauf JJ (2004) Place des méthodes de dépistage non cytologiques In: dépistage des cancers gynécologiques et mammaires. Masson, 45-58
- 10 Van Le L, Broerkhuizen F F, Janzer R *et al.* (1993) Acetic acid visualization of the cervix to detect cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 81: 293-5
- 11 Stafil A (1981) Cervicography : a new method for cervical cancer detection. *Am J Obstet Gynecol* 139: 815-25.
- 12 Coupez F, Carrera JM, Dexeus S (1974) Traité et atlas de colposcopie, Masson
- 13 Coupez F (1990) Initiation à la colposcopie. Masson
- 14 Boulanger JC, Gondry J, Sevestre H *et al.* (1993) Le cancer micro-invasif. In: Colposcopie et pathologie génitale. Arnette, 199-215
- 15 Boulanger JC (2004) Aspects colposcopiques des adénocarcinomes *in situ*. DIU colposcopie Nord Picardie Champagne, 123-9

Place du test HPV dans la surveillance postopératoire des lésions cervicales

J.-L. Mergui, Y. Benchimol et S.Uzan

L'origine virale du cancer épidermoïde du col utérin est actuellement bien démontrée. Il est également bien établi que l'apparition d'un cancer invasif fait suite au développement de lésions pré-cancéreuses (ou CIN). Celles-ci sont associées à la présence du virus HPV (*Human Papilloma Virus*). De nombreuses études épidémiologiques ont confirmé que le risque de développer un cancer du col était étroitement lié à la présence et surtout à la persistance d'HPV oncogène dit à haut risque (1, 2, 3). L'ADN de ces virus à haut risque est retrouvé dans la quasi-totalité (99,8 %) des cancers cervicaux épidermoïdes (4) et de façon variable dans les CIN en fonction de leur sévérité. Les génotypes les plus fréquents sont les types 16, 18, 31, 33 et 45.

Actuellement, le dépistage du cancer et des lésions pré-cancéreuses du col utérin se fait par le frottis cervico-vaginal, dont la sensibilité varie de 40 à 90 % (5). Il ne permet donc pas de déceler toutes ces lésions. Les faux-négatifs du frottis de dépistage sont souvent liés à des erreurs de prélèvement ou d'interprétation, d'où la nécessité d'une part de l'amélioration des techniques de prélèvement, de conservation et d'analyse (aujourd'hui optimisées par la technique dite de frottis en couche mince ou en suspension liquide), d'autre part de la répétition du test à un intervalle régulier compris entre deux et trois ans après trois tests initiaux négatifs.

Afin d'améliorer les performances du dépistage, du fait de l'étroite implication de l'HPV dans la survenue de lésions cancéreuses et pré-cancéreuses, la détection du génome du virus HPV a été proposée en association avec le frottis (dépistage primaire), ou de façon plus ciblée, en complément d'un frottis ASC-US (dépistage secondaire) pour triage des patientes porteuses d'un virus à haut risque susceptibles dès lors d'être adressées vers un bilan colposcopique.

Ce test est étudié depuis peu pour la surveillance des femmes traitées. Il est important de situer tous les cas de figure afin de mieux comprendre les enjeux du test HPV avant de l'intégrer dans la surveillance postopératoire des femmes traitées pour une lésion cervicale.

Les CIN de haut grade (dysplasies moyennes et sévères; CIN 2-3) du col utérin se traitent habituellement par excision (afin de connaître leur statut histologique précis : état des berges, présence ou non de foyers micro invasifs ou invasifs). Différentes techniques sont possibles, dont les plus fréquemment utilisées sont l'électroconisation à l'anse diathermique et la résection au bistouri froid ou au laser.

Les patientes traitées sont ensuite soumises à une surveillance attentive, car, statistiquement, le risque d'apparition d'un cancer cervical infiltrant est chez elles 5 fois plus élevé que dans la population générale.

Les modalités de cette surveillance ont été établies à partir des données de l'histoire naturelle des lésions cervicales une fois traitées (les recommandations de l'Anaes préconisent un contrôle colpo-cytologique après trois mois, puis un frottis de contrôle après six mois, et enfin une surveillance cytologique annuelle si tous les tests se sont révélés négatifs).

Le taux de lésion résiduelle est défini par le taux de lésions cervicales observées lors d'hystérectomies systématiques réalisées après conisation. Il est estimé entre 23 et 34 % (6).

Le taux de récurrence après traitement est défini par le taux de récurrence des lésions, détectées lors de la surveillance post-thérapeutique. Il est estimé entre 5 et 10 % à dix ans (7). La différence entre lésion résiduelle et récurrence est essentiellement dynamique et théorique : les premières surviennent dans les six à douze mois de la période postopératoire, les secondes après ce délai si tous les tests se sont révélés négatifs.

Facteurs de persistance

Certains facteurs peuvent influencer le taux de lésion résiduelle et/ou le taux de récurrence. C'est le cas, par exemple, de l'état des marges de résection. Le taux moyen des exérèses à marges positives est estimé entre 5 et 25 %. Le taux de récurrence est de 2 à 3 % lorsque l'exérèse semble complète avec des marges saines (8, 9). Il est de 25 à 50 % lorsque les berges ne le sont pas (10, 11). On constate également qu'environ un tiers des patientes qui présentent une récurrence avait une résection considérée initialement comme *in sano*. Mais dans nombre d'études, cette différence semble moins évidente. Ces discordances peuvent s'expliquer par la difficulté d'interprétation des marges de la pièce de résection, liées aux remaniements tissulaires thermiques provoqués par le courant électrique (dans le cas des résections électriques ou laser).

Elles peuvent aussi s'expliquer par la coagulation souvent effectuée sur la base du cratère pour compléter l'hémostase, pouvant alors compléter la destruction d'une éventuelle lésion incomplètement réséquée.

Les autres facteurs de risque de lésion résiduelle ou de récurrence sont l'existence de formes multifocales, un examen histologique inadéquat de la pièce opératoire, la sévérité des lésions, l'âge élevé des patientes, un état immunitaire déficient (soit iatrogène chez les patientes soumises à des thérapeutiques immunosuppressives, soit viro-induit dans le cas du HIV), ou éventuellement pour certains une

« ré-infection par l'HPV » soit par foyer satellite situé en dehors de la zone de transformation, soit éventuellement par nouvelle contamination d'origine sexuelle.

Ces facteurs ne sont qu'inconstamment retrouvés dans la littérature.

Le fait que le taux de lésion résiduelle soit supérieur au taux de récurrence peut s'expliquer de plusieurs manières, d'autant plus que les modalités de surveillance varient selon les études. Une partie des lésions résiduelles échappe certainement aux moyens de dépistage des récurrences (le mode de cicatrisation pouvant entraîner le recouvrement d'un fond de glande). Par ailleurs, une partie des lésions résiduelles involue sans entraîner de récurrence grâce aux réactions immunitaires postopératoires et à l'histoire naturelle de ces lésions qui régresseraient peut-être davantage après traitement. Ainsi, une forte proportion des lésions résiduelles pourrait régresser plus ou moins rapidement, alors qu'une récurrence peut être décelée plus ou moins tardivement.

Méthodes de surveillance

Les méthodes actuelles de surveillance sont les mêmes que celles utilisées pour le dépistage, alors que la situation est différente puisque la population traitée doit être considérée comme à plus haut risque. De plus, ces méthodes paraissent moins performantes en postopératoire. En effet, les frottis effectués après conisation semblent avoir une sensibilité et une spécificité moins élevées que lors du dépistage (5). Ceci peut s'expliquer par la petite taille des lésions résiduelles, par les difficultés de prélèvement liées aux modifications anatomiques postopératoires (sténose) et par la fréquence d'anomalies inflammatoires qui accompagnent le processus de réparation.

De même, les colposcopies effectuées après conisation semblent être moins performantes. Leur interprétation est rendue difficile par :

- la modification des reliefs anatomiques ;
- la difficulté à appréhender le niveau de la zone de jonction squamo-cylindrique ;
- la présence de phénomènes de réépithélialisation métaplasiques, faussement inquiétants.

D'autant plus qu'il s'agit d'une patiente âgée, d'une résection profonde ou ayant nécessité une coagulation per-opératoire complémentaire.

L'apport du curetage endocervical semble également peu contributif dans la mesure où sa négativité ne permet pas d'être rassurée. Quant au rôle de la micro-colposcopie utile dans la détection de lésions endocervicales, il peut être limité par l'accessibilité de l'endocol chez des patientes opérées dont le canal endocervical semble trop étroit pour introduire l'endoscope de 4 mm.

Tenant compte de ces différentes notions, en France, les recommandations actuelles de surveillance reposent sur un premier contrôle entre 3 et 6 mois. Cette surveillance devrait associer la colposcopie au frottis cervico-vaginal avec des biopsies dirigées et/ou un curetage endocervical selon l'aspect colposcopique et la situation de la jonction squamo-cylindrique. Lorsque ces examens sont normaux, ils doivent être répétés dans un délai de six mois à un an, avant d'envisager une

surveillance cytologique annuelle (12). Mais le taux élevé de faux-négatifs de cette surveillance pourrait retarder le diagnostic de lésions persistantes et/ou de récidives.

L'utilisation de nouvelles techniques d'identification du génome viral par la biologie moléculaire permet la détection d'ADN viral oncogène avec une sensibilité proche de 100 % dans les lésions de haut grade (les deux techniques actuellement considérées comme de référence pour la pratique de routine sont la PCR et l'Hybrid Capture® 2 de Digene Corporation).

L'introduction de cet examen pourrait-elle remplacer les autres examens moins performants ou s'y associer afin d'améliorer leur sensibilité et spécificité, pourrait-elle alléger la surveillance et diminuer ainsi son coût tant financier qu'humain et éviter la survenue d'une lésion néoplasique d'autant plus « injuste » que le traitement d'un précurseur avait pour but d'éviter précisément la survenue de cette évolution ?

Pour répondre à ces questions, nous avons essayé de faire une mise au point sur l'apport du typage viral dans la surveillance postopératoire avec les données récentes de la littérature.

Place du typage viral

Plusieurs auteurs ont démontré la nette diminution du portage viral après le traitement de lésions cervicales. Kucera *et al.* ont étudié l'évolution du portage viral après conisation chez 119 patientes toutes porteuses d'HPV oncogène et d'une dysplasie cervicale. À douze mois du traitement, seules 6 % des patientes sont restées porteuses de l'HPV (13). Pour Nobbenhuis, dans la population générale, la *clearance* virale précéderait de trois mois la disparition des anomalies cytologiques et serait le témoin de l'évolution vers la guérison histologique (14).

Certains auteurs ont comparé la valeur pronostique du portage viral en post-conisation à celle de l'état des marges de résection vis-à-vis du risque de présence d'une lésion résiduelle.

Jain *et al.* rapportent le taux de lésions résiduelles observées sur des pièces d'hystérectomies post-conisation, en fonction de l'état histologique des marges d'exérèse et de la présence d'ADN viral en postopératoire (15). Ils ont ainsi suivi prospectivement 79 patientes toutes porteuses d'un HPV oncogène. Celles-ci ont bénéficié d'une conisation avec curetage endocervical pour CIN III puis d'un test HPV et enfin d'une hystérectomie effectuée dans un délai de six à huit semaines. Les auteurs décrivent 59 % (47/79) de marges non saines et 40 % (32/79) de lésions résiduelles.

La performance du dépistage des lésions résiduelles par le typage HPV était significativement supérieure à celle du frottis cervico-vaginal. La valeur prédictive négative et la sensibilité du typage HPV en postopératoire dans cette étude sont de 100 %. Le taux élevé de portage viral en postopératoire dans cette étude (53 %) est probablement lié à la courte durée séparant la conisation du prélèvement viral.

Tableau I - Taux de lésion résiduelle en fonction de l'état des marges d'exérèse de la conisation, de la présence d'HPV et du FCV après conisation.

	<i>Pas de lésion résiduelle</i>	<i>Lésion résiduelle</i>	<i>Total</i>
Marges saines	31 (97 %)	1 (3 %)	32
HPV -	25 (100 %)	0	25
HPV +	6 (86 %)	1 (14 %)	7
Marges non saines	16 (34 %)	31 (66 %)	47
HPV -	10 (100 %)	0	10
HPV +	6 (16 %)	31 (84 %)	37
FCV -	10 (67 %)	5 (33 %)	15
FCV +	6 (19 %)	26 (81 %)	32
Total	47	32	79

Kanamori *et al.* rapportent également le taux de lésions résiduelles observées sur des pièces d'hystérectomies post-conisation, en fonction de l'état histologique des marges d'exérèse et de la présence d'ADN viral en postopératoire (16). Dans cette étude rétrospective, 53 patientes ont bénéficié d'une conisation pour CIN III ou pour carcinome micro-invasif puis d'une hystérectomie dans un délai de deux mois. Les auteurs ont effectué une recherche d'HPV oncogène dans les pièces de conisation initiales ainsi que dans les cols restants des hystérectomies post-conisation. Un HPV oncogène a été retrouvé sur 27 des 53 pièces de conisation (51 %) et dans 2 des 53 pièces d'hystérectomie post-conisation (4 %). Cette faible prévalence est probablement expliquée par les mauvaises conditions techniques de prélèvement. Les auteurs décrivent 13 % (7/53) de marges non saines et 11 % (6/53) de lésions résiduelles.

Tableau II - Taux de lésion résiduelle en fonction de l'état des marges d'exérèse de la conisation et de la présence d'HPV dans les pièces d'hystérectomie post-conisation.

	<i>Pas de lésion résiduelle</i>	<i>Lésion résiduelle</i>	<i>Total</i>
Marges saines	44 (96 %)	2 (4 %)	46
HPV -	44 (96 %)	2 (4 %)	46
HPV +	0	0	0
Marges non saines	3 (43 %)	4 (57 %)	7
HPV -	2 (40 %)	3 (60 %)	5
HPV +	1 (50 %)	1 (50 %)	2
Total	47	6	53

Le taux de lésion résiduelle observé était significativement supérieur pour les marges non saines par rapport aux marges saines, respectivement de 57 % et 4 %. Dans un cas, le test HPV sur la pièce d'hystérectomie était positif, alors qu'il

n'existait pas de lésion résiduelle, et dans deux cas (4 %) le typage viral était faussement négatif.

Lin *et al.* rapportent le taux de lésions résiduelles observées sur des pièces d'hystérectomies post-conisation, en fonction de la présence d'ADN viral après conisation (17). Ils ont ainsi suivi de façon prospective 75 patientes, toutes porteuses d'HPV oncogène. Celles-ci ont bénéficié d'une conisation pour CIN III puis d'un test HPV et enfin d'une hystérectomie secondaire effectuée dans un délai de deux à sept semaines. En postopératoire, 69 % étaient porteuses d'ADN viral. Le taux de lésion résiduelle était de 36 %.

Tableau III - Taux de lésion résiduelle en fonction de la présence d'HPV en post-conisation.

	<i>Pas de lésion résiduelle</i>	<i>Lésion résiduelle</i>	<i>Total</i>
HPV -	23 (100 %)	0	23
HPV +	25 (48 %)	27 (52 %)	52
Total	48	27	75

La valeur prédictive négative et la sensibilité du typage HPV en postopératoire dans cette étude sont de 100 %. Sa spécificité est de 48 %. Les facteurs prédictifs, indépendants et significatifs de la présence d'une lésion résiduelle après analyse multivariée sont la présence d'ADN viral en postopératoire et la présence d'une dysplasie sévère dans le produit du curetage endocervical.

Certains auteurs ont étudié la performance du dépistage des récidives par le test viral en post-conisation en la comparant à celle des autres moyens de surveillance.

Nagai *et al.* ont cherché à savoir si la présence d'HPV après conisation représentait un facteur prédictif de récurrence (18). Pour ce faire, les auteurs ont suivi prospectivement 58 patientes traitées par conisation pour dysplasie sévère. Ces patientes ont toutes bénéficié d'une recherche d'ADN viral avant le traitement, puis d'une surveillance régulière par frottis, colposcopie et test HPV. La recherche initiale d'ADN viral était positive chez 97 % d'entre elles (56/58). Huit semaines après la

Tableau IV - Taux de récurrence en fonction du frottis cervico-vaginal et de la présence d'HPV postopératoires.

	<i>Pas de récurrence</i>	<i>Récurrence</i>	<i>Total</i>
FVC normal	53 (100 %)	0	53
HPV -	47 (100 %)	0	47
HPV +	6 (100 %)	0	6
FCV anormal	0	5 (100 %)	5
HPV -	0	0	0
HPV +	0	5 (100 %)	5
Total	53	5	58

conisation, le taux de portage viral est passé à 20 % (11/56) des patientes initialement positives. Parmi ces dernières, 45 % (5/11) ont présenté également une cytologie anormale confirmée par des lésions de type CIN I, II ou III. Toutes les patientes HPV négatives (n = 47) avaient une cytologie normale.

Le taux de récurrence globale était de 8,6 % (5/58), survenant dans un délai moyen de 4 à 10 mois. Aucune patiente HPV négative en postopératoire n'a présenté de récurrence, ceci avec un suivi moyen de 32 mois. Dans cette étude, la sensibilité du frottis était également de 100 %.

Nobbenhuis *et al.* utilisant la technique de PCR, ont comparé la performance du typage viral à celle du frottis cervico-vaginal dans le cadre du dépistage des récurrences (19). Les auteurs ont suivi prospectivement 184 patientes opérées d'une conisation pour lésion de haut grade, par un frottis et un typage viral effectués à 3, 6, 9, 12 et 24 mois. Le taux du portage viral est passé de 98,4 % en préopératoire à 26,1 %, 3 mois après l'intervention. Le taux de récurrence sous forme de dysplasie sévère était de 15,8 % avec un temps médian de diagnostic de 6 mois. Les auteurs retrouvent une sensibilité significativement supérieure au profit du typage viral par rapport au frottis réalisé à 3 et 6 mois de l'intervention (respectivement de 90 % pour le typage et de 62 % pour le frottis à 6 mois). Cette différence de sensibilité tend à disparaître avec le temps. Leurs spécificités en revanche sont comparables, respectivement de 92 et de 91 % à 6 mois. Toutes les patientes avec un typage viral positif à 3 mois et sans récurrence histologique, se sont négativées avec un temps médian de 8 mois. La valeur prédictive négative de ces deux examens associés est très élevée (99 %). Par conséquent, les auteurs proposent un frottis et un typage viral à 6 et 24 mois, suivis d'une biopsie dirigée par colposcopie en cas d'anomalie d'un de ces examens. La patiente pourrait réintégrer la population à bas risque après deux ans de surveillance sans anomalie.

Bollen *et al.* ont étudié la performance du dépistage des récurrences par un test HPV dans un sous-groupe de 43 patientes traitées d'une dysplasie et présentant une cytologie de contrôle anormale (20). Dans cette étude prospective, l'ADN viral a été retrouvé chez 72 % de ces patientes (31/43). Le taux de récurrence de haut grade dans ce groupe était de 37 % (16/43). Toutes les patientes présentant une récurrence étaient porteuses d'HPV. Le typage HPV après un frottis de contrôle anormal présente dans cette étude une sensibilité de 100 % avec une spécificité de 44 %.

Tableau V - Risque de récurrence en cas de frottis cervico-vaginal postopératoire anormal en fonction de la présence d'HPV.

	<i>Pas de récurrence</i>	<i>Récurrence</i>	<i>Total</i>
HPV -	12 (100 %)	0	12
HPV +	15 (49 %)	16 (51 %)	31
Total	27	16	43

Les deux études suivantes sont des études rétrospectives cas témoins, dont les auteurs ont comparé les valeurs pronostiques du typage viral, de l'état des marges d'exérèse et du frottis cervico-vaginal pour la survenue d'une récidive.

Chua *et al.* ont comparé deux groupes de patientes traitées pour CIN III (21) : l'un, de 26 patientes présentant une récidive, et l'autre de 22 patientes sans récidive. L'HPV a été retrouvé dans le premier frottis de contrôle chez 92 % des patientes qui ont récidivé contre 0 % dans le groupe contrôle. Le premier frottis de contrôle était anormal dans 50 % des récidives. Les auteurs ont étudié les valeurs pronostiques de l'état des marges d'exérèse, du premier frottis de contrôle et de la présence d'ADN viral pour la survenue d'une récidive.

Tableau VI - Facteurs pronostiques de récidive.

	<i>Groupe sans récidive</i>	<i>Groupe avec récidive</i>
A = Marges non saines	2/22 = 9 %	13/26 = 50 %
B = Premier FCV postopératoire anormal	2/22 = 9 %	13/26 = 50 %
A et/ou B	4/22 = 18 %	19/26 = 73 %
Présence d'HPV dans le premier FCV postopératoire	0/22 = 0 %	24/26 = 92 %

Paraskevaidis *et al.* ont comparé deux groupes de patientes traitées pour CIN, l'un, de 41 patientes présentant une récidive et l'autre, de 82 patientes sans récidive (22). L'HPV a été retrouvé dans le premier frottis de contrôle chez 92,7 % des patientes qui ont récidivé contre 15,9 % dans le groupe contrôle. Le premier frottis de contrôle était anormal dans 48,8 % des récidives et dans 13,4 % du groupe sans récidive. Le taux de passage non *in sano* était respectivement de 39 et de 21,9 %. Les auteurs ont comparé les performances du dépistage des récidives en fonction des marges d'exérèse, du premier frottis de contrôle et de la présence d'ADN viral. Après régression logistique multivariée, seule la présence d'HPV était significativement et indépendamment liée au risque de récidive. L'addition du typage viral postopératoire, augmenterait la sensibilité, sans réduire la spécificité du dépistage des récidives.

Tableau VII - Facteurs pronostiques de récidive.

	<i>Groupe sans récidive</i>	<i>Groupe avec récidive</i>
Marges non saines	18/82 = 21,9 %	16/41 = 39 %
Premier FCV postopératoire anormal	11/82 = 13,4 %	20/41 = 48,8 %
Présence d'HPV dans le premier FCV	13/82 = 15,9 %	38/41 = 92,7 %

Tableau VIII - Performances du test HPV, du frottis cervico-vaginal et de l'état des marges d'exérèse dans le cadre du dépistage des récidives.

	<i>Sensibilité</i>	<i>Spécificité</i>
Test HPV	93 %	84 %
FCV	49 %	87 %
Marges non saines	39 %	78 %

Les auteurs proposent un frottis cervico-vaginal et un test HPV à six mois. Lorsque les deux sont négatifs, la patiente pourra réintégrer le dépistage de routine. Dans le cas contraire sera pratiquée une colposcopie.

Une étude française (24), dirigée par l'équipe de Leroy à Lille, a analysé les performances du test HPV Hybrid capture® 2 dans le dépistage des lésions résiduelles ou récidivantes en situation postopératoire sur 205 cas de patientes initialement porteuses d'une CIN 2-3 dont 94,2 % était HPV positive (pour un virus à haut risque) avant traitement. Le taux de lésions résiduelles était ici de 13,4 %, celui de la positivité d'un HPV à haut risque était de 34,6 % en postopératoire pour un taux de conisation « non *in sano* » de 36,1 %. La sensibilité du test HPV dans cette étude, fut donc de 81 % avec une valeur prédictive négative (VPN) de 96 % dont 4 % de faux-négatifs, justifiant l'association initiale du frottis de contrôle avec la pratique d'un test HPV.

Conclusion

Les modalités de surveillance post-thérapeutique des lésions CIN doivent tenir compte de la sensibilité imparfaite du frottis cervico-vaginal et de la colposcopie en postopératoire. Il est important de tenir également compte du risque d'échappement des patientes à une surveillance régulière, risque qui augmente avec le temps, passant de 7-11 % à six mois à plus de 20-30 % après deux ans.

La sensibilité et la valeur prédictive négative du typage viral postopératoire semblent supérieures à celle du frottis et de la colposcopie, avec une spécificité semblable. Cet examen devrait donc s'intégrer dans l'avenir dans la surveillance postopératoire des lésions cervicales, d'autant plus qu'une cytologie anormale ou des marges d'exérèse non saines ne sont pas toujours prédictives d'une récidive.

En l'absence d'un HPV à haut risque en postopératoire, il serait inutile d'effectuer un deuxième geste chirurgical. Il vaudrait mieux effectuer un deuxième contrôle à six mois. La succession de deux tests négatifs permettrait d'alléger la surveillance.

À l'inverse, un test viral positif imposerait une surveillance plus stricte et permettrait de mieux dépister les vraies lésions résiduelles en concentrant son effort de surveillance et l'investissement des ressources économiques qu'il sous-tend sur une population plus à risque.

Ces recommandations doivent être testées dans des études prospectives de coût-bénéfice et sur des populations plus larges, avant d'être définitivement adoptées. La limitation actuelle du remboursement du test par les instances décisionnelles ne permet malheureusement pas de l'utiliser en routine, alors même que le coût de sa prise en charge dans le cadre de l'ASC-US n'a pas été évalué en France. Son utilisation chez une population de patientes traitées (dont le risque évolutif est forcément plus élevé et dont l'importance numérique est plus faible) pourrait ainsi contribuer à améliorer la qualité de la surveillance, par la motivation des patientes à se soumettre à une telle mesure en cas de positivité et par l'allègement de celui-ci en cas de double négativité cytologique et virologique.

Références

1. Schiffman MH, Brinton LA (1995) The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer* 76: 1888-90
2. Munoz N (2000) Human papillomavirus and cancer : the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 19: 1-5
3. Prevention of Cervical cancer (1999) Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 341: 1633-8
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM *et al.* (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 18: 12-9
5. Falcone T, Ferenczy A (1986) Cervical intraepithelial neoplasia and condyloma: an analysis of diagnostic accuracy of posttreatment follow-up methods. *Am J Obstet Gynecol* 154(2): 260-4
6. Buxton EJ, Luesley DM, Wade-Evans T *et al.* (1987) Residual disease after cone biopsy : completeness of excision and follow-up cytology as predictive factors. *Obstet Gynecol* 70: 529-32
7. Elfgrén K, Bistoletti P, Walboomers JMM *et al.* (1996) Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. *Am J Obstet Gynecol* 174: 937-42
8. Mohamed-Noor K, Quinn MA, Tan (1997) Outcomes after cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium : a review of 699 cases. *Gynecol Oncol* 67: 34-8
9. Ahlgren M, Ingemarsson I, Lindberg L.G *et al.* (1975) Conization as treatment of carcinoma *in situ* of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 46: 135-9
10. Burghardt E, Holzer E (1980) Treatment of carcinoma *in situ* : evaluation of 1609 cases. *Obstet Gynecol* 55: 539-45
11. Lapaquette T.K, Dinh T.V, Hanningan E.V *et al.* (1993) Management of patients with positive cone margins after cervical conization. *Obstet Gynecol* 82: 440-3
12. Anaes (1998) Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. 157-61

13. Kucera E, Sliutz G, Czerwenka K *et al.* (2001) Is high-risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neoplasia eliminated after conization by large-loop excision of the transformation zone? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 100: 72-6
14. Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC *et al.* (2001) Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 358: 1782-3
15. Jain S, Tseng CJ, Horng SG *et al.* (2001) Negative Predictive Value of Human Papillomavirus Test Following Conization of the Cervix Uteri. *Gynecol Oncol* 82: 177-80
16. Kanamori Y, Kigawa J, Minagawa Y *et al.* (1998) Residual disease and presence of human papillomavirus after conisation. *Oncology* 55: 517-20
17. Lin CT, Tseng CJ, Lai CH *et al.* (2001) Value of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing after conization in the prediction of residual disease in the subsequent hysterectomy specimen. *Am J Obstet Gynecol* 184: 940-5
18. Nagai Y, Maehama T, Asato T *et al.* (2000) Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3 : Is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 79: 294-9
19. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, Van den Brule AJ *et al.* (2001) Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 84: 796-801
20. Bollen LJM, Tjong-A-Hung SP, Van der Velden J *et al.* (1999) Prediction of recurrent and residual cervical dysplasia by human papillomavirus detection among patients with abnormal cytology. *Gynecol Oncol* 72: 199-201
21. Chua KL, Hjerpe A (1997) Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 66: 108-13
22. Paraskevidis E, Koliopoulos G, Alamanos Y *et al.* (2001) Human Papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 98: 833-6
23. Houffin Debarge V *et al.* (2003) Value of Human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol* 90: 587-92

La communication vers les femmes et leur information

J.-J. Baldauf et M. Fender

Deux défis sont à relever dans le domaine de la communication sur le dépistage du cancer du col de l'utérus :

- réussir la sensibilisation des femmes au dépistage en vue de leur participation ;
- annoncer le résultat anormal d'un frottis à chaque patiente concernée sans l'effrayer afin d'obtenir une bonne compliance dans la démarche diagnostique et thérapeutique ultérieure.

Communiquer pour inciter les femmes à participer au dépistage La situation actuelle en France

Convaincre les femmes de participer est en effet fondamental puisque l'on constate que 52 à 72 % des cancers du col surviennent chez des patientes qui ont eu un dépistage insuffisant voir inexistant (1, 2, 3, 4, 5, 6). De plus, l'absence de dépistage est souvent associée à un cancer découvert à un stade plus avancé (3, 7). Dans les pays où le dépistage est organisé, la réduction de l'incidence du cancer invasif est parfaitement corrélée au taux de participation de la population (8, 9, 10).

Bien que la pratique du frottis soit largement répandue en France, le dépistage par son caractère opportuniste présente une répartition très irrégulière selon les femmes. Globalement, environ 40 % des femmes françaises n'ont jamais eu de frottis et ce taux augmente avec l'âge (8). L'implication des médecins généralistes dans le dépistage est faible en France. Cela contribue à la maigre participation des femmes âgées ou de conditions socio-économiques limitées puisque celles-ci consultent plus rarement un gynécologue (3, 12). Plus le niveau d'instruction est élevé, plus les femmes connaissent le frottis cervical et en bénéficient. Néanmoins, l'écart entre la connaissance des recommandations et leur application est important et augmente avec l'âge. Une enquête menée dans le département du Bas-Rhin en 1989 auprès d'un échantillon représentatif de 500 femmes a démontré que 98 %

des femmes âgées de 20 à 49 ans connaissent le frottis cervical mais que seulement 82 % d'entre elles y ont régulièrement recours (13). Pareillement, 95 % des femmes âgées de 50 à 65 ans connaissent le frottis mais ne se font dépister régulièrement que dans 62 % des cas (13).

Quelles actions de communication proposer en vue d'une meilleure participation des femmes ?

La lettre d'incitation

Dans les programmes organisés, il a été démontré que les invitations personnalisées étaient indispensables (13), même si elles ne constituaient pas une panacée (14).

En l'absence de registre de population, et comme la grande majorité de la population française est affiliée à un régime d'assurance maladie, il paraît opportun d'utiliser les fichiers des organismes d'assurance maladie pour sensibiliser les femmes de façon ciblée. Ainsi, 60 % de la population féminine étant déjà dépistés, une sélection des femmes n'ayant pas bénéficié d'un remboursement de frottis dans les deux ans précédents pourrait être réalisée, grâce à la cotation spécifique de l'acte P55 ou B55 avec code acte N013 (15). Des études européennes ont montré qu'une convocation avec un rendez-vous précis, signée par le médecin traitant de la patiente, était plus efficace en termes de participation qu'une lettre laissant davantage d'initiative (16). En France, ce système n'est guère envisageable car il est important de respecter la liberté des femmes et des praticiens. De ce fait, il paraît fondamental de travailler le contenu et la forme de la lettre d'incitation. Celle-ci devrait insister sur la capacité du frottis à déceler les lésions avant qu'elles ne deviennent cancéreuses. Il serait important aussi de préciser le rythme du dépistage, la possibilité de réaliser le frottis chez le médecin généraliste ou dans un laboratoire d'analyses médicales, ainsi que les modalités de prise en charge financière. Il serait également souhaitable qu'un numéro de téléphone ou une adresse de site Internet figure sur ce courrier afin que les femmes puissent obtenir plus d'informations sur les bénéfices et les modalités du dépistage. Le style de la lettre pourrait être adapté à l'âge. L'aide de professionnels de la communication pour la rédaction du courrier serait précieuse. Si les ressources le permettent, une brochure d'information plus détaillée évoquant les aspects positifs et négatifs du dépistage pourrait être jointe à l'envoi. Dans l'idéal, des lettres de rappel devraient être envoyées aux non-répondantes (8, 17).

Les partenaires relais, spécifiques pour certains groupes

Des actions spécifiques pourraient être menées pour sensibiliser les populations moins bien dépistées, notamment les femmes issues de milieux défavorisés ou de communautés de migrants (15, 18). Celles-ci sont souvent peu réceptives à l'information écrite, surtout si elle est exclusivement en langue française. Un travail avec

les associations féminines peut s'avérer très utile en formant par exemple des personnes relais de langues maternelles différentes qui diffuseront le message dans leur communauté à l'aide de documents traduits.

Pour toucher les femmes de plus de 50 ans, les clubs féminins peuvent faire office de partenaires en organisant des rencontres sur le dépistage qui rappelleront aux femmes l'importance du frottis même après la ménopause.

Les réunions d'information

L'information personnalisée, lors de réunions à l'initiative des diverses structures, a toujours beaucoup de succès auprès des personnes présentes car elle leur donne la parole et leur permet de poser des questions. Pour augmenter la participation aux rencontres, il serait judicieux d'élargir le débat aux trois cancers dépistables : sein, colorectal et col afin de bénéficier de la synergie qui a déjà fait ses preuves.

Les campagnes de communication dans les médias

La sensibilisation directe doit s'accompagner de campagnes de communication dans les médias même si leur impact est limité dans le temps (19). Ces campagnes doivent être répétées et alterner presse écrite, télévision, radio et affichage. Au niveau local, l'aide des élus sera précieuse pour diffuser dans les bulletins municipaux ou les journaux des autres collectivités territoriales des encarts rédactionnels qui ont toujours un impact fort. La réussite d'un dépistage organisé nécessite un engagement financier suffisamment important. Dans l'idéal, des documents de communication devraient être élaborés au niveau national mais avec des adaptations régionales possibles.

Implication des professionnels de la santé - Principal vecteur d'information sur le dépistage

Bien sûr les professionnels de la santé restent le principal vecteur d'information sur le dépistage. Gynécologues, médecins généralistes, médecins du travail, mais aussi pharmaciens, biologistes, sages-femmes doivent être destinataires des documents de sensibilisation, affiches et dépliants. Pour promouvoir la participation des médecins généralistes au dépistage du cancer du col de l'utérus, il serait souhaitable d'inclure dans leur formation initiale et continue l'apprentissage du prélèvement cytologique et l'enseignement des principes de santé publique communs à toute action de dépistage. Dans un souci d'efficacité, il serait souhaitable d'envisager une indemnisation des médecins généralistes telle qu'elle est proposée pour le cancer colorectal. En effet, les incitations financières ont démontré leur rôle en Grande-Bretagne (9, 10).

L'information des patientes au cours de la réalisation du frottis

Il est important que le médecin qui réalise le dépistage explique à sa patiente l'intérêt et les limites du frottis cervical, ainsi que le rythme optimal de dépistage et la démarche entreprise en cas de résultat anormal. Des documents graphiques ou vidéocoloscopiques peuvent apporter une aide efficace pour cette information (20). L'expérience alsacienne montre que certaines femmes ont bénéficié du test mais n'ont pas saisi que son objectif était de prévenir l'apparition d'un cancer du col de l'utérus. Cette méconnaissance des femmes est également retrouvée dans une étude danoise (21).

L'information des patientes ou comment annoncer un résultat anormal du frottis ?

La découverte d'un frottis atypique doit faire l'objet d'une information sincère, claire et complète de la patiente. Ce résultat cytologique est souvent source d'angoisse par crainte d'un cancer. L'annonce et l'explication du résultat doivent s'attacher dans un premier temps à la signification réelle de l'anomalie cytologique puis à expliquer la nécessité des investigations complémentaires : bilan colposcopique, biopsie, curetage endocervical le cas échéant, voire conisation à visée diagnostique. La révélation d'un frottis pathologique entraîne tout naturellement une angoisse et des répercussions psychologiques qu'une information authentique et cohérente permet de limiter. De la qualité du contact établi lors de cette consultation d'annonce et d'explication, dépend la compliance de la patiente pour les examens diagnostiques ultérieurs et pour la surveillance, qu'elle ait lieu avant ou après un traitement.

Un contexte toujours très particulier

L'annonce d'une anomalie au frottis constitue, par la crainte du cancer et/ou l'angoisse d'une contamination sexuelle qu'elle suscite, toujours une crise psychologique, une véritable sidération émotionnelle et intellectuelle, une découverte brutale de la vulnérabilité vécue comme une trahison de son propre corps ou de son partenaire et comme une menace à sa vie et à son intégrité avec l'éventualité d'une perte d'une partie du corps, symbole de féminité et de maternité. Dans cette situation, nous avons à faire face à une véritable forêt plantée des préjugés, des inquiétudes et des incompréhensions de nos patientes. Il circule en effet autour de ces lésions toute une mythologie de peur et même de honte, liée à l'ignorance si porteuse de rumeurs, rumeurs sur le virus et sur sa transmission qui ne tiennent aucun compte d'une réalité mal connue dans le public.

Au cours de cet entretien, plusieurs aspects doivent être pris en compte. L'annonce d'une anomalie du frottis est souvent assimilée à une annonce de cancer du col de l'utérus. À ce moment précis, nous n'avons pas encore d'argument objectif

pour affirmer clairement qu'il ne s'agit pas d'un cancer. Le fait que la pathologie, si elle existe, soit parfaitement asymptomatique constitue une difficulté supplémentaire. Cette annonce concerne un symbole de la féminité autour duquel s'organise l'image sexuelle de la femme et constitue de ce fait une blessure narcissique supplémentaire. La notion d'une étiologie virale sexuellement transmise et la notion de facteur favorisant tel que le tabagisme ou l'absence de dépistage depuis longtemps risquent d'entraîner un sentiment de culpabilité.

Une sexualité vécue *a posteriori* comme dangereuse risque d'être réinterprétée comme une faute. Évoquée ou non dès le début, l'angoisse de la transmission sexuelle reste toujours un point crucial devant des atteintes de la région vulvo-vaginale. Ai-je été contaminée, ai-je contaminé, de toutes façons le poison est là, il y a faute : le sexe est en cause, le risque ne peut être lié qu'à l'infidélité, la défiance s'installe de concert avec la honte. La peur n'est pas loin, pourquoi pas le sida par la même occasion, si occasion il y avait ou il y a toujours ? Là encore, il paraît crucial de donner une réponse sans attendre la question, de rassurer, d'éloigner le tourment et la tourmente. Il faut informer sur la fréquence, le délai de contamination, le risque d'atteinte du partenaire, l'histoire naturelle de l'infection HPV... Il semble préférable de ne suggérer une péniscopie que si une lésion masculine est rapportée, et si faire se peut de la prescrire au partenaire directement. Pour la plupart des patientes, le fait de ne pas exiger le port d'un préservatif est la meilleure réponse à la question de la transmission par cette voie, mais elles ne s'y résolvent pas toujours. Certaines vont même jusqu'à refuser toute vie sexuelle pendant le long laps de temps entre deux examens. Toutes ces perturbations nous obligent à nous poser des questions sur l'impact de nos explications autant que sur celui de nos traitements, quels qu'ils soient.

Le contenu de l'information

L'annonce et l'explication du résultat doivent s'attacher dans un premier temps à la signification réelle de l'anomalie cytologique, dont la corrélation histologique est incertaine tout comme est difficile à déterminer l'origine de l'anomalie en relation ou non avec une infection par le papillomavirus et dont les circonstances de contamination sont très difficiles à préciser. Il convient aussi d'expliquer la nécessité des investigations complémentaires : simple répétition du frottis, recherche de l'HPV, bilan colposcopique, biopsie, voire conisation à visée diagnostique. De la qualité du contact établi lors de cette consultation d'annonce et d'explication dépend la compliance de la patiente pour les examens diagnostiques ultérieurs et pour la surveillance, qu'elle ait lieu avant ou après un traitement.

La qualité de l'information

Une information authentique cohérente, claire, objective et donnée avec réalisme et détermination peut largement limiter l'angoisse et les répercussions psychologiques chez la patiente. L'authenticité et la cohérence de l'information peuvent bénéficier

de quelques paroles préparatoires, dites au moment même où le frottis est prélevé. Ces paroles concernent l'objectif du dépistage, la possibilité et la signification d'un éventuel résultat anormal, les modalités et les délais approximatifs du résultat et enfin les moyens d'annonces qui seraient utilisés. La clarté de l'information suppose un propos intelligible adapté à chaque patiente avec des explications précises et justes. Il nous faut prendre le temps de démontrer en termes clairs, ceux du langage usuel, compréhensibles par toutes mais différents selon le degré d'anxiété et le degré de connaissances de notre patiente, que notre proposition de prise en charge résulte bien de la parfaite appréciation de l'état présent et de l'état évolutif. N'oublions pas que de plus en plus la médecine est considérée comme une toute puissante déesse mais mal servie par nous, les médecins, dont on se défie, comme si les avancées technologiques avaient fait croître notre pouvoir aux dépens de notre savoir, notre dangerosité de scientifiques aux dépens de notre sollicitude de soignants... L'objectivité oblige à prendre en compte les objections, les contradictions apparentes, tout en rejetant les préjugés et les *a priori*. Le réalisme du message doit tenir compte de faits établis afin de pouvoir développer une stratégie concrète et pragmatique. La détermination vise à prouver que les objectifs sont solides et que la stratégie doit être maintenue, même si le prix à payer en termes d'incertitude en cas d'attitude expectative ou en termes de séquelles post-thérapeutiques ne doit pas être caché. C'est là toute l'importance du parler vrai, de l'entretien entre quatre yeux qui se regardent.

Un exemple de dialogue parmi d'autres

« D'accord Docteur, on ne fait rien et je reviens dans quelques mois. Mais si vous voyez toujours le même problème et décidez alors de faire quelque chose, pourquoi ne pas avoir fait disparaître le virus plus tôt, car c'est bien un virus, n'est ce pas? »

« Justement, madame, c'est bien un virus, nous n'avons aujourd'hui aucun moyen de le traiter et *a fortiori* de le faire disparaître mais vous n'aurez pas perdu de temps, ce ne sera nullement plus grave, et je vous laisse ainsi des chances de voir guérir sans aucune agression supplémentaire cette petite lésion parfaitement bénigne. »

« Mais j'ai lu que c'était un pré-cancer... que le traiter permettait de diminuer le nombre de cancers du col? »

On le voit bien, ces indispensables éclaircissements ne sont que des réponses aux questions que se posent les patientes. Elles seraient sans doute mieux comprises, mieux « digérées » si elles étaient données sans attendre les questions. C'est la première information, la première suggestion qui sera retenue par la patiente. Communiquer à ce stade permet de mieux s'émanciper du bruit de fond entretenu par la meilleure amie, celle qui vient justement d'être... ou d'un médecin moins au courant de l'ensemble des éléments de ce projet diagnostique et thérapeutique.

La relation médecin-malade constitue le pivot de la prise en charge

Éclairer la patiente sur les raisons médicales de notre proposition diagnostique puis thérapeutique, c'est la traiter en sujet adulte doué d'intelligence et de bon sens. Ainsi associée à notre réflexion, elle sera partie prenante dans la décision et se sentira un peu plus responsable de son corps et de sa santé, la mauvaise mais aussi la bonne. Cette qualité de la relation médecin-malade, pivot de la prise en charge, va être spécialement mise à l'épreuve ici parce que le médecin ne peut le plus souvent, ni dire le pourquoi, ni prédire comment l'affection va évoluer. Aussi, peut-être nous faut-il accepter avec humilité de n'être pas toujours dans le savoir absolu et prémonitoire, ni dans l'action immédiate comme dans « Urgences ». Ici le temps apparaît comme un ami en permettant une guérison spontanée admise par une médecine rigoureuse basée sur des preuves.

Pour promouvoir la participation des femmes au dépistage du cancer du col de l'utérus, la lettre d'incitation personnalisée constitue le média le plus efficace. Mais l'implication des professionnels de la santé qui restent le principal vecteur d'information demeure primordiale pour accompagner et amplifier toutes les actions de communication.

La qualité de la relation médecin-malade pivot de la prise en charge va être spécialement mise à l'épreuve dans la consultation d'annonce et d'explication du résultat cytologique anormal parce que les médecins ne peuvent le plus souvent, ni expliquer cette affection, ni en prédire l'évolution. Plus que l'information médicale, c'est la communication médicale (qui englobe le quoi et le comment l'annoncer) qui doit nous permettre de tracer le chemin le plus sage, même s'il n'est pas toujours le plus rapide vers la guérison de la maladie et la bonne santé de la patiente.

Références

1. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J *et al.* (1997) Screening histories of incident cases of cervical cancer and high grade SIL. A comparison. *Acta Cytol* 41: 1431-7
2. Janerich DT, Hadjimichael O, Schwartz PE *et al.* (1995) The screening histories of women with invasive cervical cancer, Connecticut. *Am J Public Health* 85: 791-4
3. Kenter GG, Schoonderwald EM, Koelma IA (1996) The cytological screening history of 1 469 patients with squamous cell carcinoma of the Cervix uteri : does interval carcinoma exist? *Acta Obst Gynecol* 75 : 400-3
4. Labbe S, Petitjean A (1999) Faux-négatifs et assurance qualité en cytologie cervico-utérine. *Ann Pathol* 19: 457-62
5. Macgregor JE, Campbell MK, Mann EM *et al.* (1994) Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mor-

- tality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *Br Med J* 308: 1407-11
6. Schoolland M, Allpress S, Sterrett GF (2002) Adenocarcinoma of the cervix: Sensitivity of diagnosis by cervical smear and cytologic patterns and pitfalls in 24 cases. *Cancer* 96: 5-13
 7. Bull AR, Hatton P, Bensley DC *et al.* (1994) Standardized mortality from cervical cancer: a measure of performance? *J Public Health Med* 16: 16-22.
 8. Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO (2002) The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: Changes in pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 9 (2): 86-91
 9. Quinn M, Babb P, Jones J *et al.* (1999) Effect of screening on incidence and mortality from cancer of cervix in England: Evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 318: 904-8
 10. Peto J, Gilvan C, Fletcher O *et al.* (2004) The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 364: 249-56
 11. Sancho-Garnier H (1997) Dépistage des cancers féminins. *La santé de l'homme* 332: 9-14
 12. Hakama M, Miller A, Day NE (1986) Screening for cancer of the uterine cervix. IARC Scientific Publications, Lyon n° 76
 13. Schaffer P, Renaud R (1989) La problématique du dépistage du cancer du col de l'utérus. Typologie des femmes de 20 à 65 ans. Enquête SOFRES
 14. Forbes C, Jebson R, Martin-Hirsch P (2002) Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev* (3) CD002834
 15. Fender M, Schott J, Baldauf JJ (2003) Eve, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives. *Press Med* 32: 1545-51
 16. Segnan N, Senore C, Giordano L *et al.* (1998) Promoting participation in a population screening programme for breast and cervical cancer: a randomised trial of different invitation strategies. *Tumori* 84: 348-53
 17. Buehler SK, Parson WL (1997) Effectiveness of a call/recall system in improving compliance with cervical cancer screening: A randomized controlled trial. *CMA J*, Sep 157 (5): 521-6
 18. Ronco G, Segnan N, Pont A (1991) Who has pap-tests? Variables associated with the use of pap-tests in absence of screening programmes. *Int J Epidemiol* 20: 349-53
 19. Snyder LB, Hamilton MA, Mitchell EW *et al.* (2004) A meta-analysis of the effect of mediated health communication campaigns on behavior change in the United States. *J Health Commun* 9 Suppl 1: 71-96

20. Greimel ER, Gappmayer-Locker E, Girardi FL *et al.* (1997) Increasing women's knowledge and satisfaction with cervical cancer screening. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, Dec 18 (4): 273-9
21. Munk C, Kjaer SK, Poll P *et al.* (1998) Cervical cancer screening: Knowledge of own screening status among women aged 20-29 years. *Acta Obst Gynecol Scand*, oct 77 (9): 917-22

Responsabilité encourue dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus

F. Pierre

Si l'on considère les plaintes émises dans le cadre du dépistage des pathologies gynécologiques, le dépistage du cancer du col utérin ne se trouve pas au « hit-parade », contrairement à la très forte augmentation des dossiers concernant des retards de diagnostic lors du dépistage du cancer du sein par mammographie. Pourtant, à l'occasion du 23^e Congrès national de la société française de colposcopie en janvier 2000, une table ronde avait été entièrement consacrée aux aspects médico-légaux de la pathologie cervicale, et ce pour la première fois au sein de cette société. S'agissait-il d'une vaine agitation et de craintes injustifiées ou d'une anticipation visionnaire?

Quelques généralités concernant la prescription ou la réalisation d'une exploration dans un seul but de dépistage

Qu'il soit orienté par des facteurs de risque propres à la patiente ou systématique, un examen de dépistage s'adresse à une personne *a priori* non malade, et est ciblé sur une ou des pathologies. Même si la patiente à qui ce type d'exploration est préconisé peut librement décliner cette proposition, il importe de la faire bénéficier d'un dépistage validé et adapté à sa situation. Cela fait partie du « devoir de conseil », notion clairement exprimée dans le cadre du devoir d'information détaillé dans l'article 35 du Code de déontologie médicale (décret n° 95-1000 du 6 septembre 1995).

S'il fallait citer des domaines du dépistage particulièrement exposés au sein de la spécialité, ce serait plutôt au vu de la jurisprudence française, de façon non exhaustive, l'échographie obstétricale et la mammographie. Ce ne serait que par anticipation sur l'actuel constat outre-atlantique que le frottis cervical serait évoqué.

Dans les domaines de la spécialité largement dotés en terme de jurisprudence, certains points ressortent très nettement. Par exemple, en ce qui concerne l'échographie de dépistage prénatal, la nécessité de privilégier le devoir d'information est très clairement soulignée dans nombre de commentaires d'expertise et d'attendus de jugements, comme participant à l'obligation de moyens « exigible ». Parmi les points forts de cette information, on retrouve, entre autres, la notion de faux-négatifs, ainsi que l'interprétation des résultats dont certaines prescriptions complémentaires devront découler, toutes deux étroitement liées à la possibilité de plainte pour absence ou erreur de diagnostic, en fait exprimée sous la forme d'une « perte de chance de pouvoir réaliser une interruption volontaire de grossesse ». Le défaut d'information est d'ailleurs au centre de nombreuses jurisprudences en diagnostic prénatal, que ce soit l'absence de prescription ou d'information sur l'opportunité d'effectuer un examen de dépistage prénatal nécessaire (Cour de cassation du 16 juillet 1991), l'absence d'information sur la nécessité de pratiquer une amniocentèse devant un résultat anormal de marqueurs sanguins de la trisomie 21 (Cour d'appel de Versailles du 10 juillet 1993), ou les nombreuses décisions retenant comme fautif le défaut de prescription d'un nouveau contrôle échographique devant un examen douteux ou l'absence de visualisation correcte d'un des principaux organes fœtaux faisant l'objet du dépistage. Ces dossiers mettent bien en exergue la nécessité, principalement pour le prescripteur, de commenter et d'expliquer les résultats, les éventuelles conséquences qui en découlent ou la nécessité d'autres explorations. Le lecteur se demandera pourquoi cette jurisprudence sur l'échographie prénatale est développée dans ce chapitre, mais il lui suffira d'établir les similitudes de démarche avec le dépistage des pathologies cervicales pour comprendre que les mécanismes d'implications, ainsi que les conséquences potentielles, ne sont pas si éloignés.

Dans tous ces domaines de dépistage, s'ajoutent, d'autre part, les difficultés concernant les modalités de transmission des résultats à la patiente et au médecin qui a prescrit l'exploration, l'intérêt ou l'impérative nécessité de la réalisation d'explorations plus poussées qui peuvent sembler utiles au vu des résultats, et le contrôle effectif de leur réalisation. Ainsi pourrions-nous citer, à titre d'exemple dans le cadre du diagnostic prénatal, le cas d'un dépistage faisant penser à un haut risque de trisomie 21, qui s'est finalement avéré justifié, mais n'avait pas fait l'objet d'une démarche suffisante en terme de transmission des résultats.

Pour conclure de façon synthétique cette brève mise au point, nous devrions insister, d'une part sur le fait que dans le cadre d'un exercice, dont la qualité pourra être rétrospectivement avérée, les limites du dépistage ne devraient pas rejaillir sur la responsabilité professionnelle des praticiens, qu'ils soient cliniciens ou cytologistes; et d'autre part, sur la nécessité d'informer les patientes de l'absence de signification rassurante d'un résultat non validé et explicité ou commenté par son prescripteur.

Quelques exemples d'implication de la responsabilité médicale dans le cadre du dépistage et de la prise en charge des pathologies du col utérin

En France, la jurisprudence est limitée dans ce domaine. Les quelques déclarations aux assurances ou plaintes qui s'égrènent au fil des années aboutissent à une jurisprudence squelettique, de laquelle on peut extraire :

- quelques plaintes et jurisprudences déjà anciennes, qui concernent un trop grand délai entre deux frottis de dépistage (4 ans) dans un contexte de résultat initialement pathologique, alors que des coloscopies itératives auraient été jugées rassurantes, l'absence de réalisation d'une cytologie (et d'ailleurs d'autres explorations éventuelles) en se basant sur un résultat récent supposé rassurant, mais non disponible, en l'absence duquel il a été jugé qu'il fallait obtenir des éléments objectifs qui dispensent d'un nouveau frottis (ou d'effectuer les explorations nécessaires), plusieurs cas de condamnation pour sur-traitement, sans explorations complémentaires suffisantes, ni colloque multidisciplinaire, alors que les frottis de dépistage évoquaient un cancer (dont un cas effectué en cours de grossesse) ;
- quelques jurisprudences ordinaires, parmi lesquelles nous pouvons citer une condamnation à un mois d'interdiction d'exercer pour « *avoir constaté des résultats de frottis cervicaux sans entreprendre les examens complémentaires que réclamaient les symptômes; ne pas avoir donné tous les soins attentifs requis...* » (décision du 10 mai 2001), une condamnation à quatre mois d'interdiction d'exercer pour « *n'avoir pas suivi les recommandations de bonne pratique de l'ANDEM (à l'époque) relatives au dépistage systématique du cancer du col utérin par la pratique de frottis cervicaux alors, qu'à l'inverse, il prescrivait des dosages de marqueurs tumoraux non justifiés; pratiques considérées comme contraire à l'article 32 du Code de déontologie...* » (décision du 11 février 2003) ;
- enfin, citons une décision récente qui apporte un éclairage classique sur le retour d'information concernant un frottis cervical (Cour de Cassation, 1^{re} chambre civile, 9 octobre 2001). Cette décision confirme la condamnation de deux médecins généralistes, le premier pour n'avoir pas informé la patiente des résultats pathologiques d'un frottis, le second pour n'avoir pas interrogé la patiente sur ses antécédents alors qu'elle consultait pour métrorragies. Il faut préciser que ces manquements ont concouru à la réalisation du préjudice subi par la patiente, chacun des médecins se voyant répartir l'indemnisation proportionnellement au retard apporté par ses manquements respectifs, ayant globalement entraîné un traitement plus lourd et des chances de guérison moindre. Il est bien souligné que cette décision est prise, bien que « *les médecins ne sont pas la cause de l'affection, mais d'un retard dans le traitement de celle-ci, le préjudice étant une perte de chance de guérison et non pas les conséquences de la maladie elle-même* ». Précisons que, dans ce dossier, la patiente a subi un traitement radio-chirurgical ainsi qu'une chimiothérapie. Cette décision et ces conclusions, si elles sont classiques, permettent de rappeler que le retour personnalisé des résultats d'un examen fait partie inté-

grante de l'acte médical qu'est la prescription ou la réalisation d'un examen, encore plus dans le cas d'une patiente symptomatique comme l'était la plaignante dans ce dossier. En effet, dans toute la jurisprudence concernant la prescription d'examen complémentaires utilisés indifféremment dans le cadre d'un dépistage simple, ou orientés par une symptomatologie évocatrice (sérologies, cytologie, radiographie...), l'on voit ressortir très clairement ces deux situations différentes. Il ressort de tous ces dossiers qu'un contexte clinique évocateur, non ou mal précisé sur la demande d'examen, aboutit à une gestion moins adaptée et souvent moins rapide des résultats (cas le plus fréquemment retrouvé dans les dossiers les plus dramatiques).

À l'étranger, dès les années 1990, les plaintes en responsabilité médicale concernant le frottis cervical se sont multipliées outre-atlantique contre les cyto-pathologistes (1). Très rapidement, le cancer développé après frottis de dépistage normal constitue un motif majeur de plainte en responsabilité médicale contre les cytologistes américains. Ces faux-négatifs à forte incidence médico-légale ont fait prendre conscience à la collectivité médicale de la nécessité d'une information individuelle, mais aussi collective, pour s'assurer que les patientes comprennent la différence entre un examen diagnostic (orienté, qui certes peut comporter quelques aléas d'interprétation) et une démarche de dépistage (qui comporte, en plus d'éventuels aléas d'interprétation, un taux incompressible de faux-négatifs propres aux principes du dépistage). À l'occasion du 23^e Congrès national de la société française de colposcopie en janvier 2000, Twiggs a rapporté l'expérience américaine, bien plus « riche » qu'en Europe, laissant supposer que le frottis ASCUS peut devenir une tentation pour le cytologiste en proie à la crainte médico-légale. Afin d'éviter au maximum de passer à côté d'une lésion, un diagnostic d'ASCUS semblait être de plus en plus souvent rendu (jusqu'à 20 % des frottis dans certains laboratoires), renvoyant ainsi la responsabilité au clinicien. Dans cet exposé, il se faisait l'interprète des publications nombreuses sur le sujet (2, 3, 4, 5). Toute cette littérature insistait sur trois voies possibles afin de prévenir au maximum la faute médicale : fournir des explications détaillées (et peut-être écrites) sur les buts et les risques des gestes (faux-négatifs et positifs); tenir un fichier des patientes en cours d'exploration diagnostique (autant qu'en suivi post-thérapeutique); convoquer sans hésiter en cas de non-respect des rendez-vous d'exploration complémentaire ou de contrôle. Si l'on a pu observer une recrudescence de ces préoccupations vers la fin des années quatre-vingt-dix chez nos collègues pathologistes américains, il semble, à la lecture de l'article de Freckelton, que le problème ne soit pas totalement réglé, et qu'il se soit déplacé vers la question de fond qu'est l'absence fréquente d'application de standards professionnels, ainsi que la nécessité de définir selon ces standards un taux acceptable de faux-négatifs (6).

En Europe, l'on retrouve les mêmes préoccupations en Grande-Bretagne dès le début des années 2000 (7). Wilson rapporte une multiplication significative des plaintes pour retard au diagnostic de cancer du col utérin chez des patientes ayant eu un résultat normal de leur dépistage. Il insiste sur plusieurs constats effectués dans ces dossiers : l'absence d'information sur le bénéfique, mais surtout les risques et limites effectives du dépistage proposé, ce qui aboutit à la diffusion d'idées

fausses; l'absence d'organisation d'un contrôle-qualité à tous les niveaux de ces programmes de dépistage, ce qui aboutit à une insuffisance de moyens dont découle souvent un taux anormalement élevé de faux-négatifs; enfin, la nécessité pour les magistrats de connaître la différence entre un dépistage de masse et une exploration diagnostique qui s'adresse à un individu devant une symptomatologie, rôle explicatif qui incombe en grande partie aux médecins experts judiciaires qui doivent bien préciser le contexte de réalisation de l'examen cytologique.

Information du patient dans le cadre d'un acte de dépistage, et du frottis cervical en particulier

Depuis l'intégration de la loi du 4 mars 2002 dans le Code de la santé publique, il importe de s'arrêter sur l'article L 1111-2 qui stipule, entre autres, que : « *Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver. Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Cette information est délivrée au cours d'un entretien individuel. Des recommandations de bonnes pratiques sur la délivrance de l'information sont établies par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, et homologuées par arrêté du ministre chargé de la santé.* » Il faut souligner la validation officielle, pour ne pas dire l'agrément, des modalités d'information recommandées par l'Anaes (8).

Dans le cadre de la préparation de la table ronde qui s'est déroulée au cours du congrès national de la Société française de colposcopie en janvier 2000, une modeste enquête téléphonique anonyme avait été effectuée auprès de 36 patientes (5 à 9 patientes par région, choisies au hasard dans 5 régions françaises, questionnaire bref et semi-ouvert, à des horaires aléatoires). Les 36 patientes avaient entre 23 et 67 ans. Le questionnaire portait sur : la date du dernier frottis cervical effectué et son résultat; la date présumée du prochain frottis; le médecin qui fera le prochain frottis; le type d'information apportée par un frottis. À la question sur « la date du dernier frottis », sur 36 réponses : 3 n'avaient pas encore eu de frottis; 5 ne savaient plus bien, dont 3 pour lesquelles le dernier frottis était assimilé à la dernière pose de spéculum dans des contextes qui pouvaient faire douter de la réalité de la réalisation d'un tel dépistage cytologique (saignements, vaginite); pour 4 patientes, il datait manifestement de plus de 3 ans; pour 13 patientes, il datait probablement de moins de 3 ans, mais la date était incertaine et elles devraient vérifier; enfin pour 11 patientes, la date était certaine et inférieure à 3 ans. À la question sur « le résultat du dernier frottis », sur les 33 patientes qui avaient déjà eu un

frottis : 8 disaient ne pas connaître le résultat ; 6 le pensaient normal, puisqu'elles n'avaient rien reçu (!) ; 17 disaient connaître le résultat qui était normal, dont 3 ne se rappelaient plus par qui elles en avaient été informées... ; 2 avaient un résultat anormal et avaient eu un suivi organisé par la suite. À la question sur « la date du prochain frottis », sur les 31 patientes (si l'on exclut les 3 patientes qui n'ont jamais eu de frottis, ainsi que les 2 avec résultats pathologiques ayant fait l'objet d'une prise en charge adaptée) : 27 patientes disaient la connaître ; et 4 ne savaient pas. À la question sur « le médecin qui fera le prochain frottis », parmi ces 31 patientes : 19 affirmaient qu'il serait effectué par leur médecin comme d'habitude (généraliste/gynécologue) ; 4 que ce serait probablement leur généraliste ; et 8 ne savaient pas (en se rappelant que cela ne reflète que les intentions annoncées alors qu'elles sont « sensibilisées » par l'entretien téléphonique). Enfin, en ce qui concerne « le type d'information apportée par un frottis », question très ouverte aboutissant à des réponses très variées dans leur expression, plus de la moitié déclaraient : « Ça élimine le cancer de l'utérus » ou « du col de l'utérus » ; « Ça trouve/dépiste/recherche le cancer » ; « Ça dit si on a un cancer », ce qui montre bien que la notion de dépistage d'un état précancéreux et d'action en amont, comme la notion de faux-négatifs ne sont pas très claires. En résumé, et sans vouloir donner de valeur excessive à ce bref sondage, sur 36 femmes interrogées : 3 n'avaient jamais eu de frottis ; 9 ne connaissaient pas la date de leur dernier frottis qui remontait à plus de 3 ans ; 14 ne pouvaient pas en donner le résultat, dont 6 présumaient qu'il était normal, par absence de retour... ! Y a-t-il eu tant d'évolution depuis l'an 2000 ?

Il ressort des expériences vécues par nos collègues étrangers, que les faux-négatifs du frottis cervical de dépistage constituent le vrai risque en matière de responsabilité, tout au moins pour les pathologistes. Il en découle des plaintes pour « perte de chance de... » ou « retard au diagnostic », basées sur la conjonction d'un éventuel « loupé » de la technique (prélèvement/lecture), de son éventuelle incidence sur la prise en charge, l'évolution et le pronostic de la maladie, mais aussi de l'absence d'information précise sur les limites exactes de ce dépistage. Ne serait-il pas utile de porter une attention plus particulière à l'information, tant collective qu'individuelle. Cette réflexion doit passer par les sociétés savantes dans le cadre des travaux et commissions maintenant largement développés sur l'information du patient.

Enseignements préventifs

Il faut :

- bien différencier un simple frottis de dépistage, d'un frottis orienté par une symptomatologie (métrorragies...), ce qui impose d'accompagner le prélèvement de précisions cliniques très pointues. Au sein des recommandations Anaes 2002, il faut insister sur la nécessité d'indiquer notamment sur la « feuille de transmission », qui accompagne le prélèvement, le motif de l'examen, c'est-à-dire soit dépistage, soit contrôle (9) ;
- apporter ou compléter une information simple aux patientes, en particulier s'il s'agit d'un premier frottis de dépistage ou d'une ouverture de dossier. Cette infor-

mation, apportée individuellement à la patiente, devra aborder les objectifs de ce dépistage, la possibilité non négligeable de faux-négatifs et positifs, la façon dont les résultats seront transmis, ainsi que l'importance d'éventuels contrôles qui pourraient être préconisés. Dès les années quatre-vingt-dix, sous l'éclairage des plaintes en responsabilité médicale concernant le frottis cervical outre-atlantique, il ressort que le manque de communication, en particulier sur le taux d'erreur, est le pire écueil. Il est même conseillé de rappeler cette information dans le compte rendu de tout examen cytologique, dans un but prophylactique contre les plaintes qui se multiplient, et ce afin d'éviter une dérive des pratiques dans ce domaine (1). Sans prôner une information strictement formalisée pour un acte aussi courant, il faut sensibiliser les praticiens (et les sociétés savantes) à l'importance d'une communication très simple et claire sur le sujet;

- comme il est précisé dans les recommandations Anaes 2002 sur la gestion d'un frottis anormal que « *quel que soit le contexte de réalisation du frottis, certaines recommandations générales, déjà soulignées en 1998, devaient être rappelées, parmi lesquelles : mettre en œuvre une assurance-qualité dans les structures de cyto-pathologie; assurer un suivi clinique et un traitement correct des pathologies identifiées par le frottis...* » (9). La démarche d'assurance-qualité dans les structures de cytopathologie, précédemment évoquée, a fait l'objet dès 1998 de recommandations en provenance de l'Association française d'assurance qualité en anatomie et cytopathologie pathologiques (AFAQAP) [10], que l'on peut aussi facilement consulter sur <http://www.afaqap.org>. La gestion des résultats par les anatomo-cyto-pathologistes y fait l'objet d'un chapitre spécifique, dont il ressort bien « *qu'un exemplaire doit être adressé au médecin qui a effectué le prélèvement et un autre médecin traitant du patient dont le nom figure sur le formulaire de demande d'examen, ainsi qu'à tout autre médecin concerné par le suivi du patient ou explicitement désigné par celui-ci* ». Il y est précisé que l'information du patient des conclusions de l'examen est « *régie par l'article 35 du Code de déontologie* » et que « *le pathologiste délègue au médecin traitant ayant en charge le patient, le soin de lui apporter les informations explicatives sur les conclusions de l'examen* ».

Conclusion

Ce chapitre pose davantage de questions aux gynécologues, qu'il n'amène de réponses formelles à une réelle problématique. Comme nous l'avons montré, on n'assiste pas en France, pour l'acte de dépistage qu'est le frottis cervical, à l'explosion de plaintes en responsabilité constatée outre-atlantique depuis une décennie. Est-ce parce que la prise de conscience a été prémonitoire et que les laboratoires de cytologie ont entamé une démarche-qualité précoce?

Quels qu'en soient les motifs, il faut insister sur l'importance d'une communication claire, tant avec le cytologiste sollicité, afin qu'il puisse bien différencier les actes de dépistage des prélèvements orientés, qu'avec les patientes qui doivent garder à l'esprit les objectifs et les limites de l'examen de dépistage qui leur a été proposé.

Références

1. Skoumal SM *et al.* (1996) Malpractice protection: communication of diagnostic uncertainty. *Diagn Cytopathol* 14: 385-9
2. Greening SE (1997) Errors in cervical smears: minimizing the risk of medicolegal consequences. *Monogr Pathol* 39: 16-39
3. Stanley MW (1997) Quality and liability issues with the Papanicolaou smear: the role of professional organizations in reform initiatives. *Arch Pathol Lab Med* 121: 321-6
4. Frable WJ *et al.* (1998) Medicolegal affairs. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. Acta Cytol* 42: 76-119
5. Boronow RC (1998) Death of the Papanicolaou smear? A tale of three reasons. *Am J Obstet Gynecol* 179: 391-6
6. Freckelton I (2003) Gynaecological cytopathology and the search for perfection: civil liability and regulatory ramifications. *J Law Med* 11: 185-200
7. Wilson RM (2000) Screening for breast and cervical cancer as a common cause for litigation. A false negative result may be one of an irreducible minimum of errors. *BMJ* 320: 1352-3
8. Anaes. Information des patients – Recommandations destinées aux médecins. ANAES Ed, Paris 2000
9. Anaes (2002) Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. ANAES Ed., Paris 2002
10. Albuissou F *et al.* (1998) Guidelines for the evaluation of internal quality control of smears for screening of uterine cancer in France in the structures of Pathologic Anatomy and Cytology. French Association for Quality Assurance in Pathologic Anatomy and Cytology (AFAQAP) Commission for cervical smears. *Ann Pathol* 18: 221-6

Mise en page: Graficoul'Eure (27)

Achévé d'imprimer en juillet 2005
par Epel Industrie Graphique
64700 Hendaye