

EPU95 – Montmorency

Gynécologie & Obstétrique

► Mise à jour du 24 Avril 2007* ◀

Compte-rendu de réunion

DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

Dr C. Bergeron

(Anatomo-cytopathologiste – Cergy-Pontoise)

Séance du 10 juin 2004

1. Situation du dépistage du cancer du col de l'utérus

1.1. Epidémiologie du Cancer du col de l'utérus en France (données 2000)

1.1.1. Incidence

Avec 3 387 cas, en France par an, le cancer du col se situe au 8ème rang des néoplasies en terme de fréquence. Toutefois, son incidence est moindre que celle du cancer du sein (15 000), que celle du cancer du poumon, du colon ou du mélanome dans la population féminine.

Le pic d'incidence maximum se situe entre 40 et 45 ans.

L'incidence du cancer du col est en baisse constante depuis 20 ans : de - 2.8 % par an de 1980 à 2000

- ▶ 1980 : 4 879 nouveaux cas/an
- ▶ 2000 : 3 387 nouveaux cas/an

1.1.2. Mortalité

Avec 1 000 décès par an, le cancer du col se situe en France au 5ème rang des causes de décès par cancer chez la femme. Le taux de mortalité est maximum après 85 ans.

Le dépistage de ce cancer

- ▶ S'effectue actuellement à un stade précoce lorsque la femme est relativement jeune
- ▶ Plus il est fait à un âge avancé, plus on se trouve en présence d'un stade avancé et grave

La mortalité, de 2 % autour de 2000, baisse aussi : - 4.4 % par an de 1980 à 2000

- ▶ 1980 : 1941 décès
- ▶ 1995 : 1630 décès
- ▶ 2000 : 1004 décès

Cependant, les données sont plus ou moins fiables compte tenu du mode du recueil épidémiologique en France et du manque probable de distinction entre cancer de l'endomètre et cancer du col.

1.2. Le dépistage (données 2000)

Il n'existe pas de dépistage organisé en France malgré les recommandations de la Conférence de Consensus de Lille 1990 et ANDEM 1995 ... Recommandations non suivies !!

Les principes retenus du dépistage sont :

- ▶ 1 frottis tous les 3 ans après 2 frottis annuels normaux (le 2ème permettant d'éliminer le risque de faux négatif) chez les femmes de 25 à 65 ans.
- ▶ Faire suivre les frottis anormaux par une colposcopie.

Impliquer les médecins généralistes de façon à élargir le champ des femmes dépistées. En 95, on a tenté d'introduire une R M O sur le thème du dépistage qui n'a pas abouti compte tenu de certaines résistances professionnelles !

Pour l'interprétation des frottis, la Terminologie de Bethesda a été introduite en 90 et c'est à partir de 98 qu'elle était recommandée en France.

1.3. Qui est « dépisté » ?

Six millions de frottis effectués par an pour 16 millions de femmes de 25 à 65 ans correspondent à une assez bonne répartition « mathématique » (1 tous les 3 ans).

Mais ...**55% de la population, seulement, est couverte** puisque ces frottis sont concentrés sur un nombre limité de femmes :

- ▶ 40 % des femmes ont un frottis annuel
- ▶ 15 % un frottis tous les 3 ans
- ▶ 55% est exclu du dépistage

La couverture de la population est encore moins bonne après 60 ans, l'exclusion au dépistage dépassant nettement les 55 %.

1.4. Les prescripteurs : qui font les frottis ?

Les gynécologues réalisent 85 % des frottis et sont les principaux interlocuteurs des patientes. Les généralistes ne réalisent que 15 % des frottis.

2. Les deux techniques de frottis

2.1. La technique conventionnelle selon Papanicolaou

Elle utilise une spatule d'Ayre pour l'exocol et une brosse pour l'endocol. Le matériel prélevé est étalé de façon uniforme sur une lame et fixé immédiatement, puis expédié au laboratoire. Elle reste la méthode la plus utilisée.

2.2. La technique en milieu liquide

Elle plus onéreuse est moins pratiquée, bien que plus simple à exécuter : le prélèvement se fait avec un matériel adapté, mis en suspension dans le liquide de conservation il est adressé au laboratoire qui exécute lui-même le frottis.

2.3. Quelle que soit la technique retenue !

La qualité du prélèvement est essentielle pour les 2 méthodes. Cependant, le frottis en milieu liquide

- ▶ Réduit le nombre de frottis non interprétables (nombre de cellules à lire et cellules mieux fixées en milieu liquide)
- ▶ Permet l'utilisation du matériel résiduel pour d'autres méthodes diagnostiques, en particulier la réalisation d'un test HPV. (Human Papilloma Virus)

Les données disponibles en 2002 ne sont pas suffisantes pour privilégier le frottis en milieu liquide en terme de sensibilité et de spécificité.

Le frottis en milieu liquide est plus coûteux que le frottis conventionnel. Les aspects coût / efficacité sont inconnus en 2002. Ils doivent être considérés et nécessitent des études complémentaires. La cotation du frottis est de 15 euros quelle que soit la méthode utilisée. Le surcoût pour la méthode en milieu liquide est de 2 à 3 euros supporté par le labo qui préfère en général techniquement cette méthode.

3. Le système BETHESDA 2001 & implications pratiques

3.1. Le système BETHESDA

La terminologie uniforme du système BETHESDA permet de réduire le manque de reproductibilité entre les différentes classifications et une recherche médicale uniforme et cohérente. Elle est utile pour la prise en charge clinique adaptée aux mêmes entités. (Recommandations de l'ANAES)

Le système de BETHESDA, actualisé en 2001, est aujourd'hui recommandé pour la formulation du compte-rendu cytologique. Les principaux changements introduits en 2001 pour l'interprétation du frottis sont :

- ▶ Seules 2 catégories de frottis doivent être retenues :
 - **Frottis interprétable**
 - **Frottis non interprétable.** La catégorie « échantillon satisfaisant, mais limité par ... » de l'ancien système Bethesda 1991, a souvent été source de confusions, et doit être supprimée.
- ▶ L'absence de cellules endocervicales doit être signalée dans le compte-rendu, mais ne constitue pas à elle seule un critère de non-interprétabilité ;
- ▶ Le regroupement des catégories « normales » et « modifications bénignes » en une seule catégorie : « absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité » ;
- ▶ L'interprétation plus restrictive des « atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée » ;
- ▶ L'individualisation de la catégorie « adénocarcinome in situ »

3.2. Qualité du prélèvement

Le prélèvement peut-être interprétable ou non interprétable;

3.2.1. Prélèvement « satisfaisant »

Le prélèvement est dit « satisfaisant » s'il est interprétable. Jusqu'à 50 à 70% des cellules ne pouvant être examinées, le prélèvement est considéré comme satisfaisant. Les éléments gênant la zone de lecture doivent être décrits dans le compte-rendu.

Lorsque le frottis ne comporte pas de cellules cylindriques endocervicales, leur absence doit être signalée dans le compte-rendu, mais ne constitue pas à elle seule un critère de non-interprétabilité, car il n'y a pas de lien proportionnel entre lésions cellulaires et présence ou non de cellules endocervicales sur le frottis :

- ▶ Des études rétrospectives de cohorte des frottis ne comportant pas de cellules endocervicales ne montrent pas plus de lésions au cours du suivi que les frottis avec des cellules endocervicales ;
- ▶ Les études cas-contrôle rétrospectives ne montrent pas d'association entre les faux négatifs et l'absence de cellules endocervicales.

Cette catégorie de frottis ne comportant pas de cellules endocervicales concerne bien 10% des frottis effectués qu'il serait anormal de considérer à refaire et l'on adopte l'attitude suivante :

Suivi d'un frottis ne comportant pas de cellules cylindriques endocervicales

Faire un frottis annuel ...

Refaire un frottis à 6 mois si :

Antécédents d'anomalies malpighiennes ou glandulaires

Test HPV positif dans l'année en cours

Col non visible ou endocol difficile à prélever lors du prélèvement (lever le doute de n'avoir prélevé que des cellules vaginales)

Patiente Immunodéprimée

Premier frottis effectué chez la patiente

3.2.2. Prélèvement « non satisfaisant »

Soit que le prélèvement ne fut pas « technique » correctement en raison d'une lame brisée, ou non étiquetée ... Soit qu'à l'examen du frottis :

1. L'étalement est pauci-cellulaire avec une couverture de moins de 10 % de la lame
2. Plus de 70 % des cellules ne sont pas interprétables car masquées par du sang, une inflammation, des superpositions cellulaires, des contaminations ou des artéfacts.

Il faut alors refaire le frottis.

4. INTERPRETATION ET RESULTATS

Soit le frottis est « normal » soit il est « anormal ».

4.1. Frottis « Normal »

Le frottis est **normal quand il n'y a « pas de lésion intra épithéliale ou de signes de malignité »**. Le compte rendu doit cependant donner la description d'éléments divers pouvant être utiles pour le praticien :

1 Présence de Micro-organismes

Trichomonas vaginalis

Filaments mycéliens compatibles évoquant une vaginite bactérienne

Bactéries de type actinomyces

Modifications cellulaires associées à l'herpès simplex

2 Modifications réactionnelles induites par :

Inflammation

Irradiation

DIU

3 Présence ou non de cellules endométriales (chez la femme de plus de 40 ans, il est parfois recommandé de pratiquer une biopsie de l'endomètre, ceci de manière controversé)

4 Cellules glandulaires bénignes sur le col post hystérectomie (adénose de cicatrice)

5 Atrophie (post ménopause)

4.2. Frottis « Anormal »

4.2.1. Anomalies épithéliales touchant les cellules malpighiennes

Atypie des cellules malpighiennes = ASC : cellule de desquamation atypique.

Cette ASC est divisée en deux groupes :

- ▶ **ASC-US** : Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US = undetermined significant) ASC-US = **modification cytologique qui évoque une lésion intra épithéliale de « bas grade » sans certitude**. C'est le flou complet mais avec un doute pour une lésion sous jacente.
 - Il faut maintenant retirer de cet ASC-US ce qui est lié à un processus réactionnel qui doit être reclassé en normal tout en précisant la présence.
 - Il reste dans l'ASC-US des lésions probablement de premier stade d'une lésion de bas grade (pas de koilocyte, noyaux de cellules superficielles qui grossissent) mais ne touchant jamais les cellules basales et ne révélant pas de critère de gravité
- ▶ **ASC-H** : **Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion de « haut grade »**. Il s'agit donc de modifications cytologiques suggérant une lésion intra-épithéliale de haut grade sans diagnostic définitif et certain. Dans le doute, on ne classe pas cette atypie immédiatement en Haut Grade. La biopsie sous colposcopie permet en cas de biopsie positive de proposer la conisation du col, et de l'éviter si la biopsie est négative. Toutefois,, la situation Frottis ASC-H et biopsie négative impose une surveillance rapprochée de la patiente.

La Lésion intra épithéliale de Bas grade (LSIL)

Elle est caractérisée par la koilocytose (effet cytopathogène de l'HPV). La dysplasie légère et le CIN 1 (Cervical Intraépithélial Néoplasie), premier stade de la lésion précancéreuse, évolue de la manière suivante :

- ▶ Régression spontanée dans 50% des cas régresse toute seule
- ▶ Persistance dans 20% des cas
- ▶ Evolution vers la lésion de haut grade dans 30% des cas.

La Lésion intra-épithéliale de Haut grade (HSIL)

Elle est caractérisée par la dysplasie modérée ou sévère (présence de cellules basales anormales) qui dans 30% des cas peut régresser spontanément, le carcinome in situ (CIS) et les CIN 2 et 3, lésions directes précancéreuses du cancer invasif.

Cancer

Il est parfois visible d'emblée. Il s'agit d'un carcinome malpighien.

4.2.2. Anomalies épithéliales touchant les cellules glandulaires

En ce qui concerne les comptes-rendus de frottis, deux changements importants :

- ▶ On essaye de localiser les atypies des cellules glandulaires : endocol ou endomètre ou origine non spécifiée (NOS)
- ▶ On évoque l'adénocarcinome in situ si on le retrouve d'emblée (très rare). S'il s'agit d'un adénocarcinome invasif, on essaye de le localiser : endocol ou endomètre, extra utérin de l'ovaire qui serait descendu par la trompe vers l'utérus.

Ces interprétations sont des suggestions qui peuvent aider le médecin dans sa démarche... En cas d'anomalies, quatre situations apparaissent :

- 1 Atypie des cellules glandulaires (AGC)
 - endocervicales
 - endométriales
 - origine non spécifiée (NOS)
- 2 Atypie des cellules glandulaires évoquant une néoplasie
 - endocervicales
 - sans autre précision (NOS)
- 3 Adénocarcinome in situ (AIS)
- 4 Adénocarcinome
 - endocervical
 - endométrial
 - extra utérin
 - non précisé

4.2.3. Conduite diagnostique en cas de frottis avec anomalies des cellules glandulaires

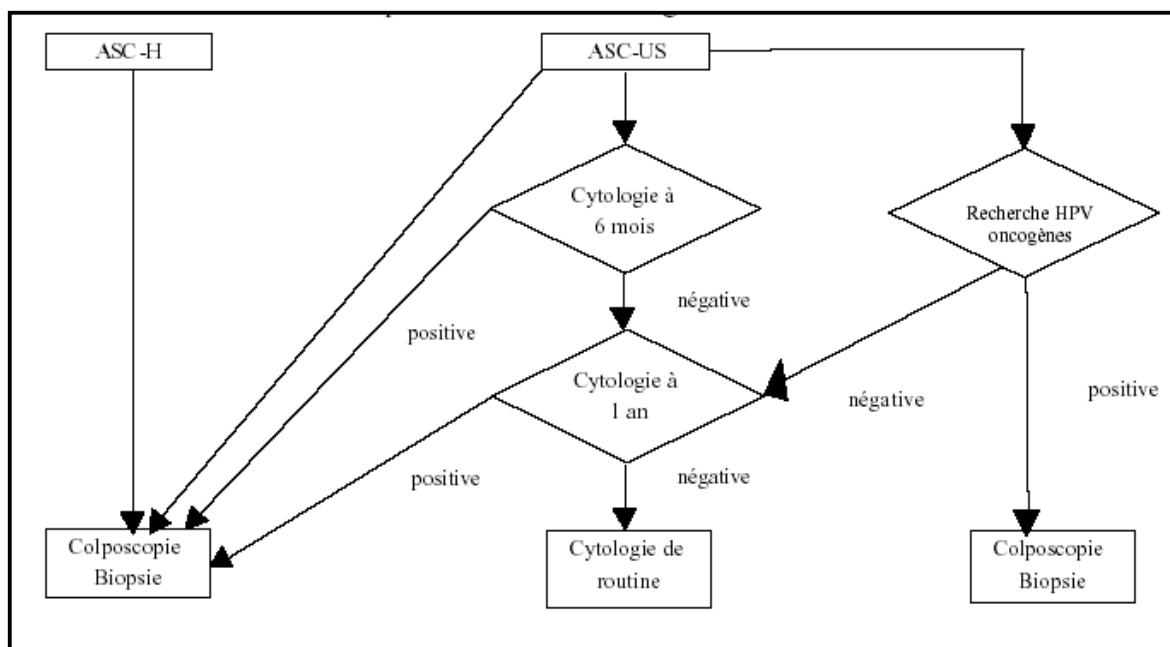
- ▶ Quelles que soient les anomalies des cellules glandulaires, une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol est recommandée.
- ▶ Si de plus les anomalies des cellules glandulaires sont de type endométriales, un contrôle histologique de l'endomètre est recommandé.
- ▶ Si ces examens complémentaires sont normaux :
 - En cas d'atypies des cellules glandulaires (endocervicales, endométriales ou sans autre précision) il est recommandé de refaire un frottis à 6 mois.
 - En cas d'anomalies cytologiques de type adénocarcinome in situ (AIS) ou adénocarcinome (endocervicale, endométriale ou d'origine non précisée) ou suggérant une néoplasie, une cônisation diagnostique associée à un curetage de l'endomètre est recommandée.

4.2.4. Tableau récapitulatif de la terminologie cytologique de Bethesda

Terminologie cytologique de Bethesda réactualisée au cours de la Conférence du NCI (2001)
I - PAS DE LESION INTRAEPITHELIALE OU DE MALIGNITE
II - ANOMALIES DES CELLULES EPITHELIALES
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Cellules malpighiennes (squamous cells) <ul style="list-style-type: none"> ○ Atypies des cellules malpighiennes (atypical squamous cells) de signification indéterminée (ASC-US) ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade (ASC-H) ○ Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL) comprenant la koilocytose (effet cytopathogène des PVH), la dysplasie légère et le CIN I ○ Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL) comprenant la dysplasie modérée ou sévère, le carcinome in situ et les CIN 2 ou 3 ○ Carcinome malpighien ▶ B - Cellules glandulaires <ul style="list-style-type: none"> ○ Atypies <ul style="list-style-type: none"> ▪ des cellules endocervicales ▪ des cellules endométriales ▪ des cellules glandulaires (origine non spécifiée) ○ Atypie en faveur d'une néoplasie ○ Adénocarcinome endocervical in situ ○ Adénocarcinome (endocervical, endométrial, extra-utérin, origine non précisée)

5. GUIDE DE PRATIQUE CLINIQUE de l'ANAES (3 tableaux)

Conduite à tenir face à une « LSIL »



Conduite à tenir face à une « ASC-US »

Conduite à tenir face à une « LSIL »

6. QUID DE L'INFECTION A HPV

Le lien entre une infection persistante par le HPV de type oncogène et le développement d'un cancer du col est bien établi. Il est admis que la présence de l'HPV est la condition nécessaire et non suffisante au développement du cancer du col, ce qui conduit à rediscuter les conditions d'un dépistage efficace.

- ▶ Seuls certains types de HPV sont oncogènes.
- ▶ L'HPV est un hôte fréquent (25% à 20 ans ; moins après 35 ans) lorsque les défenses immunitaires sont normales.
- ▶ L'HPV est spontanément éliminé dans 90% des cas en quelques mois. Les sujets qui restent porteurs, présentent un risque de développer une lésion précancéreuse.
- ▶ Il n'existe pas de traitement de l'HPV mais des lésions qu'il favorise.

Retrouver sa présence par un typage HPV permettrait de mieux explorer les femmes à frottis « faux négatifs ».

Pour l'instant, le typage est recommandé dans les situations de frottis ASC-US (B180 = 48 euros). L'intérêt de son utilisation plus systématique pour la performance du dépistage est actuellement sujet de discussion.

7. Les vaccins contre HPV

Deux études, récemment publiées ont validé le concept de vaccination contre « HPV ».

Dans un essai portant sur 1113 femmes âgées de 15 à 25 ans, 3 injections de Cervarix™, vaccin anti-HPV 16/18, à J0, J30 et J180 permettent la prévention d'une infection incidente dans 92 % des cas. Cette vaccination permet aussi une prévention à 100 % des infections persistantes à HPV.

Des résultats similaires ont été obtenus grâce le Gardasil™. Dans cette étude, 277 femmes âgées en moyenne de 20 ans ont reçu en injections sous-cutanées à J1, J60, J360 le vaccin quadrivalent HPV6, 11, 16 et 18 ; 275 reçurent un placebo. Elles ont été suivies sur 36 mois. Le critère principal, incidence d'infection persistante et maladie apparente due HPV 6, 11, 16, but réduit par 90% (marge d'erreur 71 à 97%, p<0.0001)

Ces vaccins Cervarix™ (GSK) et Gardasil™ (Chibret-Merck) pourraient être disponible dès 2006

La vaccination comporterait 3 injections sous-cutanées suivies probablement d'une injection de rappel.

Elle pourrait concerner toutes les adolescentes au moment de leurs premières règles.

8. EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DU COL DE L'UTERUS EN ILE-DE-France

(CRISAPIF : G. Antin, B. Asselain, C. Bergeron, I. Cartier, L. Guldner, X. Sastre-Garau, A. Savignoni, P. Tranbaloc, M.C. Vacher-Lavenu)

Objectifs

Déterminer l'incidence et/ou la prévalence des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus dans la perspective de la campagne de dépistage des cancers du col de l'utérus.

Période d'inclusion : 20 Septembre au 20 décembre 2002 (3mois)

65% (72/110) des structures d'anatomie et de cytologie pathologiques sollicitées ont participé dont

- ▶ 33/56 (59 %) structures privées
- ▶ 39/54 (72 %) structures publiques

90% des structures participantes nous ont donné leur nombre total de frottis examinés pendant la période d'inclusion, soit 247440 frottis en tout (anormaux ou non). 7 477 fiches de frottis anormaux recueillies.

- ▶ 6560 (88%) structures privées
- ▶ 917 (12%) structures publiques

Méthode

Etude réalisée sur les 7477 frottis anormaux parmi les 247 440 frottis réalisés dans les structures participantes d'Ile de France, afin d'observer :

- ▶ Le type d'anomalie diagnostiquée (suivant la classification Bethesda) : ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC, Cancer
- ▶ La répartition des anomalies en fonction des tranches d'âge du département
- ▶ Le type de prescripteur (gynécologue ou généraliste) du frottis et la technique d'investigation (milieu liquide ou conventionnel)

Résultats de l'étude

Anomalies parmi les frottis anormaux : n = 7 477

- ▶ **ASC-US** **3258** **(43.6%)**
- ▶ ASC-H 380 (5.1%)
- ▶ **LSIL** **2835** **(37.9%)**
- ▶ HSIL 721 (9.6%)
- ▶ AGC 220 (2.9%)
- ▶ Cancer 63 (0.8%)
- ▶

Conclusions de l'étude :

3.2% des frottis réalisés étaient anormaux dont 9.6% de HSIL et 0.8% de cancers

Répartition générale des anomalies hétérogène entre les départements

Sur la population générale des frottis (n=247 440), en fonction du département:

- ▶ Taux hétérogène de HSIL, taux plus élevé : 78, 93 et 95
- ▶ Pas de différence si rapporté aux frottis anormaux (n=7 477)
- ▶ Taux de cancers similaire

Taux de HSIL à partir de 25 ans, tranche la plus touchée : 35-45 ans

Taux de cancer à partir de 55 ans, tranche la plus touchée : > 65 ans → la population des femmes de plus de 65 ans est la population la plus à risque de cancer sur le frottis

Augmentation du taux de HSIL à partir de 25 ans qui justifie le début du dépistage à cet âge

Certains départements (78, 93 et 95) ont plus de HSIL.

9. CONCLUSION

Plan de mobilisation contre le cancer

- ▶ Augmenter l'accessibilité aux frottis pour la population actuellement mal suivie.
- ▶ Développer l'information des femmes pour qu'elles comprennent l'utilité du dépistage.
- ▶ Faciliter l'utilisation du test HPV par le biais du frottis en milieu liquide.
- ▶ Evaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage primaire

SYSTÈME DE BETHESDA 2001 (abréviations)

AGC Atypie des cellules glandulaires (*Atypical Glandular Cells*)
ASC Atypie des cellules malpighiennes (*Atypical Squamous Cells*)
ASC-US Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*)
ASC-H Atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (*Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL*);
CIN 1 Néoplasie* intra-épithéliale cervicale de grade 1 (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*) ;
CIN 2 ou 3 Néoplasie* intra-épithéliale cervicale de grade 2 ou 3 (*Cervical Intraepithelia Neoplasia*) ;
CIS Carcinome *in situ* ;
HSIL Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (*High Grade Squamous Intraepithelial Lesion*) ;
LSIL Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (*Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion*) ;
NIL/M Absence de lésion intra-épithéliale ou de malignité (*Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy*) ;
NOS Sans autre précision (*Not Otherwise Specified*).

