

Gynécologie S'il reste basé sur la cytologie entre 25 et 30 ans, le dépistage du cancer du col de l'utérus repose désormais sur le test HPV pour les femmes de 30 à 65 ans. Cela a permis d'établir de nouvelles règles et d'orienter vers la colposcopie selon des critères très précis.

MODALITÉS DU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Xavier Carcopino*, Jean Gondry, Jean-Luc Mergui, Bernard Huynh, Julia Maruani, Geoffroy Cantorbe, Christine Bergeron (Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV), www.societe-colposcopie.com)

*Pr Xavier Carcopino
Gynécologue obstétricien,
vice-président
de la SFCPCV, service
de gynécologie obstétrique,
hôpital Nord (APHM),
chemin des Bourrelly,
13015 Marseille
Tél: 04 91 96 46 80
Courriel: xcarco@free.fr

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est le seul cancer ayant toutes les caractéristiques permettant un dépistage optimal. C'est avant tout un cancer fréquent et grave qui touche des femmes jeunes mais, surtout, son histoire naturelle est lente, avec plus d'une dizaine d'années avant qu'il ne se développe. Il existe des lésions précancéreuses dont le traitement par résection à l'anse diathermique (RAD) est simple et extrêmement efficace et évite le risque que ne se développe un cancer. Enfin, il existe des tests de dépistage performants, peu coûteux et acceptables pour les patientes. Si le frottis a été pendant plusieurs dizaines d'années le test de dépistage de référence du cancer du col de l'utérus, il est désormais remplacé chez les femmes de plus de 30 ans par le test HPV, beaucoup plus performant.

HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL

Le principal facteur de risque du cancer du col de l'utérus est l'infection à papillomavirus humain (HPV) de haut risque (1, 2). Mais cette infection est extrêmement banale, voire inévitable, et sera le plus souvent sans conséquence clinique puisqu'éliminée en 8 à 10 mois par le système immunitaire. En fait, plus que la simple infection à HPV, c'est la persistance dans le temps de cette infection qui est le principal facteur de risque de lésion précancéreuse et de cancer du col de l'utérus (cf. figure 1).

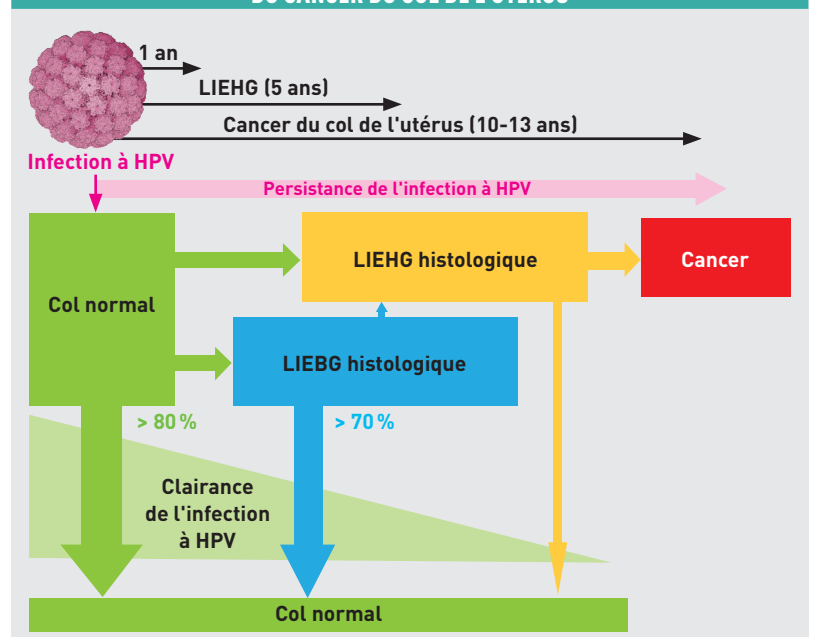
Si une infection persistante à HPV sera le plus souvent, elle aussi, sans conséquence pour la patiente, elle expose à l'apparition de lésions précancéreuses: les lésions intraépithéliales de haut grade (LIEHG) (1, 3). Anciennement appelées néoplasies intra-cervicales de grades 2 et 3 (CIN 2 et 3), ces lésions exposent la patiente au risque de cancer invasif. On peut estimer globalement ce risque à environ 30% à 5 ans. Ce sont donc les LIEHG que le dépistage cherche à diagnostiquer pour pouvoir les traiter et éviter le risque d'un cancer ultérieur. A contrario, les lésions intraépithéliales de bas grade (LIEBG), anciennement appelées CIN 1, ne sont pas des lésions précancéreuses et n'exposent pas à un risque réel de cancer (moins de 1% à 10 ans). Plus proches de la simple «verru» plane, les LIEBG vont le plus souvent régresser spontanément avec une probabilité de régression spontanée et complète en 2 ans de près de

EN RÉSUMÉ

- Le dépistage du cancer du col de l'utérus est désormais un dépistage organisé. Il cible toutes les femmes de 25 à 65 ans et repose sur la pratique d'un prélèvement cervico-utérin (PCU) de dépistage réalisé en phase liquide.
- Pour les femmes de 25 à 30 ans, les modalités du dépistage sont inchangées, avec un dépistage cytologique réalisé la première fois à 25 ans, puis contrôlé un an plus tard, puis tous les 3 ans:
 - une cytologie ASC-US ou AGC indique la réalisation d'un test HPV de triage; seules les patientes HPV positives doivent être adressées en colposcopie,
 - toutes les autres anomalies cytologiques (LSIL, HSIL ou ASC-H) indiquent une colposcopie.
- Après 30 ans et jusqu'à 65 ans, le dépistage du cancer du col de l'utérus repose sur le dépistage virologique (test HPV) réalisé tous les 5 ans:
 - les patientes HPV positives bénéficient d'une cytologie de triage et seules les patientes ayant une cytologie anormale seront adressées en colposcopie,
 - les patientes HPV positives ayant une cytologie normale devront avoir un test HPV de contrôle un an plus tard et ne seront adressées en colposcopie que si le test HPV de contrôle à un an est toujours positif.

70%. Aussi, le diagnostic de LIEBG ne doit pas faire indiquer un traitement et ces patientes devront être simplement surveillées par un contrôle cytologique ou virologique un an plus tard (4). Un traitement ne pourrait être indiqué que si la lésion persistait plus de 2 ans. Dans ce cas, le traitement de choix est la vaporisation au laser. ●●●

FIG. 1 - SCHÉMATISATION DE L'HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS



LIMITES ACTUELLES DU DÉPISTAGE

Le dépistage du cancer du col de l'utérus mis en place à la fin des années 1980 a permis une réduction spectaculaire de l'incidence du cancer du col ; on estime que celle-ci a été divisée par 10. En France, le cancer du col de l'utérus ne représente plus que le 12^e cancer de la femme, avec un peu moins de 3 000 nouveaux cas chaque année et environ 1 000 décès (5). Pourtant, le bilan actuel du dépistage du cancer du col reste décevant avec, surtout, un accès au dépistage très inégal au sein de la population féminine. On estime que seules 60 % des femmes sont dépistées, avec une très nette tendance à la répétition inutile de tests de dépistage réalisés trop fréquemment alors que 40 % de la population féminine française n'est pas ou insuffisamment dépistée (2). Il faut bien noter que la principale limite d'accès au dépistage reste sociale, la population non dépistée étant essentiellement une population socialement défavorisée, précaire et difficile à atteindre.

L'analyse des causes conduisant à un échec du dépistage permet d'identifier ses limites et les axes d'amélioration. On constate ainsi que parmi les patientes diagnostiquées avec un cancer du col de l'utérus, 60 % n'étaient pas ou pas correctement dépistées, 20 % n'ont pas été prises en charge correctement malgré un test de dépistage réalisé et anormal, et enfin 20 % ont eu un test de dépistage faussement négatif (2).

DÉPISTAGE ORGANISÉ

Alors qu'il n'était qu'opportunisme jusqu'ici, le dépistage du cancer du col est désormais organisé, au même titre que le dépistage du cancer du sein (6). Ainsi, les femmes en âge de bénéficier du dépistage du cancer du col de l'utérus recevront désormais une invitation écrite à leur domicile à aller réaliser ce test de dépistage. Munies de ce document, elles pourront réaliser leur test auprès de leur médecin traitant, d'un gynécologue, d'une sage-femme ou d'un médecin biologiste au laboratoire d'analyses médicales. Aucune avance de frais n'est demandée aux femmes dans le cadre de ce dépistage, qui est entièrement pris en charge par la Caisse primaire d'assurance maladie. L'organisation du dépistage implique un retour des résultats aux centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC) afin de permettre le suivi des patientes et l'optimisation de leur prise en charge. Ainsi, la structure qui réalise les tests de dépistage doit transmettre leurs résultats au CRCDC. Ceci ne peut se faire qu'avec l'accord de la patiente qui doit systématiquement être recueilli par le préleveur après l'avoir informée des enjeux du dépistage et des modalités de traitement des données. Le préleveur doit prendre le temps d'expliquer cela à la patiente et de renseigner le laboratoire sur l'autorisation de la patiente de transmettre les données la concernant en cochant la case appropriée sur le bon selon sa réponse.

INTRODUCTION DU TEST HPV DANS LE DÉPISTAGE : TOUT CHANGE ?

De manière générale, la population cible du dépistage

reste la même, à savoir toutes les femmes asymptomatiques et sans antécédent de traitement d'une LIEHG du col utérin âgées de 25 à 65 ans (7). Rappelons que le dépistage n'est pas recommandé avant 25 ans et ce, quel que soit l'âge des premiers rapports et/ou le nombre de partenaires sexuels. La raison est que le dépistage avant 25 ans n'est pas efficace et expose à un risque plus important de tests faussement positifs et d'examen complémentaires voire de traitements inutiles et potentiellement dangereux. Concernant l'arrêt du dépistage après 65 ans, la raison est là aussi une moindre efficacité de celui-ci chez les femmes les plus âgées, chez lesquelles il existe d'autres priorités de santé publique telles que le dépistage et la prise en charge des maladies cardiovasculaires, du cancer du sein ou du colon, de l'ostéoporose, etc.

Le grand changement est l'introduction du test HPV comme test de dépistage chez les femmes à partir de 30 ans à la place du « frottis » (7). La raison de ce changement est simplement que le test HPV est plus performant que la cytologie en permettant une meilleure prévention du nombre de cas de cancers et de la mortalité qui y est associée (8). Ceci s'explique par une meilleure sensibilité du test HPV avec une spécificité comparable à la cytologie (9). Si le dépistage par test HPV n'est pas indiqué entre 25 et 30 ans, c'est parce que la prévalence de l'infection à HPV dans cette tranche d'âge est trop importante, le plus souvent associée à des infections HPV transitoires et sans aucune conséquence clinique. En pratique, réalisé trop tôt, le test HPV a une probabilité d'être positif trop importante (de l'ordre de 30 à 40 %), ce qui le rend impropre à son utilisation comme test de première intention. Chez les femmes plus âgées, cette prévalence de l'infection à HPV diminue au fur et à mesure qu'elles font leur clairance virale. Si la probabilité d'avoir un test HPV positif reste élevée après 30 ans, supérieure à la probabilité d'avoir un test de dépistage cytologique anormal, la pertinence clinique de ce test est meilleure avec une plus grande probabilité de dépister des infections persistantes, à risque d'être associées avec une LIEHG, voire un cancer du col de l'utérus.

PRÉLÈVEMENT CERVICO-UTÉRIN DE DÉPISTAGE

L'un des aspects clés du dépistage organisé du cancer du col est le recours désormais systématique au prélèvement cervico-utérin (PCU) de dépistage en phase liquide (7). Le « frottis » conventionnel est abandonné car il ne permet que la réalisation d'une cytologie sans pouvoir réaliser un test virologique, qu'il soit réflexe ou de première intention. Ainsi, quel que soit l'âge de la patiente, le dépistage repose sur le même type de prélèvement. Celui-ci correspond en pratique à un « frottis » avec la réalisation d'un prélèvement centré sur le col à l'aide d'une simple cytobrosse. Celle-ci est ensuite plongée dans un milieu liquide permettant la mise en suspension des cellules prélevées. Rappelons que ce prélèvement ne doit pas être réalisé en cas d'infection génitale. Il peut cependant être réalisé

LE GRAND CHANGEMENT EST L'INTRODUCTION DU TEST HPV COMME TEST DE DÉPISTAGE CHEZ LES FEMMES À PARTIR DE 30 ANS À LA PLACE DU « FROTTIS ». EN EFFET, LE TEST HPV EST PLUS PERFORMANT QUE LA CYTOLOGIE EN PERMETTANT UNE MEILLEURE PRÉVENTION DU NOMBRE DE CAS DE CANCERS ET DE LA MORTALITÉ QUI Y EST ASSOCIÉE.

en période menstruelle. La filière génitale sera alors préalablement nettoyée à l'aide d'un coton ou d'une compresse avant de réaliser le prélèvement. Enfin, l'utilisation d'un lubrifiant pour faciliter l'insertion du speculum permettant d'exposer le col n'est pas contre-indiquée.

Les nouvelles modalités du dépistage sont également l'occasion d'abandonner le terme de « frottis » souvent mal compris par les patientes car finalement assez peu évocateur. On parle donc désormais de prélèvement cervico-utérin (PCU) de dépistage, qui sera utilisé pour la réalisation d'un test de dépistage cytologique chez les femmes de 25 à 30 ans et d'un test de dépistage virologique de 30 à 65 ans.

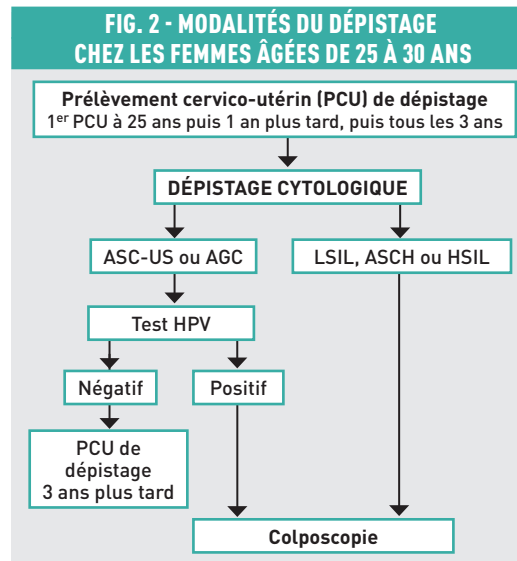
MODALITÉS DU DÉPISTAGE DE 25 A 30 ANS

Les modalités du dépistage du cancer du col chez les femmes de 25 à 30 ans restent inchangées (7). À savoir la réalisation du premier PCU de dépistage à 25 ans, contrôlé ensuite un an plus tard, puis tous les 3 ans. Dans cette tranche d'âge, le PCU servira à la réalisation d'un test de dépistage cytologique avec récupération et étalement sur lame des cellules prélevées qui sont colorées pour lecture cytologique. Les résultats sont rendus selon la terminologie de Bethesda, à savoir cytologie jugée interprétable ou non, et caractérisation d'une éventuelle anomalie observée. Dans les rares cas où la cytologie est ininterprétable, le PCU devra être refait. On notera que l'absence de cellules endocervicales, si elle est notifiée sur le compte-rendu, ne signifie pas que le prélèvement n'est pas valable et le PCU n'a pas besoin d'être refait à partir du moment où la cytologie est jugée interprétable.

L'absence d'anomalie cytologique permet de renvoyer la patiente à son suivi habituel. En revanche, la présence d'une anomalie sera décrite par le cytologiste en fonction du type d'anomalie observée et de la sévérité de celle-ci. On distingue les anomalies des cellules glandulaires de l'endocol, aussi appelées AGC (atypical glandular cells), des anomalies des cellules pavimenteuses de l'exocol : ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance), LSIL (bas grade), HSIL (haut grade), ASC-H (atypies ne permettant pas d'éliminer un haut grade) ou suspicion de cancer.

La prise en charge des patientes en fonction du résultat du test de dépistage cytologique entre 25 et 30 ans est schématisée sur la figure 2.

Les patientes dont le test cytologique ne met pas en évidence d'anomalie devront être recontrôlées un an plus tard s'il s'agissait de leur premier PCU de dépistage. Les autres doivent être recontrôlées à 3 ans. On note que l'intervalle de 3 ans doit être respecté et qu'il ne sert à rien de répéter les tests trop fréquemment. Une telle pratique ne permet pas un dépistage plus efficace, mais surtout augmente le risque de tests faussement positifs et donc d'exams et de traitements inutiles et potentiellement dangereux. En cas de test cytologique anormal, la prise en charge est la même que celle recommandée depuis 2016 (4). À savoir,



les patientes ayant une cytologie douteuse (AGC ou ASC-US) bénéficieront d'un test virologique de triage et seules les patientes HPV positives devront être adressées en colposcopie. L'avantage du test HPV ici est son extraordinaire valeur prédictive négative, proche de 100%. Un test HPV de triage négatif après une cytologie ASC-US ou AGC permet d'éliminer la présence d'une lésion cervicale de façon quasi certaine et d'éviter ainsi une colposcopie devenue inutile. Ces patientes pourront être renvoyées vers leur suivi habituel avec un prochain PCU de dépistage à réaliser dans l'intervalle de temps habituel.

Seules les patientes ASC-US ou AGC qui sont HPV positives seront adressées en colposcopie avec une probabilité de LIEHG sous-jacente faible, inférieure à 20%. Pour toutes les autres anomalies cytologiques (LSIL, HSIL et ASC-H), les patientes seront adressées directement en colposcopie.

On notera enfin que pour les patientes ayant une cytologie douteuse (ASC-US ou AGC), la réalisation d'un test HPV de triage est effectuée directement sur le PCU de dépistage et les résultats des deux tests seront rendus dans le même temps. Il n'y a donc pas à reconvoquer la patiente ni à lui rapporter des résultats en deux temps.

MODALITÉS DU DÉPISTAGE APRÈS 30 ANS

Après 30 ans, le dépistage du cancer du col de l'utérus repose sur le dépistage virologique (test HPV) (7). Celui-ci sera indiqué, que la patiente ait déjà eu ou non une cytologie auparavant. Plus sensible que la cytologie et ayant une spécificité comparable, le test HPV a fait la preuve de sa supériorité en permettant de diminuer l'incidence des cancers invasifs et en réduisant significativement la mortalité qui y est associée (8). Aussi appelé dépistage virologique, le test HPV consiste à mettre en évidence la présence d'une infection par un HPV de haut risque. S'il est plus efficace que la cytologie, l'existence d'une infection à HPV de haut risque ne signifie pas que la patiente est porteuse d'une LIEHG pour ●●●

POUR EN SAVOIR PLUS

- La Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV) propose aux professionnels de santé impliqués dans le dépistage des fiches d'information à l'usage des patientes sur les modalités et enjeux du dépistage du cancer du col et de prise en charge des résultats anormaux. Ces fiches sont librement accessibles en ligne : <https://www.societe-colposcopie.com/professionnels-de-sante/fiches-dinformation-patientes>

- La SFCPCV propose aux femmes une information sous forme de foire aux questions (FAQ) concernant le dépistage du cancer du col ainsi que le traitement et le suivi des lésions précancéreuses du col de l'utérus : <https://www.societe-colposcopie.com/grand-public/foire-aux-questions>

autant. En pratique, le principal intérêt du test HPV est son extraordinaire valeur prédictive négative. Cela signifie qu'un test HPV négatif permet de garantir l'absence de LIEHG avec une probabilité supérieure à 99%. À l'inverse, sa valeur prédictive positive est faible, de l'ordre de 30%, et un test HPV positif ne signifie pas que la patiente est ou sera porteuse d'une LIEHG et ne doit pas faire indiquer à lui seul un geste thérapeutique.

Il est essentiel que ces recommandations soient appliquées et suivies. En particulier, la réalisation d'un co-testing systématique, qui consiste en la réalisation simultanée d'un test virologique et d'un test cytologique, n'est pas recommandée. Une telle pratique n'améliore pas les performances du dépistage et augmente le risque de fausses alertes et donc d'examen inutiles pour la patiente.

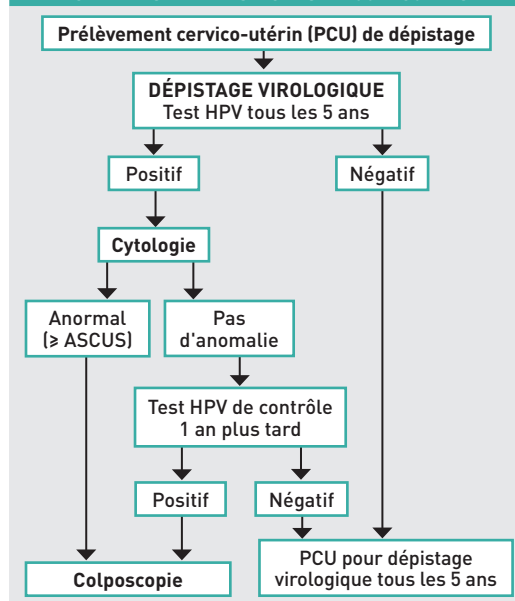
Les formidables performances du test HPV permettent également d'allonger l'intervalle de temps entre deux tests de dépistage. Ainsi, une femme de 30 à 65 ans ayant un test de dépistage virologique négatif ne devra faire son prochain test que 5 ans plus tard. Les raisons de l'allongement de l'intervalle de temps entre deux tests à 5 ans sont avant tout la très forte valeur prédictive négative du test HPV qui permet d'éliminer la présence d'une LIEHG chez les patientes HPV négatives. À ceci s'ajoute l'histoire naturelle des LIEHG et du cancer du col de l'utérus. Parce qu'il faut plusieurs années d'infection HPV persistante pour qu'une LIEHG se développe et plus de 10 ans pour un cancer, la probabilité qu'une patiente HPV négative développe un cancer en 5 ans est quasiment nulle. Il est en revanche possible qu'elle développe une LIEHG dans ce délai si elle contracte une infection persistante, mais les grandes performances du test HPV appliqué au dépistage permettront alors son diagnostic 5 ans plus tard. À l'inverse, la multiplication des tests dans le temps risque d'aboutir à des faux positifs par détection d'infections transitoires à HPV et donc sans réelle pertinence.

Les modalités du dépistage virologique chez les femmes entre 30 et 65 ans sont schématisées sur la figure 3.

Les principaux écueils du dépistage virologique sont la faible valeur prédictive positive du test et la probabilité relativement élevée d'avoir un test positif. En comparaison avec la cytologie qui aboutit à un taux de cytologies anormales inférieures à 5%, la probabilité d'un test HPV positif est plus importante, de l'ordre de 10 à 15%. Parce qu'il est impossible d'adresser en colposcopie toutes les patientes HPV positives, un triage cytologique est indiqué dans tous les cas où un premier test HPV s'avère être positif.

Ainsi, en cas de test de dépistage virologique positif, une cytologie de triage sera pratiquée de manière réflexe, directement à partir du PCU de dépistage ayant servi au test virologique. Seules les patientes HPV positives ayant une cytologie de triage anormale, et ce quelle que soit la sévérité de l'anomalie cytologique, devront être adressées en colposcopie. Pour les femmes ayant une cytologie de triage ne

FIG. 3. MODALITÉS DU DÉPISTAGE CHEZ LES FEMMES ÂGÉES DE 30 À 65 ANS



mettant pas en évidence d'anomalie, on peut envisager qu'il s'agit probablement d'une infection transitoire à HPV, sans conséquence sur leur col. Une colposcopie n'est pas indiquée ici car la probabilité de LIEHG est extrêmement faible. La prise en charge de ces patientes reposera sur le contrôle du test HPV seul à un an. La négativation du test HPV un an plus tard permettra d'affirmer le caractère transitoire de l'infection et donc le risque quasiment nul de LIEHG. Cette femme pourra être renvoyée à un test virologique 5 ans plus tard. Si, en revanche, le test HPV de contrôle est toujours positif un an plus tard, il n'y a pas d'indication de cytologie de triage et la seule persistance d'un test HPV positif un an plus tard suffira à adresser la patiente en colposcopie. Ces deux résultats positifs à un an d'intervalle témoignent d'une probable infection à HPV persistante et donc d'un risque de LIEHG. La cytologie ne doit pas être indiquée ici car sa valeur prédictive négative n'est pas suffisante et la possibilité d'une cytologie faussement négative ne doit pas détourner à tort la patiente de l'indication de colposcopie. ♦

CONCLUSION

Désormais organisé et reposant sur le test HPV après l'âge de 30 ans, le dépistage du cancer du col évolue. Il cible toujours les femmes de 25 à 65 ans et repose désormais exclusivement sur le PCU en phase liquide. Il est essentiel que les médecins, acteurs de ce dépistage, se familiarisent avec ces nouvelles recommandations pour pouvoir les appliquer de façon optimale et efficace. Rappelons que l'intérêt premier du test HPV est son extraordinaire valeur prédictive négative permettant d'allonger l'intervalle de temps entre deux tests à 5 ans.

Parce qu'un test HPV positif ne signe pas la présence d'une LIEHG et est le plus souvent le simple témoignage d'une infection transitoire et/ou sans conséquence clinique, un triage cytologique est indiqué pour toutes les femmes HPV positives. Seules les femmes HPV positives ayant une cytologie de triage anormale doivent être adressées en colposcopie. Les autres devront bénéficier d'un contrôle du test HPV seul un an plus tard.

BIBLIOGRAPHIE

- zur Hausen H. Papillomavirus in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology* 2009;384:260-5.
- INCA. Les cancers en France en 2016, l'essentiel des faits et chiffres 2017. <https://www.e-cancer.fr/content/download/183576/2424633/file/>
- Gravitt PE, Winer RL. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses* 2017;9:E267.
- INCA. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale - Thésaurus 2017.
- InfoCancer - ARCAGY-GINECO. Cancer du col de l'utérus - Maladie - L'épidémiologie de la maladie. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-col-de-l-uterus/maladie/lepidemiologie-de-la-maladie.html/>
- INCA. Le programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-programme-de-depistage-organise>

(Retrouvez l'intégralité de notre bibliographie sur legeneraliste.fr)

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt en rapport avec le contenu de cet article.