

État des connaissances sur le cancer du col de l'utérus

Données épidémiologiques, histoire de la maladie et symptomatologie, facteurs de risque



Prévention primaire : la vaccination
contre le papillomavirus



Contexte de la prévention et dépistage
du cancer du col de l'utérus



Prévention secondaire : le programme de dépistage opportuniste du cancer du col de l'utérus

Le programme national de dépistage opportuniste
du cancer du col de l'utérus



Femmes âgées de 25 à 65 ans éligibles
pour le dépistage



Le test de dépistage : le frottis cervico-utérin
sur lame ou en milieu liquide



Femmes âgées de 25 à 65 ans
non éligibles temporairement au dépistage



Les facteurs d'adhésion ou de non-adhésion
au dépistage



Femmes âgées de 25 à 65 ans n'ayant plus
à faire le dépistage



Le référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS)

Présentation synthétique

Place des médecins de CES dans le dispositif



Algorithme-1 : Déroulé du dépistage



Algorithme-2 : Femmes éligibles pour le dépistage



Algorithme-3 : Femmes non éligibles pour le dépistage



Conduite à tenir selon la situation clinique

Âge et statut gynécologique



Suspicion ou antécédents de lésion
précancéreuse ou cancéreuse



Femme ayant une infection sexuellement
transmissible



Frottis cervico-utérin ne pouvant être réalisé
au cours de l'EPS



Informations à transmettre à la consultante et au médecin traitant, conseil minimum et données à colliger



Annexes



Aide-mémoire



Glossaire



Littérature source et conditions d'exploitation





Mini-synthèse

Pour en savoir plus

Données épidémiologiques

Le cancer du col de l'utérus est le **dixième cancer chez la femme en France** par sa fréquence. **Le pic d'incidence** du cancer du col de l'utérus se situe vers 40 ans et l'âge médian au diagnostic est de 51 ans. Il est rare chez les femmes âgées de moins de 30 ans et celles âgées de plus de 65 ans.

Les taux d'incidence et de mortalité par cancer au col de l'utérus sont **en constante diminution**.

La France est parmi les pays à faible incidence du cancer du col de l'utérus : le nombre de nouveaux cas était de 2 810 en 2011 (3 387 cas en 2000) et le nombre de décès liés à ce cancer de 998 (904 décès en 2002).

La survie des femmes ayant un cancer du col de l'utérus dépend de différents facteurs pronostiques : la survie à 5 ans est comprise entre 84 et 93 % pour les cancers de stade I et 35 % pour les cancers de stade IV.

Pour en savoir plus

Histoire de la maladie

Le cancer du col utérin est dans 80 à 90 % des cas **un carcinome épidermoïde** (qui s'est développé à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol) et dans 10-20 % des cas **un adénocarcinome** (qui s'est développé à partir de l'épithélium cylindrique de l'endocol).

Les symptômes pouvant faire suspecter un cancer du col de l'utérus sont peu spécifiques et tardifs (métrorragies spontanées ou provoquées lors des rapports sexuels, dyspareunies, leucorrhées, douleurs pelviennes, parfois une dysurie, un ténesme ou des douleurs lombaires).

Les lésions évocatrices au niveau du col cervical peuvent être : une lésion ulcérée saignant au contact, une lésion végétante ou infiltrante ; mais le col peut également avoir un aspect normal à l'examen au spéculum.

Le cancer invasif du col utérin met en moyenne 15 à 20 ans pour se développer après la persistance d'une infection à papillomavirus humain à haut risque.

Pour en savoir plus

Facteurs de risque

Il est établi avec certitude que l'infection persistante à papillomavirus humain (*Human papillomavirus* : HPV), infection transmissible par contact sexuel, est une cause nécessaire, mais non suffisante, dans la genèse et le développement du cancer du col de l'utérus.

Le fait que la grande majorité des femmes infectées par un papillomavirus humain oncogène ne développe pas de cancer du col de l'utérus, ainsi que le long temps de latence entre l'infection et le développement du cancer, suggèrent **l'intervention de cofacteurs** qui agiraient en même temps que le papillomavirus humain.

Pour en savoir plus

Cofacteurs de risque

Les cofacteurs impliqués dans la genèse du cancer du col de l'utérus peuvent être :

- **des cofacteurs liés à l'hôte** : précocité de l'activité sexuelle, multiplicité des partenaires sexuels, immunodéficiences, parité élevée ;
- **des cofacteurs liés au papillomavirus humain** : génotypes 16 et 18, infection simultanée par plusieurs types oncogéniques, quantité importante de virus (forte charge virale) ;
- **des cofacteurs exogènes** : tabagisme, coinfection par le virus de l'immunodéficiences humaine (VIH) ou une autre infection sexuellement transmissible (IST) (virus *herpes simplex 2* (HSV-2), *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*), utilisation prolongée de contraceptifs oraux.





Prévalence et incidence

Entre 1980 et 2005, l'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer avec un taux de décroissance annuel de 2,9 % (1,8 %/an entre 2000 et 2005), situant la France parmi les pays à faible incidence du cancer du col utérin.

Les projections pour 2011 ont estimé l'incidence des cancers du col de l'utérus à 2 810 cas (taux d'incidence standardisé à la population mondiale de 6,4/100 000 femmes¹). 67 % des cancers du col de l'utérus ont été diagnostiqués chez des femmes âgées de moins de 65 ans (pic de fréquence vers 40 ans, tableau ci-dessous).

Nombre de cas de cancer du col de l'utérus et de décès estimés par classe d'âge chez la femme en 2011 en France

Classe d'âge	Nombre de cas [%]	
	Incidence	Mortalité
15-49 ans	1 366 [49]	219 [22]
50-64 ans	800 [28]	315 [32]
65-74 ans	259 [9]	123 [12]
75-84 ans	243 [9]	161 [16]
85 ans et plus	142 [5]	180 [18]
Population totale	2 810 [100]	998 [100]

Type de cancer

Les données 1998 des 5 registres français du cancer montrent que 50 % des lésions cancéreuses du col de l'utérus identifiées étaient des cancers invasifs, 45 % une lésion *in situ*, 5 % un adénocarcinome.

Mortalité

Les projections pour 2011 ont estimé à 998 le nombre de décès liés au cancer du col de l'utérus (taux d'incidence standardisé à la population mondiale de 1,7/100 000 femmes). Le pic de mortalité se situe autour de 50 ans (tableau ci-dessus).

- Entre 1980 et 2005 le taux de mortalité a diminué en moyenne de 4,0 %/an (3,2 %/an entre 2000 et 2005).
- Les régions où la mortalité est la plus élevée sont le Nord-Pas-de-Calais (taux de mortalité standardisé à la population mondiale de 2,5/100 000), la Picardie, la Haute-Normandie et la Bourgogne.
- Les régions où la mortalité est la plus basse sont les Pays de la Loire, la région Rhône-Alpes (taux de mortalité standardisé à la population mondiale de 1,5/100 000).

Taux de survie

La survie des femmes ayant un cancer du col de l'utérus dépend de différents facteurs pronostiques dont le stade du cancer, l'atteinte ganglionnaire, la présence de métastases, la précocité du traitement. Le taux de survie relative à 5 ans en fonction du stade (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique) est de :

- 84 % à 93 % pour les cancers diagnostiqués au stade I ;
- 73 % à 75 % au stade II ;
- 59 % à 68 % au stade III ;
- 35 % au stade IV.

Consulter l'annexe « Stadification du cancer invasif du col de l'utérus selon le système Figo »

1. À titre de comparaison il était de 4,0/100 000 femmes en Finlande et de 12,0/100 000 femmes en Autriche.



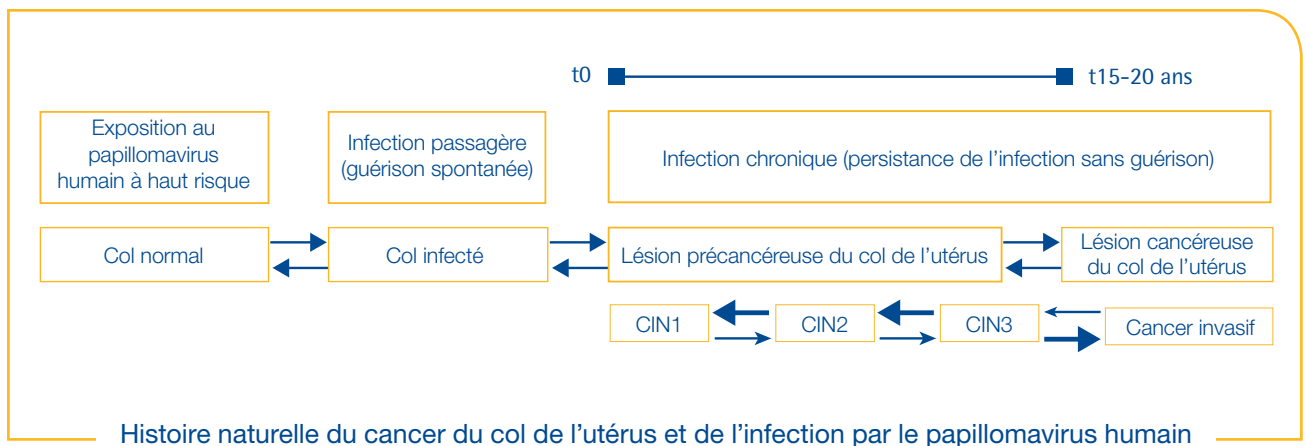


Le cancer invasif du col de l'utérus

C'est dans la **zone de remaniement pavimentaire** du col de l'utérus que débute la majorité des cancers du col de l'utérus. On parle de cancer invasif quand des cellules anormales envahissent l'épaisseur du tissu conjonctif fibreux, sous-jacent à la membrane basale. Le processus débute par un stade micro-invasif, invisible à l'œil nu lors de l'examen au spéculum et qui ne peut être diagnostiqué qu'après examen histologique d'un échantillon de tissu provenant d'une biopsie par conisation ou d'une hystérectomie.

Le cancer invasif du col utérin a pour type histologique :

- le **carcinome épidermoïde** qui se développe à partir de l'épithélium malpighien au niveau de l'exocol ;
- l'**adénocarcinome** qui se développe à partir de l'épithélium glandulaire au niveau de l'endocol.
- il existe également d'autres formes histologiques très rares : sarcomes, mélanomes, lymphomes, tumeurs secondaires.



Les lésions précancéreuses du col de l'utérus

Lésions précancéreuses épidermoïdes ou malpighiennes

Le développement du cancer se fait en différentes étapes, à partir d'une lésion précancéreuse qui évolue en un cancer *in situ*. **Pour chaque grade de lésion cervicale précancéreuse** (CIN1, CIN2 ou CIN3), il existe une probabilité de régression vers un épithélium normal, et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé.

- À partir du moment où on identifie une dysplasie légère, il s'écoule habituellement entre 10 et 20 ans avant qu'un cancer invasif du col ne se développe.
- 60 % ou plus des dysplasies légères régressent spontanément et seulement 10 % évoluent vers une dysplasie modérée ou sévère dans les 2 à 4 ans qui suivent.
- Dans certains cas, des dysplasies modérées ou sévères peuvent apparaître sans passer par le stade décelable de dysplasie légère.
- Les dysplasies sévères ont une plus forte probabilité d'évolution vers un cancer invasif mais moins de 50 % des cas évoluent vers un cancer invasif. Ce pourcentage est encore plus faible chez les jeunes femmes.

Lésions précancéreuse glandulaires

L'histoire naturelle de l'adénocarcinome est peu connue. Il serait possible que le modèle évoqué pour le carcinome épidermoïde (infections persistantes, apparition de lésions néoplasiques puis de cancer) ne soit pas applicable pour l'adénocarcinome. Les lésions précancéreuses glandulaires sont rares et plus difficiles à dépister par la cytologie.



Signes fonctionnels et cliniques

Les symptômes pouvant faire suspecter un cancer du col de l'utérus ne sont pas spécifiques et sont tardifs : métrorragies provoquées par les rapports sexuels ou spontanées avant ou après la ménopause, dyspareunies, leucorrhées, douleurs pelviennes, dysurie ou ténésmes (en cas d'extension pelvienne), douleurs lombaires (par compression urétérale).

Les lésions évocatrices au niveau du col utérin peuvent être : une large ulcération à bord irrégulier, saignant au contact ; une forme végétante, exubérante ; une forme infiltrante avec une induration déformant le col. Le col peut cependant garder un aspect normal à l'examen clinique notamment quand la tumeur se développe aux dépens de l'endocol.

Prise en charge des femmes ayant une lésion précancéreuse ou un cancer de l'utérus

Lésions précancéreuses

Le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français) a publié des recommandations sur la prise en charge des lésions précancéreuses du col de l'utérus qui actualisent les recommandations HAS 2002. Ces recommandations ont été reprises par la HAS en 2010.

Consulter l'annexe « Prise en charge des femmes ayant une lésion précancéreuse du col de l'utérus ».

Cancer invasif

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié conjointement avec l'Institut national du cancer (INCa) en 2010 un guide affection de longue durée (ALD) à l'intention des médecins sur la prise en charge thérapeutique des femmes ayant un cancer invasif du col de l'utérus.

Consulter l'annexe « Prise en charge des femmes ayant une lésion cancéreuse du col de l'utérus ».

Facteurs de risque de cancer du col de l'utérus



Les infections génitales à papillomavirus

La persistance d'une infection génitale par le papillomavirus humain (HPV) est le facteur de risque majeur de cancer du col de l'utérus.

Lors d'une infection par le papillomavirus humain, le virus pénètre au niveau des cellules basales de l'épithélium de la muqueuse du col cervical, à la suite d'un microtraumatisme ou d'une lésion tissulaire. L'intégration du génome viral (ADN) au génome de la cellule hôte qu'il infecte est l'événement précoce de la cancérogenèse cervicale.

Les HPV à haut risque

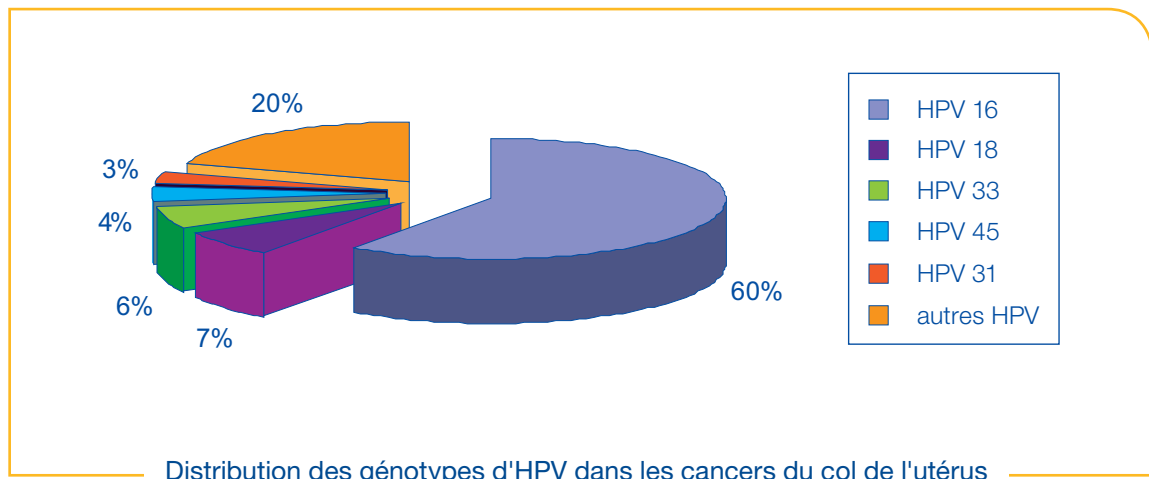
120 papillomavirus (humains et animaux) ont été identifiés et 96 génotypes complets de papillomavirus infectant l'espèce humaine (HPV) ont été caractérisés.

Les études épidémiologiques sur la relation entre le papillomavirus humain (HPV) et les cancers du col permettent de distinguer les papillomavirus humains en fonction de leur oncogénicité potentielle : HPV à bas risque (à l'origine des condylomes acuminés) et HPV à haut risque oncogène.

- **Les papillomavirus humains à haut risque** identifiés dans les cancers invasifs du col de l'utérus sont par ordre de fréquence décroissante les génotypes 16, 18, 31, 33, 68, 45, 52 et 58 (étude française EDITH (étude pour la distribution des types d'HPV), publiée en 2008, sur la distribution des génotypes des papillomavirus humains en France)².
- Le **génotype 16** (*odds ratio* [OR] = 434) et le **génotype 18** (OR = 248) sont responsables de 71 % à 82 % des cancers invasifs du col de l'utérus.

2. Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, *et al.* Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008;122(2):428-32.





Distribution des génotypes d'HPV dans les cancers du col de l'utérus

Consulter l'annexe « Les papillomavirus humains ».

Cofacteurs de risque de cancer du col de l'utérus



Les cofacteurs

Le rôle spécifique des cofacteurs dans le développement du cancer du col n'est pas parfaitement connu. Pendant la puberté, la grossesse et chez les femmes qui utilisent une contraception orale depuis plus de 5 ans, la zone de remaniement du col de l'utérus est plus étendue, ce qui pourrait accroître la sensibilité de la muqueuse à l'infection par le papillomavirus humain et expliquer pourquoi la précocité des rapports sexuels, les grossesses multiples et, à un moindre degré, l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux sont des cofacteurs de risque pour le développement d'un cancer du col de l'utérus.

Cofacteurs liés à l'hôte

- **L'activité sexuelle** : la prévalence de l'infection par le papillomavirus humain est élevée avant 30 ans et le pic de prévalence se situe vers l'âge de 20-24 ans (prévalence de 20 %), âge où l'activité sexuelle est supposée être la plus importante (en termes de nombre de rapports et de nombre de partenaires). Après 30 ans la prévalence décroît avec l'âge.
- **La multiplicité des partenaires sexuels** : le nombre total de partenaires sexuels, et notamment le nombre de partenaires récents, interviendrait en tant que facteur de risque principal d'infection par le papillomavirus humain.
- **Le statut immunitaire** : chez les individus immunodéficients (immunodépression liée à une infection par le VIH ou à l'utilisation de médicaments antirejet après une greffe), les infections par le papillomavirus humain ont plus souvent tendance à persister, le développement de lésions précancéreuses et cancéreuses est plus rapide et leur fréquence plus élevée.
- **La parité** : le risque de cancer du col augmenterait avec une parité plus importante (OR = 4 quand le nombre de grossesses est > 7).

Cofacteurs exogènes

- **Le tabagisme** : le tabagisme augmenterait le risque de cancer du col de l'utérus (OR = 2) ; le tabagisme potentialiserait également l'effet cancérogène du papillomavirus humain.
- **Une coinfection par le VIH** : chez ces femmes immunodéprimées on observe : une prévalence plus élevée d'infections par le papillomavirus humain (le risque d'infection augmentant avec le degré d'immunodéficience) ; une prévalence plus élevée d'infections persistantes et d'infections simultanées par plusieurs génotypes de papillomavirus humains à haut risque oncogène ; un risque plus important de lésions précancéreuses du col (qui augmente avec le degré d'immunodéficience et qui peut être 2 à 6 fois supérieur à celui des femmes séronégatives) ; un risque accru de développer un cancer invasif du col ; un diagnostic de cancer du col de l'utérus posé 10 ans plus tôt que chez les femmes séronégatives.
- **Une coinfection par une autre infection sexuellement transmissible** comme le virus *herpes simplex 2* (HSV-2), *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*.
- L'utilisation prolongée de contraceptifs oraux (OR = 1,4 quand durée > 5 ans).





Mini-synthèse

Pour en savoir plus

Deux vaccins prophylactiques recombinants dirigés contre certains génotypes du papillomavirus humain sont disponibles en 2012 : un vaccin recombinant quadrivalent (génotypes 6, 11, 16 et 18), et un vaccin recombinant bivalent (génotypes 16 et 18).

Pour en savoir plus

La vaccination doit être proposée à toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus non encore vaccinées.

Pour en savoir plus

L'efficacité du vaccin sur la prévention de l'infection par le papillomavirus humain est $\approx 100\%$ pour les génotypes visés par le vaccin.

Pour en savoir plus

L'effet préventif du vaccin contre le papillomavirus humain concernant le cancer du col de l'utérus est présumé : les premiers résultats des études cliniques disponibles montrent une petite réduction de la fréquence des lésions néoplasiques de type CIN3.

Pour en savoir plus

Le dépistage chez les femmes vaccinées doit être maintenu car la vaccination ne protège pas contre tous les génotypes responsables de cancer du col de l'utérus.





Vaccins commercialisés

Deux vaccins prophylactiques recombinants dirigés contre certains papillomavirus humains ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France :

- un **vaccin recombinant quadrivalent** dirigé contre les papillomavirus humains de génotypes 6, 11, 16 et 18, Gardasil®, développé par le laboratoire Merck et commercialisé et distribué en Europe par le laboratoire Sanofi-Pasteur MSD depuis 2006 ;
- un **vaccin recombinant bivalent** dirigé contre les papillomavirus humains de génotypes 16 et 18, Cervarix®, développé par le laboratoire Glaxo-Smith-Kline depuis 2007.

Pharmacovigilance

Jusqu'à décembre 2010, près de 4 millions de doses de vaccins contre le papillomavirus humain ont été délivrées et il a été estimé qu'environ 1,5 million de jeunes filles ou jeunes femmes ont été vaccinées. Fin décembre 2010, plus de 1 700 notifications ont été recueillies et analysées. Le profil de sécurité d'emploi du vaccin contre le papillomavirus humain a été jugé satisfaisant et notamment les résultats, après 2 ans de suivi, ne montrent pas d'augmentation du risque de maladies auto-immunes associées à la vaccination.

- **Des réactions locales** au site d'injection ont été observées plus fréquemment que dans le groupe placebo (83 % de réactions dont 4 % étaient sévères *versus* 73 % de réactions dont 2 % étaient sévères).
- **Des saignements ou ecchymoses** (purpura thrombopénique idiopathique) ont été observés dont le nombre est inférieur à celui attendu dans la population générale sur la base des données d'incidence et de prévalence disponibles (3 cas ont été signalés en France en 2010).
- **Concernant les effets indésirables graves** (syndrome fébrile, céphalées, syncope) ayant nécessité une hospitalisation, l'évolution a été favorable dans la majorité des cas.
- **Le nombre total de manifestations auto-immunes recueillies** (démýélinisations aiguës centrales, arthrites, lupus érythémateux systémique, thyroïdite, diabète insulino-dépendant et thrombopénies) est inférieur à celui attendu dans la population générale, sur la base des données d'incidence et de prévalence disponibles. L'analyse de chaque cas déclaré n'a pas permis d'établir un lien de causalité entre la vaccination et les complications observées.

Ce profil de tolérance est à confirmer dans les conditions réelles d'utilisation, les effectifs des essais ne permettant pas de repérer les effets indésirables dont la fréquence serait < 1/4 000 sujets. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)³ a mis en place un plan national de gestion du risque⁴ pour détecter et étudier tout signalement d'effet indésirable, avec surveillance nationale des risques et suivi du registre national de grossesse (un comité de cliniciens et d'épidémiologistes est notamment chargé d'analyser les éventuels cas de manifestations auto-immunes qui pourraient être déclarés au réseau national des centres de pharmacovigilance).



En avril 2013, le Haut Conseil de la santé publique a modifié le calendrier vaccinal : il recommande **la vaccination contre le papillomavirus humain des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans**, avec un rattrapage possible **jusqu'à 19 ans révolus chez celles qui n'ont pas été vaccinées**.

Pour les jeunes filles devant bénéficier d'une greffe, la vaccination peut être proposée dès l'âge de 9 ans car, en raison du traitement immunosuppresseur antirejet, ces jeunes filles sont plus à risque de développer un cancer lié au papillomavirus.

3. Anciennement Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

4. Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR)

<http://www.anism.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques>



Le schéma de primovaccination comporte trois doses de 0,5 ml administrées à t0, puis à 1 mois (bivalent) ou 2 mois (quadrivalent) et à 6 mois.

- Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire (deltoïde ou région antéro-latérale supérieure de la cuisse).
- Les trois doses doivent être administrées en moins d'1 an. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.
- Si un autre schéma de vaccination s'avère nécessaire, la deuxième dose doit être administrée au moins 1 mois après la première et la troisième dose au moins 3 mois après la deuxième.
- **Chez la femme enceinte** : en raison de l'incertitude sur le risque fœtal au cours de la grossesse, il faudra donc s'assurer de l'absence de grossesse avant de commencer la vaccination.
- **En cas d'administration concomitante du vaccin contre le papillomavirus humain** avec un autre vaccin (en dehors du vaccin contre l'hépatite B), une interaction peut être possible.
- **Chez les personnes immunodéprimées**, qui sont à haut risque d'infection évolutive à papillomavirus humain, l'immunogénicité est méconnue.

L'efficacité du vaccin sur la prévention de l'infection à HPV



Efficacité de la vaccination

L'efficacité du vaccin contre le papillomavirus humain est proche de 100 % sur l'infection par le papillomavirus humain consécutive aux génotypes visés par le vaccin concerné.

Les études montrent que le vaccin n'est pas efficace chez les femmes déjà infectées par les papillomavirus de génotypes 16 et 18, même si le schéma vaccinal a été respecté.

Couverture vaccinale en France

Les données de l'étude menée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) sur l'analyse de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie (EGB) montrent que :

- le taux de couverture vaccinale était compris entre 20 % et 36 % selon l'âge au 31 décembre 2010 ;
- parmi les jeunes filles nées entre 1991 et 1994 qui ont eu une première dose remboursée avant octobre 2008, 76 % avaient reçu les trois doses au début 2009 ;
- 92 % des prescriptions étaient faites aux âges recommandés, dont plus de la moitié chez des jeunes filles âgées de 15 ans ou moins ;
- en décembre 2010, 70 % des prescriptions concernaient des jeunes filles de moins de 17 ans.

L'efficacité du vaccin sur la prévention du cancer du col de l'utérus



La prévention des cancers du col de l'utérus est attendue, mais non démontrée, et ne pourra être démontrée qu'à long terme, puisque le délai entre l'infection par le papillomavirus humain et la survenue d'un cancer invasif est de 15 à 25 ans. La durée de la protection vaccinale n'est pas connue au-delà de 5 ans.

- Dans leur indication commune, ces deux vaccins ont montré **leur efficacité en prévention des lésions cervicales de haut grade** (CIN2/3).
- Gardasil®, vaccin quadrivalent, a également montré une efficacité de l'ordre de 95 % en prévention des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés).
- **Ces vaccins ne peuvent prévenir les 30 % de cancers du col de l'utérus liés à d'autres types de papillomavirus humain.**

Les conséquences de la vaccination sur le dépistage ne seront pas connues en pratique avant que les premières cohortes de jeunes filles vaccinées atteignent l'âge de bénéficier de ce dépistage, et ce d'autant que les taux de couverture vaccinale dans les tranches d'âge visées restent encore faibles. En 2007, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a modélisé l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus et de l'introduction de la vaccination contre le papillomavirus humain dans le calendrier vaccinal.



La mise en œuvre simultanée du dépistage et de la vaccination devrait permettre :

- de limiter ou de prévenir l'augmentation, sur la période de 70 ans considérée par la modélisation, du nombre de lésions précancéreuses diagnostiquées (de + 8,6 % pour un taux de couverture par le dépistage de 30 % à + 13,4 % pour un taux de couverture de 80 %) ;
- de réduire l'incidence du cancer du col et la mortalité due à ce cancer au-delà de l'effet propre de chaque intervention prise isolément (pour un taux de couverture vaccinale de 80 %, une réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus de 34 % et une réduction de la mortalité liée à ce cancer de 32 % sont attendues).



Étant donné que le vaccin HPV ne protège pas contre tous les génotypes de papillomavirus humain impliqués dans les cancers du col de l'utérus (les vaccins commercialisés en 2012 protègent contre les génotypes impliqués dans 70 % des cas de cancer), une couverture optimale de la population féminine par un dépistage du col de l'utérus reste nécessaire chez les femmes vaccinées.

Les effets potentiellement négatifs pouvant être induits par la vaccination peuvent être les suivants :

- diminution du recours au dépistage du cancer du col de l'utérus ;
- décalage de l'incidence du cancer du col de l'utérus vers un âge plus avancé si un rappel devait s'avérer nécessaire et si certaines femmes négligeaient de recourir au dépistage ;
- risque de voir augmenter le nombre de cancers du col de l'utérus liés à des types de papillomavirus humain oncogènes autres que ceux contre lesquels la vaccination protégeait.





Les objectifs du Plan cancer 2009-2013 sont les suivants :

- augmenter à 80 % la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus de la population cible ;
- réduire les inégalités sociales d'accès et de recours au dépistage en renforçant les actions en faveur du dépistage auprès des femmes à risque et des femmes en situation de précarité ;
- augmenter la couverture vaccinale en incitant les jeunes femmes âgées de 14 à 19 ans révolus à se faire vacciner contre le papillomavirus humain.





Mini-synthèse

La lenteur avec laquelle une dysplasie légère évolue jusqu'au stade de carcinome (10-20 ans) fait du cancer du col de l'utérus une pathologie pour laquelle le dépistage est pertinent.

Pour en
savoir plus

Le dépistage du cancer du col de l'utérus repose sur **un test cytologique : le frottis cervico-utérin**. En complément, l'inspection visuelle des organes génitaux externes et l'examen au spéculum constituent les deux éléments principaux d'un examen gynécologique dans le cadre du dépistage de ce cancer.

Pour en
savoir plus

Tout frottis cervico-utérin anormal doit être suivi d'**investigations diagnostiques complémentaires**.

Pour en
savoir plus

Le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin est **préconisé entre 25 et 65 ans** chez les femmes éligibles pour ce dépistage, vaccinées ou non contre le papillomavirus.

Pour en
savoir plus

Le rythme des frottis cervico-utérins préconisé est de **3 ans** après deux frottis normaux à un 1 an d'intervalle.

Pour en
savoir plus

Le frottis cervico-utérin est **effectué par un médecin** réalisant l'*examen périodique de santé* formé à la réalisation technique de cet acte.

Pour en
savoir plus

Les données de la littérature sur **l'efficacité du dépistage** montrent une baisse de l'incidence des cancers du col et de la mortalité relative à cette pathologie faisant suite à la mise en place de programmes de dépistage par frottis cervico-utérin.

Pour en
savoir plus

Le **taux de couverture** du dépistage du cancer du col de l'utérus a été estimé à 58 % en 2007-2009. Seules 8 % des femmes âgées de 25 à 65 ans ont un suivi adéquat (intervalle recommandé de 3 ans entre deux frottis cervico-utérins de dépistage respecté). Le taux de couverture chute en dessous de 50 % après 50 ans.

Pour en
savoir plus

En complément du frottis cervico-utérin de dépistage, la recherche de papillomavirus humain (HPV) n'a pas lieu d'être, la HAS ayant considéré en 2010 que l'utilisation du test de détection des HPV en dépistage primaire en population générale n'était pas pertinente.





Les lésions pré-invasives du col de l'utérus sont le plus souvent asymptomatiques et inapparentes à l'examen au spéculum réalisé à l'œil nu. Le dépistage repose sur un test cytologique, le frottis cervico-utérin, qui permet d'identifier l'existence de cellules anormales.

Deux techniques de frottis cervico-utérin de dépistage coexistent en 2012 : le frottis avec cytologie conventionnelle sur lame et le frottis avec cytologie en milieu liquide.

Quelle que soit la technique utilisée, **le frottis cervico-utérin de dépistage nécessite un prélèvement de cellules sur le col utérin au niveau de la jonction squamo-cylindrique**, le cancer du col de l'utérus naissant entre exocol et endocol.

La **zone de jonction squamo-cylindrique ou zone de remaniement** correspond à la région du col entre la jonction pavimento-cylindrique originelle et la nouvelle jonction pavimento-cylindrique, là où s'est produite la métaplasie pavimenteuse, c'est-à-dire là où l'épithélium cylindrique a été remplacé par un épithélium pavimenteux. La topographie de la jonction pavimento-cylindrique originelle varie avec l'âge de la femme, son statut hormonal, les accouchements ou non et l'utilisation ou non d'une contraception orale.

Le frottis cervico-utérin devra être effectué en respectant certaines conditions : à distance d'un rapport sexuel (48 h), en dehors des périodes menstruelles, en l'absence de tout traitement local ou d'infection et si nécessaire après traitement estrogénique chez la femme ménopausée. Il faut éviter de faire le toucher vaginal avant le frottis cervico-utérin et d'utiliser un lubrifiant.

Un module gratuit de formation en e-learning sur la détection précoce du cancer du col de l'utérus pour les médecins généralistes et les sages-femmes a été mis en ligne sur le site de l'INCa en 2011⁵.

Les données utiles à l'interprétation du frottis

Un certain nombre de renseignements doivent accompagner le frottis cervico-utérin de dépistage qui seront utiles à l'anatomopathologiste pour interpréter le frottis.

Ces données sont les suivantes :

- date des dernières règles ;
- prise de contraception orale (oui/non) ;
- dispositif intra-utérin (présence/absence) ;
- grossesse en cours (terme) ;
- accouchement récent (date de l'accouchement) ;
- ménopause ;
- traitement hormonal substitutif (oui/non) ;
- antécédent de conisation (date, traitement laser) ;
- antécédent d'hystérectomie subtotale (date, motif) ;
- la technique de frottis utilisée (conventionnelle et le nombre de lames, en milieu liquide et le liquide de conservation).



Un frottis cervico-utérin est considéré comme anormal si l'examen anatomo-cyto-pathologique montre

- **Pour les lésions malpighiennes** : une anomalie de sévérité supérieure ou égale à ASC-US.
- **Pour les lésions glandulaires** : une anomalie de sévérité supérieure ou égale à AGC.

5. Site de formation à la détection précoce des cancers : http://www.e-cancer.fr/formation/modules/accueil/index.php?m_id=1



Le compte rendu des frottis cervico-utérins

Un compte rendu de frottis comporte 3 parties :

- la première partie témoigne du caractère interprétable du frottis ;
- la deuxième partie rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes et/ou glandulaires ;
- la troisième partie comporte des recommandations et des précisions.

L'analyse cytologique des frottis cervico-utérins permet de classer les lésions selon le système de Bethesda (voir tableau ci-dessous) :

Lésions malpighiennes	
ASC-US	Atypies des cellules épidermoïdes de signification indéterminée
ASC-H	Atypies des cellules épidermoïdes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
LSIL	Lésion intra-épithéliale épidermoïde de bas grade
HSIL	Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
Carcinome épidermoïde ou malpighien	
Lésions glandulaires	
AGC	Atypies des cellules glandulaires
AIS	Adénocarcinome endocervical <i>in situ</i>
Adénocarcinome invasif	

Consulter l'annexe « Classification cytologique selon le système de Bethesda ».

Âge d'entrée dans le dépistage et âge de sortie



Le dépistage du cancer du col de l'utérus est proposé en France à toutes les femmes répondant aux critères d'éligibilité âgées de 25 à 65 ans.

Âge d'entrée dans le dépistage

L'âge d'entrée dans le dépistage a été discuté par les professionnels de santé ayant collaboré à l'élaboration de la recommandation HAS de 2010 : il a été décidé de ne pas abaisser l'âge de début du dépistage avant 25 ans (à l'exception de la Guyane), contrairement à ce qui avait été suggéré dans le cahier des charges du dépistage du cancer du col de l'utérus publié par la Direction générale de la santé⁶.

Pour justifier ce choix il a été tenu compte des éléments suivants :

- l'infection par le papillomavirus humain est fréquente chez les jeunes femmes, mais elle est passagère dans la plupart des cas ;
- seul un petit pourcentage de la totalité des infections par le papillomavirus humain va aboutir à un cancer invasif ;
- le cancer du col se développe lentement ; il lui faut habituellement entre 10 et 20 ans pour progresser d'un stade précancéreux au stade de cancer invasif, il est très rare de diagnostiquer un cancer du col de l'utérus chez des femmes âgées de moins de 30 ans ;
- le dépistage chez des femmes âgées de moins de 25 ans détectera une majorité de lésions qui n'évolueront pas jusqu'au stade de cancer, entraînera des traitements inutiles et un rapport coût/efficacité non bénéfique.

6. Dans le cahier des charges du dépistage du cancer du col de l'utérus publié en 2006, il est précisé que dans certaines situations épidémiologiques particulières pouvant faire évoquer un risque majoré de cancer du col de l'utérus (par exemple certains départements d'outre-mer), l'âge des femmes concernées par ce dépistage pourra être abaissé à 20 ans.



Un démarrage anticipé du dépistage pourra cependant être discuté si des circonstances peuvent faire évoquer un risque majoré de cancer du col de l'utérus : partenaires multiples (en l'absence de définition unanime $\geq 3-5$ /ans), infection sexuellement transmissible chronique, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Âge de sortie du dépistage

La forte diminution du risque de développer un cancer du col utérin après 65 ans avec un rapport bénéfice/risque du dépistage qui deviendrait défavorable est la raison principale motivant l'arrêt du dépistage après 65 ans.

- L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé d'interrompre le dépistage par frottis cervico-utérin chez les femmes âgées de plus de 65 ans sous réserve que les deux précédents frottis aient été négatifs.
- La revue de la littérature publiée par la HAS en 2010 rapportait que les recommandations nord-américaines préconisaient de proposer un frottis cervico-utérin de dépistage après 65 ans aux femmes n'ayant pas bénéficié d'un dépistage du cancer du col de l'utérus à intervalle régulier ou si un résultat normal pour les trois derniers frottis ne pouvait être documenté.

Chez une femme âgée de 65 à 70 ans, un frottis cervico-utérin de dépistage pourra être proposé dans les cas suivants :

- impossibilité de vérifier si les deux derniers frottis qui ont été faits chez cette femme étaient normaux,
- absence de suivi gynécologique régulier et aucun frottis identifié dans les 3 années ayant précédé l'âge de sortie du dépistage.

Femmes âgées de 25 à 65 ans étant vaccinées contre le papillomavirus

En 2010, la HAS a rappelé que :

- la vaccination intervenait en complément du dépistage et ne pouvait en aucun cas s'y substituer ;
- le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin suivait les mêmes modalités que chez les femmes non vaccinées.

Rythme de répétition des frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus



Pour une femme entrant dans le dépistage, les deux premiers frottis doivent être faits à 1 an d'intervalle.

Pour une femme déjà incluse dans le dépistage et ayant eu deux frottis normaux à 1 an d'intervalle à son entrée dans le dépistage, les frottis cervico-utérins doivent être poursuivis au rythme d'un frottis tous les 3 ans.

En 2010, la HAS a confirmé ces modalités.

L'analyse des données sur le pourcentage de femmes ayant eu un frottis cervico-utérin de dépistage en France montre une **grande disparité dans le délai entre deux tests de dépistage** :

- 52 % ne seraient pas ou trop peu souvent dépistées (intervalle entre deux frottis > 3 ans) ;
- 40 % seraient trop fréquemment dépistées (intervalle entre deux frottis < 3 ans) ;
- 8 % auraient un rythme de suivi adéquat.

Le dépistage annuel du cancer du col de l'utérus n'est pas conseillé, quel que soit l'âge, à l'exception des femmes ayant une immunodéficience, comme par exemple les femmes séropositives pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).



Cas particulier d'une femme pour laquelle le frottis cervico-utérin est non satisfaisant

- Lorsque le frottis cervico-utérin est non satisfaisant, il doit être refait dans les 3 mois.
- Deux frottis non satisfaisants chez une même personne donnent lieu à l'exclusion de la femme du programme de dépistage.



Pour mémoire, un frottis cervico-utérin est considéré de qualité non satisfaisante si l'un des critères suivants est présent :

- couverture de moins de 10 % de la lame par des cellules malpighiennes ;
- plus de 70 % des cellules épithéliales ne sont pas interprétables parce que masquées par du sang, une inflammation, des superpositions cellulaires, des contaminations ou des artefacts.

Professionnels habilités à réaliser un frottis cervico-utérin de dépistage



En l'absence de directive modifiant les textes en vigueur (décret n° 80-987 du 3 décembre 1980 fixant les catégories de personnes habilitées à effectuer certains actes de prélèvement en vue d'analyses de biologie médicale), **le frottis cervico-utérin est effectué par un médecin ayant bénéficié d'une formation appropriée.**

Les textes autorisent également les sages-femmes à réaliser des frottis.

La formation inclut les modalités techniques de la pratique des frottis cervico-utérins de dépistage et une information actualisée concernant les modalités du dépistage.

Efficacité du dépistage sur la prévention du cancer du col de l'utérus



Les données de la littérature suggèrent une baisse de l'incidence des cancers du col de l'utérus et de la mortalité relative à cette pathologie, faisant suite à la mise en place de programmes de dépistage par frottis cervico-utérin :

- 6 études longitudinales⁷ totalisant 1,4 million de femmes (1968-1994, Canada, Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède) bénéficiant du dépistage organisé de l'âge de 25-30 ans jusqu'à 50-60 ans à des intervalles de 2 à 5 ans montrent une réduction de 44 % à 60 % du risque de cancer invasif du col (risque relatif de cancer invasif du col de l'utérus compris entre 0,16 et 0,62).
- 1 essai randomisé réalisé en Inde⁸ et coordonné par l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) (incluant 131 746 femmes bénéficiant d'un frottis cervico-utérin de dépistage avec une durée de suivi moyenne de 7,9 ans) a mis en évidence une réduction de la mortalité par cancer du col de 29 % et une réduction de 30 % des cancers de stades II et plus.

Effets potentiellement délétères du dépistage

Outre les diagnostics en excès et leurs conséquences d'un point de vue psychologique ou sur la qualité de vie des femmes dépistées, les effets indésirables du dépistage concernent également les possibles effets secondaires des conisations (interventions réalisées sur le col utérin à visée diagnostique ou thérapeutique).

Ces actes comportent des risques à court terme (hémorragie, douleurs, leucorrhées) et long terme (sténose du col, dysménorrhées, accouchement prématuré).

Consulter l'annexe « Effets indésirables des traitements chirurgicaux sur la fertilité ».

7. Cf. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention. Lyon: IARC; 2005.

8. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, *et al.* HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360(14):1385-94.





L'analyse des données sur le taux de couverture du dépistage en France montre une disparité. La disparité du taux de participation en fonction des départements a un impact sur l'efficacité du dépistage.

L'adhésion au dépistage varie en fonction de l'âge et du régime de sécurité sociale des femmes.

- Le taux de couverture du dépistage est de 60 % chez les 25-34 ans, 67 % chez les femmes de 35 à 44 ans et de 60 % chez les 45-54 ans. Ce taux chute en dessous de 50 % après 55 ans.
- Le taux de couverture était plus bas pour les femmes affiliées au Régime social des indépendants (RSI ; 54 %) et pour celles affiliées à la Mutualité sociale agricole (MSA ; 51 %) sur la période 2007-2009.

Le taux de couverture du dépistage varie entre les départements⁹.

Cette différence entre les départements serait liée aux variations du nombre de femmes bénéficiant de la CMU complémentaire et de la densité de gynécologues.

- Les départements qui ont les taux de couverture les moins élevés sont ceux qui ont les taux d'hospitalisation les plus élevés.
- Les départements ayant un taux de couverture > 60 % sont : les Hautes-Alpes, l'Isère, la Meuse, la Savoie, le Bas-Rhin, la Haute-Garonne, la Haute-Savoie, les Yvelines. La densité de gynécologues y est élevée, les bénéficiaires de la Couverture maladie universelle (CMUc) sont peu nombreuses.
- Les départements ayant un taux de couverture < 50 % sont : l'Aisne, la Somme, les Ardennes, la Corse-du-Sud, la Seine-Saint-Denis, le Doubs, le Cher, l'Orne et le Pas-de-Calais. La densité de gynécologues y est faible, les bénéficiaires de la CMUc sont nombreuses.
- Les quatre départements d'outre-mer ont une couverture de dépistage parmi les plus faibles.



Pour information

Le « taux de couverture » désigne la proportion de personnes appartenant au groupe d'âge cible, dépistées selon les intervalles conseillés, pendant une période de temps donnée. Le taux de couverture ne correspond pas au nombre de tests de dépistage effectués, dans la mesure où ce nombre peut englober les tests réalisés sur des personnes n'appartenant pas au groupe d'âge cible et/ou dépistées plus souvent que nécessaire.



La présence de papillomavirus humain à haut risque ne signifie pas forcément qu'il y a des lésions précancéreuses ou cancéreuses. Elle indique juste qu'il y a une infection par le HPV.

La HAS a estimé dans ses recommandations publiées en 2010

- Que l'utilisation du test de détection des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire en population générale ne devait pas être mise œuvre, excepté dans le cadre d'études pilotes.
- Le test HPV a une meilleure sensibilité que le test cytologique mais une moins bonne spécificité. Les performances diagnostiques des deux tests (test HPV et test cytologique) sont équivalentes dès lors qu'ils sont répétés dans le temps. Par rapport au test cytologique le test HPV permettrait d'espacer l'intervalle de temps entre deux dépistages à plus de 3 ans chez les femmes âgées de plus de 30 ans (meilleure valeur prédictive négative du test).

9. Le nombre annuel de FCU réalisés en médecine libérale est obtenu par la liquidation des actes de l'Assurance maladie correspondants. Ce volume de frottis remboursés ne correspond pas au volume de frottis de dépistage effectués puisqu'il n'est pas possible de distinguer les frottis de dépistage des frottis de contrôle.



- Utilisé seul, l'efficacité du test HPV pour la détection des lésions précancéreuses a été montrée chez les femmes de plus de 30 ans, chez qui un test positif a davantage de chance d'être le résultat d'une infection persistante, alors que chez les femmes plus jeunes, il s'agit généralement d'une infection passagère.
- Le principal inconvénient du test HPV est qu'il induit un sur-diagnostic de CIN2 régressives conduisant à un nombre important d'interventions inutiles chez les femmes jeunes (< 30-35 ans), avec un impact potentiel sur le déroulement des grossesses à venir (du fait des conisations éventuellement induites).
- Le recours au test HPV pour le dépistage du cancer du col de l'utérus implique de mettre en place des stratégies différenciées en termes de populations cibles (en fonction de l'âge des femmes et en fonction de leur statut vaccinal), de modalités du dépistage et d'assurance qualité.





Mini-synthèse

Deux types de frottis cervico-utérin de dépistage sont disponibles en 2012 : la cytologie sur lame et la cytologie en milieu liquide.

Pour en savoir plus

Le frottis cervico-utérin de dépistage avec cytologie sur lame

Le prélèvement est fait avec une spatule d'Ayre modifiée et un écouvillon (ou une brosse endocervicale) au niveau de l'orifice cervical et de l'endocol. L'étalement en couche mince uniforme en une fois est fixé immédiatement (fixateur ou à l'air).

- **Exocol** : rotation appuyée de la spatule d'Ayre modifiée.
- **Endocol** : introduction de l'écouvillon (ou de la brosse endocervicale) dans le canal cervical sur 1 à 2 cm (rotation, mouvement de va-et-vient).

Pour en savoir plus

Le frottis cervico-utérin de dépistage avec cytologie en milieu liquide

Le prélèvement est fait à l'aide d'une brosse/balai en plastique permettant d'effectuer simultanément un prélèvement cellulaire au niveau de l'exocol, de la jonction endo-exocervicale et de l'endocol.

- Les cellules sont prélevées par un mouvement de rotation de la brosse, sur l'ensemble de l'exocol et de l'endocol.
- Les cellules prélevées au niveau cervical sont mises en suspension dans le liquide de conservation cellulaire en frottant la brosse sur la paroi du flacon.
- L'étalement est réalisé au laboratoire par filtration ou centrifugation et/ou décantation.

Pour en savoir plus

La qualité du frottis cervico-utérin de dépistage

- Quelle que soit la technique utilisée, le frottis cervico-utérin de dépistage du cancer du col de l'utérus nécessite un prélèvement de cellules sur le col utérin **au niveau de la jonction squamo-cylindrique**, le cancer du col naissant entre l'exocol et l'endocol.
- Les conditions de réalisation pour garantir la qualité du prélèvement et l'interprétation des résultats sont spécifiques à la technique utilisée.
- Pour une qualité optimale du frottis cervico-utérin, il faut éviter de faire un toucher vaginal avant le frottis et d'utiliser un lubrifiant, le faire à distance d'un rapport sexuel (48 h) et/ou en dehors des périodes menstruelles et/ou en l'absence de tout traitement local ou d'infection et, si nécessaire, après traitement estrogénique chez la femme ménopausée.
- Le frottis devra être fait à distance d'un rapport sexuel (48 h), en dehors des périodes menstruelles, en l'absence de tout traitement local ou d'infection et, si nécessaire, après traitement estrogénique chez la femme ménopausée.

Pour en savoir plus

La performance comparative des deux techniques

En 2010 la HAS a conclu à l'**absence de différence dans la performance comparative sur le dépistage des cancers du col de l'utérus de ces deux techniques** et que les données disponibles ne permettaient pas de privilégier le frottis cervico-utérin de dépistage en milieu liquide en termes de sensibilité et surtout de spécificité par rapport au frottis cervico-utérin de dépistage sur lame.

Il appartient à chaque *centre d'exams de santé* de choisir le type de frottis cervico-utérin de dépistage (sur lame ou en milieu liquide) qu'il effectuera.

Pour en savoir plus

Le compte rendu du frottis cervico-utérin de dépistage doit être systématiquement envoyé à la consultante, qu'il soit normal ou non.

Pour en savoir plus

Le frottis cervico-utérin n'est pas qu'un examen diagnostique

Le test cytologique permet d'identifier les femmes ayant un examen cytologique anormal mais la confirmation diagnostique de cancer du col de l'utérus nécessite un examen histologique complémentaire après biopsie.





Prélèvement

Le prélèvement se fait avec une spatule d'Ayre qui permet de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol. Le bout long de la spatule d'Ayre est introduit dans l'orifice cervical et une rotation à 360 degrés est effectuée, en appuyant suffisamment tout le long du mouvement afin de garder le contact avec le col.

Le prélèvement doit être complété avec un écouvillon ou une brosse endocervicale lorsque la jonction n'est pas visible ou si l'orifice cervical est étroit. Celle-ci doit être introduite dans l'orifice cervical sur 1-2 cm, la partie inférieure de la brosse restant visible. Le prélèvement est fait par un mouvement de rotation ou un mouvement de va-et-vient.

Étalement des cellules prélevées

L'étalement du matériel prélevé par la spatule d'Ayre sur la lame en verre doit être effectué d'un geste uniforme, sans revenir sur l'étalement déjà fait et sans effectuer de mouvements circulaires.

En cas d'utilisation également d'un écouvillon ou d'une brosse endocervicale, il(elle) doit être déroulé(e) sur une seconde lame de verre.

Fixation

La fixation doit être réalisée immédiatement au moyen d'une bombe aérosol de fixateur maintenue à 25 cm de la lame, sauf si le laboratoire de destination préfère un séchage à l'air.



Prélèvement

Le prélèvement est fait à l'aide d'une brosse/balai en plastique spécifique à la technique. La partie centrale des poils de la brosse est introduite dans le canal endocervical en appuyant de façon à permettre aux poils plus courts d'entrer en contact avec la région exocervicale du col de l'utérus. La brosse doit être appuyée sur le col tout en lui imprimant une rotation de 2,5 tours complets.

En cas de col étroit, un deuxième prélèvement est effectué au niveau endocervical avec un écouvillon.

Transfert des cellules prélevées

La brosse est rincée dans le liquide de conservation prévu à cet effet en la pressant plusieurs fois sur les parois du flacon pour forcer les poils de la brosse à se séparer puis agitée dans le liquide pour libérer le matériel résiduel. Le flacon est ensuite fermé hermétiquement avec le bouchon à vis prévu à cet effet.

Étalement des cellules prélevées

L'anatomopathologiste effectue l'étalement sur lame après un procédé de centrifugation-filtration éliminant les débris cellulaires, les cellules inflammatoires et les hématies.

Le laboratoire qui fait la lecture du frottis doit être équipé pour produire la lamelle correspondante (utilisation de méthodes semi-automatisées de préparation des lames). Le peu de données de bon niveau de preuve disponibles ne permettent pas de recommander la lecture automatisée des lames.



La qualité des frottis cervico-utérins de dépistage est influencée par les facteurs suivants

- Le prélèvement qui dépend du geste technique et du dispositif utilisé.
- L'état du col utérin (fermé, difficilement accessible).
- La préparation des échantillons cytologiques qui dépend du geste technique et du dispositif.
- La différence d'interprétation entre les observateurs.

Quelle que soit la technique utilisée, la présence de cellules endocervicales est un des critères de qualité, mais leur absence (qui doit être signalée dans le compte rendu) ne constitue pas à elle seule un critère de non-interprétabilité. Le clinicien reste le seul juge de la nécessité ou non de répéter le frottis cervico-utérin de dépistage.



Un frottis cervico-utérin est considéré de qualité non satisfaisante si l'un des critères suivants est présent

- Couverture de moins de 10 % de la lame par des cellules malpighiennes.
- Plus de 70 % des cellules épithéliales ne sont pas interprétables parce que masquées par du sang, une inflammation, des superpositions cellulaires, des contaminations ou des artefacts.

Dans ses recommandations publiées en 2010, la HAS a rappelé que

- **Un des indicateurs de la qualité d'interprétation de l'examen cytologique** est, selon le groupe technique national pour le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, la stabilité du pourcentage de frottis cervico-utérins de dépistage anormaux, aux environs de 4 % en France métropolitaine pour la tranche d'âge 25-65 ans.
- **Le système de Bethesda 2001 est la référence pour formuler le compte rendu cytologique.** Il s'applique quelle que soit la technique du frottis cervico-utérin de dépistage et permet de classer les échantillons cytologiques selon qu'ils permettent ou non une interprétation adéquate et de les codifier avec les codes ADICAP (Association pour le développement de l'informatique en cytologie et anatomo-pathologique).

Consulter l'annexe « Classification cytologique selon le système de Bethesda ».

Performance des deux techniques de frottis



Performance du frottis sur lame

Les méta-analyses citées dans le rapport HAS 2010 rapportent une spécificité du frottis cervico-utérin avec cytologie conventionnelle comprise entre 0,62 et 0,77 et une sensibilité comprise entre 0,49 et 0,67 quel que soit le diagnostic cytologique. Les données de la littérature ne permettent pas de quantifier le taux de diagnostics par excès liés au dépistage.

Performance du frottis en milieu liquide

La cytologie en milieu liquide permet une meilleure collecte des cellules et une préparation plus uniforme des lames, réduisant le nombre de frottis cervico-utérins de dépistage ininterprétables.

Performance comparative des deux types de frottis

La comparaison de la performance des deux types de frottis a été évaluée par la HAS en 2010 sur la base des données suivantes :

- celles de l'*US Preventive Services Task Force* (USPSTF) et du *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) qui concluaient en 2003 à l'absence de preuves suffisantes pour recommander le frottis cervico-utérin en phase liquide en remplacement du frottis conventionnel ;
- celles de l'essai hollandais NETHCON (*Netherlands ThinPrep Versus Conventional Cytology*) publié en 2009 qui incluait 89 784 femmes et qui ne montrait aucune différence entre les deux techniques de frottis dans la détection des cancers du col de l'utérus (CIN1, CIN2+, CIN3+).

Le compte rendu du frottis cervico-utérin de dépistage



La première partie du compte rendu témoigne du caractère interprétable du frottis

La formulation « frottis satisfaisant pour évaluation » ou « frottis non satisfaisant pour évaluation » doit être notifiée.

Concernant les frottis satisfaisants pour évaluation, la présence ou l'absence de cellules de la zone de transformation associée ou non à celle de cellules de l'endocol doit être notée dans le compte rendu.

La représentativité des cellules de la zone de jonction (zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical) est jugée satisfaisante si le frottis comporte au moins 10 cellules endocervicales cylindriques ou métaplasiques.



Concernant les frottis non satisfaisants pour évaluation la raison doit être précisée

Dans certaines conditions une lecture fiable des frottis est rendue impossible pour les raisons suivantes :

- prélèvement trop pauvre en cellules : moins de 8 000 à 12 000 cellules analysables (frottis sur lame) ou moins de 5 000 cellules analysables (frottis en phase liquide), en précisant la raison (exemple : sang) ;
- couverture de moins de 10 % de la lame par des cellules malpighiennes ;
- plus de 70 % des cellules épithéliales ne sont pas interprétables parce que masquées par du sang, une inflammation, des superpositions cellulaires, des contaminations ou des artefacts ;
- altération cellulaire par un défaut de fixation ;
- prélèvement n'ayant pu être examiné (exemple : lames cassées).

La deuxième partie rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes et/ou glandulaires

L'étude cytologique permet de classer le frottis dans une/des catégories suivantes : « négatif pour une lésion intra-épithéliale », « anomalies des cellules intra-épithéliales », « autre ».

Frottis normal ou négatif pour une lésion intra-épithéliale

Un frottis normal est un frottis correctement prélevé, bien fixé, suffisamment cellulaire et dont le fond ne gêne pas l'interprétation (un fond hémorragique ou inflammatoire peut masquer les cellules épithéliales). Par définition il ne comporte pas de cellules atypiques, son aspect cytologique est en concordance avec le contexte clinique (âge de la consultante, contexte hormonal), il comporte des cellules de la jonction squamo-cylindrique, point de départ de la plupart des néoplasies malpighiennes.

Frottis avec anomalies des cellules intra-épithéliales malpighiennes

- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité.
- Anomalies des cellules malpighiennes (type d'anomalie).
- Carcinome malpighien.

Frottis avec anomalies des cellules intra-épithéliales glandulaires

- Anomalies des cellules glandulaires.
- Atypies des cellules glandulaires (type d'anomalie).
- Adénocarcinome.

Pour décrire les lésions la terminologie Bethesda 2001 est la classification de référence utilisée.

Consulter l'annexe « Classification cytologique selon le système de Bethesda ».

La troisième partie comporte des recommandations et des précisions

Consulter les annexes « Prise en charge des femmes ayant une lésion précancéreuse du col de l'utérus » et « Prise en charge des femmes ayant une lésion cancéreuse du col de l'utérus ».

L'examen de confirmation diagnostique après un frottis cervico-utérin de dépistage anormal



Un frottis cervico-utérin est considéré comme anormal si l'examen anatomo-cyto-pathologique montre

- Pour les lésions malpighiennes une anomalie de sévérité supérieure ou égale à ASC-US (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) ou atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée.
- Pour les lésions glandulaires une anomalie de sévérité supérieure ou égale à AGC (*Atypical Glandular Cells*) ou atypies des cellules glandulaires.

La confirmation diagnostique de cancer du col de l'utérus se fait après analyse

- D'échantillons de biopsies cervicales centrées sur les zones lésionnelles et effectuées sous guidage colposcopique (notamment en cas de lésions douteuses, de petite taille ou de frottis cervico-utérin anormal).
- D'une pièce de conisation, notamment lorsque la biopsie sous colposcopie n'est pas réalisable (zone de jonction non visualisable).

Le stade d'extension du cancer du col de l'utérus est défini selon la classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (Figo).

Consulter l'annexe « Stadification du cancer invasif du col de l'utérus selon le système Figo ».





Mini-synthèse

Pour en savoir plus

Actions favorisant l'adhésion au dépistage

Les actions identifiées comme pouvant améliorer l'adhésion au dépistage sont les suivantes :

- le fait que le frottis cervico-utérin soit fait par un médecin femme ;
- l'utilisation de supports vidéo sur le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin dans les salles d'attente ;
- la mise à disposition pour les consultantes d'un support éducationnel facile à lire et rédigé dans un langage simple, en français et en langues étrangères (brochures, affiches disponibles gratuitement à l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) ;
- l'information des femmes sur le cancer du col et son histoire naturelle, sur le rythme du dépistage et/ou du suivi selon les résultats du frottis ;
- l'incitation des femmes à un suivi médical régulier.

Profil type des femmes ayant une bonne compliance vis-à-vis du dépistage du cancer du col de l'utérus

- Femme suivie régulièrement par un gynécologue ou ayant consulté un médecin généraliste au moins une fois dans l'année.
- Femme participant au dépistage du cancer du sein par mammographie (pour les femmes de plus de 50 ans).
- Femme vivant en couple, cadre ou appartenant à une profession intermédiaire, dont les revenus du ménage sont supérieurs à 900 euros par unité de consommation, bénéficiaire d'une mutuelle de santé complémentaire autre que la CMUc, de niveau d'études supérieur au BEPC, propriétaire de son logement, vivant en zone urbaine.

Pour en savoir plus

Freins à l'adhésion au dépistage

Les éléments identifiés comme étant des facteurs défavorisant l'adhésion au dépistage sont les suivants :

- l'absence de rendu des résultats du frottis cervico-utérin de dépistage, que ce dernier soit négatif ou non ;
- l'absence de rappel des recommandations concernant les rythmes de dépistage ;
- la méconnaissance de l'histoire naturelle de la maladie, du cancer et de son pronostic, de sa prévention et de son dépistage ;
- les difficultés d'accès au dépistage qu'elles soient liées à un problème financier, démographique, géographique ou organisationnel.





Les actions à mettre en œuvre pour favoriser l'adhésion au dépistage

- **Inform**er les femmes sur le cancer du col, ses causes et son histoire naturelle.
- **Promouvoir le dépistage** chez les femmes de la population cible.
- **Expliquer** les symptômes associés au cancer du col de l'utérus et encourager les femmes à solliciter des soins si besoin.
- Combattre l'ignorance et la peur générées par le risque de cancer.
- Aider les femmes à surmonter leur réticence à subir un examen gynécologique.
- **Rappeler la date du prochain frottis** aux femmes ayant eu un frottis cervico-utérin de dépistage datant de moins de 3 ans normal.
- **Rappeler la nécessité d'un suivi régulier** par leur médecin traitant et/ou gynécologue aux femmes ayant eu un frottis cervico-utérin de dépistage datant de moins de 3 ans anormal.

Les actions favorisant l'adhésion au dépistage ont été identifiées sur la base des données de la littérature

Deux méta-analyses publiées par la Cochrane Collaboration en 2002 et 2006 ont montré que :

- les actions d'éducation avec un support vidéo ou en diaporama multipliaient par 4,6 le taux d'adhésion au dépistage du cancer du col ;
- faire faire le frottis cervico-utérin de dépistage par un médecin femme multipliait par 2,5 le taux d'adhésion au dépistage du cancer du col.



Quatre types de freins à la participation au dépistage ont été identifiés

Les freins liés à la consultante

- **L'oblitération du risque** : la femme ménopausée a tendance à penser qu'elle n'est plus à risque de développer un cancer du col de l'utérus et se fait moins souvent dépister ; les femmes les plus jeunes ne se sentent pas concernées par le dépistage.
- **Le caractère intrusif de l'examen gynécologique** : l'examen gynécologique est considéré comme gênant, embarrassant (le fait de devoir se déshabiller), angoissant, inconfortable, stressant voire douloureux. Cette gêne est majorée si le professionnel de santé qui effectue le prélèvement est un homme.
- **Méconnaissance sur le cancer du col de l'utérus** : la femme ne participe pas au dépistage parce qu'elle ignore tout des risques de ce cancer et des avantages du dépistage.

Les freins liés à l'accès aux soins et aux professionnels de santé

- **Difficultés liées à la démographie médicale** : pour assurer une couverture suffisante, il faudrait théoriquement plus de trois gynécologues pour 10 000 femmes âgées de 25 à 65 ans. En 2010 en France, ce seuil n'était pas atteint pour au moins 19 départements (l'Ain, les Hautes-Alpes, l'Ardèche, le Cher, la Creuse, la Dordogne, l'Eure, l'Indre, le Jura, la Haute-Loire, la Lozère, le Pas-de-Calais, la Haute-Saône, la Sarthe, les Deux-Sèvres, le Tarn, le Tarn-et-Garonne, la Vendée, l'Yonne).
- **Difficultés liées à la précarité** : médecins exerçant en secteur 2, refus de la CMUc.
- **Difficultés liées à l'accessibilité géographique aux structures de santé** : zones économiquement défavorisées, milieu rural.
- **Difficultés liées à l'accessibilité dans le temps au soin** : un délai d'attente de 6 mois pour un rendez-vous, constitue un facteur de démotivation.



Les freins liés à l'organisation du dépistage

- **Difficultés à cibler les femmes non adhérentes au dépistage** : en France, le repérage des populations cibles se heurte à la multiplicité des régimes de couverture sociale et des systèmes d'informations (régime général, régime des indépendants, régime agricole, sections locales mutualistes, autres régimes, etc.). Le fichier CPAM n'est pas idéal pour repérer les femmes non participantes.
- **Manque d'adaptation du dépistage aux particularités des sous-populations cibles, notamment celles en situation de précarité**
 - Les campagnes expérimentales de dépistage organisé menées dans le département des Bouches-du-Rhône entre 2001 et 2005 ont permis de caractériser les femmes en situation médico-sociale défavorisée non participantes au dépistage.
 - Les bénéficiaires de la CMU complémentaire réalisent moins souvent un frottis cervico-utérin de dépistage (14 % *versus* 25 % pour les autres bénéficiaires du régime général).
 - Les freins d'ordre culturel et économique sont plus importants chez les femmes d'origine migrante et/ou en situation de précarité.
 - La seule incitation par courrier individuel à consulter le médecin traitant encourage très peu les femmes à faire faire un frottis cervico-utérin et à répondre à l'invitation.
 - Les sites de prélèvements gratuits manquent et si la gratuité est nécessaire, elle n'est pas suffisante à elle seule pour augmenter le taux de participation.

Les freins liés au mode de communication avec la consultante

Deux méta-analyses publiées par la Cochrane Collaboration en 2002 et 2006 ont montré que communiquer aux femmes une estimation personnalisée de leur risque de cancer du col (score de risque, catégorie de risque, liste de facteurs de risque) ne faisait pas la preuve de son efficacité. Au contraire, il a été observé une diminution significative de leur adhésion au dépistage lors de l'utilisation de tels modes personnalisés de communication.



Mini-synthèse

Le programme de dépistage opportuniste du cancer du col de l'utérus concerne l'ensemble des femmes âgées de 25 à 65 ans répondant aux critères d'éligibilité. Dans ce cadre, il leur est proposé un test cytologique (le frottis cervico-utérin de dépistage) au rythme d'un test tous les 3 ans, faisant suite à deux frottis normaux à un 1 an d'intervalle.



Pour mémoire, les femmes non éligibles au dépistage répondent aux critères suivants :

- femmes âgées de 25 à 65 ans ne répondant pas aux critères d'éligibilité (exclusions temporaires, exclusions définitives) ;
- femmes âgées de moins de 25 ans ;
- femmes âgées de plus de 65 ans.

Critères d'éligibilité relatifs au statut dans le dépistage

Femmes âgées de 25 à 65 ans entrant dans le dépistage

Un frottis cervico-utérin de dépistage sera proposé à toute femme entre 25 et 65 ans répondant aux critères d'éligibilité, mais n'ayant jamais eu de frottis ou n'ayant pas eu deux frottis normaux à 1 an d'intervalle.

Femmes âgées de 25 à 65 ans déjà incluses dans le dépistage

Un frottis cervico-utérin de dépistage sera proposé à toute femme entre 25 et 65 ans déjà incluse dans le dépistage, mais pour qui aucun frottis n'aura été identifié dans les 3 ans qui précèdent la consultation médicale.

Pour en savoir plus

Critères d'éligibilité relatifs à l'état de santé de la femme

Un frottis cervico-utérin de dépistage sera proposé à toute femme âgée de 25 à 65 ans répondant aux critères cliniques suivants :

- femme sexuellement active ou ayant été sexuellement active ;
- femme ménopausée ou non ménopausée ;
- femme asymptomatique ;
- femme ayant eu une hystérectomie subtotale pour une pathologie bénigne (fibrome utérin, myome) ;
- femme enceinte de moins de 14 semaines ou ayant accouché depuis plus de 8 semaines.

Critères d'éligibilité relatifs au statut vaccinal contre le papillomavirus humain

Un frottis cervico-utérin de dépistage sera proposé aux femmes âgées de 25 à 65 ans vaccinées qui n'auraient pas eu de dépistage dans les 3 ans qui précèdent la consultation médicale.

Pour toute femme vaccinée contre le papillomavirus, la nécessité de faire ou de poursuivre le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin doit être rappelée.





Femmes âgées de 25 à 65 ans asymptomatiques

Un frottis cervico-utérin de dépistage sera proposé à toute femme entre 25 et 65 ans asymptomatique n'ayant eu aucun frottis dans les 3 ans qui précèdent la consultation médicale.

Il sera également proposé à une femme entrant dans le dépistage qui n'aura pas eu de deuxième frottis 1 an après son premier frottis.



Pour mémoire

- Chez une femme entrant dans le dépistage, deux frottis doivent être faits à un an d'intervalle. Si ces deux frottis sont normaux, le frottis cervico-utérin de dépistage suivant sera fait 3 ans après le dernier frottis normal.
- Une femme est considérée comme asymptomatique, dès lors qu'elle n'a aucun signe fonctionnel ou clinique faisant suspecter une infection sexuellement transmissible (IST) ou un cancer du col de l'utérus.

Femmes ménopausées âgées de moins de 65 ans

Le médecin devra inciter toute femme ménopausée à un suivi régulier gynécologique et à la réalisation de frottis cervico-utérins de dépistage jusqu'à l'âge de 65 ans. En effet les femmes ménopausées n'ont parfois plus de suivi gynécologique car elles considèrent ne plus être à risque vis-à-vis du cancer du col de l'utérus.

- **Un frottis cervico-utérin de dépistage sera proposé** au cours de la consultation médicale à une femme ménopausée âgée de moins de 65 ans si le précédent date de plus de 3 ans.
- **Si la femme a des métrorragies**, un examen clinique gynécologique sera pratiqué et, en l'absence d'anomalie du col utérin identifiable lors de l'examen au spéculum, un frottis cervico-utérin de dépistage sera effectué, même si le précédent date de moins de 3 ans.
- **Si une anomalie du col utérin est mise en évidence** à l'examen au spéculum, un frottis cervico-utérin sera effectué, même si son précédent frottis date de moins de 3 ans.

Femmes âgées de 25 à 65 ans ayant eu une hystérectomie subtotale pour une pathologie bénigne

Chez les femmes entre 25 et 65 ans ayant eu une hystérectomie avec conservation du col de l'utérus pour une pathologie bénigne (fibrome, myome), les frottis cervico-utérins de dépistage seront poursuivis au rythme habituel d'un frottis tous les 3 ans.

La revue de la littérature et les recommandations publiées par l'USPSTF rapportent, chez les femmes ayant eu une hystérectomie subtotale pour une pathologie bénigne, un taux d'anomalies du frottis cervico-utérin compris entre 0,002 % et 0,04 %.

Femmes enceintes âgées de plus de 25 ans

La grossesse n'est pas le moment idéal pour faire un frottis cervico-utérin de dépistage, parce qu'elle donne souvent lieu à des résultats erronés (faux positifs) notamment après la 14^e semaine de grossesse.

Cependant, l'arrêté du 3 février 2010 relatif à la proposition de réalisation d'un frottis cervico-utérin lors du premier examen prénatal précise que ce frottis doit être proposé à toutes les femmes et spécialement aux femmes qui ne bénéficient pas d'un suivi gynécologique régulier en dehors de la grossesse.

- Si la femme appartient au groupe d'âge cible et qu'il y a peu de chance qu'elle revienne consulter après l'accouchement, il est recommandé de faire le frottis cervico-utérin de dépistage pendant la grossesse, si possible avant la 14^e semaine.
- Si le frottis cervico-utérin ne peut être réalisé lors de l'examen prénatal ou avant la 14^e semaine, il sera proposé lors de l'examen postnatal dans les 8 semaines après l'accouchement.





Mini-synthèse

Critères d'éviction temporaire

Un frottis cervico-utérin de dépistage ne sera pas proposé dans le cadre de la consultation médicale aux femmes âgées de 25 à 65 ans répondant aux critères d'éviction temporaire suivants :

- femme ayant eu un traitement conservateur (cryothérapie, vaporisation laser, conisation au bistouri à froid ou au laser, résection à l'anse diathermique) pour une lésion précancéreuse du col de l'utérus (en cours de traitement ou de suivi) ;
- femme ayant eu un traitement conservateur (conisation au bistouri à froid ou au laser) pour une lésion cancéreuse du col de l'utérus ;
- femme enceinte de plus de 14 semaines ou ayant accouché depuis moins de 8 semaines ;
- femme ayant une IST en cours d'évolution ou de traitement ;
- femme ayant des signes fonctionnels ou cliniques faisant suspecter un cancer du col de l'utérus ;
- femme âgée de moins de 25 ans.

Conditions de réinclusion

Pour qu'une femme ayant été exclue temporairement du dépistage puisse être réincluse il faut au préalable que le médecin vérifie si les conditions de réinclusion (définies au cas par cas) sont validées. **Ces critères varient pour chaque cas particulier et concernent les femmes suivantes :**

Pour en savoir plus

- femme ayant eu une lésion précancéreuse ou cancéreuse du col de l'utérus ;

Pour en savoir plus

- femme enceinte ou ayant accouché ;

Pour en savoir plus

- femme ayant une infection sexuellement transmissible (IST).

Critères concernant les conditions d'inclusion dans certains cas particuliers

Pour en savoir plus

- Femme ayant des signes fonctionnels ou cliniques faisant suspecter un cancer du col de l'utérus.

Pour en savoir plus

- Femme âgée de 25 ans.





Femmes âgées de 25 à 65 ans ayant eu une lésion précancéreuse du col de l'utérus

Chez une femme ayant eu un frottis cervico-utérin anormal avec une lésion précancéreuse du col de l'utérus, une surveillance régulière doit être assurée par un spécialiste au cours de la première année qui suit le traitement des lésions.



Pour mémoire, le frottis cervico-utérin de dépistage anormal est défini par :

- une anomalie de sévérité supérieure ou égale à ASC-US pour les lésions malpighiennes ;
- une anomalie de sévérité supérieure ou égale à AGC pour les lésions glandulaires.

Lésion précancéreuse traitée et suivi terminé

Une femme âgée de 25 à 65 ans, qui a été traitée pour une lésion précancéreuse du col de l'utérus (lésion de sévérité supérieure ou égale à ASC-US ou AGC), et dont le suivi a montré deux frottis normaux à 12 mois d'intervalle, pourra être réincluse dans le dépistage. Il lui sera proposé un frottis cervico-utérin de dépistage si le précédent date de plus de 3 ans.

Lésion précancéreuse traitée mais suivi en cours

À une femme ayant eu un antécédent de frottis cervico-utérin de dépistage anormal (lésion de sévérité supérieure ou égale à ASC-US ou AGC), et qui n'aurait pas eu de frottis cervico-utérin de surveillance depuis plus d'1 an, il sera proposé de faire un frottis cervico-utérin au cours de la consultation médicale, notamment s'il y a un doute sur l'adhésion de la consultante au suivi gynécologique et que le risque de perte de vue vis-à-vis du système de soins est important.

Femme âgée de 25 à 65 ans ayant eu une lésion cancéreuse avec traitement conservateur (n'ayant pas eu d'hystérectomie totale)

Selon les recommandations françaises, une surveillance régulière doit être assurée par un spécialiste au cours des premières années qui suivent le traitement du cancer.

Lésion cancéreuse traitée et suivi terminé

Un frottis cervico-utérin de dépistage sera proposé à toute femme âgée de 25 à 65 ans n'ayant eu aucun frottis dans les 3 ans précédant l'examen médical :

- ayant eu un traitement conservateur pour une lésion cancéreuse du col de l'utérus ;
- uniquement si deux frottis normaux à 1 an d'intervalle ont été documentés après traitement et surveillance adéquats.

Dans l'hypothèse où un seul frottis normal peut être documenté, il pourra être proposé à la consultante de faire un frottis cervico-utérin au cours de la consultation médicale, notamment s'il y a un doute sur l'adhésion de la consultante au suivi gynécologique et que le risque de perte de vue vis-à-vis du système de soins est important¹⁰.

Lésion cancéreuse traitée mais suivi en cours

Chez une femme traitée pour une lésion cancéreuse du col de l'utérus (traitement conservateur) et qui n'aurait pas eu de frottis cervico-utérin depuis plus d'1 an (après deux examens de surveillance normaux à 6 mois d'intervalle), deux stratégies sont envisageables :

- déclencher une « *synthèse anormale* » pour « pathologie gynécologique » qui sera adressée à la consultante et à son médecin traitant (si accord de cette dernière) afin qu'il assure le suivi de sa patiente ou qu'il l'adresse à un spécialiste ;
- proposer de faire un frottis cervico-utérin au cours de la consultation médicale, notamment s'il y a un doute sur l'adhésion de la consultante au suivi et que le risque de perte de vue vis-à-vis du système de soins est important¹⁰.

Consulter l'annexe « **Prise en charge des femmes ayant une lésion précancéreuse du col de l'utérus** ».

Consulter l'annexe « **Prise en charge des femmes ayant une lésion cancéreuse du col de l'utérus** ».

10. Le risque d'abandon de la surveillance a été estimé entre 7 % et 11 % à 6 mois et > 20 % après 2 ans.





À une femme enceinte de moins de 14 semaines, qui n'a pas de suivi médical régulier, et qui n'a pas eu de frottis cervico-utérin de dépistage dans les 3 ans qui précèdent, un frottis sera proposé bien que le risque de faux positif soit majoré après la 14^e semaine de grossesse.

À une femme ayant accouché dans l'année précédant l'examen périodique de santé et qui n'a pas eu de frottis cervico-utérin de dépistage dans les 3 ans qui précèdent, un frottis sera proposé après la 8^e semaine qui suit l'accouchement.



Chez une femme ayant une infection sexuellement transmissible (IST) suspectée cliniquement alors qu'elle n'a pas eu de frottis cervico-utérin de dépistage depuis plus de 3 ans, le frottis sera fait une fois l'IST traitée.

Chez une femme ayant une IST découverte à l'occasion d'un frottis cervico-utérin de dépistage, le frottis sera fait une fois l'IST traitée.

Dans tous les cas, à une femme ayant une IST, **des conseils de prévention** seront donnés, notamment sur :

- la nécessité d'utiliser un préservatif afin de prévenir toute transmission de l'IST et/ou une éventuelle coinfection par une autre IST ;
- le risque majoré d'IST avec le nombre de partenaires sexuels.



Chez une femmes âgée de 25 à 65 ans ayant des signes fonctionnels faisant suspecter un cancer du col de l'utérus, un examen clinique gynécologique sera pratiqué et notamment un examen du col cervical au spéculum.

Deux cas de figure sont envisageables

- Le col de l'utérus a un aspect faisant suspecter un cancer → La femme ne devra pas avoir de frottis mais bénéficier d'un examen immédiat à visée diagnostique.
- L'examen du col ne révèle pas d'anomalies faisant suspecter un cancer du col de l'utérus → Un frottis cervico-utérin sera effectué même si le précédent date de moins de 3 ans.



Pour mémoire, les signes fonctionnels et cliniques faisant suspecter un cancer du col de l'utérus sont les suivants :

- **signes fonctionnels** : saignements inhabituels (en dehors des règles, après un rapport sexuel ou après la ménopause), pertes vaginales persistantes (en dépit d'un traitement syndromique des IST) ;
- **signes cliniques** : ulcération à bord irrégulier saignant au contact, lésion bourgeonnante, lésion infiltrante avec induration déformant le col cervical.





Les femmes âgées de moins de 25 ans ne sont pas éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus jusqu'à ce qu'elles atteignent l'âge de 25 ans.

- **La vaccination contre** le papillomavirus humain **sera expliquée et recommandée** aux jeunes filles âgées de 14 ans à 19 ans révolus.
- **L'utilisation du préservatif sera recommandée** afin de permettre une élimination plus rapide du papillomavirus humain chez l'homme et la femme (en diminuant à la fois la quantité de virus transmis et la probabilité de réexposition) et de protéger contre les autres infections sexuellement transmissibles.



Pour information

L'utilisation du préservatif ne permet qu'une protection partielle contre la transmission du papillomavirus, car le virus peut être présent sur des zones non protégées par le préservatif, comme la vulve et le périnée chez la femme, le scrotum chez l'homme, la région péri-anale et l'anus chez l'homme et la femme.

Un démarrage anticipé du dépistage pourra éventuellement être discuté si des circonstances peuvent faire évoquer un risque majoré de cancer du col de l'utérus : partenaires multiples (en l'absence de définition unanime ≥ 3 -5/an), infection sexuellement transmissible chronique, infection par le VIH.





Mini-synthèse

Les femmes âgées de 25 à 65 ans exclues définitivement du dépistage n'ont plus à faire de frottis cervico-utérin de dépistage.

L'exclusion définitive est liée aux motifs suivants :

→ un risque très faible de cancer du col de l'utérus (femme n'ayant jamais eu d'activité sexuelle),

Pour en savoir plus

→ une ablation du col de l'utérus (antécédent gynécologique ayant eu pour traitement une hystérectomie totale) ;

Pour en savoir plus

→ un risque majoré de cancer du col de l'utérus (femme séropositive pour le VIH).





Femmes âgées de 25 à 65 ans ayant eu une hystérectomie totale pour une pathologie bénigne

Une femme ayant eu une hystérectomie totale (c'est-à-dire qu'elle a eu une ablation du col de l'utérus) pour une pathologie bénigne (fibrome, myome) **n'a plus besoin de faire des frottis cervico-utérins de dépistage.**

À l'occasion de la consultation médicale, il lui sera rappelé, selon son âge, qu'un suivi par le médecin traitant et/ou le gynécologue reste nécessaire pour la prévention du cancer du sein et des ovaires.

Femmes âgées de 25 à 65 ans ayant eu une hystérectomie totale pour un cancer invasif du col de l'utérus

Une femme ayant eu une hystérectomie totale pour un cancer invasif du col de l'utérus **doit bénéficier d'un suivi spécialisé** dont la nécessité lui sera rappelée à l'occasion de *l'examen périodique de santé*. Ce dernier décidera de l'arrêt de la surveillance.

À l'occasion de la consultation médicale, il lui sera rappelé, selon son âge, qu'un suivi par le médecin traitant et/ou le gynécologue reste nécessaire pour la prévention du cancer du sein et des ovaires.



Femmes âgées de 25 à 65 ans séropositives pour le VIH

Les risques d'infection par le papillomavirus humain, les risques de dysplasie cervicale et de cancer du col de l'utérus sont plus grands chez les femmes dont le système immunitaire a été affaibli par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Ces risques augmentent en parallèle avec la diminution du nombre de cellules CD4.

Chez ces femmes un dépistage annuel du cancer du col de l'utérus est recommandé dans le cadre d'un suivi spécialisé pour les raisons suivantes

- une augmentation de la fréquence des infections à papillomavirus humain (HPV), le risque d'infection augmentant avec le degré d'immunodéficience ;
- une augmentation de la fréquence des infections à papillomavirus humain persistantes et d'infections simultanées par plusieurs types de papillomavirus humain à haut risque oncogène ;
- une augmentation du risque de lésions précancéreuses du col de l'utérus qui s'intensifie avec le degré d'immunodéficience et qui peut être 2 à 6 fois supérieur à celui des femmes séronégatives ;
- une augmentation du risque de cancer invasif du col de l'utérus ;
- un diagnostic de cancer invasif du col de l'utérus posé 10 ans plus tôt que la moyenne ;
- une corrélation imparfaite entre l'histologie et la cytologie ;
- la nécessité d'une colposcopie en cas d'anomalie cytologique identifiée.

En pratique si aucun suivi gynécologique n'a été identifié chez une femme séropositive pour le VIH et notamment aucun frottis cervico-utérin de dépistage dans l'année qui précède l'examen clinique

- un frottis cervico-utérin de dépistage sera fait au cours de la consultation médicale ;
- l'utilisation du préservatif lui sera recommandée afin de prévenir toute transmission du VIH et une éventuelle coïnfection par d'autres infections sexuellement transmissibles.





Actes réalisés

Le médecin de CES devra **systématiquement proposer de faire un frottis cervico-utérin de dépistage** à toutes les femmes de la population cible qui n'en n'auraient pas eu dans les 3 années qui précèdent l'*examen périodique de santé* (EPS).

Il colligera dans le dossier informatique du CES les données médicales sur la consultante et son suivi gynécologique.

Il **déclenchera une synthèse anormale** qui sera envoyée à la consultante et à son médecin traitant (après accord de cette dernière), lorsque la situation le nécessite :

- frottis cervico-utérin de dépistage anormal ;
- signes fonctionnels ou cliniques faisant suspecter un cancer du col de l'utérus ;
- antécédents personnels nécessitant une surveillance gynécologique spécifique (si non mise en place ou mal suivie).

Il **déclenchera un suivi frottis** qui sera envoyé à la consultante si la situation le nécessite :

- frottis cervico-utérin de dépistage n'ayant pas pu être fait au cours de l'*examen périodique de santé* (EPS) alors qu'aucun frottis n'a été identifié dans les 3 ans précédant l'EPS ;
- frottis de qualité non satisfaisante.

Informations apportées

Le médecin de CES **informera les femmes de la population cible** sur l'histoire de la maladie, les facteurs de risque, la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus.

Il les **incitera à faire faire un frottis cervico-utérin de dépistage** tous les 3 ans, et en expliquera la pertinence, y compris les femmes vaccinées contre le papillomavirus humain.

Il les **informera sur le type de suivi** (exclusion temporaire ou définitive du dépistage, suivi spécialisé si nécessaire) qui leur correspond après avoir évalué leurs antécédents gynécologiques (frottis cervico-utérin anormal, cancer du col de l'utérus).

Il **les informera sur la nécessité d'une prise en charge** diagnostique et thérapeutique par le gynécologue et/ou le médecin traitant en cas de frottis anormal.

Il informera et **incitera les consultantes en âge d'être vaccinées** à l'être contre le papillomavirus humain.

Il **informera** les consultantes concernées **sur la prévention des facteurs de risque** de cancer du col de l'utérus (arrêt du tabagisme, prévention des infections sexuellement transmissibles).

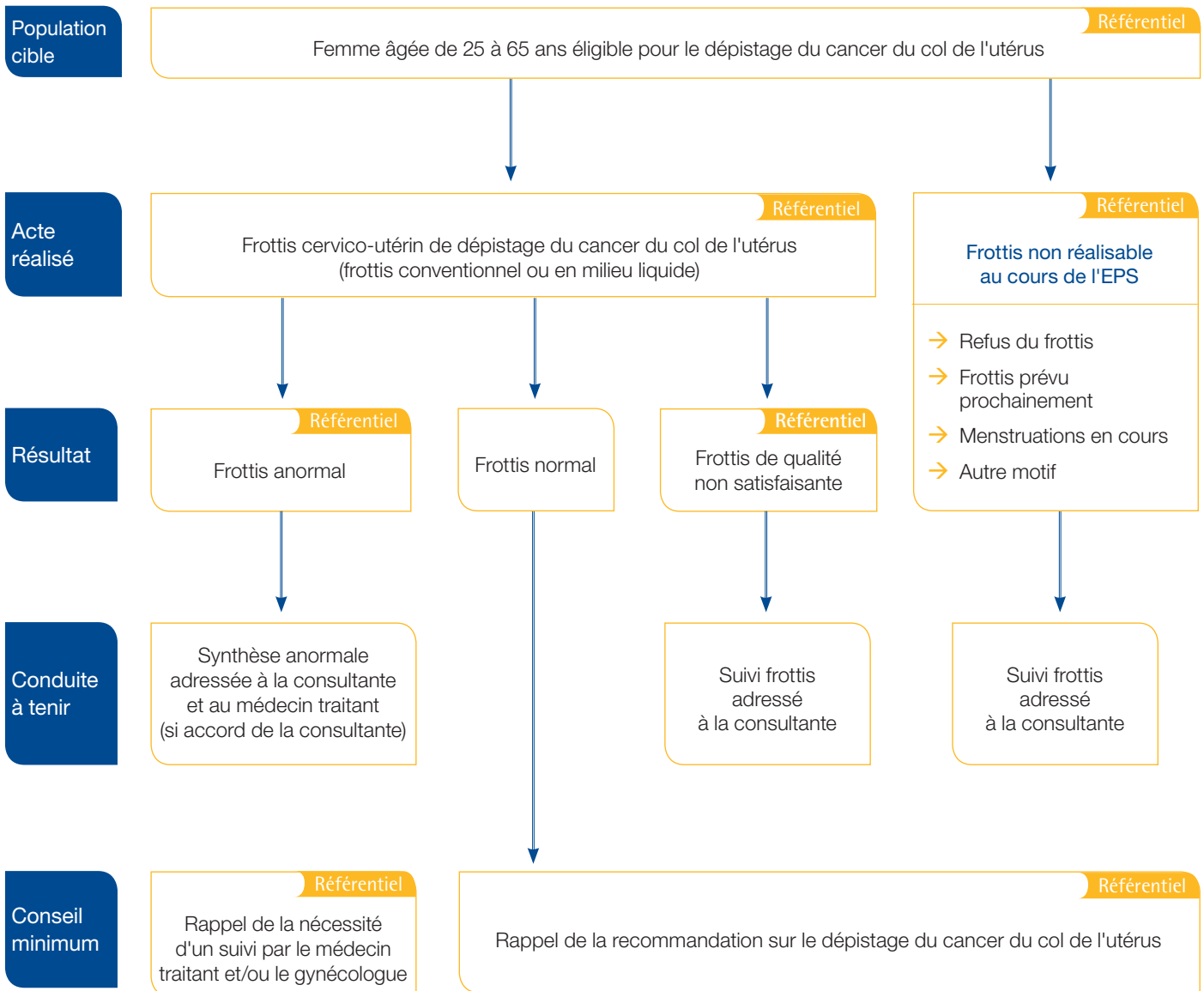
Il **informera** les consultantes concernées de **la nécessité d'un suivi médical en cas d'antécédent** de lésion histologique précancéreuse ou de cancer du col de l'utérus traités et expliquera les raisons de ce suivi.





Algorithme 1

Le déroulé du dépistage opportuniste du cancer du col de l'utérus



EPS : examen périodique de santé





Algorithme 2

Femmes âgées de 25 à 65 ans éligibles pour le dépistage du cancer du col de l'utérus

Statut dans le dépistage

Entrée dans le dépistage :

- n'a jamais eu de frottis cervico-utérin de dépistage
- ou
- n'a pas eu 2 frottis normaux à 1 an d'intervalle

ou

Déjà incluses dans le dépistage :

- n'a jamais eu de frottis cervico-utérin de dépistage
- ou
- impossibilité de dater le précédent frottis et suivi irrégulier

et

État de santé et ATCD gynécologiques au moment de l'EPS

→ est asymptomatique (pas d'IST, pas de signes fonctionnels ou cliniques faisant suspecter un cancer du col de l'utérus)

et/ou

→ a ou a eu une activité sexuelle, quel que soit le statut vaccinal anti-HPV

et/ou

→ est enceinte de moins de 14 semaines ou a accouché il y a plus de 8 semaines

et/ou

→ est non ménopausée ou ménopausée

et/ou

- n'a pas eu d'hystérectomie
- ou
- a eu une hystérectomie subtotale pour une pathologie bénigne

et/ou

→ a un antécédent de lésion précancéreuse ou cancéreuse qui a été traitée (traitement conservateur) et suivie et a eu 2 frottis normaux à 12 mois d'intervalle

EPS : examen périodique de santé

IST : infection sexuellement transmissible

ATCD : antécédent

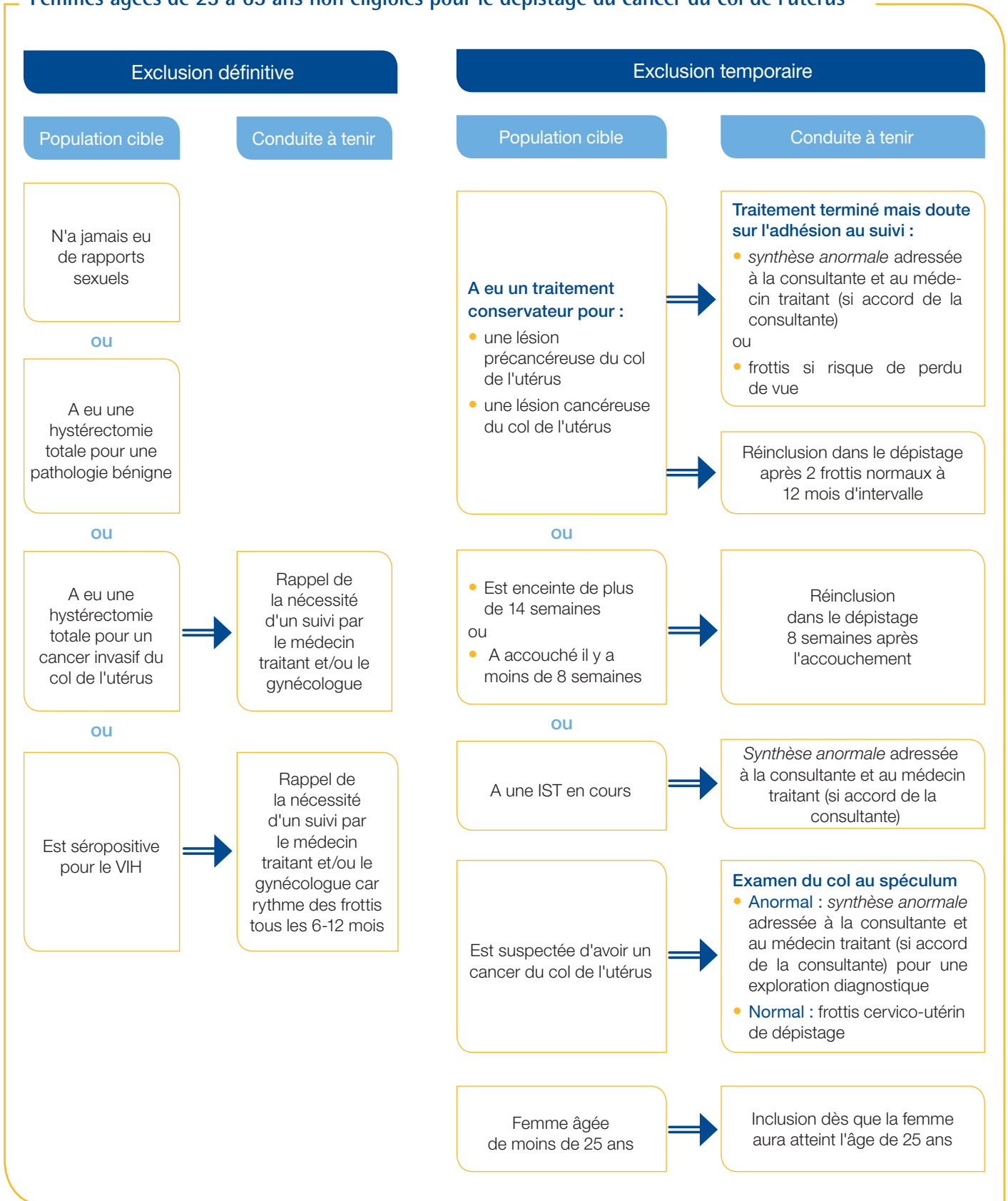
HPV : Human papillomavirus





Algorithme 3

Femmes âgées de 25 à 65 ans non éligibles pour le dépistage du cancer du col de l'utérus





À une femme âgée de 25 à 65 ans asymptomatique et n'ayant eu aucun frottis dans les 3 ans précédant l'examen périodique de santé (EPS), le médecin de centre d'examens de santé (CES) proposera de faire un frottis cervico-utérin de dépistage.

Le médecin de CES devra inciter les femmes ménopausées âgées de 65 ans ou plus à un suivi régulier et à consulter leur médecin traitant et/ou gynécologue en cas de métrorragies.

Aux femmes ménopausées âgées de moins de 65 ans, un frottis cervico-utérin de dépistage sera proposé si le précédent date de plus de 3 ans.

À une femme (ménopausée ou non) ayant des métrorragies, le médecin de CES fera un examen clinique gynécologique au cours de l'EPS.

- En l'absence d'anomalie du col utérin identifiable lors de l'examen au spéculum, un frottis cervico-utérin de dépistage sera effectué, même si le précédent date de moins de 3 ans.
- Si une anomalie du col utérin est mise en évidence à l'examen au spéculum, le frottis cervico-utérin de dépistage ne sera pas fait et il lui sera conseillé de consulter son médecin traitant ou son gynécologue. Le médecin de CES devra déclencher une *synthèse anormale* pour « pathologie gynécologique » qui sera adressée à la consultante et à son médecin traitant (si accord de cette dernière).

À une femme âgée de 25 à 65 ans ayant eu une hystérectomie subtotale pour une pathologie bénigne (fibrome, myome) et n'ayant eu aucun frottis dans les 3 ans précédant l'examen périodique de santé, le médecin de CES devra proposer de faire un frottis cervico-utérin de dépistage.

À une femme enceinte âgée de plus de 25 ans pour qui il y aurait peu de chance qu'elle revienne consulter après l'accouchement, le médecin de CES devra proposer de faire un frottis cervico-utérin de dépistage, notamment si la 14^e semaine de grossesse n'est pas dépassée.

À une femme âgée de plus de 25 ans ayant accouché dans l'année précédant l'examen périodique de santé et qui n'a pas eu de frottis cervico-utérin de dépistage dans les 3 ans qui précèdent, un frottis sera proposé, notamment si la 8^e semaine qui suit l'accouchement a été atteinte.

En ce qui concerne les femmes âgées de moins de 25 ans, elles ne sont pas éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus jusqu'à ce qu'elles aient atteint l'âge de 25 ans.

- Le médecin de CES devra les inciter à se faire vacciner contre le papillomavirus humain (vaccination recommandée aux jeunes filles âgées de 14 ans à 19 ans révolus).
- L'usage du préservatif sera recommandé afin de permettre une élimination plus rapide du papillomavirus humain (diminution de la quantité de virus transmis et de la probabilité de réexposition) et d'être protégées contre les autres infections sexuellement transmissibles.

Un démarrage anticipé du dépistage pourra éventuellement être discuté si des circonstances peuvent faire évoquer un risque majoré de cancer du col de l'utérus : partenaires multiples (en l'absence de définition unanime $\geq 3-5/an$), infection sexuellement transmissible chronique, infection par le VIH.





Chez une femme âgée de 25 à 65 ans ayant des signes fonctionnels ou cliniques faisant suspecter un cancer du col de l'utérus, le médecin de CES devra faire un examen clinique gynécologique (notamment un examen du col cervical au spéculum).

Deux cas de figure sont envisageables

- le col de l'utérus a un aspect faisant suspecter un cancer → La femme ne devra pas avoir de frottis mais bénéficier d'un examen immédiat à visée diagnostique. À cette fin le médecin de CES devra déclencher une *synthèse anormale* pour « pathologie gynécologique » qui sera adressée et à la consultante et à son médecin traitant (si accord de cette dernière) ;
- l'examen du col ne révèle pas d'anomalies faisant suspecter un cancer du col de l'utérus → Un frottis cervico-utérin sera effectué même si le précédent date de moins de 3 ans.



Pour mémoire, les signes fonctionnels et cliniques faisant suspecter un cancer du col de l'utérus sont les suivants :

- **signes fonctionnels** : saignements inhabituels (en dehors des règles, après un rapport sexuel ou après la ménopause), pertes vaginales persistantes (en dépit d'un traitement syndromique des IST) ;
- **signes cliniques** : ulcération à bord irrégulier saignant au contact, lésion bourgeonnante, lésion infiltrante avec induration déformant le col cervical.

À une femme âgée de 25 à 65 ans ayant eu une lésion précancéreuse du col de l'utérus (lésion de sévérité supérieure ou égale à ASC-US ou AGC) **traitée et dont le suivi est terminé**, il sera proposé un frottis cervico-utérin de dépistage si le précédent date de plus de 3 ans.

Chez une femme âgée de 25 à 65 ans ayant eu une lésion précancéreuse du col de l'utérus (lésion de sévérité supérieure ou égale à ASC-US ou AGC) **traitée et dont le suivi est en cours**, et qui n'aurait pas eu de frottis cervico-utérin de surveillance depuis plus d'1 an, deux stratégies sont envisageables :

- déclencher une *synthèse anormale* pour « pathologie gynécologique » qui sera adressée à la consultante et à son médecin traitant (si accord de cette dernière) afin qu'il assure le suivi de sa patiente ou qu'il l'adresse à un spécialiste ;
- faire un frottis cervico-utérin au cours de l'*examen périodique de santé*, notamment s'il y a un doute sur l'adhésion de la consultante au suivi et que le risque de perte de vue vis-à-vis du système de soins est important.

À une femme âgée de 25 à 65 ans ayant eu une lésion cancéreuse avec traitement conservateur et dont le suivi est terminé (deux frottis normaux à 1 an d'intervalle), il sera proposé un frottis cervico-utérin de dépistage si le précédent date de plus de 3 ans. Dans l'hypothèse où un seul frottis normal peut être documenté deux stratégies sont envisageables :

- déclencher une *synthèse anormale* pour « pathologie gynécologique » qui sera adressée à la consultante et à son médecin traitant (si accord de cette dernière) afin qu'il assure le suivi de sa patiente ou qu'il l'adresse chez le spécialiste ;
- faire un frottis cervico-utérin au cours de l'examen périodique de santé, notamment s'il y a un doute sur l'adhésion de la consultante au suivi et que le risque de perte de vue vis-à-vis du système de soins est important.

Chez une femme âgée de 25 à 65 ans ayant eu une lésion cancéreuse avec traitement conservateur dont le suivi est en cours et qui n'aurait pas eu de frottis cervico-utérin depuis plus d'1 an (après deux examens de surveillance normaux à 6 mois d'intervalle), deux stratégies sont envisageables :

- déclencher une *synthèse anormale* pour « pathologie gynécologique » qui sera adressée à la consultante et à son médecin traitant (si accord de cette dernière) afin qu'il assure le suivi de sa patiente ou qu'il l'adresse à un spécialiste ;
- faire un frottis cervico-utérin au cours de l'*examen périodique de santé*, notamment s'il y a un doute sur l'adhésion de la consultante au suivi et que le risque de perte de vue vis-à-vis du système de soins est important¹⁰.

Une femme âgée de 25 à 65 ans ayant eu une hystérectomie totale pour un cancer invasif du col de l'utérus doit bénéficier d'un suivi spécialisé dont la nécessité lui sera rappelée à l'occasion de l'*examen périodique de santé*.

10. Le risque d'abandon de la surveillance a été estimé entre 7 % et 11 % à 6 mois et > 20 % après 2 ans.





Chez une femme âgée de plus de 25 ans ayant une infection sexuellement transmissible (IST) suspectée cliniquement alors qu'elle n'a pas eu de frottis cervico-utérin de dépistage dans les 3 ans qui précèdent l'*examen périodique de santé*, un frottis ne devra pas être fait. Il lui sera conseillé de consulter son médecin traitant et de faire faire le frottis une fois l'IST traitée. Le médecin de CES devra déclencher une « *synthèse anormale* » qui sera adressée à la consultante.

À une femme âgée de plus de 25 ans ayant une IST découverte à l'occasion d'un frottis cervico-utérin de dépistage, il sera recommandé de consulter son médecin traitant et de refaire faire le frottis une fois l'IST traitée. Le médecin de CES devra déclencher une « *synthèse anormale* » qui sera adressée à la consultante.

Chez une femme âgée de 25 à 65 ans séropositive pour le VIH, un dépistage annuel du cancer du col de l'utérus est recommandé dans le cadre d'un suivi spécialisé.

Si aucun suivi gynécologique n'a été identifié, et notamment aucun frottis cervico-utérin de dépistage dans l'année qui précède l'*examen périodique de santé*, deux cas de figure sont envisageable :

- le médecin de CES déclenchera une « *synthèse anormale* » pour « *pathologie gynécologique* » qui sera adressée à la consultante et à son médecin traitant (si accord de cette dernière) afin qu'elle puisse bénéficier d'une surveillance spécifique ;
- s'il y a une forte probabilité pour que la femme ne consulte pas son médecin traitant ou son gynécologue, le médecin de CES pourra faire le frottis cervico-utérin de dépistage dans le cadre de l'examen périodique de santé.

Dans tous les cas, la recommandation de l'usage du préservatif lui sera rappelée, afin de prévenir toute transmission du VIH et une éventuelle coïnfection par d'autres infections sexuellement transmissibles.





Mini-synthèse

Algorithme

Dans certaines circonstances le frottis cervico-utérin de dépistage ne peut être réalisé au cours de l'examen périodique de santé (EPS), alors qu'aucun frottis n'a été identifié dans les 3 années qui précèdent chez une femme âgée de 25 à 65 ans.

Circonstances pouvant amener à ne pas pouvoir faire un frottis cervico-utérin de dépistage au cours de l'examen périodique de santé

- **Femme non compliant**e au dépistage ou qui refuse le frottis cervico-utérin pour des raisons personnelles (examen gynécologique considéré comme intrusif, gêne de devoir se déshabiller, peur d'avoir mal, refus que ce soit un médecin homme qui fasse le frottis, etc.).
- **Femme déclarant avoir un frottis prévu** avec son médecin traitant et/ou son gynécologue.
- **Frottis impossible à réaliser** : menstruations en cours, dyspareunie empêchant la mise en place du spéculum, col cervical non visualisé ou fermé.

Pour en savoir plus

Le suivi frottis

Un suivi frottis sera déclenché par le médecin réalisant l'examen périodique de santé, et envoyé à la consultante avec son dossier médical, dans les cas suivants :

- dans tous les cas où un frottis cervico-utérin de dépistage n'aura pas pu être fait alors qu'il aurait dû l'être ;
- lorsque l'examen cytologique est de qualité non satisfaisante.





Si un frottis cervico-utérin n'a pu être fait lors de l'*examen périodique de santé* (EPS) un « suivi frottis » sera adressé à la consultante précisant que le test de dépistage est à réaliser avec le médecin traitant ou le gynécologue.

En cas de frottis cervico-utérin de qualité non satisfaisante (trop peu de cellules malpighiennes, frottis ininterprétable) :

- un « suivi frottis » sera adressé à la consultante, précisant que l'examen de dépistage doit être refait dans les 3 mois qui suivront l'EPS ;
- il lui sera rappelé la nécessité d'un suivi gynécologique régulier par son médecin traitant et/ou gynécologue.



Pour mémoire, un frottis cervico-utérin est considéré de qualité non satisfaisante si l'un des critères suivants est présent :

- couverture de moins de 10 % de la lame par des cellules malpighiennes ;
- plus de 70 % des cellules épithéliales ne sont pas interprétables parce que masquées par du sang, une inflammation, des superpositions cellulaires, des contaminations ou des artefacts.





Mini-synthèse

Pour en savoir plus

Informations à transmettre à la consultante

Les informations à transmettre à la consultante au cours de *l'examen périodique de santé* doivent être des messages individuels et ciblés, c'est-à-dire : adaptés à son âge et à ses facteurs de risque et en adéquation avec ses attentes.

L'objectif n'est pas de lui apporter une information complète et détaillée, notamment en cas de questions sur la prise en charge des cancers du col de l'utérus qui est du ressort du médecin traitant et/ou du gynécologue, mais de l'inciter à un suivi régulier.

Le conseil minimum à apporter à une femme dans le cadre de l'*Examen périodique de santé* (EPS)

- **Pour une femme entrant dans le dépistage** : le rappel du rythme triennal des frottis cervico-utérins de dépistage.
- **Pour une femme déjà incluse dans le dépistage** : le rappel de la date de son prochain frottis cervico-utérin.
- **Pour une jeune fille en âge d'être vaccinée** : le rappel de l'intérêt d'être vaccinée contre le papillomavirus humain.
- **Pour une femme vaccinée contre le papillomavirus humain** : le rappel de la nécessité de faire le dépistage par un frottis cervico-utérin tous les 3 ans.
- **Pour une femme ménopausée en âge d'être dépistée** : le rappel de ne pas interrompre le dépistage du cancer du col de l'utérus à la ménopause.

Au décours de *l'examen périodique de santé*, le résultat du frottis cervico-utérin, si réalisé pendant l'examen, sera systématiquement communiqué à la consultante, qu'il soit normal ou pathologique.

Informations à transmettre au médecin traitant

Les informations médicales sur la consultante ne sont transmises au médecin traitant qu'après accord de cette dernière (envoi du double du dossier de la consultante au médecin traitant). Ces informations sont transmises dans le cadre d'une « *synthèse anormale* » dans les cas suivants :

- résultat de frottis cervico-utérin anormal ;
- signes cliniques et/ou fonctionnels faisant suspecter un cancer du col de l'utérus ;
- antécédents personnels nécessitant une surveillance gynécologique spécifique (si non mise en place ou mal suivie).

Informations à colliger par le médecin dans le cadre de l'*examen périodique de santé*

Les informations à colliger dans le dossier du *centre d'examen de santé* pour une consultante donnée concernent les éléments suivants :

- le fait qu'un frottis de moins de 3 ans a été identifié ;
- le fait qu'un frottis a été réalisé au cours de l'examen périodique de santé et son résultat ;
- le statut ménopausique ;
- les antécédents personnels de cancer ou de lésion précancéreuse du col de l'utérus.





Les informations transmises à la consultante dans le cadre de l'examen périodique de santé seront adaptées au cas par cas selon les besoins.

Une information sur le dépistage opportuniste du cancer du col de l'utérus

Pour une femme en âge d'être dépistée et notamment pour une femme non compliant au dépistage, il sera fait un rappel de la recommandation sur le frottis cervico-utérin de dépistage au rythme de tous les 3 ans entre 25 et 65 ans et la date du prochain frottis à faire faire lui sera communiquée.

Une information sur la vaccination contre le papillomavirus

Pour une femme âgée de moins de 20 ans (19 ans révolus), une information sur la vaccination contre le papillomavirus humain devra être donnée et elle sera incitée à se faire vacciner.

Une information sur la nécessité de faire des frottis cervico-utérins de dépistage pour les femmes vaccinées contre le HPV

À une femme ayant été vaccinée contre le papillomavirus humain, il sera rappelé que :

- la vaccination intervient en complément du dépistage et ne peut en aucun cas s'y substituer ;
- le dépistage du cancer du col de l'utérus suit les mêmes modalités que chez les femmes non vaccinées : un frottis cervico-utérin de dépistage tous les 3 ans entre 25 ans et 65 ans.

Une information sur les facteurs de risque de cancer du col de l'utérus

Une information sur la prévention des infections sexuellement transmissibles (IST), notamment s'il existe des risques accrus d'IST (partenaires multiples, usage de drogues, antécédents d'IST), sera donnée aux femmes concernées afin de les sensibiliser à cette prévention.

Une information sur le suivi si la femme a eu une lésion précancéreuse ou un cancer du col de l'utérus

Chez une femme ayant eu un frottis cervico-utérin de dépistage anormal et/ou un cancer du col de l'utérus dont le traitement et/ou le suivi sont en cours, un rappel de la nécessité d'un suivi régulier par son gynécologue et/ou médecin traitant devra être fait, notamment si la femme est non compliant.

Une information sur les conditions de réinclusion dans le dépistage triennal

À une femme ayant eu un frottis cervico-utérin de dépistage anormal et/ou un cancer du col de l'utérus, il sera rappelé qu'elle sera réincluse dans le dépistage dès que les frottis de suivi après traitement seront normaux (nécessité de deux frottis normaux à 12 mois d'intervalle).

Une information sur les signes fonctionnels pouvant faire suspecter un cancer du col de l'utérus

À une femme âgée de 25 à 65 ans, il sera rappelé la nécessité de consulter rapidement son médecin traitant en cas de métrorragies persistantes (en dehors des règles, après les rapports sexuels ou spontanées avant ou après la ménopause), une dyspareunie, des leucorrhées, des douleurs pelviennes, une dysurie ou un ténésme.





Classification cytologique selon le système de Bethesda

Le système de Bethesda 2001 est recommandé pour formuler le compte rendu d'analyse cytologique des frottis cervico-utérins de dépistage. Il s'applique quelle que soit la technique du frottis.

Qualité du prélèvement

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

Interprétation et résultats

- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (NIL/M).
- Avec présence éventuelle de micro-organismes : *Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens évoquant une candidose ; anomalie de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un virus *Herpes simplex*.
- Avec d'autres modifications non néoplasiques éventuelles : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.

Anomalies des cellules malpighiennes

- Atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H).
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koïlocytes/dysplasie légère/CIN1.
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant les dysplasies modérée et sévère, CIS/ CIN2 et CIN3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision).
- Carcinome malpighien.

Anomalies des cellules glandulaires

- Atypies des cellules glandulaires (AGC) endocervicales, endométriales ou sans autre précision (NOS).
- Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie endocervicale ou sans autre précision (NOS).
- Adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS).
- Adénocarcinome.

Autres (liste non limitative)

- Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.



Stadification du cancer invasif du col de l'utérus selon le système Figo

Le stade du cancer est l'un des indicateurs de pronostic les mieux connus. La stadification est fondée sur le système de classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (Figo), en fonction des données cliniques (examen clinique + colposcopie).

Stade I. Localisation stricte au col

- **Stade IA** : carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement, diagnostiqué à l'examen histologique (microscope).
- **Stade IA1** : envahissement du chorion de 3 mm ou moins, largeur de 7 mm ou moins.
- **Stade IA2** : envahissement du chorion supérieur à 3 mm et inférieur à 5 mm, largeur de 7 mm ou moins.
- **Stade IB** : cancer visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle du stade IA2.
- **Stade IB1** : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal.
- **Stade IB2** : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal.

Stade II. Extension extra-utérine sans atteinte de la paroi pelvienne ou du tiers inférieur du vagin

- **Stade IIA** : extension vaginale sans atteinte des paramètres.
- **Stade IIA1** : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal.
- **Stade IIA2** : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal.
- **Stade IIB** : extension vaginale avec atteinte d'au moins un des paramètres.

Stade III. Cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet

- **Stade IIIA** : cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes.
- **Stade IIIB** : cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet.

Stade IV. Invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne

- **Stade IVA** : extension à la muqueuse de la vésicale et/ou à la muqueuse rectale.
- **Stade IVB** : métastases à distance (cavité péritonéale, foie, poumons et autres).



Prise en charge des femmes ayant une lésion précancéreuse du col de l'utérus

La conduite à tenir en fonction du résultat de la cytologie pour les frottis cervico-utérins anormaux est décrite de manière synthétique ci-après. Pour plus de détails se référer à la recommandation publiée par le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français) en 2008.

Frottis avec atypies des cellules malpighiennes (ASC)

- **Frottis ASC-US** → soit colposcopie d'emblée, soit frottis de contrôle 6 mois plus tard, soit recherche de papillomavirus humains potentiellement oncogènes.
- **Frottis ASC-H** → colposcopie d'emblée.

Recherche du génome des papillomavirus oncogène

La recherche du génome des HPV potentiellement oncogènes est prise en charge par l'Assurance maladie pour les frottis de type ASC-US¹¹.

La détection de l'ADN des HPV oncogènes repose principalement sur deux techniques :

- l'hybridation en phase liquide (formation d'hybrides ADN/ARN capturés sur des microplaques recouvertes d'anticorps spécifiques) ;
- l'amplification génomique par PCR (polymerase chain reaction ou réaction de polymérase en chaîne) qui est une technique d'amplification d'ADN in vitro.

Plusieurs trousse de recherche d'HPV sont commercialisées de même que plusieurs milieux de conservation et de transport. Chaque trousse de détection est conforme avec un ou plusieurs milieux de transport et de conservation donné(s).

- En 2009, le Centre national de référence (CNR) des papillomavirus humains et en 2011 l'ANSM et le CNR ont réalisé des enquêtes auprès des structures pratiquant des examens de détection des HPV.
- Ces études ont révélé que certaines structures utilisaient soit des liquides « maisons » sans marquage CE soit des liquides avec un marquage CE qui n'avaient pas été validés pour la trousse (ou les trousse) de recherche de l'ADN/génome des HPV utilisées par ces structures.

Suite à ce constat, la HAS a fait une évaluation des conditions préanalytiques de réalisation du test de détection de l'ADN des HPV (rapport d'évaluation, publication en cours en 2013).

Le résultat de la recherche des HPV oncogènes est un résultat qualitatif décrivant uniquement la présence ou l'absence d'HPV.

En 2012, l'analyse des données sur les actes tarifés en NGAP et en CCAM et ceux tarifés en NABM a montré que la recherche du génome des HPV oncogènes était faite pour environ 2 % des examens cytologiques de frottis cervico-utérins.

D'autres techniques de détection des HPV existent, il s'agit notamment de la recherche des ARNm viraux ou la détection de la protéine cellulaire p.16. Ces deux techniques ne sont actuellement ni préconisées dans les Recommandations françaises, ni prises en charge par l'Assurance maladie.

Frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL)

La recherche des papillomavirus humains en première intention n'est pas recommandée dans les lésions de bas grade en raison du taux élevé de positivité dans ce type de lésions.

11. Décision du 9 juillet 2009 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'Assurance maladie. Journal Officiel;19 septembre 2009



Traitements chirurgicaux des lésions précancéreuses du col de l'utérus

Le choix de la méthode et de l'étendue du traitement a pour objet de garantir l'efficacité et la moindre iatrogénie.

- L'efficacité dans la prévention du cancer invasif exige l'ablation ou la destruction de la totalité de la lésion.
- Limiter les effets délétères requiert de faire une exérèse « sur mesure », afin de préserver autant que faire se peut le col cervical et réduire au maximum le retentissement sur la fonction de reproduction (chez la femme non ménopausée).

Les différents types de traitements chirurgicaux

Type d'acte	Descriptif
Conisation	Ablation d'un fragment du col utérin, au niveau de la jonction de l'exocol et de l'endocol, en forme de cône
Trachélectomie (ou amputation du col)	Ablation intravaginale du col utérin
Trachélectomie élargie (ou colpo-cervicectomie élargie)	Ablation du col utérin, du tiers supérieur du vagin, des ganglions lymphatiques et des paramètres
Hystérectomie totale simple	Ablation de l'utérus en totalité
Hystérectomie élargie	Hystérectomie totale, ablation des ganglions lymphatiques et des paramètres
Colpo-hystérectomie élargie (intervention de Wertheim)	Hystérectomie élargie, ablation du tiers supérieur du vagin, des ganglions lymphatiques et des paramètres
Exentération pelvienne	Ablation de l'utérus, du vagin, des ovaires, des trompes de Fallope, des ganglions lymphatiques proximaux, de la vessie et/ou du rectum

Place de la vaccination HPV chez les femmes ayant une lésion précancéreuse du col de l'utérus

Des essais cliniques sont en cours sur l'efficacité des vaccins thérapeutiques contre le papillomavirus humain chez des femmes ayant des lésions de haut grade (CIN2/3). Le but de ces vaccins est de stimuler l'activité des lymphocytes T (CD4 et CD8). Les premiers résultats des essais cliniques de phase I semblent prometteurs avec une activation lymphocytaire obtenue chez 25 % à 55 % des malades et parfois suivie d'une rémission partielle des lésions, mais uniquement aux stades précoces CIN (néoplasie cervicale intra-épithéliale) et VIN (néoplasie intra-épithéliale de la vulve). Ces essais sont pour l'instant difficilement interprétables en raison des faibles effectifs et de l'absence de groupes témoins.



Prise en charge des femmes ayant une lésion cancéreuse du col de l'utérus

Le traitement

Le schéma thérapeutique des femmes ayant un cancer invasif du col de l'utérus est décrit en détail dans le guide affection de longue durée (ALD) relatif au cancer invasif du col utérin à destination des médecins traitants publié conjointement par la HAS et l'INCa en 2010.

Cela peut être, selon le stade de la maladie, de la chirurgie, de la radiothérapie externe, de la curiethérapie et de la chimiothérapie, seule ou en association.

Le suivi

Objectifs

- Détecter les récurrences locales (symptomatiques ou non) ou à distance.
- Détecter des effets indésirables liés au traitement.
- Dépister un second cancer (vulve et vagin notamment).
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.
- Améliorer la qualité de vie y compris sexuelle.

Rythme de suivi

Le schéma de suivi est adapté en fonction des femmes et des situations cliniques. Globalement le rythme de suivi est le suivant : tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuellement.

Modalités

- **Examen clinique** : la surveillance est basée sur l'interrogatoire, l'examen clinique et gynécologique, notamment à la recherche de complications ou de symptômes évocateurs d'une récurrence. Chez les femmes ayant eu un traitement conservateur (trachélectomie élargie ou conisation), le frottis cervico-utérin de surveillance est systématique à 6 mois, 12 mois puis annuel. Dans les autres situations, le frottis cervico-utérin n'est pas recommandé à titre systématique, notamment chez les femmes ayant bénéficié d'une radiothérapie, en raison des difficultés de son interprétation dans ce cas.
- **Biologie** : pour les cancers épidermoïdes, en cas d'élévation initiale, un dosage du SCC (*Squamous Cell Carcinoma Antigen*) peut être utile au suivi.
- **Imagerie** : Il n'y a pas d'examen complémentaires d'imagerie systématiques dans le cadre du suivi. Après un traitement conservateur (trachélectomie ou radiochimiothérapie exclusive), une IRM annuelle peut être proposée pendant les 5 premières années, puis par la suite en cas de signes cliniques d'appel. La TEP-TDM au 18F-FDG peut être proposée dans le cadre de la surveillance, notamment en cas de signes d'appel, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Une symptomatologie douloureuse doit faire pratiquer une échographie rénale à la recherche d'une dilatation urétérale, en particulier après association radiochirurgicale et y compris à distance du traitement initial.



Effets indésirables des traitements chirurgicaux sur la fertilité

Conisation

La conisation (indépendamment des méthodes utilisées) peut avoir des conséquences à court terme (hémorragies, douleurs postopératoires, leucorrhées) et à plus long terme (sténoses du col de l'utérus, dysménorrhées). Les effets indésirables de la conisation sur les grossesses ultérieures ont été évalués dans une méta-analyse incluant 27 études rétrospectives : un antécédent de conisation multiplie par 1,7 à 2,6 le risque d'accouchement prématuré, par 1,8 à 2,5 le risque de mettre au monde un enfant de petit poids de naissance et par 3 le risque de césarienne.

Trachélectomie

La trachélectomie permet de préserver la fertilité. Une grossesse après trachélectomie élargie est possible, mais à haut risque (fausses couches, prématurité). La césarienne sera impérative en raison du cerclage isthmique associé à la trachélectomie.

Place des autoprélèvements dans le dépistage du cancer du col de l'utérus

Place des autoprélèvements cervico-utérins

La HAS a estimé dans ses recommandations publiées en 2010 que les autoprélèvements vaginaux étaient insuffisamment évalués en pratique courante pour recommander leur utilisation dans le dépistage du cancer du col de l'utérus en dehors de programmes pilotes.

Les papillomavirus humains

Les papillomavirus humains (*Human papillomavirus* ou HPV) sont de petits virus constitués d'une capsidie icosaédrique et d'un ADN bicaténaire. Ils appartiennent à la famille des Papillomaviridae. Ils ont un tropisme exclusif pour les cellules métaplasiques des jonctions des épithéliums malpighiens et glandulaires.

- Ils ont un effet cytopathogène caractéristique avec transformation des kératinocytes en koïlocytes.
- Ils sont responsables de lésions généralement bénignes mais peuvent être à l'origine de cancers.

Les infections par HPV sont communes tout au long de la vie adulte chez les femmes sexuellement actives, et guérissent le plus souvent spontanément, sans signe clinique. Une infection persistante est cependant retrouvée chez 3 à 10 % des femmes infectées.

Les HPV sont classés en 2 types (alpha et bêta) et plusieurs sous-types (génotypes) selon le degré d'homologie des séquences nucléotidiques. Cent quatre vingt neuf génotypes d'HPV ont été caractérisés dont 120 sont susceptibles d'infecter l'homme. Parmi ceux-ci, 40 ont un tropisme spécifiquement génital (voir tableau ci-après) :

Type d'HPV	Génotype	Pathogénicité
HPV alpha		
Groupe 1	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Oncogènes
Groupe 2A	68	Probablement oncogènes
Groupe 2B	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85, 97	Possiblement oncogènes
Groupe 3	6, 11	Non classables comme oncogènes
HPV beta		
Groupe 2B	5 et 8	Possiblement oncogènes
Groupe 3	autres	Non classables comme oncogènes





Aide-mémoire

Deux types d'épithélium tapissent la surface du col de l'utérus : l'épithélium pavimenteux (ou épithélium malpighien ou épidermoïde) et l'épithélium cylindrique (ou épithélium glandulaire).

90 % des cancers du col de l'utérus sont des carcinomes cellulaires épidermoïdes et débutent au niveau de l'épithélium pavimenteux métaplasique de la zone de remaniement. Les 10 % restants sont des adénocarcinomes qui débutent à partir de l'épithélium cylindrique de l'endocol.

La zone de remaniement correspond à la région du col de l'utérus où l'épithélium cylindrique a été remplacé par un épithélium pavimenteux.



Aide-mémoire

En ce qui concerne les lésions précancéreuses malpighiennes, les classifications cytologique (employée pour le dépistage) et histologique (employée pour le diagnostic) ont les correspondances suivantes :

	Cytologie	Histologie	
Lésions précancéreuses	ASC-US : cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée	Atypie	
	ASC-H : cellules épidermoïdes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale épidermoïde de haut grade		
Lésions cancéreuses	LSIL : lésion intra-épithéliale épidermoïde de bas grade	Koïlocytose Dysplasie légère	CIN1
	HSIL : lésion intra-épithéliale épidermoïde de haut grade	Dysplasie modérée	CIN2
		Dysplasie sévère Carcinome <i>in situ</i>	CIN3
	Cancer invasif	Cancer invasif	



Aide-mémoire

De la puberté jusqu'au tout début de la période de reproduction : sous l'effet des estrogènes, le col augmente de volume, l'épithélium cylindrique de l'endocol et la jonction pavimento-cylindrique originelle deviennent visibles sur la partie extérieure du col.

Chez la femme d'une trentaine d'années : sous l'influence des estrogènes, le processus normal de maturation, appelé métaplasie pavimenteuse, s'installe et les jonctions pavimento-cylindriques originelle et nouvelle sont parfaitement visibles.

Chez la femme en pérимénopause : avec l'âge, l'influence des estrogènes diminue, le col rétrécit, si bien que l'épithélium cylindrique et la zone de remaniement se déplacent de l'exocol dans le canal endocervical.

Après la ménopause : en l'absence de stimulation estrogénique, la jonction pavimento-cylindrique originelle est encore visible à l'examen au spéculum, mais la nouvelle jonction pavimento-cylindrique et une portion variable de l'épithélium métaplasique de la zone de remaniement se sont déplacées dans le canal endocervical.





Adénocarcinome : tumeur maligne formée de cellules épithéliales, dont la structure reproduit de façon plus ou moins fidèle celle d'un épithélium glandulaire.

AGC : atypies des cellules glandulaires : cellules glandulaires anormales qui tapissent la cavité du col utérin et dont les modifications morphologiques sont trop prononcées pour être d'origine inflammatoire mais insuffisantes pour parler d'adénocarcinome.

ASC-H : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.

ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée : cellules malpighiennes anormales de signification incertaine, dont les modifications cytologiques suggèrent la présence d'une lésion intra-épithéliale malpighienne, mais sont insuffisantes sur les plans quantitatif et qualitatif pour permettre une interprétation définitive.

Cancer micro-invasif : cancer strictement limité au col de l'utérus, ne dépassant pas 5 mm en profondeur et 7 mm de large ; seul l'examen microscopique permet son diagnostic.

Cancer invasif : cancer qui s'est propagé au-delà de la couche tissulaire où il s'est initialement développé, et atteint les tissus adjacents ; aussi appelé cancer infiltrant.

Carcinome *in situ* : stade pré-invasif du cancer, affectant toute l'épaisseur de la couche épithéliale qui tapisse ou recouvre un organe (ici, le col de l'utérus), mais sans infiltrer la membrane basale.

CIN : néoplasie cervicale intra-épithéliale.

CIN1 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 : dysplasie légère touchant le tiers inférieur ou moins de l'épaisseur épithéliale.

CIN2 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 : dysplasie modérée touchant un tiers à deux tiers de l'épaisseur épithéliale.

CIN3 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 : dysplasie sévère ou carcinome *in situ*, touchant entre les deux tiers et la totalité de l'épaisseur épithéliale.

Cofacteur : facteur qui contribue à amplifier l'effet d'un agent responsable d'une modification ; le cofacteur seul n'est généralement pas actif.

Colpo-hystérectomie élargie (intervention de Wertheim) : hystérectomie élargie, ablation du tiers supérieur du vagin, des ganglions lymphatiques et des paramètres.

Colposcopie : examen du col utérin effectué à l'aide d'un colposcope en vue de diagnostiquer des anomalies du col utérin.

Conisation : ablation d'un fragment du col utérin, au niveau de la jonction de l'exocol et de l'endocol, en forme de cône.

Dysplasie : modifications morphologiques des cellules basales de l'épithélium pavimenteux du col utérin, qui leur confèrent des caractéristiques de malignité mais sans que des cellules néoplasiques de type basal ne touchent la totalité de l'épaisseur de l'épithélium.

Examen cytologique du frottis cervico-utérin : test de dépistage comportant un examen microscopique de cellules prélevées sur le col utérin en vue de déceler la présence de cellules précancéreuses ou cancéreuses. La présence ou l'absence de maladie doit être confirmée par une investigation histologique.

Frottis cervico-utérin anormal : il est défini par une anomalie de sévérité supérieure ou égale à ASC-US pour les lésions malpighiennes ou une anomalie de sévérité supérieure ou égale à AGC pour les lésions glandulaires.

HSIL : lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade. Catégorie regroupant les dysplasies modérées (CIN2) et les dysplasies sévères (CIN3).

Hystérectomie élargie : hystérectomie totale, ablation des ganglions lymphatiques et des paramètres.

Hystérectomie totale simple : ablation de l'utérus en totalité.

LSIL : lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade. Catégorie regroupant les dysplasies légères (CIN1) et les atypies cytologiques correspondant à une infection par le papillomavirus humain.

Néoplasie : désigne toute formation d'un nouveau tissu, bénin ou malin.

Système de Bethesda : système élaboré pour la classification des échantillons de cellules du col utérin qui sont utilisés à des fins de diagnostic cytopathologique.

Trachélectomie : amputation du col : ablation intravaginale du col utérin.

Trachélectomie élargie : colpo-cervicectomie élargie : ablation du col utérin, du tiers supérieur du vagin, des ganglions lymphatiques et des paramètres.





Conformément à la méthode définie pour l'actualisation des référentiels de pratiques des *centres d'examens de santé*, il a été décidé de regrouper les références utilisées pour élaborer le référentiel dans le tableau « Littérature source », sans les citer au fil du texte.

- Les données chiffrées sont issues notamment des documents de l'INCa et de l'InVS.
- Pour les données non issues d'un des rapports listés dans le tableau « Littérature source », une note de bas de page précise la référence *ad hoc*.

L'actualisation du référentiel de pratiques ne fait pas appel à une lecture critique de la littérature selon la méthode traditionnellement en usage à la HAS. Conformément au guide méthodologique prédéfini, la recherche a été centrée sur les recommandations issues de la HAS, de l'ANSM (anciennement Afssaps), publiées au cours des 10 dernières années (2002-2012), complétées des rapports suivants : guide ALD de la HAS, rapports d'étude d'évaluation des technologies de santé de la HAS, rapports d'évaluation des programmes et politiques de santé publique de la HAS, conférences de consensus, auditions publiques, rapports issus de l'INCa et de l'InVS et des rapports d'agences de santé étrangères et du groupe Cochrane.

Littérature utilisée pour l'actualisation du référentiel de pratiques des CES sur le dépistage du cancer du col de l'utérus

Origine	Année de publication	Type	Titre
HAS	2013 en cours de publication	Rapport d'évaluation	Conditions préanalytiques de réalisation de la recherche du génome (ADN) des Papillomavirus Humains (HPV) oncogènes à partir de frottis cervico-utérins
Ministère des Affaires sociales et de la Santé/HCSP	2013	Guide des vaccinations	Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2013
DGS/Inpes	2012	Guide des vaccinations	Vaccination contre les infections à papillomavirus humains
HCSP	28 septembre 2012	Avis	Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles
ANSM (Afssaps)	2011, 2009	Infos de sécurité	Gardasil® : troisième et deuxième bilan du plan de gestion des risques européen et national
Ministère de la Santé/INCa	Décembre 2011	Plan cancer 2009-2013	4 ^e rapport d'étape au président de la République
Haut Conseil de la santé publique	21 octobre 2011	Rapport du groupe de travail	Le vaccin Gardasil® et la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus
Ministère de la Santé	2011, 2010	Rapports	L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Objectif 48 : tumeurs malignes. Le cancer du col de l'utérus
Sécurité sociale	2011, 2010	Programme « maladie » Partie II « Objectifs/Résultats », objectif n° 2 : développer la prévention	2 ^e sous-indicateur : taux de couverture du dépistage par frottis cervico-vaginal du cancer du col de l'utérus des femmes âgées de 25 à 65 ans
USPSTF	2011, 2003	Recommandations et revue de la littérature	<i>Screening for cervical cancer</i>
HAS	2010	Recommandation en santé publique	État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France
HAS/INCa	2010	Guide médecin ALD	Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer invasif du col utérin
InVS	Août 2010	Rapport	Estimation des couvertures vaccinales en secteur libéral à travers l'échantillon généraliste des bénéficiaires en France
Ministère de la Santé/INCa	Juin 2010	Rapport d'étape	Plan cancer 2009-2013. Rapport d'étape au président de la République
DREES	2009	Rapport	La santé des femmes en France
Haut Conseil de la santé publique	Janvier 2009	Rapport final	Évaluation du plan cancer. Rapport final



Origine	Année de publication	Type	Titre
Ministère de la Santé	2009	Rapport de synthèse	Plan cancer 2009-2013. Synthèse : 5 axes, 30 mesures, 118 actions
InVS	2008	Rapport	Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus : état des connaissances. Actualisation 2008
CNGOF	2008	Recommandations pour la pratique clinique	Prévention du cancer du col de l'utérus
Académie de médecine	2007	Rapport court	Les vaccins des papillomavirus humains. Leur place dans la prévention du cancer du col utérin
HAS	2007	Fiche de bon usage du médicament	Quelle place pour le vaccin papillomavirus humain (Gardasil®) dans la prévention du cancer du col ?
INCa	Mars 2007	Rapport version IV	État des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France
KCE	2007	Rapport d'évaluation	Vaccination contre le papillomavirus humain pour la prévention du cancer du col de l'utérus en Belgique
Ministère de la Santé et des Solidarités, Direction générale de la santé	9 mars 2007	Avis du comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique, section maladies transmissibles	Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18
OMS	2007	Rapport d'expertise	La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles
AFAQAP-HAS	2006	Guide (en référence à la classification selon le système de Bethesda)	Guide pour remplir le questionnaire*
Cochrane	2006	Rapport d'évaluation	<i>Personalised risk communication for informed decision making about taking screening tests</i>
Direction générale de la Santé	2006	Rapport du groupe technique national sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus	Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus
Ministère de la Santé et des Solidarités, Direction générale de la santé	25 août 2006	Rapport du groupe technique national sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus	Dépistage du cancer du col de l'utérus
IARC	2005	Rapport d'évaluation	<i>Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention</i>
Anaes	2004	Rapport d'évaluation des technologies	Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus
	2003	Référentiel de pratiques	Dépistage du cancer du col de l'utérus
Conseil de l'Union européenne	2003	Recommandation	Recommandation du Conseil du 2 décembre 2003 relative au dépistage du cancer
Anaes	2002	Recommandation pour la pratique clinique	Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal
Cochrane	2002	Rapport d'évaluation	<i>Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening</i>
MSAC	2002	Rapport d'évaluation	<i>Liquid based cytology for cervical screening</i>
IARC	2003	Rapport du Centre international de recherche sur le cancer	Introduction au cancer invasif du col de l'utérus

* Ce guide est consultable sur Internet : http://www.afaqap.org/ecrire/upload/200703201645410.Guide_methodologique.pdf

AFAQAP : Association française d'assurance de qualité en anatomie et cytologie pathologiques, Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Anaes : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français, DREES : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, HAS : Haute Autorité de Santé, HCSP : Haut Conseil de la santé publique, IARC : Agency for Research on Cancer, INCa : Institut national du cancer, Inpes : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, InVS : Institut de veille sanitaire, KCE : Centre fédéral d'expertise des soins de santé, MSAC : Medical Services Advisory Committee, OMS : Organisation mondiale de la santé, USPSTF : US Preventive Services Task Force.



Vous pouvez consulter toutes les publications sur
www.has-sante.fr



2 avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00

