DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS ET PRISE EN CHARGE DES ANOMALIES CYTOLOGIQUES MISES EN EVIDENCE – VERSION LONGUE

SAISINE :

Dans le cadre du plan cancer 2014-2018, la Ministre de la santé a saisi le conseil scientifique en lui demandant d'écrire une recommandation de bonne pratique concernant le dépistage du cancer du col de l'utérus et la prise en charge des anomalies cytologiques découvertes.

En 2016, un groupe de travail a été mis en place dans le cadre du plan cancer afin d'évaluer la pertinence de la mise en place un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus au Luxembourg. Le groupe d'expert avait conclu qu'aux vues du taux de femmes bénéficiant régulièrement d'un frottis du col de l'utérus (plus de 80% des résidentes en 2016) et de l'existence d'un programme de vaccination contre le HPV chez les jeunes filles de 11 à 13 ans, un programme de dépistage organisé n'était pas nécessaire. Par contre les experts ont proposé un schéma de dépistage du cancer du col de l'utérus associant des frottis du col en phase liquide associés à une recherche de la présence de l'ARN viral dans les cellules du col ainsi que de l'identification de (des) souche(s) de HPV présent(s) en prenant en compte les antécédents de la femme et l'historique de son dépistage.

D'autre part le travail réalisé par le groupe a mis en évidence un sur-traitement des anomalies cytologiques découvertes. En effet des conisations du col sont réalisées pour la prise en charge de lésions non cancéreuses alors que les femmes sont en âge de procréer.

RAPPELS :

Signification des grades de recommandations et des niveaux d'évidence scientifiques du conseil scientifique du domaine de la santé

Les grades de recommandation

- **Recommandation forte**
  Après avoir considéré tous les éléments en relation avec l'intervention médicale en question, le CS émet une recommandation claire et confiante concernant l'utilisation de cette intervention en pratique médicale courante. Cette recommandation forte est soit favorable, soit défavorable à l'intervention en question. Elle est applicable à la plupart des patients concernés par l'intervention.

- **Recommandation faible**
  Après avoir considéré tous les éléments en relation avec l'intervention médicale en question, le CS émet une recommandation prudente et moyennement confiante concernant l'utilisation de cette intervention en pratique médicale courante. Cette recommandation faible est soit favorable, soit défavorable à l'intervention en question. Elle peut être applicable uniquement à un sous-groupe restreint de patients.

- **Absence de recommandation**
  En l'absence d'éléments suffisants permettant une étude pertinente de l'intervention médicale, le CS constate son incapacité à émettre une recommandation quelconque.

Les niveaux d'évidence scientifiques

Le niveau d'évidence peut être élevé, moyen ou faible. Il est déterminé à partir des critères suivants:

- **Niveau de preuve élevé**
  Essais randomisés contrôlés en double aveugle de bonne qualité méthodologique ; méta-analyses d'essais randomisés contrôlés.

- **Niveau de preuve intermédiaire**
  Essais randomisés contrôlés de faible puissance ; essais comparatifs non randomisés bien menés ; études de cohorte.

- **Niveau de preuve faible**
  Etudes cas-témoins ; études rétrospectives ; études comparatives comportant des biais importants ; séries de cas ; études épidémiologiques descriptives.

MÉTHODOLOGIE SUIVIE

Cette recommandation se base sur le texte rédigé dans le cadre des « Directives pour la Prévention et le Dépistage du cancer du col de l'utérus », action du Plan cancer 2014-2018, qui fait l'objet de l'annexe à la présente recommandation.

La bibliographie est la même que celle reprise dans les directives.

Ce texte est accessible sur le site du Conseil scientifique (v. lien).

INTRODUCTION :

L'infection génitale par HPV est une infection sexuellement transmissible, virale, fréquente en population générale avant 30 ans. **Elle est asymptomatique et régresse spontanément pour disparaître dans 80 % à 90 % des cas, sans laisser de traces.** Mais si le virus persiste dans les cellules du tissu du col utérin, il peut soit entrer dans une phase de latence pendant laquelle les tissus restent normaux, soit entraîner l'apparition d'une lésion d'abord bénigne qui pourra continuer à évoluer vers une lésion cancéreuse.

Le cancer du col de l'utérus invasif est dans la majorité des cas précédé par des anomalies détectables par les moyens du screening des années auparavant

1. EPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

1.1 Au niveau mondial

Au niveau de la population mondiale, le CCU est le 4ème cancer le plus fréquent chez la femme, avec 528.000 nouveaux cas estimés dans le monde en 2012 (*Globocan 2012, IARC*), dont 85 % sont retrouvés dans les pays les moins développés. Il arrive à la 2ème ou 3ème place des cancers dans les pays en voie de développement (*Globocan 2012, IARC*).

La même année, 266.000 décès ont été attribués au CCU dans le monde, ce qui représentait 7,5 % des décès chez la femme.

L'incidence du cancer de col de l'utérus comme sa mortalité sont inégalement réparties au niveau mondial. Chaque année en Afrique subsaharienne, le cancer du col est diagnostiqué chez 34,8 femmes sur 100.000, et 22,5 sur 100.000 meurent de cette maladie. Ces chiffres sont à comparer à une incidence (standardisée pour l'âge) de 6,6 / 100.000 diagnostics et 2,6 décès pour 100.000 femmes en Amérique du Nord. Ces différences majeures peuvent s'expliquer par les manques d'accès à un dépistage efficace et à des services de détection précoce et de traitement. (*Globocan 2012, IARC*).

1.2 Au niveau européen

En 2012, dans l'Union Européenne (UE-28), l'incidence était de 9.6/100.000 (incidence standardisée pour l'âge). La prévalence à 5 ans était de 52,2 pour 100.000. La mortalité était de 2.8/100.000 (*Globocan 2012, IARC*).

1.3 Au Luxembourg

Les données épidémiologiques disponibles pour le Luxembourg sont issues du Registre Morphologique des Tumeurs du Laboratoire National de Santé depuis 1980 et du Registre des Décès de la Direction de la Santé depuis 1998. Il y a environ 20 nouveaux cas de cancers invasifs du col de l'utérus en moyenne par année au Luxembourg, depuis 10 ans. Le nombre de décès par 100.000 était de 3,5 pour la période de 2005 à 2009 et de 2,7 pour la période de 2010 à 2013.

L'incidence du cancer du col de l'utérus invasif se situe au Luxembourg à la 12ème place parmi les tumeurs solides chez la femme.

L'âge d'apparition de ce cancer se situe aux alentours de 40 ans en 2017.

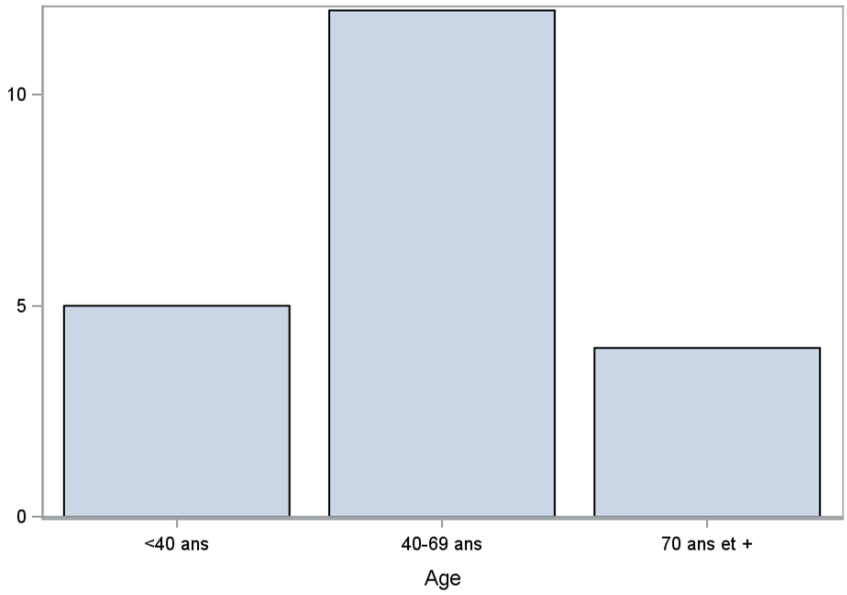


Fig.1 : Cas incidents du cancer du col utérin (C53), en 2016, selon l'âge, au Luxembourg
Source : Registre morphologique des tumeurs du Laboratoire National de Santé

L'incidence du cancer du col utérin ne cesse de diminuer depuis les années 1980.

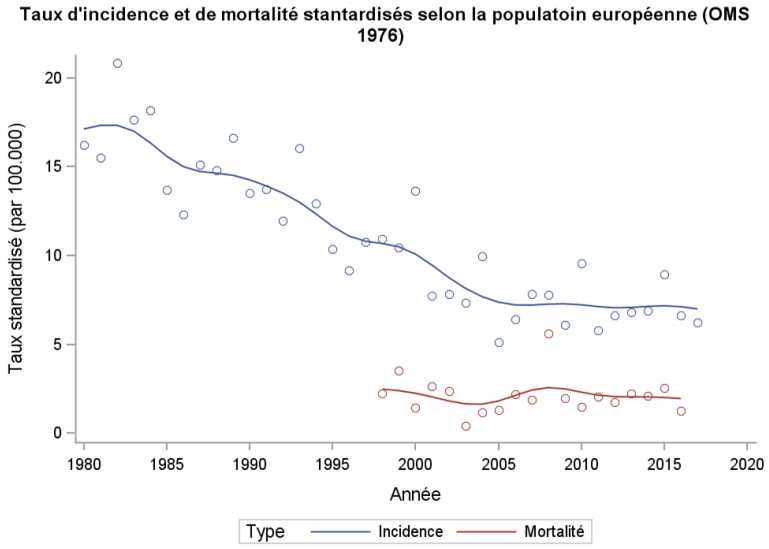


Fig.2 : Taux d'incidence et de mortalité standardisés selon la population européenne, par année de 1980 à 2016, du cancer du col utérin (C53) au Luxembourg
Source : Registre morphologique des tumeurs, Laboratoire National de Santé

Taux Incidence standardisé sur la population européenne (OMS-1976)	Taux Incidence standardisé sur la population mondiale (Monde Segi 1960)	Cas Incidents	Taux brut /100.000 résidents
6,2	4,9	21	7,0

Tab.1 : Cancers du col utérin (C53) en 2016 au Luxembourg
Source : Registre morphologique des tumeurs, Laboratoire National de Santé

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Tumeurs malignes du col de l'utérus (C53)	4	6	7	18	7	7	6	6	8	8	10	4

Tab.2: Evolution du nombre de décès par tumeurs malignes du col de l'utérus de 2005 à 2016 au Luxembourg
Source : Registre des décès, Direction de la Santé

2. LES DIFFÉRENTES LÉSIONS CYTOLOGIQUES DIAGNOSTIQUÉES LORS DU FROTTIS

Sur 110.985 frottis cervicaux analysés en 2015 au Laboratoire National de santé chez les femmes résidentes et non résidentes, dans le service de cytologie, 6.380 (5,75%) cas de lésions tous grades confondus ont été recensés.

La classification de Bethesda différentie 4 types de lésions :

- Les « Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion » **(LSIL)** sont des lésions de l'épithélium malpighien du col de l'utérus de bas grade. Elles correspondent, en général en histologie, à des néoplasies cervicales intra-épithéliales ou « Cervical intraepithelial Neoplasia (CIN) » 1, les cellules anormales affectant environ 1/3 de l'épithélium. La plupart des lésions de bas grade régressent ou n'évoluent pas vers des lésions de haut grade.
- Les « High-grade Squamous Intraepithelial Lesion » **(HSIL)** sont des lésions de l'épithélium malpighien du col de l'utérus de haut grade. Elles correspondent, en général en histologie, à des néoplasies cervicales intra-épithéliales CIN 2 (les cellules anormales affectent les 2/3 de l'épithélium) ou CIN 3 (les cellules anormales affectent la totalité de l'épithélium). Les lésions de haut grade ont une plus forte probabilité d'évolution vers un cancer invasif du col utérin (Ostor, 1993).
- Les lésions de type « Atypical Squamous Cells - Undetermined Significance » **(ASC-US)** sont des lésions de l'épithélium malpighien du col de l'utérus de signification indéterminée. Les cellules squameuses retrouvées lors du frottis sont atypiques de signification indéterminée. Elles pourront disparaître sans nécessiter de traitement ou empirer. Certaines de ces lésions sont classées ASC-H car leur aspect ne permet pas d'exclure une évolution vers une lésion plus grave HSIL.
- Les lésions constituées d'"Atypical Glandular Cell " **(AGC)** sont des lésions atypiques des cellules glandulaires pouvant être d'origine endométriales (AGC-EM), endocervicales (AGC-EC) ou non

spécifiées (Not Otherwise Specified AGC-NOS), en faveur d'une néoplasie (AGC-Favor Neoplasic). Il n'existe pas dans ces lésions de notion de haut grade et bas grade.

Parmi les 6.380 (5,75%) lésions découvertes, les lésions malpighiennes sont les plus nombreuses.

	Type de lésion	%
Lésions malpighiennes	ASC-US[1]	1,80
	LSIL[2]	2,94
	HSIL[3]	0,57
Lésions glandulaires	AGC[4]	0,15
Autres lésions	Autres types	0,29

Tab.3 : Résultats des examens cytologiques du col de l'utérus, en 2015, analysés au LNS (n= 6.380)
Source : Service de cytologie, Laboratoire National de Santé

3. FACTEURS DE RISQUE ET PRÉVENTION DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

3.1 Les facteurs de risque

Un cancer du col utérin (CCU) est, dans 99 % des cas, un cancer secondaire à la transformation maligne d'une lésion due à l'infection des tissus du col de l'utérus par un ou plusieurs papillomavirus humains (HPV). Environ 10 % des CCU ne sont pas d'origine virale ou liés à la présence d'un HPV connu.

Plusieurs HPV ont été identifiés comme étant cancérigènes. 14 génotypes sont définis « à haut risque », mais les génotypes les plus oncogènes et fréquemment mis en cause par les études de suivi viral sont les types 16 et 18. Les génotypes 16 et 18, fortement oncogènes, génèrent des lésions de haut grade. Ces deux génotypes sont responsables d'environ 70 % des CCU. Quatre autres types de HPV (les types 31, 33, 45 et 58) sont moins fréquemment associés à la survenue d'un cancer du col, certains types étant plus répandus que d'autres dans certaines régions du monde[5].

L'infection génitale par HPV est une **infection sexuellement transmissible, virale**, fréquente en population générale avant 30 ans. **Elle est asymptomatique et régresse spontanément pour disparaître dans 80 % à 90 % des cas, sans laisser de trace.** Mais si le virus persiste dans les cellules du tissu du col utérin, il peut soit entrer dans une phase de latence pendant laquelle les tissus restent normaux, soit entraîner l'apparition d'une lésion d'abord bénigne qui pourra continuer à évoluer vers une lésion cancéreuse. Le cancer du col de l'utérus invasif est dans la majorité des cas précédé par des anomalies détectables par les moyens du screening des années auparavant.

[1] ASC-US : Atypical Squamous Cells - Undetermined Significance

[2] LSIL : Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion

[3] HSIL : High-grade Squamous Intraepithelial Lesion

[4] AGC : Atypical Glandular Cell

[5] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254713/9789242548952-fre.pdf;jsessionid=7B38A0F847440C3661B8A33624909304?sequence=1

3.2 Prévention primaire

- La prévention du cancer du col de l'utérus repose sur la prévention de l'infection à HPV. **(Recommandation forte)**
- La vaccination contre les HPV constitue la meilleure protection contre cette infection. **(Recommandation forte)**

Modalités de la vaccination contre le HPV

Le Conseil supérieur des maladies infectieuses recommande :
(http://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/human-papilloma/2018-06-HPV.pdf)

- La vaccination universelle des filles et des garçons de 9 à 13 ans inclus par 2 doses de vaccins espacées de 6 mois
- La vaccination chez les jeunes hommes et les jeunes femmes immunodéprimées, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes au-delà de 13 ans, par une vaccination avec 3 doses de vaccin (vaccin bivalent à 0, 1 et 6 mois ; vaccin quadrivalent ou nonavalent à 0, 2 et 6 mois).

(Recommandation forte)

Remarque : ce vaccin est disponible auprès des médecins.

4. LA STRATÉGIE DE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

4.1 Qui est concerné ?

La population concernée par le dépistage du cancer du col utérin concerne toutes les femmes de 25 à 69 ans révolus, à l'exclusion de celles ayant eu une ablation du col de l'utérus et indépendamment de leur statut vaccinal.

4.2 La Méthode de dépistage choisie (voir argumentaire dans le texte sur les directives dans la cadre du plan cancer 2014-2018)

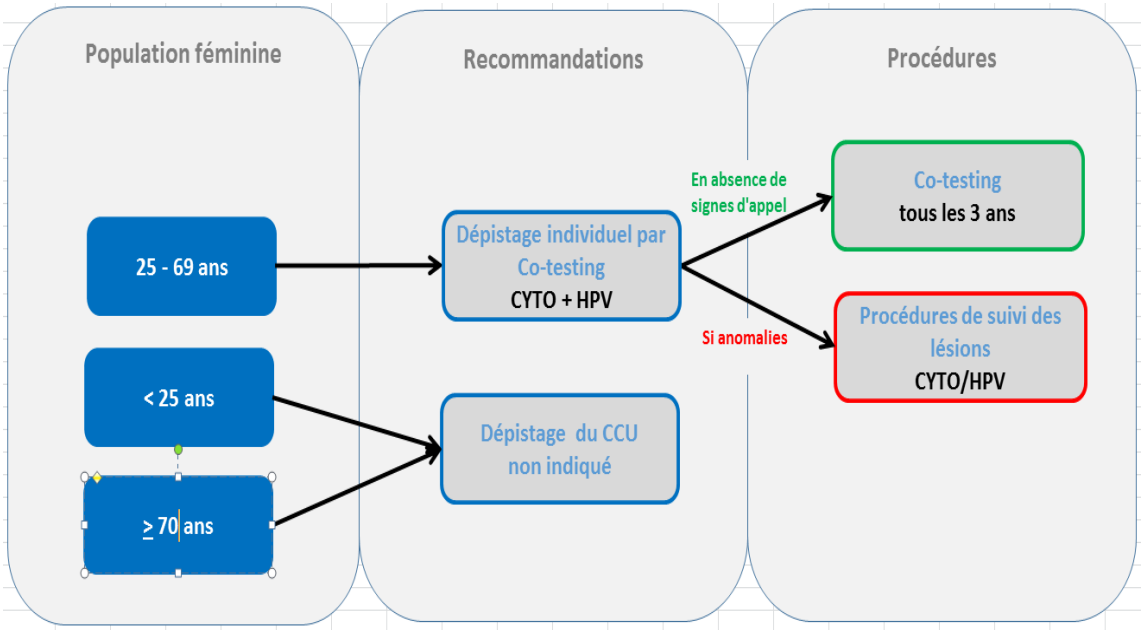
La méthode de dépistage du CCU choisie est le co testing : cytologie en milieu liquide et test HPV reconnu par la communauté scientifique (comme par exemple le test mRNA), réalisés sur le même prélèvement.

Les résultats du co testing et des examens anatomopathologiques doivent être conjointement envoyés au médecin qui a fait le prélèvement (le plus souvent un médecin spécialiste en gynécologie), au médecin généraliste déclaré par la femme (avec l'accord de la patiente) ainsi qu'à cette dernière.

4.3 Directives pour le dépistage du Cancer du Col de l'Utérus

Recommandations (Recommandation forte) :

Le schéma de dépistage est représenté ci-dessous. Il est indépendant du statut vaccinal de la femme:



Un dépistage individuel est réalisé par co testing (cytologie et test HPV sur le même prélèvement). Il est renouvelé tous les 3 ans, en l'absence de signes d'appel, si la cytologie et le test HPV sont négatifs.

- Le test HPV utilisé pour le co testing doit être un test reconnu par la communauté scientifique (par exemple : test mRNA pour le HPV) (*A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. Juliane Haedicke,Thomas Iftner. Journal of Clinical Virology 76 (2016) S40–S48)*).
- Le test cytologique est un frottis sur milieu liquide avec pré-lecture assistée par ordinateur.
- En cas de positivité du test HPV, un génotypage partiel pour les types 16, 18 et 45 est réalisé.

Aucun dépistage individuel de CCU n'est indiqué avant 25 ans, indépendamment du début des relations sexuelles ainsi que du statut vaccinal.

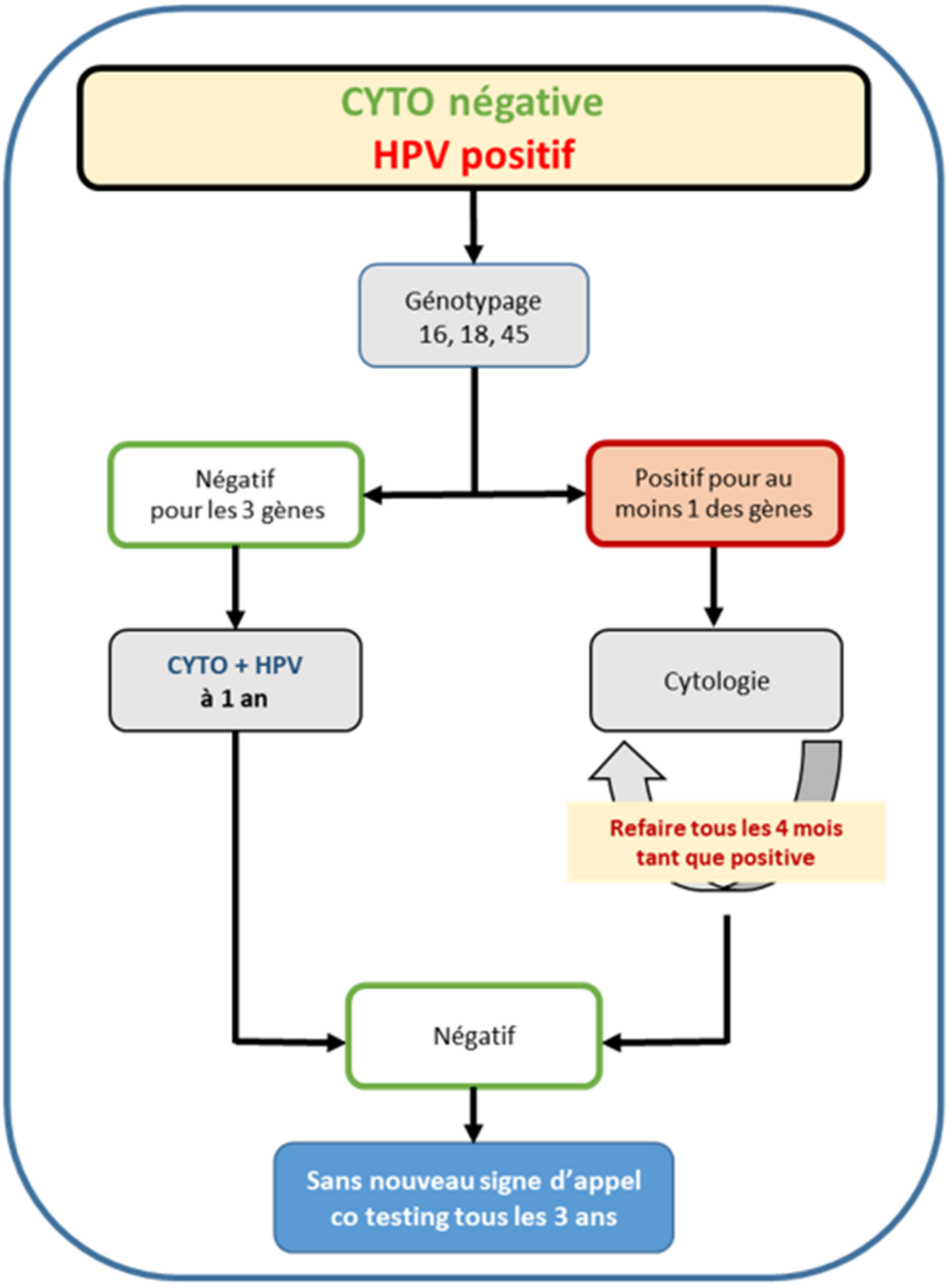
Le dépistage n'est plus indiqué chez les femmes après 69 ans révolu (en dehors du suivi d'une pathologie antérieure). Pour cette dernière classe d'âge, selon les antécédents gynécologiques de la femme, le médecin spécialiste en gynécologie appréciera l'utilité de maintenir la seule cytologie.

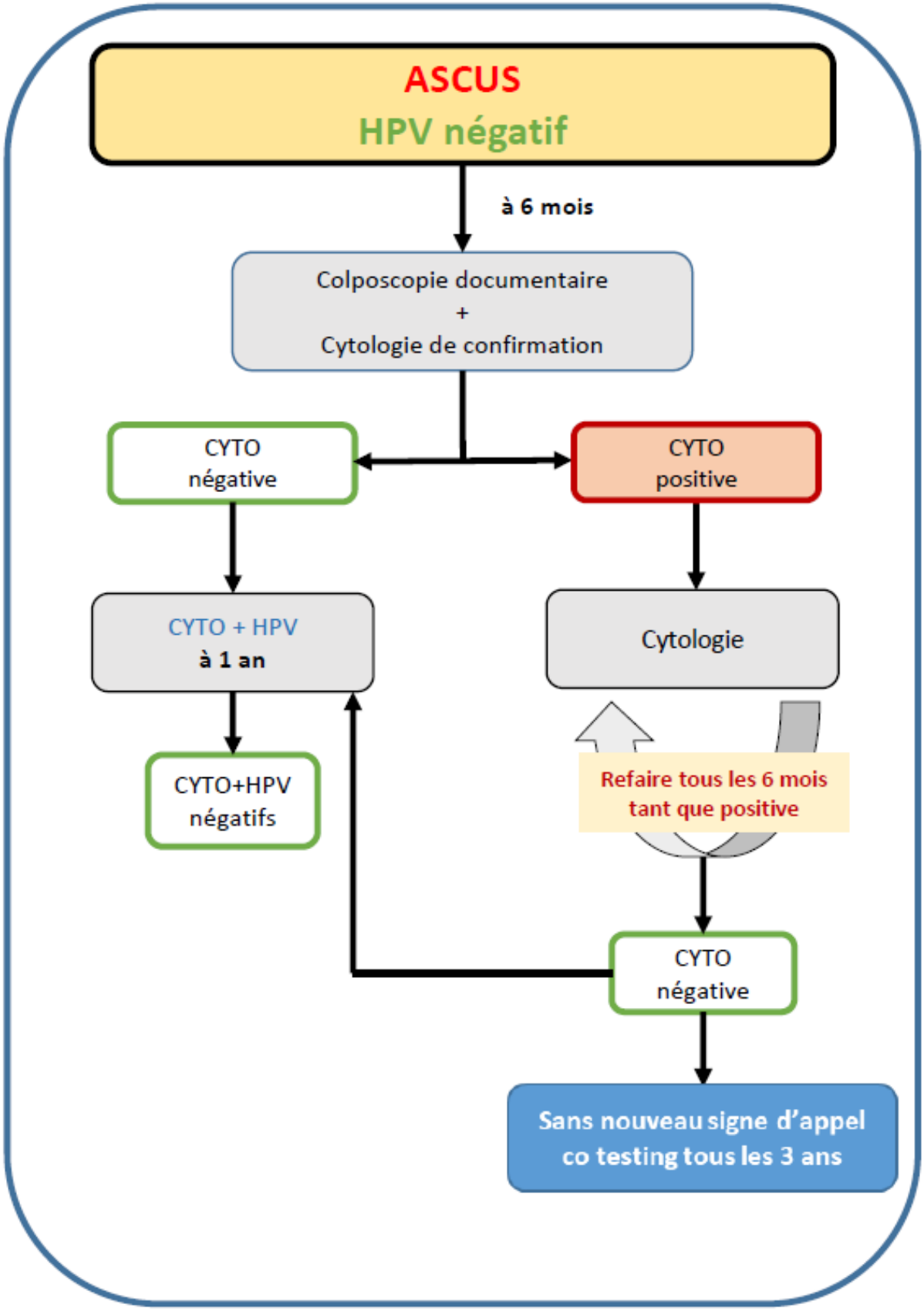
Les femmes sont encouragées à maintenir une consultation annuelle chez le médecin spécialiste en gynécologie pour un examen gynécologique (examen clinique des seins, contrôle des ovaires, contraception, etc.).

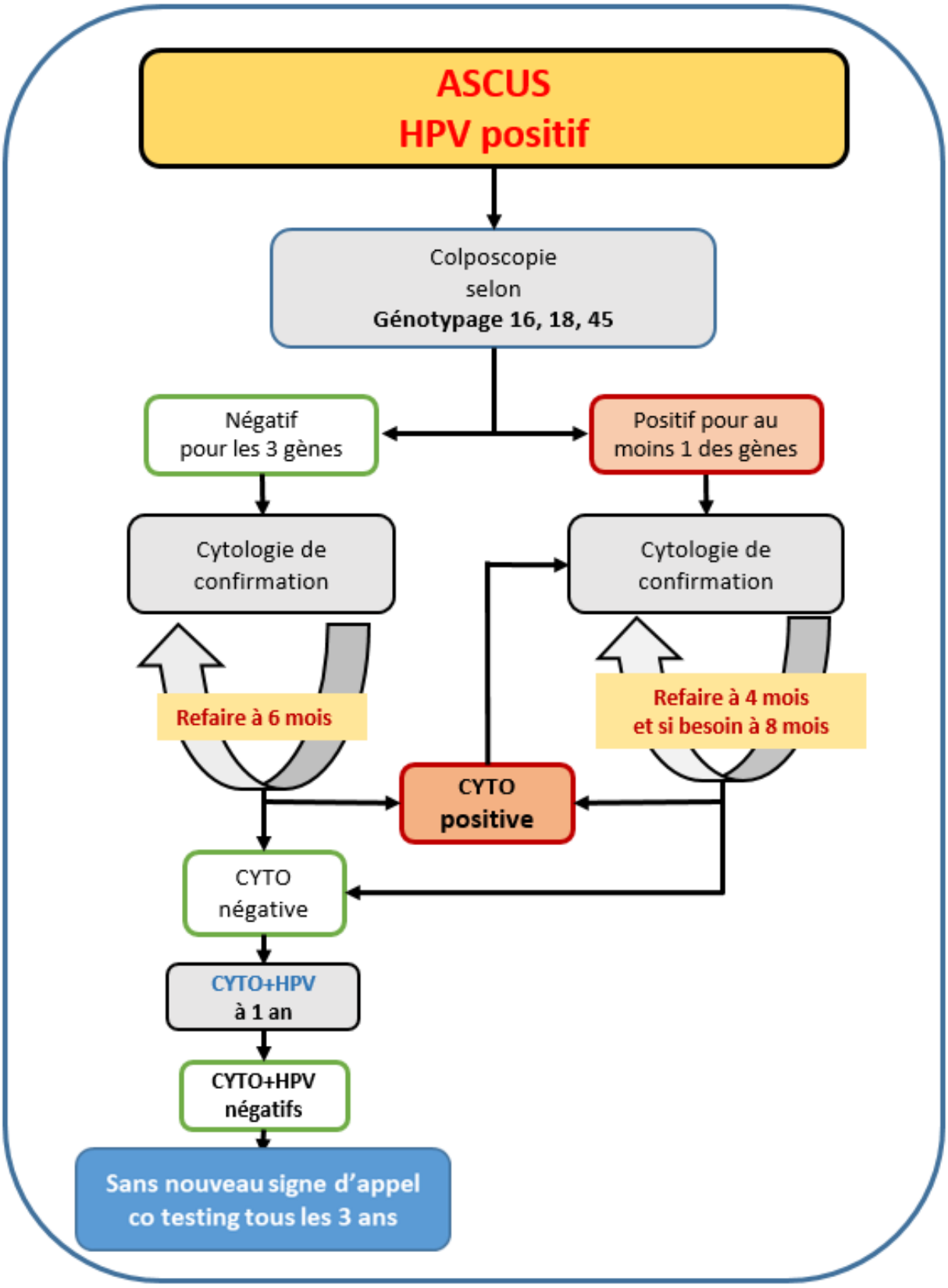
Le conseil scientifique ne recommande pas la réalisation d'un autotest en remplacement d'un dépistage par co testing.

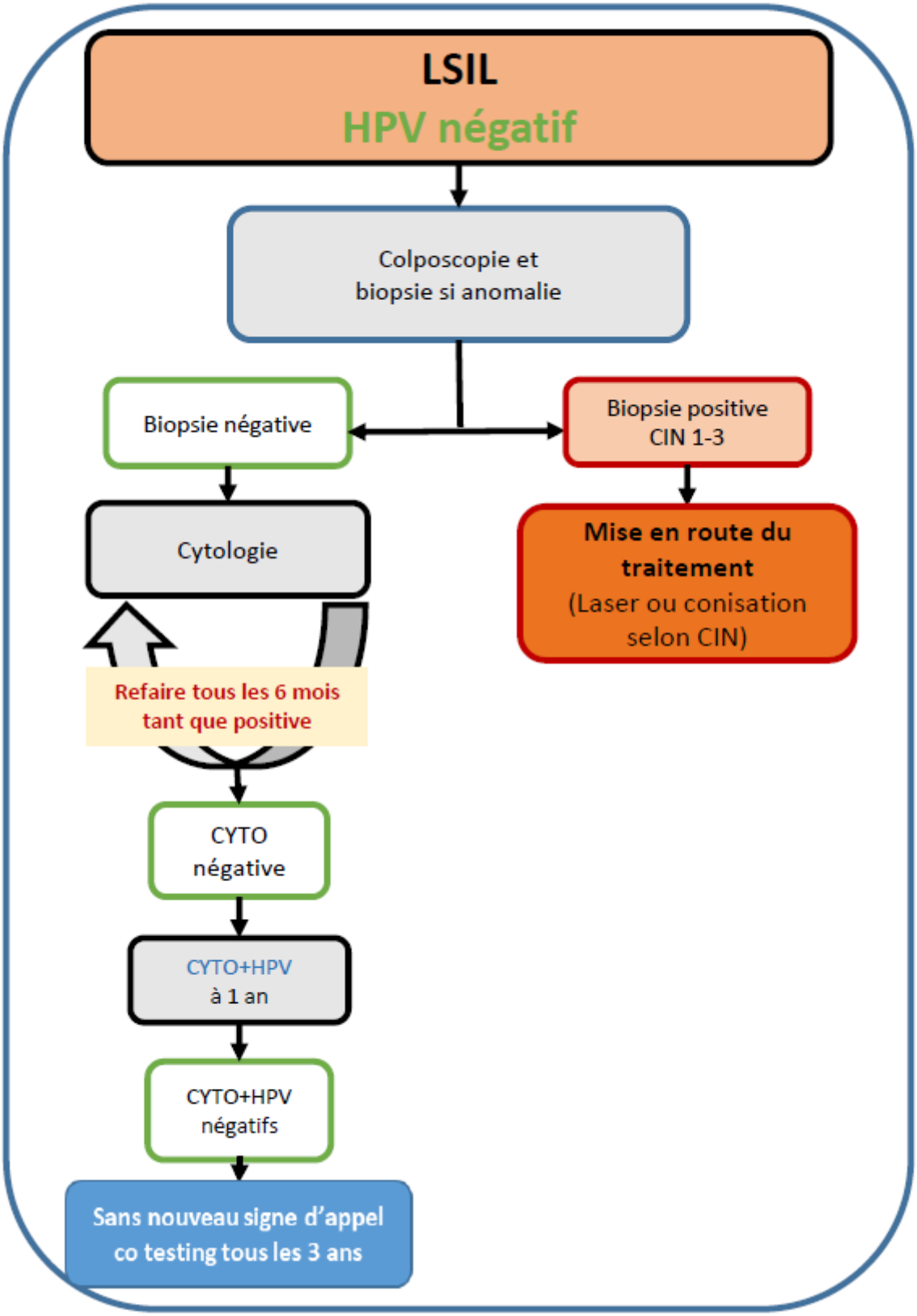
5. DIAGNOSTIC DES ANOMALIES DU COL DE L'UTÉRUS

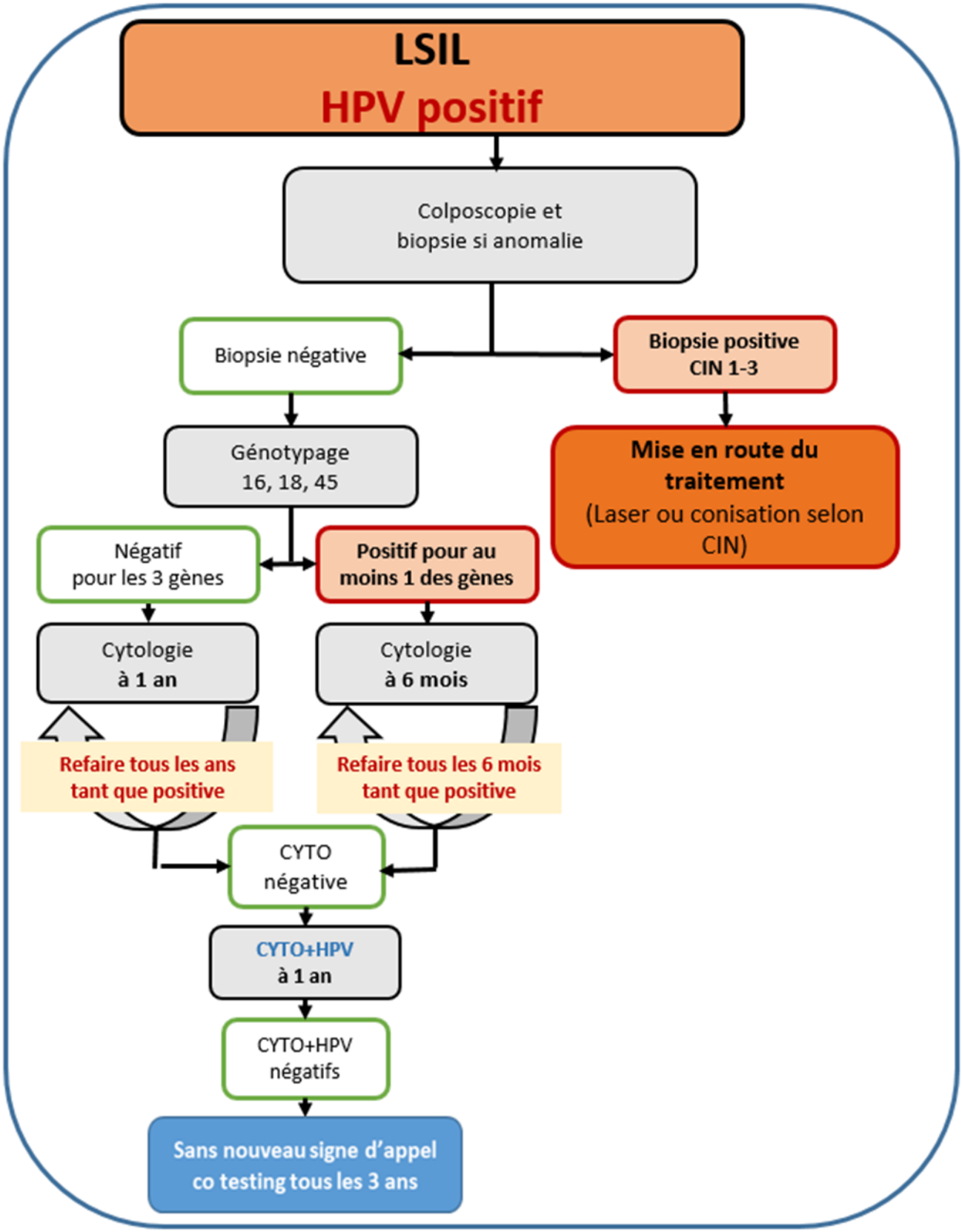
Les fiches présentées ci-dessous reprennent la procédure à suivre en fonction des résultats du dépistage :

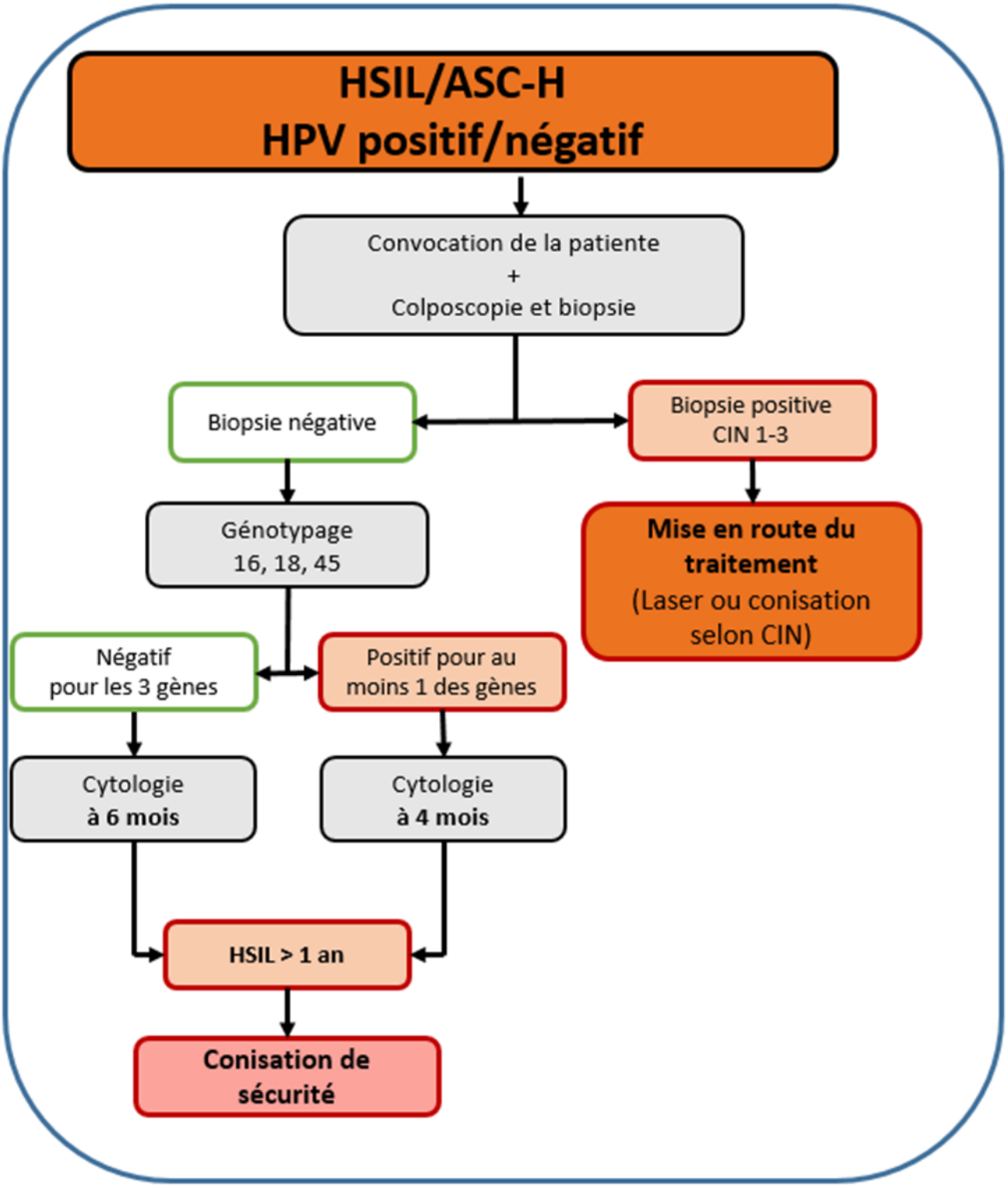

CYTO négative
HPV positif
Génotypage
16, 18, 45
Négatif
pour les 3 gènes
Positif pour au
moins 1 des gènes
CYTO + HPV
à 1 an
Cytologie
Refaire tous les 4 mois
tant que positive
Négatif
Sans nouveau signe d'appel
co testing tous les 3 ans

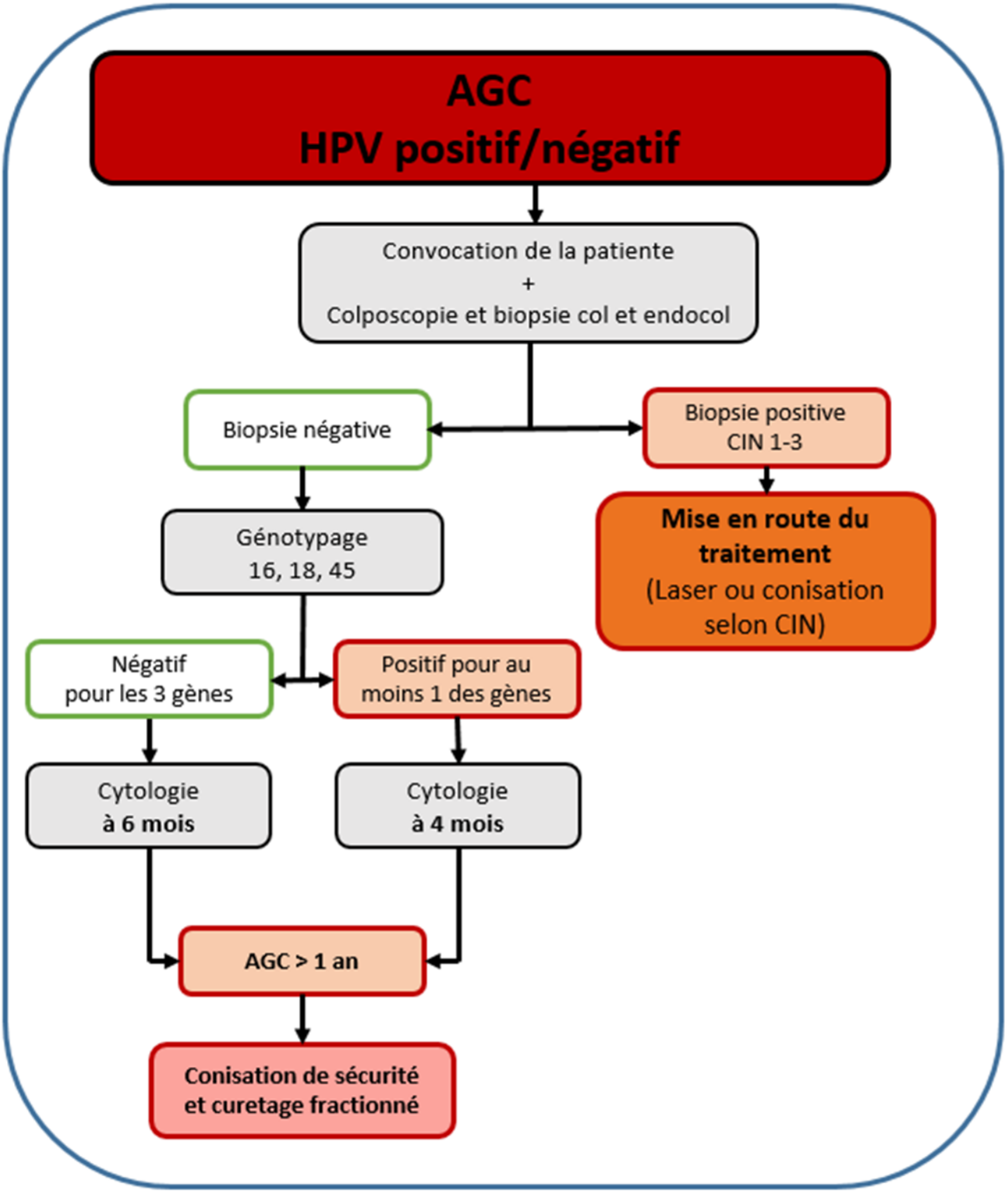

ASCUS
HPV négatif
à 6 mois
Colposcopie documentaire
+
Cytologie de confirmation
CYTO
négative
CYTO
positive
CYTO + HPV
à 1 an
Cytologie
CYTO+HPV
négatifs
Refaire tous les 6 mois
tant que positive
CYTO
négative
Sans nouveau signe d'appel
co testing tous les 3 ans


ASCUS
HPV positif
Colposcopie
selon
Génotypage 16, 18, 45
Négatif
pour les 3 gènes
Positif pour au
moins 1 des gènes
Cytologie de
confirmation
Cytologie de
confirmation
Refaire à 6 mois
Refaire à 4 mois
et si besoin à 8 mois
CYTO
positive
CYTO
négative
CYTO+HPV
à 1 an
CYTO+HPV
négatifs
Sans nouveau signe d'appel
co testing tous les 3 ans


LSIL
HPV négatif
Colposcopie et biopsie si anomalie
Biopsie négative
Biopsie positive CIN 1-3
Cytologie
Mise en route du traitement (Laser ou conisation selon CIN)
Refaire tous les 6 mois tant que positive
CYTO négative
CYTO+HPV à 1 an
CYTO+HPV négatifs
Sans nouveau signe d'appel co testing tous les 3 ans


LSIL
HPV positif
Colposcopie et biopsie si anomalie
Biopsie négative
Biopsie positive CIN 1-3
Génotypage 16, 18, 45
Mise en route du traitement (Laser ou conisation selon CIN)
Négatif pour les 3 gènes
Positif pour au moins 1 des gènes
Cytologie à 1 an
Cytologie à 6 mois
Refaire tous les ans tant que positive
Refaire tous les 6 mois tant que positive
CYTO négative
CYTO+HPV à 1 an
CYTO+HPV négatifs
Sans nouveau signe d'appel co testing tous les 3 ans


HSIL/ASC-H
HPV positif/négatif
Convocation de la patiente
+
Colposcopie et biopsie
Biopsie négative
Biopsie positive
CIN 1-3
Génotypage
16, 18, 45
Mise en route du traitement
(Laser ou conisation selon CIN)
Négatif
pour les 3 gènes
Positif pour au moins 1 des gènes
Cytologie
à 6 mois
Cytologie
à 4 mois
HSIL > 1 an
Conisation de sécurité


AGC
HPV positif/négatif
Convocation de la patiente
+
Colposcopie et biopsie col et endocol
Biopsie négative
Biopsie positive
CIN 1-3
Génotypage
16, 18, 45
Mise en route du traitement
(Laser ou conisation selon CIN)
Négatif
pour les 3 gènes
Positif pour au moins 1 des gènes
Cytologie
à 6 mois
Cytologie
à 4 mois
AGC > 1 an
Conisation de sécurité
et curetage fractionné

6. BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie est reprise dans l'annexe 1 « Directives pour la Prévention et le Dépistage du cancer du col de l'utérus », action du Plan cancer 2014-2018.

Groupe de travail

Dr Guy Berchem, médecin spécialiste, oncologue, membre du Conseil scientifique

Dr Françoise Berthet, Direction de la Santé, membre du Conseil scientifique, membre du groupe de travail « Directives pour la Prévention et le Dépistage du cancer du col de l'utérus du plan cancer 2014-2018 »

Dr Annik Conzemius, médecin spécialiste en gynécologie-obstétrique, membre du groupe de travail « Directives pour la Prévention et le Dépistage du cancer du col de l'utérus du plan cancer 2014-2018 »

Dr Robert Lemmer, médecin spécialiste en gynécologie-obstétrique, membre du groupe de travail « Directives pour la Prévention et le Dépistage du cancer du col de l'utérus du plan cancer 2014-2018 »

Dr Isabelle Rolland-Portal, expert méthodologique du Conseil scientifique, membre du groupe de travail « Directives pour la Prévention et le Dépistage du cancer du col de l'utérus du plan cancer 2014-2018 »

Les membres du GT n'ont pas déclaré de conflits d'intérêt vis-à-vis des propositions faites dans cette recommandation.