



**CABINET  
DE  
PATHOLOGIE**

**Docteur Christian LELARGE**  
CES d'anatomie pathologique humaine

**Docteur François LAMARCHE**  
DES d'anatomie et de cytologie pathologiques

**Docteur Caroline GHIGHI**  
DES d'anatomie et de cytologie pathologiques

**Hô-Chi-Minh-Ville**  
**28 mars au 1<sup>er</sup> avril 2011**

**CANCER DU COL UTERIN**

Contribution de l'Anatomo-Pathologiste au  
dépietage du cancer du col

**Cabinet de Pathologie 13 rue Ste Catherine 80100 ABBEVILLE**  
**Tél 03 22 20 77 55 – Fax 03 22 20 77 50 – Email : scm.capat@wanadoo.fr**

## **PRESENTATION DU POLYCOPIE**

La première partie correspond aux recommandations pratiques pour le dépistage du cancer et des lésions précancéreuses du col utérin (vers une évolution de la stratégie de dépistage) et les conseils sur la conduite à tenir devant les résultats du dépistage.

La seconde partie concerne un test des connaissances et un rappel des points les plus importants.

**RECOMMANDATIONS PRATIQUES  
POUR LE DEPISTAGE  
DU CANCER ET DES LÉSIONS  
PRECANCEREUSES DU COL UTERIN**

VERS UNE EVOLUTION  
DE LA STRATEGIE  
DE DEPISTAGE

**NOS CONSEILS SUR LA CONDUITE A  
TENIR DEVANT LES RESULTATS  
DU DEPISTAGE**

**Dr LELARGE Christian - Dr LAMARCHE François - Dr GHIGHI Caroline**  
Cabinet d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques  
13 rue Sainte Catherine  
80100 ABBEVILLE

Tél : 03 22 20 77 55  
Fax : 03 22 20 77 50  
e-mail : [scm.capat@wanadoo.fr](mailto:scm.capat@wanadoo.fr)

## *Préambule*

\* Ce travail a été initié et élaboré avec la précieuse collaboration de Monsieur le Professeur **J.C. Boulanger** (Centre de Gynécologie Obstétrique du CHU d'Amiens) et de Monsieur le Professeur **H. Sevestre** (Service d'Anatomopathologie du CHU d'Amiens). Tous deux sont des références nationales dans leur domaine. Ils nous guident dans notre réflexion sur le dépistage du cancer du col depuis de nombreuses années.

Le but que nous cherchons à atteindre est l'optimisation de notre méthode de dépistage. L'application d'une nouvelle stratégie doit en effet reposer sur des arguments scientifiquement prouvés.

\* Nous remercions les **médecins** qui par leurs remarques ont collaboré à ce travail.

\* Ce document est une **mise au point pratique** à propos des recommandations officielles concernant le dépistage du cancer du col utérin et de l'évolution des pratiques en raison des progrès techniques et scientifiques.

- Dans un premier chapitre, nous abordons les rappels nécessaires : l'histogénèse du cancer du col utérin, les dernières recommandations de la conférence de consensus de Bethesda 2001 puis celles de l'ANAES sur le dépistage cytologique (ANAES 2002) ainsi que celles sur l'intérêt de l'introduction du test HPV dans le dépistage (ANAES 2004).

- Nous exposons ensuite dans un second chapitre l'évolution de la stratégie du dépistage du cancer du col utérin. Nous examinons notamment les arguments en faveur du test HPV et sa place dans la stratégie du dépistage.

- Le troisième chapitre concerne nos applications en pratique quotidienne.

## **SOMMAIRE**

### **1. GENERALITES ET RECOMMANDATIONS**

- 1.1. L'APPARITION DU CANCER DU COL UTERIN
  - 1.1.1. L'histogénèse
  - 1.1.2. Les limites du dépistage cytologique
  - 1.1.3. Les Human Papilloma Virus (HPV)
- 1.2. RECOMMANDATIONS POUR UN PRELEVEMENT CYTOLOGIQUE SATISFAISANT
  - 1.2.1. Frottis par étalement / Frottis en milieu liquide (Intérêts et inconvénients)
  - 1.2.2. Conseils techniques pour le prélèvement
- 1.3. RECOMMANDATIONS SUR LA TERMINOLOGIE CYTOLOGIQUE
  - 1.3.1. Nosologie
  - 1.3.2. Consensus de Bethesda actualisé en 2001 (système Bethesda)
- 1.4. RECOMMANDATIONS DE L'ANAES SUR LE DEPISTAGE CYTOLOGIQUE ET SUR L'INTRODUCTION DU TEST HPV DANS LE DEPISTAGE
  - 1.4.1. Recommandations générales
  - 1.4.2. Les différents outils diagnostiques
  - 1.4.3. La conduite à tenir diagnostique devant un frottis anormal
  - 1.4.4. La conduite thérapeutique après le diagnostic histologique
  - 1.4.5. L'évaluation de l'intérêt de la recherche de l'HPV dans le dépistage
- 1.5. RECOMMANDATIONS PRATIQUES SUR LA METHODE DE DEPISTAGE CYTOLOGIQUE
  - 1.5.1. Le cancer du col utérin est toujours un sujet d'actualité (malgré 50 ans de dépistage)
  - 1.5.2. Intérêt d'un dépistage couvrant toute la population
  - 1.5.3. Réalisation pratique du dépistage cytologique
  - 1.5.4. La conduite à tenir pratique selon les résultats cytologiques
  - 1.5.5. Les résultats et les conclusions du dépistage

### **2. VERS UNE EVOLUTION DE LA STRATEGIE DU DEPISTAGE**

- 2.1. POURQUOI LE TYPAGE VIRAL ?
  - 2.1.1. Parce que 10 à 15 % de Faux Négatifs avec l'examen cytologique.
  - 2.1.2. Et que les HPV oncogènes sont présents dans la quasi totalité des cancers du col utérin.
- 2.2. QUELLES MODIFICATIONS DANS LA STRATEGIE DU DEPISTAGE ?
  - 2.2.1. Le test HPV peut servir à trier certaines anomalies nucléaires dépistées par le frottis.
  - 2.2.2. Le dépistage devrait être simultané, combiné (cytologie + typage viral HPV oncogènes)
  - 2.2.3. En aucun cas, le dépistage par le test HPV seul n'est envisageable.
- 2.3. QUELLES SONT LES INDICATIONS DU TEST HPV ?
  - 2.3.1. Le test HPV de première intention (le dépistage primaire combiné)
  - 2.3.2. Le test HPV de seconde intention
- 2.4. QUELLE EST LA CONDUITE A TENIR DEVANT LES RESULTATS DU TEST COMBINE ?
- 2.5. QUELLES SONT LES MODIFICATIONS A PLUS LONG TERME ?

### **3. NOS APPLICATIONS EN PRATIQUE QUOTIDIENNE**

- 3.1 APPLICATIONS CONCERNANT LE FROTTIS
- 3.2 APPLICATIONS CONCERNANT LE TEST HPV
- 3.3 LE SUIVI DES ANOMALIES DE LA CYTOLOGIE ET DU TEST HPV
  - 3.3.1 Le relevé trimestriel
  - 3.3.2 Le relevé annuel
    - 3.3.2.1 Le suivi annuel des anomalies persistantes et récurrentes
    - 3.3.2.2 La prévalence annuelle
- 3.4 CONSEILS SUR LA CONDUITE A TENIR EN 2004
- 3.5 INFORMATIONS PATIENTES SUR L'INTERET DU TEST HPV DANS LE DEPISTAGE

### **4. ANNEXES**

- 4.1 GLOSSAIRE
- 4.2 REFERENCES EN RAPPORT AVEC LE FROTTIS
- 4.3 REFERENCES EN RAPPORT AVEC LE TEST HPV
- 4.4 ADRESSES ET SITES INTERNET

# 1. GENERALITES ET RECOMMANDATIONS

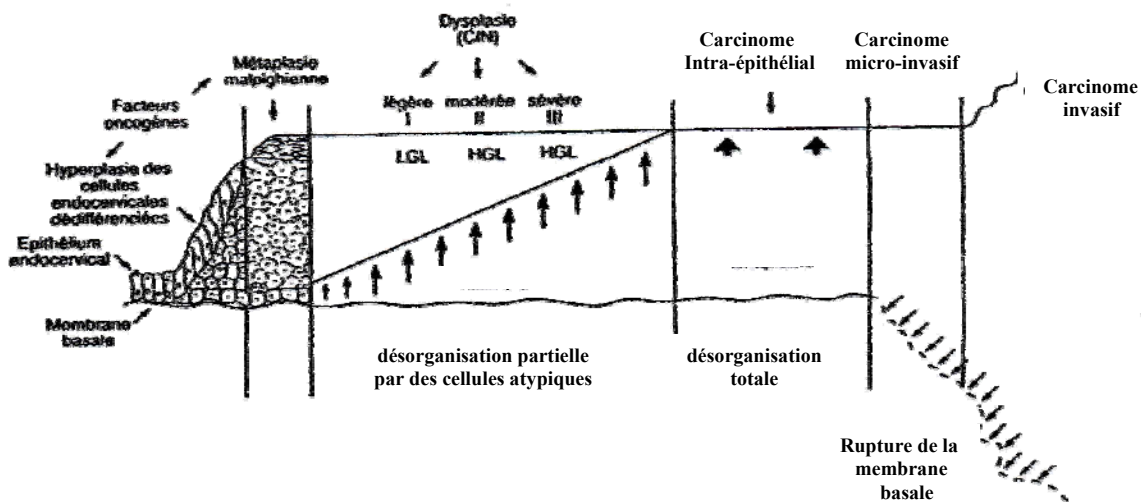
## 1.1. L'APPARITION DU CANCER DU COL UTERIN

Il est maintenant bien prouvé que le cancer du col utérin est viro-induit. Les Human Papilloma Virus (HPV) sont la condition nécessaire mais non suffisante dans la genèse de ce cancer.

- |        |                                      |
|--------|--------------------------------------|
| 1.1.1. | L'histogénèse                        |
| 1.1.2. | Les limites du dépistage cytologique |
| 1.1.3. | Les Human Papilloma Virus (HPV)      |

### 1.1.1. L'histogénèse

L'infection de la muqueuse cervicale par certains papillomavirus (Human Papilloma Virus : HPV) entraîne (sous l'influence de cofacteurs) des lésions précancéreuses qui aboutiront aux cancers du col utérin. Les lésions précancéreuses se développent au niveau de la jonction exo-endocervicale. Les lésions précancéreuses sont de gravité variable. La dysplasie est d'abord légère puis modérée puis sévère avant d'aboutir à un carcinome in situ et ultérieurement (après rupture de la membrane basale) à un carcinome invasif.



### 1.1.2. Les limites du dépistage cytologique

Le dépistage cytologique couplé à la colposcopie suivie si nécessaire d'une biopsie a montré ses limites. Une méta-analyse de la littérature portant sur 96 études différentes montre que la sensibilité de la cytologie varie de 30 à 87 % et que la spécificité varie de 86 à 100% (2, 41). **La sensibilité de la cytologie apparait donc trop faible, trop variable (d'un lecteur à l'autre), peu reproductible alors que sa spécificité est satisfaisante.** C'est en raison de cette sensibilité trop faible et des faux-négatifs qui en sont la conséquence que de nouvelles techniques ont été proposées : l'automatisation informatisée de la lecture cytologique, l'étude de la ploïdie, la détection des HPV oncogènes (HPVonc) (18-25).

### **1.1.3. Les Human Papilloma Virus (HPV)**

#### 1.1.3.1. Les différents types d'HPV

\* Les virus HPV sont responsables dans l'espèce humaine d'une grande variété de lésions cutanéomuqueuses.

\* Les HPV infectant les muqueuses anogénitales (col utérin, vulve, vagin, pénis, anus) sont répartis en deux groupes :

##### **- HPV non oncogènes :**

Les HPV 6, 11, 42, 43, 44 sont les 5 types les plus fréquents. Les HPV 6 et 11 sont retrouvés dans les condylomes génitaux.

##### **- HPV oncogènes (HPVonc) :**

18 HPV ont été dénombrés 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 et 82. Ces HPV oncogènes (HPVonc) sont les principaux responsables du cancer du col utérin. L'HPV 16-18 est retrouvé dans 70% des cancers du col en Europe.

#### 1.1.3.2. Les arguments scientifiques de la responsabilité des HPVonc dans les cancers du col utérin

\* Les premières études (8-11) ont clairement établi que l'infection par des HPVonc est la cause nécessaire mais non suffisante pour l'apparition des lésions cancéreuses et précancéreuses du col utérin. Selon les études, les infections HPVonc multiplient par environ 10 voire 100 fois (et même plus) le risque de développer des lésions précancéreuses (12, 13, 35). Seules les lésions de bas grade (BG) HPVonc évoluent vers une lésion de haut grade (HG). Ces études étaient menées pour la plupart par technique PCR. Elles recherchaient l'HPV dans le matériel histologique des cancers du col utérin. Des études plus récentes recherchent l'HPV sur des prélèvements en milieu liquide par technique de capture d'hybrides.

\* Toutes ces études permettent néanmoins d'apprécier la fréquence de l'association HPVonc-cancer du col utérin :

- 1 seul cancer sur 9 ne comportait pas de virus HPV onc dans une série d'Achim Schneider (55).
- 99,8% des cancers du col utérin contiennent des HPVonc dans une étude de Walboomers, Jacob et Manos (10).
- Une étude amiénoise (encore en cours) est dirigée par JC Boulanger et H Sevestre.

. C Ghighi en expose les premiers résultats dans sa thèse de doctorat (42.). JC Boulanger reprend ces résultats dans son article sur l'épidémiologie de l'infection à HPV (56.). Cette étude porte sur le dépistage combiné (associant la cytologie par étalement ou en milieu liquide à la détection du génome viral HPVonc) d'une population de 3832 femmes non sélectionnée. La technique de détection de l'ADN viral est celle par capture d'hybrides (test HPV). Le matériel utilisé est celui du résidu des prélèvements cytologiques en milieu liquide ou celui d'un prélèvement par brosse spécifique. Dans cette étude, **85,7% de lésions de haut grade ont un test HPVonc positif.**

. JC Boulanger prolonge actuellement ce travail. Il a répertorié 41 cancers où l'HPVonc a été mis en évidence dans tous les cancers épidermoïdes et dans certains adénocarcinomes. **Le test HPV apparaît dans sa série plus fréquemment et plus intensément positif pour les différenciations épidermoïdes.** *L'intensité RLU est souvent très élevée pour les carcinomes épidermoïdes, plus faiblement positive ou négative pour les différenciations adénocarcinomateuses.*

- Dans une étude rémoise dirigée par C. Clavel et P. Birembaut (41), le nombre de test combiné est plus important (10 569 cas). Ce travail met nettement en évidence la responsabilité des HPVonc dans la genèse du cancer du col. **100%** de lésions de haut grade dépistées par le frottis par étalement ont un test HPVonc positif (le prélèvement pour le test HPV ayant été effectué par brosse spécifique). **95,6%** de lésions de haut grade dépistées par la cytologie en phase liquide ont un test HPVonc positif (le prélèvement pour le test HPV ayant été effectué sur le matériel résiduel du prélèvement cytologique en milieu liquide).

### 1.1.3.3. Techniques de détection du génome viral

#### 1.1.3.3.1. Principe

La technique d'hybridation moléculaire utilisée pour le test HPV n'est pas une réaction immunologique ni une réaction antigène-anticorps. C'est la détection d'une séquence nucléaire d'ADN d'HPVonc au sein du génome des cellules du col utérin de la patiente.

-La première étape est la séparation des ADN bicaténaux des cellules du col utérin de la patiente en portant ces cellules à la température de 65° C ou plus selon la technique d'hybridation.

-La seconde étape est le mélange avec une sonde externe contenant la séquence ADN ou ARN codée pour les HPVonc.

-La troisième étape est l'hybridation. Cette hybridation s'effectue en reconstituant l'ADN double brin par la baisse de la température du mélange. Si la séquence codée pour les HPVonc est présente dans l'ADN des cellules du col utérin de la patiente, la sonde externe s'appariera avec l'ADN de la patiente et le test sera positif. Dans le cas contraire le test sera négatif.

#### 1.1.3.3.2. Les techniques d'hybridation moléculaire

\*Il existe plusieurs techniques qui ne sont pas applicables en routine :  
Southern-blot, Dot-blot ou Slot-blot, Northern-blot, PCR.

\*Deux techniques sont plus accessibles en pratique quotidienne :

-Nous insisterons sur la capture d'hybride en milieu liquide : jusqu'en 2002, Hybrid Capture® II et depuis 2002 Hybrid Capture®2 system de Digène (Beltsville, MD, USA). *Cette technique s'impose comme technique de choix dans le diagnostic des infections à HPV. La détection des HPVonc est simple, rapide, reproductible et applicable en routine à de grandes séries.*

Cette technique repose sur la détection en microplaque d'ADN d'HPV dans des cellules du frottis cervical étudié grâce à des cocktails de sondes ARN capables de reconnaître d'une part les cinq principaux types d'HPV non oncogènes et d'autre part les treize principaux types d'HPVonc (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Les Hybrides ADN-ARN sont capturés au fond des puits d'une microplaque et mis en contact avec un anticorps antihybride. Ils sont ensuite détectés avec un second anticorps antihybride conjugué à la phosphatase alcaline et révélés après addition d'un substrat chimioluminescent. Le clivage de substrat par la phosphatase alcaline entraîne une émission lumineuse qui est mesurée par un luminomètre. Cette émission est exprimée en unité RLU (relative light unit). Une intensité RLU supérieure ou égale à une valeur seuil fixée à 1 pg/nl d'ADN d'HPV indique la présence de séquences nucléiques d'HPV dans l'échantillon. Le résultat est en pratique exprimé par **la charge virale** qui est le rapport de l'intensité RLU sur la valeur seuil.

-L'hybridation in situ (HIS) permet la recherche d'HPV sur les biopsies ou les frottis. *Cette technique est toutefois limitée par sa sensibilité qui est étroitement liée à l'expérience de l'opérateur.*

#### 1.1.3.4. Intérêt et limite du test HPV par Hybrid Capture 2

##### - **Avantages :**

. Le typage viral par Hybrid Capture 2, permet de différencier les 5 principaux types classés non oncogènes et les 13 principaux types classés oncogènes (HPVonc). En pratique, seul le typage HPVonc est utile. Ce « test HPV » permet d'identifier les patientes HPVonc positives avec ou sans anomalies au frottis. Celles sans anomalie cytologique pourront être surveillées car elles risquent en cas de persistance de l'infection HPVonc de développer une lésion de haut grade.

. Le prélèvement est réalisé au niveau du col utérin **soit** à partir d'une brosse spéciale fournie par Digène (et conservée dans un milieu liquide Abbott : Cervical Sampler), **soit** sur le matériel résiduel d'une cytologie en couche mince (frottis en phase liquide). Le résultat du typage est indépendant quelque soit le milieu liquide utilisé pour le prélèvement. Plusieurs études ont démontré qu'il n'existe pas de différence significative dans les taux de positivité selon les conservateurs utilisés. Le tableau ci-dessous compare les résultats du typage en fonction du liquide utilisé : **Abbot** (ou Digène), **Cytic**, **Seroa**, **Shandon**. Il est extrait du travail de C Ghighi (42).

**RESULTAT DU TYPAGE EN FONCTION  
DU MILIEU DE RECUEIL DES CELLULES CERVICALES**

	Milieux			
	Abbot	Cytic	Seroa	Shandon
Typage négatif %	85,7	86,9	84	83,4
Typage positif %	14,3	13,1	16	16,6

NB : 630 cas en milieu Abbot, 1409 en milieu Cytic, 1496 en milieu Seroa, 211 en milieu Shandon

- L'étude de F Leduc et collaborateurs (96) démontre également la fiabilité de la recherche des HPV oncogènes par la technique Hybrid Capture 2 sur milieu **Easyfix**.
- L'étude de JD Poveda et collaborateurs (97) confirme aussi la fiabilité du milieu **Cytoscreen system de Seroa** pour la détection du génome HPV oncogènes par Hybrid Capture 2.
- Les milieux liquides cytologiques **Cytic** (ThinPrep) et **Tripath** (PrepStain anciennement AutoCyte : milieu Cytorich) sont certainement les milieux les plus utilisés au monde. Ils ont été validés pour le test HPV par de nombreuses études anglosaxonnes.

**- Inconvénients :**

- . L'Hybrid Capture 2 ne détecte pas 5 types d'HPV (26, 53, 66, 73 et 82).
- . Si le test HPV est le plus souvent positif dans les lésions précancéreuses et les carcinomes, il est négatif dans un nombre non négligeable de ces lésions (*chapitre 1.1.3.2*).

**1.1.3.5. La prévalence des HPV oncogènes est importante**

*\* La prévalence de l'infection HPV oncogènes est importante. Plusieurs études permettent de l'apprécier. Parmi celles en langue française, quatre seront signalées.*

. L'une est amiénoise (article de JC Boulanger, H Sevestre et collaborateurs : 56 et thèse de C Ghighi : 42). Dans cette étude, le recueil pour le test HPV a été effectué sur différents types de milieu liquide (Abbot, Cytic, Seroa, Shandon). La technique de détection était celle d'Hybrid Capture 2. Les résultats ont comparés les milieux de recueil entre eux (milieu spécifique Digène versus milieu Cytic, versus milieu Seroa, versus milieu Shandon).

. La seconde étude est rémoise (article de J Cucherousset, J-P Bory, P Nazeyrollas, R Gabriel, C Quéreau, P Birembaut, C Clavel : 41). Le recueil pour le test HPV était soit sur milieu Digène soit sur milieu cytologique Cytic (ThinPrep). La technique de détection était Hybrid Capture 2 également. Les résultats ont comparé les deux milieux de prélèvement (milieu spécifique Digène versus milieu Cytic).

. Dans une troisième étude rapportée par F Leduc et collaborateurs (96), le recueil a été effectué sur le milieu cytologique Easyfix de Labonord. Là encore, la technique de détection a été Hybrid Capture 2. Les résultats ont comparé les deux milieux de prélèvement (milieu spécifique Digène versus milieu Easyfix).

. Dans une quatrième étude rapportée par JD Poveda et collaborateurs (97), le recueil a été effectué sur le milieu pour étude cytologique Cytoscreen system de Seroa. Les résultats d'Hybrid Capture 2 sur milieu Seroa ont été comparés à ceux de la PCR.

Nous nous référerons à ces études dans les lignes qui suivent

*\* La prévalence s'apprécie nécessairement en valeur absolue, selon l'âge et selon les résultats cytologiques. Nous aborderons également la fréquence du portage selon la nature milieu de prélèvement, la méthode de détection utilisée, le tabagisme, la parité, l'activité sexuelle, le nombre de partenaires sexuels, les co-infections, les pays.*

**1.1.3.5.1. En valeur absolue.**

L'infection HPV est l'IST (infection sexuellement transmissible) la plus fréquente au monde. Deux millions de femmes seraient infectées par les HPV onc en France. Tout âge, tout résultat et toute technique de prélèvement confondus (milieu Digène ou milieu liquide), la prévalence de l'infection HPV onc est de **14,32%** (étude amiénoise) et **14,7%** (étude rémoise).

#### 1.1.3.5.2. Selon l'âge.

Son portage est fréquent mais variable selon les tranches d'âge.

La prévalence est importante chez les femmes jeunes et moins chez celles âgées :

- avant 30 ans, **20 % environ des femmes sont infectées** :
  - 19,4% pour l'étude amiénoise,
  - 20,8% (<20 ans) à 22,8% (entre 21 et 30 ans) pour celle rémoise,
- moins après 30 ans, **15 % environ** entre 30 et 40 ans **puis 10% environ** entre 40 et 60 ans,
- encore moins après 60 ans, **8 % environ** pour l'étude amiénoise et rémoise).

#### 1.1.3.5.3. Selon les résultats cytologiques.

La prévalence varie selon les résultats de la cytologie (HG : Haut Grade, BG : Bas Grade, ASCUS : Atypie malpighienne de signification indéterminée, SL : Sans Lésion).

Pour l'étude rémoise, les résultats du test HPV sont présentés selon la méthode de prélèvement choisie. L'étude amiénoise ne fait pas cette distinction. Les deux autres études sont effectuées sur milieu liquide uniquement (milieu Labonord et milieu Seroa).

- **Environ 85 à 100 %** des lésions cytologique HG comportent des HPVonc : 85,7% pour l'étude amiénoise ; 100 % (milieu virologique spécifique) / 95,6 % (phase liquide) pour celle rémoise ; 100% pour l'étude sur milieu Labonord ; 97% pour l'étude sur milieu Seroa.

- **Environ 50 à 85 %** de celles BG : 49,4% pour l'étude amiénoise et 70,1% (milieu virologique spécifique) / 85,5% (phase liquide) pour celle rémoise ; 75,2% pour l'étude sur milieu Labonord ; 77% pour l'étude sur milieu Seroa.

- **Environ 30 à 60%** de celles ASCUS : 33% pour l'étude amiénoise et 55,9% (milieu virologique spécifique) / 58,2 % (phase liquide) pour celle rémoise ; 49,9% pour l'étude sur milieu Labonord.

- **Environ 10 et 30 %** de la cytologie sans lésion (SL) : 13,5% pour l'étude amiénoise et 10,7% (milieu virologique spécifique) / 10,4 % (phase liquide) pour celle rémoise ; 28,7% pour l'étude sur milieu Labonord ; 13% pour l'étude sur milieu Seroa.

#### 1.1.3.5.4. Selon la nature du milieu de prélèvement.

Comme déjà évoqué, le résultat du typage est indépendant du milieu liquide utilisé pour le prélèvement (chapitre 1.1.3.4.). Il n'existe pas de différence significative des résultats du test HPV qu'il s'agisse du milieu Digène, Cytic, TriPath, Seroa, Labonord, Shandon (42, 56, 96 et 97).

#### 1.1.3.5.5. Selon la méthode de détection utilisée.

Les études sur le typage se partagent entre *PCR* et *Hybrid Capture*. Les résultats sont les mêmes (étude Muller : 83, celle de Sellors : 66 et 67 et celle de Podeva sur milieu Seroa : 97). La technique par Hybrid Capture 2 est plus simple que celle par PCR. En pratique, Hybrid Capture 2 est donc privilégié (chapitre 1.1.3.3.2. ci-dessus)

#### 1.1.3.5.6. Selon l'activité sexuelle.

Les femmes vierges sont HPV oncogènes négatives (étude de Kjaer : 85). Plus de 40% des jeunes femmes entre 15 et 19 ans avec frottis normal et HPV négatifs deviennent positives pour les HPV oncogènes dans les trois ans suivant le premier rapport sexuel.

#### 1.1.3.5.7. Selon le nombre de partenaires sexuels.

Toutes les études concluent à un risque élevé d'infection HPV oncogènes au-delà de 3 partenaires différents par an (pour Sellors : 66 et 67 d'une part et Fairley : 75 d'autre part) ou de plus de 4 par an (pour Shin : 64).

#### 1.1.3.5.8. Selon les co-infections.

Concernant les Maladies Sexuellement Transmissibles (MST), Wright (69) relève une forte portion d'infection à Trichomonas ou à Chlamydia. De nombreux auteurs (Hameed : 88, Broker : 89, Levi : 90, Hankins : 91) notent aussi une prévalence très élevée des HPV oncogènes pour les patientes HIV positives.

#### 1.1.3.5.8. Selon les pays.

On l'a vu en France, la prévalence des HPV oncogènes est connue par les résultats de deux études celle amiénoise et celle rémoise. Les résultats des ces deux travaux sont cohérents et superposables (respectivement 14,32% et 14,7%).

JC Boulanger (56) apporte des précisions sur la prévalence d'autres pays :

- En Suède, le taux est de 11,2% (Elgren : 68).
- En Allemagne, la prévalence semblerait moins importante (7,8%, Schneider : 72).
- Dans certains pays à bas niveau de développement, la prévalence serait plus élevée.

\* Womack (70) au Zimbabwe retrouve 42,7% d'infection HPV oncogènes. Ce résultat est corrélé par une prévalence élevée des lésions cervicales (10% de HG, 16% de BG). Pour Healey (65), la prévalence est de 26% chez femmes aborigènes du Canada. Fairley (75) estime la prévalence à 30,9% en Australie.

\* Néanmoins, pour Wright (69), en Afrique du Sud (où les conditions de vie sont également difficiles), le taux n'est que de 17% d'HPV oncogènes. Il est de 9,8% pour Hildesheim (71) au Costa Rica. Il est de 10,4% pour Shin (64) en Corée du Sud.

#### 1.1.3.6. L'infection HPV oncogènes est le plus souvent transitoire

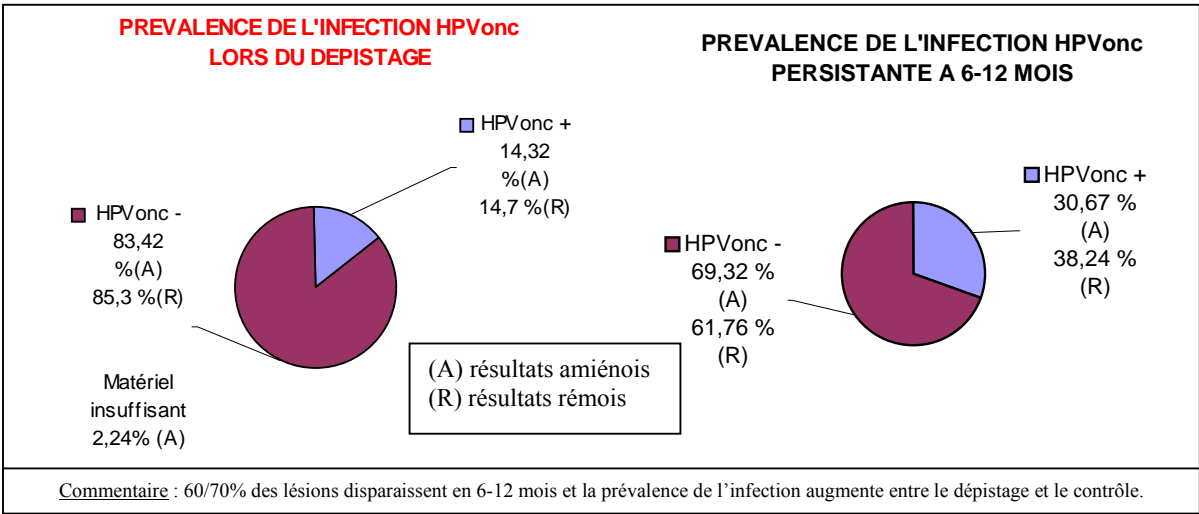
**Une grande majorité des infections HPVonc positifs guérit dans l'année (33,34).**

\* **60 à 70 %** environ des infections HPVonc disparaissent en 6-12 mois (moyenne estimée à 8-14 mois) : 68,7% pour l'étude amiénoise et 61,8 % pour celle rémoise (64 % pour le milieu spécifique Digène / 60,9 % pour la phase liquide). **Les autres infections persistent ou évoluent parfois vers des lésions intra-épithéliales de plus haut grade.**

\* Certains facteurs influencent l'apparition et la persistance de l'infection : précocité des rapports sexuels, multiplicité des partenaires, contraception orale de plus de 5 ans, tabagisme, déficit immunitaire, co-infection, ...

\* **La persistance pendant 1 an et plus augmente significativement le risque de lésions précancéreuses ou cancéreuses.** C'est la persistance de l'infection (plus que l'infection elle-même) qui réalise le véritable risque (36,37). L'étude rémoise rapporte 17,1% de HG chez les femmes dont l'infection est persistante !

- Les deux diagrammes qui suivent comparent la prévalence de l'infection HPVonc lors du dépistage et celle de l'infection persistante lors du contrôle (6 à 12 mois plus tard).

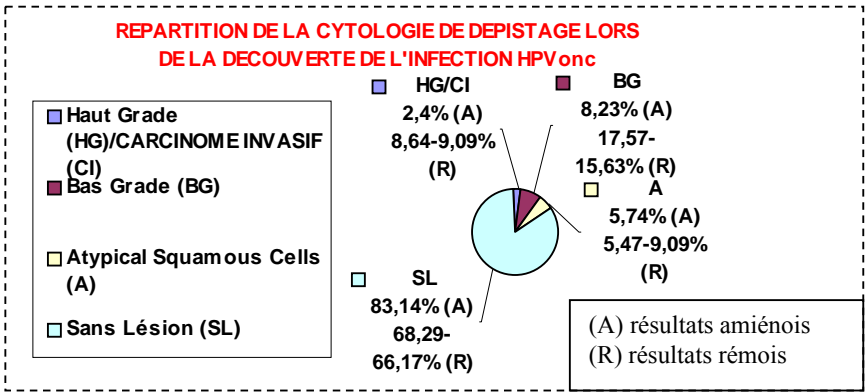


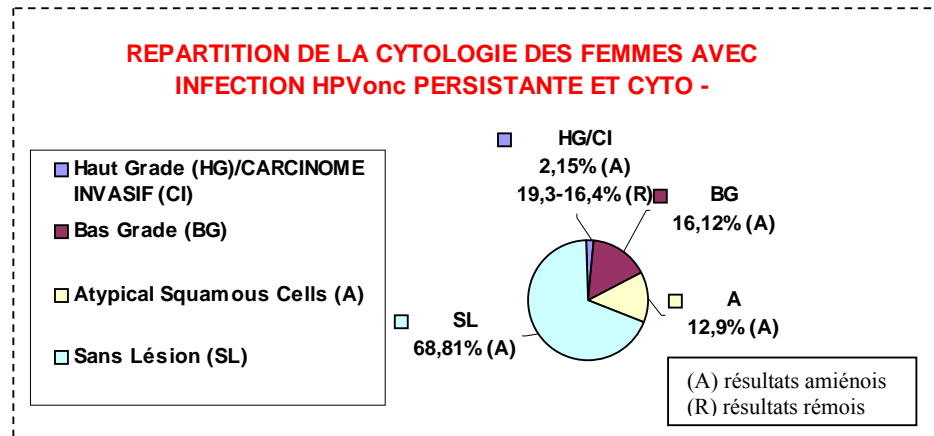
- La guérison de l'infection entraîne une modification de la répartition des résultats cytologiques lors du dépistage et lors du contrôle de la persistance de l'infection. Ci-dessous un tableau compare la répartition cytologique lors de la découverte de l'infection et celle 6 à 12 mois plus tard. Le tableau concerne l'étude amiénoise (42) et rémoise (41)

Dans l'étude amiénoise 2,24% des premiers frottis HPVonc positifs sont non satisfaisants (NS). Les seconds frottis (à 6–12 mois) HPVonc sont tous représentatifs.

Résultats cyto	Amiens	J0 découverte	6-12 mois après	Reims	J0 découverte	6-12 mois après
HG (Haut Grade)		env. 2 % (2,4%)	env. 2 % (2,15%)		env. 9 % (8,64 / 9,09%)	env. 15-20 % (19,3 / 16,4%)
BG (Bas Grade)		env. 8 % (8,23%)	env. 16 % (16,12%)		env. 16 % (17,57 / 15,63%)	
ASC (Atypical Squamous Cells)		env. 6 % (5,74%)	env. 13 % (12,9%)		env. 8 % (5,74 / 9,09%)	
SL (Sans Lésion)		env. 80 % (83,14%)	env. 69 % (68,81%)		env. 67 % (68,29 / 66,17%)	

- Les deux diagrammes ci-dessous comparent la répartition de la cytologie de dépistage lors de la découverte de l'infection HPVonc et lors de la persistance de l'infection 6 à 12 mois plus tard.





Une femme avec un frottis initial normal et un test HPV positif a un risque relatif (RR) de développer une lésion de HG de **96,7**. Ce RR passe à **237,3** au second test HPV positif et à **314,3** au troisième test HPV positif (59). **Il convient donc de mettre en place une surveillance rapprochée des infections HPVonc persistantes.**

#### 1.1.3.7. L'évaluation du test HPV

- **La valeur prédictive négative est élevée** : L'étude rémoise (41) a suivi 2157 femmes avec des frottis normaux et un test HPVonc négatif. Une seule femme a développé une lésion HG avec test HPVonc positif 2 ans après son 1<sup>er</sup> test combiné qui était négatif : soit une valeur prédictive négative de 99,9%. **Un tel résultat, c'est l'assurance quasi absolue de ne pas avoir de risque de développer une lésion précancéreuse dans les 2 ans après un test combiné négatif (à fortiori un cancer invasif).**

- L'étude rémoise démontre une **sensibilité importante du test HPV pour dépister une lésion de HG** : 100% pour le test HPV combiné au frottis par étalement (avec prélèvement pour le test HPV à partir d'une brosse spécifique Digène) et 97,5% pour celui combiné à la phase liquide (avec prélèvement pour le test HPV à partir du matériel résiduel du milieu liquide). Toutes les études publiées dans la littérature mettent en évidence elles aussi une plus grande sensibilité dans la détection des lésions de Haut Grade et des cancers en faveur du test HPV oncogènes (plus de 90%). Il faut comparer cette sensibilité à celle du frottis. Dans la méta-analyse de Fahey la sensibilité frottis est inférieure à 58% !

- Dans cette étude rémoise, **la valeur prédictive positive du test HPV est importante** : respectivement 12,7% et 11,9%. **Pour le dépistage, le test HPV apparaît donc assez peu spécifique. Le frottis est quant à lui plus sélectif.** Il y a en effet environ 2 à 3% de lésions BG ou HG dont la grande majorité est dépistée par les frottis (seul 10 à 15% de faux négatifs).

#### 1.1.3.8. Conséquences pour le dépistage

**\* L'ensemble permet de proposer l'introduction du test HPV dans le dépistage** (en raison de sa sensibilité élevée pour le dépistage des HG). Si cette introduction est intéressante et offre des perspectives prometteuses aucune recommandation officielle claire n'est encore proposée. Nous évoquerons ci-dessous les grands axes de la réflexion en cours.

- **Les modalités de mise en place de ce dépistage combiné ou simultané ne sont pas encore entièrement définies** : frottis et test HPV combiné d'emblée ?, test HPV orienté par le frottis ou l'inverse ? **Beaucoup d'experts sont favorables à la première proposition.** La plupart des auteurs n'envisagent le dépistage par le test HPV qu'associé au frottis.

- **Par ailleurs, le dépistage combiné est surtout nécessaire après 30 ans** (avant cet âge les cancers invasifs sont en effet rarissimes). Toutefois, réserver ce test simultané au plus de 30 ans semble restrictif puisque 45 % de lésions de HG sont retrouvées chez les femmes de moins de 30 ans.

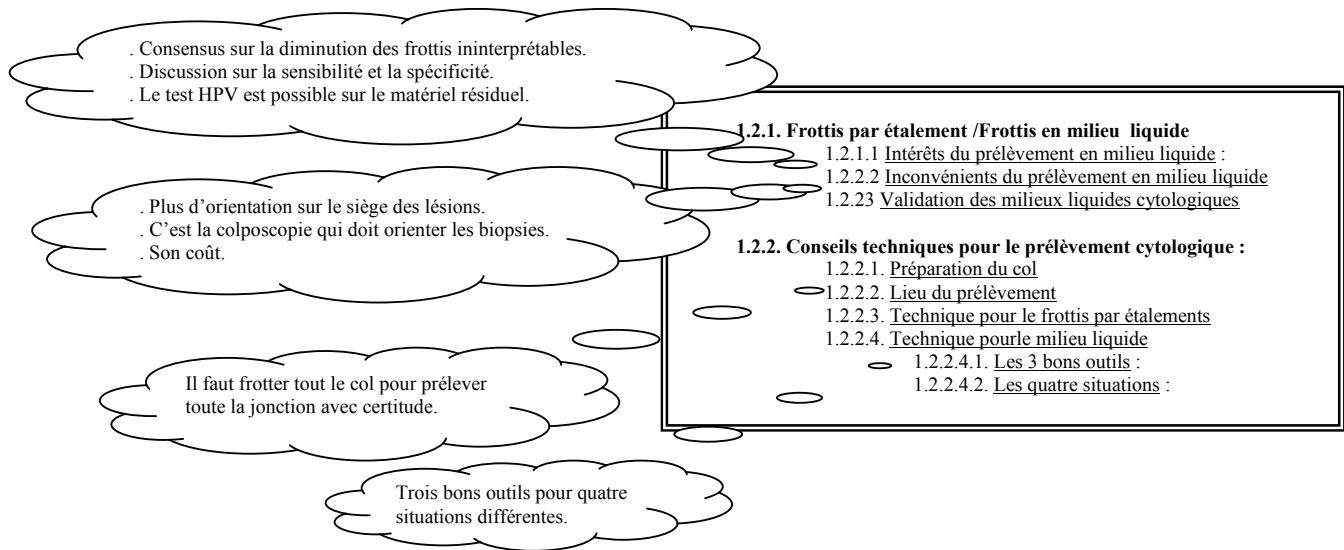
- **Il conviendra certainement de sélectionner les infections persistantes pour une surveillance rapprochée de ces femmes à risque.**

- **Faudra t il prendre en considération la charge virale ?**

- **Le rythme de ce dépistage combiné doit être tous les 3 ans** après 2 tests négatifs à 1 an d'intervalle.

**\* Ce test combiné permettrait ainsi d'éviter les 10-15 % de faux négatif du dépistage cytologique seul.** Le test combiné cumule en effet la haute sensibilité du test HPV et la très bonne spécificité de la cytologie.

## 1.2. RECOMMANDATIONS TECHNIQUES POUR UN PRELEVEMENT SATISFAISANT



*Après avoir vu les avantages et les inconvénients du milieu liquide par rapport à l'étalement conventionnel, nous abordons les conseils techniques pour un bon prélèvement.*

### **1.2.1 Frottis par étalement / Frottis en milieu liquide**

*Les prélèvements pour dépistage des lésions du col utérin sont effectués classiquement par étalement sur lame mais depuis quelques années la technique dite en milieu liquide (Prélèvement en Milieu Liquide : PML) ou en couche mince a fait son apparition.*

*Une mise au point sur les avantages de cette nouvelle technique a été effectuée dans le fascicule édité sous l'égide Société Française de Cytologie Clinique (K), nous nous y référerons.*

*Le réel avantage des PML est évident pour les prélèvements "difficiles": très inflammatoires, très hémorragiques, riches en mucus....*

#### **1.2.1.1 Intérêts du prélèvement en milieu liquide**

- La représentativité cellulaire est meilleure avec la phase liquide qu'avec l'étalement.

- La technique élimine partiellement ou totalement le sang, les polynucléaires, le mucus cervical. Ces conditions entraînent souvent des artefacts de coloration sur le frottis classique par étalement. Le prélèvement en milieu liquide est dans ces situations « difficiles » plus fiable et souvent plus interprétable. **L'ANAES précise à ce sujet que l'intérêt du frottis en milieu liquide est qu'il réduit le nombre de frottis ininterprétable.**

- La technique monocouche apparaît dans les différentes études anglosaxonnes plus performante dans le dépistage des lésions de bas grade et de haut grade. En effet, cette performance diagnostique du monocouche dépasse, selon les études, de 38,5 % la méthode par étalement sur les lésions atypiques : pour les bas grades (+ 50 %) et pour les hauts grades (+ 18 %). **Toutefois, l'ANAES (en 2002) a estimé que les données disponibles n'étaient pas suffisantes pour privilégier le frottis en milieu liquide en terme de sensibilité et surtout de spécificité.**

- Il est possible de reprendre le liquide et d'effectuer des lames complémentaires si besoin. En effet, pour le prélèvement en milieu liquide, toutes les cellules prélevées sont dans le flacon. Pour les étalements, les études estiment que 80 % des cellules prélevées sont jetées à la poubelle avec la spatule après étalement.

- Le test HPV est possible à partir du PML. Un seul prélèvement et deux tests peuvent être effectués (test combiné). Cette concomitance d'examen permet le contrôle de la cellularité sur le matériel qui va être réservé au test HPV (ce que ne permet pas le brosette spécifique Digène). Tout prélèvement acellulaire ou paucicellulaire peut ainsi être écarté du test HPV.

#### **1.2.1.2 Inconvénients du prélèvement en milieu liquide**

- Un des inconvénients du prélèvement en milieu liquide est qu'il ne permet plus de localiser la lésion (en situation exocervicale ou endocervicale).

« La stratégie du milieu liquide » privilégie la sensibilité du dépistage, surtout en situation « difficile », et laisse à la colposcopie le soin de localiser la lésion.

- Le frottis en milieu liquide revient plus cher que le frottis par étalement. Les aspects coût/efficacité sont inconnus en 2002. Ils doivent être considérés et nécessitent des études complémentaires. Les deux milieux liquides cytologiques les plus répandus au monde Cytic (ThinPrep) et Tripath (PrepStain, milieu Cytorich) ont le coût de fonctionnement le plus élevé. Ce coût élevé explique la faible diffusion du PML en France. D'autres milieux liquides moins onéreux sont proposés (milieux proposés par Seroa, Labonord, Shandon, ...).

#### **1.2.1.3 Validation des milieux liquides cytologiques**

Une mise au point très précise sur les validations des PML a été effectuée dans l'ouvrage « Le Pathologiste » éditée sous l'égide Société Française de Cytologie Clinique (K). La validation des PML a fait l'objet et continu de faire l'objet de nombreuses études. Celles-ci mettent le plus souvent en évidence une sensibilité plus importantes (en faveur du PML) pour le dépistage des lésions de HG.

- Le système de recueil et de traitement des cellules par le système ThinPrep (Cytic) a été validé dans de nombreux articles. Il a reçu l'agrément de la Food and Drug Administration (FDA) à deux reprises en 1996 pour ThinPrep 2000 et 2001 ThinPrep 3000.

- Le système de recueil et de traitement des cellules par le système PrepStain (TriPath) a été validé également par plusieurs études. Il a reçu l'agrément de la FDA à deux reprises aussi en 1998 et en 2003

- D'autres méthodes alternatives en milieu liquide ont certainement leur place sur le marché de la cytologie. Le coût de ces techniques est financièrement plus accessible pour les pathologistes français. Ces techniques plus récentes souffrent néanmoins d'un manque d'évaluation scientifique (littérature peu abondante). Toutefois, l'expérience des cytologistes qui les utilisent semble en faveur de ces nouveaux PML par rapport au frottis conventionnel.

## **1.2.2 Conseils techniques pour effectuer le prélèvement cytologique**

*L'ANAES 2002 recommande d'améliorer la formation des professionnels aux techniques du frottis. Le geste est simple mais doit être rigoureux. La qualité du prélèvement est essentielle pour éviter les frottis non interprétables et les faux négatifs.*

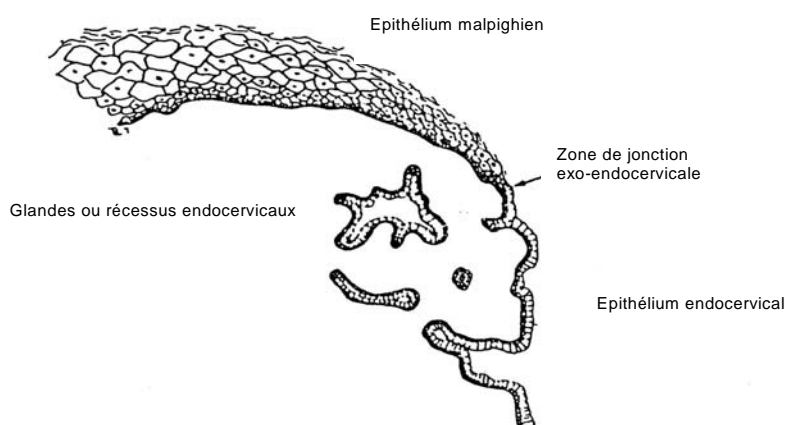
### 1.2.2.1. Préparation du col

- pose du spéculum de façon à bien mettre en évidence le col et à en contrôler toute sa surface.

- Essuyer le mucus cervical avec une compresse sans trop appuyer. La richesse en mucus risque de saturer le milieu liquide. Cette richesse en mucus entraîne des artefacts de coloration sur les étalements.

### 1.2.2.2. Lieu du prélèvement

Les lésions se développent au niveau de la jonction exo-endocervicale. L'exocol présente une structure malpighienne (épithélium pluristratifié), l'endocol présente une structure glandulaire (épithélium unistratifié). La jonction exo-endocervicale peut être extériorisée (ectropion), en position anatomique ou dans le canal endocervical (entropion). Pour obtenir un dépistage de qualité, il est indispensable de **frotter systématiquement toute cette jonction où qu'elle se trouve**. C'est pourquoi, il est impératif de frotter la partie visible col et le canal endocervical.



### 1.2.2.3. Technique pour le frottis par étalements

- utiliser une spatule d'Ayre ou un balai du type Cervex (spatule plastifiée dont le manche est bleu), frotter la face externe du col puis la face interne du col, étaler en un seul passage sur la lame, fixer à l'aide d'une laque, inscrire le nom et la localisation sur le bord dépoli de la lame au crayon de bois (pas au feutre car l'encre risque de se diluer dans les solvants).

- Pour le canal endocervical, il convient d'utiliser une brosse (Cytobrush dont le manche est plastifié blanc et l'extrémité centrée par une tige métallique). La brosse doit effectuer plusieurs rotations dans le canal endocervical. L'étalement s'effectue en déroulant sur la lame les poils de la brosse sans traîner la brosse sur la lame (risque d'écrasement des cellules).

### 1.2.2.4. Technique pour le milieu liquide

(trois bons outils pour quatre situations différentes)

#### 1.2.2.4.1. Les 3 bons outils :

*Avec la technique en milieu liquide Autocyte que nous utilisons, l'extrémité des spatules doit être décrochée et déposée dans le flacon. D'autres techniques ne nécessitent pas toutefois le décrochage de l'extrémité des spatules (Cytic).*

- le balai brosse : Cytoprep (manche vert, extrémité détachable)

- le balai : Cervex (manche bleu, extrémité blanche détachable)

- la brosse : Cytobrush (manche blanc, extrémité cassable)

*Les trois extrémités peuvent être déposées dans le milieu liquide en même temps si nécessaire.*

#### 1.2.2.4.2. Les quatre situations :

*La bonne technique est de prélever la zone de jonction en la frottant (où qu'elle se trouve). C'est pourquoi le préleveur doit frotter tout le col : à sa face externe comme dans le canal endocervical.*

-Pour les petits cols non déformés, nous conseillons d'utiliser dans un premier temps le balai-brosse (Cytoprep) en mettant la brosse centrale dans le cul-de-sac vaginal et en utilisant le bord du balai-brosse pour frotter la face externe du col. Dans un second temps, il faut mettre le balai-brosse en position anatomique avec la brosse centrale au niveau de l'orifice endocervical afin de décrocher les cellules endocervicales. Il reste à décrocher le balai-brosse et à le mettre dans le flacon contenant le milieu liquide.

-Pour les cols utérins dont la surface est très déformée, on peut facilement frotter dans un premier temps la face externe du col avec un balai (Cervex). Dans un second temps, le canal endocervical sera frotté par un balai-brosse (Cytoprep). Le balai-brosse est introduit dans la lumière du canal endocervical.

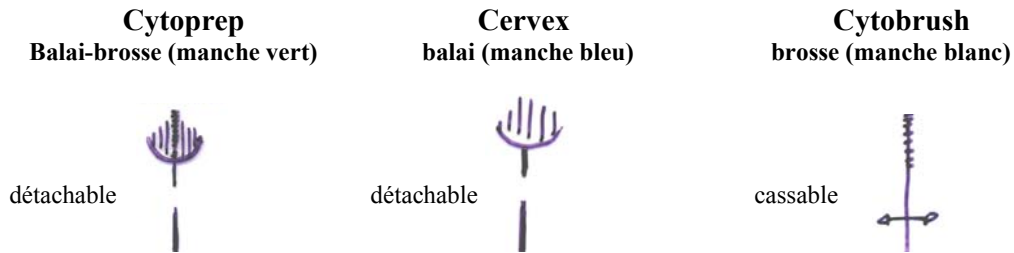
-Pour les cols sténosés (en cas d'atrophie par exemple), le canal endocervical est difficile à cathétériser avec le balai-brosse (Cytoprep). Il faut utiliser le balai simple (Cervex) pour la face externe du col et la brosse simple (Cytobrush) pour le canal cervical.

-Pour ce qui concerne les prélèvements vaginaux après hystérectomie totale, le balai-brosse (Cytoprep) ne convient pas. Il faut utiliser pour le balai sans brosse (Cervex). Il suffit de balayer la cicatrice vaginale et de décrocher ensuite le balai dans le milieu liquide.

# TECHNIQUE DE PRELEVEMENT

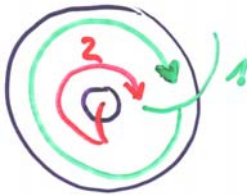
## FROTTER TOUT LE COL +++

\* LES BONS OUTILS : extrémité détachable ou cassable (→ pot)

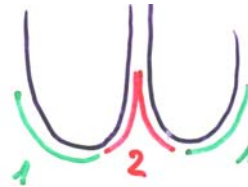


\* LIEU DE PRELEVEMENT : frotter tout le col +++

vue de face

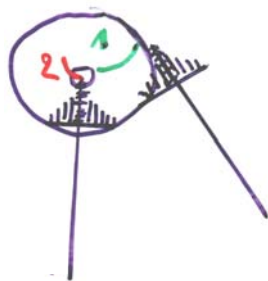


vue en coupe sagittale médiane



\* UTILISATION DES OUTILS (dans 4 situations différentes)  
(légende : 1=face externe du col      2=face interne du col)

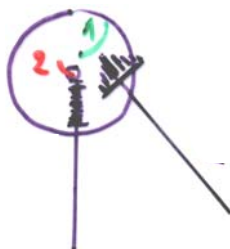
col normal = Cytoprep



col déformé = Cytoprep + Cervex



col sténosé = Cervex + Cytobrush



cicatrice vaginale = Cervex



### 1.3. RECOMMANDATIONS SUR LA TERMINOLOGIE

1.3.1.	Nosologie
1.3.2.	Consensus de Bethesda actualisé en 2001 (système Bethesda)

#### 1.3.1 Nosologie des lésions précancéreuses

La terminologie des lésions a véritablement évolué durant les cinquante dernières années. Elle est résumée dans l'encadré ci-dessous.

#### Encadré 1 EVOLUTION DE LA TERMINOLOGIE

REAGAN (1958)	RICHART (1973)	BETHESDA 1988	BETHESDA 1998 CONFIRME EN 2001
	CONDYLOME		
DL (Dysplasie Légère)	CIN 1 (Cervical Intra-epithelial Neoplasia 1)	SIL 1 (Squamous Intra-epithelial Lesion 1)	LSIL (Low grade Squamous Intra-epithelial Lesion)
DM (Dysplasie Modérée)	CIN 2 (Cervical Intra-epithelial Neoplasia 2)		
DS (Dysplasie Sévère)		SIL 2 (Squamous Intra-epithelial Lesion 2)	HSIL (High grade Squamous Intra-epithelial Lesion)
CIS (carcinome in situ)	CIN 3 (Cervical Intra-epithelial Neoplasia 3)		
CMI (carcinome micro invasif)	CMI	CMI	CMI
CI (carcinome invasif)	CI	CI	CI

\* Dans les années 50, Reagan individualise les dysplasies légères (DL), les dysplasies modérées (DM), les dysplasies sévères (DS), les carcinomes in situ (CIS), les carcinomes micro invasifs (CMI) et les carcinomes invasifs (CI).

\* Dans les années 70, Richart remplace le terme dysplasie par celui de CIN (Cervical Intra-épithélial Neoplasia) et simplifie la DS et le CIS en les classant comme CIN 3.

\* A la Conférence de Consensus de Bethesda (fin 1988), la terminologie se simplifie encore :  
lésion bas grade (ou *squamous Intra-epithelial lesion 1* : SIL 1) = condylome, CIN 1  
lésion haut grade (ou *Squamous Intra-epithelial lesion 2* : SIL 2) = CIN 2 et CIN 3

\* L'actualisation 2001 du système Bethesda insiste sur :  
 . l'interprétabilité du frottis,  
 . la terminologie en individualisant 3 principales catégories de résultats :  
   -absence de signe de malignité (NIL/M),  
   -anomalie des cellules malpighiennes,  
   -anomalie des cellules glandulaires.

### **1.3.2. Consensus de Bethesda actualisé en 2001 (système Bethesda)**

\* Cette terminologie a été adoptée la première fois par le **consensus** établi à Bethesda (Maryland, USA) les 12 et 13 décembre 1988. Après plusieurs modifications, cette terminologie a été actualisée en 2001.

\* Le système Bethesda permet un **dialogue** entre le cytologiste et le préleveur qui recevra le compte-rendu de cytologie. La clarté de la réponse du cytologiste devra aboutir à une conduite à tenir adaptée aux constatations de l'examen du frottis.

- Le cytologiste pourra grâce à ce mode de réponse préciser **la validité, la fiabilité** de l'examen cytologique en précisant que la lame examinée est interprétable ou non.  
Si la lame n'est pas satisfaisante, il faut refaire le frottis.
- Le cytologiste portera clairement un **diagnostic** (cf encadré n° 2 page suivante : normal, mycose, atypie de bas grade ou haut grade, ...).
- Le cytologiste précisera clairement la **conduite à tenir** :
  - contrôle après traitement,
  - contrôle 3-6 mois après,
  - colposcopie immédiate et biopsie dirigée.

\* Le système Bethesda actualisé en 2001 est recommandé par l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) actualisé en 2002 pour d'une part apprécier la qualité du prélèvement et pour d'autre part l'utilisation d'une terminologie consensuelle du résultat.

#### **. Sur l'interprétabilité des frottis plusieurs recommandations ont été émises.**

- La catégorie «échantillon satisfaisant mais limité par» (satisfactory for evaluation but limited by) dans le système Bethesda 1991, parfois source de confusion, est supprimée. Le prélèvement peut être interprété ou non. Si ce prélèvement n'est pas valable la cause de ce rejet doit être précisée et s'accompagner de recommandations visant à améliorer la qualité d'un nouveau prélèvement.
- En dehors des problèmes matériels usuels (pas d'étalement ou lame brisée ou non étiquetée) un frottis est jugé ininterprétable si l'un des critères suivants est présent :
  - couverture de moins de 10% de la lame par des cellules malpighiennes,
  - toute situation où 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.
- Selon le consensus Bethesda 2001, l'absence de cellule endocervicale doit être signalée dans le compte-rendu mais ne constitue pas à elle seule un critère de non interprétabilité. Le clinicien reste le seul juge sur la nécessité de répéter le frottis.
- Tout prélèvement comportant des cellules anormales est par définition satisfaisant pour l'interprétation.

#### **. Sur la terminologie à utiliser l'actualisation du système 2001 conseille de classer les frottis en trois catégories.**

Ces différentes catégories sont détaillées dans l'encadré n° 2 page suivante

## Encadré 2. SYSTEME DE BETHESDA 2001 (résumé)

### QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT

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

### INTERPRÉTATION/RÉSULTAT

- ☐ Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (*Negative for Intra-epithelial Lesion or Malignancy : NIL/M*).

S'il y a lieu, préciser :

- présence de micro-organismes : *Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex ;
- autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes posthystérectomie ; 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 koilocytes/dysplasie légère/CIN 1 ;
- lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasie modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. 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 : endocervicales ou sans autre précision (Not Other Specified : NOS) ;
- . adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS) ;
- . adénocarcinome.

- ☐ Autres (liste non limitative) :

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

Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.

Notes et recommandations concises, formulées en termes de suggestions, et si possible accompagnées de références.

Site internet : <http://bethesda2001.cancer.gov>

## Encadré 3. SYSTÈME DE BETHESDA 2001 (abréviations)

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

\* « Néoplasie » désigne ici, au strict sens étymologique du terme, toute formation d'un nouveau tissu, bénin ou malin.

## 1.4. RECOMMANDATIONS DE L'ANAES ACTUALISEES EN 2002 SUR LA CONDUITE A TENIR DEVANT UN FROTTIS CERVICO-UTERIN ANORMAL

- |        |  |
|--------|--|
| 1.4.1. | Recommandations générales  |
| 1.4.2. | Les différents outils diagnostique                                 |
| 1.4.3. | La CAT diagnostique devant un frottis anormal                      |
| 1.4.4. | La conduite thérapeutique après le diagnostic histologique         |
| 1.4.5. | Evaluation de l'intérêt de la recherche de l'HPV dans le dépistage |

L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) a formulé ses recommandations en quatre chapitres. Le premier chapitre est en rapport avec la recommandation générale sur le système Bethesda et le choix de la technique de dépistage (frottis conventionnel ou frottis en milieu liquide), le second porte sur les outils nécessaires au diagnostic, le troisième sur la conduite à tenir devant un frottis anormal et le quatrième sur la conduite thérapeutique après preuve histologique de la lésion.

*NB : Les commentaires en italique nous semblent nécessaires pour une bonne compréhension de ces recommandations. Ces commentaires ne figurent pas dans le texte de l'ANAES.*

### 1.4.1. Recommandations générales

#### 1.4.1.1 Le système de Bethesda actualisé en 2001 est recommandé pour la formulation du compte rendu cytologique.

Se référer au paragraphe 1.1.4 Généralités concernant les principaux changement du système Bethesda 2001

#### 1.4.1.2 Frottis conventionnel ou frottis en milieu liquide ?

- La qualité du prélèvement est essentielle pour les deux méthodes.
- Le frottis en milieu liquide réduit le nombre des frottis non interprétables.
- Le frottis en milieu liquide permet l'utilisation du matériel résiduel pour d'autres méthodes diagnostiques, en particulier la réalisation d'un test HPV.
- Les données disponibles en 2002 ne sont pas suffisantes pour privilégier le frottis en milieu liquide en termes de sensibilité et surtout de spécificité.

### 1.4.2. Les différents outils diagnostiques

#### 1.4.2.1 La colposcopie :

*Il est classique de dire que le frottis dépiste, que la colposcopie aide à localiser une éventuelle lésion et que la biopsie apporte le diagnostic de certitude.*

*-Si les lésions sont macroscopiquement visibles d'emblée, la biopsie sera effectuée sous contrôle visuel.*

*-Si la colposcopie est nécessaire elle sera effectuée sans préparation, puis après application de l'acide acétique à 3% et enfin après application de Lugol. La biopsie sera ainsi orientée.*

-Pour améliorer la qualité de cet examen chaque clinicien doit décrire avec précision : l'emplacement de la ligne de jonction pavimento-cylindrique, la zone de transformation, la topographie des lésions, les signes de gravité qui guident le siège des biopsies.

-Le compte rendu doit comporter un schéma avec les lésions de l'emplacement des biopsies. Cet examen doit être réalisé par un médecin ayant une formation de qualité en colposcopie.

-Si la jonction pavimento-cylindrique n'est pas vue ou mal vue, la colposcopie doit être considérée comme non satisfaisante. Elle impose dans ce cas une nouvelle cytologie et une éventuelle conisation.

#### 1.4.2.2 La biopsie cervicale dirigée :

La biopsie cervicale est effectuée en règle générale sous contrôle colposcopique après un frottis anormal. La biopsie est effectuée sur le territoire le plus suspect en colposcopie. La biopsie doit ramener à la fois l'épithélium de surface et le stroma sous-jacent (afin de permettre de porter le diagnostic de lésion purement intra-épithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma). La biopsie pour être interprétable doit être fixée rapidement dans le formol afin de permettre une inclusion et une coloration de bonne qualité.

#### 1.4.2.3 La microcolposcopie :

Cet examen est utilisé lorsque la colposcopie a été mise en défaut (soit en raison d'une zone de jonction endocervicale, soit en raison d'une discordance cyto-histologique).

#### 1.4.2.4 Le curetage endocervical :

Le but du curetage est de rechercher une lésion endocervicale glandulaire ou malpighienne inaccessible à la biopsie sous colposcopie. Le prélèvement est néanmoins souvent superficiel et ne permet pas de préciser le caractère invasif d'une lésion. Cet examen est déconseillé durant la grossesse.

#### 1.4.2.5 L'examen génital doit rechercher d'autres localisations que cervicales :

- Les parois vaginales, la vulve et le périnée doivent être examinés minutieusement. Les parois vaginales doivent être explorées en totalité sous colposcopie lors du retrait du spéculum.
- En cas de condylome ou de néoplasie de type CIN chez la femme, l'examen du partenaire peut être justifié en raison de la transmission sexuelle du virus HPV.

#### 1.4.2.6 Les techniques de détection des papillomavirus :

Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin sont liées dans la majorité des cas à la persistance d'une infection par les virus HPV oncogènes.

La PCR (amplification en chaîne par la polymérase) et la capture d'hybrides sont actuellement les meilleures techniques pour détecter l'ADN des HPV génitaux oncogènes. Seul le test Hybrid Capture® 2 est commercialisé.

### **1.4.3. Conduite à tenir devant un frottis anormal**

#### 1.4.3.1 Conduite à tenir devant les lésions atypiques de haut grade : **c'est la colposcopie.**

Il est inutile et dangereux de refaire un second frottis à cause du risque de méconnaître une lésion plus grave et de la laisser évoluer vers l'invasion.

**\*La colposcopie permet de diriger la biopsie vers les lésions les plus sévères.**

**\*Si la colposcopie est considérée comme normale** (avec une jonction pavimento-cylindrique parfaitement vue) il est recommandé de proposer un nouveau frottis après un intervalle de 3 à 6 mois. Au cours de cette surveillance, une nouvelle positivité de la cytologie évoquant une lésion de haut grade impose une conisation même si la colposcopie est normale.

**\*Lorsque la colposcopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales** (notamment vers le canal endocervical), elle est considérée comme non satisfaisante. Dans ce cas une nouvelle cytologie et une éventuelle exérèse par conisation à visée diagnostique sont indiquées.

### 1.4.3.2 Conduite à tenir devant les lésions atypiques de bas grade

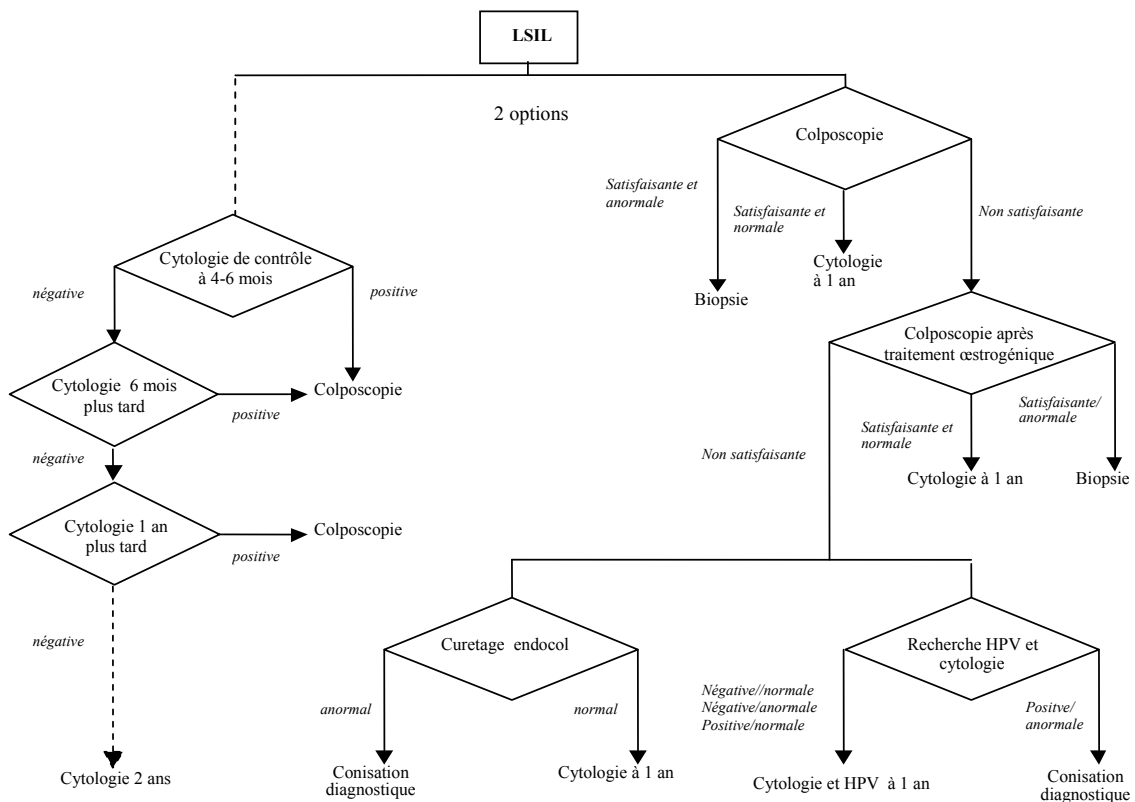
\*L'ANAES recommande deux attitudes :

- soit la **surveillance cytologique par un contrôle à 4-6 mois**,
- soit la preuve histologique par une **colposcopie et une prise biopsique dirigée**.

*-La seconde attitude est préférée par beaucoup. En effet, la cytologie peut sous évaluer la sévérité d'une lésion.  
-Après confirmation histologique d'une lésion de bas grade, la conduite à tenir est une surveillance trimestrielle ou semestrielle. En effet, dans plus de la moitié des cas, la lésion régresse spontanément. Il ne convient donc de traiter qu'en cas de persistance de la lésion à 18 mois (vaporisation laser lorsque la jonction est visible, conisation lorsque la jonction n'est pas visible).*

**\*La recherche des HPV oncogènes n'est pas recommandée en première intention par l'ANAES.** Cette recherche est effectivement positive dans plus de 80 % des lésions.  
*Toutefois la recherche d'HPV oncogènes tend à être proposée en seconde intention devant la persistance (>18 mois) d'une lésion de bas grade.*

#### Conduite diagnostique en cas de frottis cervico-utérin avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL)



### 1.4.3.3 Conduite à tenir devant des atypies des cellules malpighiennes (ASC)

- Les ASC-US, de signification indéterminée, correspondent dans 5 à 10 % des cas à une lésion histologique de type CIN 2, CIN 3, exceptionnellement à un cancer invasif.

Trois options sont possibles :

-une **colposcopie**,

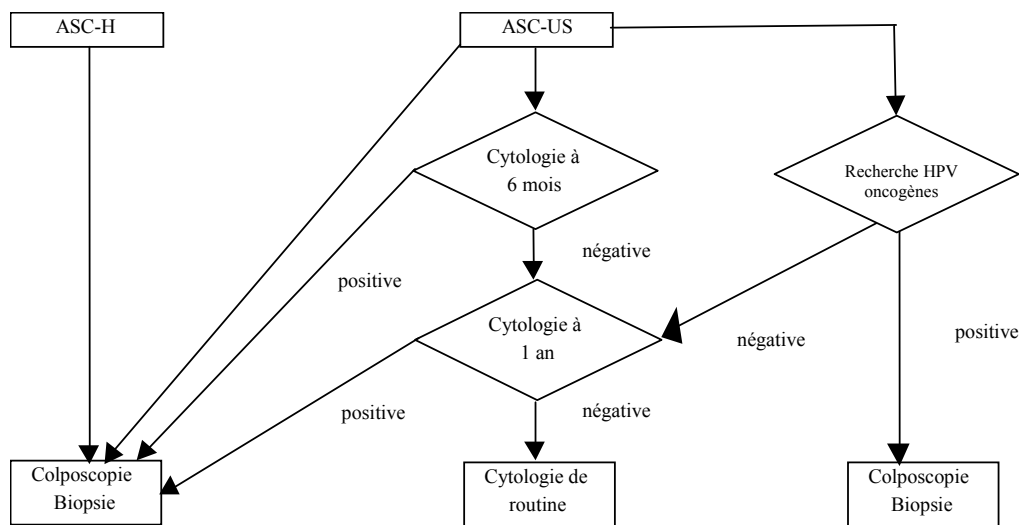
-un **frottis de contrôle six mois plus tard** : Lorsque les atypies ont disparu une surveillance régulière est justifiée (deux frottis normaux à des intervalles de douze mois) en raison du risque d'apparition secondaire d'un cancer. Si au cours de cette surveillance, des anomalies cytologiques réapparaissent, une colposcopie est impérative, quelque soit la sévérité et le délai d'apparition.

- une **recherche des HPV oncogènes**.

- Les ASC-H ne permettent pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade. Un frottis ASC-H correspond dans 40 % des cas à une lésion histologique de type CIN 2, CIN 3, exceptionnellement à un cancer invasif.

Une **colposcopie est recommandée** d'emblée en cas d'atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H).

#### **Prise en charge des atypies des cellules malpighiennes (ASC).**



#### 1.4.3.4 Conduite à tenir en cas d'atypies des cellules glandulaires

-Le système Bethesda distingue :

-Les atypies des cellules glandulaires (AGC) : d'origine endocervicale, endométriale ou sans autre précision.

-Les atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie :

- . un adénocarcinome in situ (AIS),
- . un adénocarcinome endocervical, endométrial ou sans autre précision.

-La seule attitude recommandée c'est la **colposcopie** avec des biopsies dirigées et/ou un curetage de l'endocol.

-Si les anomalies sont de type endométrial un contrôle histologique de l'endomètre est recommandé.

-Si ces examens sont normaux :

- . En cas d'atypies des cellules glandulaires (il est recommandé de refaire un frottis à 6 mois),
- . En cas d'anomalies cytologiques évoquant un adénocarcinome in situ (AIS) ou un adénocarcinome (endocervical, endométrial ou d'origine non précisée), une conisation diagnostique associée à un curetage de l'endomètre est recommandée.

-La place de la recherche des HPV est insuffisamment documentée dans la prise en charge des atypies des cellules glandulaires.

#### 1.4.3.5 Conduite diagnostique en cas de frottis anormal dans certaines situations

##### **\* Chez la femme enceinte**

Les anomalies cytonucléaires doivent conduire à une colposcopie et une biopsie qui permettront dans la grande majorité des cas de différer le traitement après l'accouchement. Quand la lésion de type CIN est confirmée, un contrôle cyto-colposcopique est recommandé à 6-7 mois de grossesse. Une nouvelle biopsie est utile s'il y a aggravation du résultat cytologique ou de l'aspect colposcopique.

##### **\* Après la ménopause**

Les anomalies conduisent à la colposcopie après une préparation oestrogénique de 7 à 10 jours le plus souvent.

Si la colposcopie n'est pas satisfaisante en raison d'une sténose de l'orifice cervical ou d'une zone de jonction endocervicale non visible (entropion), une conisation diagnostique est indiquée.

##### **\* Patientes séropositives pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**

Compte tenu de la fréquence des lésions CIN chez les femmes VIH+ et de la corrélation imparfaite entre l'histologie et la cytologie, il faut recommander une colposcopie systématique devant toute anomalie cytologique des femmes VIH+.

#### **1.4.4. Conduite thérapeutique après le diagnostic histologique**

##### **1.4.4.1 Indications thérapeutiques des lésions histologiques malpighiennes de bas grade**

\*En cas de discordance entre les éléments diagnostiques (frottis, colposcopie, biopsie), si le frottis et/ou la colposcopie sont en faveur d'une lésion plus sévère, **un traitement par exérèse, quelle qu'en soit la méthode, est nécessaire afin d'obtenir la certitude du diagnostic histologique.**

\*En cas de jonction squamo-cylindrique non ou seulement partiellement visible, **un traitement par exérèse, quelle qu'en soit la méthode, est nécessaire pour obtenir la certitude du diagnostic histologique.**

\*Si les éléments diagnostiques (frottis, colposcopie, biopsie) sont concordants et si la jonction squamo-cylindrique est totalement visible, la décision thérapeutique est à prendre avec la patiente, qui est informée des avantages et des inconvénients des options thérapeutiques. Le choix de la décision se fait entre :

- un traitement immédiat qui peut consister en une **destruction** en utilisant préférentiellement la vaporisation laser ;
- une **surveillance** qui consiste en un frottis et une colposcopie à 6 mois éventuellement avec une biopsie. Trois situations sont alors possibles :
  - si les examens sont normaux (disparition des lésions) : surveillance avec un contrôle cyto-colposcopique à 1 an,
  - s'il y a une aggravation de un ou plusieurs éléments du trépied diagnostique (cytologie-colposcopie-biopsie) : exérèse, quelle qu'en soit la méthode,
  - s'il y a une persistance des anomalies sans aggravation des éléments du trépied diagnostique : surveillance avec un contrôle cyto-colpo-histologique tous les 6 mois pendant 1 an supplémentaire avec les mêmes options. Après 18 mois de persistance des anomalies, une destruction ou une exérèse, quelle qu'en soit la méthode, peut être proposée.

##### **1.4.4.2 Indications thérapeutiques dans les lésions histologiques malpighiennes de haut grade**

\*Les lésions CIN 2 et 3 (confirmées histologiquement) doivent toujours être traitées, jamais surveillées.

L'examen colposcopique est indispensable pour le choix de la méthode ; il doit préciser le siège et la taille de la lésion ainsi que l'étendue de la zone de transformation.

Le choix de la méthode thérapeutique doit prendre en compte le désir de grossesse de la patiente et son accord pour la surveillance post-thérapeutique.

**\*Les méthodes de résection (conisation) sont habituellement indiquées.** La hauteur de la conisation est guidée par l'examen colposcopique. Chez la jeune femme nullipare, la hauteur de la résection cervicale doit être la plus réduite possible, mais avec des limites saines.

La section doit passer à 3-5 mm au delà de la lésion. Cette limite externe est facilement identifiable après application de Lugol. Pour la limite interne et lorsque la jonction n'est pas visible, la conisation aura 25 mm de haut.

**\*Les méthodes de destruction** (vaporisation laser ou cryothérapie) peuvent être proposées à une femme désirant une grossesse et qui accepte un suivi régulier, si les conditions suivantes sont respectées : lésions de petite taille, de siège uniquement exocervical, totalement visibles à la colposcopie.

#### 1.4.4.3 La surveillance des lésions de haut grade est impérative

-Les modalités de surveillance post-thérapeutique des lésions CIN doivent tenir compte d'une part de la sensibilité imparfaite du frottis et de la colposcopie postopératoires, et d'autre part du risque d'abandon de la surveillance (qui augmente avec le recul postopératoire, passant de 7-11% à 6 mois à plus de 20 % après 2 ans).

-Compte tenu de la sensibilité imparfaite de la cytologie, **cette surveillance sera colposcopique et cytologique** avec des biopsies dirigées et/ou un **curetage endocervical** si besoin. La surveillance commencera à 3-6 mois après traitement.

\*Les examens normaux méritent d'être répétés tous les 6 mois pendant 1 an puis tous les ans ensuite.

\*À l'inverse, en cas d'anomalies, le traitement des lésions résiduelles confirmées par l'histologie devrait dépendre de leur sévérité et de leur situation sur le col.

-L'expectative ou un traitement destructeur est possible pour les lésions CIN de bas grade entièrement visibles à la colposcopie.

-Une nouvelle exérèse est nécessaire pour les lésions CIN de haut grade et les lésions non complètement visibles à la colposcopie.

-La recherche d'HPV n'est pas recommandée (selon l'ANAES 2002) pour le suivi des patientes après conisation.

#### 1.4.4.4 Traitement et surveillance post-thérapeutique des carcinomes malpighiens micro-invasifs du col utérin

\***Dans un carcinome malpighien micro-invasif du col dont l'invasion est inférieure ou égale à 3 mm sans embol lymphatique ou vasculaire**, une conisation en zone saine est une modalité thérapeutique suffisante.

\*En présence d'embols lymphatiques ou vasculaires, une chirurgie plus radicale semble préférable, selon certains auteurs, pour apprécier le risque paramétrial et ganglionnaire. La lymphadénectomie cœlioscopique pourrait être une bonne méthode pour évaluer le statut ganglionnaire.

La décision thérapeutique est à prendre avec la patiente, selon le désir de maternité ultérieure et selon le risque opératoire accepté.

La surveillance post-thérapeutique est identique à celle que l'on pratique lors du traitement des cancers du col invasifs.

#### 1.4.4.5 Traitement des adénocarcinomes *in situ* du col utérin

\***La conisation** peut être thérapeutique sous réserve de conditions qui doivent être toutes remplies :

-patiente désirant avoir d'autres grossesses ;

-technique de traitement de la pièce avec coupes semi-sérialisées ;

-patiente acceptant et comprenant la nécessité d'un suivi régulier et rapproché (1 an) avec frottis et curetage endocervical ;

-patiente informée du risque de rechute et de la faible sensibilité des méthodes de surveillance.

\*Si ces conditions ne sont pas remplies, **une hystérectomie totale interannexielle** est proposée à la patiente.

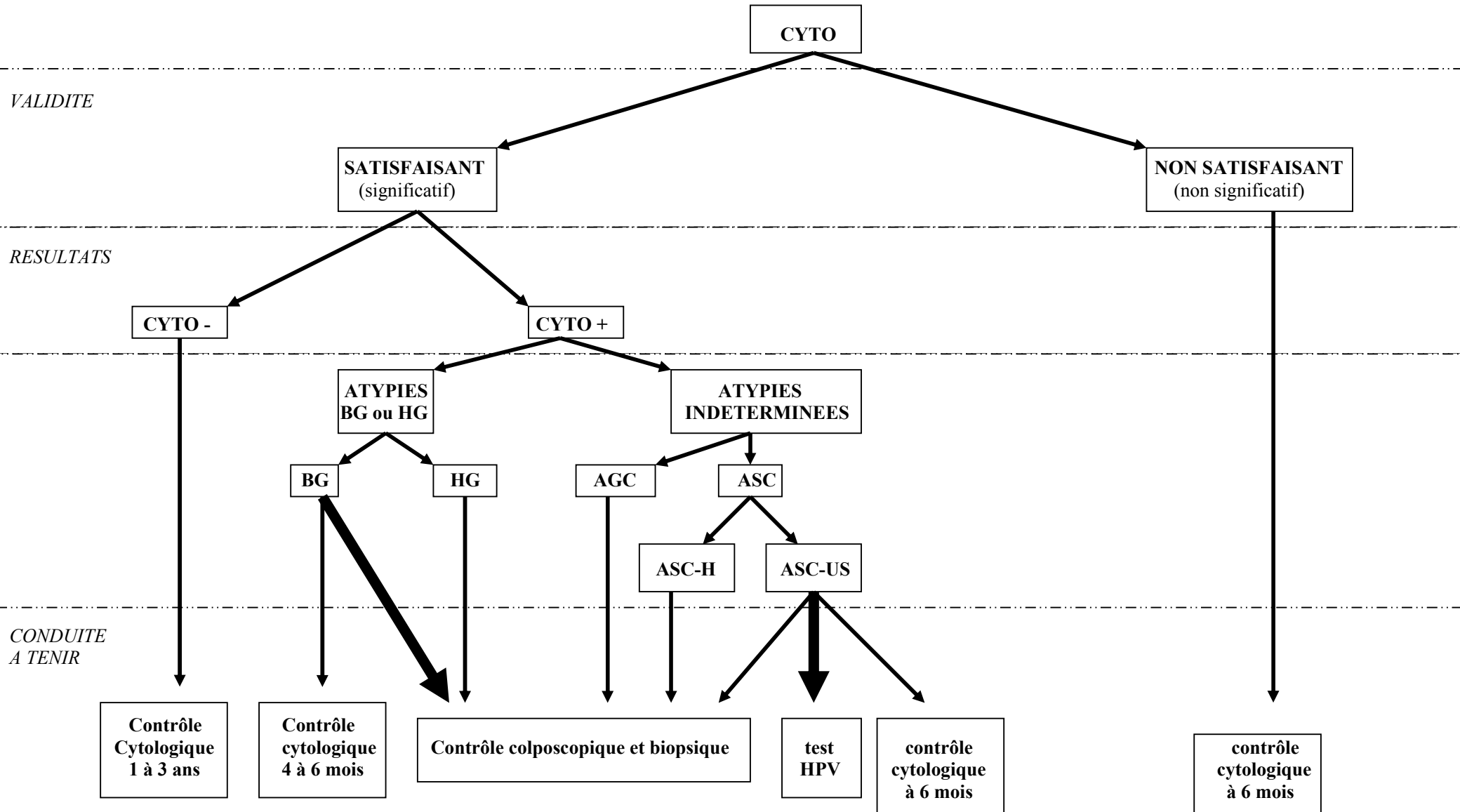
-L'hystérectomie est recommandée après obtention de la ou des grossesses désirées.

#### **1.4.5. Evaluation de l'intérêt de la recherche de l'HPV dans le dépistage**

Les conclusions de l'ANAES parue en mai 2004 sont les suivantes :

- \* Le test de détection du génome d'HPV pourra apporter un bénéfice dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. En France, en 2004, la place exacte du test en première intention reste à déterminer :
  - le test HPV associé au frottis offre des perspectives prometteuses : le bénéfice médical et économique devra être réévalué après le résultat des essais randomisés et des études de cohortes en cours, et la réalisation d'un modèle coût-efficacité ;
  - le test HPV seul à la place du frottis cervico-utérin n'est pas justifié : c'est une hypothèse à évaluer à plus long terme.
- \* L'opportunité d'utiliser ce nouveau test dans le cadre du dépistage devrait être comparée à une stratégie d'optimisation du dépistage actuel dans l'optique d'une meilleure couverture.
- \* Dans la perspective d'une mise en œuvre future de ce test, des prérequis seront indispensables : confirmation de la population cible, algorithmes de prise en charge, définitions des conditions techniques et des modalités du contrôle de qualité, formation des professionnels et information des patientes, évaluation de l'impact sur les pratiques professionnelles.

# CONDUITE A TENIR DEVANT LES RESULTATS D'UNE CYTOLOGIE SELON L'ANAES (actualisée en 2002)



## 1.5. RECOMMANDATIONS PRATIQUES SUR LA METHODE DE DEPISTAGE CYTOLOGIQUE

Ce chapitre se réfère à l'article du Professeur JC Boulanger de la revue du praticien en 2003 n° 53 (43)

1.5.1.	Le cancer du col utérin est toujours un sujet d'actualité (malgré 50 ans de dépistage)
1.5.2.	Intérêt d'un dépistage couvrant toute la population
1.5.3.	Réalisation pratique du dépistage cytologique
1.5.4.	La conduite à tenir pratique selon les résultats cytologiques
1.5.5.	Les résultats et les conclusions du dépistage

### 1.5.1 Le cancer du col utérin est toujours un sujet d'actualité (malgré 50 ans de dépistage)

Malgré 50 ans de dépistage, ce cancer reste un problème de Santé Publique : 4 000 cas/an, 1 600 décès/an en France.

**\*Les causes de cet échec relatif du dépistage sont par ordre d'importance :**

- l'insuffisance du nombre de femmes dépistées (En France, seul 60% des femmes font un frottis) : c'est la principale raison de l'«échec du dépistage».
- les faux négatifs (10 à 15% de cancers non vus au frottis),
- le manque de suivi (la lésion a été dépistée mais la patiente n'a pas été prise en charge).

L'article de Mubiayi et collaborateurs illustre bien ces échecs du dépistage (95). Dans cet article, l'historique cytologique de 148 femmes présentant un cancer invasif a été étudié. 81 % était des carcinomes épidermoïdes, 17% étaient des adénocarcinomes, 2% des carcinomes adénoquameux

. **La première cause d'échec (71%des cas), c'est l'absence de dépistage ou un mauvais dépistage.** Dans 36,5%, il n'y avait jamais eu de frottis. Dans 34,5% des cas, un frottis occasionnel avait été effectué mais au-delà de 3 ans.

. **La seconde cause d'échec (17,5%)** est en rapport avec **un résultat négatif du frottis et l'apparition dans les suites d'un cancer du col utérin.** Dans 83% de ces cas il s'agissait de faux négatifs cytologiques (les cellules cancéreuses étaient présentes sur le frottis et ignorées par le cytologiste). Dans 11% des cas il s'agissait de vrais négatifs. Dans 6% des cas restants les atypies étaient douteuses.

. **La troisième cause d'échec (11,5%)** est en rapport avec **une mauvaise prise en charge après un résultat positif.** Dans 8,1% les patientes n'ont pas été suivies après le diagnostic cytologique, dans 3,4% une dysplasie avait été traitée.

**\*L'incidence du cancer du col et la mortalité ne baisseront que si deux actions sont menées:**

- **l'information du public.** La population n'est pas suffisamment informée :
  - . que le cancer du col utérin est la conséquence d'une Infection ou Maladie Sexuellement Transmissible (IST ou MST) en rapport avec une infection persistante par les HPV oncogènes.
  - . que la prudence impose une protection dans les rapports sexuels à risque.
- **l'organisation de la profession médicale**
  - . qui doit informer les patientes
  - . qui doit être formée à la méthode de dépistage
  - . qui doit mettre en place un dépistage de masse (un dépistage organisé)

### 1.5.2 Intérêt d'un dépistage couvrant toute la population

- Le meilleur dépistage est celui organisé (comme c'est le cas dans les pays nordiques). La réduction de l'incidence du cancer invasif dépend du degré de couverture par le dépistage. Il ne dépend pas de la fréquence de la réalisation des frottis à titre individuel. Ainsi en Finlande, 90 % de la population bénéficie d'un frottis. Dans ce pays, l'incidence annuelle du cancer du col est seulement de 2,7 pour 100 000.

- En France, le dépistage est effectué par prescription individuelle. Il n'existe pas encore de dépistage organisé à l'échelon national. Grâce à ce dépistage, l'incidence annuelle du cancer du col a néanmoins baissé en plusieurs années. Cette incidence est effectivement passée de 22,37 pour 100 000 (en 1975) à 10,3 pour 100 000 (en 1995). On estime malheureusement que 40 % de la population n'est pas ou mal dépistée. **Il faut donc en France étendre cette couverture de dépistage par l'information des femmes et des médecins concernés :** médecins généralistes et surtout gynécologues (80 % des frottis sont effectivement effectués par des gynécologues).

### **1.5.3 Réalisation pratique du dépistage cytologique**

La réalisation pratique du frottis doit répondre à plusieurs questions.

#### Q 1 : Quelle doit être la fréquence du dépistage ?

- Les deux premiers frottis doivent être effectués à 1 an d'intervalle (en raison des faux négatifs).
- Puis un frottis tous les trois ans si les deux premiers sont normaux.

#### Q 2 : A quel âge commencer et jusque quand le poursuivre ?

Il convient de commencer le dépistage après le début de l'activité sexuelle et de le poursuivre jusqu'à la continuité de celle-ci. Les recommandations officielles sont de 20 à 65 ans dans le cadre d'un dépistage organisé.

#### Q 3 : Quelles femmes surveiller ?

Celles qui ont ou qui ont eu une activité sexuelle !

Y compris celles hystérectomisées pour une pathologie du col utérin.

#### Q 4 : Dans quelles conditions doit on prélever ?

Le prélèvement doit être effectué à distance des règles et à distance de toutes circonstances susceptibles de gêner l'examen cytologique : à distance de toute hémorragie (moins vrai avec les prélèvements en milieu liquide), d'une infection cervicale, d'un traitement local, d'un rapport sexuel. Il n'est pas conseillé d'effectuer le toucher vaginal avant de faire le frottis cervico-vaginal, d'utiliser un lubrifiant. Chez la femme ménopausée dont le col est atrophique, il est alors parfois nécessaire d'effectuer un traitement oestrogénique préalable.

#### Q 5 : Comment prélever ? cf. 1.5.3.

#### Q 6 : Comment transmettre le prélèvement ?

*Tout frottis doit être identifié et accompagné d'une feuille de transmission.*

-Il faut inscrire le nom et le prénom de la patiente sur les lames ou sur le pot du prélèvement en milieu liquide.

-La demande d'examen doit comporter :

l'identité du patient, le nom marital (et le nom de jeune fille), le prénom/la date de naissance/la date du prélèvement/les renseignements cliniques/la date des dernières règles (ou indiquer si la femme est ménopausée ou enceinte)/le motif de l'examen (dépistage, contrôle, diagnostic)/les éventuels antécédents gynécologiques et thérapeutiques (traitement du col, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie)/le type de contraception utilisée (contraception hormonale, dispositif intra-utérin)/la prise éventuelle d'un THS.

#### **1.5.4 La conduite à tenir pratique selon les résultats cytologiques**

*\*Le système Bethesda avant son actualisation en 2001 retenait quatre types de résultats différents : Les frottis satisfaisants sans anomalie cytonucléaire, les frottis non satisfaisants, ceux satisfaisants mais dont la signification était limitée pour différentes raisons et ceux anormaux.*

*\*L'actualisation 2001 a recommandé de supprimer les frottis satisfaisants mais limités (cf. paragraphe 1.2.2.).*

- frottis satisfaisant sans anomalie cytonucléaire :
  - C'est un frottis suffisamment cellulaire représentatif de la zone de jonction (cellule exocervicale et endocervicale présentes) et parfaitement lisible.
  - Le contrôle cytologique suivant est fixé à 3 ans au plus tard.*
- frottis non satisfaisant :
  - C'est un frottis illisible car pas ou trop peu de cellules, trop inflammatoire, trop hémorragique, mal étalé ou mal fixé... (toute situation gênant l'interprétation cytologique).
  - Le contrôle cytologique doit être rapproché. Il est conseillé de l'effectuer néanmoins au delà d'un mois. Les contrôles trop rapprochés peuvent s'avérer faussement négatifs.*
- frottis satisfaisant mais sans cellule endocervicale :
  - C'est un frottis optimal sans cellules endocervicales.
  - C'est au clinicien de juger de l'utilité de refaire le prochain dépistage cytologique.*
- frottis anormal :
  - C'est un frottis qui selon la terminologie Bethesda correspond à une anomalie en faveur d'un cancer, d'une lésion atypique de haut grade (CIN 2 ou 3), d'une lésion atypique de bas grade (virose HPV simple ou CIN 1), d'un ASC (Atypical Squamous Cells) ou d'un AGC (Atypical Glandular Cells).
  - Devant tout frottis anormal une colposcopie et une biopsie orientée sont en pratique quotidienne souvent à prévoir. Néanmoins, le chapitre consacré aux recommandations de l'ANAES 2002 propose d'autres conduites à tenir (que la colposcopie d'emblée) devant un frottis anormal. Nous proposons dans le chapitre 3.4. un arbre décisionnel devant un résultat cytologique accompagné ou non d'un test HPV.*

#### **1.5.5 Les résultats et les conclusions du dépistage**

*\* JC Boulanger rappelle la **répartition des résultats cytologiques** :*

- 0,04% de cancer et 0,4 % d'atypies de haut grade.
- 1 à 2% d'atypies de bas grade.
- 2 à 4% d'ASC ou d'AGC.

**Il précise le taux des faux positifs (FP) et des faux négatifs (FN) :**

- Les FP sont rares : 0,1-0,7% des frottis de dépistage (5-10% des cancers dépistés).
- Les FN sont les plus fréquents : 10 à 15% de lésions non vues (erreurs de prélèvement ou de lecture). *Le taux élevé de FN a incité à la mise en place d'une technique complémentaire : la **détection du génome viral HPV onc** ou **test HPV** (cf. chapitre 1.1.3.).*

\* L'étude de Kaiser corrobore ces chiffres. **La répartition des résultats cytologiques est :**

- 0,3% de HG
- 0,9% de BG
- 3,6% d'ASCUS et 0,5% d'AGUS (soit 4,1% d'atypies de signification indéterminée)

Dans cette étude **l'examen histologique confirme une néoplasie intra-épithéliale de HG :**

- dans 70,9% des cas où une lésion de HG a été évoquée,
- dans 15,2% des cas où une lésion de BG a été évoquée,
- dans 7,3% des cas où une lésion de type ASCUS a été évoquée et dans 13,1% des cas où une lésion de type AGUS a été évoquée.

Cette étude permet enfin de voir **la répartition des résultats cytologiques au regard des néoplasies intra-épithéliales de HG prouvées histologiquement :**

- 31,4% des néoplasies intra-épithéliales de HG ont une cytologie initiale de HG,
- 20,1% des néoplasies intra-épithéliales de HG ont une cytologie initiale de BG
- 38,8% des néoplasies intra-épithéliales de HG ont une cytologie initiale d'ASCUS et 9,7% des néoplasies intra-épithéliales de HG ont une cytologie initiale d'AGUS.

*KAISER PERMANENT STUDY : 46009 F*

Résultat F	% des F	% HG histo	% parmi HG
ASCUS	3,6 %	7,3 %	38,8 %
AGUS	0,5 %	13,1 %	9,7 %
LGSIL	0,9 %	15,2 %	20,1 %
HGSIL	0,3 %	70,9 %	31,4 %

## **2. VERS UNE EVOLUTION DE LA STRATEGIE DU DEPISTAGE**

### **2.1.POURQUOI L'INTRODUCTION DU TYPAGE VIRAL DANS LE DEPISTAGE ?**

- 2.1.1. Parce que 10 à 15 % de Faux Négatifs avec l'examen cytologique.
- 2.1.2. Et que les HPV oncogènes sont présents dans la quasi totalité des cancers du col utérin.

### **2.2.QUELLES SONT LES MODIFICATIONS DANS LA STRATEGIE DU DEPISTAGE ?**

- 2.2.1. Le test HPV peut servir à trier certaines anomalies nucléaires dépistées par le frottis.
- 2.2.2. Le dépistage devrait être simultané, combiné (cytologie + typage viral oncogène)
- 2.2.3. En aucun cas, le dépistage par le test HPV seul n'est envisageable.

### **2.3.QUELLES SERAIENT LES INDICATIONS DU TEST HPV ?**

- 2.3.1. Le test HPV de première intention (le dépistage primaire combiné : examen cytologique et typage viral)
- 2.3.2. Le test HPV de seconde intention :
  - pour le suivi des patientes à risque virologique (HPV +, cyto -)
  - pour le suivi des patientes porteuses d'une lésion de bas grade
  - pour le triage de certaines anomalies cytologiques
  - pour la surveillance des lésions traitées

### **2.4.QUELLE EST LA CONDUITE A TENIR DEVANT LES RESULTATS DU TEST COMBINE ?**

### **2.5.QUELLES SONT LES MODIFICATIONS A PLUS LONG TERME ? :**

- 2.5.1. L'amélioration du dépistage
- 2.5.2.. La future vaccination contre les HPV

L'évolution du dépistage est en rapport avec l'introduction du test HPV. L'intérêt du test HPV repose sur les résultats de nombreuses études qui ont été évoquées dans les pages précédentes et qui seront brièvement rappelées dans les pages qui suivent. Les articles de référence sont signalés dans la bibliographie.

## **2.1. Pourquoi l'introduction du typage viral dans le dépistage ?**

- 2.1.1. L'intérêt d'un typage viral vient du fait que **le dépistage classique ignore 10 à 15 % de lésions** (faux négatifs).
- 2.1.2. **Les HPV oncogènes sont retrouvés dans la quasi totalité des cancers du col utérin** (*chapitre 1.1.3 ci-dessus*)

## **2.2. Quelles sont les modifications dans la stratégie de dépistage ?**

- 2.2.1 **Le test HPV peut être de seconde intention et servir de triage pour certaines lésions nucléaires dépistées par la cytologie** (*paragraphe 2.3.2 ci-dessous*).
- 2.2.2. **Le dépistage devrait être surtout de première intention et combiné à la cytologie.** Ainsi la haute sensibilité du test HPV s'alliera à la très bonne spécificité de la cytologie. (*chapitre 1.1.3.*). Ce double test permet la détection des lésions dans presque 100 % des cas (disparition de presque tous les faux négatifs) et une couverture accrue (3 ans de protection minimum).
- 2.2.3. **En aucun cas, le dépistage par le test HPV seul n'est envisageable :**
  - . D'une part, le test HPV est négatif dans certaines lésions cancéreuses ou précancéreuses. Notamment pour le dépistage des adénocarcinomes invasifs (*paragraphe 2.3.2*).
  - . D'autre part, la fréquence du portage HPVonc asymptomatique est importante. Rappelons en effet que cette population à risque est de 10 à 15 % (*chapitre 1.1.3.2*).

## **2.3. Quelles seraient les indications du test HPV ?**

*Plusieurs indications peuvent être proposées, il n'y a toutefois pas encore de consensus.*

- 2.3.1. Le test HPV de première intention ou le **dépistage primaire combiné** (cyto + test HPV). Ce dépistage est surtout indiqué au delà de 30 ans. Toutefois, réserver le test combiné à cette tranche d'âge est restrictif. 45 % de HG sont retrouvées en dessous de 30 ans ! Le rythme de dépistage doit être tous les 3 ans après 2 tests négatifs à 1 an d'intervalle.

- **Ce test combiné permet de dépister les 2-3 % de lésions** cancéreuses ou précancéreuses avec une quasi certitude diagnostique.

- **Il permet de dépister environ 10 à 15 % de femmes à risque** (cyto - mais HPV +) qui devront être suivies annuellement).

- **Surtout plus 80 % de femmes seront rassurées** de façon quasi absolue. En effet, la valeur prédictive négative de plus de 99,9% (*chapitre 1.1.3*).

- 2.3.2. Le test HPV de seconde intention est proposé dans les indications suivantes :

- **2.3.2.1. le suivi des infections HPVonc** afin de contrôler la disparition (60 à 70%) de cette infection. C'est la persistance de l'infection plus que l'infection qui est le véritable risque. 17,1% de HG dans le suivi des infections persistantes (*chapitre 1.1.3*) !

**- 2.3.2.2. le suivi des patientes de lésions de bas grade :**

. afin de sélectionner les patientes à risque qui ont une lésion histologique de BG.  
Tout âge confondu, ces patientes sont toutefois nombreuses (70 à 85% des BG sont HPVonc +). C'est pour cela que la place du test HPV dans les lésions de BG est discutée. L'intérêt du triage dans ces conditions est donc limité. *Cependant, les experts admettent qu'après l'âge de 40 ans la prévalence de l'infection HPVonc pour les BG est inférieure à 60%. Au-delà de cet âge le test HPV aurait donc un intérêt relatif.*

. afin de contrôler l'existence de l'infection HPVonc pour toute lésion histologique de BG persistante (plus de la 1/2 des BG disparaissent dans l'année).

**- 2.3.2.3. le triage des anomalies nucléaires équivoques** dont les ASC-US (seule indication de l'ANAES 2002). Elle est remboursée par la sécurité sociale depuis janvier 2004. Les patientes ASC-US qui sont HPV positives représentent environ 45% de cette population. Parmi elles, 20% ont des lésions de HG histologiques. C'est le même score que le pourcentage de HG histologiques sous-jacentes au BG cytologique.

Si devant un résultat ASC-US, l'ANAES propose trois options (soit une colposcopie, soit un frottis de contrôle à 6mois, soit un test HPV immédiat), les recommandations américaines suggèrent que si le frottis a été réalisé en suspension liquide l'option HPV soit préférentielle. Une autre recommandation américaine est que les patientes ASC-US HPV + avec colposcopie satisfaisante et normale soient suivies soit par un frottis 6 à 12 mois soit par un test HPV à 12 mois. Les deux approches sont aussi performantes pour identifier les lésions de HG.

**- 2.3.2.4. la surveillance des lésions traitées** : notamment le suivi des exérèses (conisation, électrorésection) ou des destructions (laser, cryothérapie).

**2.4. Quelle est la conduite à tenir (CAT) devant les résultats du test combiné ?**

**- Devant une cytologie négative et un test HPV négatif** : prochain dépistage combiné à 3 ans.

**- Devant une cytologie négative et un test HPV positif** : contrôle cytologique et test HPV à 6 mois-1 an :

* si persistance de l'infection	→	colpo immédiate et si besoin biopsie dirigée
* si HPV négatif	→	dépistage à 3 ans

**- Devant toute lésion BG** (bas grade) : la conduite à tenir est la colposcopie puis la biopsie pour confirmation histologique. Il faut, en effet, rechercher une lésion plus sévère.

\* Une fois la lésion BG confirmée, la prise en charge sera le plus souvent la surveillance rapprochée. En effet, la lésion disparaît dans plus de la moitié des cas dans l'année. Si la lésion persiste (au delà de 18 mois pour l'ANAES), il faudra envisager la destruction.

\* Si la colposcopie est normale : contrôle cytologique et test HPV à 6 mois- 1 an.

**- Devant les lésions HG** (haut grade), la conduite à tenir est la colposcopie puis la biopsie pour confirmation histologique avant l'exérèse (conisation ou électrorésection).

\* Si la colposcopie est normale → contrôle cytologique immédiat (si cytologie anormale : conisation diagnostique).

- **Devant une lésion AGC**, seule la colposcopie est indiquée. Le test HPV n'est pas assez sensible pour suivre les AGC .
- **Devant une lésion ASC-H** seule la colposcopie est indiquée. Un frottis ASC-H correspond dans 40% des cas à une lésion histologique de type CIN2, CIN3, exceptionnellement à un cancer invasif.
- **Devant une cytologie équivoque** (ASC-US notamment) le test HPV sert de triage :
  - \* *si le test HPV est positif* → *colposcopie*
  - \* *si le test HPV est négatif* → *rassurer la patiente*

## 2.5. Quelles sont les modifications à plus long terme ?

Tout récemment a eu lieu (21 au 23 octobre 2004) à Nice la réunion du programme scientifique d'Eurogin qui a réuni 150 experts de plus 15 institutions internationale de santé (l'OMS, l'IARC, le NCI : National Cancer Institut, le CDC : Center for Diseases Contrôl, l'UICC, des sociétés savantes, des agences d'évaluation en santé dont l'ANAES et des organisations représentatives de patientes). Cette réunion avait pour but de mettre en place un partenariat, faire le point sur les connaissances, proposer des actions communes (afin de prévenir et contrôler le cancer du col utérin). Des groupes de patientes et de décideurs se sont concertés pour mettre en place des actions. Ils ont convenu de tirer un premier bilan en avril 2006.

Nous rapporterons dans les lignes qui suivent les propositions et informations les plus importantes qui portent sur deux thèmes **l'amélioration du dépistage et la future vaccination**.

### 2.5.1. L'amélioration du dépistage

**La disparition du cancer du col utérin ne pourra être obtenue que par un dépistage plus efficace** (meilleure observance du dépistage et meilleure détection des lésions).

**2.5.1.1. Une meilleure observance du dépistage** impose que toutes les femmes de 18 à 70 ans soient examinées régulièrement (tous les deux ans dans les pays où le dépistage est volontaire). Cette exigence est certainement la difficulté majeure. Six millions de frottis sont effectués par an et pourtant la couverture du dépistage n'est que 65%. L'accès au dépistage des milieux défavorisés et des femmes de plus de 50 ans est une priorité.

**2.5.1.1. Une meilleure détection des lésions n'est envisageable qu'avec la pratique du frottis.**

- **Le frottis demeure l'examen clé** (mais sa sensibilité n'est pas optimale). Les progrès techniques en cytologie et notamment **la technique du frottis en suspension liquide permettent selon les experts d'Eurogin d'augmenter cette sensibilité de 65 à 80%**

- Selon les experts (en particulier américains et néerlandais), **le test HPV** (orienté vers les HPV à risque ou HPV oncogènes : HPVonc) **doit être associé au frottis dans le dépistage primaire après 30 ans**. Les experts suggèrent de **moduler le rythme du dépistage en fonction du risque encouru**. Dans ses conditions la sensibilité du dépistage combiné est de plus 95%. Très peu de cas échapperaient à cette détection ce qui n'est pas le cas du seul frottis conventionnel.

*De telles options modifieraient la méthode de dépistage actuelle.*

- Avant 30 ans, les conseils seraient inchangés (cf ci-dessus).
- Après 30 ans,

**-90% des femmes « Cyto-/HPVonc- » pourraient avoir en toute sécurité un frottis tous les 3 à 5 ans** (la valeur prédictive négative étant proche 100%, 99,9% dans l'étude de C Clavel : 41).

**-La prise en charge pourrait alors se reporter sur les 10% femmes restantes à risque (celles infectées de façon persistante) :celles « Cyto+ ou-/HPVonc+ »**

- *Un dépistage moins fréquent et plus sensible serait pour les experts très important pour les femmes à risque qui seraient ainsi sensibilisées et dont l'observance au dépistage est aléatoire.*
- *En France, l'ANAES a examiné cette question récemment (en mai 2004). Elle considère cette approche comme prometteuse mais attend des études complémentaires pour émettre des recommandations. Aux USA, la FDA a approuvé en 2003 le test HPVonc dans le dépistage.*
- *C'est en s'appuyant sur toutes ces considérations que l'on peut penser qu'un test combiné (cytologie et test HPV) permettrait d'éviter actuellement de nombreux cancer invasifs. 800 à 1000 cancers de moins en France pour le Dr Monsonogo !*

## **2.5.2. La vaccination contre les HPV**

**- Concernant les vaccins HPV prophylactiques, l'indication a été validée (AMM : Autorisation de Mise sur le Marché européenne obtenue pour les 9 à 26 ans)**

\*Ces vaccins utilisent l'immunogénicité de particules non infectantes de la capsid virale (VLPL1-L2) des HPV 16 et 18 (vaccin GSK) ou des HPV 6-11-16-18 (vaccin Merck). Les vaccins sont actuellement bien tolérés. Ils sont immunogènes et font apparaître des anticorps neutralisants. Les taux d'anticorps demeurent élevés plusieurs mois après l'injection. Ces taux sont 8 fois plus élevés qu'après une infection naturelle.

\* Le but de la vaccination prophylactique est d'aboutir à une protection des femmes non infectées. L'immunisation de masse doit se faire chez les jeunes filles avant le premier rapport sexuel (avant 9-15 ans).

\* La recommandation officielle française, c'est la vaccination des jeunes filles de 14 ans avec rattrapage possible de 15 à 23 ans si activité sexuelle de moins d'un an. Dans ce cadre, cette vaccination est prise en charge par les caisses de sécurité sociale.

\*Actuellement, les vaccins ne protègent pas à 100%. Cette vaccination n'est en effet pas exhaustive à tous les virus HPVonc. Sa couverture est encore limitée. La durée de la couverture et l'efficacité de la vaccination doivent être estimées plus précisément.

**- Comment s'organisera le dépistage avec la mise en place de la vaccination ?**

\* Cette vaccination aboutira peut être dans l'avenir à une éradication du cancer du col.

\* On peut raisonnablement espérer que dans un futur proche, le dépistage soit néanmoins modifié. Il serait alors plus performant sur une population partiellement immunisée. Il pourrait ainsi pallier les écueils du calendrier de dépistage. Il semble plus simple d'être compliant à trois injections vaccinales qu'à une observance du dépistage toute une vie.

**Pour une meilleure efficacité et pour un moindre coût, il faudra s'orienter vers une stratégie associant dépistage combiné (cytologique et test HPV) d'une part et vaccination antiHPV d'autre part.**

Les grands axes seront vraisemblablement :

- un âge de début de dépistage plus tardif
- et un espacement des intervalles de dépistage

## CAT DEVANT LES RESULTATS DU TEST COMBINE (cytologie + test HPV)

	Résultats		CAT immédiate	CAT ultérieure	
CYTO -	env. 80%		HPV-	dépistage combiné à 3 ans	
	env. 15%		HPV+	contrôle combiné à 6 mois - 1 an * si HPV + → colpo + biopsie * si HPV - → dépistage combiné à 3 ans	
CYTO+	env. 5%	Ki/HG/ASC-H/AGC	HPV+/-	colpo-biopsie	prise en charge d'un Ci ou d'un HG
		BG	HPV+	colpo-biopsie	contrôle combiné à 6 mois – 1 an
			HPV-	colpo-biopsie	contrôle combiné à 6 mois – 1 an
		ASC-US (remboursé par la SS)	HPV+	colpo-biopsie	contrôle combiné à 6 mois – 1 an
			HPV-	rassurer la patiente	dépistage combiné à 3 ans

**Signification :**

**Ci : carcinome invasif**

**HG : lésion de haut grade**

**BG : lésion de bas grade**

**ASC-US : atypie de cellules malpighiennes de signification indéterminée**

**ASC-H : atypie de cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade**

**AGC : atypie de cellules glandulaires**

### **3. NOS APPLICATIONS EN PRATIQUE QUOTIDIENNE**

*Face à ces modifications dans la stratégie de dépistage des évolutions ont eu lieu dans notre cabinet.*

Dans les pages qui suivent nous abordons plus précisément la méthode de réponse que nous avons choisi pour les résultats cytologiques, pour le typage HPV oncogènes, pour le suivi des anomalies dépistées et pour la gestion de ces résultats.

#### **3.1. APPLICATIONS CONCERNANT LE FROTTIS**

- 3.1.1 La méthode de réponse
- 3.1.2 La demande d'examen
- 3.1.3 Exemples de comptes-rendus

#### **3.2. APPLICATIONS CONCERNANT LE TEST HPV**

- 3.2.1 La méthode de réponse
- 3.2.2 La demande d'examen
- 3.2.3 Exemples de comptes-rendus

#### **3.3. LE SUIVI DES ANOMALIES DE LA CYTOLOGIE ET DU TEST HPV**

- 3.3.1 Le relevé trimestriel
- 3.3.2 Le relevé annuel
  - 3.3.2.1 Le suivi annuel des anomalies persitantes et récurrentes
  - 3.3.2.2 La prévalence annuelle

#### **3.4. NOS CONSEILS SUR LA CAT EN DEPISTAGE PRIMAIRE**

#### **3.5. INFORMATIONS PATIENTES SUR L'INTERET DU TEST HPV DANS LE DEPISTAGE**

### **3.1. Applications concernant le frottis**

#### **3.1.1 La méthode réponse**

Plusieurs propositions ont été effectuées pour harmoniser, structurer la présentation des comptes-rendus des frottis cervico-utérins. Ces propositions se réfèrent toujours au système Bethesda (*C,D,E*) et à une codification ADICAP (*B*) (méthode de codification adoptée par les pathologistes français).

La perspective proche d'un programme national français de dépistage du cancer du col utérin incite la profession à proposer une méthode de réponse homogène, standardisée, simple et facilement reproductible (*A*).

#### **Présentation de la méthode**

La demande d'examen doit permettre de recueillir les renseignements utiles à l'établissement du compte-rendu, aux statistiques et au programme d'assurance de qualité.

Les points les plus importants sont :  
outre l'identité des médecins demandeurs et du patient :

- le lieu du prélèvement : vagin seul, col seul, ...
- le but de l'examen : 3 situations (le dépistage (*le plus fréquent*), le contrôle, le diagnostic
- la particularité du prélèvement : étalement sur lame, milieu liquide
- la représentativité du prélèvement : satisfaisant, limité (abandonné par le Bethesda 2001) ou non satisfaisant
- le diagnostic cytologique : normal ou lésion

Ces cinq rubriques font l'objet d'une codification ADICAP. Les trois premiers points sont fournis par le médecin préleveur, les deux derniers points incombent au pathologiste.

#### **Avantage de la méthode**

- Elle permet d'harmoniser, de structurer la présentation et le contenu du compte-rendu des frottis cervico-utérins qu'il s'agisse des frottis classiques par étalements sur lames ou en monocouche.
- Ces propositions de consensus facilitent l'établissement de statistiques et la mise en place d'un programme d'assurance de qualité à l'échelon national. La codification ADICAP permet une gestion informatisée des examens.

### 3.1.2 La demande d'examen

Elle permet l'amorce du dialogue entre le préleveur et le cytologiste.

La demande d'examen comporte quatre points importants :

1. l'identité du médecin demandeur
2. celle de la patiente
3. les renseignements cliniques
4. ceux concernant la technique de prélèvement

NB : Chaque prélèvement doit porter l'identité du patient sur les portes-lames et lames (frottis conventionnel) ou sur le pot (milieu liquide).

CABINET DE PATHOLOGIE			
Dr Christian LELARGE – Dr François LAMARCHE – Dr Caroline GHIGHI			
13 rue Sainte Catherine – 80100 ABBEVILLE			
tél 03 22 20 77 55 – fax 03 22 20 77 50 – e-mail : scm.capat@wanadoo.fr			
<b>HOSPITALISÉ OU EXTERNE ?</b>		Ces soins sont ils relatifs à une affection de longue durée :	
<b>IDENTITE DU TRANSMETTEUR</b> (Hôpital - Clinique - Laboratoire)		oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	
<b>MEDECIN DEMANDEUR</b>		Date du prélèvement : .....	
<i>1. Identité du médecin demandeur</i>		<b>DUPLICATA MEDECIN</b> (préciser adresse)	
		.....	
		.....	
		.....	
		.....	
<b>RESULTAT URGENT :</b> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		<b>RESULTAT ADRESSE AU PATIENT:</b> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	
<b>IDENTITÉ PATIENT</b> (à remplir en MAJUSCULE s.v. p.)			
Nom : .....		Prénom : .....	
Nom de jeune fille.....		Sexe M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	
Date de naissance: .....		Race pour un animal : .....	
Adresse: .....		Code Postal .....	
<i>2. Identité de la patiente</i>			
<b>EXAMEN HISTOLOGIQUE : SIEGE ET NATURE DU PRELEVEMENT - RENSEIGNEMENTS CLINIQUES</b>			
Curetage <input type="checkbox"/> Biopsie <input type="checkbox"/> Biopsies étagées <input type="checkbox"/> Exérèse/ Biopsie Exérèse <input type="checkbox"/>			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			
N° d'examen antérieur : .....			
<b>FROTTIS CERVICO-UTERIN : RENSEIGNEMENTS EN ACCORD AVEC LE SYSTEME BETHESDA</b>			
<b>Renseignements cliniques :</b>			
N°d' examen antérieur .....			
Antécédent : .....			
Date des DR:.....			
Age gestationnel: .....			
Contraceptif: .....			
Ménopausée depuis : .....			
<i>3. Les renseignements cliniques</i>			
<b>Diagnostic colposcopique</b>	<b>Lieu de prélèvement</b>	<b>But de l'examen</b>	<b>Particularités du prélèvement</b>
.....	Endocol <input type="checkbox"/>	Dépistage <input type="checkbox"/>	Etallements <input type="checkbox"/>
	Exocol <input type="checkbox"/>	Contrôle <input type="checkbox"/>	(nbre de lames).....
	Vagin <input type="checkbox"/>	Diagnostic <input type="checkbox"/>	Milieu liquide <input type="checkbox"/>
	Endomètre <input type="checkbox"/>		
			<i>4. La technique de prélèvement</i>
Le cabinet est ouvert du lundi au vendredi, de 8 h à 18 h 30 et le samedi de 8 h à 13 h.			

### 3.1.3 Exemples de comptes-rendus

Le compte-rendu doit comporter quatre points importants

1. l'identité de la patiente
2. celle des médecins concernés
3. le rappel des renseignements du préleveur et de la particularité du prélèvement
4. le résultat :
  - . la description
  - . la conclusion résumant les points les plus importants
    - o validité de l'examen
    - o le diagnostic cytologique
    - o la conduite à tenir

#### Exemple de résultat : cytologie positive (haut grade)

Examen : C2004 01185 du 09/01/2004	DR MAR..... C
Patient : <b>Mme DAR..... N</b>	<i>Identité de la patiente</i>
Njf : SEL..... Date nais : 28/06/1956 Copie à : DR FEN..... J	<i>Identité des médecins demandeurs</i>
Adicap : FCGX0D20 FCGX0E05 FCGX0P10 FCGX0E01 FCGX0E20 FCGX0E31	<i>Catégorie permettant une gestion statistique informative</i>
Transmetteur :	<i>Examen précédent</i>
<b>COMPTE-RENDU</b>	
<b>FROTTIS CERVICO-UTERIN</b>	
<b>Examen antérieur :</b> C2003 21740 du 18-12-2003 Prélèvement cytologique en milieu liquide : irrégularités cytonucléaires avec signification indéterminée (ASC-US).	
<b>Renseignement clinique :</b> aspect macroscopique du col : inflammatoire	
<b>Lieu de prélèvement :</b> Endocol- Exocol	
<b>But de l'examen :</b> Dépistage	
<b>Particularités du prélèvement :</b> <u>Cytologie en couche mince</u> (Une lame examinée)	
<b>Description :</b> La population comporte des cellules intermédiaires ou superficielles. Des boursofflements nucléaires sont accompagnés d'une irrégularité des contours nucléaires. Les noyaux sont hyperchromatiques. Les atypies sont retrouvées au niveau de squames intermédiaires. Des cellules endocervicales possèdent des noyaux réguliers. Le substrat comporte des leucocytes altérés. La flore est polymorphe.	
<b>Conclusion (selon le système Béthesda) :</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Prélèvement satisfaisant.</li><li>- Les atypies cytonucléaires décrites sont de haut grade (au minimum de type CIN 2).</li><li>- Un contrôle colposcopique et une biopsie dirigée sont souhaitables.</li></ul>	

#### FROTTIS CERVICO-UTERIN

**Examen antérieur :** C2003 00810 Prélèvement cytologique du col utérin en milieu liquide : prélèvement inflammatoire en rapport avec un remaniement malpighien comportant des cellules dystrophiques régulières.

**Renseignement clinique :** aspect macroscopique du col normal

*Renseignements communiqués par le préleveur*

**Lieu de prélèvement :** Endocol- Exocol

**But de l'examen :** Dépistage

**Particularités du prélèvement :** Cytologie en couche mince (Une lame examinée)

#### Description :

La population comporte des cellules cytolysées intermédiaires ou superficielles au noyau régulier. Le cytoplasme est faussement éosinophile. Certaines cellules en métaplasie malpighienne possèdent des boursoufflements nucléaires avec irrégularités des contours. Des cellules endocervicales possèdent des noyaux réguliers. Le substrat comporte des leucocytes altérés. La flore comporte du Doderlein (celui-ci est apparemment seul).

#### Conclusion (selon le système Bethesda)

- Prélèvement satisfaisant.
- Prélèvement inflammatoire comportant des irrégularités cytonucléaires de signification indéterminée (ASC-US).
- L'aspect est compatible avec la présence d'un simple remaniement malpighien dans un contexte inflammatoire. Néanmoins, l'ensemble impose des investigations complémentaires (colposcopie, test HPV, contrôle cytologique post-thérapeutique).

*Conclusion du cytologiste avec proposition d'une conduite à tenir*

Exemple de résultat :  
**ASC-US**

Exemple de résultat :  
**Prélèvement non satisfaisant**

#### FROTTIS CERVICO-UTERIN

**Examen antérieur :** C2002 00917 du 17-01-2002 Prélèvement cytologique du col utérin en milieu liquide Frottis normal, absente d'atypie cytonucléaire.

**Lieu de prélèvement :** Endocol- Exocol

**But de l'examen :** Dépistage

**Particularités du prélèvement :** Cytologie en couche mince (Une lame examinée)

*Examen précédent*

*Renseignements communiqués par le préleveur*

#### Description :

La population est hémodiluée, paucicellulaire au noyau régulier. Le cytoplasme est faussement éosinophile. Il n'a pas été retrouvé de cellule endocervicale. Le fond est très hémorragique et comporte quelques leucocytes non altérés. La flore est constituée de Doderlein.

#### Conclusion (selon système Bethesda) :

- Prélèvement non satisfaisant en raison de l'hémodilution et de la paucicellularité.
- Prélèvement inflammatoire très hémorragique.
- Absence d'atypie cytonucléaire.
- Intérêt d'un traitement anti-inflammatoire et d'un contrôle ultérieur.

*Conclusion du cytologiste*

## 3.2 Applications concernant le test HPV

### 3.2.1 La méthode réponse

Il n'existe pas de consensus. Toutefois, l'arrêté du 30 décembre 2003 paru au Journal Officiel du 14 janvier 2004 a modifié l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale. Il est entré en application un mois après sa parution (le 14 février 2004).

\* Cet arrêté précise la **dénomination du typage viral et sa cotation** à savoir :

- « *Papilloma humains (HPV) oncogènes* » ..... et seulement oncogènes
- « *Détection du génome viral (ADN)* ..... B 180 »

\* Il précise également **les indications du test et la formulation du compte-rendu**.

- « *Les indications du test HPV sont limitées à la situation suivante : frottis équivoque de signification indéterminée (ASC-US). La répétition de l'examen (entre 8 et 16 mois) peut se justifier en cas de positivité du premier examen ou dans le cas de surveillance de patients immunodéprimés.* »

- Cet arrêté du 30 décembre 2004 précise la nécessité d'inscrire sur le compte-rendu certains renseignements en rapport avec le test. « *Le compte rendu devra préciser outre le nom de la trousse utilisée, le mode de prélèvement, la description des génotypes recherchés, la valeur seuil de la technique, la localisation du prélèvement, le résultat cytologique (s'il est connu), le traitement chirurgical éventuel, le résultat positif ou négatif du prélèvement testé (présence ou absence d'ADN d'HPV) et si possible les résultats des précédentes analyses.* »

\* Depuis septembre 2009, le test HPV est remboursé dans l'indication ASC-US pour les Cabinets de Pathologie sur la base d'un P 135 (CCAM : ZZQP173). Selon le décret du J.O. paru le 19 septembre 2009, « le test de détection du génome (ADN) des papillomavirus humains oncogènes » est autorisé dans l'indication ASC-US selon les recommandations de bonnes pratiques ANAES 2002.

### 3.2.2 La demande d'examen

Comme pour la cytologie, la demande d'examen d'un test HPV permet d'une part le dialogue préleveur-cytologiste et d'autre part la communication des renseignements indispensables concernant notamment l'identification du prélèvement.

Nous utilisons une demande d'examen de couleur rose pour une meilleure traçabilité au sein du cabinet. Sur cette demande d'examen le préleveur précise :

- Si le test HPV est combiné (simultané) à l'étude cytologique.
- Si le test HPV est secondaire à un frottis précédent. Il conviendra alors d'en préciser le numéro.
- Si le précédent frottis a été effectué en phase liquide. Le résidu du prélèvement cytologique pourra être réutilisé. Un nouveau prélèvement ne sera donc pas utile, le flacon étant déjà au cabinet. Le matériel résiduel du prélèvement en milieu liquide n'est conservé que trois mois. Au delà de cette date, le test HPV ne sera pas possible.

**CABINET DE PATHOLOGIE**  
Dr Christian LELARGE - Dr François LAMARCHE - Dr Caroline GHIGHI  
13 rue Sainte Catherine - 80100 ABEVILLE  
Tél. 03.22.20.77.51 - Fax 03.22.20.77.50 - e-mail : ccm.cabinet@wanadoo.fr

HOSPITALISÉ OU EXTERNE ? Date du prélèvement : .....  
(à préciser pour le relevé annuel des persistances)

IDENTITÉ DU TRANSMETTEUR  
(Prénom - Nom - Adresse)

MÉDECIN DEMANDEUR DUPLICATE MÉDECIN (préciser adresse)

RÉSULTAT URGENT : oui ☐ non ☐ RÉSULTAT ADRESSÉ AU PATIENT : oui ☐ non ☐

IDENTITÉ PATIENT (à remplir en MAJUSCULE s.v.p.)

Nom : ..... Prénom : .....  
Date de naissance : .....  
Adresse : ..... Code Postal : .....

DEPISTAGE CERVICO-UTÉRIN

**TEST COMBINÉ (Frottis + Test HPV)**

- DE DEPISTAGE ☐

- DE CONTRÔLE ☐

**TEST HPV SEUL SUITE A UN FROTIS** ☐

- Merci de nous rappeler le n° de l'examen : .....

- NB : Le matériel résiduel du prélèvement en milieu liquide n'est conservé que 3 mois.

N° d'examen antérieur : .....  
Antécédents : .....  
Date des DPs : .....  
Contraception : .....  
Âge gestationnel : .....  
Ménopausé depuis : .....

Diagnostic colposcopique	Lieu de prélèvement	But de l'examen	Particularités du prélèvement
Endocervix <input type="checkbox"/>	Endocervix <input type="checkbox"/>	Depistage <input type="checkbox"/>	Examen <input type="checkbox"/>
Exocervix <input type="checkbox"/>	Exocervix <input type="checkbox"/>	Contrôle <input type="checkbox"/>	(hors de l'anneau)
Vagin <input type="checkbox"/>	Vagin <input type="checkbox"/>	Diagnostic <input type="checkbox"/>	Milieu liquide <input type="checkbox"/>
Endométrium <input type="checkbox"/>	Endométrium <input type="checkbox"/>		

Le cabinet est ouvert du lundi au vendredi, de 9 h à 18 h 30 et le samedi de 9 h à 13 h.

### 3.2.3 Exemples de comptes-rendus

- Seule la recherche des HPV oncogènes est effectuée.
- Le seuil de positivité est fixé à 1 pg/ml d'ADN HPV. Ce seuil est exprimé en unité RLU (Relative Light Unit). Une intensité RLU > 1 est considérée comme positive, < 1 est considérée comme négative. La charge virale est le rapport de l'intensité RLU / le seuil de positivité.

**RECHERCHE D'ADN DES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS ONCOGENES  
PAR HYBRIDATION MOLECULAIRE** (TECHNIQUE HYBRID CAPTURE 2 de Digene)  
SUR CYTOLOGIE CERVICALE (PRELEVEMENT EN MILIEU LIQUIDE)

Sondes HPV testées: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

**RECHERCHE POSITIVE**

La charge virale est évaluée à : 1.21  
(seuil de positivité égal à 1)

Exemple de résultat :  
**Test HPV positif**

Test HPV oncogènes de seconde intention

**RECHERCHE D'ADN DES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS GENITAUX ONCOGENES  
PAR HYBRIDATION MOLECULAIRE** (TECHNIQUE HYBRID CAPTURE 2 de Digene)  
SUR CYTOLOGIE CERVICALE (PRELEVEMENT EN MILIEU LIQUIDE)

Sondes HPV testées: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

Examen associé au frottis n° C2004 00035 : ASC-US

**RECHERCHE NEGATIVE**

La charge virale est évaluée à : 0.23  
(seuil de positivité égal à 1)

Exemple de résultat :  
**Test HPV négatif**

Test HPV oncogènes combiné à un examen cytologique simultané de contrôle

**RECHERCHE D'ADN DES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS GENITAUX ONCOGENES  
PAR HYBRIDATION MOLECULAIRE** (TECHNIQUE HYBRID CAPTURE 2 de Digene)  
SUR CYTOLOGIE CERVICALE (PRELEVEMENT EN MILIEU LIQUIDE)

Sondes HPV testées: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

Examen associé au frottis n° C2004 00076 : Examen cytologique normal

**RECHERCHE NON REALISABLE** (matériel insuffisant).  
Prélèvement à refaire

Exemple de résultat :  
**Test HPV non réalisable**

### **3.3. LE SUIVI DES ANOMALIES DE LA CYTOLOGIE ET DU TEST HPV**

*L'ANAES (en 1998 actualisée en 2002) recommande un suivi clinique et un traitement correct des pathologies identifiées par le frottis.*

Nous proposons ci-joint une aide au suivi des lésions cytologiques et des infections HPVonc récemment dépistées.

#### **3.3.1. Le relevé trimestriel**

\* Le relevé est orienté sur les anomalies cytologiques et sur les résultats du test HPV oncogènes (HPVonc).

\* Ce relevé trimestriel classe en sept rubriques différentes les résultats "anormaux" :

*Les cinq premières rubriques concernent des examens cytologiques avec ou sans la présence d'HPVonc. La sixième rubrique concerne les examens où la recherche d'HPVonc est impossible (en raison de la pauvreté du matériel). La septième rubrique concerne les résultats HPVonc positifs mais sans anomalies cytologiques du noyau.*

A) examens cytologiques évoquant une **lésion intra-épithéliale de haut grade (LIEHG), carcinome invasif**

B) examens cytologiques évoquant une **lésion intra-épithéliale de bas grade (LIEBG),**

C) examens cytologiques mettant en évidence des **irrégularités nucléaires sans argument suffisant pour évoquer une lésion néoplasique,**

D) examens cytologiques **non satisfaisants,**

E) examens cytologiques **satisfaisants mais sans cellules endocervicales,**

F) examens où **le test HPV n'a pu être effectué** en raison de la pauvreté en cellules du matériel à étudier,

G) examens associant **la présence d'HPVonc positifs sans anomalies cytologiques.**

\* Pour ces différentes rubriques la conduite à tenir (CAT) est différente. La CAT est rappelée dans le texte explicatif qui suit (phrases soulignées).

## EXPLICATION DU RELEVÉ DES ANOMALIES CYTOLOGIQUES DU COL UTERIN

(en accord avec le système Bethesda 2001 et L'ANAES 2002)

**A – Examens cytologiques évoquant une lésion intra-épithéliale de haut grade (LIEHG), voire un carcinome invasif.**

- L'ANAES recommande devant un tel résultat un examen colposcopique d'emblée et immédiat afin d'orienter les biopsies pour confirmation histologique.

\*Ces lésions peuvent être :

- associées ou non à une Virose à PapillomaVirus (Human PapillomaVirus : HPV)
- de type **dysplasie moyenne** (DM) = CIN 2 / de type **dysplasie sévère** (DS) **ou carcinome in situ** (CIS) = CIN 3
- de type **carcinome invasif** (CI)

**B – Examens cytologiques évoquant une lésion intra-épithéliale de bas grade (LIEBG).**

*L'ANAES recommande devant ce résultat soit un examen colposcopique d'emblée, soit un contrôle cytologique quatre à six mois plus tard.*

- En pratique, beaucoup préfèrent une colposcopie d'emblée avec une biopsie afin de confirmer la lésion BG sans ignorer une lésion plus grave. Une fois la lésion BG confirmée, la prise en charge est la surveillance rapprochée. En effet, la lésion disparaît le plus souvent dans l'année. Si la lésion persiste (au delà de 18 mois pour l'ANAES), il faudra envisager sa destruction.
- Devant une BG, le typage viral HPVonc tend à être proposé.

\*Ces lésions peuvent être en rapport avec :

- une **virose** (HPV) **simple**
- et/ou une **dysplasie légère** (DL) = CIN 1

**C - Examens cytologiques mettant en évidence des irrégularités des noyaux sans argument suffisant pour évoquer une lésion néoplasique.**

*\*Ce type de résultat nécessite un contrôle rapproché.*

\*Nous séparons dans ce relevé les anomalies vraisemblablement secondaires à une étiologie (C1) de celles d'étiologie indéterminée (C2). Cette distinction ne figure ni dans le système Bethesda, ni dans l'ANAES. Elle permet en pratique de signaler toute anomalie même la plus discrète.

**C1 - Les anomalies équivoques secondaires à une étiologie suspectée** sont celles en rapport avec la cytolyse au sein du mucus cervical ou celles en rapport avec l'inflammation, la régénération épithéliale, l'atrophie, la dystrophie...

- Nous conseillons un contrôle cytologique 3 à 6 mois après traitement de l'étiologie.

**C2 – Les anomalies équivoques d'étiologie indéterminée** sont selon le système Bethesda 2001 :

-soit d'origine *malpighienne* (Atypical Squamous Cells) :

- . ASC-US atypie de cellules malpighiennes de signification indéterminée
- . ASC-H atypie de cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une LIEHG

-soit d'origine *glandulaire* (Atypical Glandular Cells : AGC).

*L'ANAES 2002 conseille devant :*

- . *des anomalies de type ASC-US soit une colposcopie, soit un frottis de contrôle 6 mois plus tard, soit une recherche des HPV oncogènes.*
- . *des anomalies de type ASC-H ou AGC une colposcopie d'emblée.*

- En pratique, la colposcopie est effectuée avec une biopsie si besoin. Le test HPVonc est conseillé en complément de la colposcopie pour le triage des lésions équivoques notamment les ASC-US. Si le test HPVonc est positif : colposcopie. Si le test HPVonc est négatif : rassurer la patiente.

**\*5 à 10 %** des ASC-US et **40 %** des ASC-H correspondent à une lésion histologique de type CIN2, CIN3 plus rarement à un carcinome invasif.

**D – Examens cytologiques non satisfaisants :**

*L'ANAES conseille un contrôle rapproché après traitement si besoin.*

- En pratique, nous conseillons un contrôle rapproché au delà d'un mois (1-3 mois). Le plus souvent les raisons ayant entraîné un prélèvement non satisfaisant ne sont pas réglées avant un mois.

*\*L'examen est non valable, non significatif pour plusieurs raisons (ces raisons peuvent être associées). Le prélèvement est : **soit** acellulaire ou paucicellulaire, **soit** trop hémorragique, **soit** trop inflammatoire, **soit** ininterprétable en raison d'importants problèmes de fixation, hormonaux (atrophie), ...*

**E – Examens cytologiques satisfaisants mais sans cellules endocervicales.**

- L'ANAES demande au cytologiste de signaler l'absence de cellules endocervicales mais laisse au clinicien le soin de reprélèver s'il le juge nécessaire.

**F – Examens pour lequel le test HPV oncogènes (HPVonc) n'a pu être effectué en raison de la pauvreté en cellules du matériel recueilli.**

*L'ANAES n'a pas émis de recommandations. Il n'existe pas encore de consensus national sur la pratique du test HPV.*

- Nous conseillons de refaire le prélèvement dès que possible.

**G – Examens avec test HPVonc positif sans anomalie cytologique des noyaux.**

*L'ANAES n'a pas émis de recommandations.*

- Nous conseillons une surveillance rapprochée des femmes infectées par l'un des HPVonc sans lésion. Les examens rapprochés seront cyto-typage HPV-colpo-biopsiques.

. Le test combiné sera à 6 mois - 1 an :

- Si le résultat du contrôle est : cyto négatif, HPVonc négatif, la patiente est guérie de son infection.
- Si le résultat du contrôle demeure : cyto négatif, HPVonc positif. Il y a persistance de l'infection. Les femmes chroniquement infectées HPVonc sont celles qui présentent un risque augmenté de voir apparaître une lésion précancéreuse ou un cancer. Nous conseillons alors une colposcopie. La biopsie sera colpoguidée si besoin (TAG, ...).

**NB : Commentaires sur le descriptif**

**NB1 Pour les lésions atypiques de haut grade et de bas grade (paragraphe A et B) :**

*\*Certaines anomalies sont évidentes et présentent une forte probabilité d'être en rapport avec une lésion intra-épithéliale. La conclusion abrégée soulignera la forte probabilité de cette lésion.*

*\*D'autres anomalies sont moins évidentes et ne permettent pas d'être totalement affirmatif sur l'existence d'une lésion intra-épithéliale. La conclusion abrégée est alors à prendre au sens large sans affirmation de l'existence d'une lésion véritable. Elle précisera alors la possibilité d'une lésion intra-épithéliale : sans certitude toutefois.*

*Seul l'examen colposcopique et histologique d'une part et les contrôles cytologiques ultérieurs d'autre part permettront d'affirmer ou d'infirmer l'existence d'une lésion.*

- NB2**
- La recherche du Papilloma Virus peut être effectué sur matériel résiduel (Test Hybrid Capture® 2) ou sur brosse spécifique Digène.
  - Seule la recherche d'HPV oncogènes est effectuée par le cabinet. La recherche des HPV non oncogènes n'est pas indispensable.
  - La positivité du test HPV correspond à une intensité RLU > 1 pg/ml. La négativité correspond à un résultat <1 pg/ml. La charge virale et le rapport intensité RLU/seuil de positivité.
  - Les résultats du test HPVonc positifs ou négatifs sont insérés dans les cinq rubriques des anomalies cytologiques. Quand le test HPV est positif depuis plus de 6 mois, la persistance est signalée en précisant le nombre de mois de persistance.
- L'ANAES recommande en cas de lésion BG persistante (>à 18 mois) un traitement local par exérèse (conisation) ou par destruction (laser).*

# RELEVÉ TRIMESTRIEL DES ANOMALIES CYTOLOGIQUES DU COL UTERIN ET DES RESULTATS DU TEST HPV

Période du 01/01/2004 au 31/03/2004

DOCTEUR CUV..... F

## A - Anomalies évoquant une lésion intra-épithéliale de haut grade (LIEHG), voire un carcinome invasif (CI).

Identité patient	Née le	Examen	Prélevé le	Répondu le	Résultats	Persistance Récurrence en mois
Mme CRE..... S	25-09-1950	C2004 00095	03-01-2004	10-01-2004	Cyto : Possibilité de LIEHG (sans certitude)	
Mme FOR..... S	25-07-1960	C2004 00186	20-01-2004	07-02-2004	Cyto : Forte probabilité de LIEHG Test HPVonc : recherche positive (charge virale 354)	
Mme WAT..... N	24-06-1959	C2004 00284	27-01-2004	03-02-2004	Cyto : Forte probabilité de carcinome invasif (avec signe indirect d'invasion)	
Mme LIO..... T	18-02-1959	C2004 02053	27-02-2004	10-02-2004	Cyto : Forte probabilité de LIEHG Test HPVonc : impossible (matériel insuffisant)	

## B - Anomalies évoquant une lésion intra-épithéliale de bas grade (LIEBG).

Identité patient	Née le	Examen	Prélevé le	Répondu le	Résultats	Persistance Récurrence en mois
Mme GRE..... G	04-02-1959	C2004 00938	20-01-2004	26-01-2004	Cyto : Possibilité de LIEBG (sans certitude)	
Mme MOP..... R	23-02-1977	C2004 01534	21-02-2004	07-02-2004	Cyto : Forte probabilité de LIEBG Test HPVonc : recherche positive (charge virale 67)	
Mme COR..... M	05-06-1978	C2004 02416	24-03-2004	05-04-2004	Cyto : Possibilité de LIEBG (sans certitude) Test HPVonc : recherche négative (charge virale 0,32)	
Mme DUP..... A	11-05-1963	C2004 03200	31-03-2004	06-04-2004	Cyto : Possibilité de LIEBG (sans certitude)	
Mme LEL..... M	07-11-1972	C2004 03729	31-03-2004	08-04-2004	Cyto : Forte probabilité de LIEBG Test HPVonc : recherche positive (charge virale 322)	
Examen antérieur		C2002 11324	18-07-2002		Prélèvement cytologique normal (NIL/M) Test HPVonc : recherche positif (charge virale 150)	20

**C - Examens cytologiques mettant en évidence des irrégularités des noyaux sans argument suffisant pour évoquer une lésion néoplasique.**

Identité patient	Née le	Examen	Prélevé le	Répondu le	Résultats	<i>Persistance Récurrence en mois</i>
Mme DUP..... C	10-12-1960	C2004 01940	06-02-2004		Cyto : Anomalies pouvant être secondaires à l'inflammation et à la régénération	
Mme LEV..... S	12-02-1962	C2004 02669	26-03-2004		Cyto : ASC-H : atypie malpighienne ne permettant pas d'exclure une LIEHG Test HPVonc : recherche positive (charge virale 144)	
Mme LOU..... A	15-01-1966	C2004 02792	27-03-2004		Cyto : Anomalies pouvant être secondaires à l'inflammation	
Mme BEN..... P	14-11-1964	C2004 02794	27-03-2004		Cyto : ASC-US : irrégularité nucléaire malpighienne de signification indéterminée Test HPVonc : recherche positive (charge virale 237)	
Mme HUE..... J	12-10-1959	C2004 02810	30-03-2004		Cyto : AGC : irrégularité nucléaire glandulaire de signification indéterminée Test HPVonc : recherche négative (charge virale 0,44)	

**D – Prélèvements cytologiques non satisfaisants.**

Identité patient	Née le	Examen	Prélevé le	Répondu le	Résultats	<i>Persistance Récurrence en mois</i>
Mme DUB..... M	10-04-1947	C2004 00008	04-01-2004		Cyto : Prélèvement non satisfaisant car acellulaire ou hypocellulaire	
Mme GAR..... F	02-01-1949	C2004 00019	06-02-2004		Cyto : Prélèvement non satisfaisant en raison de problème de fixation	
Mme MON..... S	12-08-1964	C2004 00209	19-03-2004		Cyto : Prélèvement non satisfaisant en raison de l'inflammation et de l'hémorragie	

**E - Prélèvements cytologiques satisfaisants mais sans cellules endocervicales.**

Identité patient	Née le	Examen	Prélevé le	Répondu le	Résultats	<i>Persistance Récurrence en mois</i>
Mme BOY..... S	23-02-1963	C2004 00681	02-02-2004		Cyto : Satisfaisant mais sans cellule endocervicale	
Mme QUE..... L	28-09-1947	C2004 00952	16-02-2004		Cyto : Satisfaisant mais sans cellule endocervicale	

**F – Examens où le test HPV n'a pas pu être effectué en raison de la pauvreté du matériel à étudier.**

Identité patient	Née le	Examen	Prélevé le	Répondu le	Résultats	<i>Persistance Récurrence en mois</i>
Mme CHA..... C	24-02-1973	C2004 00725	07-02-2004		Cyto : Prélèvement cytologique normal Test HPVonc : impossible (matériel résiduel insuffisant)	
Mme DRO..... E	27-07-1965	C2004 01733	10-03-2004		Cyto : Pas d'examen cytologique Test HPVonc : impossible (matériel recueilli insuffisant)	

**G – Examens HPV oncogènes positifs sans anomalie cytologique.**

Identité patient	Née le	Examen	Prélevé le	Répondu le	Résultats	Persistance Récurrence en mois
Mme DEL..... A	20-02-1961	C2004 00521	27-01-2004		Cyto : Prélèvement cytologique normal (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 177)	
Mme DEM..... M	21-09-1970	C2004 01708	25-02-2004		Cyto : Prélèvement cytologique inflammatoire (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 432)	
Mme LEL..... M	02-07-1965	C2004 08720	17-03-2004		Cyto : Prélèvement cytologique normal (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 157)	
<i>Examen antérieur</i>		<i>C2001 00732</i>	<i>07-01-2002</i>		<i>Cyto : Prélèvement cytologique normal (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 210)</i>	<b>26</b>
Mme ELM..... B	18-05-1972	C2004 08821	24-04-2004		Cyto : Remaniement malpighien (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 2,51)	
Mme TRE..... S	11-08-1975	C2004 08904	07-05-2004		Cyto : Prélèvement inflammatoire avec Gardnerella vaginalis (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 73,2)	
			08-08-2004		Cyto : Remaniement malpighien avec dystrophie (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 124)	
			05-09-2004		Cyto : Prélèvement inflammatoire évoquant du Trichomonas vaginalis (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 65,3)	
<i>Examen antérieur</i>		<i>C2001 00732</i>	<i>03-10-2004</i>		<i>Cyto : Prélèvement inflammatoire (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 73,79)</i>	<b>19</b>
			<i>09-03-2003</i>		<i>Cyto : Prélèvement inflammatoire. Test HPVonc : recherche positive (charge virale 27,3)</i>	

### **3.3.2 Le relevé annuel**

L'ANAES actualisé en 2002 confirme la nécessité de mettre en œuvre une démarche d'assurance qualité dans les structures de cytopathologie. Le bilan annuel permet une évaluation des pratiques.

L'ANAES conseille une conduite à tenir en cas de persistance des lésions.

#### **3.3.2.1. Le suivi annuel des anomalies persistantes et récurrentes**

Le suivi annuel permet une sélection des patientes présentant une lésion persistante ou récurrente (cytologique et/ou une infection HPVonc). Ces patientes nécessitent une prise en charge spécifique.

La persistance d'une anomalie est signalée quand cette anomalie est retrouvée au delà de 6 mois.

La récurrence d'une anomalie correspond à la réapparition de cette anomalie après sa disparition momentanée.

L'ANAES conseille une prise en charge des BG au delà de 18 mois. Elle ne précise pas la CAT pour les autres persistances.

Nous signalons la persistance et la récurrence des anomalies par le nombre de mois dans la marge de droite.

L'examen le plus récent est rappelé en premier dans l'une des sept rubriques diagnostiques déjà utilisées dans le relevé trimestriel. Les examens antérieurs sont mentionnés en italique en dessous du plus récent.

#### **3.3.2.2. La prévalence annuelle (les diagrammes de référence)**

La démarche qualité passe par une gestion statistique des résultats du dépistage cytologique et du test HPV. Ces résultats doivent être comparés à des références.

Le diagramme **A** concerne la référence sur les résultats cytologiques,

Les diagrammes **B1 et B2** concernent la prévalence de l'infection HPVonc,

Les diagrammes **C1 et C2** concernent la répartition cytologiques des femmes HPVonc positives.

### 3.3.2.2. Le relevé annuel des anomalies persistantes et récurrentes

Période du 01/01/2004 au 31/12/2004

DR CUV..... F

#### A - Anomalies évoquant une lésion intra-épithéliale de haut grade (LIEHG), voire un carcinome invasif (CI).

Identité patient	Née le	Examen	Prélevé le	Répondu le	Résultats	Persistence Récurrence en mois
Mme LIO..... N	15-04-1954	C2004 01789	17-12-2004		Cyto : Forte probabilité de LIEHG Test HPVonc : recherche positive (charge virale 354)	25
Examen antérieur		A2002 11328	08-11-2002		Cyto : Lésion de haut grade de type CIN III. Exérèse non in sano.	

#### B - Anomalies évoquant une lésion intra-épithéliale de bas grade (LIEBG).

Identité patient	Née le	Examen	Prélevé le	Répondu le	Résultats	Persistence Récurrence en mois
Mme PET..... L	20-02-1969	C2004 01256	05-11-2004		Cyto : Forte probabilité de LIEBG Test HPVonc : recherche positive (charge virale 67)	18
Examen antérieur		C2002 01406	18-11-2002		Cyto : Forte probabilité de LIEBG Test HPVonc : recherche positive (charge virale 240)	

#### C - Examens cytologiques mettant en évidence des irrégularités des noyaux sans argument suffisant pour évoquer une lésion néoplasique.

Identité patient	Née le	Examen	Prélevé le	Répondu le	Résultats	Persistence Récurrence en mois

#### D – Prélèvements cytologiques non satisfaisants.

Identité patient	Née le	Examen	Prélevé le	Répondu le	Résultats	Persistence Récurrence en mois

## E - Prélèvements cytologiques satisfaisants mais sans cellules endocervicales.

Identité patient	Née le	Examen	Prélevé le	Répondu le	Résultats	<i>Persistance Récurrence en mois</i>

## F – Examens où le test HPV n’a pas pu être effectué en raison de la pauvreté du matériel à étudier.

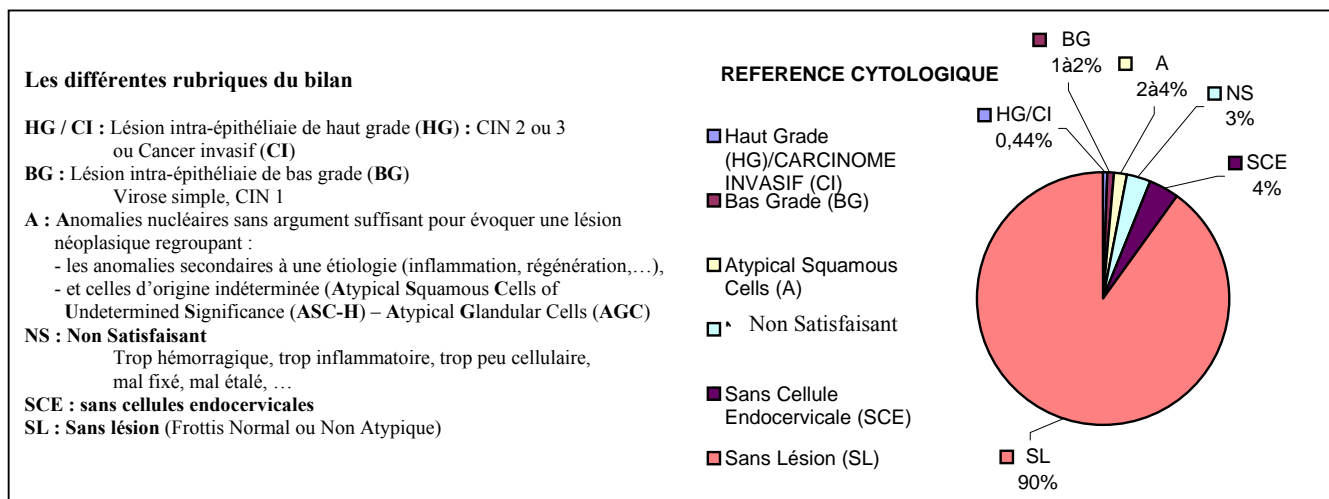
Identité patient	Née le	Examen	Prélevé le	Répondu le	Résultats	<i>Persistance Récurrence en mois</i>

## G – Examens HPV oncogènes positifs sans anomalie cytologique.

Identité patient	Née le	Examen	Prélevé le	Répondu le	Résultats	<i>Persistance Récurrence en mois</i>
Mme DUB..... S  Examen antérieur	05-10-1974	C2004 01069  C2002 01461	27-09-2004  08-12-2002		Cyto : Prélèvement cytologique normal (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 177)  Cyto : Prélèvement cytologique inflammatoire (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 432)	<b>21</b>
Mme PAC..... A  Examen antérieur	20-12-1984	C2004 01160  C2004 01312	30-09-2004  18-01-2004		Cyto : Prélèvement cytologique normal (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 251)  Cyto : Prélèvement cytologique inflammatoire (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 302)	<b>8</b>
Mme COU..... N  Examen antérieur	12-09-1962	C2004 01239  C2004 01486	17-10-2004  09-01-2004		Cyto : Prélèvement cytologique inflammatoire. Test HPVonc : recherche positive (charge virale 323)  Cyto : Prélèvement cytologique normale (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 113)	<b>9</b>
Mme JES..... I  Examen antérieur	07-02-1976	C2004 01278  C2003 01502	06-12-2004  08-03-2003		Cyto : Prélèvement cytologique en faveur d'un remaniement malpighien. Test HPVonc : recherche positive (charge virale 165)  Cyto : Prélèvement cytologique en rapport avec un remaniement malpighien (NIL/M) Test HPVonc : recherche positive (charge virale 241)	<b>11</b>
Mme MOU..... V  Examen antérieur	17-10-1980	C2004 01300  C2002	12-12-2004			

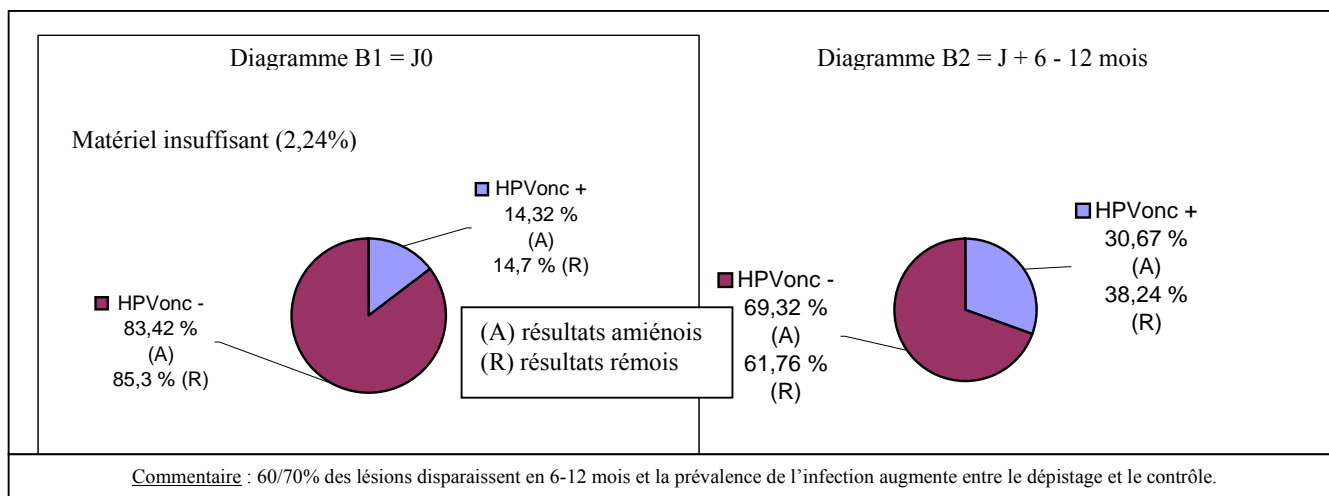
# LES DIAGRAMMES DE REFERENCE

**Diagramme A :**référence sur les résultats cytologiques

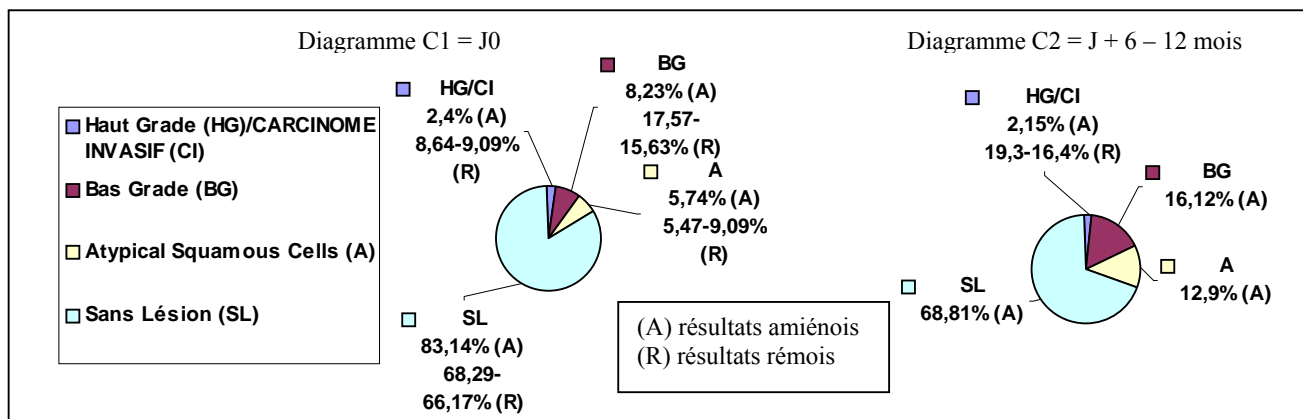


**Résultats Amiénois** sur 3832 frottis :HG : 14 cas (0,36%), CI : 1 cas (0,02%), BG : 87 cas (2,27%), ASCUS : 91 cas (2,32%), SL : 3639 cas (95,03%)

**Diagramme B1 et B2** sur prévalence de l'infection HPVonc



**Diagramme C1 et C2** sur la répartition cytologique des femmes HPVonc positives



### 3.4 NOS CONSEILS ET CONDUITE A TENIR (CAT) SUR LE DEPISTAGE PRIMAIRE

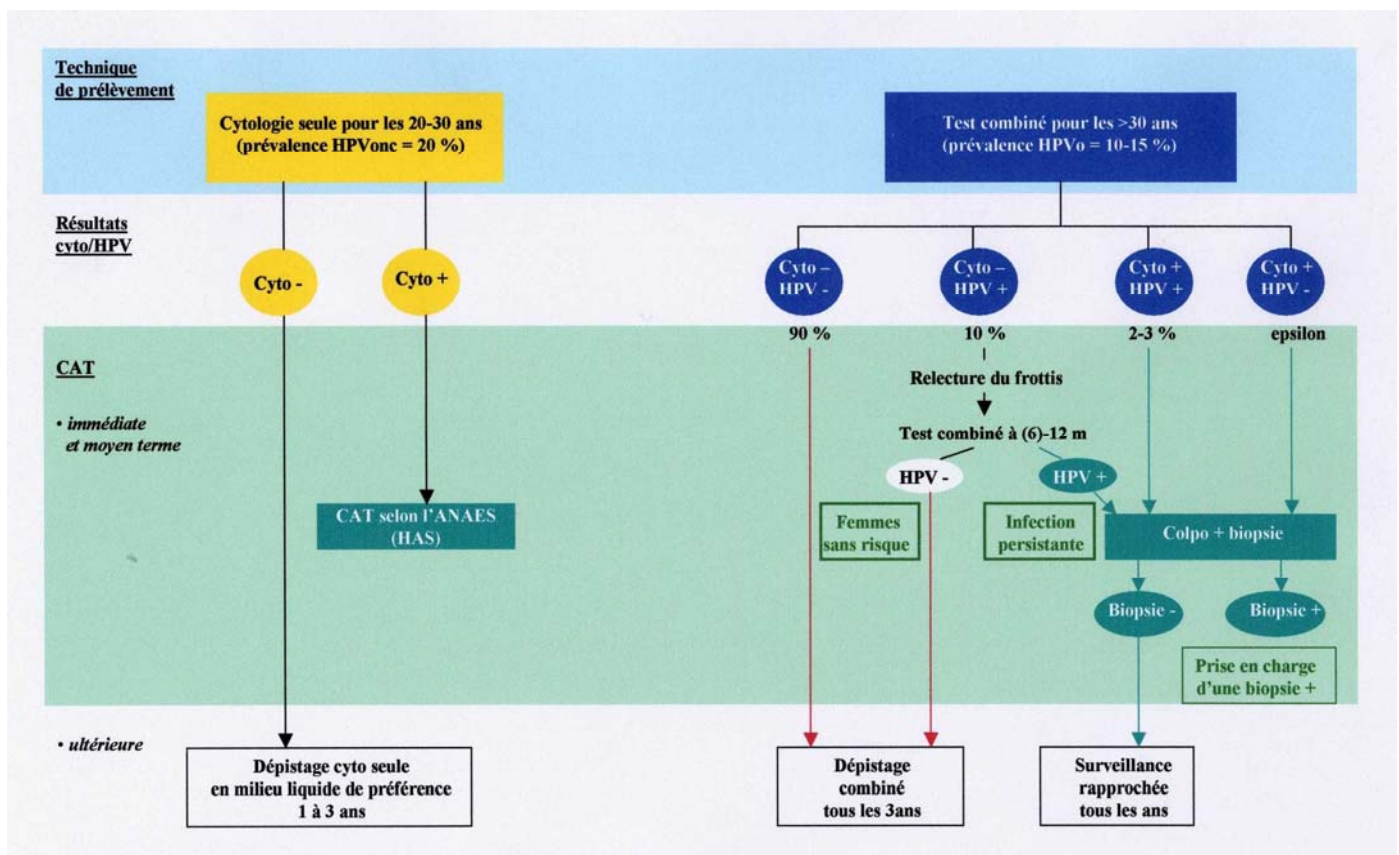
\* Faut il réserver le dépistage combiné aux femmes de plus 30 ans et celui cytologique seul au moins de 30 ans ?

Le dépistage **combiné** (cytologie + test HPVonc) pour les plus de 30 ans et **cytologique seul** pour les femmes de moins de 30 ans est restrictif dans le cadre d'un dépistage primaire. S'il est vrai que le cancer invasif est rare chez ces jeunes femmes, 45% des lésions de haut grade sont néanmoins retrouvées dans cette population. Par ailleurs le but du dépistage est quand même de détecter les lésions de haut grade avant qu'elle ne deviennent invasives.

Cette remarque faite, nous proposons ci-dessous des conseils sur les 2 stratégies de dépistage

- d'une part part le dépistage combiné surtout pour les femmes au dessus de 30 ans.
- d'autre part le dépistage cytologique seul (sans test HPV) pour celles en dessous de 30 ans

\* Le dépistage combiné aboutit à 4 types de résultats :



**3.5    INFORMATIONS DESTINEES AUX PATIENTES SUR  
L'INTERET DU TEST HPV COMBINE AU FROTTIS  
DANS LE DEPISTAGE DU CANCER DU COL UTERIN**

## INFORMATIONS AUX PATIENTES

Madame, Mademoiselle,

Veuillez trouver ci-dessous les réponses aux questions concernant l'intérêt du test HPV.

### - Quel est le bilan de 50 ans de dépistage par le frottis ?

80 à 85 % des anomalies cytologiques pouvant évoluer vers un cancer du col utérin sont dépistées par le frottis. Dans 15 à 20 % des cas, cet examen ne permet pas le diagnostic de ces lésions précancéreuses.

### - Qu'est ce que l'infection HPV ?

Nous savons que les virus HPV (Human PapillomaVirus) sont responsables du cancer du col de l'utérus dans presque 100 % des cas. Ces virus sont dits HPV oncogènes (HPVonc).

L'infection du col de l'utérus par les HPVonc est fréquente en France. On estime que 15% de femmes sont concernées (soit 2 millions en France !). Beaucoup de femmes infectées par les HPVonc guériront spontanément de leur infection (en 6 mois à un an en moyenne).

Les femmes porteuses de l'un des HPVonc depuis plus de 1 à 2 ans sont susceptibles de développer un cancer du col de l'utérus. Elles devront donc être surveillées plus spécifiquement.

### - Comment découvrir l'infection HPV onc ?

Le test HPV est effectué sur les cellules du col de l'utérus prélevées lors du frottis.

### - Pourquoi le test HPV combiné au frottis ?

Le test HPV apporte un complément au dépistage classique par le frottis seul.

Le test HPV permet de découvrir les infections HPV avant même l'apparition des anomalies du frottis. Ce test permet de dépister les lésions non vues par le frottis (15 à 20 % des cas).

### - En résumé, le test combiné permet :

- le dépistage des lésions précancéreuses avec une sensibilité de quasiment 100%.
- un espacement du prochain dépistage combiné (à 3 ans).
- le dépistage des femmes infectées par l'un des virus HPVonc puis leur suivi rapproché.

### - Pour tout renseignement complémentaire, veuillez

- Nous contacter : **Cabinet de Pathologie** 13 rue Ste Catherine 80100 ABBEVILLE

- Tél. : 03 22 20 77 55 / Fax : 03 22 20 77 50 /

- E-mail : [scm.capat@wanadoo.fr](mailto:scm.capat@wanadoo.fr)

- Ou contacter : **- European Women for HPV Testing**

- BO Box 62 1040 Bruxelles 4 – Belgium

- Tél. +32 2 743 66 25 E-mail : [womenforhpvtesting@hotmail.com](mailto:womenforhpvtesting@hotmail.com)

- **ECCE** (European Consortium for Cervical Cancer Education)

Site internet : [www.eccce-cervical-cancer.org](http://www.eccce-cervical-cancer.org)

European Cervical Cancer Association - Le Cat Sud – Bâtiment B - 68 cours Albert Thomas 69008 LYON – France

Tél +33 (0) 4 7876 5588 Fax +33 (0) 4 7876 5597 E-mail : [info@eccce.org](mailto:info@eccce.org)

## **4. ANNEXES**

4.1 GLOSSAIRE

4.2 REFERENCES EN RAPPORT AVEC LE FROTTIS

4.3 REFERENCES EN RAPPORT AVEC LE TEST HPV

4.4 ADRESSES ET SITES INTERNET

## 4.1 GLOSSAIRE

**Incidence** : pourcentage de personnes nouvellement atteintes d'une maladie dans une population donnée, pendant une période donnée. En l'absence de précision, le mot incidence est utilisé pour « incidence annuelle ».

**Prévalence** : pourcentage de personnes présentant un résultat ou une maladie dans une population donnée, à un moment donné.

**Risque relatif** : [ou ratio de risque ou rapport de risque (RR)] rapport entre l'incidence chez les exposés sur l'incidence chez les non exposés.  $RR = I_e / I_{ne}$ . Les risques  $I_e$  et  $I_{ne}$  étant les valeurs comprises entre 0 et 1, RR est un nombre sans unité compris entre 0 et 1. Plus RR est éloigné de 1, plus l'association entre la survenue de la maladie et la présence du facteur est forte.

Il est décrit avec un intervalle de confiance : les études ne pouvant être réalisés sur la totalité de la population exposée au risque, elles sont effectuées sur un échantillon représentatif. Le RR est une variable aléatoire qui subit des fluctuations d'échantillonnage. L'intervalle de confiance à 95% : borne inférieure et supérieure entre lesquelles la probabilité de se trouver le RR est de 95%.

**Sensibilité** : probabilité qu'un patient ayant un résultat positif à un test diagnostique soit atteint de la maladie détectée par le test.

**Spécificité** : probabilité qu'un patient indemne de la maladie ne soit pas considéré comme malade par le test, c'est-à-dire que son test soit bien négatif.

**Valeur prédictive positive (VPP)** : probabilité pour que le patient soit réellement atteint de la maladie si le résultat du test est positif.

**Valeur prédictive négative (VPN)** : probabilité pour que le patient soit réellement indemne de la maladie si le résultat du test est négatif.

Application de ces définitions au dépistage du cancer du col

	Lésion CIN 2/3		
	Présente	absente	
Test HPV positif	Vrai positif (a)	Faux positif (b)	a + b
Test HPV négatif	Faux négatif (c)	Vrai négatif (d)	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

- Sensibilité  $Se = a / a + c$ .
- Spécificité  $Sp = d / b + d$ .
- $VPP = a / a + b$ .
- $VPN = d / c + d$ .

La sensibilité et la spécificité dépendent de la qualité du test. La définition d'une valeur seuil pour un test résulte du compromis entre sensibilité et spécificité du test.

Les valeurs prédictives d'un test dépendent également du contexte clinique, du résultat positif ou négatif du test, donc des caractéristiques intrinsèques du test (sensibilité et spécificité).

- Plus le test est sensible, meilleure est la VPN (le clinicien est d'autant plus sûr que son patient avec un test négatif est indemne de la maladie).

- Plus le test est spécifique, meilleure est la VPP (le clinicien est d'autant plus sûr que son patient avec un test positif a bien la maladie recherchée).

Les valeurs prédictives dépendent de la prévalence de la maladie ou de la probabilité prétest qui, dans le cadre d'un test de dépistage, est donnée par la formule qui découle du théorème de Bayes :

$$VPP = (Se \times \text{prévalence}) / [(Se \times \text{prévalence}) + ((1 - \text{prévalence}) \times (1 - Sp))]$$

## 4.2 REFERENCES EN RAPPORT AVEC LE FROTTIS

- A) F.BOMAN, A.PETITJEAN Proposition de méthode de réponse des frottis cervico-utérins. *Ann Pathol* 2000 ; 20 n°4 : 390-395
- B) ADICAP Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et Anatomie Pathologique : thesaurus de la codification ADICAP. Version 4-99/3. Internet : ADICAP <http://www.adicap.asso.fr/>
- C) The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses : developed and approved at the National Cancer Institute Workshop in Bethesda, Maryland, December 12-13, 1988. *Hum Pathol* 1990 ; 21 : 704-8
- D) The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses : revised after the second National Cancer Institute Workshop, April 29-30, 1991 *Acta Cytol* 1993 ; 37 : 115-24
- E) KURMAN RJ, SOLOMON D. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. New York : Springer-Verlag, 1994
- F) Recommandations pour la pratique clinique - Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé (ANAES). Paris ANAES, 1998
- G) Présentation des recommandations pour la pratique clinique de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé (ANAES). *Ann Pathol* 1999 ; 19 : 55-6
- H) Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. *Ann Pathol* 1999 ; 19 : 57 - 75
- I) Recommandations de Bonnes Pratiques en Anatomie et Cytologie Pathologiques. Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques (AFAQP) - Commission n°4 : organisation et fonctionnement des structures d'ACP. *Ann Pathol* 1998 ; 18 : 227- 36
- J) Recommandations pour l'évaluation de qualité interne des frottis de dépistage du cancer du col utérin en France dans les structures d'Anatomie et Cytologie Pathologiques. Association Française pour l'Assurance de Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques (AFAQP) - Commission Frottis du col utérin. *Ann Pathol* 1998 ; 18 : 221-6
- K) Cytopathologie gynécologique en milieu liquide. Sous l'égide de la Société Française de Cytologie Clinique. Coord. Béatrix Cochand-Priollet, Monique Fabre. Série : Le Pathologiste. Collection dirigée par Jacques Diebold

## 4.3 REFERENCES EN RAPPORT AVEC LE TEST HPV

- 1. CUZICK J, SASIENI P, DAVIES P et al. A systematic review of the role of human papillomavirus (HPV) testing within a cervical screening programme : summary and conclusions. *Br J cancer* 2000 ; 83 : 561-5
- 2. NANDA K, MC CRORY DC, MYERS ER et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities : a systematic review. *Ann. Int Med* 2000 ; 132 : 810-9.
- 3. MONSONEGO J, AUTILLO-TOUATI A, BERGERON C et al. Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening : a multi-centre study. *Br J cancer* 2001 ; 84 : 360-6
- 4. PAPILO JL, ZARKA MA, ST-JOHN TL. Evaluation of the ThinPrep Pap test in clinical practice. A seven-month 16.314 case experience in Northern Vermont. *Acta Cytologica* 1998 ; 42 : 203-8
- 5. SHERMAN ME, MENDOZA M, LEE KR et al. Performance of liquid-based, thin layer cervical cytology : correlation with reference diagnoses and human papillomavirus testing. *Mod Pathol* 1998 ; 11 : 837-43
- 6. WEINTRAUB J, MORABIA A. Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with low incidence of cervical cancer. *Diagn Cytopathol.* 2000 ; 22 : 52-9
- 7. STOLER M, SCHIFFMAN M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations : realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage study. *JAMA* 2001 ; 285 : 1500-5
- 8. BOSCH FX, MANOS MM, MUNOZ N et al. and International Biological Study in Cervical Cancer Study Group. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer : a Worldwide Perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87 : 796-802
- 9. LORINCZ AT, REID R, JENSON AB, GREENBERG MD, LANCASTER W, KURMAN RJ. Human papillomavirus infection of the cervix : relative risk association of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992 ; 79 : 328-37
- 10. WALBOOMERS JMM, JACOBS MV, MANOS MM et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999 ; 189 : 12-9
- 11. ZUR HAUSEN H. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994 ; 186 : 131-56
- 12. GAARENSTROOM KN, MELKERT P, WALBOOMERS JMM et al. Human papillomavirus DNA genotypes : prognostic factors for progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 1994 ; 4 : 73-8
- 13. KOUTSKY LA, HOLMES KK, CRITCHLOW CW et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1272-8
- 14. COX JT, LORINCZ AT, SCHIFFMAN MH, SHERMAN ME, CULLEN A, KURMAN RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172 : 946-54
- 15. MANOS MM, KINNEY WK, HURLEY LB et al. Identifying women with cervical neoplasia using human papillomavirus testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999 ; 281 : 1605-10
- 16. WRIGHT TC JR, LORINCZ AT, FERRIS DG et al. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 178 : 962-6
- 17. KAUFMAN RH, ADAM E. Is human papillomavirus testing of value in clinical practice ? *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 1049-53
- 18. CLAVEL C, BORY JP, RIHET S et al. Comparative analysis of the human papillomavirus detection by Hybrid Capture assay and routine cytology screening to detect high grade cervical lesions. *Int J Cancer* 1998 ; 75 : 525-8

- 19. CLAVEL C, MASURE M, BORY JP et al. Hybrid Capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions : a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer* 1999 ; 80 : 1306-11
- 20. CLAVEL C, MASURE M, BORY JP et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions : a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001 ; 89 : 1616-23
- 21. CUZICK J, BEVERLEY E, Ho L et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999 ; 81, 554-8
- 22. KUHN L, DENNY L, POLLACK A, LORINCZ A, RICHART RM, WRIGHT TC. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 818-25
- 23. MEIJER CJLM, HELMERHORST TJM, ROZENDAAL L , VAN DER LINDEN JC, VOORHORST FJ, WALBOOMERS JMM. HPV typing and testing in gynaecological pathology : has the time come ? *Histopathology* 1998 ; 33 : 83-6
- 24. RATNAM S, FRANCO EL, FERENCZY A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 ; 9 : 945-51
- 25. SCHIFFMAN M, HERRERO R, HILDISHEIM A et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening. Results from women in a high-risk province of Costa-Rica. *JAMA* 2000 ; 283 : 87-93
- 26. LORINCZ AT. Hybrid capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens. *Papillomavirus Rep* 1996 ; 7 : 1-5
- 27. PEYTON CL, SCHIFFMAN MH, LORINCZ AT et al. Comparison of PCR and Hybrid Capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36 : 3248-54
- 28. HERRERO R, HILDISHEIM A, BRATTI C et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 464-74
- 29. KINNEY WK, MANOS MM, HURLEY LB, RANSLEY JE. Where's the high-grade cervical neoplasia ? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 973-6
- 30. ADAM E, KAUFMAN RH, BERKOVA Z, ICENOGLE J, REEVES WC. Is human papillomavirus testing an effective triage method for detection of high-grade (grade 2 or 3) cervical intraepithelial neoplasia ? *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 178 : 1235-44
- 31. The Atypical Squamous Cells of Undertermined Significance/Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human Papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions : baseline data from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 397-402
- 32. SOLOMON D, SCHIFFMAN M, TARONE R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undertermined significance : base-line results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93 : 293-9
- 33. FRANCO EL, VILLA LL, SOBRINHO JP et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 1415-23
- 34. HO GYF, BIERMAN R, BEARDSLEY L, CHANG CJ, BURK RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 423-8
- 35. ROZENDAAL L, WALBOOMERS JMM, VAN DER LINDEN JC et al. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996 ; 68 : 766-9
- 36. HO GY, BURK RD, KLEIN S et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87 : 1365-71
- 37. REMMINK AJ, WALBOOMERS JMM, HELMERHOORST TJM et al. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease : natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995 ; 61 : 306-11
- 38. STOLER M. ADVANCES IN CERVICAL SCREENING TECHNOLOGY. *Mod Pathol* 2000 ; 13 : 275-84
- 39. YILITALO N, SORENSEN P, JOSEFSSON A et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ : a nested case-control study. *Lancet* 2000 ; 355 : 2194-8
- 40. GUSTAFSON L, ADAMI HO. Natural history of cervical neoplasia : consistent results obtained by an identification technique. *Br J Cancer* 1989 ; 60 : 132-41
- 41. CUCHEROUSSET J, BORY JP, NAZEYROLLAS P., GABRIEL R, QUEREUX C, BIREMBAUT P, CLAVEL C, Intérêt du typage dans le dépistage primaire du cancer du col, *Gynécologie Obstétrique Pratique*, n°153, mars 2003.
- 42. GHIGHI C, Thèse pour le doctorat en médecine (diplôme d'état) présentée et soutenue publiquement le 11 avril 2003. Recherche des Papilloma virus oncogènes par technique d'hybrid capture®2 couplée au frottis cervico-utérin : résultats chez 3832 patientes – année 2003 – Université de Picardie Jules Verne Faculté de Médecine d'Amiens.
- 43. BOULANGER JC, GONDROY J, Tumeurs du col utérin, tumeur du corps utérin, *Revue du Praticien* 2003, 53, 309-319.
- 44. IARC Monographs on the evolution of carcinogenic risk : human papillomavirus. *IARC Sci. Publ.* 1995 ; 64 : Lyon
- 45. National Institute of Health (NIH) Consensus Development Conference Statement 1996
- 46. LIAW KL et al. Detection of Human Papillomavirus DNA in Cytologically Normal Women and Subsequent Cervical Squamous Intraepithelial Lesions *J. Nat. Cancer Instit.* 1999 ; 91 : 954-960
- 47. BOSCH FX, MANOS MM et coll. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer : a worldwide perspective. *J. Nat. Cancer Instit.* 1995 ; 87 : 796-802
- 48. WALBOOMERS JMM, JACOBS MV et coll. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology* 1999 ; 189 : 12-19
- 49. SCHIFFMAN MH et al Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J. Nat. Cancer Instit.* 1993 ; 85 : 958-964
- 50. FRANCO EL et al. Cancer causes revisited : human papillomavirus and cervical neoplasia. *J. Nat. Cancer Instit.* 1995 ; 87 : 779-780
- 51. ZUR HAUSSEN H. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific HPV types. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1994 ; 186 : 131-56
- 52. CLAVEL C, MASURE M et coll. Hybrid Capture 2, a new sensitive test for human papillomavirus detection : comparaison with Hybrid Capture 1 and PCR results in cervical lesions. *J. Clin. Pathol.* 1998 ; 51 : 737-740

- 53. CLAVEL C, MASURE M et coll. Human papillomavirus detection by the Hybrid Capture 2 assay : a reliable test to select women with normal cervical smears at risk for developing cervical lesions. *Diagn. Mol. Pathol.* 2000 ; 9 (3) : 145-150
- 54. WRIGHT TC, COX JT et coll. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002 ; 287 (16) : 220-2129
- 55. SCHNEIDER A, HOYER H, LOTZ B, LUSTRITZ S, KHUNEHEIDE R, NINDL I ? ET AL. Screening for high grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000;89:529-34
- 56. BOULANGER JC, SEVESTRE H, BAUVILLE E, GHIGHI C, HARLICOT JP, GONDRY J, *Epidémiologie de l'infection HPV, Gynécologie Obstétrique Fertilité* (32), 2004, 218-223
- 57. JJ KIM, rapport coût-efficacité des différentes stratégies de triage des ASCUS (cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée). *JAMA* (2002), **287** (18), 2382-2390
- 58. JS MANDELBLATT, bénéfices et coûts de l'utilisation du test HPV pour le dépistage du cancer du col utérin. *JAMA* (2002), **287** (18), 2372-2381
- 59. JP BORY, infection récurrente à HPV : le test hybrid capture 2 permet d'identifier les femmes ayant un frottis normal mais présentant un risque de développer des lésions cervicales de haut grade. Etude longitudinale sur 3091 femmes. *Int. J. Cancer* (2002), **102**, 519-525
- 60. SL KULASINGAM, évaluation de l'utilisation du test HPV dans le dépistage primaire des anomalies du col de l'utérus : comparaison de la sensibilité, de la spécificité et de la fréquence d'orientation vers une colposcopie. *JAMA* (2002), **288** (14), 1749-1757
- 61. PE CASTLE, risque absolu de survenue ultérieure de frottis anormal chez les femmes présentant un frottis négatif et un test HPV positif. *Cancer* (2002) **95**, 2145-2151
- 62. ME SHERMAN, résultats initiaux de la cytologie et du test du papillomavirus humain pour évaluer le risque de néoplasie cervicale : analyse d'une cohorte de 20810 femmes sur 10 ans. *J Natl Cancer Inst* (2003) **95**, 46-52
- 63. HARLICOT JP. Mémoire de DES de gynécologie obstétrique, Amiens (sept 2001)
- 64. SHIN HR, LEE DH, HERRERO R. Prévalence of human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. *Int J Cancer* 2003 Jan 20;103(3):413-21
- 65. HEALEY SM, ARONSON KJ. Oncogenic human papillomavirus infection and cervical lesions in aboriginal women of Nunavut, Canada. *Sex Transm Dis* 2001;28(12):694-700
- 66. SELLORS JW, MAHONY JB, KACZOROWSKI J, LYTWYN A, BANGURA H, CHONG S, et al. Prevalence and predictors of human papilloma virus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2000;163(5):503-8
- 67. SELLORS JW, LORINCZ AT, MAHONY JB, MIELZYNSKA I, LYTWYN A, ROTH P, et al. Comparaison of self collected vaginal vulvar and urines samples with physician collected cervical samples for human papilloma virus testing to detect high grade intraepithelial lesions. *CMAJ* 2000;163(5):513-8
- 68. ELFGREN K, BISTOLETTI P, DILLNER L, WALBOOMERS JMM, MEIJER CJLM, DILLNER J. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:561-7.
- 69. WRIGHT TC, DENNY L, KHUN L, POLLACK A, LORINCZ A. HPV-DNA testing of self collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000;283(1):81-6
- 70. WOMACK SD, CHIRENJE ZM, BEUMONTHAL PD, GAFFIKINI L, MAC GRATH JA, CHIPATO T, et al. Evaluation of a Human papilloma virus assay in cervical screening in Zimbabwe. *Br J Obstet Gynecol* 2000;207(1):33-8
- 71. HILDESHEIM A, HERRERO R. HPV-cofactor related to the development of cervical cancer : results from a population based study in Costa Rica. *Br J Cancer* 2001;4,84(9):1219-26
- 72. SCHNEIDER A, HOYER H, LOTZ B, LUSTRITZ S, KHUNE-HEIDE R, NINDL I, et al. Screening for high grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000;89:529-34
- 73. RIETHMULLER D, GAY C, BERTRAND X, BETTINGER D, SCHAAL JP, CARBILLET JP, et al. Genital human papilloma virus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by HC2 and PCR. *Diagnostic Molecular Pathology* 1999;8(3):152-64
- 74. COX TJ. Clinical role of HPV testing. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;23(4):811-51
- 75. FAIRLEY CK, CHEN S, UGONI A. Human papilloma infection and its relationship to recent and distant sexual partners. *Obstet Gynecol* 1994;84(5):755-9
- 76. GIULIANO AR, PAPENFUSS M, ABRAHAMSEN M, DENMAN C, DE ZAPIEN JG, HENZE JL, et al. Human papillomavirus infection at the United States-Mexic border : implications for cervical cancer prevention and control. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(11):1129-36
- 77. LUDICKE F, STALBERG A, VASSILAKOS P, MAJOR AL, CAMPANA A. High-and intermediate-risk human papillomavirus infection in sexually active adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001;14(4):171-4
- 78. LAZCANO-PONCE E, HERRERO R, Munoz N, CRUZ A, SHAH KV, ALONSO P, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001;91(3):412-20
- 79. MEIJER CJ, VAN DEN BRULE AJ. Detection of human papillomavirus in cervical scrapes by the PCR in relation to cytology : possible implications for the cervical screening. *IARC Scientific Publications* 1992:271-82
- 80. PETRY KU, BOHMER G, IFTNER T, DAVIES P, BRUMMER O, KUHNLE H. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade 3 cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades 1 or 2 cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(1):28-34
- 81. MELKERT PWJ, HOPMAN E, VAN DER BRULE ACJ. Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the PCR, is age dependant. *Int J Cancer* 1993;53(6):919-23
- 82. KOUTSKI L. Communication orale. Economic and clinical implications of HPV testing Genève 2001
- 83. MULLER P. High risk human papilloma virus is sexually transmitted : evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(2):101-6

- 84. MOUGIN C, HUMBEY O, GAY C, Reithmuller D. Papilloma virus humain : cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. J Gynecol Obstet Reprod 1999;26:13-20
- 85. KJAER SK, CHACKERIAN B, VAN DEN BRULE AJ, SVARE EL, PAULL G, W ALBOOMERS JM, et al. High risk human papilloma virus is sexually transmitted : evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10(2):101-6
- 86. WOODMAN CBJ, COLLINS S, WINTER H, BAILEY A, ELLIS, PRIOR P, et al. Natural history of cervical human papilloma virus infection in young women : a longitudinal cohort study. The Lancet 2001;357(9):1831-6
- 87. JUAREZ-FIGAROA LA, WHEELER CM. Human papillomavirus : a highly prevalent sexually transmitted disease agent among female sex workers from Mexico city. Sex Transm Dis 2001;28(3):125-30
- 88. HAMEED M, FERNANDES H. Human papillomavirus typing in HIV-positive. Women Infect Dis Obstet Gynecol 2001 ; 9(2):89-93
- 89. BROKER TR, JIN G, CROOM-RIVERS A, BRAGG SM, RICHARDSON M, CHOW LT, et al. Viral latency – the papillomavirus model. Dev Biol (Basel) 2001;106:443-51
- 90. LEVI JE, KLETER B. High prevalence of human papillomavirus infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. J Clin Microbiol 2002;40(9):3341-5
- 91. HANKINS C, COUTLEE F, CANADIAN WOMEN'S STUDY GROUP. Prevalence of risk factors associated with human papillomavirus infection in women living with HIV. CMAJ 1999;26,160(2):185-91
- 92. ROLON PA, SMITH JS, MUNOZ N, KLUG SJ, HERRERO R, BOSCH X, et al. Human papilloma virus infection and invasive cancer in Paraguay. Int J Cancer 2000;15:85(4):486-91
- 93. LÖRINCZ TA, RICHART RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. Arch Pathol Lab Med 2003;127:959-68
- 94. FAHEY MF, IRWING L, MACASKILL P. Meta analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol 1995;141:680-6
- 95. MUBIAYI N, BOGAERT E, BOMAN F, LEBLANC E, VINATIER D, LEROY JL et al. Histoire du suivi cytologique de 148 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin. Gynécob Obstét Fertil 2002;30:210-7
- 96. LEDUC F, BONNIERE M, FARRE I, STAELEN P. Détection des HPV oncogènes par recueil sur milieu Easyfix®. Ann. Biol Clin., vol. 62, n°6, nov-déc 2004;687-90
- 97. PODEVA JD, QUERE N, BERGERON C. Utilisation du milieu de conservation Cytoscreen system pour la recherche de Papillomavirus humains par la technique Hybrid Capture II. Journées Francophones de Virologie, 2003.
- 98. TEMPAT P, ZENOU RC, BROUSSET P. Evaluation de la conservation de l'ADN et de l'ARN dans les milieux de cytologie liquides. Molecular Pathology, April 2002, Vol 55, n°2, p 125.
- 99. BERGERON C, FAGNANI F. Performance of a new, liquid-based cervical screening Technique in the clinical setting of a large french laboratory. Acta Cytologica, September-October 2003, Vol 47, n°5, p 753
- 100. BRETZ-GRENIER MF, BERGERON C. Diagnostic en pathologie cervico-utérine par la méthode Cytoscreen System®. Cytopathologie gynécologique en milieu liquide, 2003, p 75.
- 101. WRIGHT TC, SUN XW, KOULOS J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. Obstetrics and Gynecology 1995;85:202-210
- 102. HATCH KD, SCHNEIDER A, ABDEL-NOUR MW. An evaluation of human papillomavirus testing for intermediate and high-risk as triage before colposcopy. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1995;172:1150-1157
- 103. FERENCZY A, FRANCO E, ARSENEAU J, WRIGHT TC, RICHART RM. Diagnostic performance of Hybrid Capture® human papillomavirus desoxyribonucleic acid assay combined with liquid based cytologic study. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1996;175:651-656
- 104. ZUNA R.E, MOORE W, DUNN T. HPV DNA Testing of the residual sample of liquid-based Pap-test : utility as a quality assurance monitor. Mod Pathol 2001;14(3):147-151
- 105. FEDERSCHNEIDER JM, CRUM CP. HPV testing : visible expectations and hidden real time. Am J Clin Pathol. 2003;120: 483-484
- 106. de CREMOUX P, COSTE J, SASTRE-GARAU X et al. Efficiency of the Hybrid Capture® 2 HPV DNA test in cervical cancer screening : a study by the French Society of Clinical Cytology. Am J Clin Pathol. 2003;120:492-499
- 107. TREMPAT P, ZENOU AC, BROUSSET P. Evaluation de la conservation de l'ADN et de l'ARN dans les milieux de cytologie liquide. Molecular Pathology, April 2002, vol 55, n°2:125

#### **4.4 ADRESSES ET SITES INTERNET**

- **Site Bêthesda** : <http://www.bethesda2001.cancer.gov>
- **Site de l'ANAES** : <http://www.anaes.fr> (rubrique publications frottis & HPV)
- **Adresse Eurogin** : Eurogin France, 174 rue de Courcelles, 75017 Paris - France  
Tél : +33(0)1 44 40 01 20 - Fax : +33(0)1 47 66 74 70  
E-mail : [admin@eurogin.com](mailto:admin@eurogin.com)  
Site : <http://www.eurogin.com>
- **European Women for HPV Testing** : BO Box 62 1040 Bruxelles 4 - Belgium.  
Tél. +32 2 743 66 25  
E-mail : [womenforhpvtesting@hotmail.com](mailto:womenforhpvtesting@hotmail.com)
- **ECCE** (European Consortium for Cervical Cancer Education) : European Cervical Cancer Association  
Le Cat Sud - Bâtiment B - 68 cours Albert Thomas 69008 LYON - France.  
Tél +33 (0) 4 7876 5588 Fax +33 (0) 4 7876 5597  
E-mail : [info@eccce.org](mailto:info@eccce.org)  
Site : <http://www.eccce-cervical-cancer.org>



## **Tests des connaissances et rappels des points les plus importants**

- \* Quatre tests
- \* Les points importants du dépistage et de son évolution
- \* Les cinq messages sur le dépistage et sa prise en charge

<p><b>TEST N°1 :</b> (Les grandes lignes du dépistage et les évolutions à prévoir)</p>
--

**Informers les patientes**

Une jeune fille de 17 ans consulte pour une première contraception. Elle vous questionne d'une part sur le dépistage du cancer du col de l'utérus et d'autre part sur un super test de dépistage. Ce super test serait mieux que le test classique (elle a lu ça dans un journal féminin). Par ailleurs elle a vu une émission télévisée qui annonçait une vaccination prochaine qui empêcherait l'apparition du cancer du col. Elle vous questionne sur son efficacité et désirerait en bénéficier ?

**QUESTIONS**

- Qu'allez vous lui dire pour lui expliquer l'histogénèse de ce cancer (le mécanisme d'apparition du cancer du col) ?
- Quel programme de dépistage du cancer du col allez vous lui proposer à moyen terme et à plus long terme (âge de début du dépistage, son rythme et sa durée) ?
- Comment allez vous répondre à ses interrogations concernant ce super test et la vaccination ?

**REPONSE**

*\* Histogénèse (le mécanisme d'apparition du cancer du col) :*

*Vous lui expliquez que le cancer du col est un cancer viro-induit dû à une famille de virus sexuellement transmissibles: les Human PapillomaVirus (HPV). Le vrai risque est l'infection persistante par les HPV oncogènes (ils sont au nombre de 18). Les HPV 16 et 18 sont les plus fréquents en Europe. Ils sont responsables de 70% des cancers. Sous l'effet de co-facteurs carcinogènes (tabac, immunodépression, ...), cette infection virale persistante localisée au niveau des cellules du col utérin va aboutir des lésions précancéreuses (intra-épithéliales) puis cancéreuses (invasives) du col de l'utérus. Le but du dépistage est de découvrir les lésions avant qu'elles ne soient invasives.*

*\* Généralités concernant cette consultation*

*Il conviendra d'insister sur l'utilité des préservatifs (essentiellement pour la prévention du SIDA car l'efficacité pour l'HPV n'est pas prouvée), d'effectuer un examen gynécologique non traumatisant, de prescrire la prise de sang habituelle.*

*\* Le programme de dépistage (âge de début du dépistage, son rythme et sa durée) :*

*Les recommandations officielles sont d'effectuer un dépistage cytologique classique qui commence à 20 ans et se termine à 65 ans. Il faudra effectuer au début du dépistage deux frottis à un an d'intervalle (pour éliminer les faux négatifs). Le rythme des frottis classiques est de un à trois ans*

- En fait, il est logique de commencer le dépistage cytologique classique après les premiers rapports sexuels et de le continuer tant qu'il y a activité sexuelle.
- Au total, toutes les femmes sont à surveiller et surtout celles à risque (Cf les facteurs de risque ci-dessous).

*\* Concernant l'introduction du « super test » dans le dépistage et concernant la vaccination, donnez en les grandes lignes :*

*-Ce « super test » est le test HPV qui est effectué sur les cellules du col utérin (ce n'est pas une prise de sang). Il permet de savoir si les cellules du col utérin sont infectées par l'HPV. L'infection étant souvent transitoire (surtout dans la tranche d'âge 20 ans-30 ans) et le vrai risque étant l'infection persistante par l'HPV, l'introduction du test HPV dans le dépistage sera à réserver surtout au delà de 30 ans.*

*-La vaccination sera possible en 2006. Ses indications sont définies (prophylactiques et thérapeutiques). Sa méthodologie est encore à préciser. De toute évidence, la couverture vaccinale ne sera pas totale. Les vaccins ne concernent que l'HPV 16 et 18.*

**TEST N°2 :**  
(Connaître les facteurs de risque)

- 1) Mettez une croix dans la colonne adéquate
- 2) Entourer le facteur oncogène principal.

		vrai	faux	
NB : HPV = IST	{	Précocité des premiers rapports	X	
		Les nombreux partenaires	X	
cofacteurs	{	Le tabac	X	
		La contraception	X	X
		Le THS		X
		L'hérédité		X
		L'allaitement		X
immunodépression	{	La transplantation rénale	X	
		Le SIDA	X	
		L'Herpès	X	
HPV = IST	{	Le condylome	X	X
		La virginité		X
		L'ethnie	X	
		L'infection persistante par les HPV oncogènes	X	

→ très discuté

**TEST N°3 :**  
(Quand prélever et comment prélever ?)

Les questions ci-dessous sont en rapport avec la réalisation pratique d'un frottis.

Mettez une croix dans la colonne adéquate.

	vrai	faux
Avant la réalisation du frottis, vous repérez le col avec un doigtier non lubrifié.		X
Avant la réalisation du frottis, vous effectuez un mouchage du col.	X	
Pour réaliser votre frottis, vous frottez la muqueuse exocervicale seulement.		X
Pour réaliser votre frottis, vous frottez la muqueuse endocervicale seulement.		X
Pour réaliser votre frottis, vous frottez les deux muqueuses.	X	
Vous préférez le Prélèvement en Milieu Liquide (PML) à un frottis par étalement.	X	
Vous prélevez en début de grossesse (si c'est le moment de le faire).	X	
Vous prélevez en fin de grossesse (si c'est le moment de le faire).		X
Vous prélevez à distance des règles.	X	
Vous vous assurez de l'absence de rapport sexuel dans les trois jours.		X
Vous vous assurez de l'absence de toilette vaginale dans les trois jours.		X
L'absence de cellules endocervicales sur le précédent frottis vous incite à utiliser une brosse type cytobrosse.	X	
L'absence de cellules endocervicales sur le précédent frottis vous incite à prescrire un traitement par oestrogène local avant le nouveau frottis.	X	

- Bien mettre en évidence le col par un spéculum adapté afin de faciliter le prélèvement cytologique.
- Léger mouchage du col avec une compresse (pas coton) pour éliminer le mucus lorsqu'il est trop important.
- Frotter tout le col (exo et endo) pour prélever toute la zone de jonction où qu'elle soit.
- Faire du PML car la sensibilité du dépistage est plus importante (moins de frottis ininterprétables).
- Profiter de la grossesse pour faire un frottis. Beaucoup de femmes auront ainsi leur premier frottis. Le bouleversement biologique de la grossesse favorise l'apparition des lésions qui sont assez fréquemment transitoires.
- Utiliser les 3 bons outils dans les 4 situations les plus fréquentes car la morphologie du col est différente dans ces 4 situations.
- L'oestrogénothérapie locale entraîne 2 effets : améliorer la trophicité de la muqueuse et ouvrir le col.

**TEST N°4 :**  
(Comprendre les conclusions du compte-rendu cytologique et organiser la prise en charge)

Ci-dessous vous trouverez les principales conclusions d'un examen cytologique.

**Pour chaque proposition, cochez une réponse et une seule dans une des colonnes rouges.**

Il y a trois colonnes une **OK**, une autre **?**, une troisième **Patho.** :

\* **OK** = Normal ou Anomalie non oncogène, non précancéreuse.

*Il faut rassurer la femme aucune lésion n'a été retrouvée.*

\* **?** = Signification indéterminée. Il s'agit d'un résultat « stand-by » en attente de précision.

Une lésion précancéreuse ou cancéreuse est possible mais hypothétique.

*Il faut surveiller ou demander des investigations complémentaires pour affiner le diagnostic (3 sont à notre disposition : contrôle cytologique, test HPV, colposcopie).*

\* **Patho.** = atypie. Le résultat cytologique suspecte une anomalie précancéreuse de sévérité variée voire déjà un cancer. On est sur la piste d'une lésion intra-épithéliale voire d'une lésion déjà invasive. Attention ça chauffe !

*Il s'agit d'un résultat nécessitant impérativement une colposcopie et une confirmation histologique immédiate.*

**Pour chaque proposition, vous devez écrire la conduite à tenir (CAT) dans la colonne verte :**

Mettre un et un seul des quatre choix ci-dessous : **FC dép**, **Contrôle**, **HPV** et **Colpo**

L'ANAES prévoit parfois pour certaines de ces propositions plusieurs CAT possibles. Néanmoins, une et une seule des réponses est considérée comme préférentielle par l'ANAES elle même : donnez cette réponse préférentielle.

**FC dép** = Cytologie dépistage dans 1 à 3 ans

**Contrôle** = Contrôle rapproché par une cytologie seule

**HPV** = Test HPV immédiat de seconde intention

**Colpo** = Colposcopie immédiate et biopsie si nécessaire

	OK	?	Patho	CAT
Lésion intra-épithéliale de bas grade (LIEBG)*			X	Colpo
Dysplasie légère*			X	Colpo
Métaplasie	X			FC dép
Condylome ou virose à Papillomavirus*			X	Colpo
Anomalie nucléaire évoquant un Herpès	X			Contrôle
Carcinome in situ (CIS)**			X	Colpo
Métaplasie irrégulière		X		Contrôle
Lésion intra-épithéliale de haut grade (LIEHG)**			X	Colpo
Dysplasie moyenne**			X	Colpo
Boursoufflements nucléaires seuls		X		Contrôle
Présence d'une mycose	X			FC dép
Dysplasie sévère**			X	Colpo
ASC-US (Atypie malpighienne indéterminée)***		X		HPV
ASC-H (ancien ASCUS avec doute sur une LIEHG)		X		Colpo
AGC (Atypie glandulaire indéterminée)		X		Colpo
CIN 1 : Néoplasie intracervicale de grade 1*			X	Colpo
CIN 2 : Néoplasie intracervicale de grade 2**			X	Colpo
CIN 3 : Néoplasie intracervicale de grade 3**			X	Colpo

BG = Bas Grade                      HG = Haut Grade

OK =                      - si cyto- : frottis 1 à 3 ans

                              - si boursoufflement : contrôle cyto 1 à 6 mois

\* = BG → colpo + biopsie car 1 BG peut cacher 1 HG (20%)

\*\* = HG → colpo + biopsie → traitement

\*\*\* = indication préférentielle retenue pour le test HPV par l'ANAES

le risque de HG  
étant élevé → colpo  
qq cas de test HPV –  
donc colpo impérative

# SOLUTION DU POST-TEST

	oui	non
<b>A) Le cancer du col :</b>		
- est le cancer le plus fréquent après le cancer du sein en France.		X
- est toujours secondaire à une infection sexuellement transmissible (IST)	X	
<b>B) Le Frottis cervical :</b>		
- est plus sensible par étalement qu'en milieu liquide.		X
- est actuellement le seul examen permettant le dépistage des lésions précancéreuses du col.	X	
- doit être réalisé uniquement chez les femmes à risque.		X
<b>C) Les HPV oncogènes :</b>		
- sont retrouvés chez 15% des femmes.	X	
- infecteront 70% des femmes à un moment donné de leur vie.	X	
- responsables du cancer du col en Europe sont le 16 et le 18 (dans 70% des cas).	X	
- sont recherchés par sérotypage sur prise de sang.		X
<b>D) Le test HPV couplé à l'examen cytologique :</b>		
- permet d'augmenter la sensibilité du dépistage.	X	
- permet de rassurer la très grande majorité des femmes quand ils sont négatifs.	X	
- permet de cibler et de suivre les patientes vraiment à risque.	X	
<b>E) La vaccination :</b>		
- va éviter la pratique du frottis.		X
<b>F) Le dépistage cytologique a entraîné une importante réduction de la morbidité et de la mortalité en rapport avec le cancer du col de l'utérus. On découvre néanmoins encore en France par an environ 3000 nouveaux cas de cancers invasifs du col utérin. C'est pourquoi ce cancer entraîne encore 1500 décès par an ! Classez par ordre d'importance les causes de cet échec relatif du dépistage (mettez 1 pour la cause principale, 2 pour la suivante et 3 pour la dernière cause) :</b>		
<b>Une mauvaise prise en charge d'une lésion pourtant dépistée par le frottis</b>	<b>3</b>	
<b>Un faux négatif du dépistage par la cytologie</b> (Un frottis a été effectué, le résultat a conclu à l'absence d'atypie et pourtant un cancer est apparu dans les 3 ans qui ont suivi)	<b>2</b>	
<b>Absence de dépistage ou mauvais dépistage</b> (rythme de frottis trop espacé, ...)	<b>1</b>	

## Correction et commentaires

- A) **Le cancer du col** est le 8<sup>ème</sup> cancer en France, le second au monde (après le cancer du sein). Il est toujours secondaire à une infection persistante par les HPV oncogènes.
- B) **Le frottis cervical** est plus sensible par Prélèvement en Milieu Liquide (PML) que par étalement car le milieu liquide a un effet mucolytique, hémolytique et que la préparation des lames élimine une partie des leucocytes. Le frottis cervical est toujours le seul moyen de dépistage. Le test HPV n'est qu'une aide toute récente au dépistage cytologique. L'introduction de test HPV va permettre un dépistage cytologique optimisé et orienté plus sélectivement (sélection des femmes cyto-HPV+ et cyto BG). Le dépistage doit être organisé pour toutes les femmes à risque ou pas.
- C) **Les HPV oncogènes** sont retrouvés environ chez 15% des femmes françaises. 70% des femmes françaises rencontreront l'un des HPV oncogènes dans leur vie. L'infection est le plus souvent contractée entre 20 et 30 ans. L'infection est le plus souvent transitoire et 70% des infections nouvelles guériront dans l'année qui suit. Les HPV oncogènes 16 et 18 sont responsables de 70% des cancers du col en Europe. La prévalence n'est pas la même sur les autres continents. Le test HPV n'est pas un sérotypage. Le test ne se fait pas sur une prise de sang. Ce n'est pas une réaction antigène-anticorps. Le test HPV s'effectue sur les cellules du col utérin (celles prélevées lors du frottis cervical). Un seul prélèvement par frottis et deux examens différents possibles : l'examen cytologique et le test HPV. Il s'agit d'un test recherchant dans les chromosomes des cellules cervicales, la séquence ADN signant l'infection virale.
- D) **Le test d'HPV couplé à l'examen cytologique** permet :
- de rassurer la très grande majorité des femmes (au delà de 30 ans, 90% environ d'entre elles seront cyto- HPV-). La valeur prédictive négative étant de 99,9%, c'est la quasi certitude que ces femmes n'ont rien et que le prochain frottis peut être espacé à 3 ans.
  - de rattraper les faux négatifs cytologiques. Il optimise le dépistage. En effet, dans le meilleur des cas la cytologie seule découvre 9 lésions cancéreuses sur 10.
  - de sélectionner les 10% de femmes de plus de 30 ans qui sont réellement à risque. Ce résultat est anxiogène mais doit être commenté par le médecin. Un contrôle combiné est nécessaire un an plus tard. Beaucoup d'entre elles guériront de leur infection dans l'année (70%). Si le statut de la femme est toujours cyto- HPV+, la patiente devra avoir une colposcopie. La surveillance de ces femmes sera rapprochée car environ 17% d'entre elles feront des lésions précancéreuses dans les 3 à 5 ans.
- E) **La vaccination :**
- concerne l'infection par les HPV oncogènes 16 et 18 seulement. Cette vaccination ne couvre pas tous les HPV oncogènes (il y a 18 HPV oncogènes). Les femmes ne sont pas totalement protégées par le vaccin donc le dépistage est toujours nécessaire.
  - est tétravalente (HPV 16, 18 : oncogènes et HPV 6, 11 : non oncogènes) ou bivalente (HPV 16 et HPV 18).
  - est prophylactique (on vaccine les jeunes filles avant les premiers rapports) et non thérapeutique.
- F) Les causes de l'échec relatif du dépistage classique :
- La première des causes est que le dépistage cytologique classique n'est pas organisé. 30 à 40% des femmes n'ont jamais eu de frottis. Une étude (Mubiayi et coll) a estimé que 70% environ des « échecs » sont en rapport avec cette absence de dépistage cytologique. Il est de notre responsabilité médicale d'aller chercher ces femmes pour qu'elle bénéficie du dépistage par frottis.
  - La deuxième cause d'« échec » est les faux négatifs par la cytologie. 1 lésion sur 10 est ignorée par la cytologie. Selon cette même étude 20% environ des « échecs » sont en rapport avec les faux négatifs cytologiques. C'est tout l'intérêt de la pratique du PML qui est plus sensible et de l'introduction du test HPV qui optimise totalement le dépistage.
  - La troisième cause d'« échec » est la mauvaise prise en charge après un résultat positif du dépistage. Selon l'étude citée 10% des « échecs » sont dus à cette mauvaise conduite à tenir. C'est tout l'intérêt de la gestion informatisée des lésions par l'anatomopathologiste (gestion des résultats cytologiques comme du test HPV).



# LES POINTS IMPORTANTS

**Technique de prélèvement** : Frottez tout le col

**Evolution de la terminologie** : Comprendre la signification du résultat cytologique et la sévérité des lésions

**Système de Bethesda 2001 en résumé** : savoir communiquer avec une terminologie commune et internationale

**Kaiser permanent study** : connaître les résultats chiffrés les plus importants du dépistage afin d'adopter la prise en charge la plus pertinente

**CAT devant une anomalie cytologique (ANAES)** : CAT classique

**Indications du test HPV** : proposition d'Eurogin

**Les deux « camemberts »** : comparaison de la stratégie classique et de celle à venir

**CAT devant une anomalie du test combiné** : CAT future

# TECHNIQUE DE PRELEVEMENT

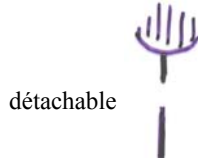
## FROTTER TOUT LE COL +++

\* **LES BONS OUTILS** : extrémité détachable ou cassable (→ pot)

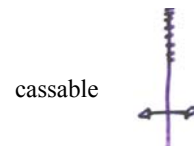
**Cytoprep**  
Balai-brosse (manche vert)



**Cervex**  
balai (manche bleu)

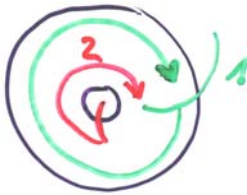


**Cytobrush**  
brosse (manche blanc)

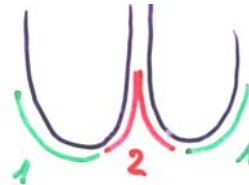


\* **LIEU DE PRELEVEMENT** : frotter tout le col +++

vue de face

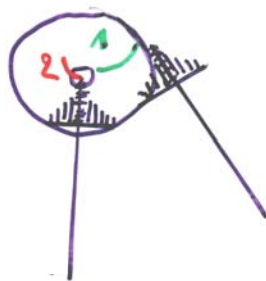


vue en coupe sagittale médiane



\* **UTILISATION DES OUTILS** (dans 4 situations différentes)  
(légende : **1=face externe du col**      **2=face interne du col**)

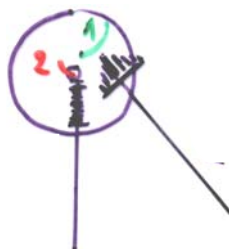
col normal = Cytoprep



col déformé = Cytoprep + Cervex



col sténosé = Cervex + Cytobrush



cicatrice vaginale = Cervex



## EVOLUTION DE LA TERMINOLOGIE

REAGAN (1958)	RICHART (1973)	BETHESDA 1988	BETHESDA 1998 CONFIRME EN 2001
	CONDYLOME	SIL1 (Squamous Intra-epithelial Lesion 1)	LSIL (Low grade Squamous Intra-epithelial Lesion)
DL (Dysplasie Légère)	CIN 1 (Cervical Intra-epithelial Neoplasia 1)		
DM (Dysplasie Modérée)	CIN 2 (Cervical Intra-epithelial Neoplasia 2)		
DS (Dysplasie Sévère)	CIN3 (Cervical Intra-epithelial Neoplasia 3)	SIL 2 (Squamous Intra-epithelial Lesion 2)	HSIL (High grade Squamous Intra-epithelial Lesion)
CIS (carcinome in situ)			
CMI (carcinome micro invasif)	CMI	CMI	CMI
CI (carcinome invasif)	CI	CI	CI

## SYSTÈME DE BETHESDA 2001 (résumé)

### QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT

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

### INTERPRÉTATION/RÉSULTAT

- ☐ Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (*Negative for Intra-epithelial Lesion or Malignancy : NIL/M*).

S'il y a lieu, préciser :

- présence de micro-organismes : *Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex ;
- autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes posthystérectomie ; 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 koilocytes/dysplasie légère/CIN 1 ;
- lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasie modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. 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 : endocervicales ou sans autre précision (Not Other Specified : NOS) ;
- . adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS) ;
- . adénocarcinome.

- ☐ Autres (liste non limitative) :

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

Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.

Notes et recommandations concises, formulées en termes de suggestions, et si possible accompagnées de références.

Site internet : <http://bethesda2001.cancer.gov>

## SYSTÈME DE BETHESDA 2001 (abréviations)

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

\* « Néoplasie » désigne ici, au strict sens étymologique du terme, toute formation d'un nouveau tissu, bénin ou malin.

## KAISER PERMANENT STUDY : 46009 F

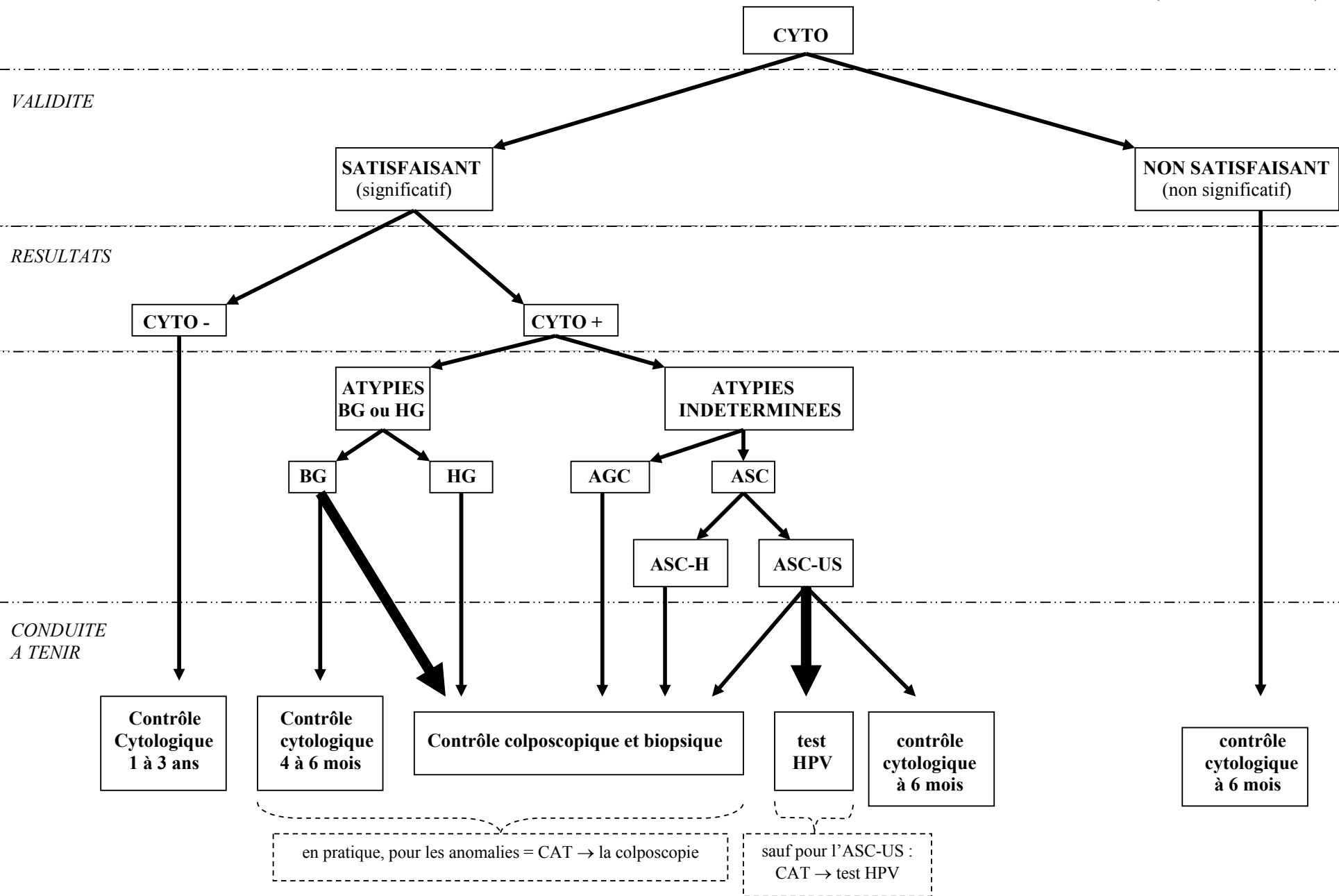
Résultat F	% des F % de résultat positif par rapport à l'ensemble des frottis effectués	% HG histo % de lésions de HG en histologie	% parmi HG % de lésions HG en cytologie correspondant à une lésion de HG en histologie
ASCUS	3,6 %	7,3 %	*** 38,8 %
AGUS	0,5 %	13,1 %	9,7 %
LGSIL	0,9 %	15,2 %	** 20,1 %
HGSIL	0,3 %	70,9 %	* 31,4 %

\* environ 30% des lésions histologiques de HG sont évoquées en cytologie seulement : faible performance de la cytologie.

\*\* environ 20% des lésions histologiques HG sont étiquetées BG en cyto : sous estimation de la sévérité des lésions en cytologie.

\*\*\* environ la moitié des lésions histologiques HG sont étiquetées de signification indéterminée par la cytologie : imprécision de la cytologie.

# CONDUITE A TENIR DEVANT LES RESULTATS D'UNE CYTOLOGIE SELON L'ANAES (actualisée en 2002)



## LES INDICATIONS DU TEST COMBINÉ (cytologie + test HPV)

*Plusieurs indications peuvent être proposées. Il n'y a pas encore de consensus.*

- 2.1. **Le test HPV de première intention**, c'est le dépistage primaire combiné (examen simultané cytologique et typage viral). *Ce test combiné en dépistage est indiqué surtout chez les femmes de plus de 30 ans.*

- **Ce test combiné permet de dépister les 2-3 % de lésions** cancéreuses ou précancéreuses avec une quasi certitude diagnostique.

- **Il permet de sélectionner environ 10 % de femmes à risque** (asymptomatiques cytologiquement mais HPV +) qui devront être suivies plus fréquemment (bilan rapproché annuel).

- **Environ 90 % de femmes seront rassurées de façon absolue** (valeur prédictive négative de plus de 99%).

- 2.2. **Le test HPV de seconde intention** est proposé dans les indications suivantes :

- **le suivi des patientes infectées par l'HPV** afin de contrôler la disparition ou la persistance de cette infection. La persistance de l'infection déterminera le rythme de contrôle.

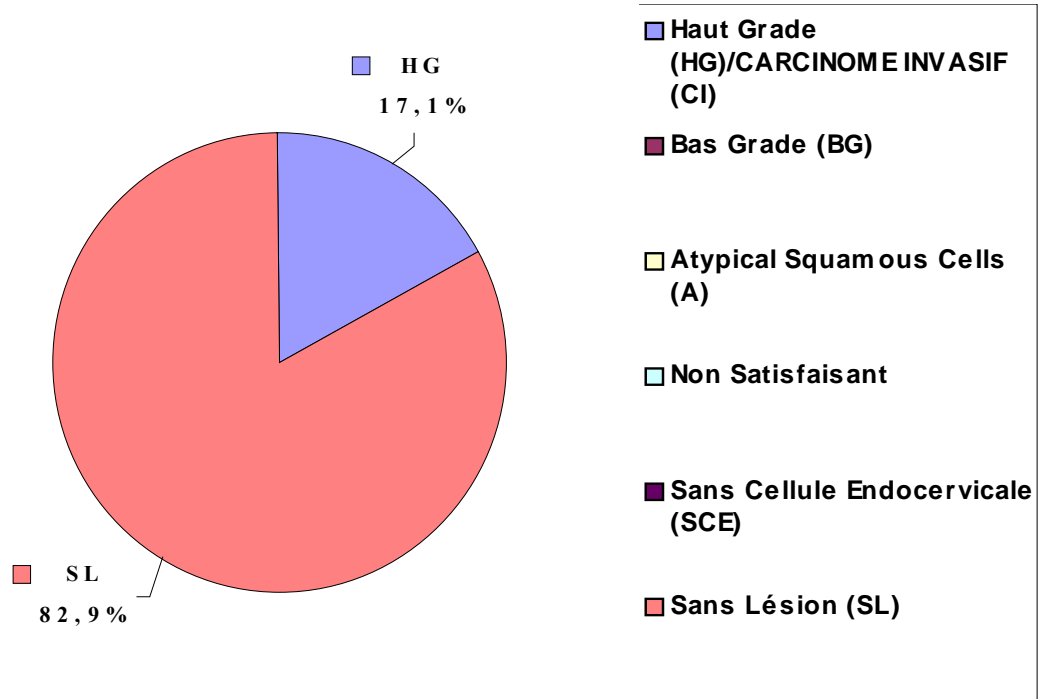
- **le suivi des patientes chroniquement porteuses de lésions de bas grade :**  
  . afin de sélectionner les patientes à risque (celles HPV oncogènes +)  
  . afin de contrôler là aussi la disparition ou la persistance de l'infection virale.

*Le test combiné dans cette indication est à réserver préférentiellement après 40 ans (car avant cet âge trop de femmes sont HPV+).*

- **le triage de certaines anomalies nucléaires :** notamment le triage des lésions de type ASC-US : Seule cette indication retenue par l'ANAES 2002 est remboursée par les caisses de sécurité sociales depuis janvier 2004.

- **la surveillance des lésions traitées :** notamment le suivi des exérèses (conisation, électrorésection) ou des destructions (laser, cryothérapie).

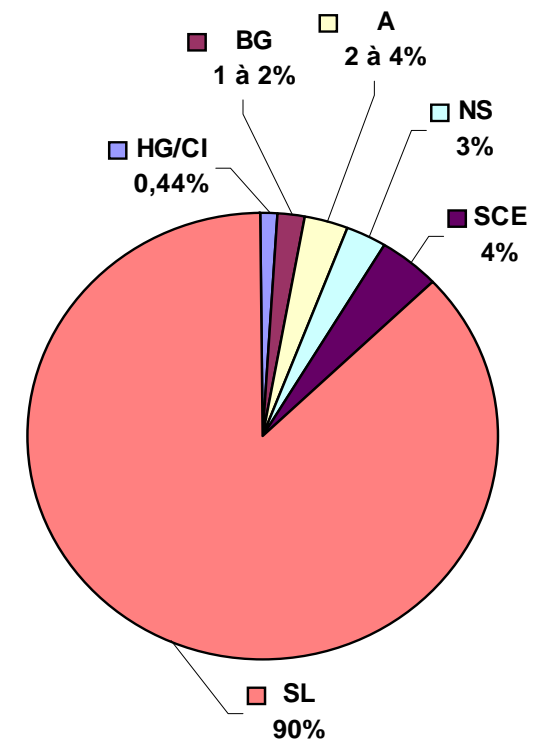
## Pourcentage de lésions cytologiques de HG pour les femmes HPV+ persistantes



nouvelle stratégie = surveillance des femmes à risque (cyto -, HPV+)

Environ 17% de lésions HG vont apparaître dans les 3-5 ans.

## Pourcentage de lésions cytologiques en dépistage

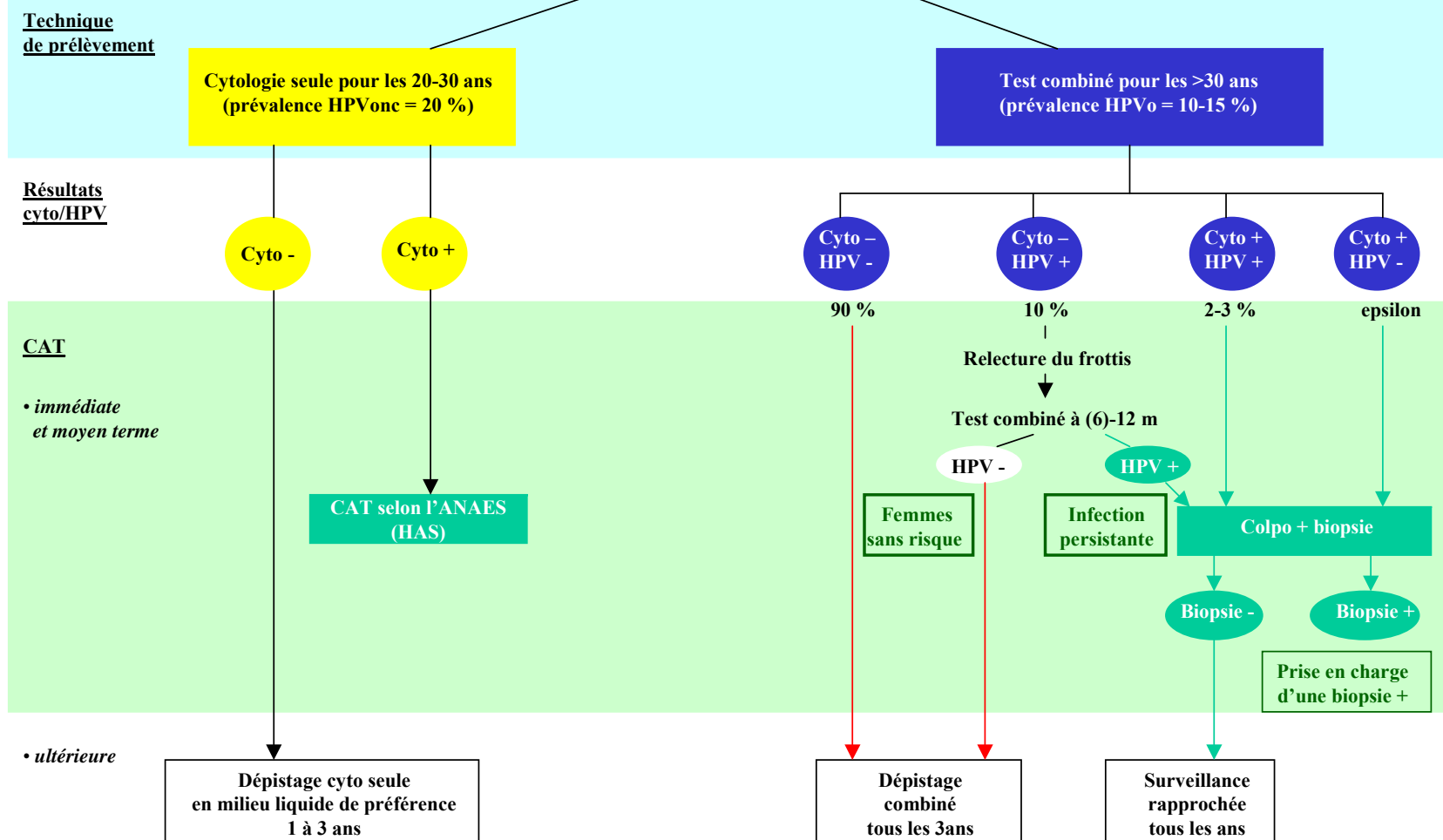


dépistage classique = rechercher une aiguille dans une botte de foin

0,44 % de HG/CI

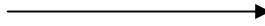
**NOUVELLE  
STRATEGIE**

**Conseils sur le dépistage primaire**



## NOS MESSAGES SUR LE DEPISTAGE

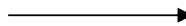
1) Faites ou faites faire des frottis



Allez chercher les femmes qui n'ont jamais de frottis

*Organisation de masse*

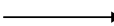
2) Frottez tout le col ou la cicatrice vaginal



Moins de faux négatifs de prélèvement

*Formation du préleveur*

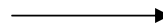
3) Préférer le prélèvement en milieu liquide (PML)



Moins de faux négatifs de lecture

*Meilleure sensibilité*

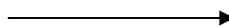
4) Faites le choix du dépistage combiné (>30 ans)



Elimination des faux négatifs de lecture

*Il allie la sensibilité du test HPV à la spécificité de la cytologie.*

5) Gérons les résultats du dépistage combiné



Le dépistage sera sélectif et la prise en charge informatisée.

**Un bon dépistage passe par un suivi conjoint  
des résultats de la cytologie et du typage HPV dans le temps  
(surveillance de la cohorte à risque) : nécessité de l'outil informatique**