

LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS, PARLEZ-EN AVEC VOS PATIENTES !

Références pour les médecins généralistes et les gynécologues

L'accès aux sites référencés dans ce document peut se faire directement depuis le site www.sante.cfwb.be en cliquant sur la thématique « cancer ».

En Belgique, le cancer du col représente le 8^{ème} cancer en fréquence chez la femme. En 2008, 643 cas de cancers invasifs du col ont été recensés en Belgique et 186 femmes en sont décédées.

Deux moyens d'action pour réduire la morbidité et la mortalité liées au cancer du col de l'utérus sont actuellement disponibles : le dépistage et la vaccination.

CONSTATS ACTUELS DU DÉPISTAGE EN BELGIQUE

Le dépistage par frottis cytologique permet d'éviter de nombreux cancers invasifs du col de l'utérus. Cependant, en Belgique, la couverture de dépistage qui avoisine les 60% chez les femmes de 25 à 65 ans reste insuffisante pour avoir un effet significatif sur l'incidence des cancers invasifs.

Ceci s'explique notamment par une participation insuffisante de certains groupes, particulièrement les femmes âgées et les personnes en situation socio-économique défavorisée ainsi que par un suivi insuffisant des anomalies détectées.

On constate que des patientes de milieu socio-économique favorisé sont dépistées trop fréquemment; par contre, les femmes en situation socio-économiquement défavorisée et issues de l'immigration récente bénéficient trop rarement du dépistage et sont donc plus à risque de présenter des cancers invasifs. Par ailleurs, il existe un risque de surtraitement d'affections régressant spontanément, car le frottis est trop fréquent chez les jeunes femmes.

EVOLUTION DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Les cancers du col de l'utérus trouvent, dans la presque totalité des cas, leur origine dans une infection persistante par certains papillomavirus humains (HPV) cancérogènes à transmission sexuelle. La contamination se fait de muqueuse à muqueuse. On estime qu'environ 80% des femmes seront infectées un jour par le HPV. La plupart des infections sont asymptomatiques et guérissent spontanément dans les 6 à 18 mois après la contamination. Une minorité des infections persistent. Il n'y a pas de traitement de l'infection au HPV.

L'infection entraîne des modifications des cellules au niveau de la jonction entre l'épithélium épidermoïde de l'exocol et l'épithélium cylindrique de l'endocol. Le développement de lésions épithéliales précancéreuses et leur progression surviennent lorsque le virus persiste dans l'épithélium du col. Les lésions précancéreuses évoluent généralement très lentement pour aboutir, dans certains cas, après 10 à 15 ans, à un carcinome.

On estime que seules 10% environ des lésions épithéliales de bas grade évoluent après plusieurs années vers un grade plus élevé et environ 1% vers un cancer invasif.

Douze types de papillomavirus sont considérés comme carcinogènes (HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58 et HPV59) et 6 types comme probablement carcinogènes (HPV26, HPV53, HPV66, HPV68, HPV73 et HPV82). Les HPV 16 et 18 sont retrouvés dans plus de 70% des cancers du col utérin. Les autres types identifiés dans les cas de cancer du col en Europe sont par ordre décroissant les HPV 33, 31, 45, 56, 35 et 52. L'ensemble de ces types de HPV sont responsables de près de 90% des cancers du col.

Le cancer invasif du col est le plus souvent de type épidermoïde ; l'adénocarcinome est moins fréquent.

Le pronostic des cancers invasifs du col est lié à son stade lors du diagnostic (Pr Baldauf - Strasbourg 2006). La survie à 5 ans après traitement est de :

- 85 à 99% au stade I
- 60 à 80% au stade II
- 30 à 60% au stade III
- 10 à 20% au stade IV (très étendu ou métastasé)

Certains facteurs accroissent le risque d'évolution maligne en cas de lésions intraépithéliales: une infection par le VIH, le tabagisme, les infections et les inflammations du col (cervicite).



LA VACCINATION HPV

La Fédération Wallonie-Bruxelles informe et propose la vaccination HPV, via la Promotion de la Santé à l'École (PSE), à toutes les jeunes filles en 2^{ème} secondaire. L'accès gratuit au vaccin (Cervarix™) est proposé à toutes les jeunes filles âgées de 13-14 ans, que la vaccination soit effectuée, selon le choix des parents, par le médecin de l'adolescente ou par le médecin scolaire (www.sante.cfwb.be, thématique « vaccination »).

Les vaccins (Cervarix™ et Gardasil™) sont également disponibles en pharmacie et partiellement remboursés pour les jeunes filles qui ont atteint l'âge de 12 ans mais pas encore l'âge de 19 ans. Le coût patient en 2012 est d'environ 30 € pour les 3 doses (www.cbip.be).

Une brochure « Du neuf avec la vaccination papillomavirus des jeunes filles ! » est disponible (www.sante.cfwb.be, voir dans Publications, Vaccination).



La vaccination se fait en 3 doses selon le schéma 0, 1 et 6 mois pour le Cervarix™ et 0, 2 et 6 mois pour le Gardasil™. L'injection dans le bras provoque souvent une douleur passagère. Pour obtenir plus d'information sur ces vaccins, voir le site de l'Agence Européenne du Médicament : www.ema.europa.eu.

RECOMMANDATION

La patiente doit être informée que le vaccin ne protège pas totalement. Actuellement on peut affirmer que la protection connue donnée par le vaccin est de minimum 10 ans et que le dépistage par frottis du col reste indispensable (entre 25 et 65 ans, tous les 3 ans).

LE DÉPISTAGE

INTÉRÊT DU DÉPISTAGE

Le dépistage permet de diminuer l'incidence du cancer invasif du col de l'utérus

Des études cas-témoins montrent une forte corrélation statistique entre la pratique du dépistage par frottis et un risque réduit de cancer invasif du col utérin. Un dépistage tous les 3 ans chez les femmes de 25 à 65 ans au moyen d'un frottis de col classique réduit de 90% l'incidence du cancer invasif du col.

Le dépistage permet de détecter des stades précancéreux

La longue latence entre l'apparition de l'anomalie cytologique et le cancer du col explique l'intérêt du dépistage qui met en évidence des lésions précancéreuses.

Le dépistage permet d'orienter vers un traitement rapide, moins invasif, préservant la fertilité

RECOMMANDATIONS SUR L'ÂGE ET LA FRÉQUENCE DU DÉPISTAGE

RECOMMANDATION

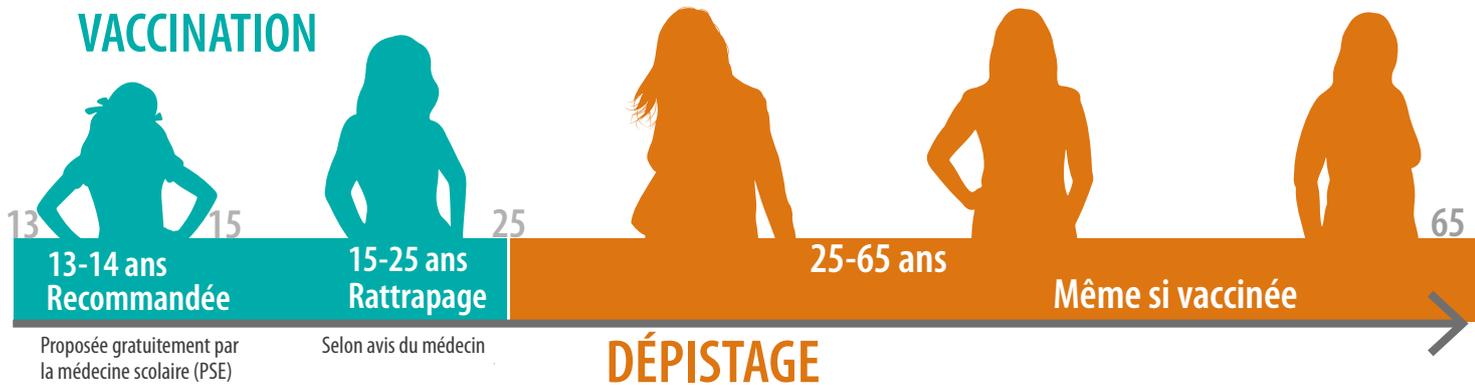
Les deux premiers frottis seront réalisés à un an d'intervalle à partir de 25 ans. S'ils sont normaux, le dépistage sera préconisé – selon les recommandations européennes – à une fréquence d'un frottis tous les 3 ans entre 25 et 65 ans.

Pourquoi 3 ans ? Cet intervalle permet de réduire de plus de 90% l'incidence des cancers invasifs du col. Une fréquence annuelle ne permet qu'un gain minime supplémentaire et présente un risque de surdiagnostic et de surtraitement. Il y a de rares évolutions très rapides d'un frottis négatif en carcinome invasif; ces cas échappent à toute stratégie réaliste de dépistage.

Sur la base d'études cas-témoins et épidémiologiques, il semble peu opportun de débiter le dépistage avant l'âge de 20 ans ou durant la période de 3 ans qui suit le premier rapport sexuel.

La patiente doit être informée, lors de la réalisation de l'examen, du but du frottis et des conséquences potentielles en présence d'anomalies éventuelles. Il faut annoncer la nécessité de répéter l'examen en l'absence d'anomalies, si le frottis n'est pas interprétable.

VACCINATION



TECHNIQUE DE PRÉLÈVEMENT

Le dépistage repose sur le prélèvement de cellules à la surface du col au niveau de la zone de jonction entre l'exocol et l'endocol. Il est donc important que la spatule ou la brosse de prélèvement touche l'entièreté de la zone de jonction. Les cellules épithéliales sont soit étalées immédiatement sur une lame et fixées, soit mises en suspension dans une solution.

COMPTE-RENDU DU PATHOLOGISTE - LE SYSTÈME DE BETHESDA

Le laboratoire d'anatomopathologie évalue la qualité du prélèvement, recherche ensuite la présence d'anomalies cellulaires compatibles avec une lésion précancéreuse ou cancéreuse et émet une recommandation de suivi. En présence d'anomalies et selon leur grade, une surveillance cytologique, des examens complémentaires ou des traitements sont réalisés : coloscopie, recherche HPV et selon les cas biopsies ou conisation.

QUALITÉ DU FROTTIS

La sensibilité du frottis cervical dépend de facteurs humains : qualité du prélèvement et de la lecture des lames. Des faux positifs et faux négatifs existent. La qualité du frottis étant un facteur essentiel de l'efficacité du dépistage, il est nécessaire d'obtenir du laboratoire un feedback sur cette qualité. Ainsi, le rapport du laboratoire doit mentionner les éléments suivants :

- Satisfaisant (valide-adéquat) : le frottis est apte à détecter des anomalies du col utérin
- Non satisfaisant : le frottis est non interprétable. Il faut refaire un frottis après 3-6 mois.

Différents types de classification des anomalies existent : tableau de concordance

		Bethesda
Dysplasie légère	Condylome CIN1	LSIL : <i>low grade squamous intraepithelial lesion</i>
Dysplasie moyenne	CIN2	HSIL : <i>high grade squamous intraepithelial lesion</i>
Dysplasie sévère	CIN3	
Carcinome in situ (CIS)		
Carcinome épidermoïde invasif	Carcinome épidermoïde invasif	Carcinome épidermoïde invasif

RÉSULTATS DU FROTTIS

Le résultat d'un frottis est exprimé selon 3 possibilités :

- Normal
- Modifications cellulaires bénignes
Les modifications cellulaires bénignes peuvent être en rapport avec :
 - a) une infection (trichomonas, mycose, herpès, etc.)
 - b) des modifications réactionnelles (inflammation, atrophie, radiation, etc.)
- Anomalies des cellules épithéliales
 - Cellules épidermoïdes**
 - Atypie de signification indéterminée (= **ASCUS** : *atypical squamous cells of undetermined significance*)
 - Lésion intra-épithéliale de bas grade (= **LSIL** : *low grade squamous intraepithelial lesion*)
 - Lésion intra-épithéliale de haut grade (= **HSIL** : *high grade squamous intraepithelial lesion*)
 - Carcinome épidermoïde invasif
 - Cellules glandulaires**
 - Atypie glandulaire de signification indéterminée (= **AGCUS** : *atypical glandular cells of undetermined significance*)
 - Adénocarcinome (endocervical, endométrial, extra-utérin)

ATTITUDES DE SUIVI, GÉNÉRALEMENT ADOPTÉES, EN FONCTION DU RÉSULTAT DU FROTTIS

1. Si anomalies cellulaires		2. Si pas de cellules anormales	
• compatibles avec un HSIL	→ colposcopie et biopsies	• en cas de frottis satisfaisant	→ 3 ans
• compatibles avec un LSIL	→ contrôle à 6 mois : colposcopie et biopsies	• en cas de frottis non satisfaisant	→ contrôle dans un délai de 3 à 6 mois
• de signification indéterminée (ASCUS)	→ contrôle à 6 mois + recherche HPV si HPV (-) → contrôle à 2 ans		
• de signification indéterminée (AGCUS)	→ colposcopie + biopsies + mise au point de l'endocol et de l'endomètre		

FACTEURS INFLUENÇANT LA QUALITÉ DU FROTTIS

• Ces facteurs sont nombreux : menstruation, pertes de sang, inflammation ou infection vaginale, grossesse, post-partum (respecter 6 à 8 semaines de délai après un accouchement), usage d'une médication vaginale, d'un lubrifiant (attendre 48h), atrophie génitale sévère liée à la ménopause.

- NB
- En cas de lésion macroscopique suspecte, faire une biopsie d'emblée.
 - Respecter un intervalle de 3 mois minimum entre 2 frottis ou après une chirurgie du col (régénération de l'épithélium).
 - En cas de radiothérapie, il y a présence d'anomalies persistantes (à signaler à l'anatomopathologiste).

LA DÉTECTION DU HPV

La recherche de papillomavirus humain à potentiel cancérigène important n'est pas recommandée en dépistage, car si on détecte ainsi plus de dysplasies sévères, on a également plus de faux positifs et en conséquence de colposcopies. Par ailleurs, la prévalence de l'infection est très élevée et la régression spontanée survient dans 80% des cas.

Selon le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), l'intérêt du dépistage du HPV réside dans sa complémentarité vis-à-vis d'un frottis montrant des atypies épidermoïdes de signification indéterminée (ASCUS), ou dans la détection précoce, après traitement, d'une lésion précancéreuse (www.kce.fgov.be, recherche «Dépistage du cancer du col de l'utérus et recherche du Papillomavirus humain (HPV)»).

RECOMMANDATION

- Proposer un examen de dépistage régulier à toutes les patientes entre 25 et 65 ans, à une fréquence d'un frottis tous les 3 ans ou en recommander la pratique chez un confrère. Il s'agit d'une recommandation européenne (<http://bookshop.europa.eu/en/home/> - European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening). Le dépistage des cancers est repris dans le DMG+.
- Informer les femmes (dépliant, site, etc.).



QUELQUES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Vergote I, Vlayen J, Robays J, Stordeur S, Stemkens D, Smit Y, Bourgain C, De Grève J, Kridelka F, Scalliet P, Simon P, Stroobants S, Van Dam P, Van Limbergen E, Villeirs G. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge du cancer du col de l'utérus. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). 2011. KCE Reports 168B. D/2011/10.273/70
- Hulstaert F, Arbyn M, Huybrechts M, Vinck I, Puddu M, Ramaekers D. Dépistage du cancer du col de l'utérus et recherche du Papillomavirus humain (HPV). Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2006. KCE reports 38B (D/2006/10.273/36)
- Stratégies. Dépister les cancers du col de l'utérus. Rev Prescrire 2010; 30 (317) : 193-202.
- Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. Vaccines 2006; 24S3: 78-89.
- Gary Clifford, Silvia Franceschi, Mireia Diaz, Nubia Munoz, Luisa Lina Villa. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. Vaccine 2006; 24S3: 26-34
- Nubia Munoz et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. N Engl J Med 2003; 348: 518-527.
- Arbyn M, Marchant G. Recommandations techniques pour des frottis du col satisfaisants. Rev Med Gen 2002; 196 :380-383.
- A. Vandenbroucke. Le frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus. Louvain Med. 2001; 120 : S290-S295.
- The 2001 Bethesda System. JAMA 2002; 287 : 2114-2119
- R. Crott. Analyse coût/bénéfice de la détection de l'HPV dans le dépistage du cancer du col. Minerva; Vol 3:7-77; 200