

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2009
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Quand faut-il commencer le dépistage du cancer du col utérin ?

K. MORCEL ¹, V. LAVOUÉ ¹, M.C. VOLTZENLOGEL ¹, J.P. HARLICOT ¹,
J. COIFFIC ¹, E. BAUVILLE ¹, F. FOUCHER ^{1, 2}, J. LEVÊQUE ^{1, 2} *
(Rennes)

Résumé

Buts : les recommandations françaises actuelles conseillent un dépistage du cancer du col utérin par frottis cervico-vaginal à partir de 25 ans : la pratique clinique quotidienne penche vers un dépistage plus précoce dont les conséquences sont mal perçues.

Matériel et méthodes : revue bibliographique utilisant la base de données Medline portant sur l'histoire naturelle des infections HPV, le dépistage cytologique, la conduite à tenir face aux lésions cytologiques et histologiques chez l'adolescente (soit la jeune femme de moins de 20 ans).

Résultats : l'adolescente présente des particularités la distinguant de la femme adulte : forte prévalence des infections HPV (rendant l'utilisation du test HPV peu rentable), accompagnée d'une clairance plus élevée ; fréquence des lésions cytologiques mineures (pour laquelle une surveillance cytologique sans colposcopie est suffisante) et

1 - CHU Anne de Bretagne - Service de gynécologie - 16 boulevard de Bulgarie - BP 90347 - 35203 Rennes cedex 2

2 - CRLCC Eugène Marquis - Département d'oncologie chirurgicale - Rue de la Bataille Flandres Dunkerque - CS 44229 - 35042 Rennes cedex

* Correspondance : Jean.Leveque@chu-rennes.fr

des lésions histologiques de bas grade dont l'évolution naturelle est en règle la guérison ; rareté des lésions CIN3 et absence de lésions invasives, autorisant devant les lésions CIN2 chez les patientes compliantes à une surveillance cytologique et colposcopique une abstention thérapeutique. L'avènement du vaccin anti-HPV doit inciter à une actualisation des recommandations de dépistage chez les femmes vaccinées.

Conclusion : pratiquer le dépistage chez l'adolescente impose une conduite spécifique tant dans la pratique de la cytologie que dans la prise en charge des lésions diagnostiquées, sans oublier la priorité que constitue en France l'obtention d'un dépistage couvrant plus largement les femmes de 25 ans et plus.

Mots clés : human papillomavirus, adolescence, CIN, frottis cervico-utérin, test HPV

INTRODUCTION

Le dépistage du cancer du col de l'utérus en France repose sur les recommandations de 2002 qui préconisent la pratique d'un premier frottis cytologique à 25 ans suivi d'un contrôle un an plus tard, puis tous les 3 ans lorsque les frottis sont normaux et en l'absence de manifestations cliniques [1] : les sociétés savantes américaines penchent vers un premier frottis à 21 ans (ou 3 ans après les premiers rapports, en se basant sur un délai de 36 mois en moyenne pour voir apparaître une lésion CIN3) [2, 3], et force est de reconnaître que les frottis en France sont régulièrement pratiqués à partir de 20 ans avec une périodicité soutenue (souvent annuelle comme recommandée par les sociétés américaines à cet âge). Dans le même ordre d'idée, Mark Spitzer déplore dans un éditorial récent [4] d'avoir sa consultation de colposcopie remplie de jeunes filles de 16-17 ans récemment sexuellement actives présentant des frottis pathologiques, et ceci malgré les recommandations de la prestigieuse ASCCP qu'il préside...

La question du début du dépistage s'inscrit donc dans un cadre plus vaste où de nombreux paramètres sont à prendre en compte : il faut s'interroger sur les modalités du dépistage, temporelles (quand débiter ?), matérielles (quel outil ?), tout en tenant compte des particularités du jeune âge en matière d'infections par papillomavirus humain (elles sont fréquentes, en particulier les infections à HPV à haut risque) mais aussi de leurs conséquences dans ces tranches d'âge jeune (fréquence des

lésions associées dysplasiques dont l'évolution naturelle est différente de ce qui est observé à l'âge mûr et extrême rareté des cancers invasifs). Enfin, l'introduction récente de la prévention vaccinale aura certainement un impact sur l'histoire de l'infection HPV et les modalités du dépistage.

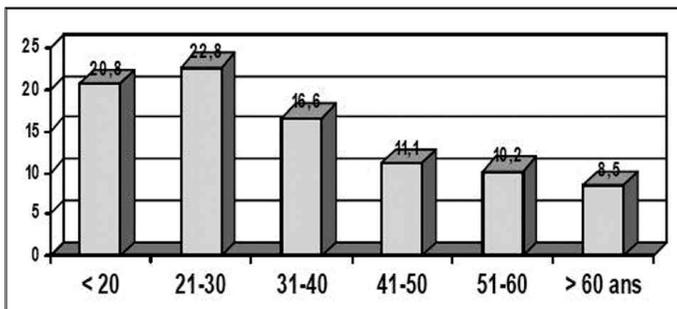
L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INFECTION HPV DANS LE JEUNE ÂGE ET SES CONSÉQUENCES

L'infection HPV est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus commune chez la jeune fille : on estime que 80 % des jeunes filles seront infectées dans les 3 à 4 années suivant les premiers rapports sexuels [5, 6].

De plus, elle présente des caractéristiques spécifiques à cette tranche d'âge :

- l'infection HPV est plus fréquente que chez l'adulte après 35 ans [7] : un travail portant sur 10 359 femmes suivies à Reims âgées de 15 à 72 ans confirme en France cette tendance observée tant en Europe qu'aux États-Unis (Figure 1) ; un profil identique est retrouvé outre-Atlantique où la prévalence de l'infection HPV selon l'âge est de 24,5 % (95 % IC : 19,6-30,5) chez les 14-19 ans, 44,8 % (95 % IC : 36,3-55,3) chez les 20-24 ans pour décroître progressivement jusqu'à 19,6 % (95 % IC : 14,3-26,8) chez les 50-59 ans [8] ;

Figure 1 - Prévalence de l'infection HPV à haut risque (%) dans une cohorte de 10 359 patientes de 15 à 72 ans à Reims selon l'âge (C. Clavel, in [7])



- l’infection HPV survient rapidement après les premiers rapports : 46 % des 242 jeunes filles n’ayant qu’un seul partenaire déclaré étaient infectées dans les 3 ans (55 % des filles de 13 à 21 ans d’une étude américaine similaire) et le délai moyen entre premier rapport et première détection d’HPV était de 3 mois dans cette étude de cohorte britannique [9] ;
- les virus en cause chez les femmes jeunes ayant une infection HPV sont majoritairement des HPV à haut risque en particulier HPV 16 chez les patientes de l’essai de dépistage de Manchester [10], dans la cohorte de l’essai POBASCAM [11], ainsi que dans les cohortes danoises [12] ; une étude effectuée au Costa Rica montre que les infections par virus du type alpha 9 sont 2 à 3 fois plus fréquentes chez les femmes de moins de 25 ans par rapport aux femmes de plus de 35 ans [13].

Deux éléments expliquent ces particularités :

- le comportement sexuel des adolescentes : on parle de relations « monogamiques sériees » [14] pour désigner l’attachement à un partenaire mais qui se déplace plus fréquemment qu’à l’âge adulte, et il existe peu d’études qui permettent de distinguer le risque de cancer selon l’âge de début des rapports et le nombre de partenaires [15],
- la physiologie du col utérin à cet âge le rendant plus vulnérable.

Le facteur de risque majeur de l’infection HPV incidente est la rencontre d’un nouveau partenaire : risque multiplié par 10 pour chaque nouveau partenaire par mois de la cohorte de 620 jeunes filles californiennes [16]. Il semble aussi plausible que l’âge des partenaires entre en ligne de compte : les partenaires des femmes les plus jeunes (et des plus âgées) pourraient être ceux qui sont le plus porteurs d’HPV à haut risque [15]. D’autres facteurs comportementaux interviennent tels la précocité des premiers rapports, le nombre cumulé de partenaires, et naturellement le nombre de partenaires du ou des partenaires [17]. Cependant, d’autres modes de contamination existent comme en témoigne la prévalence des infections HPV mesurée par test Hybrid Capture 2 chez 110 jeunes filles avant leurs premiers rapports sexuels (mais référées pour un problème gynécologique) et en dehors d’abus sexuels : 4 d’entre elles étaient contaminées par des HPV bas risque (3,6 %) et 15 par des HPV à haut risque (13,6 %) dont 2 infections persistantes à 1 an [18] : contamination verticale durant la grossesse [19] et jusqu’à 6 mois de post-partum [20] ou horizontale par contact direct [21] ou fômites (y compris lors de consultations médicales [22, 23]).

Le col utérin de l'adolescente est plus exposé aux infections mais aussi plus vulnérable : ceci pourrait expliquer que la précocité des premiers rapports soit responsable d'une augmentation du risque de cancer du col utérin (risque relatif x 3,52 (95 % IC : 3,04-4,08) après ajustement selon un âge inférieur à 14 ans *versus* supérieur à 25 ans dans une méta-analyse récente [24] avec une survenue plus récente de ces cancers [25]. Plusieurs phénomènes semblent concourir :

- la structure de l'épithélium où le contingent glandulaire est plus représenté que chez l'adulte : cet épithélium monocouche est plus exposé aux brèches permettant l'entrée du virus,
- les cellules glandulaires ainsi que les cellules métaplasiques elles aussi sur-représentées semblent plus fragiles vis-à-vis des virus que les cellules squameuses ou matures [26, 27],
- l'immaturité du col : la maturation cervicale chez les jeunes filles saines est accélérée par la prise de contraceptifs estroprogestatifs et la consommation de tabac qui sont aussi des facteurs classiques de risque de cancer du col utérin reconnus à cet âge [28] peut-être par exposition à l'HPV de cellules métaplasiques issues de cette stimulation extra-physiologique [29],
- l'immunodépression cellulaire ou humorale locale chez l'adolescente [30] où la production insuffisante de mucus peut jouer un rôle.

Cependant, si les lésions HPV-induites sont plus fréquentes chez les jeunes filles mais moins sujettes à évoluer, il n'en reste pas moins que, dans les pays où existe un dépistage organisé, il est constaté une élévation dans le temps chez l'adolescente des lésions cervicales et concomitamment plus tard chez les patientes plus âgées une élévation de l'incidence des lésions invasives et en particulier micro-invasives [31] : ceci indique donc que les lésions HPV-induites chez l'adolescente doivent être prises en grande considération, et que si on ne les traite pas de manière identique à l'adulte, il est impératif de les suivre.

Enfin, la fréquence des infections HPV chez l'adolescente pose la question de la fréquence du frottis qui n'est pas résolue : l'audit du dépistage britannique confirme que la protection conférée par un frottis décroît avec l'âge, et que le frottis annuel chez l'adolescente tel que recommandé par les autorités américaines [32] ne protège pas mieux que le frottis triennal effectué après 30 ans.

LES LÉSIONS OBSERVÉES CHEZ LES JEUNES FILLES ET LEUR ÉVOLUTION - GESTION DES ÉTATS PATHOLOGIQUES

Les lésions cytologiques

L'infection persistante par HPV à haut risque représente le facteur étiologique des lésions prémalines et malignes du col utérin [33] ; une publication récente a analysé le délai d'apparition de lésions cervicales dans le bras contrôle (vaccinées contre l'hépatite A) de l'essai de phase II du vaccin bivalent [34] : chez ces 553 jeunes femmes et filles de 15 à 25 ans, indemnes d'infection HPV et de lésions cervicales, le délai moyen d'apparition des lésions cytologiques et histologiques toute nature confondue dues à HPV 16 et 18 d'une part et aux autres HPV à haut risque d'autre part était de 43,3 mois et 46,4 mois respectivement. Si l'infection HPV à haut risque est plus fréquente dans les tranches d'âge les plus jeunes, elle est marquée par une clairance virale :

- plus précoce et plus importante que chez la femme plus âgée : 50 % de clairance dans les 6 premiers mois suivant l'infection et 90 % dans les 2 ans [35],
- ralentie par la nature de certains types d'HPV (HPV 16 par exemple), les co-infections à plusieurs types d'HPV (sans savoir quelle est la part d'une susceptibilité particulière du terrain) [35, 36], une infection concomitante à *Chlamydia Trachomatis* [37], tandis que contraception orale ou tabagisme ne semblent pas l'influencer.

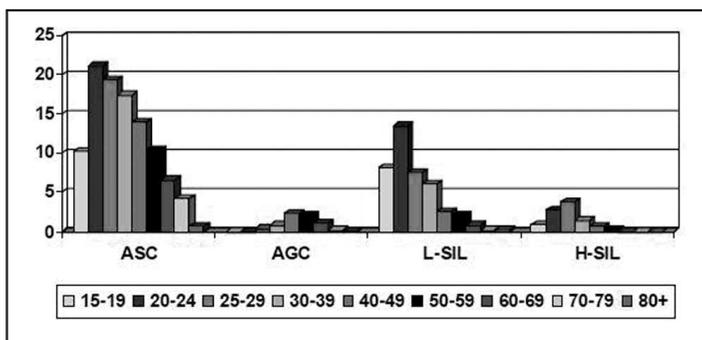
Cette infection HPV est responsable d'une fréquence particulièrement élevée de lésions cytologiques mineures (ASC-US et L-SIL) chez les jeunes femmes, mais dont la signification est différente de ce qui est observé chez l'adulte où ces lésions témoignent d'une infection déjà persistante et à risque d'évoluer vers des lésions plus sévères : les statistiques américaines ne retiennent en effet qu'une incidence de 0,1/100 000 entre 15 et 19 ans [38].

Les adolescentes infectées par HPV développent donc fréquemment des lésions cytologiques mineures mais qui sont régressives comme le laissait supposer la clairance virale : dans une cohorte de 187 jeunes filles de 13 à 22 ans porteuses à l'entrée d'un frottis L-SIL suivies sur 61 mois (frottis, test HPV et coloscopie tous les 4 mois), 61 % des lésions ont disparu en 12 mois (95 % IC : 53-70), et 91 % en 36 mois

(95 % IC : 84-99), seulement 3 % des jeunes filles développant ultérieurement des lésions H-SIL [36] à comparer aux 12 % de patientes plus âgées ayant initialement des frottis ASC-US et L-SIL sans lésion de haut grade colposcopique, présentant des lésions de haut grade dans leur suivi dans la série de Cox issue de la ALTS Study [39]. D'autres séries trouvent des taux de progression plus importants : 62 % de régression et 31 % de progression à 36 mois pour Wright [40], mais cette étude rétrospective ne peut distinguer la véritable évolution d'une lésion de bas grade vers un haut grade d'une réinfection responsable d'une lésion de haut grade, et seules 1/3 des 477 jeunes filles de moins de 18 ans présentant une lésion de bas grade ont été suivies au-delà de 36 mois.

À l'inverse, la prévalence des lésions H-SIL (lésions intra-épithéliales de haut grade) semble superposable à celle observée chez l'adulte dont l'histoire naturelle présente les mêmes risques (puisque le pic de lésions CIN3 se situe vers 27-30 ans, soit 7-10 ans après le pic d'infection HPV [41]) : Mount, dans une série de 10 296 frottis effectués chez des adolescentes de 10 à 19 ans, note 0,7 % de frottis H-SIL (9,75 % de frottis ASC-US, 3,7 % de frottis L-SIL) superposables aux 0,8 % et 0,7 % de frottis H-SIL dans les tranches d'âge 20-29 ans et 30-39 ans [42]. Dans la cohorte américaine de Insinga [43] chez les 15-19 ans (11 684 patientes), l'incidence annuelle pour mille des frottis pathologiques était respectivement de 0 pour les AGC, 10,2 pour les ASC, 8,1 pour les L-SIL et seulement de 0,9 pour les H-SIL (Figure 2). Enfin, le diagnostic cytologique de H-SIL chez l'adolescente ne recoupe pas avec la même fréquence que chez l'adulte les diagnostics histologiques colposcopiques de CIN2+ : seulement 50 % des frottis

Figure 2 - Nature des frottis pathologiques selon l'âge pour 1 000 femmes (d'après Insinga [43])



H-SIL de la série de Case portant sur 517 biopsies [44] se sont avérés être d'authentiques CIN2+, pour 35 % et 36 % des frottis ASC-US et L-SIL respectivement d'une part, et d'autre part les lésions histologiques sont plus fréquemment des CIN2 que des CIN3 (6,6 % pour Moscicki [45] sur 662 jeunes filles sexuellement actives de 13 à 24 ans, sans jamais observer de cancer invasif).

Les recommandations américaines de l'ASCCP [32] et de l'ACOG [3] face aux frottis pathologiques chez l'adolescente tiennent compte de ces éléments et peuvent servir de référence :

- le triage virologique par test HPV n'est pas opérant : Boardman [46], dans sa série de patientes adolescentes ayant une cytologie ASC-US, retrouve 77 % de test Hybrid Capture 2 positif (*versus* 58 % des patientes de plus de 25 ans) ; dans le même ordre d'idée le test HPV n'a pas sa place dans le suivi des lésions cervicales y compris les lésions traitées,
- devant les frottis ASC-US et L-SIL :
 - suivi cytologique à 1 an, sans réaliser de colposcopie,
 - colposcopie si lésion H-SIL ou persistance d'une lésion ASC-US+ à 2 ans,
- devant une lésion H-SIL : colposcopie et suivi tous les 6 mois durant 2 ans en l'absence de CIN2+, électrorésection en cas de persistance au-delà de 2 ans de lésions cytologiques H-SIL,
- on en rapprochera les lésions ASC-H où la colposcopie d'emblée est requise, et dont le suivi en cas de colposcopie normale est la réalisation de 2 frottis qui devront être normaux à 6 mois d'intervalle avant de retourner au suivi usuel,
- les lésions AGC sont rares chez l'adolescente et imposent une colposcopie sans exploration endo-utérine en l'absence d'orientation clinique (facteurs de risque, saignements génitaux...).

Les lésions histologiques

Les lésions cytologiques de bas grade (CIN1) sont banales chez l'adolescente et caractérisées par leur fort taux de régression toujours en relation avec la clairance virale particulièrement élevée chez les jeunes femmes : ainsi, dans la ALTS Study, le taux de progression était de 10 % chez l'adulte [47], tandis qu'à 2 ans, chez l'adolescente seulement 3 % des lésions de bas grade progressent [48]. En conséquence, la surveillance doit être privilégiée à la colposcopie et a fortiori au traitement : il semble donc logique de proposer un suivi cytologique tous les 12 mois [49] :

- en cas de cytologie normale ou ASC-US ou L-SIL un nouveau contrôle cytologique à 24 mois est indiqué,
- une coloscopie est indiquée en cas de lésion H-SIL ou ASC-H, ou en cas de persistance de lésions cytologiques mineures au-delà de 24 mois,
- la persistance au-delà de 24 mois d'une lésion CIN1 doit bénéficier d'une prise en charge individualisée : en effet, si chez l'adulte un traitement est requis, chez l'adolescente compte tenu des forts taux de réinfection, il est hasardeux de vouloir distinguer les lésions dues aux infections persistantes des lésions dues aux nouvelles infections [3] ; là encore on incline à proposer une surveillance plutôt que traiter.

Les lésions histologiques plus sévères sont plus rares et caractérisées par une prévalence plus importante des CIN2 par rapport aux CIN3 chez l'adolescente explorée pour frottis pathologique au contraire de la femme adulte : ainsi, Insinga [43] trouve une incidence annuelle après frottis pathologique de CIN1 de 1,6/1 000, de CIN2 de 0,8/1 000 et de CIN3 de 0,3/1 000 dans la tranche d'âge des 15-19 ans et respectivement de 1,4/1 000, 3,8/1 000 et 4,1/1 000 chez les 25-29 ans. La signification et l'évolution des lésions histologiques CIN2 et CIN3 sont différentes chez l'adolescente par rapport à la femme adulte : très clairement, leur gravité est moindre avec d'une part une évolution plus fréquemment favorable (on estime qu'en moyenne jusqu'à 40 % les CIN2 régressent chez l'adulte [50]), et l'absence d'évolution vers des lésions invasives dans un temps court comme observé marginalement chez l'adulte [6, 51]. Deux publications récentes ont étudié l'évolution de lésions CIN2 dûment biopsiées et surveillées :

- Moore [52] a pu suivre 23 jeunes filles de moins de 21 ans durant 18 mois (sur les 55 ayant accepté l'abstention thérapeutique, et on remarquera que la compliance au suivi médical est médiocre) : 65 % des lésions ont régressé, 17 % sont restées stables et seulement 13 % ont évolué vers le CIN3 sans cancer invasif,
- Fuchs [53] a analysé une cohorte de 36 jeunes femmes de moins de 21 ans suivies 378 jours en moyenne : la régression (normalisation cyto-colposcopique) a été observée dans 39 % des cas (60 % chez les moins de 20 ans et 29 % chez les 20-21 ans) ; chez les 22 cas de non-régression il était noté dans 19 cas seulement une cytologie L-SIL ou ASC-US, et seuls 3 cas de CIN2 ont été persistants ou ont évolué vers un CIN3 (soit 8 %).

On voit donc ainsi se dégager une attitude particulière chez les adolescentes présentant des lésions CIN2+ [54] :

- frottis et colposcopie tous les 6 mois pour les lésions CIN2 chez les patientes acceptant le principe de la surveillance,
- en cas de cytologie H-SIL ou de persistance de lésions colposcopiques évoquant une CIN2 à 1 an : colposcopie avec biopsie,
- traitement en cas de lésions de CIN3 ou de persistance de lésions de CIN2 à 2 ans.

Les modalités du traitement ne sont pas détaillées dans la littérature chez l'adolescente : chez l'adulte, les résultats thérapeutiques des traitements conservateurs et des excisions chirurgicales sont comparables [55], et on peut légitimement penser que chez l'adolescente, les vaporisations laser peuvent être privilégiées en cas de lésions parfaitement documentées, vues en totalité en colposcopie, ce d'autant que les lésions glandulaires sont rares chez l'adolescente au détriment des excisions même limitées des lésions malpighiennes dont la répétition peut pénaliser des femmes désireuses d'enfant [56]. Le suivi des patientes traitées est enfin comparable à celui des adultes dans la même situation [57] à l'exclusion de la réalisation d'un test HPV. Enfin, dans la situation particulière de l'adolescente, il semble judicieux de proposer devant un frottis pathologique (donc lié à une infection sexuellement transmissible) la recherche d'autres IST comme l'infection à *Chlamydia Trachomatis* [58].

L'AVÈNEMENT DE LA VACCINATION ET SON IMPACT POTENTIEL SUR LE DÉPISTAGE

Un travail récent comparant, dans le temps, le risque de cancer du col utérin selon le génotype HPV et l'âge dans une population de cas de cancers invasifs et *in situ* (adénocarcinomes et cancers épidermoïdes *in situ*) et de témoins sains du Nouveau-Mexique [59] donne des indications utiles :

- les cancers induits par HPV 16 et 18 surviennent plus précocement que ceux provoqués par les autres HPV oncogènes (48,1 ans, 45,9 ans et 52,3 ans respectivement) ;
- les HPV en cause dans ces cancers sont comme attendus, principalement les HPV 16 et 18 qui sont les 2 génotypes visés par les vaccins prophylactiques du cancer du col utérin.

En conséquence, les auteurs estiment que l'âge de début du dépistage pourrait être repoussé chez les patientes correctement vaccinées et que l'intervalle entre 2 dépistages pourrait être allongé [60]. Par ailleurs, l'efficacité du vaccin sur les HPV 16 et 18 [61, 62], conjuguée à la protection croisée notamment vis-à-vis des HPV phylogénétiquement proches [63], rend nécessaire une réévaluation du dépistage conventionnel par frottis dont les performances inférieures à celles du test HPV vont souffrir d'autant plus que la prévalence des pathologies HPV 16 et 18 induites se feront plus rares, sans doute au profit du dépistage viral avec cytologie de triage [64].

EN CONCLUSION : ENCOURAGER UN DÉPISTAGE UTILE CHEZ L'ADOLESCENTE

Il peut paraître logique de pratiquer un dépistage cytologique tôt (ou plus tôt que ne le recommandent les instances officielles) si l'on considère la forte association qui existe entre la précocité des premiers rapports et la survenue du cancer invasif elle aussi précoce du col utérin d'une part [25] et le risque plus important de lésions CIN3 et invasives d'autre part [65]. De plus, le message de prévention a d'autant plus de chance de passer et perdurer dans l'âge adulte que l'éducation sanitaire aura débuté tôt.

Encourager la pratique du dépistage cytologique chez l'adolescente ne peut se concevoir sans une information des professionnels de santé portant sur les modalités du dépistage et des recommandations pour la pratique clinique portant sur les conduites à tenir en cas de frottis pathologique et de lésions histologiques sous peine d'aboutir à des excès diagnostiques ou thérapeutiques. La place du test HPV est restreinte en raison de la très forte proportion de jeunes femmes infectées qui vont spontanément éliminer le virus tant en cas de frottis normal qu'en cas de frottis ASC-US. La colposcopie de même doit être réservée aux frottis de haut grade (H-SIL) ou aux frottis avec anomalies mineures persistant au-delà de 24 mois : à l'inverse, le suivi cytologique à 1 an est conseillé devant des anomalies mineures (ASC-US et L-SIL) [32]. La gestion des frottis de haut grade est aussi basée sur la colposcopie associée au frottis tous les 6 mois selon les dernières recommandations américaines : seule l'association frottis H-SIL et colposcopie non interprétable et la persistance d'une lésion H-SIL au-delà de 24 mois

doit conduire à une exérèse diagnostique. On retrouve la même prudence vis-à-vis des lésions histologiques où les indications de conisation sont limitées : ceci est dû à la grande fréquence de ces lésions chez l'adolescente qui partagent les mêmes facteurs de risque que l'adulte [66] (35 % de CIN2+ chez des adolescentes ayant bénéficié de colposcopie pour anomalies cytologiques) associée à leur fort taux de régression (pouvant atteindre 65 % pour des CIN2+) à 24 mois-36 mois [53, 67].

Au total, une attitude moyenne en France qui acterait la pratique régulière du frottis avant l'âge conseillé de 25 ans pourrait être :

- d'effectuer des frottis éventuellement à compter de 20 ans, ce qui correspondrait au délai de 3 ans après les premiers rapports observés à 17 ans en France métropolitaine,
- de ne réserver les frottis avant 20 ans qu'au cas particulier de patientes très exposées en raison de la précocité des premiers rapports et de la multiplication de leurs partenaires,
- de privilégier d'autant plus que les patientes sont jeunes la surveillance pour les lésions CIN1 et CIN2 et les traitements économes des lésions CIN2 persistantes ou CIN3,
- enfin, le dépistage des femmes vaccinées devient un sujet d'actualité et devrait faire l'objet de recommandations spécifiques.

Cependant, il ne faut pas oublier qu'en France le vrai problème reste de faire des frottis de dépistage aux femmes de plus de 25 ans qui n'en ont jamais ou à un rythme inadéquat, femmes qui représentent plus de la moitié des 3 068 femmes qui ont tous les ans un cancer du col [68, 69]. C'est d'abord sur ce problème qu'il faut progresser avant de faire des frottis aux femmes de moins de 25 ans.

Remerciements : les auteurs remercient Madame Audrain, responsable de la bibliothèque médicale du Centre Eugène Marquis, pour son aide toujours souriante dans le maquis de la bibliographie...

Bibliographie

- [1] ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. 2002.
- [2] Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* 2007;107:S14-8.
- [3] Committee on adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 436: evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in adolescents. *Obstet Gynecol* 2009;113:1422-5.
- [4] Spitzer M. Are we failing our adolescent patients? *J Low Genit Tract Dis* 2007;11:133.
- [5] Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, Darragh TM, Brescia R, Kanowitz S, Miller SB, Stone J, Hanson E, Palefsky J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998;132:277-84.
- [6] Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-6.
- [7] Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-101.
- [8] Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297:813-9.
- [9] Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young LS, Woodman CB. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG* 2002;109:96-8.
- [10] Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, Haywood M, Elanko N, Coleman D, Yule R, Desai M. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2004;91:942-53.
- [11] Coupe VM, Berkhof J, Bulkman NW, Snijders PJ, Meijer CJ. Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening. *Br J Cancer* 2008;98:646-51.
- [12] Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Iftner T. Type-specific HPV infection and multiple HPV types: prevalence and risk factor profile in nearly 12,000 younger and older Danish women. *Sex Transm Dis* 2008;35:276-82.
- [13] Castle PE, Rodriguez AC, Bowman FP, Herrero R, Schiffman M, Bratti MC, Morera LA, Schust D, Crowley-Nowick P, Hildesheim A. Comparison of ophthalmic sponges for measurements of immune markers from cervical secretions. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:399-405.
- [14] Moscicki AB. Management of adolescents who have abnormal cytology and histology. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2008;35:633-643.
- [15] Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, Meijer C, Munoz A. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004;190:2077-87.
- [16] Moscicki AB. HPV infections in adolescents. *Dis Markers* 2007;23:229-34.
- [17] Rager KM, Kahn JA. Human papillomavirus and adolescent girls. *Curr Womens Health Rep* 2002;2:468-75.
- [18] Doerfler D, Bernhaus A, Kottmel A, Sam C, Koelle D, Joura EA. Human papillomavirus infection prior to coitarche. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:487e1-5.
- [19] Riethmuller D, Mougin C. Transmission materno-foetale des papillomavirus humains (HPV). In: Lansac J, Luton D, Darai E, editors. *Mises à jour en gynécologie médicale. Colposcopie et pathologie du col*. Paris: Diffusion Vigot 2008;599-617.
- [20] Rintala MA, Grenman SE, Puranen MH, Isolauri E, Ekblad U, Kero PO, Syrjänen SM. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. *J Clin Microbiol* 2005;43:376-81.

- [21] Sonnex C, Strauss S, Gray JJ. Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. *Sex Transm Infect* 1999;75:317-9.
- [22] Strauss S, Sastry P, Sonnex C, Edwards S, Gray J. Contamination of environmental surfaces by genital human papillomaviruses. *Sex Transm Infect* 2002;78:135-8.
- [23] Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol* 1989;74:950-4.
- [24] International collaboration of epidemiological studies on cervical cancer. Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1060-9.
- [25] Edelstein ZR, Madeleine MM, Hughes JP, Johnson LG, Schwartz SM, Galloway DA, Carter JJ, Koutsky LA. Age of diagnosis of squamous cell cervical carcinoma and early sexual experience. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1070-6.
- [26] Moscicki AB, Burt VG, Kanowitz S, Darragh T, Shiboski S. The significance of squamous metaplasia in the development of low grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Cancer* 1999;85:1139-44.
- [27] Moss GB, Clemetson D, D'Costa L, Plummer FA, Ndinya-Achola JO, Reilly M, Holmes KK, Piot P, Maita GM, Hillier SL et al. Association of cervical ectopy with heterosexual transmission of human immunodeficiency virus: results of a study of couples in Nairobi, Kenya. *J Infect Dis* 1991;164:588-91.
- [28] Saleh MM, Seoud AA, Zaklama MS. Study of the demographic criteria and management of adolescents referred with abnormal cervical smears. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:824-7.
- [29] Hwang LY, Ma Y, Benningfield SM, Clayton L, Hanson EN, Jay J, Jonte J, Godwin de Medina C, Moscicki AB. Factors that influence the rate of epithelial maturation in the cervix in healthy young women. *J Adolesc Health* 2009;44:103-10.
- [30] Clerici M, Merola M, Ferrario E, Trabattani D, Villa ML, Stefanon B, Venzon DJ, Shearer GM, De Palo G, Clerici E. Cytokine production patterns in cervical intraepithelial neoplasia: association with human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:245-50.
- [31] Sigurdsson K, Sigvaldason H. Is it rational to start population-based cervical cancer screening at or soon after age 20? Analysis of time trends in preinvasive and invasive diseases. *Eur J Cancer* 2007;43:769-74.
- [32] Wright TC Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:346-55.
- [33] Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
- [34] Trottier H, Mahmud SM, Lindsay L, Jenkins D, Quint W, Wieting SL, Schuid A, Franco EL. Persistence of an incident human papillomavirus infection and timing of cervical lesions in previously unexposed young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:854-62.
- [35] Ho GY, 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.
- [36] Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, Miller S, Canjura-Clayton KL, Farhat S, Broering JM, Darragh TM. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;364:1678-83.
- [37] Silins I, Ryd W, Strand A, Wadell G, Tornberg S, Hansson BG, Wang X, Arnheim L, Dahl V, Bremell D, Persson K, Dillner J, Rylander E. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2005;116:110-5.
- [38] Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, (eds). EB. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/.
- [39] Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of

subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1406-12.

[40] Wright JD, Davila RM, Pinto KR, Merritt DF, Gibb RK, Rader JS, Mutch DG, Gao F, Powell MA. Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005;106:115-20.

[41] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890-907.

[42] Mount SL, Papillo JL. A study of 10,296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnoses in northern New England. *Pediatrics* 1999;103:539-45.

[43] Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:105-13.

[44] Case AS, Rocconi RP, Straughn JM, Jr., Wang W, Roark K, Waltman EE, Huh WK. Cervical intraepithelial neoplasia in adolescent women: incidence and treatment outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;108:1369-74.

[45] Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Powers A, Darragh TM, Farhat S, Shaber R, Shiboski S. Risks for cervical intraepithelial neoplasia 3 among adolescents and young women with abnormal cytology. *Obstet Gynecol* 2008;112:1335-42.

[46] Boardman LA, Stanko C, Weitzen S, Sung CJ. Atypical squamous cells of undetermined significance: human papillomavirus testing in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005; 105:741-6.

[47] Guido R, Schiffman M, Solomon D, Burke L. Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1401-5.

[48] Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, Miller S, Clayton L, Farhat S, Broering J, Darragh T, Palefsky J. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995-3002.

[49] Widdice LE, Moscicki AB. Updated guidelines for papanicolaou tests, colposcopy, and human papillomavirus testing in adolescents. *J Adolesc Health* 2008;43:S41-51.

[50] Walker JL, Wang SS, Schiffman M, Solomon D. Predicting absolute risk of CIN3 during post-colposcopic follow-up: results from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:341-8.

[51] Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, Koutsky LA. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005;191:731-8.

[52] Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold MA. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:141 e1-6.

[53] Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps MG, Boardman LA. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:269-74.

[54] Wright TC Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:340-5.

[55] Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Mitrou S, Koliopoulos G, Dalkalitsis N, Stamatopoulos P, Paraskevidis E. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev* 2006;32:516-23.

[56] Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevidis E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.

[57] Moscicki AB. Conservative management of adolescents with abnormal cytology and histology. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:101-6.

[58] Harel Z, Riggs S. On the need to screen for Chlamydia and gonorrhea infections prior to

colposcopy in adolescents. *J Adolesc Health* 1997;21:87-90.

[59] Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:475-87.

[60] Waxman AG. Cervical cancer screening in the early post vaccine era. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35:537-48;vii.

[61] Cervarix. Rapport européen public d'évaluation. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-fr1.pdf>. 2008.

[62] Gardasil. Résumé des caractéristiques du produit. http://www.spmsdregistregrossesses.com/Published/pdf/RCP_Gardasil.pdf. 2009.

[63] Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Munoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giacoletti KE, Sings HL, James M, Hesley TM, Barr E. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:926-35.

[64] Franco EL, Cuzick J. Cervical cancer screening following prophylactic human papillomavirus vaccination. *Vaccine* 2008;26 Suppl 1:A16-23.

[65] Cancer ICoESoC. Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1060-9.

[66] Saleh MM, Seoud AA, Zaklama MS. Abnormal cervical smears in adolescents: a ten-year comparative study of demographic criteria and management. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007;34:139-42.

[67] Moore KN, Bannon RJ, Lanneau GS, Zuna RE, Walker JL, Gold MA. Cervical dysplasia among women over 35 years of age. *Am J Obstet Gynecol* 2008.

[68] Boulanger JC, Fauvet R, Urrutiaguer S, Dréan Y, Sevestre H, Ganry O, Bergeron C, Gondry J. Histoire cytologique des cancers du col utérin diagnostiqués en France en 2006. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:764-71.

[69] Lavoué V, Gautier C, Piette C, Porée P, Mesbah H, Foucher F, Vialard J, Levêque J. Histoire cytologique de 191 patientes atteintes d'un cancer invasif du col de l'utérus en Région Bretagne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009;doi:0.1016/j.gyn.2009.4.009.