

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Dépistage et cancer du col : l'état des lieux en France

S. LANTA, J. GONDRIY, J.C. BOULANGER *
(Amiens)

Résumé

Le dépistage du cancer du col repose sur le frottis cervico-utérin.

En l'absence d'un programme national de dépistage organisé, le dépistage par prescription individuelle est bien implanté en France, et on estime que près de 60 % de la population en bénéficie. Il existe 4 programmes départementaux de dépistage organisé depuis la conférence de consensus de Lille en 1990, auxquels se sont joints à l'instigation de l'INCa 9 nouveaux départements depuis 2009. L'incidence et la mortalité du cancer du col diminuent régulièrement depuis 30 ans, mais depuis 2000 on observe une relative stagnation. À la demande de la HAS, un nouveau groupe de réflexion a été constitué en 2009 et a rendu ses recommandations récemment. Celles-ci n'envisagent pas de modifier la technique de dépistage et proposent un certain nombre de pistes pour augmenter la couverture. En raison de la fréquence des cancers

* CHU - Centre de gynécologie-obstétrique - 124 rue Camille Desmoulins -
80054 Amiens cedex

Correspondance : boulangerjc@wanadoo.fr

d'intervalle chez les femmes jeunes, il faudrait également augmenter la performance du test de dépistage et les différentes possibilités sont discutées.

Mots clés : cancer invasif du col utérin, dépistage, frottis cervico-utérin, test HPV

Déclaration publique d'intérêt

Nous soussignés, Jean-Charles Boulanger, Jean Gondry, Ségolène Lanta, déclarons ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Le cancer du col est le 2^e cancer de la femme dans le monde, le 1^{er} dans les pays en voie de développement, mais le 10^e en France [1]. Depuis 20 ans, sa mortalité a régulièrement diminué dans les pays développés, en particulier grâce au dépistage, mais il reste en France la deuxième cause de mortalité par cancer de la femme jeune.

Depuis la conférence de consensus de Lille en 1990 et les recommandations de l'ANDEM en 1994, puis de l'ANAES en 2002, son dépistage repose sur la pratique d'un frottis cervico-utérin (FCU) triennal après 2 frottis normaux à un an d'intervalle entre 25 et 65 ans [2-3].

Les recommandations internationales sont en faveur d'un dépistage organisé et certains pays européens l'ont mis en place (pays nordiques, Grande-Bretagne) avec des résultats très convaincants [4-7].

Qu'en est-il en France ? Quelles sont les perspectives pour l'organisation du dépistage et des soins pour cette pathologie dans notre pays ?

ÉTAT DES LIEUX DU CANCER DU COL

Il s'agit du 10^e cancer par sa fréquence en France avec 3 068 cas pour l'année 2005 et une incidence (taux standardisés monde) de 7,1 pour 100 000.

Il est au 15^e rang pour la mortalité par cancer avec 1 067 décès pour 2005, soit 1,9 pour 100 000.

Le taux d'incidence de ce cancer n'a cessé de diminuer entre 1980 et 2005 (- 2,9 % par an en moyenne). Sur la même période, la mortalité a diminué en moyenne de 4 % par an [1].

Cette décroissance connaît une stagnation depuis les années 2000. Mais selon les récentes projections, cette tendance à la baisse se maintiendrait entre 2005 et 2010.

En effet, selon l'institut de veille sanitaire (InVS), le cancer du col de l'utérus serait en 2010 le 12^e cancer chez la femme avec 2 082 cas estimés. Le nombre de décès serait de 980, ce qui le placerait au 13^e rang des décès par cancer de la femme [8].

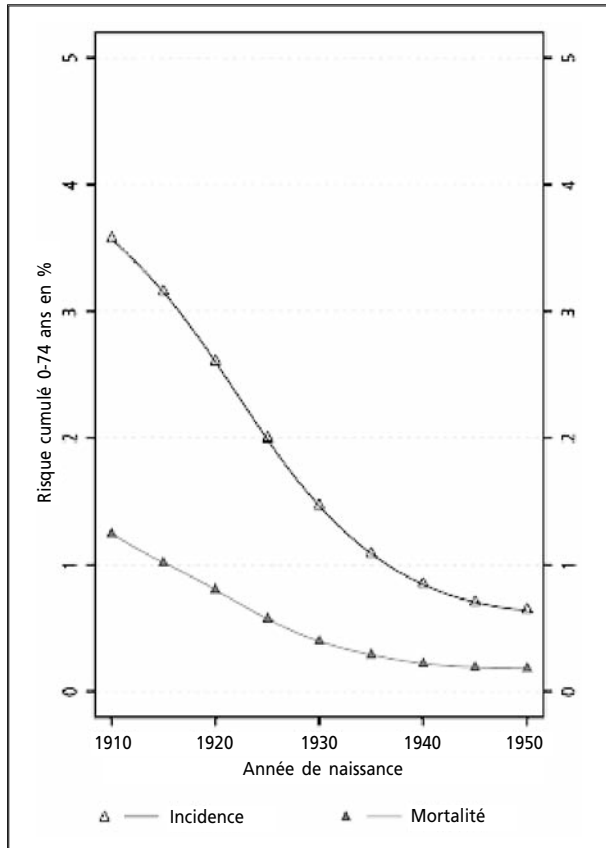
Il existe de grandes disparités en fonction des régions : la région la plus touchée est le Nord-Pas-de-Calais, suivie par la Picardie, la Haute-Normandie et la Bourgogne (avec des taux de mortalité standardisés de 2,5/100 000 pour les deux premières, et de 2,2/100 000 pour les 2 autres).

Les régions les moins touchées sont les pays de Loire et la région Rhône-Alpes (1,5/100 000).

Dans les départements d'outre-mer, le taux de mortalité est plus élevé qu'en métropole et ce quel que soit l'âge.

En France, l'incidence du cancer du col de l'utérus se situe dans la moyenne des 25 états membres de l'Union européenne. Elle ne cesse de diminuer depuis 25 ans. En 2005, son incidence le place au 10^e rang des cancers de la femme avec un pic à 41 ans. Parallèlement, le risque de développer un cancer a considérablement diminué avec l'année de naissance (Tableau 1).

Tableau 1 - Risque cumulé 0-74 ans en pourcent selon la cohorte de naissance [1]



ÉTAT DES LIEUX DU DÉPISTAGE

En France, il n'existe pas de programme national de dépistage organisé, mais le dépistage individuel est largement pratiqué depuis de nombreuses années.

LE DÉPISTAGE INDIVIDUEL OU OPPORTUNISTE

Il repose sur la réalisation du frottis cervico-utérin (FCU).

La sensibilité de cet examen est considérée comme faible, 57 % selon la méta-analyse de Fahey [9], chiffre corroboré par celle de Nanda [10] ; c'est la répétition de l'examen qui permet de compenser ce manque de sensibilité.

Ainsi, il est actuellement recommandé de réaliser un frottis triennal après deux frottis normaux de 25 à 65 ans.

Taux de couverture du dépistage

Taux global et évolution

La couverture peut être évaluée de 2 façons : par les enquêtes dites « déclaratives », et d'autre part par l'analyse des données des caisses d'assurance maladie ou de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB).

L'enquête déclarative en population générale la plus récente est celle de Dupont publiée en 2006 [11]. Elle concerne le dépistage du cancer du col chez les femmes entre 20 et 65 ans. Parmi les femmes interrogées, 80 % déclaraient avoir bénéficié d'un FCU au cours des 3 dernières années. Bien sûr ce type d'étude comporte des biais, du fait de la non-participation des personnes les plus en difficulté et du classique biais de sur-déclaration des conduites de dépistage des personnes sondées (Tableau 2).

L'échantillon généraliste des bénéficiaires est un échantillon permanent anonyme au 1/97^e des assurés sociaux et ayant droits [12]. Son analyse entre 2006 et 2008 évalue un taux de couverture brut à 56,6 % pour les femmes entre 25 et 65 ans. Sur les trois années précédentes, ce taux était estimé à 58 %. Ces résultats suggèrent donc une légère baisse du taux de couverture [13] (Tableau 3).

L'étude similaire réalisée par Rousseau en 2002 à partir de l'échantillon permanent des assurés sociaux montre une couverture de 51,5 % des 20 à 65 ans sur la période 1995-1997, 55,9 % pour la période 2003-2005 et 54,8 % pour la période 2006-2008, soit en légère baisse également [14]. Néanmoins, il faut remarquer que ces études n'intègrent pas les FCU interprétés en milieu hospitalier. De la même manière, les chiffres fournis par l'analyse de l'EGB sont sous-estimés car ils n'intègrent ni les FCU réalisés en milieu hospitalier, ni les frottis réalisés

Tableau 2 - Couverture déclarée du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin, au cours des trois dernières années (en %) [11]

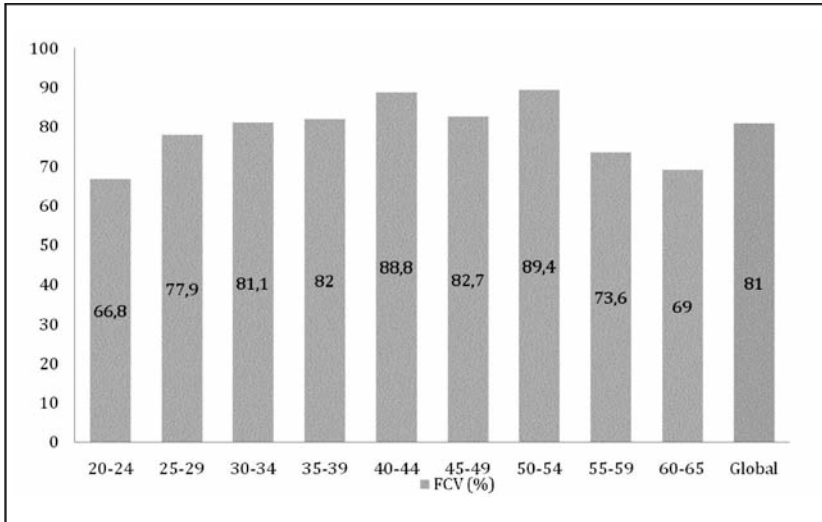
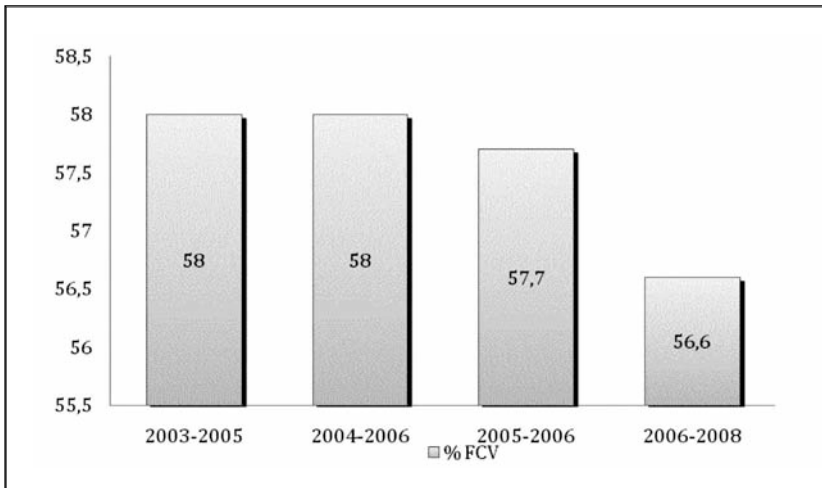


Tableau 3 - Évolution du taux de couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus en France, chez les femmes affiliées au régime général hors sections mutualistes (EGB) [13]



par les assurés des régimes spéciaux. La part des frottis réalisés en milieu hospitalier est variable d'une région à l'autre car dépendante de l'offre de soins disponible, et elle est donc difficilement chiffrable. Elle a été estimée à 10 % dans les départements alsaciens où l'on dispose des chiffres précis du réseau EVE [15]. Bergeron l'estime à 6,5 % pour la région Ile-de-France [16]. Le taux de couverture global est donc difficile à évaluer, mais il se situerait aux alentours de 60 % de la population des femmes entre 25 et 65 ans.

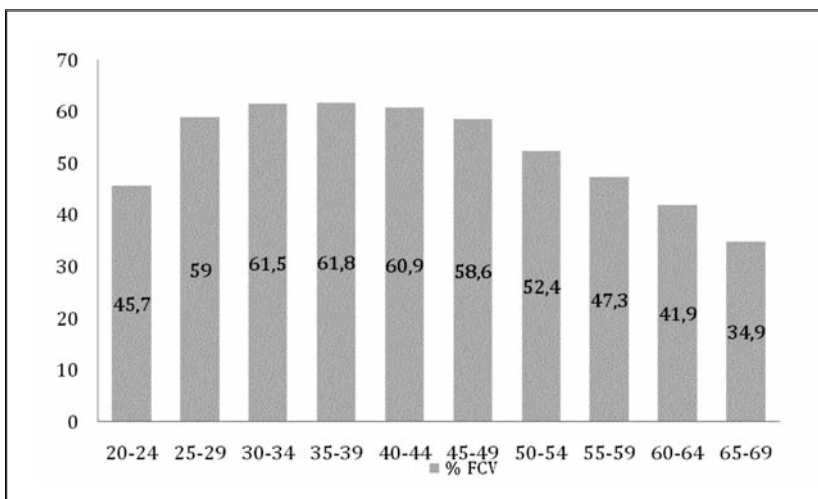
En fait, le taux de couverture varie en fonction de différents facteurs : âge, niveau socio-économique et praticien réalisant le suivi gynécologique.

Couverture en fonction de l'âge

Elle augmente progressivement pour atteindre un plateau à plus de 60 % pour les patientes de la tranche d'âge entre 30 et 49 ans, et chute rapidement ensuite pour redescendre à 41 % pour les femmes de 60 à 64 ans selon l'EGB [13] (Tableau 4).

Dans l'enquête de Duport [11], les chiffres sont supérieurs puisque 80 % des patientes interrogées entre 25 et 39 ans déclaraient avoir eu un FCU dans les 3 années précédentes contre un peu moins de 60 % dans le groupe des plus de 60 ans.

Tableau 4 - Évolution du taux de couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus par tranche d'âge, en France d'après l'EGB [13]



Taux de couverture en fonction du praticien

En France, les FCU sont réalisés à 86 % par les gynécologues, 9 % par les généralistes et 5 % par les laboratoires, selon une enquête déjà ancienne de la société française de colposcopie et pathologie cervico-vaginale (SFCPCV). Les patientes, régulièrement suivies par un gynécologue, ont des frottis réalisés tous les 21 mois et le premier facteur de pratique du dépistage est le fait d'être suivie par un gynécologue. Récemment, l'autorisation de réaliser les FCU a été étendue aux sages-femmes afin d'augmenter l'offre de soin.

Taux de couverture en fonction du niveau socio-économique

Le troisième facteur influençant la réalisation du FCU est le niveau socio-économique de la femme. Le recours au dépistage est moindre dans les populations en situation de précarité ou bénéficiant de la couverture médicale universelle (CMU). Dans l'enquête de Dupont, la réalisation était plus fréquente chez les femmes de niveau d'études supérieur au BEPC, vivant en couple, cadres ou de catégories professionnelles intermédiaires, propriétaires de leur logement et habitant en milieu urbain [11].

De Saint Pol montre dans son étude que 12 % des femmes appartenant à un ménage à revenus faibles n'ont jamais réalisé de FCU de dépistage entre 20 et 70 ans, ce qui est 2,2 fois plus que dans la population générale [17].

Conclusion

Ce sont les patientes avec le plus de facteurs de risque et donc les plus exposées au cancer du col qui sont les moins dépistées. Mettre en place un dépistage organisé permettrait peut-être d'atteindre ces populations à risque qui bénéficient peu du dépistage individuel.

On estime que chaque année 6 millions de frottis sont réalisés en France ; c'est très exactement le nombre de frottis qui permettrait de réaliser le dépistage, s'il était organisé, de toutes les femmes de 25 à 65 ans au rythme triennal ; ceci signifie donc qu'actuellement, puisqu'un certain nombre de patientes sont exclues du dépistage, que d'autres bénéficient d'un suivi « trop fréquent ».

LES EXPÉRIENCES DE DÉPISTAGE ORGANISÉ EN FRANCE

Un certain nombre d'expériences régionales ont été menées depuis le début des années 1990.

5 départements ont mis en place un dépistage organisé : l'Isère, le Bas-Rhin, le Haut-Rhin, le Doubs et la Martinique [18] (Tableau 5).

Tableau 5 - Les expériences de dépistage organisé [18]

	Isère	Martinique	Haut et Bas Rhin	Doubs
Ancienneté	1991	1993	67:1994 ; 68:2001	1993-2004
Taille de la Population cible	142 454	120 182	480 706	Environ 152 000
Population ciblée	50-74 ans	25-65 ans	25-65 ans, n'ayant pas réalisé un FCV au cours des 3 dernières années	25-65 ans, connues pour avoir déjà réalisé un FCV et qui n'en n'ont pas réalisé un nouveau au cours des 3 dernières années
Invitation	Oui	oui	Oui	Non, une incitation
Périodicité	Tous les 2 ans	Tous les 3 ans	Variable	Variable

Par ailleurs, d'autres initiatives similaires ont été organisées à l'échelon infra-départemental (trois communes de l'agglomération lyonnaise ou certains arrondissements de Marseille).

En 2010, seuls les dépistages organisés de l'Isère, du Bas-Rhin, du Haut-Rhin et de la Martinique étaient encore actifs.

Ces différents programmes de dépistage organisé ont mis en place leur propre mode d'organisation et diffèrent donc sur de nombreux points : population ciblée, mode d'invitation au dépistage, prise en charge des soins, coordination locale. Un cahier des charges national a été rédigé en 2005 par le groupe technique national sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (Ministère de la santé et des solidarités 2006), avec comme but d'homogénéiser l'organisation des structures de gestion.

La première expérience en matière de dépistage organisé du cancer du col a été conduite à partir de 1990 dans l'Isère. Il s'agit d'un programme de dépistage organisé commun aux cancers du sein, du colon et du col. La gestion est assurée par l'association ODLC (Office départemental de lutte contre le cancer). Les patientes, initialement de 50 à 74 ans, sont invitées par courrier tous les deux ans à consulter leur médecin généraliste ou leur gynécologue qui leur remet un test Hemocult[®], prescrit la mammographie, et réalise le FCU. Dans ce programme, la consultation et la lecture du FCU sont prises en charge à 100 %.

La structure de gestion recueille les résultats de tous les FCU réalisés dans le cadre du dépistage organisé ainsi que les résultats de tous les examens de suivi qui en découlent. Par contre, les FCU réalisés dans le cadre du dépistage individuel ne sont pas comptabilisés, ni suivis.

En Alsace, le programme a d'abord commencé dans le Bas-Rhin en 1994, puis dans le Haut-Rhin en 2001. Il est géré par l'association EVE [15]. Le dépistage est proposé par la structure de gestion aux femmes de 25 à 65 ans n'ayant pas eu de FCU dans les trois ans. Les frottis sont pris en charge par l'assurance maladie à l'exception du ticket modérateur qui n'est que de 10 % en Alsace. Ce dépistage repose en grande partie sur les gynécologues, mais également sur les médecins traitants qui ont reçu des formations pour inciter les femmes au dépistage et le réaliser.

La base de données utilisée pour les invitations provient des caisses d'assurance maladie que la structure de gestion croise avec sa propre base constituée des résultats des frottis traités par les laboratoires alsaciens et des départements limitrophes. Il n'y a pas possibilité de distinguer les FCU réalisés dans le cadre du dépistage organisé de ceux du dépistage individuel.

Enfin, à la Martinique, le dépistage a débuté en 1991. L'organisme de gestion en charge est l'AMREC (Association martiniquaise pour la recherche en cancérologie). Les femmes de 25 à 65 ans sont invitées tous les trois ans par un courrier de l'assurance maladie. La consultation ainsi que l'analyse du FCU sont prises en charge à 100 %. La gestion des prélèvements est un peu différente : les prélèvements sont tous adressés à la structure de gestion avec les informations concernant la patiente puis transmis à la structure privée de la Martinique. La base de données de l'AMREC est constituée par les résultats de tous les frottis réalisés dans le cadre du dépistage organisé et les examens de suivi, mais concerne aussi les frottis réalisés dans le cadre du dépistage individuel.

Évaluation des programmes départementaux

Les buts de ce dépistage organisé étaient d'obtenir une meilleure couverture de la population et d'améliorer qualitativement toutes les étapes du dépistage [19].

Idéalement, pour évaluer l'impact du dépistage sur la couverture, il faudrait pouvoir comparer sur une longue période les chiffres avant/après la mise en place du dépistage organisé.

Rousseau [14] a étudié le taux « d'activité frottis » qui ne reflète pas exactement la couverture, mais qui est tout de même un élément intéressant permettant de comparer les départements ayant un dépistage organisé, et ceux sans dépistage organisé.

Le taux d'activité frottis est de 27 % en France pour l'année 2000. Pour les quatre départements dotés d'un programme de dépistage organisé en 2000, ce taux est de 29 %, donc plus élevé de 2 % en moyenne que le taux d'activité national, et cet écart augmente avec l'âge. Mais il faut souligner que les départements avec dépistage organisé n'ont pas les taux d'activité les plus élevés. On observe un taux d'activité de 33 % dans l'Isère (8^e rang), 32 % dans le Bas-Rhin (9^e rang), 23 % dans le Doubs (75^e rang) et 16 % en Martinique (97^e rang) alors qu'il est de 39 % dans les Hautes-Alpes.

L'InVS a pu évaluer la couverture en 2006 et ses résultats sont différents : les taux de couverture « brut » sont de 71 % pour le Haut-Rhin, 68,5 % pour le Bas-Rhin, 59,4 % pour l'Isère et 52,6 % pour la Martinique [18] (Tableau 6).

Tableau 6 - Taux de couverture par frottis cervico-utérin de dépistage (sur la période d'évaluation) par département et par classe d'âge [18]

Effectif Insee moyen de la population cible	Classe d'âge										Total
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-65	66-74	
Bas-Rhin (N=286 267)	NA	78,2%	77,3%	74,1%	74,2%	70,7%	67,6%	64,7%	54,3%	NA	71,0%
Haut-Rhin (N=194 439)	NA	78,7%	75,6%	73,3%	71,9%	68,9%	64,2%	61,4%	48,8%	NA	68,5%
Isère (N=142 454) (estimée#)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	62,3%	68,0%	70,6%	44,8%	59,4%
Martinique (N=120 182)	39,5%	60,8%	64,5%	62,2%	59,1%	53,5%	48,0%	37,8%	27,9%	NA	52,6%

Période d'étude : Alsace 01/01/2003 au 31/12/2005, Isère 01/01/2003 au 31/12/2004, Martinique 01/04/2002 au 31/03/2005 ; NA=non applicable ; # Le taux de couverture en Isère est estimé à partir des remboursements de frottis de 2005

En fait, il est très difficile de faire des comparaisons tant les tranches d'âge considérées sont variables, parfois éloignées des recommandations, l'intervalle de temps rarement triennal.

Ainsi les taux de couverture dans les deux départements alsaciens sont largement plus élevés que la moyenne française calculée en 2000, qui était de 53,6 % mais pour les femmes de 20 à 69 ans [14]. Le Haut-Rhin a un taux de couverture de 2,5 points inférieur à celui du Bas-Rhin. En Isère, le taux de près de 60 % pour la tranche d'âge 50-74 ans semble également élevé, d'autant qu'il est calculé sur une période de deux ans. Il faut souligner que ces bons résultats sont également le fait d'une démographie médicale favorable dans ces départements et d'une population avec un taux faible de bénéficiaires de la CMU. Des tests statistiques réalisés montrent qu'à offre de soins égale et niveau socio-économique comparable, il n'y a pas de différence significative sur une période de 3 ans entre les 3 départements avec dépistage organisé (Martinique exclue du fait de sa situation socio-économique particulière) et les départements n'en bénéficiant pas ; elle apparaît quand on considère la couverture sur 5 ans : les départements avec dépistage organisé ont un taux de couverture supérieur de 4,7 points.

Le dépistage organisé est donc plus efficace que le dépistage individuel ; il permet une augmentation du taux de couverture par le FCU de la population avec une offre de soins mieux répartie, et de plus il permet la mise en place d'une démarche d'assurance qualité à toutes les étapes du dépistage depuis la réalisation du frottis jusqu'à la prise en charge thérapeutique des anomalies dépistées.

Audit du dépistage

La diminution de l'incidence du cancer du col et de sa mortalité, enregistrée depuis 20 ans, correspond à la mise en place du dépistage cytologique par FCU. L'enquête de la SFCPCV concernant 524 cancers diagnostiqués en 2006 [21] a bien montré que dans un peu plus de 2/3 des cas (68,9 %) les cancers invasifs étaient observés chez les femmes n'ayant jamais bénéficié du dépistage (23,9 %) ou le réalisant à un rythme irrégulier, toujours supérieur à 3 ans (45 %) (Tableau 7). La première urgence est donc d'étendre la couverture du dépistage car le premier facteur de risque de cancer du col est l'absence de dépistage ; nombre de publications montrent la relation quasi mathématique entre les deux [21]. Les résultats de l'introduction en 1988 du programme de dépistage au Royaume-Uni sur la mortalité sont éloquentes (Tableau 8) [22]. Mais ils montrent aussi qu'il n'y a pas eu de diminution de la mortalité chez les femmes jeunes (Tableau 9) comme si le dépistage

n'était performant qu'à partir d'un certain âge. Nous avons fait la même constatation dans l'enquête de la SFCPCV puisque si 31 % des femmes présentant un cancer invasif ont un FCU rendu normal dans les 3 ans, c'est 45,7 % pour les femmes de moins de 45 ans.

Tableau 7 - Enquête de la SFCPCV [20]

	Global		≤ 45 ans		≥ 46 ans	
	N	%	N	%	N	%
0 FCU	125	23,9	40	18,1	85	28,1
F > 3 ans	236	45,0	80	36,2	156	51,5
F < 3 ans	163	31,1	101	45,7	62	20,5
Total	524	100	221	100	303	100

Tableau 8 - Incidence du cancer du col après l'introduction du programme de dépistage en Angleterre [22]

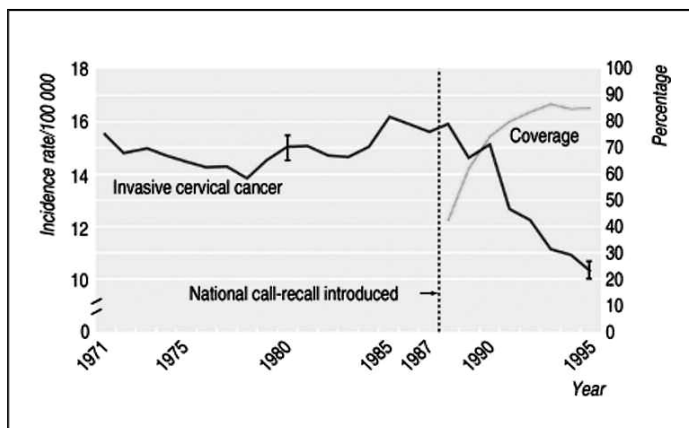
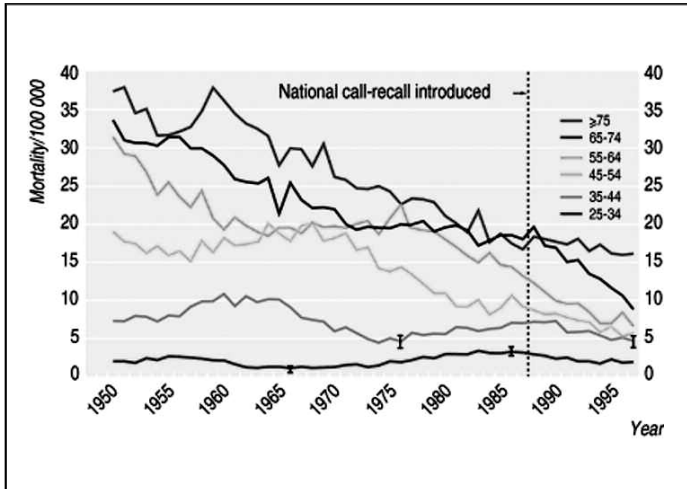


Tableau 9 - Évolution de la mortalité par cancer par tranche d'âges en Angleterre [22]



QUELLES SOLUTIONS PEUT-ON APPORTER ?

Les nouvelles campagnes de dépistage organisé

L'INCa a lancé un appel à projet, il y a 2 ans : 6 projets ont été retenus en 2009 par l'Institut national du cancer et la Direction générale de la santé pour l'expérimentation de nouvelles stratégies de dépistage organisé. Les projets retenus concernent la région Auvergne (départements de l'Allier, Cantal, Haute-Loire, et Puy de Dôme), les départements du Cher, l'Indre-et-Loire, le Maine-et-Loire, La Réunion et le Val-de-Marne. Ils ont tous prévu d'envoyer sur 3 ans une invitation à toute la population cible avec des modalités différentes : prise en charge à 100 % soit du prélèvement du frottis, soit de la lecture, soit des 2. Ils répondent, en l'absence d'un programme national de dépistage organisé, à la nécessité d'étendre la couverture.

La HAS a réuni un nouveau groupe de travail qui vient de publier ses conclusions : **État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France.**

Ces conclusions sont relativement décevantes car si on se réfère aux chiffres de l'enquête de la SFCPCV, elles sont judicieuses pour 68,9 % des Françaises qui font un cancer car non ou mal dépistées, mais elles ignorent les 31,1 % qui font un cancer en dépit d'un dépistage approprié. La HAS considère que l'augmentation du taux de couverture du dépistage a un impact plus important sur la morbidité et la mortalité liées au cancer du col de l'utérus que l'amélioration de la seule performance du test de dépistage qui ne bénéficierait qu'à la seule population des femmes actuellement dépistées. C'est tout à fait vrai mais nombre de femmes, bien qu'informées, négligent de se faire dépister et c'est leur faute ; par contre chez celles qui se soumettent au dépistage, le nombre de faux négatifs est inacceptable et ce n'est pas leur faute. C'est de plus une situation embarrassante pour le médecin quand il doit l'expliquer à la patiente ou à sa famille qui demande des comptes.

C'est la raison pour laquelle il nous semble opportun de donner notre opinion

Il est impératif d'étendre le dépistage et comme le prône la HAS de faire un contrôle de qualité, mais il serait mieux d'instituer un programme national de dépistage organisé.

Il existe 3 possibilités :

Utiliser le test HPV en dépistage.

Au fil des années, nombre de publications toutes concordantes ont montré la supériorité du test HPV pour la détection des CIN2+ [23-25]. Ce n'est pas pour autant un argument suffisant pour l'utiliser en dépistage primaire dans la mesure où sur 2 vagues successives de dépistage séparées de 3 à 5 ans, la sensibilité du FCU est identique à celle du test HPV [26, 27], et mettre en évidence un CIN2+, 3 ou 5 ans plus tôt est le plus souvent sans bénéfice pour la patiente. Ce serait bien entendu un bénéfice important pour des lésions déjà invasives, mais ces études en comportaient trop peu pour pouvoir conclure.

L'étude de Sankaranarayanan [28] fut la première à montrer le bénéfice réel du test HPV en dépistage sur les cancers invasifs, permettant une diminution significative des formes évoluées et de la mortalité par cancer du col. On pouvait objecter à cette étude qu'il était difficile de transposer car il n'y a aucune similitude entre la population rurale indienne et la population française ; il est également difficile de comprendre pourquoi il n'y avait pas d'influence sur les stades précoces.

Une récente publication de G. Ronco [29] étudiant 2 cohortes de 47 000 femmes soumises l'une au dépistage cytologique, l'autre au test HPV à deux reprises à 3 à 5 ans d'intervalle donne, quant à elle, des résultats convaincants. Elle ne montre pas de différence dans la détection des cancers invasifs au round 1 mais en trouve au second : 9 dans le bras cytologie et aucun dans le bras HPV. C'est à notre connaissance la première étude qui apporte la démonstration de l'excellence du test HPV par rapport à la cytologie pour prévenir les cancers invasifs.

Donc, il y a beaucoup d'arguments pour préférer le test HPV en dépistage primaire. Il améliore considérablement la sensibilité, mais au prix d'une diminution substantielle de la spécificité.

Mais il n'est pas question de switcher du frottis au test viral sans réfléchir. Le portage viral est extrêmement fréquent, parfois témoin d'une lésion précancéreuse de haut grade ou d'un cancer, mais plus fréquemment contemporain d'une infection transitoire ou d'une lésion de bas grade souvent régressive. Il serait gênant d'utiliser un test qui, dans notre expérience, sera positif dans près de 15 % de la population [30] et plus encore chez les femmes de moins de 30 ans (20 à 30 %) ; chez celles-ci, il garde la même sensibilité mais sa valeur prédictive positive devient mauvaise. Ceci étant, plusieurs solutions de triage ont été proposées : répétition du test HPV avec éventuellement génotypage, triage cytologique, prise en compte de la charge virale [31]. Il nous semblerait plus intéressant de recourir aux marqueurs de l'intégration virale (mRNA, E6, E7).

Mais, et c'est aussi un argument important, l'équation HPV = cancer du col est un raccourci certes erroné, mais trop répandu, qui trompe non seulement les patientes, mais aussi de nombreux médecins ; on peut imaginer les dégâts psychologiques que ferait sans un apprentissage adapté l'adoption de ce test en dépistage primaire.

L'INCa fait actuellement un nouvel appel à projet sur le thème : dépistage primaire par la recherche d'HPV oncogène. Ce n'est bien entendu pas pour vérifier la sensibilité que les travaux étrangers ont bien montré. C'est pour étudier la faisabilité de l'utilisation de ce test en dépistage primaire en France, les modalités pratiques et les algorithmes décisionnels. C'est donc une étape très positive, incontournable avant un éventuel changement des modalités de dépistage.

Passer à la lecture automatisée des frottis,

ou plutôt à la lecture assistée par analyse d'images numériques. C'est ce que les Anglo-Saxons appellent *computer-assisted* ou *computer-imaged liquid-based Pap tests*. Les premières publications montrent des taux de portage d'HPV extrêmement bas (< 2 %) chez les femmes à

cytologie lecture-assistée négative [32-33]. On peut en déduire un gain de sensibilité intéressant. Cette méthode devra être testée en parallèle avec la cytologie lue de façon conventionnelle et le test HPV. Si elle s'avérait réellement performante, elle aurait le gros avantage de ne pas changer les habitudes des femmes et des médecins.

Recourir à l'immunohistochimie

L'immunomarquage combiné (P16 et Ki 67) est d'introduction récente et les premières publications ont montré son intérêt pour le triage des ASC-US [34-35]. Les études préliminaires en dépistage primaire ont été présentées au dernier congrès de l'European Federation for Colposcopy (EFC) en mai 2010 à Berlin [36]. Cette méthode semble très performante puisque dans l'étude de Wolfsburg, le gain de sensibilité par rapport au frottis est de 36 %, sensibilité similaire au test HPV avec la même spécificité que le frottis. Ici encore c'est une méthode qui ne changerait pas les habitudes.

CONCLUSION

Faut-il s'en tenir aux conclusions de l'état des lieux et recommandations 2010 de la HAS ?

- Oui dans un premier temps, et il y a au moins deux arguments.
- Le test HPV, en dehors de programmes expérimentaux parfois très importants, n'a à ce jour remplacé le FCU en dépistage primaire dans aucun pays.
 - Il faut se souvenir que la Finlande, avec un frottis conventionnel tous les 5 ans, a affiché en 1991 une incidence du cancer invasif record de 2,8/100 000 actuellement remontée à 4,5 [4].

Les recommandations 2010 sont donc judicieuses et les mesures pour étendre la couverture du dépistage cytologique, améliorer sa qualité, sont parfaitement adaptées à la situation actuelle, mais il serait mieux d'instaurer enfin au plan national un dépistage organisé.

Mais ça ne règlera pas le problème des cancers d'intervalle de la femme jeune. Il faut donc aussi améliorer la performance du test de dépistage. 3 méthodes sont en concurrence. Le test HPV est de très loin l'alternative la plus avancée. Il a l'inconvénient de changer radicalement les habitudes et il faut attendre les résultats des projets à venir de l'INCa

qui préciseront sa faisabilité. La lecture du frottis assistée par analyse d'images et le double immunomarquage sont des techniques prometteuses, mais on est en attente d'études comparant leur performance avec le test HPV. Si elles étaient de sensibilité équivalente, elles ont l'énorme avantage de ne pas modifier les habitudes des femmes et des médecins.

Donc, quelques années seront encore nécessaires pour conclure.

Bibliographie

- [1] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglar E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, (2008). Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008 Jun;56(3):159-75.
- [2] Fédération des gynécologues et obstétriciens de langue française. Conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin, Lille 5-6-7-8 septembre 1990. Recommandations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1990;19:1-16.
- [3] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES 2002.
- [4] Anttila A, Pukkala E, Söderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int J Cancer* 1999 Sep 24;83(1):59-65.
- [5] Nygård JF, Skare GB, Thoresen SØ. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 2002; 9(2):86-91.
- [6] Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004 Jul 17; 364(9430):249-56.
- [7] Lyng E, Clausen LB, Guignard R, Poll P. What happens when organization of cervical cancer screening is delayed or stopped? *J Med Screen* 2006;13(1):41-6.
- [8] Hospices civils de Lyon, Institut de veille sanitaire, Institut national du cancer, Francim, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancers en France en 2010. Rapport technique. Avril 2010.
- [9] Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995 Apr 1;141(7):680-9.
- [10] Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000 May 16;132(10):810-9. Review.
- [11] Dupont N, Gautier A, Guilbert P. Enquête Baromètre cancer 2005 : quelles femmes font actuellement un dépistage du cancer du col de l'utérus. www.invs.sante.fr/publications/2006/.
- [12] De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste des bénéficiaires : représentativité, portée et limites. www.iresp.net/.../091020182511_pos093.
- [13] Échantillon permanent inter-régimes des bénéficiaires de la Caisse nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications>.
- [14] Rousseau A, Bohet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. *Bull Epidemiol Hebdo* 2002;19:81-3.
- [15] Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P; Membres du bureau de l'Association EVE. [EVE, a regional campaign for the screening of cervical cancer. Organization, 7-years results and perspectives]. *Presse Med* 2003 Oct 11;32(33):1545-51.
- [16] Bergeron C, Cartier I, Guldner L, Lassalle M, Savignoni A, Asselain B. Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical, Ile-de-France, enquête Crisap, 2002, BEH 11/01/2005.
- [17] De Saint Pol. La santé des plus pauvres. www.insee.fr/fr/ffc/ffdoc.
- [18] Baldauf JJ, Baillon E, Fender M. Remplacement du frottis cervical par la recherche de l'HPV pour le dépistage du cancer du col. *Rev Prat Gynecol Obstet* 2006;107:39-40.
- [19] Dupont N, Haguenoer K, Ancelle-Park R, Bloch J. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Évaluation épidémiologique des quatre départements « pilotes ». Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice. Juin 2007, 32p. www.invs.sante.fr/.../publications.htm.
- [20] Boulanger JC, Fauvet R, Urrutiaguer S, Drean Y, Sevestre H, Ganry O, Bergeron C, Gondry J. Cytological history of cases of invasive cervical cancer diagnosed in France in 2006. *Gynecol Obstet Fertil* 2007 Sep;35(9):764-71.

- [21] Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1987 May 30;1(8544):1247-9.
- [22] Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999 Apr 3;318(7188):904-8.
- [23] 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 Sep 1;119(5):1095-101.
- [24] Lörincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med* 2003 Aug;127(8):959-68.
- [25] Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coultée F, Franco EL; Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA *versus* Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007 Oct 18;357(16):1579-88.
- [26] Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Rådberg T, Strander B, Johansson B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007 Oct 18;357(16):1589-97.
- [27] Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007 Nov 24;370(9601):1764-72.
- [28] Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinchaw KA. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009 Apr 2;360(14):1385-94.
- [29] Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Giraldo S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010 Mar;11(3):249-57.
- [30] Boulanger JC, Sevestre H, Bauville E, Ghigli C, Harlicot JP, Gondry J. Epidemiology of HPV infection. *Gynecol Obstet Fertil* 2004 Mar;32(3):218-23.
- [31] Lavoué V, Bergeron C, Riethmuller D, Daraï E, Mergui JL, Baldauf JJ, Gondry J, Douvier S, Lopès P, de Reilhac P, Quéreux C, Letombe B, Marchetta J, Boulanger JC, Levêque J. Cervical screening: toward a new paradigm? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010 Apr;39(2):102-15.
- [32] Zhao C, Elishaev E, Yuan KH, Yu J, Austin RM. Very low human Papillomavirus DNA prevalence in mature women with negative computer-imaged liquid-based Pap tests. *Cancer* 2007 Oct 25;111(5):292-7.
- [33] Bansal M, Austin RM, Zhao C. High-risk HPV DNA detected in less than 2% of over 25,000 cytology negative imaged liquid-based Pap test samples from women 30 and older. *Gynecol Oncol* 2009 Nov;115(2):257-61.
- [34] Denton KJ, Bergeron C, Klement P, Trunk MJ, Keller T, Ridder R; European CINtec Cytology Study Group. The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. *Am J Clin Pathol* 2010 Jul;134(1):12-21.
- [35] Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R; European CINtec Histology Study Group. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2010 Mar;133(3):395-406.
- [36] Ikenberg H. A new tool for cervical cancer screening. *Présentation orale EFC 2010 Berlin.*