

Faut-il faire des frottis après 65 ans ?

K. MORCEL¹, V. LAVOUÉ¹, A.L. ROBERT¹, J.P. HARLICOT¹,
J. COIFFIC¹, E. BAUVILLE¹, F. FOUCHER^{1, 2}, J. LEVÊQUE^{1, 2}
(Rennes)

Résumé

Les recommandations françaises (en faveur de l'arrêt d'un dépistage du cancer du col utérin (CCU) par frottis cervico-utérin (FCU) à partir de 65 ans) sont logiques dans le cadre d'un dépistage organisé ; toutefois, celui-ci n'est pas encore généralisé en France. Or la proportion de CCU survenant chez les patientes les plus âgées est importante (18 % des 2 932 cas recensés en France en 2008 chez les 65-74 ans et 15 % chez les plus de 75 ans), et ces cancers plus évolués ont un pronostic plus péjoratif. En effet, l'infection prévalente par virus HPV à haut risque (singulièrement HPV16 et 18) reste importante chez les patientes « âgées », et ceci très probablement en raison du maintien d'une vitalité sexuelle de plus en plus généralisée (et assumée). Si l'infection HPV ne paraît pas plus à risque chez les sujets les plus âgés, les lésions HPV induites

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

par contre semblent plus évolutives. Malheureusement, en France comme dans de nombreux pays, les taux de couverture par FCU sont médiocres dans les tranches d'âge les plus avancées.

Les publications qui se sont intéressées aux conséquences de l'arrêt du dépistage ont concerné des femmes qui bénéficiaient d'un dépistage organisé, qui étaient âgées de plus de 50 ans seulement, et sont pour la plupart déjà anciennes (avec un biais potentiel lié aux variations historiques d'exposition des femmes aux HPV) : toutes ces études insistent sur l'effet protecteur de 2 ou plusieurs frottis normaux qui autoriserait l'arrêt du dépistage. Une publication hollandaise plus récente portant sur des populations numériquement importantes ne retrouve pas de différence de risque de CCU après 2 ou 4 FCU normaux chez les patientes « jeunes » et « âgées ».

Pour le clinicien, en France, les patientes qui pourraient bénéficier de la réalisation de FCU systématiques après 65 ans pourraient être celles qui en font la demande, qui ont un passé HPV, qui n'ont pas eu plus de 3 FCU normaux consécutifs, et qui ont une pathologie associée favorisante. La place du test HPV mériterait d'être considérée : en raison de sa très forte valeur prédictive négative et de la lenteur d'évolution des CCU, il pourrait être effectué comme dépistage ultime (exit test, qui sera sans doute analysé dans les études pilotes sur la place du test HPV en cours en France).

Mots clés : frottis cervico-utérin, femme âgée, human papillomavirus, cancer du col utérin

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Jean Levêque, déclare 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

Les recommandations françaises de juillet 2010, portées par la Haute Autorité de santé, sur la pratique du frottis cervico-utérin (FCU) de dépistage du cancer du col utérin (CCU) répondent à la question [1] : « la HAS recommande le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus : [...] il vise toutes les femmes de 25 à 65 ans et reste fondé sur 1 frottis cervico-utérin (FCU) tous les 3 ans ». Toutefois, force est de constater que le dépistage organisé n'est pas encore généralisé, même s'il existe des expériences concluantes (anciennes, suivies, et en population) [2, 3]. Les conséquences délétères du dépistage spontané non organisé sont connues [1] :

- un taux de couverture moyen (56,6 %) stable depuis 6 ans,
- des inégalités socio-culturelles, régionales et économiques (avec des femmes trop ou pas assez suivies, puisque l'intervalle de 3 ans tel que recommandé entre deux FCU est évalué à 7,9 % de la population-cible),
- les femmes les plus âgées sont les moins suivies (les taux de couverture chutent à 42 % chez les 60-64 ans et 35 % chez les 65-69 ans).

À ce titre, en pratique clinique, la question se trouve posée régulièrement aux « acteurs traditionnels » du dépistage :

- peut-on arrêter le dépistage : sous quelles conditions et quand ?,
- doit-on le poursuivre : selon quelles modalités techniques et temporelles ?

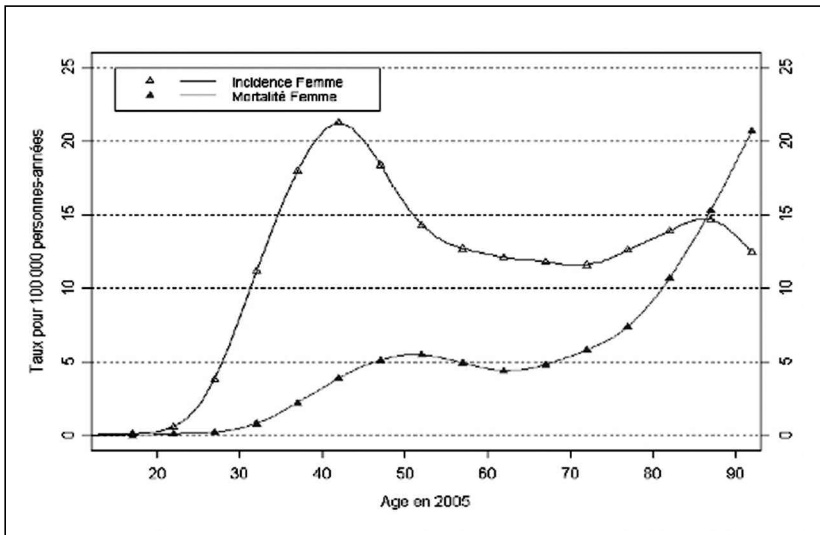
1. LA PATHOLOGIE CERVICALE DES FEMMES LES PLUS ÂGÉES

Si le CCU est un cancer de la femme jeune (pic d'incidence à 41 ans et de mortalité à 50 ans), les femmes de plus de 65 ans paient un lourd tribut à la maladie : les mesures françaises de 2008 portant sur 2 932 cas de CCU survenant après l'âge de 15 ans montrent que 521 femmes de 65-74 ans (18 %) et 445 femmes de 75 ans et plus (15 %) sont touchées (Figure 1). Par ailleurs, dans ce même travail, la survie relative chute avec l'âge (survie globale à 5 ans de 82 % [IC 95 % : 80-85] pour les 15-44 ans contre 38 % [IC 95 % : 33-44] : la fragilité liée à l'âge n'explique pas à elle seule ces mauvais résultats, la découverte de lésions à un stade plus évolué étant souvent en cause. En effet, une publication

récente issue des SEER américain portant sur 18 003 patientes ayant un CCU (dont 18 % étaient âgées de plus de 65 ans) met en évidence que les stades précoces sont l'apanage des femmes les plus jeunes (38 % de stades IA1, 80 % de stades IA1 et IIA chez les moins de 30 ans) tandis que les femmes plus âgées présentent des stades plus évolués (seulement 41 % de stades IA1-IIA chez les plus de 70 ans) : l'histoire naturelle de la maladie cancéreuse du col utérin ou la nature du sous-type histologique variant peu avec l'âge, seul le diagnostic tardif des lésions chez les patientes les plus avancées en âge est en cause.

L'infection transformante par un « human papillomavirus » à haut risque (hrHPV) est reconnue comme le *primum movens* des lésions cervicales [4], avec les classiques séquences infection, persistance *versus* clairance, transformation et invasion. Le fait que la majorité des infections (si elles sont très fréquentes) disparaissent spontanément, qu'il faille environ 25 ans en moyenne pour aboutir, à partir d'une infection, à un cancer invasif, que 50 % seulement des lésions pré malignes CIN3 (cervical intraepithelial neoplasia) atteignent le stade de cancer invasif en l'absence de traitement [5] explique les difficultés d'étude de l'histoire naturelle des virus HPV selon le génotype et l'âge tant le nombre de patientes à suivre serait important [6]. Néanmoins, on peut affirmer que la patiente « âgée » connaît au regard du virus HPV des

Figure 1 - Incidence et mortalité par CCU selon l'âge en 2005 [3]

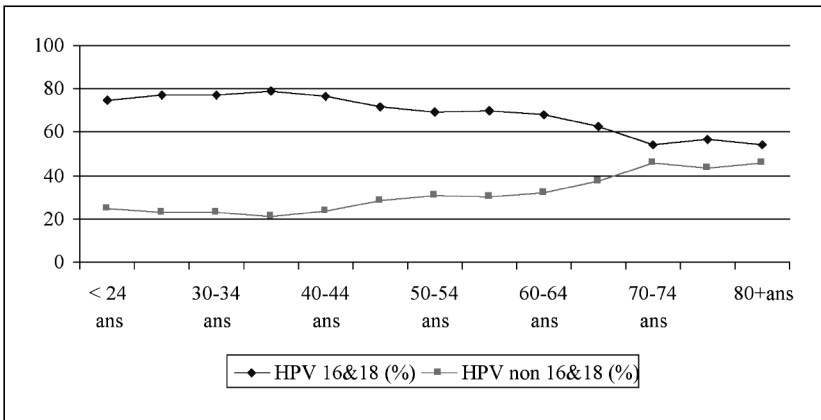


particularités importantes par rapport au dépistage (qu'il soit cytologique ou virologique) :

- l'infection incidente HPV est plus rare après 30 ans et diminue avec l'âge [7] : il semble que ceci soit lié à une moindre exposition plutôt qu'à l'acquisition d'une immunité spécifique ; le risque d'infection est comparable chez les femmes « âgées » ayant déjà une cicatrice sérologique et celles présentant une primo-infection, et est dépendant de l'activité sexuelle dans la Ludwig-McGill cohorte [8] ;
- dans une étude belge portant sur 1 907 femmes de plus de 50 ans ayant bénéficié d'un double dépistage cytovirologique [9], on note que 1,9 % des patientes avaient une cytologie anormale, 4,15 % d'entre elles avaient une infection HPV (et 3,6 % chez les femmes avec cytologie normale) sans modification significative selon les tranches d'âge, l'HPV16 étant le plus représenté là aussi dans toutes les tranches d'âge devant HPV18 et 31 ;
- les virus hrHPV sont les plus fréquemment rencontrés, y compris chez la femme âgée [10] ;
- la clairance des virus hrHPV (plus lente que celle des virus à bas risque) est aussi plus lente chez les femmes les plus âgées [11] ;
- un 2^e pic de prévalence lors de la cinquantaine est observé dans certains pays [12], portant plutôt sur les HPV à bas risque (avec un potentiel biais lié à une détection préférentielle des HPV bas risque au niveau vaginal [13] : ce point a été particulièrement étudié dans l'étude de cohorte de Guanacaste [14] ; parmi les facteurs étiologiques sont retenues les habitudes sexuelles (avec un odds ratio de 1,7 [95 % IC = 1,1-2,5] chez les femmes ayant eu au moins 2 partenaires et un odds ratio de 4,6 [95 % IC = 1,4-15,0] chez les femmes ayant eu au moins 2 partenaires durant la fenêtre de temps de surveillance par rapport aux patientes n'ayant pas eu de partenaires), et la faible réponse lymphocytaire après stimulation par des VLPs HPV16 (dans une fenêtre de 3 ans depuis la visite d'inclusion avec un odds ratio de 1,7 [95 % IC : 1,1-2,6]) ;
- le rôle des partenaires ne peut être ignoré : la prévalence des HPV chez l'homme subit peu de modifications selon l'âge avec toujours une prédominance des hrHPV (notamment HPV16 et 18) et une prévalence variant peu, y compris après 60 ans où elle est maximum avec 18 % chez les 533 partenaires stables du groupe témoin de la cohorte des 725 femmes sans lésion cervicale de la cohorte de l'IARC [15] ;

- les virus HPV16 sont responsables des lésions (prémalignes [6, 16, 17] et malignes [18, 19]) survenant le plus tôt dans l'existence humaine en raison de leur agressivité [17-19], et a contrario, la part des HPV non 16 et non 18 dans ces mêmes lésions est plus importante au fur et à mesure que l'âge avance (Figure 2) [6, 20], probablement en raison des modifications anatomiques cervicales liées à l'âge (disparition de l'ectropion et ascension endocervicale de la jonction [21]) ;

Figure 2 - Répartition génotypique selon l'âge dans 7 499 CCU dans le monde [18]



- enfin, l'incidence des deux principaux sous-types histologiques des CCU (carcinomes squameux et adénocarcinomes) varie selon l'âge : les carcinomes squameux ont un pic d'incidence vers 40 ans, alors que les adénocarcinomes ont une incidence brutalement croissante jusqu'à 40 ans comme les CCU squameux, mais ensuite continuent à être observés avec une incidence croissante alors que les CCU squameux, eux, diminuent [22] ; or les adénocarcinomes présentent des différences avec les carcinomes épidermoïdes :
 - les virus HPV16 et 18 sont les communément responsables des CCU, mais leur poids relatif varie selon le sous-type : HPV18 est en cause dans 30 % environ des lésions glandulaires contre moins de 10 % des lésions squameuses [6] ;
 - des co-facteurs différents semblent être en cause dans les deux sous-types (absence de rôle du tabac [23] et des infections à *Chlamydia Trachomatis* [24] dans les adénocarcinomes, possible rôle de l'exposition estrogénique endogène dans les adénocarcinomes [25]) ;

- enfin et surtout, leur diagnostic cytologique est plus difficile en raison de leur développement endocervical privilégié (en se rappelant les difficultés de la cytologie en post-ménopause lorsqu'existe une sténose cervicale) : ainsi, dans l'essai de dépistage randomisé italien NTCC, le dépistage cytologique est moins performant au seuil de cancer invasif que le dépistage virologique dont les bénéfices portent principalement sur le diagnostic des adénocarcinomes invasifs [26].

L'infection hrHPV est donc fréquente chez la patiente âgée, mais elle ne semble pas être particulièrement responsable de lésions cliniques : ainsi, dans l'étude cas-contrôle de la cohorte de Guanacaste s'intéressant aux infections acquises et persistantes 5 à 6 ans après le début de l'étude chez 10 049 patientes âgées de 45 à 75 ans, il n'a été retrouvé aucune lésion cervicale chez les 252 patientes des cas avec infection [14]. Ce point crucial est confirmé toujours à partir de la cohorte de Guanacaste [27] (9 175 femmes classées en bas risque à l'inclusion, donc avec absence de lésion et d'infection HPV et contrôlées à 5-7 ans, et haut risque avec un suivi bisannuel) ; dans cette étude il apparaît clairement que :

- les infections incidentes diminuent avec l'âge (et n'épargnent pas les patientes à bas risque même si elles sont moins fréquentes) ;
- le risque d'infection persistante augmente avec l'âge (passant de 5,2 % chez les 18-25 ans à 18,2 % chez les plus de 42 ans) et avec la durée d'infection, ceci quel que soit l'âge ;
- le risque absolu de lésions CIN2+ augmente avec l'âge, mais ces lésions sont directement liées aux infections prévalentes : en d'autres termes, l'acquisition d'une infection nouvelle (infection incidente) y compris chez les femmes les plus âgées n'augmente pas le risque de lésion CIN2+ (tout comme chez les femmes jeunes) mais si les femmes les plus âgées développent plus de lésions de CIN2+, c'est uniquement parce qu'elles ont plus d'infections prévalentes (c'est donc l'infection persistante et non l'âge qui est à la base des lésions).

Les résultats du dépistage cytologique des femmes de plus de 50 ans ont été étudiés et comparés à celui des femmes de moins de 50 ans dans la province canadienne de l'Ontario qui connaît un dépistage opportuniste [28]. L'étude a duré 6 mois et a concerné près de 700 000 femmes (76 % de moins de 50 ans et 24 % de plus de 50 ans). Si les femmes jeunes présentaient le plus fort taux d'anomalies cytologiques, 11,4 % des FCU H-SIL+ et 13,3 % des FCU AGUS/L-SIL+ étaient retrouvés chez les patientes de plus de 50 ans, avec une pente douce entre 50 et plus de 80 ans. Les taux de détection montraient la même tendance

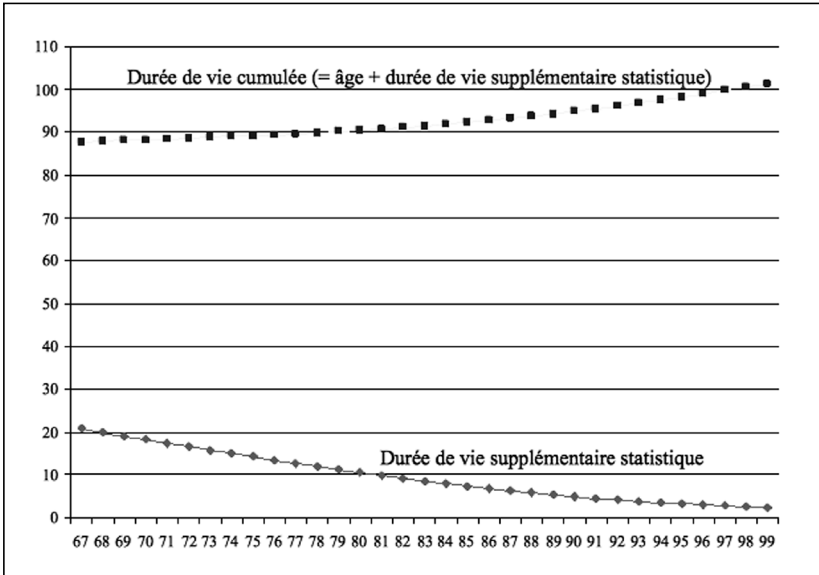
avec pour les lésions H-SIL+ un taux de 1,7 pour mille FCU effectués chez les plus de 50 ans contre 4,2 avant 50 ans, et pour les lésions AGUS/L-SIL respectivement 10,5 et 21,7. Enfin, il faut souligner que la majorité des patientes de plus de 50 ans (56/89 patientes) avec un FCU classé H-SIL avaient un FCU pathologique dans leur passé, soit statistiquement plus fréquemment que les patientes les plus jeunes.

2. PEUT-ON ARRÊTER LE DÉPISTAGE CHEZ LES FEMMES LES PLUS ÂGÉES ?

Les arguments en faveur de l'arrêt du dépistage systématique chez les femmes les plus âgées reposent principalement sur le fait que les facteurs de risque classiques au premier rang desquels se trouve l'exposition aux HPV diminuent avec l'âge, et qu'en conséquence les taux de détection des CIN et des cancers du col diminuent avec l'âge et le nombre de frottis normaux réalisés préalablement [29, 30] : le taux de détection des CIN3 après 50 ans n'est que le cinquième (OR = 0,19 [95 % IC : 0,14-0,26]) de celui observé dans la tranche d'âge 30-34 ans là où les CIN sont les plus prévalentes [31]. De plus, une femme « âgée », même ayant conservé une vie sexuelle active voire très active, si elle reste exposée aux virus HPV, semble moins à même de présenter des lésions pré malignes en raison de la diminution des phénomènes locaux métaplasiques et de l'accessibilité plus limitée de la jonction squamo-cylindrique, ou malignes en raison de la longueur de l'histoire naturelle du cancer du col (cependant, si l'espérance de vie moyenne d'une femme en France métropolitaine est de 84,8 ans, il faut garder à l'esprit qu'une femme ayant atteint l'âge de 70 ans a une espérance de vie de 18,28 ans supplémentaires (Figure 3 [32]). Enfin, comme tout dépistage, celui du CCU n'échappe pas au risque de sur-traitement et aux inconvénients des faux négatifs (examens et consultations médicales, anxiété [33]).

Toutefois, la majorité des CCU surviennent chez des patientes non ou mal dépistées avec une mortalité supérieure à celle des femmes correctement suivies [34, 35]. Les femmes les plus âgées n'échappent pas à ce constat : une étude du Kaiser Permanente montre que les femmes les plus âgées ont un taux de couverture par frottis moins bon que les femmes plus jeunes, avec en conséquence des cancers plus évolués de moins bon pronostic (odds ratio de décès des plus de 60 ans *versus* les moins de 60 ans = 1,30, [95 % IC : 0,75-2,28], chiffres

Figure 3 - Durée de vie chez la femme à partir de 66 ans (données INED) [32]



corroborés par une étude française [36]), qu'elles acceptent bien les étapes diagnostiques et thérapeutiques après un FCU positif, qu'elles présentent moins de cancers de l'intervalle [37]. Ainsi, les femmes de plus de 65 ans représentent 14,3 % de l'ensemble de la population américaine, et 19,5 % des CCU surviennent dans cette tranche d'âge qui porte de plus 41 % des décès dus au CCU [38]. De plus, chez les patientes « âgées » présentant des lésions, des arguments existent en faveur d'un risque évolutif plus important que ce qui est observé chez les patientes jeunes :

- une modélisation mathématique évaluant le risque évolutif de lésions pré-malignes (stade non précisé) chez des patientes issues de la cohorte de Colombie-Britannique montre que la probabilité de progression est de 16 % [95 % IC : 0,08-0,24] chez les moins de 34 ans et de 60 % [95 % IC : 0,42-0,88] chez les plus de 34 ans [39] ;
- dans la très importante série néo-zélandaise rétrospective étudiant l'histoire naturelle des CIN3 [5], seules les femmes de 50 ans et plus (à l'exclusion des tranches d'âge inférieures, moins de 30 ans, 30-39 ans et 40-49 ans) ayant des lésions de CIN3 persistantes ont un risque statistiquement significatif augmenté

de développer un carcinome invasif du col ou du fond vaginal (RR = 2,5 [95 % IC : 1,0-6,7] ;

- enfin, l'étude WHI 1 (randomisation entre placebo et association estroprogestative) chez 15 773 patientes [40] révèle que 2 % d'entre elles ont un frottis pathologique (L-SIL = 2 %, et H-SIL = 0,03 %), que les tranches d'âge les plus élevées sont celles où les anomalies sont les moins fréquentes et que l'existence d'une activité sexuelle est le facteur principal d'anomalies cytologiques en nombre et gravité ; enfin, les femmes ayant un frottis pathologique à l'inclusion ont un risque 9 fois supérieur à celles ayant un frottis normal de développer une lésion H-SIL ou un CCU [95 % IC : 4,3-19,2].

La majorité des études ont comparé les performances de la cytologie de dépistage chez les plus de 50 ans et les moins de 50 ans dans le but d'interrompre le dépistage à cet âge : il s'agit d'études rétrospectives portant sur des populations bénéficiant déjà de programmes de dépistage [33, 41-46] établissant un niveau de risque de développer des lésions cervicales (lésions cytologiques/CIN et CCU) selon le passé cytologique. De plus, ces études doivent être interprétées avec prudence car les patientes analysées n'ont peut-être pas le même profil de risque que les patientes dont nous avons la charge aujourd'hui : avoir 18 ans en 1968 (et donc 65 ans en 2011) et avoir 18 ans en 1953 (et donc 65 ans en 2000) ne signifie probablement pas la même chose en termes d'exposition aux virus HPV [47].

Les études écossaises. La première étude [46] porte sur un total de 57 515 FCU effectués chez des patientes de 20 à 64 ans : si l'on considère les résultats histologiques acquis après investigations complémentaires devant un FCU pathologique chez les patientes de plus de 60 ans, on constate qu'ont été observés :

- 1 seul cas de CIN2 sur 749 CIN,
- 1 cas de cancer micro-invasif sur 10,
- 12 cas de CCU squameux sur 28 et 4 cas d'adénocarcinome sur 11, tous ces CCU survenant chez des patientes non dépistées préalablement.

Un deuxième travail de la même équipe [41] a analysé la prévalence des CCU chez les patientes de 50 à 60 ans : ainsi pour 23 440 patientes intéressées, la prévalence des CCU pendant les 5 ans de recueil est de 59/100 000 [95 % IC : 43,9-74,1] pour l'ensemble de la cohorte mais de 11/100 000 [95 % IC : 4,5-17,5] pour les patientes préalablement bien suivies (soit pour 9 000 femmes environ 1 cas de CIN3 et 1 cancer invasif).

Chez 71 patientes de 50 ans et plus ayant présenté un CIN2-3 ou un cancer micro-invasif, McKenzie *et al.* [43] notaient que 52 % des patientes avaient eu au moins 1 frottis normal mais que seulement 18,3 % des femmes atteintes avaient eu au moins 3 frottis normaux.

Plus intéressante est la dernière publication analysant le risque de présenter après 50 ans un frottis pathologique selon l'histoire cytologique avant 50 ans [42] :

- au moins 2 FCU normaux (dont le dernier 5 ans auparavant) avant 50 ans n'est pas une assurance parfaite : 1,8 % des patientes ont présenté après 50 ans un frottis pathologique ;
- l'absence de frottis avant 50 ans est un facteur de risque (RR en comparaison avec les patientes ayant bénéficié d'un dépistage normal = 1,64 [95 % IC : 1,50-1,80]) ;
- il en est de même pour un frottis trop ancien (plus de 5 ans) ou de la réalisation de moins de 2 FCU avant 50 ans (RR = 1,68 [95 % IC : 1,51-1,85]) ;
- un frottis pathologique avant 50 ans constituant le facteur de risque le plus important (FCU ASC-US, RR = 3,08 [95 % IC : 2,60-3,65] et FCU dyscaryotique, RR = 4,39 [95 % IC : 3,78- 5,09]).

Le modèle de Markov américain. Sawaya [45] a publié en 2003 une modélisation selon Markov (intégrant les chances/risques de régression/progression des CIN selon l'âge, la sensibilité/spécificité du frottis) du risque de développer un CCU après 3 FCU normaux tous les 3 ans jusqu'à 64 ans (à partir d'une base de 1 174 727 frottis chez 938 576 femmes bénéficiant, en raison de leur absence d'assurance sociale, d'un programme de dépistage) : le nombre estimé de CCU diagnostiqués dans les 3 ans après le dernier frottis normal est pour 100 000 femmes de 5 chez les moins de 30 ans, 3 chez les 30-44 ans, 1 chez les 45-59 ans, et nul chez les 60-64 ans ; la conclusion des auteurs est qu'un espacement à 3 ans chez les 30-64 ans est possible après 3 FCU normaux (soit donc l'introduction d'une modulation de la fréquence du dépistage selon l'âge).

La publication italienne. Elle est basée sur les 6 programmes italiens de dépistage analysant les résultats des FCU chez 287 330 femmes présentant au total 110 lésions CIN2+ selon l'âge moins de 50 ans *versus* 50 ans et plus [33] :

- le taux de détection des CIN2+ diminue avec l'âge (passant de 14,11 % [95 % IC : 12,30-16,18] chez les 25-29 ans à 2,43 % [95 % IC : 1,85-3,19] chez les 60-64 ans),

- l'effet protecteur de 4 FCU normaux est maximum chez les patientes de plus de 50 ans (HR = 0,23 [95 % IC : 0,00-0,46]),
- enfin et ce point est important, après 4 FCU normaux le ratio faux positifs/vrais positifs du test est de 14,34 chez les 25-49 ans mais de 0,16 pour les 50-64 ans (où donc pour 1 FCU conduisant à une pathologie il faut 3 frottis faussement anormaux).

La publication hollandaise. Les auteurs ont comparé deux groupes de patientes (218 847 âgées de 45-54 ans et 445 382 âgées de 30 à 44 ans) où ont été observés respectivement 42 et 105 CCU après 3 FCU normaux (effectués selon une périodicité de 3 ou 5 ans) [44]. Aucune différence entre les 2 groupes d'âge n'existe quant au risque de développer un CCU (HR du groupe des plus âgées par rapport aux plus jeunes = 0,84 [95 % IC : 0,59-1,21]). La différence entre les 2 groupes d'âge reste non significative si l'on sélectionne les patientes après 2 ou 4 FCU consécutifs normaux. Le seul facteur distinguant les 2 groupes d'âge est que les plus jeunes présentent plus de lésions CIN que les femmes du groupe 45-54 ans : par exemple, l'incidence cumulée de CIN3+ pour 100 000 est de 445 [95 % IC : 417-476] pour les 30-44 ans et de 165 [95 % IC : 140-194] pour les 45-54 ans. Naturellement, les auteurs ne recommandent pas de cesser le dépistage après 50 ans malgré l'existence de FCU antérieurs normaux.

3. CONCLUSION : ADAPTER LE DÉPISTAGE APRÈS 65 ANS ?

Les recommandations internationales (américaines [38], européennes [48] et françaises [1]) préconisent un arrêt du dépistage cytologique chez les patientes de plus de 65 ans dans le cadre d'un dépistage « organisé » : c'est-à-dire avec un passé cytologique exempt de lésion depuis au moins 3 FCU effectués avec une périodicité de 3 à 5 ans, le dernier datant de moins de 5 ans. Si ces recommandations sont justes (tenant compte à la fois des impératifs individuels et de la société), elles ne signifient pas pour autant l'arrêt systématique du dépistage cytologique dans la pratique quotidienne ; on peut lister les patientes qui doivent continuer à être suivies sur le plan cytologique et clinique :

- les patientes qui en font la demande, en particulier en raison de changements dans leur vie sexuelle (sans oublier d'informer sur les

- autres risques infectieux) : il convient toutefois d'être rassurant, puisque infection à cet âge ne signifie pas toujours loin de là lésions ; à ce titre, un intervalle de dépistage à 5 ans pourrait suffire : l'audit du dépistage britannique réalisé par Sasiemi en 2003 [49] montre que chez les patientes de 55-69 ans après un FCU négatif la répétition de ce frottis à 1, 3 et 5 ans assure une prévention des CCU de respectivement 87 %, 87 %, et 83 % ;
- les patientes ayant un passé lésionnel (frottis pathologique, conisation, autre lésion HPV induite) y compris celles ayant eu une hystérectomie en raison du risque non négligeable et persistant de lésion maligne cervicovaginale [50] ;
 - les patientes n'ayant pas eu plus de 3 frottis interprétables normaux dont le dernier remonte à moins de 5 ans, susceptibles d'en apporter la preuve écrite ;
 - les patientes ayant une pathologie associée, en particulier immunodépression spontanée ou acquise ;
 - les patientes symptomatiques (en se souvenant que le FCU n'est pas un test diagnostique : un FCU normal chez une patiente ayant des signes cliniques n'exclut pas une pathologie maligne ou pré-maligne).

Un dernier point mérite attention : la place du test HPV dont on connaît la très forte valeur prédictive négative mériterait d'être considérée comme « exit test », c'est-à-dire chez les femmes que l'on souhaiterait exclure du dépistage classique ; dans une étude écossaise cas témoins (229 cas de patientes de plus de 50 ans avec FCU pathologique), en analyse multivariée, seule la positivité d'un génotypage est statistiquement prédictive d'avoir un frottis pathologique (OR = 3,66 [95 % IC : 1,91-7,03]).

On voit donc que le débat sur la poursuite du dépistage après 65 ans n'est pas clos : en France, l'expérience alsacienne conforte les recommandations de la HAS, les nouvelles expérimentations en population sur la place du test HPV apporteront un éclairage nouveau. Cette question prend une importance croissante avec un fort impact économique au moment où la HAS recommande que soit organisé le dépistage du cancer du col alors que les femmes âgées occupent une place de plus en plus conséquente dans notre société, avec une durée de vie croissant régulièrement d'années en années.

Bibliographie

- [1] HAS. Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. <http://www.has-sante.fr> 2010.
- [2] Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives. *Presse Med* 2003;32:1545-51.
- [3] Duport N, Haguenoer K, Ancelle-Park R, Bloch J. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Évaluation épidémiologique des quatre départements « pilotes ». In: http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cancer_col_uterus%20evaluation/col_uterus.pdf. Saint-Maurice 2007.
- [4] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
- [5] McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425-34.
- [6] Castle PE, Shaber R, LaMere BJ, Kinney W, Fetterma B, Poitras N, Lorey T, Schiffman M, Dunne A, Ostolaza JM, McKinney S, Burk RD. Human papillomavirus (HPV) genotypes in women with cervical precancer and cancer at Kaiser Permanente Northern California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:946-53.
- [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] Trottier H, Ferreira S, Thomann P, Costa MC, Sobrinho JS, Prado JC, Rohan TE, Villa LL, Franco EL. Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer Res* 2010;70:8569-77.
- [9] Baay MF, Smits E, Tjalma WA, Lardon F, Weyler J, Van Royen P, Van Marck EA, Vermorken JB. Can cervical cancer screening be stopped at 50? The prevalence of HPV in elderly women. *Int J Cancer* 2004;108:258-61.
- [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] Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Thompson PJ, Ning L, Killeen J, Kamemoto L, Hernandez BY. Prevalence, acquisition, and clearance of cervical human papillomavirus infection among women with normal cytology: Hawaii Human Papillomavirus Cohort Study. *Cancer Res* 2008;68:8813-24.
- [12] Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008;43:S5-25, S25 e1-41.
- [13] Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, Alfaro M, Sherman ME, Wacholder S, Chen S, Rodriguez AC, Burk RD. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005;191:1796-807.
- [14] Gonzalez P, Hildesheim A, Rodriguez AC, Schiffman M, Porras C, Wacholder S, Pineres AG, Pinto LA, Burk RD, Herrero R. Behavioral/lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:3044-54.
- [15] Castellsague X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol* 2009;115:S15-23.
- [16] Porras C, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Gonzalez P, Wacholder S, Burk RD, Schiffman M. Human papillomavirus types by age in cervical cancer precursors: predominance of human papillomavirus 16 in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:863-5.
- [17] Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Wentzensen N, Gravitt PE. Human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial

neoplasia grade 3. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1675-81.

[18] De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR, Vallejos CS, de Ruiz PA, Lima MA, Guimera N, Clavero O, Alejo M, Lombart-Bosch A, Cheng-Yang C, Tatti SA, Kasamatsu E, Iljazovic E, Odida M, Prado R, Seoud M, Grce M, Usubutun A, Jain A, Suarez GA, Lombardi LE, Banjo A, Menendez C, Domingo EJ, Velasco J, Nessa A, Chichareon SC, Qiao YL, Lerma E, Garland SM, Sasagawa T, Ferrera A, Hammouda D, Mariani L, Pelayo A, Steiner I, Oliva E, Meijer CJ, Al-Jassar WF, Cruz E, Wright TC, Puras A, Llave CL, Tzardi M, Agorastos T, Garcia-Barrila V, Clavel C, Ordi J, Andujar M, Castellsague X, Sanchez GI, Nowakowski AM, Bornstein J, Munoz N, Bosch FX; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-56.

[19] 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.

[20] Sideri M, Igdbashian S, Boveri S, Radice D, Casadio C, Spolti N, Sandri MT. Age distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2011; 121:510-3.

[21] Castle PE, Jeronimo J, Schiffman M, Herrero R, Rodriguez AC, Bratti MC, Hildesheim A, Wacholder S, Long LR, Neve L, Pfeiffer R, Burk RD. Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer Res* 2006;66:1218-24.

[22] Reimers LL, Anderson WF, Rosenberg PS, Henson DE, Castle PE. Etiologic heterogeneity for cervical carcinoma by histopathologic type, using comparative age-period-cohort models. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:792-800.

[23] International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and

1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120:885-91.

[24] Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM, Saikku P, Leinonen M, Carter JJ, Wurscher M, Johnson LG, Galloway DA, Daling JR. Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer* 2007;120:650-5.

[25] Lacey JV Jr, Swanson CA, Brinton LA, Altekruze SF, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD, Hadjimichael OC, McGowan L, Mortel R, Schwartz PE, Kurman RJ, Hildesheim A. Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 2003;98:814-21.

[26] 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. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-57.

[27] Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Solomon D, Guillen D, Alfaro M, Morales J, Hutchinson M, Katki H, Cheung L, Wacholder S, Burk RD. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:315-24.

[28] Colgan TJ, Clarke A, Hakh N, Seidenfeld A. Screening for cervical disease in mature women: strategies for improvement. *Cancer* 2002;96:195-203.

[29] Ronco G, Pilutti S, Patriarca S, Montanari G, Ghiringhello B, Volante R, Giordano L, Zanetti R, Mancini E, Segnan N. Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98. *Br J Cancer* 2005;93:376-8.

[30] Gram IT, Macaluso M, Stalsberg H. Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade III, and cancer of the cervix uteri following a negative Pap-smear in an opportunistic screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:228-32.

[31] Gustafsson L, Sparen P, Gustafsson M, Pettersson B, Wilander E, Bergstrom R, Adami

- HO. Low efficiency of cytologic screening for cancer *in situ* of the cervix in older women. *Int J Cancer* 1995;63:804-9.
- [32] INED. Espérance de vie. http://www.ined.fr/fr/pop/chiffres/france/mortalite_causes_deces/esperance_vie/ 2010.
- [33] Armaroli P, Gallo F, Bellomi A, Ciatto S, Consonni D, Davi D, Giorgi-Rossi P, Iossa A, Mancini E, Naldoni C, Polla E, Ronco G, Serafini M, Vergini V, Zanier L, Zappa M, Segnan N. Do women >=50 years of age need as much screening as women <50 years after they have had negative screening results? *Br J Cancer* 2008;99:239-44.
- [34] Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J, Tornberg S. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:622-9.
- [35] Boulanger JC, Fauvet R, Urrutiaguer S, Drean 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.
- [36] Rabenja C, Riethmuller D, Teffaud O, Gay C, Schaal J, Maillet R. Cancer du col utérin : intérêt du dépistage par le frottis cervicovaginal après 60 ans. *Rev Fr Gynécobstét* 1997;92:251-253.
- [37] Sawaya GF, Sung HY, Kearney KA, Miller M, Kinney W, Hiatt RA, Mandelblatt J. Advancing age and cervical cancer screening and prognosis. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1499-504.
- [38] ACOG. ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2009;114:1409-20.
- [39] Van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 1991;64:559-65.
- [40] Yasmeen S, Romano PS, Pettinger M, Johnson SR, Hubbell FA, Lane DS, Hendrix SL. Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the women's health initiative: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:410-9.
- [41] Cruickshank ME, Angus V, Kelly M, McPhee S, Kitchener HC. The case for stopping cervical screening at age 50. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:586-9.
- [42] Flannelly G, Monaghan J, Cruickshank M, Duncan I, Johnson J, Jordan J, Campbell M, Patrick J. Cervical screening in women over the age of 50: results of a population-based multicentre study. *BJOG* 2004;111:362-8.
- [43] McKenzie CA, Duncan ID. The value of cervical screening in women over 50 years of age—time for a multicentre audit. *Scott Med J* 1998;43:19-20.
- [44] Rebolj M, van Ballegooijen M, Lynge E, Looman C, Essink-Bot ML, Boer R, Habbema D. Incidence of cervical cancer after several negative smear results by age 50: prospective observational study. *BMJ* 2009;338:b1354.
- [45] Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Gardlikowske K, Melnikow J, Lee NC, Gildengorin G, Myers ER, Washington AE. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med* 2003;349:1501-9.
- [46] Van Wijngaarden WJ, Duncan ID. Rationale for stopping cervical screening in women over 50. *BMJ* 1993;306:967-71.
- [47] Strander B. At what age should cervical screening stop? *BMJ* 2009;338:b809.
- [48] Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition—summary document. *Ann Oncol* 2010;21:448-58.
- [49] Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer* 2003;89:88-93.
- [50] Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long-term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007;335:1077.