

Faut-il faire des frottis de dépistage du cancer du col utérin avant 25 ans ?

S. DOUVIER *
(Dijon)

Résumé

Le cancer du col est rare avant 25 ans et exceptionnel avant 20 ans. En revanche, les anomalies cytologiques sont fréquentes à cet âge du fait de la prévalence élevée de l'infection virale.

Les anomalies histologiques de haut grade (CIN2+) restent fréquentes avant 25 ans, mais présentent un taux de régression très élevé. La découverte d'un CIN2+ expose à des sur-traitements inutiles et iatrogènes pour l'avenir obstétrical de ces jeunes patientes. Pour les rares cas d'évolution d'un CIN2+ vers un cancer avant 25 ans, le dépistage a été le plus souvent pris en défaut, avec en particulier un frottis normal ou avec une lésion mineure précédant la découverte du cancer.

L'étude de la balance bénéfico-risque du dépistage du cancer du col avant 25 ans est en faveur de l'absence de tout dépistage avant 20 ans et un dépistage plutôt ciblé, s'il doit avoir lieu, entre 20 et 24 ans.

Mots clés : dépistage, adolescente, jeune femme, cancer du col

* CHU - Service de gynécologie - Pôle de gynécologie-obstétrique, biologie de la reproduction - 14 rue Gaffarel - BP 77908 - 21079 Dijon cedex

Correspondance : serge.douvier@chu-dijon.fr

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Serge Douvier, 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.

Le dépistage par le frottis du col utérin a permis de diminuer l'incidence du cancer du col utérin ainsi que sa mortalité [1-3]. Ce dépistage est d'autant plus efficace qu'il est organisé [4, 1, 5]. L'âge du début du dépistage dépend largement des pays et a évolué pour certains pays après l'introduction du dépistage organisé (Tableau 1) [6]. En France, en dehors de quelques départements, le dépistage reste individuel souvent à l'initiative du corps médical, voire à la demande de la patiente. Les recommandations [7] actuelles préconisent un dépistage cytologique à partir de 25 ans, renouvelé 1 an plus tard puis tous les trois ans jusqu'à 65 ans. Dans certaines situations, un dépistage plus précoce à partir de 20 ans peut être proposé.

Tableau 1 - Âge de début et de fin du dépistage du cancer du col utérin par frottis et intervalle de dépistage [6]

Pays	Âge début	Âge fin	Intervalle (an)	Remarques
Autriche	> 18	N5	1	
Belgique	25	64	3	
Bulgarie	31	65	2	
Danemark	23	65	3 puis 5	
Finlande	30	60	5	(25), (65)
France	25	65	3	(20)
Irlande	25	60	3 puis 5	
Italie	25	64	3	
Luxembourg	15	N5	1	
Pays-Bas	30	60	5	
Suède	23	60	3 puis 5	
Royaume-Uni	25	64	3 puis 5	(20)

Quel est le nombre de frottis réalisés en France avant 25 ans ? Une enquête de la caisse d'assurance maladie publiée en 2002 [8] a noté un taux d'activité frottis de 22 % pour la tranche des 20-24 ans en 2000 à partir des données exhaustives de la CNAMTS, CCMSA, la CANAM et les SLM (sections locales mutualistes). À partir de l'échantillon permanent des assurés sociaux (EPAS) entre 1995 et 2000, le taux de couverture de la tranche 20-29 ans était de 54,9 % pour la période 1995-1997 et 59,7 % pour celle de 1998-2000. Dans le « Baromètre Cancer 2005 » [9], N. Duport signale un taux de couverture de 66,8 % des 20-24 ans. Sur la Côte-d'Or en 2010, suivant les structures, il y avait entre 15 et 23,6 % de l'ensemble des frottis qui étaient réalisés chez des femmes de moins de 25 ans. Dans le cadre d'enquêtes ponctuelles, pour évaluer la couverture par le vaccin anti-HPV, à Nice, 40 % des filles de moins de 20 ans avaient déjà eu un frottis et à Marseille 45 % des filles de moins de 20 ans avaient déjà eu un frottis. Pour les départements français avec un dépistage organisé, les données ne concernent que les patientes de 25 ans ou plus.

Actuellement, nous avons peu de preuves de l'intérêt ou non d'un dépistage avant l'âge de 25 ans, voire de 30 ans. Pourtant l'opinion publique, mais aussi le corps médical, restent marqués par des cas de cancer survenus chez des jeunes femmes et qui, pour certains, ont été responsables de décès comme celui récemment de Jade Goody à 28 ans en Angleterre.

Dans le monde de l'« évidence-based-medicine », aucune étude randomisée, prospective évaluant l'impact de l'âge de début du dépistage sur l'incidence du cancer du col utérin n'a été réalisée. Et ceci se conçoit bien pour des raisons éthiques. C'est donc à partir d'études de cohortes, d'analyses cas-témoins ou de modélisation dont le niveau de preuve est moindre que nous allons évaluer la pertinence de l'âge dans le dépistage du cancer du col utérin.

Pour évaluer la pertinence d'un dépistage avant 25 ans, il nous faut rappeler l'objectif du dépistage qui est de diminuer l'incidence et la mortalité liées au cancer du col utérin, avec comme corollaires le diagnostic et le traitement des lésions susceptibles d'évoluer vers un cancer (CIN2+) et le diagnostic plus précoce, à un stade préclinique, des cancers.

- Dans ces conditions, il nous faut répondre à plusieurs questions :
- y a-t-il des cancers du col utérin avant 25 ans ? ;
 - y a-t-il des lésions précancéreuses avant l'âge de 25 ans ? ;
 - quelle est l'évolution des lésions précancéreuses trouvées avant 25 ans ? ;

- enfin, l'efficacité du dépistage sur l'incidence et la mortalité liées au cancer du col ainsi que le rapport bénéfice sur-risque d'un dépistage avant 25 ans ?

I. CANCER AVANT 25 ANS ?

Le cancer du col utérin est rare avant 25 ans et exceptionnel avant 20 ans. En France, à partir des données du réseau Francim (Tableau 2) [9, 10] portant sur l'année 2005, on trouve une incidence spécifique de 0,6 pour 100 000 dans la tranche des 20-24 ans et de 0,1 pour 100 000 pour la tranche de 15-19 ans. Cela représente en chiffre absolu 12 cancers entre 20 et 25 ans et un seul avant 20 ans, soit moins de 0,5 % de l'ensemble des cancers. Baldauf [11], sur une période de 31 ans, ne trouve qu'un cas de cancer avant 20 ans dans le registre des cancers du Bas-Rhin et 10 cas pour la tranche des 20-24 ans. Dans le jeune registre de Poitou-Charentes, 1 cancer sur les 100 enregistrés en 2008 est survenu avant 25 ans (données fournies aimablement par Xavier Fritel). En Côte-d'Or, sur une période de 16 ans, un seul cas de cancer avant 25 ans est signalé dans le registre des cancers de Côte-d'Or (frottis anormal à 23 ans, CIN3 à 24 ans, carcinome micro-invasif sur pièce de conisation). En Suède, Andrea [5] n'a trouvé qu'un cas de cancer du col avant 23 ans sur les 1 230 cas enregistrés sur la période de 1999 à 2001, et 63 (5 %) avant l'âge de 30 ans. L'incidence standardisée du cancer du col pour la tranche d'âge de 20-24 ans varie entre 0,4 et 3,53 pour 100 000 suivant les pays pour la période de 1993-1997 [12]. Ces taux ont varié sur les dix dernières années avec une diminution pour la plupart des pays. Cependant, certains pays ont vu une petite augmentation de l'incidence des cancers dans cette tranche de population, comme dans la population noire aux États-Unis, en

Tableau 2 - Nombre de cas et incidence des cancers du col utérin par tranche d'âge en France en 2005 (InVS : Guizard AV, Tretarre B, p. 60-63 [10])

Âge	0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	> 94
Nb cas	0	1	12	72	235	389	472	398	300	265	170	159	161	163	150	74	38	9
Nb décès	0	0	1	3	17	47	87	111	115	103	62	64	81	95	116	77	63	25
Incidence	0	0,1	0,6	3,8	11,2	18	21,3	18,4	14,3	12,7	12,1	11,8	11,6	12,6	13,9	14,7	12,5	8,1
Mortalité	0	0	0,1	0,2	0,8	2,2	3,9	5,1	5,5	4,9	4,4	4,8	5,8	7,4	10,7	15,3	20,7	22,5
Incidence : taux de cancers du col utérin pour 100 000 personnes-années																		
Mortalité : taux de décès pour 100 000 personnes-années																		

République Tchèque, en Slovaquie ou en Nouvelle-Zélande. Toutefois, cette augmentation ne dépassait pas 1,2 cas pour 100 000 dans les plus mauvais cas. Au pays de Galles, la proportion de cancers du col utérin chez les 20-24 ans en 2002 était de 2 % de l'ensemble des cancers, mais en pratique il n'y a eu que 10 cancers dans cette tranche d'âge entre 1999 et 2003 [13]. Dans l'étude SEER aux États-Unis [11], l'incidence standardisée du cancer du col pour la tranche 20-24 ans est de 1,5 pour 100 000 et la mortalité de 0,1 pour 100 000. Le risque d'avoir un cancer dans les 10 ans chez une fille de 20 ans est de 0,04 % [15]. L'auteur ne peut s'empêcher de comparer ce taux à celui du risque de cancer du sein dans les dix ans pour la même fille de 20 ans, qui est de 0,05 % et pour lequel aucun dépistage n'est proposé ni même discuté [15]. Avant l'âge de 20 ans, le risque de cancer du col est encore plus rare. Il est estimé à 1 cancer pour un million de femmes [14]. Sur près de 16 000 cancers aux États-Unis (17 sites), moins de 32 cancers ont été trouvés avant 20 ans, soit 0,2 % de l'ensemble des cancers du col.

La rareté du cancer avant 25 ans et le caractère exceptionnel avant 20 ans doivent nous faire réfléchir quant à la pertinence d'un dépistage et à sa justification.

II. LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES AVANT 25 ANS ?

Toutes les études ont montré une augmentation des lésions cytologiques mais également histologiques dans les tranches d'âges jeunes, en particulier avant 25 ans [16-23, 3].

Sur une enquête du Crisap d'Ile-de-France en 2002, 15 % (1 125/7 477) des frottis anormaux correspondaient à une tranche d'âge inférieure ou égale à 25 ans. Mais les anomalies cytologiques de haut grade, dans cette tranche d'âge, ne représentaient plus que 7,6 % (56/731) de l'ensemble des anomalies de haut grade, et 1,4 % (1/71) des anomalies cytologiques évoquant un cancer [18]. En Alsace, il était noté 10,3 % d'anomalies cytologiques dans la tranche avant 25 ans contre 4,72 % d'anomalies cytologiques pour la tranche 25-65 ans [11]. En Angleterre en 2002-2003, il y avait 14,8 % de frottis anormaux sur la population des moins de 25 ans, 11 % pour la tranche 25-29 ans et 4 % dans la tranche 50-54 ans [20]. Aux États-Unis, dans certaines régions, il était noté jusqu'à 19 % d'anomalies cytologiques dans la tranche de population de 15-24 ans [17]. Insigna [17], sur une cohorte de 1997-2002 du Kaiser Permanent North West (organisme d'assurance maladie

américain), trouvait 8,8 % d'anomalies cytologiques pour la tranche des 15-19 ans et 8 % pour celle des 20-24 ans alors que pour les tranches plus âgées, le taux n'était plus que de 4,9 % en moyenne. Pour la majorité des publications, il s'agit de frottis mineurs soit ASCUS, soit LSIL (anomalies cytologiques de bas grade). Malgré tout, le taux de lésions cytologiques de haut grade (HSIL) restait élevé dans les tranches d'âges 20-24 et 25-29 ans. Ainsi Rieck, sur 23 545 frottis chez des femmes de 20-24 ans note 3,4 % de frottis haut grade, soit 885 [13].

Certains auteurs signalent un taux plus élevé de faux positifs du frottis chez les jeunes. Ainsi, Insigna signale un taux de faux positifs du frottis 1,5 fois plus fréquent dans les tranches d'âge de 15-24 ans que dans les tranches d'âges plus âgées [17].

Le taux de lésions histologiques de haut grade (CIN2, CIN3, CIS, adénocarcinome *in situ*) dans les tranches de population de moins de 25 ans est également élevé et semble en augmentation. Ainsi Kitchener [21], dans son étude ARTISTIC, trouve au 1^{er} round un taux de CIN2+ de 6,3 % pour la tranche d'âge 20-24 ans (164/2 600) contre 1,92 % pour la tranche de plus de 24 ans (423/21 910) et pour les CIN3+ respectivement 3,2 % (84/2 600) et 1,04 % (230/21 910). Dans le registre anglais, le taux de CIN3 dans les tranches de 20-24 ans était de 12,3 % de CIN3 en 1989 et 19,3 % en 2004 [23]. L'incidence des CIN3 passait de 1,2 pour 1 000 en 1990 à 2,4 pour 1 000 en 2000 dans cette même tranche d'âge [3]. Bano [22], dans une étude menée en 2004 dans un quartier de Londres, a trouvé une incidence de 3,7 pour 1 000 dans la tranche d'âge de 16 à 25 ans.

En cas de frottis de haut grade, il y aurait plus de CIN2 que de CIN3. Case trouve sur 517 biopsies pour frottis haut grade 50 % de CIN2. Insigna notait sur sa cohorte un ratio CIN2/CIN3 de 2,5 pour les 15-19 ans et de 3 pour les 20-24 ans alors qu'il était de 1 pour les tranches supérieures. Kitchener avait un ratio de 1 pour les moins de 25 ans et de 0,8 pour les tranches supérieures ou égales à 25 ans [21].

En résumé, les anomalies cytologiques sont fréquentes dans les tranches d'âges de moins de 25 ans ; elles correspondent pour beaucoup à des lésions mineures. Le taux d'anomalies histologiques de haut grade est en augmentation dans cette tranche d'âge. Il est plus important que pour les tranches d'âges plus âgées et en particulier après 30 ans, mais le ratio CIN2/CIN3+ est en faveur de plus de lésions CIN2 dans la tranche d'âge de moins de 25 ans.

III. ÉVOLUTION DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ?

La plupart des cancers se développent à partir de lésions intra-épithéliales dites « précancéreuses ». Il s'agit surtout des CIN3 et à un moindre niveau des CIN2. Ces lésions sont étroitement liées à une infection virale persistante due à certains types de papillomavirus (HPV). La fréquence élevée de l'infection virale chez les adolescentes et les femmes jeunes est bien connue [24, 25]. Elle explique le taux plus élevé de lésions cytologiques aux frottis dans cette population. Grâce à une clearance virale également relativement performante, il semblerait que les jeunes femmes voient moins d'évolution péjorative de leurs lésions avec des taux de régression importants, permettant d'envisager une simple surveillance en attendant une régression spontanée là où habituellement il était proposé un geste d'exérèse [26].

Le délai entre l'infection virale et l'anomalie cytologique de haut grade est court. Il était de 4 mois chez les jeunes [27]. Woodman a également montré sur sa cohorte de 1 075 jeunes patientes (15-19 ans) que le délai entre l'infection virale détectée et la lésion de haut grade était court, environ 6 à 12 mois et que le taux cumulé à 3 ans de CIN2+ était de 7,8 %. Le risque était plus important en cas d'HPV16 [28]. Moscicki, à partir d'une cohorte de 622 jeunes de 13-24 ans référées suite à un frottis anormal, trouve en cas de frottis haut grade un taux de CIN2+ de 36,36 % (au lieu des 90 % attendus). Toutes anomalies cytologiques confondues, il y avait 19,6 % de CIN2+ mais avec majoritairement des CIN2 (13 %) et peu de CIN3 (6,6 %) et pas de cancer (Tableau 3) [16].

Tableau 3 - Anomalies histologiques retrouvées après frottis anormal sur une cohorte de 586 patientes de 13-24 ans [16]

		Histo normale	CIN1	CIN2	CIN3	Total
ASC-US	N/%	138/59,74	56/24,24	22/9,52	15/6,49	231
ASC-H	N/%	13/43,33	8/26,67	6/20	3/10	30
LSIL	N/%	159/50,64	87/27,71	50/15,92	18/5,73	314
HSIL	N/%	5/45,45	2/18,18	1/9,09	3/27,27	11

Les données de la littérature sur l'évolution des lésions précancéreuses sont surprenantes car à partir de mêmes chiffres, les avis ou recommandations sont parfois divergents. Certains auteurs encouragent

le dépistage dès l'âge de 20 ans au vu du nombre de lésions de haut grade, alors que d'autres considèrent que le faible risque d'évolution vers un cancer ne justifie pas ce dépistage.

À partir des registres des CIN3 et des cancers du col, anglais et écossais, Sasieni a évalué un modèle de risque d'évolution d'une CIN3 vers un cancer dans la tranche d'âge 20-24 ans. Il note ainsi un risque de passage d'une CIN3 vers un cancer d'environ 1 % par an alors que le risque attendu devrait être de 4,33 % [29]. Selon ce modèle, au plus 1,5 % des CIN3 traitées (soit 3 % des CIN3 enregistrées) devrait évoluer vers un cancer avant l'âge de 25 ans et vraisemblablement la moitié d'entre elles pourrait régresser spontanément.

Pour Moscicki, les femmes jeunes ont un taux de régression d'un frottis LSIL de 65 % à 12 mois et de 95 % à 36 mois. La normalisation d'un frottis ASCUS se fait, tous âges confondus, de 68,2 à 97,3 % en 24 mois. Le risque d'évolution vers une CIN3 avant l'âge de 24 ans est de 6,5 % pour une jeune fille porteuse d'un frottis ASCUS et de 5,73 % pour celle porteuse d'une LSIL. Aucun cancer n'a été signalé et pourtant il s'agissait d'une population à risque (1^{re} grossesse précoce, plus de huit partenaires et 88 % avaient un nouveau partenaire depuis moins de deux mois) [24]. Dans un modèle d'évaluation coût-efficacité du dépistage primaire par le test HPV en Allemagne, Sroczynski [30] a pris comme base un risque évolutif de CIN3 vers le cancer de 11/millions de femmes/an pour la tranche d'âge de 15-24 ans et 13/millions de femmes/an pour la tranche de 25-34 ans. Le risque de passage d'une CIN2 vers une CIN3 retenu est de 38,9/millions de femmes/an pour la tranche 16-34 ans et de 79,7/millions de femmes/an pour la tranche 35-44 ans [31, 30].

Moore, avec un suivi de 23 filles de moins de 21 ans avec une CIN2, constate un taux de régression de 65 %, de persistance de 17 % et de seulement 13 % d'aggravation en CIN3 [19]. Fuchs, à partir d'une cohorte de 93 CIN2 de femmes de moins de 22 ans, a comparé l'évolution de 53 patientes ayant eu un traitement immédiat (57 %) et 36 CIN2 qui ont bénéficié d'une surveillance. Chez ces filles de moins de 22 ans suivies, non traitées, Fusch trouve 50 % de régression spontanée à 1 an [32].

Moscicki, à partir de 95 CIN2 dans la tranche 13-24 ans, note 70 % de régression sur un suivi moyen de 27 mois : 38 % à un an, 63 % à 2 ans et 68 % dans la troisième année. Il y a eu 15 % de progression en CIN3 dans la même période avec majoritairement des HPV16 positifs (8/11), 2 % à 1 an, 12 % à 2 ans et 15 % à 3 ans [33].

Les délais habituellement retenus de passage d'une CIN2-3 vers un cancer sont de 5 à 19 ans avec un taux de progression de 2 à 4 % par an [34], ce qui fait que globalement, toutes les lésions de haut grade diagnostiquées avant 25 ans sont susceptibles d'être trouvées à l'occasion d'un premier dépistage à partir de 25 ans, faisant l'économie de tous les cas qui vont régresser dans l'intervalle avec un risque exceptionnel de passage vers un cancer avant cet âge. Le seul frein à cette conduite à tenir est le constat qu'a fait Silfverdal récemment sur une étude contrôle cas-témoins [35]. Il constate que l'absence de contrôle histologique en cas de frottis anormal, même s'il s'agit d'un frottis « bas grade », augmente le risque de voir apparaître un cancer : de même l'absence de traitement d'une histologie de haut grade mais également de bas grade, voire une histologie normale après un frottis anormal, augmenterait ce risque.

IV. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE AVANT 25 ANS ?

L'objectif final du dépistage est de réduire la mortalité et la morbidité liées au cancer en diagnostiquant des formes plus précoces, à un stade préclinique mais également en diagnostiquant et traitant les lésions précancéreuses. Le test idéal devra être celui qui, réalisé de façon pas trop fréquente, pourra identifier les patientes susceptibles sans traitement de développer un cancer, et ce avant le prochain test de dépistage (cancer d'intervalle). Mais il faut également que ce test idéal ne dépiste pas les patientes qui n'évolueront pas vers un cancer, de façon à éviter des traitements inutiles, dangereux et coûteux. Donc, l'évaluation ultime du dépistage dans la tranche d'âge avant 25 ans devra prendre en compte non pas l'impact sur les CIN2+ qui, nous l'avons vu, ont une évolution rapide tant dans leur apparition que dans leur régression, mais bien celui sur l'incidence des cancers du col dans les années qui vont suivre ce dépistage.

La littérature est plutôt divergente quant aux résultats de cette évaluation. Mais les méthodes et les critères d'analyse ne sont pas superposables avec le risque de faire varier les résultats dans un sens ou un autre.

Sasieni [29], à partir d'une étude cas-contrôle de 1990 à 2008, a démontré que le dépistage organisé en Angleterre a permis une réduction de 60 % des cancers du col utérin pour les femmes de 40 ans, et de 80 % pour celles de 64 ans. En revanche, il n'y a pas de réduction

significative des cancers entre 25 et 29 ans pour une population dépistée entre 22 et 24 ans ou entre 20 et 21 ans (OR respectivement de 1,11 (0,83-1,5) et 1,51 (0,95-2,38)). Sur les 73 cas de cancers découverts entre 22 et 24 ans, 33 étaient de stade Ia, 32 de stade Ib+ et 8 de stade inconnu. 75 % de tous ces cancers n'ont pu être prévenus par le dépistage (32 cancers diagnostiqués sur un premier frottis de dépistage ou ayant déjà eu un frottis normal, 21 frottis anormaux (le plus souvent LSIL) et 5 absences de dépistage), 81 % des stades avancés sont apparus en dépit du dépistage.

En ce qui concerne les cancers d'intervalle : certains auteurs signalent des cancers d'intervalle plus fréquents dans la tranche d'âge plus jeune. Ainsi, pour Sawaya, 80,8 % des cancers survenus dans la tranche des 20-29 ans avaient un frottis normal dans les moins de trois ans [36].

Dans de nombreuses études, la tranche d'âge avant 25 ans n'est pas détaillée, en raison d'un dépistage ne débutant qu'à partir de cet âge, d'un effectif trop faible de cancers justifiant une tranche d'âge plus étendue (habituellement 20-29 ou 20-34 ans) ou l'absence d'utilisation de tranches d'âge de 5 en 5 ans. En France, le nombre de cancers survenus dans les trois ans d'un frottis normal est influencé par l'âge. À moins de 45 ans, il y avait dans l'étude de Boulanger 45,7 % de cancer d'intervalle alors qu'il n'y en avait plus que 20,5 % après 45 ans [37]. En Islande, l'âge du premier frottis est passé de 25 à 20 ans en 1988. Malgré une couverture qui est passée de 15 à 55 %, le taux de réduction de l'incidence des cancers du col dans cette tranche d'âge n'a été que de 30 % [38].

Grâce au dépistage au pays de Galles, l'incidence spécifique des cancers invasifs du col pour la tranche 20-24 ans est passée de 4,7 pour 100 000 sur la période de 1981-1988 à 2 pour 100 000 pour la période de 1989-2003. Cela représente 26 cancers dans cette tranche d'âge les cinq ans avant le dépistage et 10 cas pour les cinq ans qui ont suivi l'introduction du dépistage. De même, la mortalité est passée de 0,5 à 0,2 pour 100 000 [13]. Le dépistage organisé a permis dans cette tranche d'âge de réduire de 58 % le nombre de cancers du col alors que cette réduction n'est plus que de 45 % pour la tranche 25-29 ans. Ces éléments ont encouragé la poursuite du dépistage à partir de 20 ans. Le seul bémol est que sur les 10 cancers entre 1999 et 2003, tous avaient eu un frottis au préalable, la plupart étaient normaux ou avec une cytologie de bas grade. Un seul cas avait un frottis haut grade, mais une colposcopie et une biopsie rassurantes [13].

À partir du registre anglais, Herbert constate d'une part une augmentation des CIN3 dans la tranche d'âge 20-24 ans et d'autre part que sur 1999-2006, 24 des 32 cancers survenus entre 20 et 34 ans ont été diagnostiqués grâce au dépistage (soit 75 %), chiffre qui diminue sur les tranches d'âges supérieures [23].

Dans un travail suédois portant sur la période de 1999 à 2001, une étude cas-témoins a étudié les 1 230 cas de cancers du col utérin diagnostiqués. Les auteurs ont analysé la pertinence du dépistage organisé par rapport au dépistage opportuniste ou l'absence de dépistage. Deux tiers des patientes avec un cancer n'avaient pas eu de frottis réalisé selon les recommandations (64 %) et 83 % des formes avancées (stade II et plus) n'avaient pas eu de frottis. Quelle que soit la tranche d'âge analysée, les patientes n'ayant pas eu un frottis selon les recommandations présentaient un sur-risque de cancer significatif par rapport aux patientes ayant bénéficié du dépistage (OR = 2,52, IC 95 % 2,19-2,91). Ce risque se retrouvait quel que soit le type histologique du cancer. En Suède, le frottis est proposé dès l'âge de 23 ans avec un rythme triennal, et selon cette étude, le dépistage semble être efficace même dans la tranche d'âge 21-29 ans, incluant donc les moins de 25 ans [5]. Une autre étude cas-témoins, cette fois-ci britannique, a comparé 4 012 patientes avec un cancer du col utérin entre 1990 et 2008 à 7 889 patientes de même tranche d'âge. Le dépistage diminue significativement le risque de cancer dans les cinq ans suivant le dépistage dans toutes les tranches d'âge sauf pour les plus jeunes [29]. Les auteurs reconnaissent que la méthodologie n'était pas la même que pour le travail suédois.

En Australie, une étude cas-témoins note que le dépistage est moins efficace entre 20 et 29 ans qu'après 30 ans [39].

Gustaffson [40] a montré l'impact du dépistage cytologique sur l'incidence de cancer dans le Connecticut en fonction de l'âge. Il constate que l'introduction du dépistage cytologique n'a eu aucun effet sur l'incidence de cancer dans les tranches d'âge inférieures à 30 ans.

En conclusion, les travaux sont divergents pour apprécier l'efficacité d'un dépistage sur l'incidence et la mortalité par cancer pour les tranches de population de moins de 25 ans. Le faible nombre de cancers peut expliquer cette variabilité. En revanche, il semble que les cancers d'intervalle, donc ceux survenus après un frottis normal, soient plus fréquents dans cette tranche d'âge, réduisant ainsi l'impact positif d'un dépistage.

V. RAPPORT BÉNÉFICE SUR-RISQUE D'UN DÉPISTAGE AVANT 25 ANS ?

Le dépistage s'adresse habituellement à des maladies fréquentes ou d'une particulière gravité. Le cancer du col, nous l'avons vu, est rare avant 25 ans. Le dépistage va donc se heurter au problème d'une maladie rare et au risque de nombreux faux négatifs, du fait de la faible sensibilité du frottis. En élargissant ce dépistage aux lésions de haut grade, ce sera le manque de prédictivité qui risque d'aboutir à de nombreux gestes inutiles.

Ainsi Rieck [13], dans une analyse médico-économique, à partir de 22 000 femmes de 20-24 ans dépistées chaque année au pays de Galles, a noté que pour un cancer évité et 2 micro-invasifs découverts, 450 conisations auront été réalisées pour un coût total de 825 000 livres sterling. Les données épidémiologiques anglaises montrent qu'il faut traiter 100 CIN3 pour éviter un cancer entre 20 et 24 ans [41].

Toutes ces conisations, outre leur coût, ont des répercussions obstétricales et sur la fertilité, à ne pas négliger, ce d'autant qu'elles touchent une population jeune n'ayant encore pas, le plus souvent, procréé.

Plusieurs méta-analyses [42, 43, 45] ont montré une augmentation du risque d'accouchements prématurés, de retard de croissance intra-utérin, de mort *in utero* ou de césariennes dans les populations ayant eu une conisation et ce, quelle que soit la technique de conisation utilisée. La dernière méta-analyse fait ressortir la hauteur du conisat comme un critère prédictif de ces complications. Un conisat de plus d'1 cm de hauteur expose à des risques significatifs de complications obstétricales [45].

Les conisations sont également responsables parfois d'hémorragies postopératoires, et de douleurs. Elles peuvent engendrer des difficultés au suivi colposcopique du fait d'une sténose orificielle rendant la jonction inaccessible. Ces sténoses peuvent également être source d'infertilité [44].

CONCLUSION

On ne dépiste bien que ce qui est fréquent. Le cancer du col est rare avant 25 ans. Les résultats des études d'efficacité du dépistage organisé dans cette tranche d'âge sont divergents. Mais la faiblesse des

effectifs de cancer et des méthodologies différentes expliquent ces différences.

La balance bénéfice-risque doit donc intégrer plusieurs paramètres : la notion d'une plus grande fréquence des anomalies cytologiques chez les jeunes femmes, ainsi qu'une augmentation des lésions histologiques de haut grade (CIN2+), la cinétique de ces lésions cytologiques ou histologiques qui apparaissent rapidement après l'infection virale et qui régressent dans les 2 ans de façon plus importante que dans une population plus âgée. Enfin, les complications immédiates et secondaires, en particulier obstétricales, bien que rares, restent significatives chez les femmes ayant eu une conisation.

Ces éléments plaident pour une attitude très attentiste avec simple surveillance dans la prise en charge des CIN2 voire des CIN3. L'intérêt de réaliser un frottis avant 25 ans devient dans ces conditions discutable.

Le caractère exceptionnel d'un cancer avant 20 ans, et ce d'autant plus que la vaccination se développe, doit définitivement faire réfuter le frottis de dépistage avant 20 ans.

Entre 20 et 24 ans, le dépistage nous semble peu productif avec le risque de surtraiter des lésions. En effet, la pression de la patiente ou de l'entourage ainsi que la gestion de l'angoisse du cancer amènent plus facilement à proposer un geste d'exérèse qu'une simple surveillance.

Donc, pour la tranche des 20-24 ans, nous serions plutôt nuancés en ne recommandant pas un dépistage systématique mais plutôt un dépistage ciblé sur un groupe à risque (précocité des rapports, partenaires multiples, tabac).

Pour les autres, le début du dépistage à 25 ans semble tout à fait satisfaisant en termes de santé publique.

Bibliographie

- [1] IARC Handbooks of cancer prévention : cervix cancer screening. IARC Working Group on the evaluation of cancer preventive strategies. IARC Press, Lyon, 2005;10:1-302.
- [2] Sasieni P, Cuzick J, Farmery E. Accelerated decline in cervical cancer mortality in England and Wales. *Lancet* 1995;346:1566-67.
- [3] Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004;364:249-56.
- [4] Nieminen P, Kallio M, Anttila A, Hakama M. Organised vs spontaneous pap-smear screening for cervical cancer : a case control study. *Int J Cancer* 1999;83:55-8.
- [5] Andrea B, Kemetli L, Sparen P *et al.* Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:622-9.
- [6] Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patnck J, Rebolj M *et al.* Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer* 2009;45:2649-58.
- [7] Haute Autorité de santé. In : Recommandations en santé publique : état des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Paris : HAS 2010;1-256.
- [8] Rousseau A, Bohet P, Merliere 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. *BEH* 2002;19:81-83.
- [9] Dupont N, Bloch J. Dépistage du cancer du col de l'utérus. *Baromètre Cancer* 2005 ; Inpes St Denis 2006:128-36.
- [10] Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. *InVS* ; 2008:132.
- [11] Baldauf JJ, Fender M, Youssef Azer Akladios C, Velten M. Is cervical cancer screening justified? *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39:358-63.
- [12] Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J *et al.* Cancer incidence in five continents. Lyon IARC cancer Base 2005;I-VIII.
- [13] Rieck GC, Tristram A, Hauke A, Fielder H, Fiander AN. Cervical screening in 20-24 year olds. *J Med Screen* 2006;13:64-71.
- [14] SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), Cancer statistics review 1975-2008. National Cancer Institute ; 2011.
- [15] Moore G, Fetterman B, Cox T *et al.* Lessons from practice: risk of CIN3 or cancer associated with an LSIL or HPV-positive ASC-US screening result in women age 21-24. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14:97-102.
- [16] Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C *et al.* Risks for cervical intraepithelial neoplasia-3 among adolescent and young women with abnormal cytology. *Obstet Gynecol* 2008;112:1335-42.
- [17] 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.
- [18] 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 Crispac, 2002. *BEH* 2005;2:5-6.
- [19] 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;20:269-74.
- [20] Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. What is the right age for cervical cancer screening? *Women's Health* 2010;6:1-4.
- [21] Kitchener HC, Gilham C, Sargent A *et al.* A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow-up in the ARTISTIC trial. *Eu J Cancer* 2011; 47:804-21.
- [22] Bano F, Kolhe S, Zemplera D *et al.* Cervical screening in under 25 s: a High-risk young population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:86-9.
- [23] Herbert A, Holdsworth G, Kubba AA. Cervical screening why young women should be encouraged to be screened. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2008;34:21-5.
- [24] Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN *et al.* Regression

of low-grade squamous intra-epithelial lésions in young women. *Lancet* 2004;364:1678-83.

[25] 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.

[26] Carcopino X, Muszynski C, Mergui JL, Gondry J, Boubli L. Should CIN2 and 3 be treated the same way? *Gynecol Obstet Fertil* 2011;39:94-9.

[27] Winer RL, Kiviat NB, Hugues JP *et al.* Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005;191:731-8.

[28] Woodman CB, Collins S, Winter H *et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-6.

[29] Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009;339:1-7.

[30] Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Muhlberger N *et al.* Cost effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany: a decision analysis. *Eur J Cancer* 2011 Jul;47(11):1633-46. Epub 2011 Apr 7.

[31] Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womak JM *et al.* Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002;287:2372-81.

[32] 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.

[33] Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C *et al.* Rate of and risks of regression of CIN2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010;116:1373-80.

[34] Melnikow J, Novoo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intra-epithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727-35.

[35] Silfverdal L, Kemethi L, Sparen P *et al.* Risk of invasive cervical cancer in relation to clinical investigation and treatment after abnormal cytology: a population-based case-

control study. *Int J Cancer* 2011;129:1450-8.

[36] Sawaya GF, Sung HY, Kearney KA *et al.* Advancing age and cervical cancer screening and prognosis. *Am J Geriatr Soc* 2001;49:1499-504.

[37] Boulanger JC, Fauvet R, Urrutiaguer S *et al.* Cytological history of cases of invasive cervical cancer diagnosed in France in 2006. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:764-71.

[38] 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 pre-invasive and invasive diseases. *Eur J Cancer* 2007;43:769-74.

[39] Yang B, Morell S, Zuo Y, Roder D, Tracey E, Jelfs P. A case-control study of the protective benefit of cervical screening against invasive cervical cancer in NSW women. *Cancer Causes Control* 2008;19:569-76.

[40] Gustafsson L, Ponton J, Zack M, Adam HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control* 1997;8:755-63.

[41] Sasieni P, Castanon A, Parkin DM. How many cervical cancers are prevented by treatment of screen-detected disease in young women? *Int J Cancer* 2009;124:461-4.

[42] Crane JM. Pregnancy outcomes after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;102:1058-62.

[43] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489-90.

[44] Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Meyer P, Philippe E. Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstet Gynecol* 1996;88:933-8.

[45] Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C *et al.* Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intra-epithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008 Sep 18;337:a1284. doi: 10.1136/bmj.a1284.

