

*Maladies chroniques
et traumatismes*

Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus

État des connaissances – Actualisation 2008

Dr Nicolas Duport

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Glossaire | 2 |
| Définitions – Termes utilisés | 3 |
| Préambule | 4 |
| 1. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus | 5 |
| 1.1 Dans le monde | 5 |
| 1.2 Dans l'Union européenne (25 États membres) | 5 |
| 1.3 En France | 6 |
| 2. La survie relative du cancer du col de l'utérus | 9 |
| 3. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus | 11 |
| 3.1 L'infection à papillomavirus humain (HPV) | 11 |
| 3.2 Lésions histologiques cervicales | 13 |
| 4. Le dépistage du cancer du col de l'utérus en France | 15 |
| 4.1 Le dépistage individuel (appelé également spontané) | 15 |
| 4.2 Le dépistage "organisé" | 17 |
| 4.2.1 Organisation en Alsace | 17 |
| 4.2.2 Organisation en Isère | 17 |
| 4.2.3 Organisation en Martinique | 17 |
| 5. Les vaccins papillomavirus prophylactiques | 19 |
| Références bibliographiques | 20 |
| Annexe 1. Compte-rendu cytologique (système de Bethesda 2001) | 26 |
| Annexe 2. Classification histologique [code ICD-O-3] des cancers primitifs du col de l'utérus | 27 |
| Annexe 3. Classification par stades des cancers du col utérin | 28 |
| Annexe 4. L'Europe des 15, l'Europe des 25 | 29 |
| Annexe 5. Critères OMS de Wilson et Jungner (1968) | 30 |

Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus

État des connaissances – Actualisation 2008

Glossaire

1. Anomalies cytologiques (selon le système de Bethesda 2001, cf. annexe 1)

ADC : anomalies cytologiques évocatrices d'un adénocarcinome

AGC (Atypical Glandular Cells) : cellules glandulaires atypiques

AIS : anomalies cytologiques évocatrices d'un adénocarcinome *in situ*

ASC-H (Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL) : cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'exclure une HSIL

ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) : cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (avant 2001, l'ancienne dénomination ASCUS regroupait ASC-US et ASC-H)

CE : anomalies cytologiques évocatrices d'un carcinome épidermoïde

HSIL (High grade Squamous Intraepithelial Lesion) : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (appelée également LMIEHG)

LSIL (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion) : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (appelée également LMIEBG)

2. Lésions histologiques

ADC : adénocarcinome invasif

AIS : adénocarcinome *in situ*

CE : carcinome épidermoïde invasif

CIN 1 (Mild Cervical Intraepithelial Neoplasia) : néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 1, appelée également de bas grade

CIN 2 (Moderate Cervical Intraepithelial Neoplasia) : néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 2, appelée également de grade intermédiaire (souvent regroupée avec les CIN 3)

CIN 3 (Severe Cervical Intraepithelial Neoplasia) : néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 3, appelée également de haut grade ; cette lésion ne peut être dissociée d'un carcinome épidermoïde *in situ*

CIN 2-3 : lésions cervicales intra-épithéliales de haut grade (regroupe les CIN 2 et 3)

3. Autres termes

ADN : acide désoxyribonucléique

AMM : autorisation de mise sur le marché

Anaes : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, actuellement Haute autorité de santé (HAS)

CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Inserm

CLCC : Centre de lutte contre le cancer

CnamTS : Caisse nationale d'assurance - maladie des travailleurs salariés

Crisap : Centre de regroupement informatique et statistique en anatomie pathologique

CSHPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France (remplacé en 2007 par le Haut Conseil de la santé publique, HCSP)

EDITH : étude de la distribution des types d'HPV en France : étude française, sponsorisée par le laboratoire Sanofi-Pasteur MSD, menée dans 15 centres dont les premiers résultats ont été publiés en 2008

Epas : échantillon permanent des assurés sociaux (CnamTS)

Epib : échantillon permanent interrégime des bénéficiaires (pour le moment il ne concerne que la CnamTS ; il remplace l'Epas)

FCU : frottis cervico-utérin

Figo : Fédération internationale de gynécologie obstétrique

Francim : France-cancer-incidence et mortalité : réseau français des registres du cancer

HCL : Hospices civils de Lyon (le service de biostatistiques de Lyon centralise la base des registres du cancer)

HCSP : Haut Conseil de la santé publique (ancienne dénomination : Conseil supérieur d'hygiène publique de France, CSHPF)

HPV (Human Papilloma Virus) : papillomavirus humain (appelé également VPH ou PVH) ; on distingue les papillomavirus humains à haut risque oncogène (HPV HR) des papillomavirus humains à bas risque oncogène (HPV BR)

IARC (International Agency for Research on Cancer, WHO) : Centre international de recherche sur le cancer, OMS (appelé également Circ)

ICD-O-3 (International Classification of Diseases for Oncology; Third Edition) : classification internationale des maladies oncologiques, troisième édition (CIMO-3)

INCa : Institut national du cancer

Inpes : Institut national de la prévention et de l'éducation pour la santé

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

InVS : Institut de veille sanitaire

IST : infection sexuellement transmise (ancienne dénomination : MST)

MSA : Mutualité sociale agricole

RSI : Régime social des indépendants (ancienne dénomination : Canam)

Définitions – Termes utilisés

Cancer du col de l'utérus : dans ce document, le terme ne correspond qu'aux carcinomes du col de l'utérus (cf. annexe 2). Ce sont des cancers d'origine épithéliale parmi lesquels les carcinomes épidermoïdes (CE), qui sont les plus fréquents (80 à 90 %), et les adénocarcinomes (ADC), qui sont plus rares, mais dont la fréquence a tendance à augmenter (10 à 20 %) [1-4] ; les lésions cervicales d'origine non épithéliale (sarcomes, mélanomes, lymphomes, tumeurs secondaires), beaucoup plus rares, ne sont pas incluses.

Cancer *in situ* : cancer au stade initial de son développement, restant limité au tissu qui lui a donné naissance, sans franchissement de la membrane basale (cancer non invasif). Cette dénomination ne concerne que l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde *in situ* n'étant pas véritablement individualisé de la CIN 3 (cf. Glossaire et 3.2 *Lésions histologiques cervicales*).

Cancer micro-invasif : il se définit comme une lésion cancéreuse précoce, comportant une invasion débutante du chorion (*i.e.* membrane basale franchie), sans envahissement vasculaire lymphatique. Il correspond à un stade IA de la Figo (cf. annexe 3).

Clairance virale : élimination du virus par le système immunitaire. Cette élimination est associée à la régression des lésions éventuellement présentes (en dehors des lésions cancéreuses invasives).

Conisation : technique chirurgicale qui consiste en l'ablation d'un fragment du col de l'utérus en forme de cône.

Colposcopie : examen visuel du col de l'utérus à l'aide d'un spéculum et d'un colposcope, loupe binoculaire équipée d'un écran et d'un bon

éclairage. L'inspection se déroule en trois temps : i) examen sans préparation, ii) examen à l'acide acétique, iii) examen au lugol (test de Schiller). Elle a pour objectif d'identifier la zone de transformation et de repérer dans cette zone l'existence éventuelle d'une lésion.

Revenus par unités de consommation : pondération des revenus du ménage en fonction de la composition du ménage : 1 pour le premier adulte, 0,5 pour les autres personnes de 14 ans ou plus, 0,3 pour les enfants de moins de 14 ans.

Survie relative : survie que l'on observerait pour une pathologie donnée au sein d'une population si seule cette cause de décès était présente. En d'autres termes, la survie relative prend en compte la mortalité due aux autres causes.

Taux standardisé (monde) : un taux standardisé est un taux que l'on observerait si la structure par âge de la population étudiée était la même que celle de la population de référence, ici la population mondiale estimée par l'OMS en 1976 [5]. Ces taux éliminent les effets de structure d'âge.

Vaccin prophylactique : vaccin dont le but est de prévenir l'infection avant qu'elle ne se déclare, par opposition aux vaccins thérapeutiques dont le but est de traiter les infections déjà présentes (en cours de développement).

Virus oncogène : virus ayant la propriété de rendre cancéreuse la cellule qu'il infecte.

Préambule

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie d'origine infectieuse. Il est au deuxième rang des cancers chez la femme dans le monde en termes d'incidence et au premier rang en termes de mortalité, principalement dans les pays en voie de développement. Dans les pays industrialisés, l'amélioration des conditions d'hygiène et de vie ainsi que l'apparition il y a une cinquantaine d'années d'un test cytologique de dépistage, le

frottis cervico-utérin (FCU), ont permis de faire chuter l'incidence et la mortalité de ce cancer. Candidat idéal au dépistage par son évolution lente et l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables, il s'agit d'un cancer pouvant potentiellement devenir, en France, une maladie rare. Cependant, il reste une proportion non négligeable de femmes se faisant encore peu ou pas dépister.

1. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus

Les nombres de cas, de décès et les taux d'incidence et de mortalité présentés dans ce document se basent sur des estimations et non des données observées. Les méthodes d'estimation peuvent varier selon qu'il s'agit d'estimations réalisées dans un cadre international (IARC) ou spécifiques à la France (HCL-Francim).

En France, les estimations sont réactualisées tous les cinq ans. Pour étudier les évolutions temporelles de l'incidence et de la mortalité en France, il faut se référer aux dernières estimations produites pour l'ensemble de la période 1980-2005 [6,7].

1.1 DANS LE MONDE

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme avec près de 493 000 nouveaux cas estimés en 2002 et plus de 500 000 en 2005 [8,9]. Le cancer du col de l'utérus a provoqué en 2005 près de 260 000 décès dont près de 95 % dans les pays en développement, pays dans lesquels ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine [9,10].

Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays, au bénéfice des pays industrialisés, 83 % des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. Le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population

mondiale) varie de 2,1 (en Égypte) à 47,3 (au Zimbabwe) cancers invasifs du col utérin pour 100 000 femmes selon les pays [9]. Le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est estimé à 4 % dans les pays en voie de développement et inférieur à 1 % dans les pays industrialisés [6,11,12].

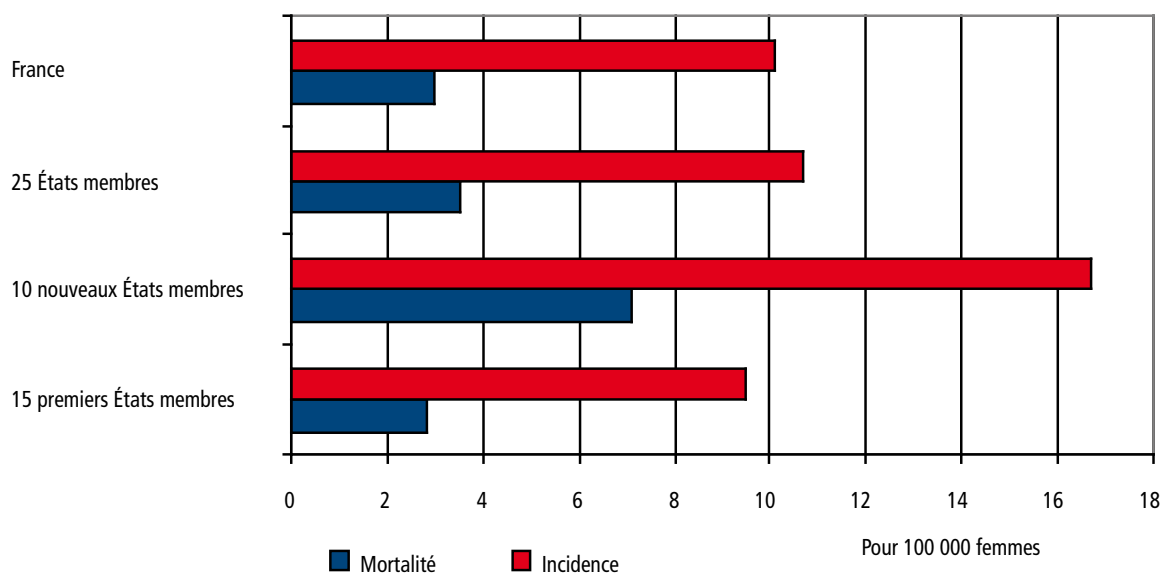
1.2 DANS L'UNION EUROPÉENNE (25 ÉTATS MEMBRES)

En 2004, il a été estimé à près de 30 400 le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus (neuvième cancer chez la femme dans l'Union européenne) et à près de 13 500 le nombre de décès (douzième position chez la femme) dus à ce cancer [13].

La situation est hétérogène selon les pays. Le taux d'incidence standardisé (monde) estimé en 2004 varie de 4,7 (en Finlande) à 18,6 (en Slovaquie) cancers invasifs du col utérin pour 100 000 femmes selon les pays [14]. La France est dans une position moyenne en termes d'incidence (onzième position) et de mortalité (neuvième position) parmi les 25 États membres de l'Union européenne (cf. annexe 4 ; à noter que l'article n'intégrait pas la Bulgarie ni la Roumanie dans les taux, ces deux pays sont entrés dans l'Union européenne en janvier 2007) (figure 1).

FIGURE 1

TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS (CANCER INVASIF ET MICRO-INVASIF) – EUROPE (STANDARDISATION SUR LA POPULATION MONDIALE) [14]



Cependant, il est nécessaire de rester prudent quant à l'interprétation de ces données qui sont liées aux modes de recensement des cas de cancer (registres nationaux dans certains pays, registres départementaux dans d'autres et absence de registre pour certains) et également aux politiques et pratiques différentes concernant la certification des décès.

1.3 EN FRANCE

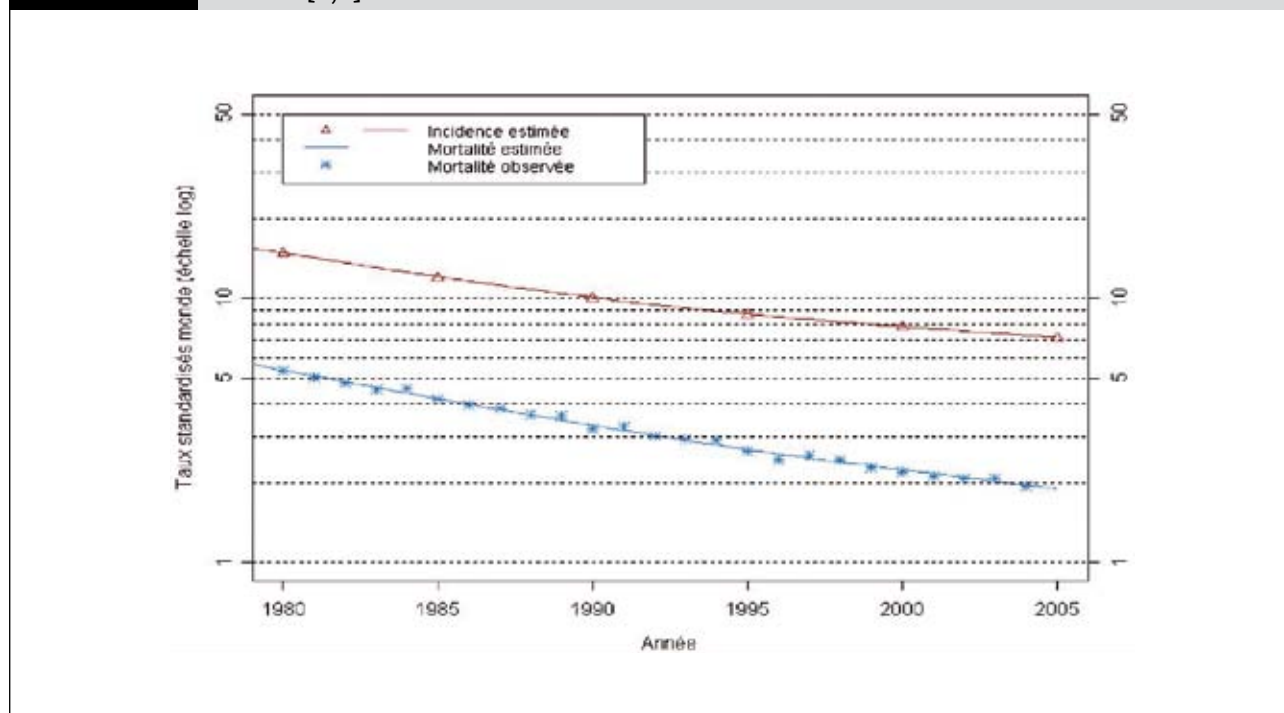
Le cancer du col de l'utérus est le dixième cancer chez la femme par sa fréquence, avec 3 068 cas estimés pour l'année 2005, l'intervalle de confiance à 95 % étant [2 739-3 399], et le neuvième lorsque l'on considère le taux d'incidence standardisé (monde) qui est, pour l'année 2005, estimé à 7,1 pour 100 000 femmes [6,7]. À titre de comparaison, les estimations pour l'année 2000 selon la même méthodologie sont de 3 295 cas pour un taux d'incidence

standardisé (monde) de 7,8 pour 100 000 femmes. Pour l'année 2005, le cancer du col de l'utérus est le quinzième cancer le plus meurtrier chez la femme avec 1 067 décès estimés, et au douzième rang si l'on considère le taux de mortalité standardisé (monde) qui est estimé à 1,9 pour 100 000 femmes [6,7]. À titre de comparaison, les estimations pour l'année 2000 selon la même méthodologie sont de 1 215 décès pour un taux de mortalité standardisé (monde) de 2,2 pour 100 000 femmes.

Le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer entre 1980 et 2005 avec un taux annuel moyen de décroissance de 2,9 %. Dans le même temps, le taux de mortalité a diminué en moyenne de 4,0 % par an (figure 2). Toutefois, cette décroissance a tendance à se ralentir depuis 2000. Entre 2000 et 2005, la décroissance moyenne annuelle du taux d'incidence était de 1,8 % et celle du taux de mortalité de 3,2 % [6,7].

FIGURE 2

TENDANCES CHRONOLOGIQUES DES TAUX STANDARDISÉS (MONDE) D'INCIDENCE ET DE MORTALITÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS (CANCER INVASIF ET MICRO-INVASIF) – FRANCE [6,7]



Limite des estimations des décès par cancer du col de l'utérus

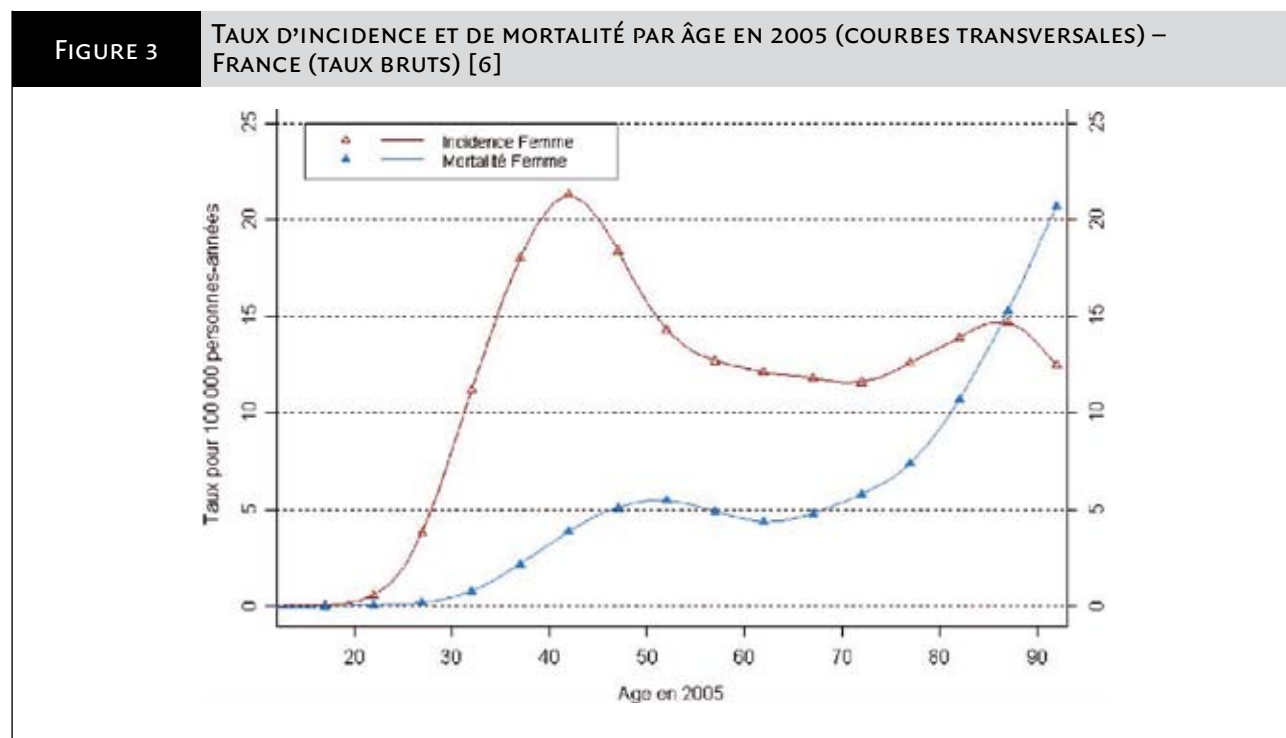
La notification des décès par cancer de l'utérus dans les certificats de décès enregistrés au Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) est peu précise. En effet, le décès par cancer de l'utérus peut être codé, d'après la classification internationale des maladies, selon trois modalités : "décès par cancer du col de l'utérus", "décès par cancer du corps de l'utérus" ou "décès par cancer de l'utérus sans autre information (SAI)". D'après les données nationales de mortalité, 60 % des décès par cancer de l'utérus sont notifiés comme cancer de l'utérus SAI [6,15-19].

Pour le calcul de la mortalité par cancers du col et du corps de l'utérus, le réseau Francim des registres du cancer réaffecte les décès par

cancer de l'utérus SAI sur ces deux localisations. Afin de déterminer la proportion de décès attribuable au col et au corps de l'utérus, chacune des mortalités a été estimée à partir de l'incidence et de la survie relative correspondante.

Une étude de faisabilité de répartition des cancers du col et du corps de l'utérus a été réalisée à l'InVS en 2006 [20]. Cette étude a permis de tester une méthode d'appariement entre les décès recueillis par les registres du cancer et par le CépiDc. La phase d'extension de cette méthodologie à l'ensemble des registres généraux de cancer est en cours. Cette étude a pour but d'obtenir des chiffres de référence français qui pourraient être utilisables pour les estimations d'incidence nationale.

La figure 3 présente les taux d'incidence et de mortalité des cancers du col utérin par âge estimés pour l'année 2005.



Ces courbes transversales d'incidence et de mortalité selon l'âge ne reflètent pas le risque qu'une femme subit tout au long de sa vie, car ce risque pour le cancer du col utérin a diminué de façon importante au cours des générations. Ainsi, lorsqu'on compare en 2005 le risque d'une femme âgée de 90 ans, c'est-à-dire née en 1915, à celui d'une femme âgée de 50 ans, c'est-à-dire née en 1955, deux éléments interviennent : la différence d'âge mais également la différence entre deux générations qui n'ont pas le même niveau de risque. Les figures 4 et 5 [6] illustrent ces deux aspects. La figure 4 présente les variations du risque en fonction de l'âge pour les femmes nées en 1930 (appelé effet longitudinal de l'âge). Le risque d'incidence augmente avec l'âge

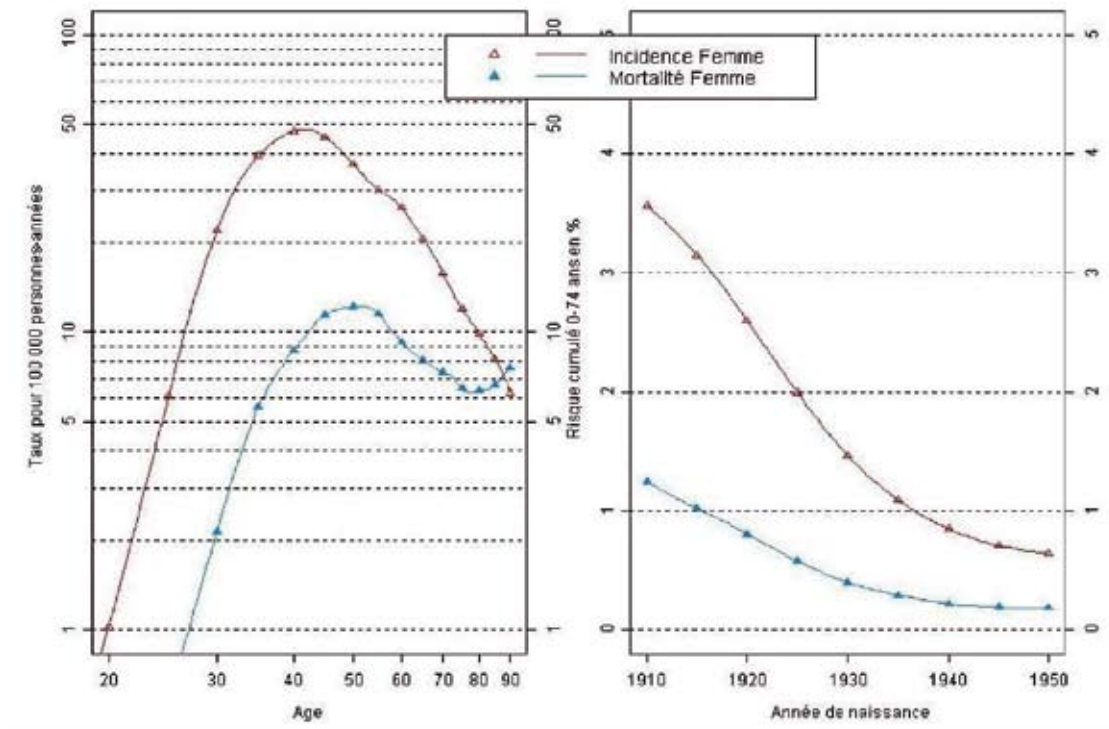
jusqu'à 40 ans puis diminue ensuite et le risque de mortalité augmente jusqu'à 50 ans pour également diminuer ensuite. La figure 5 présente les risques d'être atteinte ou de décéder d'un cancer du col de l'utérus entre 0 et 74 ans, selon l'année de naissance. Le risque d'être atteinte d'un cancer du col utérin avant 74 ans diminue de 3,57 % pour les femmes nées en 1910 à 0,85 % pour celles nées en 1940, puis décroît plus lentement ensuite pour atteindre 0,57 % pour les femmes nées en 1950. Le risque de décéder de ce cancer avant 74 ans diminue avec l'année de naissance pour les cohortes de 1910 (1,25 %) à 1940 (0,22 %) puis se stabilise à 0,2 %.

FIGURE 4

TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITÉ
PAR ÂGE POUR LA COHORTE NÉE
EN 1930 (COURBES LONGITUDINALES)

FIGURE 5

RISQUE CUMULÉ 0-74 ANS
D'INCIDENCE ET DE DÉCÈS
SELON LA COHORTE DE NAISSANCE



Ce qu'il faut retenir sur l'épidémiologie du cancer du col utérin en France

- Dixième cancer chez la femme en France pour le nombre de cas incidents avec près de 3 070 cas estimés pour l'année 2005. Le pic d'incidence est à 40 ans.
- Quinzième cancer chez la femme en France pour le nombre de décès avec près de 1 070 décès estimés pour l'année 2005. Le pic de mortalité est à 50 ans.
- Le risque cumulé de développer un cancer du col de l'utérus avant 74 ans a considérablement diminué avec l'année de naissance :
 - 3,6 % chez les femmes nées en 1910 ;
 - 0,6 % chez les femmes nées en 1950.

2. La survie relative du cancer du col de l'utérus

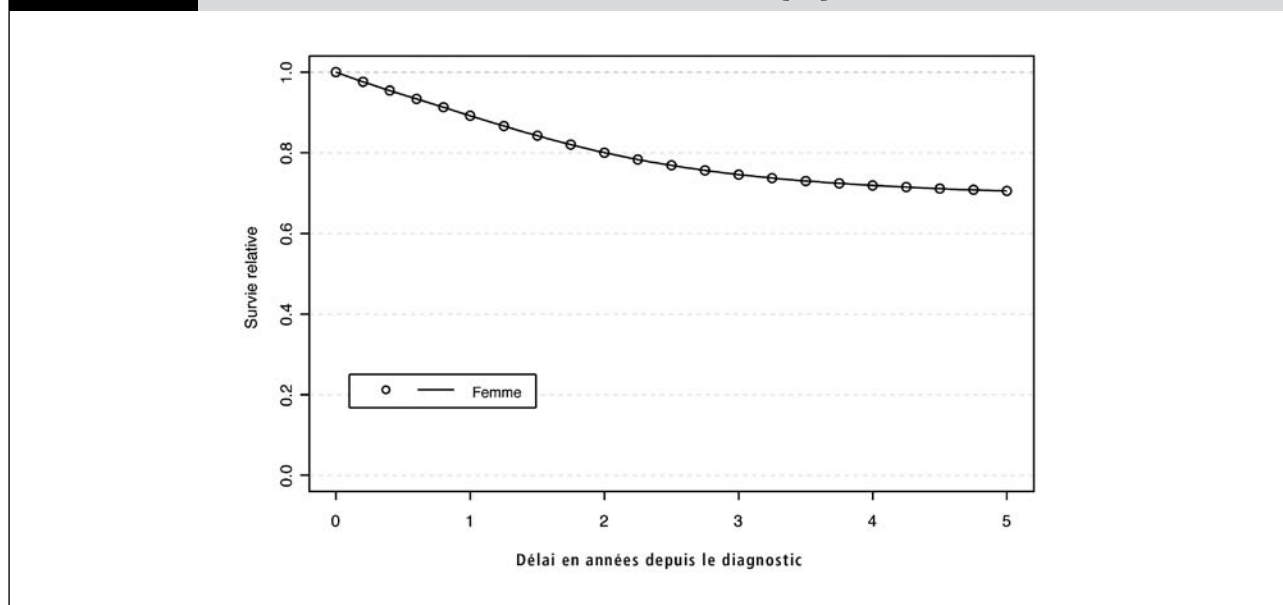
En 2007, les registres du cancer du réseau Francim ont publié les résultats de la survie à 5 ans des patients atteints de cancer diagnostiqué entre 1989 et 1997 [21-23].

Les survies brutes et relatives présentées ont été calculées sur 2 932 patientes enregistrées dans 9 des 13 registres existants entre 1989 et 1997 : les registres du Calvados, du Doubs, de l'Hérault,

de l'Isère, de la Manche, du Bas-Rhin, du Haut-Rhin, de la Somme et du Tarn.

La survie relative (cf. *Définitions – Termes utilisés*) du cancer du col de l'utérus diminue rapidement les trois premières années jusqu'à 75 % et plus lentement les années suivantes jusqu'à atteindre 70 % à 5 ans (figure 6).

FIGURE 6 SURVIE RELATIVE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS [21]



Le cancer du col de l'utérus est un cancer de la femme jeune : 67 % (n=1 966) des cancers du col de l'utérus ont été diagnostiqués chez des femmes de moins de 65 ans (tableau 1).

La survie relative était de 85 % à 3 ans et de 82 % à 5 ans chez les femmes les plus jeunes (15-44 ans). Elle diminuait ensuite avec l'âge jusqu'à atteindre, chez les femmes de 75 ans et plus, 48 % à 3 ans et 38 % à 5 ans (tableau 1).

TABEAU 1

SURVIES BRUTE ET RELATIVE (% [IC95 %]) À 1, 3 ET 5 ANS DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN FONCTION DE L'ÂGE [21]

| Âge (ans) | N | 1 an | | 3 ans | | 5 ans | |
|-----------|-------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | brute | relative | brute | relative | brute | relative |
| 15-44 | 925 | 95 [94-96] | 95 [94-96] | 84 [82-87] | 85 [82-87] | 82 [79-84] | 82 [80-85] |
| 45-54 | 481 | 90 [88-93] | 91 [88-93] | 76 [72-80] | 77 [73-80] | 72 [68-76] | 73 [69-77] |
| 55-64 | 560 | 86 [84-88] | 86 [84-88] | 70 [66-73] | 71 [67-74] | 61 [57-65] | 64 [60-67] |
| 65-74 | 521 | 86 [83-88] | 88 [85-90] | 68 [64-72] | 71 [67-75] | 60 [56-64] | 66 [61-70] |
| 75+ | 445 | 66 [62-70] | 72 [68-76] | 37 [33-42] | 48 [43-52] | 25 [21-29] | 38 [33-44] |
| Ensemble | 2 038 | 87 [86-88] | 89 [88-90] | 70 [68-72] | 75 [73-76] | 64 [62-66] | 70 [69-72] |

À l'avenir, les registres du cancer pourront fournir la survie des cancers selon le stade de la tumeur.

L'InVS a récemment analysé la survie relative du cancer du col de l'utérus à 10 ans par stade tumoral, à partir des données de l'Enquête

permanente cancer (EPC), base de données alimentée depuis une vingtaine d'années (sous format électronique) par les Centres de lutte contre le cancer (CLCC) et gérée à la fédération des CLCC. Les résultats seront publiés au deuxième semestre 2008.

Ce qu'il faut retenir sur la survie relative du cancer du col utérin

- La survie relative du cancer du col de l'utérus est de 75 % à 3 ans et de 70 % à 5 ans.
- La survie relative du cancer du col de l'utérus diminue avec l'âge :
 - 82 % à 5 ans chez les femmes de 15-44 ans ;
 - 38 % à 5 ans chez les femmes de 75 ans et plus.

3. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

Le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie d'origine infectieuse à évolution lente qui met en général plus de quinze ans à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus humain oncogène à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection [14,24-28].

3.1 L'INFECTION À PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)

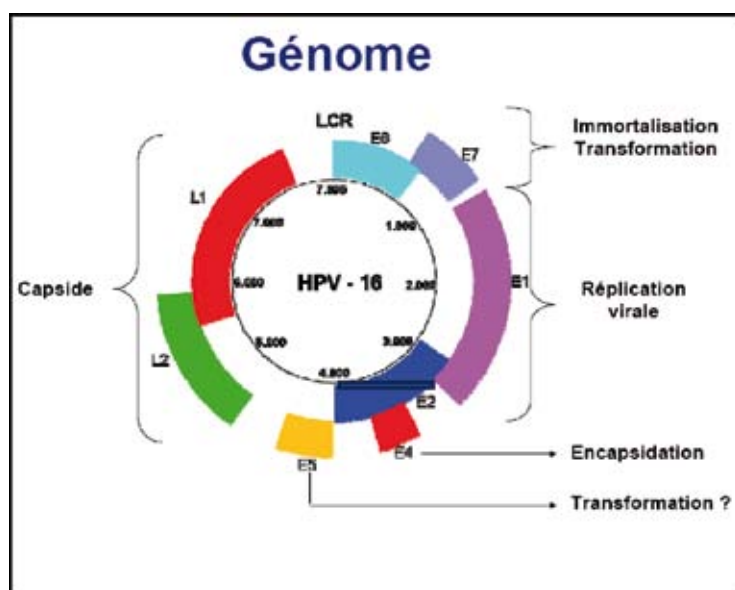
Les papillomavirus humains ou HPV (*Human Papilloma Virus*) sont des virus nus (sans enveloppe) de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) appartenant à la famille des *Papoviridae*. Leur génome est constitué d'ADN double brin de 7 900 paires de bases environ, dont les séquences codant les protéines virales sont regroupées sur un seul brin. L'organisation génomique distingue trois régions génomiques :

i) la région L (*Late*) qui code pour les protéines de structure L1 et L2

composant la capsidie, ii) la région E (*Early*) qui code pour des protéines non structurales E1-E7 et iii) la dernière région, non codante, appelée LCR (*Long Control Region*) contient les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication et de la transcription. La figure 7 illustre l'organisation du génome du HPV 16 qui présente huit phases ouvertes de lecture (E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1, L2). Le nombre de phases ouvertes de lecture varie d'un génotype à l'autre.

À l'heure actuelle, 118 génotypes de papillomavirus ont été totalement séquencés sur un peu plus de 200 identifiés, parmi lesquels 96 papillomavirus humains (HPV 1 à HPV 96) et 22 papillomavirus animaux [29]. Tous les papillomavirus se distinguent en fonction de leur tropisme (cutané ou muqueux), de leurs propriétés biologiques et de leur potentiel oncogénique (bas risque ou haut risque). Ils infectent les cellules germinales de la couche basale des épithéliums malpighiens [12,26-28,30].

FIGURE 7 ORGANISATION DU GÉNOME D'UN PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (GÉNOTYPE 16) [12,31]



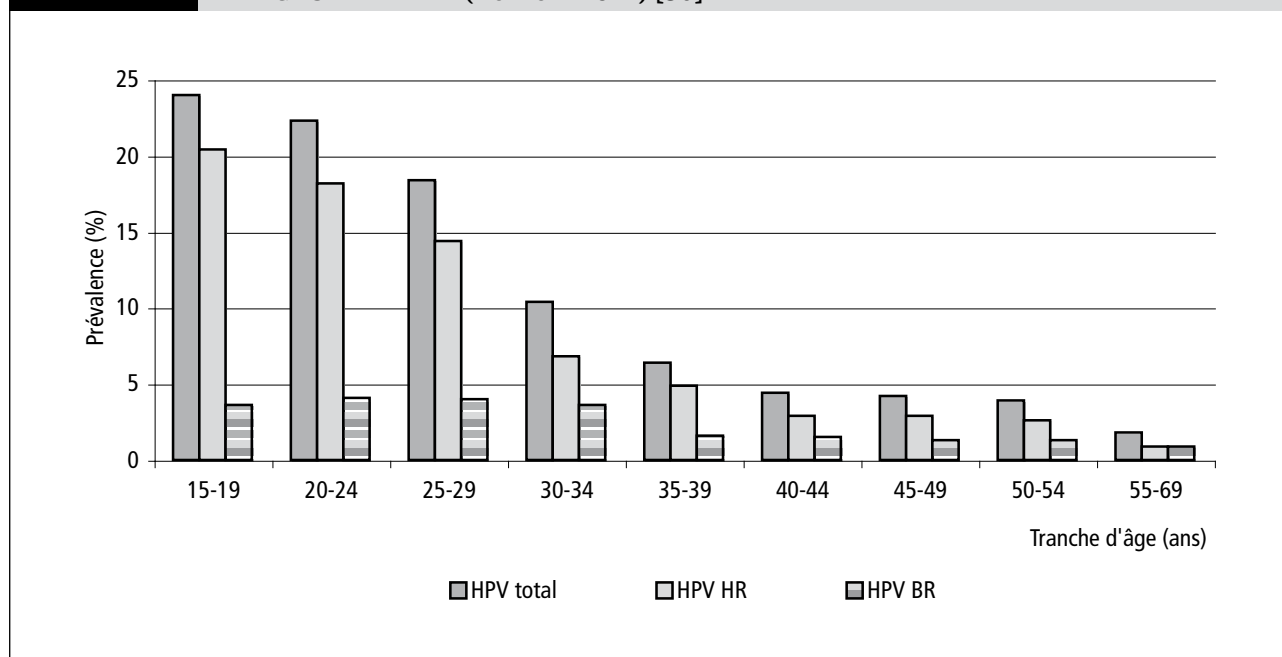
L'infection génitale par un HPV est une des trois principales infections sexuellement transmissibles (IST) concernant la population générale, avec les infections à *Chlamydia trachomatis* et à *Trichomonas vaginalis*, et est la première IST d'origine virale avant l'herpès génital (*Herpes simplex virus*, de type 2 le plus souvent). Le nombre de nouvelles infections génitales chez la femme par un HPV dans le monde est estimé à 30 millions par an. Il est estimé que 50 à 75 % des femmes de 15 à 44 ans sont ou ont été exposées aux HPV [12,32,33].

L'infection persistante par un HPV à haut risque oncogène est considérée comme la cause principale du cancer du col utérin [24,34]. Ce virus est transmis préférentiellement par contact sexuel, souvent lors des premiers rapports [35]. La prévalence de l'infection à HPV

à haut risque oncogène est très dépendante de l'âge : élevée avant 30 ans, elle diminue ensuite progressivement avec l'âge avec parfois un pic vers 45-49 ans (figure 8) [36-38]. Toutefois, il existe des variations de la prévalence selon l'âge entre les pays [39] : il semble qu'en France le pic de prévalence soit à 20-24 ans (19,4 %) [40], comme ce qui est montré aux USA [41,42] et au Canada [43]. La prévention de la transmission est très difficile : les méthodes de contraception dites de barrière (préservatif par exemple) ne sont que partiellement efficaces car le virus peut être présent sur la plupart de la zone anogénitale (y compris sur des zones non protégées par le préservatif) et il peut demeurer infectieux pendant des années. Cependant, l'utilisation du préservatif diminue de façon significative la fréquence des infections cervicales et vulvo-vaginales par les HPV [12,44-47].

FIGURE 8

PRÉVALENCE DE L'INFECTION À HPV SELON LE RISQUE ONCOGÈNE (HR, BR) ET L'ÂGE DE LA FEMME (ROYAUME-UNI) [36]



Environ 45 génotypes de HPV peuvent infecter la sphère anogénitale [30,48,49] ; seuls 18 sont considérés à haut risque oncogène pour le col utérin dont 12 de façon bien établie [30,48]. Parmi ceux-ci, 8 génotypes (par ordre de fréquence : 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35) sont impliqués dans presque 90 % des cancers du col utérin [30,46]. Les génotypes 16 et 18 sont responsables de 70,7 % des cancers du col utérin [24,50,51], ce qui explique qu'ils aient été choisis comme cible pour les vaccins HPV. Ce chiffre correspond à l'estimation de la distribution mondiale des génotypes des HPV responsables de cancers invasifs [50]. Une étude française récente, EDITH (Étude de la distribution des types d'HPV en France), a étudié la distribution nationale des génotypes des HPV responsables de cancers invasifs du col de l'utérus [52] et de CIN 2/3 [53]. Elle montre que la proportion de cancers invasifs du col de l'utérus attribuables aux deux génotypes HPV les plus fréquents (16 et 18) est de 81,8 %. De plus, les huit HPV les plus fréquemment responsables du cancer invasif du col de l'utérus en France sont par ordre de fréquence : 16, 18, 31, 33, 68, 45, 52 et 58 [52].

L'infection persistante à HPV oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant : moins de 5 % des femmes infectées par HPV 16 développeront un cancer du col utérin au cours de leur vie [30,34,54] ; par ailleurs, il n'existe pas de définition consensuelle de la persistance : en général, elle est définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle [24-26,35,55]. Dans la plupart des cas, en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV sont transitoires et s'accompagnent de la disparition des anomalies cytologiques et histologiques qu'elles avaient pu induire [25,26,56,57]. En effet, la clairance virale (élimination de l'infection virale) des HPV est assez rapide et fréquente, en moyenne 70 % des infections disparaissent en 12 mois et 90 % en 24 mois [28,54,55].

Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection ou sont des cofacteurs de la carcinogenèse (modérés en comparaison de l'infection persistante à HPV oncogène). Ils peuvent être subdivisés en trois catégories :

- Les facteurs environnementaux ou exogènes

De nombreux facteurs exogènes ont été identifiés : l'utilisation au long cours (≥ 5 ans) de contraceptifs oraux, le tabagisme actif (>15 cigarettes par jour) ou passif, l'existence d'autres IST, en particulier à *Herpes simplex virus* de type 2 ou à *Chlamydia trachomatis*, l'existence d'un déficit immunitaire acquis (infection à VIH, transplantation d'organes...) [12,24,28,30,47,58,59].

Récemment, des facteurs nutritionnels ont également été évoqués [60], mais le seul qui semble le plus probablement impliqué est une concentration plasmatique élevée en homocystéine (marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folates, en l'absence de tout déficit enzymatique) [30,58]. En revanche, un régime riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le cancer du col utérin [30].

- Les cofacteurs viraux

Les cofacteurs viraux sont en rapport avec l'infection à HPV : une infection par un HPV de génotype 16 voire 18 (les deux génotypes les plus virulents), une charge virale élevée (en particulier s'il s'agit du génotype 16), une infection par certains variants viraux à plus haut risque au sein d'un même génotype (exemple du HPV 16 E6-350G) [61,62].

- Les facteurs endogènes (propres à l'individu)

Les facteurs endogènes correspondent à certains facteurs génétiques en rapport notamment avec le groupe de gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain qui code pour les protéines présentatrices d'antigène de surface, le système HLA (*Human Leukocyte Antigen*) (par exemple : expression de l'allèle HLA-DQB1*0301 seul ou combiné avec l'allèle HLA-DRB1*0401). Certaines hormones endogènes (nombre de grossesses, statut ménopausique) sont également impliquées, de même que les capacités de réponse immunitaire propres à l'individu (déficits immunitaires constitutionnels) [12,24,28,30,47,58].

En revanche, l'âge au premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, l'historique des IST et toute autre caractéristique de la vie sexuelle ne sont pas considérés comme des facteurs favorisant la persistance de l'infection HPV ou comme des cofacteurs de la carcinogenèse, mais plutôt comme des facteurs de risque d'infection par les HPV.

Enfin, il a été démontré récemment une forte corrélation entre le développement d'une CIN suite à la persistance d'une infection HPV, l'âge de la femme (>35 ans) et le génotype viral (en particulier 16 et 18) [63-70].

Ce qu'il faut retenir sur l'infection à papillomavirus humain (HPV)

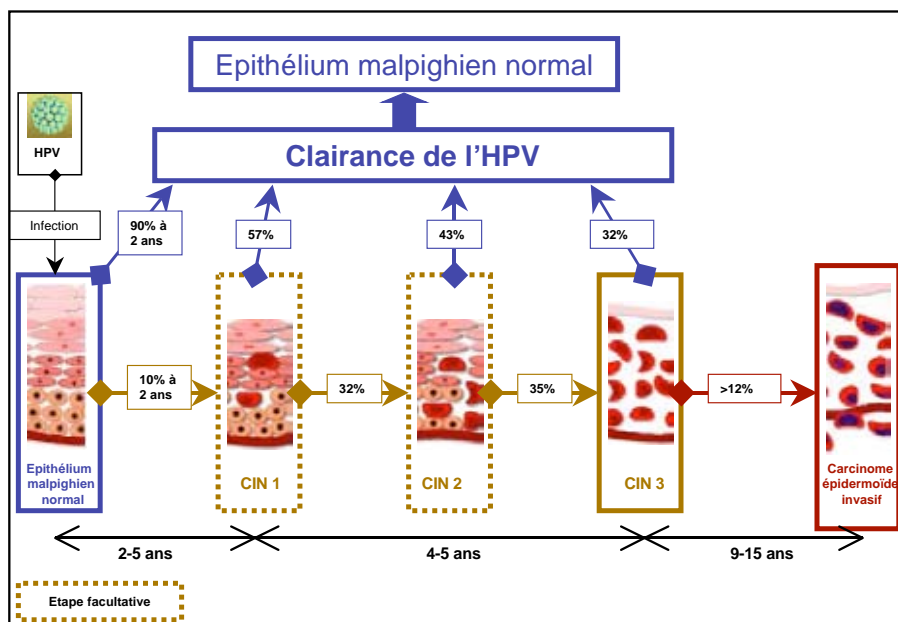
- Une des IST les plus fréquentes dans le monde.
- L'utilisation du préservatif, si elle n'empêche pas l'infection par les HPV, diminue la fréquence de ces infections.
- L'infection à HPV est le plus souvent transitoire : le virus devient indétectable dans 70 % des cas à 1 an et dans 90 % des cas à 2 ans.
- La persistance de l'infection par un des huit génotypes à haut risque oncogène sur les 45 pouvant infecter la sphère anogénitale est le facteur de risque principal du cancer du col utérin.
- La proportion des cancers invasifs du col de l'utérus attribuable aux HPV 16 et 18 est de 70,7 % dans le monde et de 81,8 % en France.

3.2 LÉSIONS HISTOLOGIQUES CERVICALES

L'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus (figure 5) comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses (les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN), faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène,

dont certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) [63] et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif [12,24,25,27]. L'adénocarcinome, en revanche, ne comporte qu'une seule lésion qui précède l'envahissement : l'adénocarcinome *in situ*. Cette lésion, déjà cancéreuse, fait également suite à la persistance de l'infection par un HPV à haut risque oncogène mais l'histoire naturelle est moins connue.

FIGURE 9 HISTOIRE NATURELLE DU CARCINOME ÉPIDERMOÏDE DU COL DE L'UTÉRUS



Pour chaque lésion cervicale précancéreuse, il existe une probabilité de régression (de 32 à 57 % en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal, accompagnant la clairance virale, et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé, y compris pour les CIN 3 (ne pouvant être dissociées d'un carcinome

in situ) (tableau 2) [56,71]. La clairance virale est attestée par la non-détection de l'ADN viral par les tests actuellement disponibles, les connaissances actuelles ne nous permettent cependant pas de dire avec certitude que le virus a complètement disparu ou qu'il est plutôt dans un état latent indétectable [26].

TABEAU 2 PROBABILITÉS MOYENNES DE RÉGRESSION, DE PERSISTANCE ET D'ÉVOLUTION DES CIN [56]

| Lésion | Régression | Persistance | Progression vers une CIN supérieure | Progression vers un cancer invasif |
|--------|------------|-------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| CIN 1 | 57 % | 32 % | 11 % | 1 % |
| CIN 2 | 43 % | 35 % | 22 % | 5 % |
| CIN 3 | 32 % | <56 % | - | >12 % |

Actuellement, l'incidence des lésions histologiques précancéreuses n'est pas connue en France. Les taux de lésions cervicales intra-épithéliales de haut grade (CIN 2-3), devenues plus fréquentes que les cancers invasifs, sont un des indicateurs d'évaluation du dépistage

du cancer du col de l'utérus. Dans le contexte de la mise sur le marché des vaccins papillomavirus, la surveillance épidémiologique des lésions précancéreuses est devenue une priorité : elle permettra d'estimer l'impact de la vaccination.

Ce qu'il faut retenir sur les lésions histologiques cervicales

- Le cancer invasif du col utérin met en moyenne plus de 15 ans à se développer après une infection persistante par un HPV à haut risque oncogène.
- Toute lésion précancéreuse, et même une CIN 3, a une probabilité non négligeable (de 32 à 57 % selon la lésion) de régresser spontanément.

4. Le dépistage du cancer du col de l'utérus en France

Le cancer du col de l'utérus est un bon candidat au dépistage d'après les 10 critères nécessaires à la mise en place d'un programme de dépistage définis par Wilson et Jungner en 1968 [72] (cf. annexe 5). Il constitue notamment une menace évitable pour la santé publique, son histoire de la maladie est bien connue et passe par plusieurs phases précancéreuses dépistables, il existe des tests de dépistage acceptables par la population et des tests de diagnostic ainsi que différentes stratégies de traitement disponibles.

Le test de dépistage de référence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus repose sur un examen cytologique : le FCU. La procédure décrite en 1943 par Papanicolaou consiste à prélever des cellules du col de l'utérus [73]. Le matériel prélevé est ensuite étalé et fixé sur une lame, dans le cas d'un frottis dit conventionnel ou mis en suspension dans un flacon contenant un liquide de conservation dans le cas d'un frottis en phase liquide (aussi appelé frottis en couche mince). Ces prélèvements sont ensuite interprétés dans une structure d'anatomo-cytopathologie, qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie cytologique éventuelle.

L'interprétation du FCU par les anatomo-cytopathologistes se base actuellement sur le système de Bethesda 2001 [74], le seul recommandé en France (cf. annexe 1). Selon ce système, un compte-rendu de frottis

doit comporter trois parties. La première partie témoigne du caractère interprétable du frottis. La seconde partie rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes (par ordre de gravité croissante : ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, évocateur de carcinome épidermoïde) et/ou glandulaires (AGC, évocateur d'AIS, évocateur d'adénocarcinome invasif). La troisième partie peut apporter des recommandations et des précisions.

En France, il est recommandé aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un FCU tous les 3 ans après 2 frottis normaux à un an d'intervalle. Ces recommandations s'appuient sur la conférence de consensus de Lille de 1990 [75] et sur des publications successives de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) [76,77]. Dans certaines situations épidémiologiques particulières à risque majoré de cancer du col de l'utérus, il est possible de commencer ce dépistage à partir de 20 ans.

En cas de frottis anormal (présence d'anomalies cytologiques), il est **nécessaire** de réaliser des tests diagnostiques (frottis cervico-utérin de contrôle, colposcopie-biopsie, curetage de l'endocol, conisation diagnostique, test HPV, biopsie) souvent accompagnés d'un examen histologique. Les arbres décisionnels en fonction des anomalies cytologiques ont été publiés par l'Anaes en 2002 [76].

Ce qu'il faut retenir sur le dépistage du cancer du col utérin

- Repose sur un test cytologique : le frottis cervico-utérin (FCU).
- Recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans **tous les trois ans**, après deux FCU négatifs à un an d'intervalle.
- Tout frottis anormal **doit être suivi d'investigations diagnostiques** en fonction du résultat de la cytologie.

4.1 LE DÉPISTAGE INDIVIDUEL (APPELÉ ÉGALEMENT SPONTANÉ)

Le dépistage individuel du cancer du col de l'utérus est une pratique bien développée en France :

- Le nombre annuel de frottis réalisés en médecine libérale est donné par la liquidation des actes de l'assurance-maladie correspondants (P55 et bio 0013). Il est important de noter que ce volume de frottis remboursés ne correspond pas au volume de frottis de dépistage effectués puisqu'il n'est pas possible de distinguer les frottis de dépistage des frottis de contrôle. Les nombres de frottis présentés proviennent des données de la Caisse nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés (CnamTS). En 2003, 2004 et 2005, respectivement 4 546 924, 4 534 271 et 4 683 902 frottis ont été remboursés. Ces nombres de frottis, rapportés à la population féminine des assurées sociales de la CnamTS âgées de 25 à 65 ans, permettent de calculer des taux d'activité moyens annuels. Ces taux d'activité sont de 30,4 frottis pour 100 femmes en 2003, 29,7 en 2004 et 30,1 en 2005. Ces volumes correspondraient à une

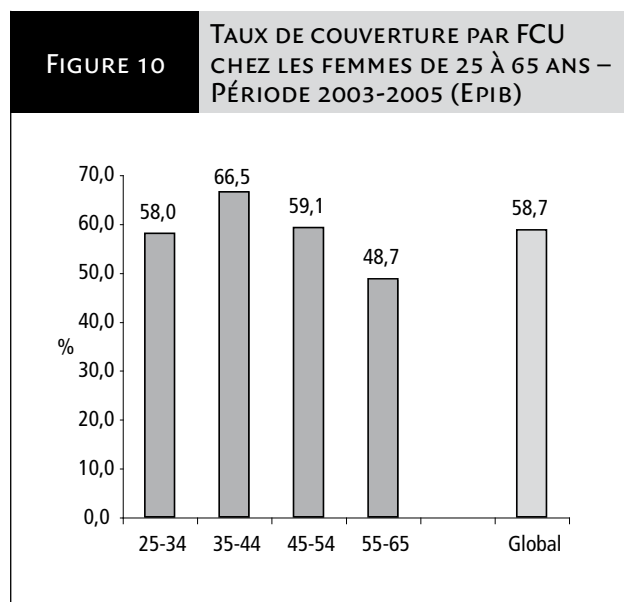
couverture, c'est-à-dire la proportion de femmes ayant réalisé un FCU sur trois ans, de 90,2% si les femmes ne faisaient qu'un seul frottis de dépistage tous les trois ans. En pratique, certaines femmes en font plus souvent, d'autres jamais ou trop rarement.

Il est à noter que ce volume de frottis remboursé annuellement ne tient pas compte des autres régimes principaux d'assurance-maladie (RSI et MSA), ni des régimes spéciaux mutualistes, ni de l'activité hospitalière.

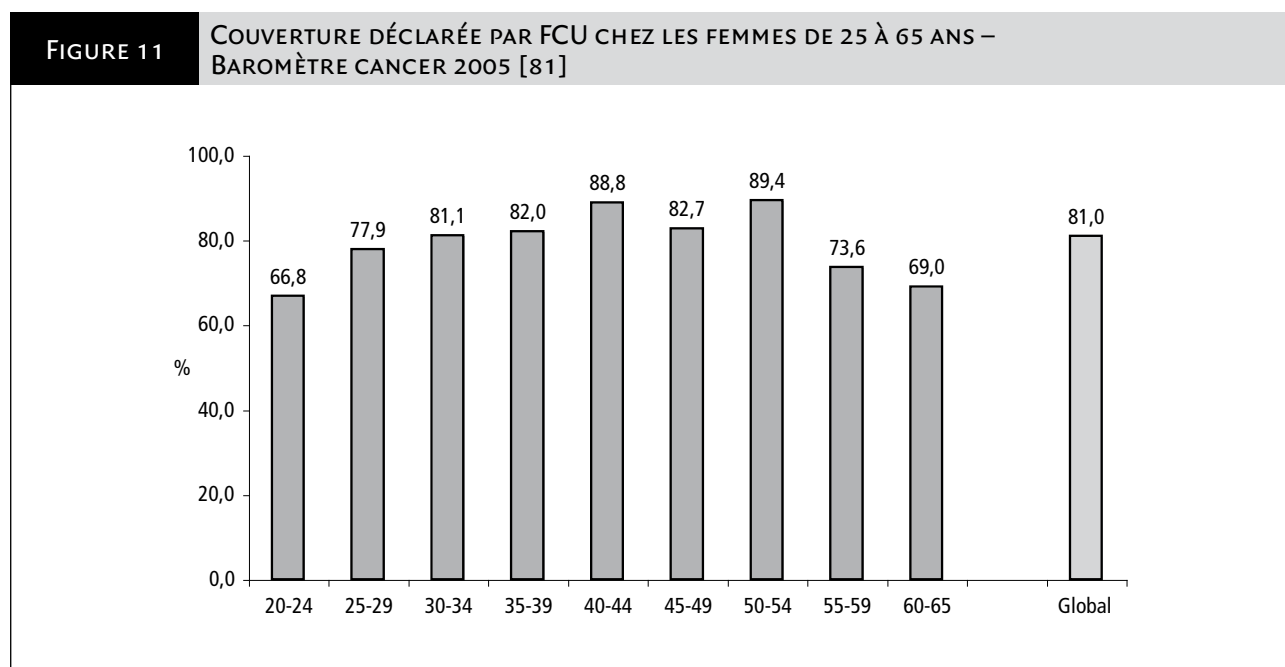
- L'estimation du taux de couverture par FCU est fondée sur l'Échantillon permanent interrégime des bénéficiaires (Epib qui ne concerne pour le moment que la CnamTS). Le taux de couverture global est estimé à 58,7 % sur la période 2003-2005 pour les femmes de 25 à 65 ans. Entre 25 et 54 ans, la couverture de dépistage est supérieure à 60 % avec, chez celles de 35 à 44 ans, une couverture de 66,5 %. En revanche, la couverture chute en dessous de 50 % après 55 ans (figure 10).

À titre de comparaison, en 2000, des analyses sur l'Échantillon permanent des assurés sociaux (Epas) de la CnamTS montraient une couverture globale de 51,5 % pour la période 1995-1997 et de 53,6 % pour la période 1998-2000 chez les 20 à 69 ans. Sur ces deux périodes, la chute de couverture débutait dès 50 ans et chutait en dessous de 50 % [78]. À noter que ces données ne comprennent pas les frottis réalisés à l'hôpital ni les régimes spéciaux mutualistes.

- La couverture **déclarée** par les femmes lors d'enquêtes en population générale permet d'avoir une estimation de la "fourchette" haute de la couverture. En effet, les enquêtes déclaratives comportent deux biais conduisant à une surestimation de la couverture de dépistage des cancers : i) la non-réponse des personnes les plus précaires ou gravement malades [79] et ii) un biais de surdéclaration des conduites de dépistage des personnes interrogées dans ces études [80-83]. De plus, elles permettent le calcul de la couverture en fonction de critères sociodémographiques. Le Baromètre cancer 2005 [81] est l'enquête en population générale la plus récente pour le calcul de la couverture déclarée sur trois ans de dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes de 25 à 65 ans.



Parmi les femmes de 25 à 65 ans interrogées dans le Baromètre cancer 2005 [81], 81,0 % ont déclaré avoir eu un FCU au cours des trois dernières années. La proportion de femmes de cette tranche d'âge déclarant ne jamais avoir eu un frottis est de 5,8 %. Le recours déclaré au FCU au cours des trois dernières années varie avec l'âge : il dépasse 80,0 % entre 30 et 54 ans et est inférieur à 74 % dans les autres tranches d'âge (figure 11). Le Baromètre cancer 2005 a constaté des disparités dans la pratique du dépistage du cancer du col de l'utérus selon l'âge et la catégorie socioprofessionnelle. Les femmes en activité professionnelle et dont l'âge est inférieur à 60 ans, dont le ménage a un revenu mensuel par unités de consommation supérieur à 1 500 euros, ayant un diplôme supérieur au baccalauréat déclarent effectuer plus souvent un FCU que les autres. En revanche, celles sans couverture médicale complémentaire déclarent moins fréquemment avoir pratiqué un FCU dans les trois ans. Il est à noter que les disparités sociales dans la pratique du FCU semblent moins marquées pour les femmes de plus de 50 ans.



Ce qu'il faut retenir sur le dépistage individuel du cancer du col utérin

- Le nombre de FCU remboursés par l'assurance-maladie sur 3 ans permettrait de couvrir 90 % des femmes (bénéficiaires) de la tranche d'âge cible du dépistage du cancer du col de l'utérus.

MAIS

- Le taux de couverture moyen (tous âges) calculé sur trois ans (2003-2005) était de 58,7 % (CnamTS).
- La couverture déclarée dans le Baromètre cancer 2005 était de 81,0 %.

4.2 LE DÉPISTAGE "ORGANISÉ"

En France, depuis les années 90, cinq départements ont mis en place un dépistage dit "organisé" du cancer du col de l'utérus. Il s'agit d'initiatives locales. L'organisation comprend une structure de gestion chargée de la coordination au niveau local. Chaque structure de gestion a adopté une organisation différente (mode d'invitation,

recueil des frottis, tranches d'âges...) étant donné qu'il n'y avait pas de cahier des charges national publié (tableau 3) [84-86].

En 2008, seules trois structures de gestion organisent le dépistage du cancer du col de l'utérus : l'Isère, l'Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin) et la Martinique, le Doubs ayant arrêté son programme depuis fin 2004.

TABLEAU 3

LES CINQ DÉPARTEMENTS AYANT MIS EN PLACE UN DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN FRANCE

| | Isère | Martinique | Bas-Rhin (67)/ Haut-Rhin (68) | Doubs |
|---|-------------------------------------|---|--|--|
| Ancienneté du programme | 1991 | 1991 | 67 : 1994 68 : 2001 | 1993 |
| Effectif / pop. cible (Insee 2003-2005) | 142 454 | 120 182 | 480 706 | Environ 152 000 |
| Tranches d'âge cibles | 50-74 ans | 20-65 ans | 25-65 ans | 25-65 ans |
| Modalité d'invitation | Toutes les femmes tous les 2 ans | Toutes les femmes de 25-65 ans tous les 3 ans | Femmes n'ayant pas réalisé un FCU au cours des 3 dernières années | Femmes ayant déjà réalisé un frottis sont concernées |

4.2.1 Organisation en Alsace

En Alsace, le programme a démarré en 1994 dans le Bas-Rhin et en 2001 dans le Haut-Rhin. Seules les femmes de 25 à 65 ans n'ayant pas effectué un FCU dans les trois ans sont invitées à le faire par la structure de gestion. La population cible est estimée à environ 480 000 (Alsace), 286 000 dans le Bas-Rhin, 194 000 dans le Haut-Rhin.

La structure de gestion recueille les résultats de tous les frottis de dépistage (et des examens cytologiques et histologiques de suivi) réalisés dans la région. Il n'y a pas de possibilité de distinguer les frottis effectués suite à une invitation des autres frottis de dépistage (cf. le rapport [3] pour plus de détails).

4.2.2 Organisation en Isère

En Isère, le programme a démarré en 1991. Dès l'origine du projet, les partenaires locaux du dépistage ont proposé la prise en charge d'une consultation de dépistage proposant le dépistage des cancers du sein, du côlon-rectum et du col de l'utérus. Cette consultation de dépistage s'adressait initialement aux femmes de 50 à 69 ans tous les 2,5 ans. Actuellement, la structure de gestion invite tous les deux ans les femmes de 50 à 74 ans. Le but de cette stratégie d'invitation est d'avoir une population cible déjà concernée par les autres campagnes de dépistage et de s'appuyer sur le médecin généraliste et le gynécologue pour élargir l'offre des "préleveurs de frottis". La population cible de ce dépistage est estimée à environ 142 000 femmes.

La structure de gestion recueille les résultats de tous les frottis (et des examens de suivi) réalisés dans le cadre de ce dépistage organisé (sur invitation et pris en charge à 100 %). Les résultats des autres frottis réalisés dans le département ne sont pas recueillis (cf. le rapport [3] pour plus de détails).

4.2.3 Organisation en Martinique

En Martinique, le programme a démarré en 1991. Les femmes de 25 à 65 ans sont invitées tous les 3 ans par l'assurance-maladie. Les femmes de 20 à 24 ans ne sont pas invitées mais ont la possibilité de bénéficier de frottis de dépistage organisé (pris en charge à 100 %) sur demande d'un praticien. La population cible de ce dépistage est estimée à environ 120 000 femmes.

La structure de gestion recueille les résultats de tous les frottis (et des examens de suivi) réalisés dans le cadre du dépistage organisé. Elle récupère également les résultats des frottis réalisés dans le cadre du dépistage individuel si ceux-ci ont été lus par un laboratoire martiniquais.

Les frottis réalisés dans le cadre du dépistage organisé étant pris en charge à 100 %, ils peuvent être distingués de ceux du dépistage individuel (cf. le rapport [3] pour plus de détails).

Le Groupe technique national sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, dont la création et la composition ont été fixées

par l'arrêté du 20 décembre 98 (JO du 5 janvier 1999) et reconduites par l'arrêté du 30 avril 2002 (JO du 5 mai 2002), a rédigé en 2005 un "Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus" ainsi qu'un rapport d'activité destinés aux structures de gestion (cf. les liens dans les références [87,88]). Le but de ce cahier des charges est notamment de rationaliser et homogénéiser l'organisation des structures de gestion, existantes ou à venir, en faveur du dépistage. Il contient un volet évaluation qui recense les indicateurs précoces d'impact, de qualité et d'efficacité nécessaires à l'évaluation des programmes existants.

Une première évaluation du dépistage organisé des quatre départements toujours en activité en 2006 a été réalisée par l'InVS [3]. Elle a porté sur la dernière campagne complète dans ces départements :

- en Alsace, elle a porté sur les femmes de 25 à 65 ans ayant réalisé un frottis cervico-utérin dans la région entre le 01/01/2003 et le 31/12/2005 (période de 3 ans) ;
- en Isère, elle a porté sur les femmes de 50 à 74 ans ayant été invitées à réaliser un FCU dans le cadre du dépistage organisé entre le 01/01/2003 et le 31/12/2004 (période de 2 ans) ; la couverture par frottis (dépistage individuel + dépistage organisé) en Isère au cours de la même période a été estimée à partir des données des caisses d'assurance-maladie du département ;
- en Martinique, elle a porté sur les femmes de 20 à 65 ans ayant réalisé un FCU dans le département entre le 01/04/2002 et le 31/03/2005 (période de 3 ans) ; les données du laboratoire Pasteur-Cerba, qui traite environ 90 % des frottis de dépistage envoyés en métropole, ont complété les résultats cytologiques.

Cette première évaluation centralisée du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus a permis à la fois d'analyser les résultats des programmes développés dans les différents départements et de les comparer pour les femmes de la tranche d'âge 50 à 65 ans, seule tranche d'âge commune aux quatre départements (cf. le rapport [3] pour plus de détails).

Malgré une participation au dépistage organisé assez faible lorsqu'elle est calculable, le pourcentage de femmes ayant eu au moins un frottis sur

une période de trois ans (couverture) est plus élevé que le pourcentage national, en particulier dans les départements alsaciens et en Isère. Cette augmentation globale de la couverture de dépistage en Alsace et en Isère se distingue de plus par son maintien à un niveau élevé après 50 ans alors que la moyenne nationale chute après cet âge.

La qualité des prélèvements des FCU, jugée sur le pourcentage de frottis non évaluables, est très bonne aussi bien en métropole qu'en Martinique. De même que la qualité de la lecture des frottis est jugée sur le pourcentage de frottis de types ASC-US.

Le recueil des données sur la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses a permis de montrer le poids important des lésions précancéreuses dans la pathologie cervicale par rapport au cancer : le dépistage, organisé ou non, a permis dans ces quatre départements, sur un volume total de 484 304 frottis, la détection de 138 cancers invasifs et de 1 823 lésions précancéreuses, certaines étant ou pouvant être des cancers *in situ* (AIS et une partie des CIN 3).

L'évaluation a montré que la Martinique présente un contexte épidémiologique particulier. Le pourcentage de frottis anormaux est plus de deux fois celui retrouvé en métropole. Cette différence porte essentiellement sur les anomalies cytologiques de bas et haut grade. Parallèlement, les taux de lésions histologiques sont extrêmement élevés par rapport à ceux retrouvés dans les départements métropolitains évalués : le taux de lésions cancéreuses est près de 3 à 7 fois celui retrouvé en Alsace pour la même tranche d'âge, le taux de lésions précancéreuses, quant à lui, est 9 fois plus important.

Au total, l'évaluation montre que les structures de gestion du dépistage du cancer du col de l'utérus ont un rôle majeur à jouer : d'une part, pour augmenter le taux de couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus, d'autre part, pour contribuer à la surveillance prospective de l'évolution des lésions précancéreuses et cancéreuses, en particulier dans le contexte de la mise sur le marché des vaccins dirigés contre les papillomavirus humains oncogènes.

Ce qu'il faut retenir sur le dépistage organisé du cancer du col utérin

- Présent actuellement dans quatre départements : Bas-Rhin et Haut-Rhin, Isère, Martinique.
- Les modalités d'organisation diffèrent d'un département à l'autre : il s'agit d'initiatives locales. Une harmonisation est en cours conformément au cahier des charges.
- Une évaluation du dépistage organisé a été réalisée par l'InVS qui a montré :
 - une augmentation de la couverture globale nette chez les plus de 50 ans,
 - une bonne qualité de prélèvement et de lecture des frottis,
 - le poids important des lésions précancéreuses dans la pathologie cervicale,
 - un contexte particulier de l'épidémiologie du cancer du col de l'utérus et des lésions cervicales précancéreuses en Martinique.

5. Les vaccins papillomavirus prophylactiques

Deux vaccins prophylactiques recombinants dirigés contre certains papillomavirus humains ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France :

- un vaccin recombinant quadrivalent dirigé contre les HPV de génotypes 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®, développé par le laboratoire Merck et commercialisé et distribué en Europe par le laboratoire Sanofi-Pasteur MSD) ;
- un vaccin recombinant bivalent dirigé contre les HPV de génotypes 16 et 18 (Cervarix®, développé par le laboratoire Glaxo-Smith-Kline).

Administrés à une population de jeunes filles naïves concernant l'infection à HPV et avec une couverture vaccinale de 100 %, ils pourraient théoriquement prévenir un peu plus de 70 % (voire un peu plus de 80 % si les résultats de l'étude EDITH se confirment dans d'autres études) des cancers du col utérin qui ne sont actuellement pas évités par le dépistage par FCU (et plus de 90 % des condylomes acuminés pour le Gardasil®). En revanche, dans la population "générale" qui inclut des sujets qui peuvent être déjà infectés par les génotypes contenus dans le vaccin lors de la 1^{re} injection vaccinale, l'efficacité vaccinale est nettement moindre. D'après une étude préliminaire du laboratoire fabricant le Cervarix®, l'adjuvant original du vaccin, l'ASO4 (qui potentialiserait l'immunité humorale), favoriserait des réactions croisées avec d'autres génotypes oncogènes (notamment les HPV 31 et 45, génétiquement proches des types 16 et 18) [93-104], cependant, les données sur les indicateurs d'efficacité reconnus, les infections persistantes et les lésions ne sont pour le moment pas disponibles. À ce jour la tolérance locale et générale de ces vaccins a été jugée satisfaisante.

Ces vaccins présentent l'avantage d'**éviter** (prévention primaire) l'apparition de lésions précancéreuses et cancéreuses (associées aux HPV de génotypes 16 et 18), tandis que le dépistage permet de **détecter** (prévention secondaire) les lésions précancéreuses et cancéreuses existantes [105-108].

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent chez les jeunes filles de 14 ans avec un rattrapage possible chez celles de 15-23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

Ces recommandations vaccinales se basent sur l'état des connaissances à la date des avis :

- le Gardasil® a reçu un avis du CSHPF le 9 mars 2007 [89-91] ; www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_090307_papillomavirus.pdf (consulté le 19/03/2008) ;
- le Cervarix® a reçu un avis du HCSP le 14 décembre 2007 [92]. www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20071214_Papillomavirus.pdf (consulté le 19/03/2008).

Les recommandations sont amenées à évoluer avec l'avancée des connaissances (notamment sur la durée de l'immunité, sur l'existence de protections croisées et sur des résultats d'essais chez des femmes d'autres tranches d'âge), la pharmacovigilance (selon que le vaccin soit administré seul ou en concomitance avec d'autres), les résultats de la surveillance des lésions cervicales précancéreuses et cancéreuses et la surveillance de l'écologie des HPV (notamment la recherche d'un remplacement des génotypes ciblés par les vaccins par d'autres génotypes).

Ce qu'il faut retenir sur les vaccins papillomavirus

- Ce sont des vaccins prophylactiques (ils préviennent mais ne soignent pas l'infection).
- L'efficacité de ces vaccins est extrêmement élevée chez les jeunes filles qui n'ont pas déjà été en contact avec un HPV dont le génotype est ciblé.
- Les recommandations se basent sur des avis rendus par le CSHPF et le HCSP, qui le remplace.
- L'avis du HCSP est en faveur du vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent chez les jeunes filles de 14 ans avec un rattrapage possible chez celles de 15-23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.
- Les avis concernant ces deux vaccins évolueront avec les connaissances.

Références bibliographiques

- [1] Riethdorf S, Riethdorf L, Milde-Langosch K, Park TW, Löning T. Differences in HPV 16- and HPV 18 E6/E7 oncogene expression between *in situ* and invasive adenocarcinomas of the cervix uteri. *Virchows Arch* 2000;437(5):491-500.
- [2] Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J* 2003;9(5):348-59.
- [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". InVS. Saint-Maurice, 2007.
www.invs.sante.fr/publications/2007/cancer_col_uterus%20evaluation/col_uterus.pdf (consulté le 12/03/2008).
- [4] Rouzier R, Legoff S. Cancer du col de l'utérus. In: EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), eds. *Traité de médecine Akos* 2007: 3-1250.
- [5] Waterhouse J, Correa P, Muir C, Powell J. *Cancer Incidence in Five Continents Vol. III. IARC Scientific publications No.15.* Lyon, 1976.
- [6] Guizard AV, Trétarre B. Col de l'utérus. In: Réseau français des registres de cancer, Hospices civils de Lyon, Inserm, Invs, eds. *Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005.* Francim, HCL, Inserm, InVS. Saint-Maurice, 2008.
www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers (consulté le 12/03/2008).
- [7] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglé E, Benhamou E, Delafosse P, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Épidémiol Santé Publique* 2008 (sous presse).
- [8] Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, Mortality and Prevalence worldwide. IARC CancerBase No.5 version 2.0* Lyon: IARC Press, ed. 2004.
- [9] Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, *et al.* *Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX. IARC Scientific publications No.160.* Lyon, 2007.
- [10] World Health Organization. *Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO global report.* Geneva, 2005.
www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf (consulté le 12/03/2008).
- [11] Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, *et al.* *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute.* Bethesda, 2007.
http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004 (consulté le 12/03/2008).
- [12] Monsonego J. *Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale.* Springer. Paris, 2006.
- [13] Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3):481-8.
- [14] Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007;18(10):1708-15.
- [15] Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska LM, Carli PM, Faivre J, *et al.* EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94-results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl 5):V61-V118.
- [16] Jensen OM, Esteve J, Møller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 1990;26(11-12):1167-256.
- [17] Jouglé E, Pavillon G, Rossollin F, De Smedt M, Bonte J. Improvement of the quality and comparability of causes-of-death statistics inside the European Community. EUROSTAT Task Force on "Causes of death statistics". *Rev Épidémiol Santé Publique* 1998;46(6):447-56.
- [18] Exbrayat C. Col de l'utérus. In: Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglé E, Estève J, eds. *Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.* Francim, HCL, Inserm, InVS. Saint-Maurice, 2003.
www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer_2003/p107_coluterus.pdf (consulté le 12/03/2008).
- [19] Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Épidémiol Santé Publique* 2003;51(1 Pt 1):3-30.

- [20] Suzan F, Séblain C, Boussac-Zarebska M, Poillot ML, Arveux P, Laurent F, *et al.* Étude de la répartition des "cancers de l'utérus, sans autre information" des certificats de décès en cancer du col et du corps de l'utérus, France. Bull Épidemiol hebdo 2007; 9-10 :79-81. www.invs.sante.fr/beh/2007/09_10/beh_09_10_2007.pdf (consulté le 12/03/2008).
- [21] Guizard AV, Sauvage M, Trétarre B, Danzon A, Molinié F. Col utérin. In: Réseau Francim, ed. *Survie des patients atteints de cancer en France. Étude des registres du réseau Francim.* Springer-Verlag. Paris, 2007: 241-8.
- [22] Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot B, Maarouf N, Bouvier AM, *et al.* Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). Eur J Cancer 2007;43(1):149-60.
- [23] Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot B, Maarouf N, Bouvier AM, *et al.* Survie des patients atteints de cancer en France : étude à partir des données des registres du réseau Francim. Bull Épidemiol hebdo 2007; 9-10 :66-9. www.invs.sante.fr/beh/2007/09_10/beh_09_10_2007.pdf (consulté le 12/03/2008).
- [24] IARC. IARC handbooks of cancer prevention Vol. 10: cervix cancer screening. Lyon, 2005. <http://screening.iarc.fr/doc/HANDBOOK10.pdf> (consulté le 12/03/2008).
- [25] Monsonogo J. Prévention du cancer du col utérin : enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus. Gynecol Obstet Fertil 2006;34(3):189-201.
- [26] Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine 2006;24(Suppl 3):S42-S51.
- [27] Hantz S, Alain S, Denis F. Vaccins prophylactiques antipapillomavirus : enjeux et perspectives. Gynecol Obstet Fertil 2006;34(7-8):647-55.
- [28] Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 2005 Mar;32(Suppl 1):S16-S24.
- [29] De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology 2004;324(1):17-27.
- [30] Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006; 24(Suppl 3):S1-S10.
- [31] Agius G. Infection à papillomavirus du cancer du col de l'utérus. Communication personnelle, 2006.
- [32] Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. Int J Gynecol Cancer 2005;15(5):727-46.
- [33] Trottier H, Franco EL. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. Am J Manag Care 2006;12(17 Suppl):S462-72.
- [34] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189(1):12-9.
- [35] Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Déry M, Rohan TE. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. J Infect Dis 1999;180(5):1415-23.
- [36] Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Évans C, Binns W, *et al.* Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. Br J Cancer 2004;91(5):942-53.
- [37] Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997;102(5A):3-8.
- [38] Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;(31):14-9.
- [39] De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007;7(7):453-9.
- [40] Boulanger JC, Sevestre H, Bauville E, Ghighi C, Harlicot JP, Gondry J. Épidémiologie de l'infection à HPV. Gynecol Obstet Fertil 2004;32(3):218-23.
- [41] Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, *et al.* JAMA 2007;297(8):813-9.

- [42] Weller SC, Stanberry LR. Estimating the population prevalence of HPV. *JAMA* 2007;297(8):876-8.
- [43] Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski JA, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, *et al.* Survey of HPV in Older Ontario Women (SHOOW) Group. Prevalence of infection with carcinogenic human papillomavirus among older women. *CMAJ* 2002;167(8):871-3.
- [44] Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Clifford GM, *et al.* Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(2):326-33.
- [45] Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, *et al.* Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354(25):2645-54.
- [46] Burchell AN, Winer RL, de SS, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S52-S61.
- [47] Cox JT. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18(Suppl 1):s5-s13.
- [48] Muñoz N, Bosch FX, de SS, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.
- [49] Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, *et al.* The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005;337(1):76-84.
- [50] Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de SS, Hammouda D, *et al.* Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111(2):278-85.
- [51] Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S26-S34.
- [52] Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, *et al.* Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008;122(2):428-32.
- [53] Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B, *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008;122(2):424-7.
- [54] Riethmuller D, Schaal JP, Mougin C. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30(2):139-46.
- [55] 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(7):423-8.
- [56] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(2):186-92.
- [57] Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, *et al.* Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(17):1336-43.
- [58] Orth G. Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspectives dans le domaine de la prévention de ce cancer. In: Blanc B, ed. *Le dépistage du cancer du col de l'utérus*. Springer. Paris, 2005: 15-33.
- [59] Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):35-40.
- [60] García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005;117(4):629-37.
- [61] Grodzki M, Besson G, Clavel C, Arslan A, Franceschi S, Birembaut P, *et al.* Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350G variant. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(4):820-2.
- [62] Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, *et al.* The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(6):485-90.

- [63] Woodman CBJ, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, *et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357(9271):1831-6.
- [64] Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, *et al.* Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(18):1365-71.
- [65] Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, *et al.* Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001;358(9295):1782-3.
- [66] Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, *et al.* Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001;286(24):3106-14.
- [67] Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Gilkison G, Arends MJ, Graham C, *et al.* Persistent high risk HPV infection associated with development of cervical neoplasia in a prospective population study. *J Clin Pathol* 2005;58(9):946-50.
- [68] Dalstein V, Riethmuller D, Prétet JL, Le Bail Carval K, Sautière JL, *et al.* Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 2003;106(3):396-403.
- [69] Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P, *et al.* Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002;102(5):519-25.
- [70] Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jørgensen HO, Meijer CJ, van den Brule AJ. Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(6):1528-33.
- [71] Franco EL, Ferenczy A. Part III, site-specific precancerous conditions: cervix. In: Franco EL, Rohan TE, eds. *Cancer Precursors: Epidemiology, Detection, and Prevention*. Springer-Verlag. New York, 2002: 249-86.
- [72] Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers*, No.34. World Health Organization. Geneva, 1968.
- [73] Papanicolaou GN, Traut HF. *Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear*. The Commonwealth Fund. New York, 1943.
- [74] Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, *et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287(16):2114-9.
- [75] 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 Gynécol Obstét Biol Reprod* 1990;19:1-16.
- [76] Anaes. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal – Actualisation 2002. Anaes. Saint-Denis, 2002. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf (consulté le 13/03/2008).
- [77] Anaes. Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Anaes. Saint-Denis, 2004. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HPV_%20rap.pdf (consulté le 13/03/2008).
- [78] 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. *Bull Épidemiol hebdo* 2002;19:81-3.
- [79] Kiefe CI, Funkhouser E, Fouad MN, May DS. Chronic disease as a barrier to breast and cervical cancer screening. *J Gen Intern Med* 1998;13(6): 357-65.
- [80] Dupont N, Bloch J. Dépistage du cancer du sein. In: Guilbert P, Peretti-Watel P, Beck F, Gautier A, eds. *Baromètre cancer 2005*. Inpes. Saint-Denis, 2006:119-26.
- [81] Dupont N, Bloch J. Dépistage du cancer du col de l'utérus. In: Guilbert P, Peretti-Watel P, Beck F, Gautier A, eds. *Baromètre cancer 2005*. Inpes. Saint-Denis, 2006:128-36.
- [82] Bowman JA, Redman S, Dickinson JA, Gibberd R, Sanson-Fisher RW. The accuracy of Pap smear utilization self-report: a methodological consideration in cervical screening research. *Health Serv Res* 1991;26(1):97-107.

- [83] Degnan D, Harris R, Ranney J, Quade D, Earp JA, Gonzalez J. Measuring the use of mammography: two methods compared. *Am J Public Health* 1992;82(10):1386-8.
- [84] Ventura-Martins C, Woronoff AS, Hochart A, Gagey S, en collaboration avec l'APCC25. Évaluation de la campagne de dépistage du cancer du col de l'utérus dans le Doubs, 1993-2004. ORS de Franche-Comté. Besançon, 2005. <http://ors-franchecomte.org/docs/Evaluation%20APCC25-2005.pdf> (consulté le 13/03/2008).
- [85] 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(33):1545-51.
- [86] Société française de santé publique. Le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. *Santé Publique N° Hors série*. Vandœuvre-lès-Nancy, 2000.
- [87] Direction générale de la santé – Groupe technique national sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. DGS. Paris, 2006. www.sante.gouv.fr/hm/dossiers/cancer_uterus/cctp.pdf (consulté le 13/03/2008).
- [88] Vacher-Lavenu MC. Rapport du groupe technique sur le dépistage du cancer du col de l'utérus. DGS. Paris, 2007. www.sante.gouv.fr/hm/dossiers/cancer_uterus/rapport_final.pdf (consulté le 13/03/2008).
- [89] Lowndes CM, Gill ON. Cervical cancer, human papillomavirus, and vaccination. *BMJ* 2005;331(7522):915-6.
- [90] Lehtinen M, Paavonen J. Vaccination against human papillomaviruses shows great promise. *Lancet* 2004;364(9447):1731-2.
- [91] Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. *N Engl J Med* 2006;354(11):1109-12.
- [92] Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, *et al*. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9447):1757-65.
- [93] Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, *et al*. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247-55.
- [94] Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol* 2004;2(4):343-7.
- [95] Garçon N. Development and evaluation of AS04, a novel and improved adjuvant system containing MPL and aluminum salt. In: Schijns V, O'Hagan D, eds. *Immunopotentiators in modern vaccines*. Academic Press. London, 2005:161-78.
- [96] FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915-27.
- [97] FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 2007;196(10):1438-46.
- [98] La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2007;25(50):8352-8.
- [99] Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol* 2007;38(3):189-97.
- [100] Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S106-13.
- [101] Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Translational mini-review series on vaccines: Monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clin Exp Immunol* 2007;148(2):199-207.
- [102] Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination--more answers, more questions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1991-3.
- [103] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590):890-907.
- [104] Hymel PA. Decreasing risk: impact of HPV vaccination on outcomes. *Am J Manag Care* 2006;12(17 Suppl):S473-83.

- [105] Conseil supérieur d'hygiène publique de France – Comité technique des vaccinations – Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. CSHPF. Paris, 2007.
www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/r_mt_230307_papillomavirus.pdf (consulté le 13/03/2008).
- [106] Conseil supérieur d'hygiène publique de France – Comité technique des vaccinations. Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18. CSHPF. Paris, 2007.
www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_090307_papillomavirus.pdf (consulté le 13/03/2008).
- [107] Haut conseil de la santé publique. Avis sur la modification éventuelle des recommandations vaccinales des jeunes femmes par le vaccin anti-papillomavirus Gardasil®. HCSP. Paris, 2008.
www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20080201_Gardasil.pdf (consulté le 13/03/2008).
- [108] Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent. HCSP. Paris, 2007.
www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20071214_Papillomavirus.pdf (consulté le 13/03/2008).

Annexe 1. Compte-rendu cytologique (système de Bethesda 2001)

Le système de Bethesda est également appelé TBS (*The Bethesda System*).

1. QUALITE DU PRELEVEMENT

- Satisfaisant pour évaluation
- Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

2. INTERPRETATION /RESULTAT

- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (frottis normaux, modifications non néoplasiques) (s'il y a lieu, préciser)
- Anomalies des cellules malpighiennes
 - ASC-US
 - ASC-H
 - LSIL
 - HSIL. Le cas échéant : présence d'éléments faisant suspecter une invasion
 - Carcinome épidermoïde
- Anomalies des cellules glandulaires
 - AGC endocervicales, endométriales ou sans autre précision
 - AGC en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision
 - Adénocarcinome endocervical in situ
 - Adénocarcinome : endocol, endométrial, extra-utérin ou sans autre précision
- Autres
 - Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

3. (PRECISIONS, NOTES ET RECOMMANDATIONS)

- Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.
- Notes et recommandations concises, formulées en termes de suggestions, et si possible accompagnées de références.

Annexe 2. Classification histologique [code ICD-O-3] des cancers primitifs du col de l'utérus

1. Tumeurs épithéliales

- a. Carcinome épidermoïde [micro-invasif : 8076/3 ; invasif : 8070/3] :
- kératinisant [8071/3] ;
 - non kératinisant [8072/3] ;
 - basaloïde (ou à cellules basales) [8083/3] ;
 - verruqueux (ou condylomateux) [8051/3] ;
 - papillaire [8082/3] ;
 - lympho-épithélial [8120/3] ;
 - à cellules transitionnelles [8070/3].
- b. Adénocarcinome [8140/3] :
- mucineux [8480/3] ;
 - endométrioïde [8380/3] ;
 - à cellules claires [8310/3] ;
 - séreux [8441/3] ;
 - mésonéphroïde [9110/3].
- c. Autres carcinomes :
- adénosquameux [8560/3] ;
 - adénoïde kystique [8200/3] ;
 - adénoïde basal [8098/3] ;
 - indifférencié [8020/3].
- d. Tumeurs neuroendocrines :
- carcinoïde [8240/3] ;
 - carcinoïde atypique [8249/3] ;
 - carcinome neuroendocrine à grandes cellules [8013/3] ;
 - carcinome à petites cellules [8041/3].

2. Tumeurs mésenchymateuses

- a. Léiomyosarcome [8890/3] ;
- b. Sarcome du stroma endométrioïde de bas grade [8931/3] ;
- c. Sarcome endocervical indifférencié [8805/3] ;
- d. Sarcome botryoïde [8910/3] ;
- e. Sarcome alvéolaire des tissus mous [9581/3] ;
- f. Angiosarcome [9120/3] ;
- g. Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques [9540/3].

3. Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses

- a. Carcinosarcome [8980/3] ;
- b. Adénosarcome [8933/3] ;
- c. Tumeur de Wilms [8960/3].

4. Tumeurs mélaniques

- a. Mélanome malin primitif [8720/3].

5. Tumeurs des cellules germinales

- a. Tumeur vitteline [9071/3].

6. Tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques

Annexe 3. Classification par stades des cancers du col utérin

1. Principes

Les classifications présentées (TNM et Figo) ne concernent que les carcinomes du col de l'utérus. Ces classifications ont une certaine valeur pronostique et précisent les modalités thérapeutiques.

a. La classification TNM (développée par l'American Joint Committee on Cancer)

- La lettre T (*Tumour*) suivie d'un chiffre allant de 0 à 4 décrit la taille de la tumeur et son extension au vagin.
- La lettre N (*Node*) suivie d'un chiffre allant de 0 à 1 indique si le cancer s'est étendu aux ganglions lymphatiques régionaux (paracervicaux, iliaques externes, paramétriaux, hypogastriques, iliaques primitifs, pré-sacrés et latéro-sacrés).
- La lettre M (*Metastasis*) suivie d'un 0 ou d'un 1 indique si le cancer s'est étendu ou non à des organes distants ou aux ganglions lymphatiques qui ne sont pas près du col de l'utérus (à partir des ganglions lombo-aortiques).

Ce système TNM pour les cancers du col de l'utérus se subdivise en deux :

- Le stade clinique pré-thérapeutique désigné par "cTNM" (c'est l'aspect à l'examen clinique) ;
- Le stade anatomopathologique et post-chirurgical désigné par "pTNM".

b. La classification Figo (développée par la Fédération internationale des gynécologues obstétriciens)

Elle comporte 4 stades principaux développés à partir du système TNM. Cette classification est la plus utilisée, mais la classification TNM est également utilisée. Il s'agit d'une classification clinique qui inclut l'examen histologique de l'amputation ou la conisation du col.

2. Classifications TNM et Figo

a. La classification TNM

- Tx : tumeur primitive ne pouvant pas être évaluée (renseignements insuffisants)
- T0 : pas de signe de tumeur primitive
- Tis : carcinome *in situ*
- T1 : carcinome cervical limité à l'utérus (il n'est pas tenu compte de l'extension au corps de l'utérus)
 - T1a : carcinome micro-invasif diagnostiqué uniquement en histologie (lésion microscopique)
 - T1a1 : invasion du stroma mesurée ≤ 3 mm en profondeur et < 7 mm en largeur
 - T1a2 : invasion du stroma mesurée > 3 mm en profondeur mais ≤ à 5 mm, ≤ 7 mm en largeur
 - **T1b** : lésion cliniquement visible limitée au col, ou lésion microscopique > T1a2
 - **T1b1** : lésion cliniquement visible ≤ 4 cm dans son plus grand diamètre

- **T1b2** : lésion cliniquement visible > 4 cm dans son plus grand diamètre

- **T2** : carcinome cervical s'étendant au-delà de l'utérus, mais sans atteindre les parois pelviennes ou le tiers inférieur du vagin
 - **T2a** : sans envahissement patent du paramètre (tissu conjonctif cellulaire de part et d'autre de l'utérus à travers lequel passent l'uretère et les vaisseaux de l'utérus et du vagin)
 - **T2b** : avec envahissement du paramètre
- **T3** : carcinome cervical s'étendant jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou est responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein non fonctionnel (rein muet)
 - **T3a** : extension au tiers inférieur du vagin, sans extension à la paroi pelvienne
 - **T3b** : extension à la paroi pelvienne et/ou et/ou hydronéphrose ou rein non fonctionnel
- **T4** : le cancer envahit la muqueuse vésicale ou rectale et/ou s'étend au-delà du petit bassin
- Nx : appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
- N0 : pas de signes
- N1 : signes d'envahissement ganglionnaire
- Mx : détermination impossible de l'extension métastatique
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastases à distance

b. La classification Figo : définition par rapport au TNM

| Stade 0 : | Tis | N0 | M0 |
|--------------|--------|--------|----|
| Stade IA : | T1a | N0 | M0 |
| Stade IA1 : | T1a1 | N0 | M0 |
| Stade IA2 : | T1a2 | N0 | M0 |
| Stade IB : | T1b | N0 | M0 |
| Stade IB1 : | T1b1 | N0 | M0 |
| Stade IB2 : | T1b2 | N0 | M0 |
| Stade IIA : | T2a | N0 | M0 |
| Stade IIB : | T2b | N0 | M0 |
| Stade IIIA : | T3a | N0 | M0 |
| Stade IIIB : | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3a | N1 | M0 |
| | T3b | tous N | M0 |
| Stade IVA : | T4 | tous N | M0 |
| Stade IVB : | tous T | tous N | M1 |

Annexe 4. L'Europe des 15, l'Europe des 25

1. Europe des 15

- Allemagne ;
- Autriche ;
- Belgique ;
- Danemark ;
- Espagne ;
- Finlande ;
- France ;
- Grèce ;
- Irlande ;
- Italie ;
- Luxembourg ;
- Pays-Bas ;
- Portugal ;
- Royaume-Uni ;
- Suède.

2. Europe des 25

(Remarque : pour la Bulgarie et la Roumanie, entrées dans l'Union européenne en 2007, l'article ne les intégrait pas dans le calcul des taux)

- Europe des 15 ;
- Chypre ;
- Estonie ;
- Hongrie ;
- Lettonie ;
- Lituanie ;
- Malte ;
- Pologne ;
- Tchéquie ;
- Slovaquie ;
- Slovénie.

Annexe 5. Critères OMS de Wilson et Jungner (1968)

1. Pertinence : la maladie à mettre en évidence doit appartenir aux problèmes de santé importants.
2. Traitabilité : la maladie doit être traitable au moyen d'une méthode thérapeutique généralement admise.
3. Disponibilité des moyens : les moyens disponibles pour poser le diagnostic doivent être suffisants.
4. Identification : un stade latent identifiable doit exister pour justifier la volonté de recherche.
5. Évolution naturelle : l'évolution naturelle de la maladie à mettre en évidence doit être connue.
6. Qui est malade ? Il doit exister un consensus sur les critères de maladie.
7. Méthode de détection : une bonne méthode de détection doit exister.
8. Acceptabilité : la méthode de détection doit être acceptable pour la population.
9. Coût-bénéfice : les coûts doivent être proportionnels aux bénéfices.
10. Continuité : le processus de détection doit être continu.

Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus – Etat des connaissances – Actualisation 2008

Le carcinome du col de l'utérus est une pathologie d'origine infectieuse. Il est au deuxième rang des cancers chez la femme dans le monde en termes d'incidence et au premier rang en termes de mortalité, principalement dans les pays en voie de développement. Dans les pays industrialisés, l'amélioration des conditions d'hygiène et de vie ainsi que l'apparition il y a une cinquantaine d'années d'un test cytologique de dépistage, le frottis cervico-utérin, a permis de faire chuter l'incidence et la mortalité de ce cancer. Candidat idéal au dépistage par son évolution lente et l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables, il s'agit d'un cancer pouvant potentiellement devenir en France une maladie rare.

Ce document dresse un état des connaissances (mis à jour en mars 2008) sur le cancer du col de l'utérus :

- son épidémiologie (incidence et mortalité) en France et sa position en Europe et dans le monde ;
- sa survie relative à 5 ans ;
- son histoire naturelle depuis l'infection par un papillomavirus humain oncogène jusqu'au cancer invasif.

Il présente également les recommandations et les résultats d'évaluation du dépistage en France ainsi que les recommandations pour les vaccins papillomavirus prophylactiques.

Enfin, il rappelle les différentes classifications utilisées pour la pathologie cervicale : le système de Bethesda de 2001 pour le codage de la cytologie, la classification utilisée pour le codage de l'histologie et les classifications pronostiques (TNM et de la Figo).

Epidemiological data on cervical cancer – 2008 update

Cervical carcinoma is a disease caused by an infection. It is the second most common cancer in women worldwide, and the first cause of death, particularly in developing countries. In industrialized countries, the improvement of hygiene and life conditions, and the onset, around fifty years ago, of a cytology screening test, the Pap smear, enabled the decrease of cervical cancer incidence and mortality. Cervical cancer is ideal for screening, due to its slow evolution, and the occurrence of numerous curable preinvasive lesions. This cancer could potentially become a rare disease in France.

This document provides an overview on current knowledge of cervical cancer, updated in March 2008:

- *epidemiology (incidence and mortality) in France, position in Europe and globally;*
- *relative five-year survival rate;*
- *natural history from cervical infection by an oncogenic human papillomavirus to invasive cancer.*

Recommendations and screening evaluation results in France are presented, together with recommendations for human papillomavirus prophylactic vaccines.

The report reminds the various classifications used for cervical pathology: the 2001 Bethesda system for cytology encoding; the classification used for histology encoding, and prognostic classifications (TNM and FIGO).