



Diane a 60 ans

Dépistage du cancer du col utérin : faire moins et mieux en même temps ?

Patricia Goggin et Marc Steben

Diane, maintenant âgée de 60 ans, vient vous consulter pour son examen annuel et son test de Papanicolaou. Depuis qu'elle a été traitée pour des cellules précancéreuses à leur tout début à 30 ans, elle revient fidèlement faire son examen de contrôle chaque année. Qu'allez-vous lui proposer cette année ?

Le cancer du col utérin au Canada

L'Institut national du cancer du Canada estime qu'il y a eu 1350 nouveaux cas de cancer du col utérin et 410 décès attribuables à cette maladie au Canada en 2004. Chez les femmes, ce cancer vient donc au 12^e rang pour le nombre de cas et au 14^e rang pour le nombre de décès. Au Québec, les estimations sont de 270 cas et de 85 décès pour la même période. Dans le monde, la situation est tout autre puisque le cancer du col utérin vient au 2^e rang, immédiatement après le can-

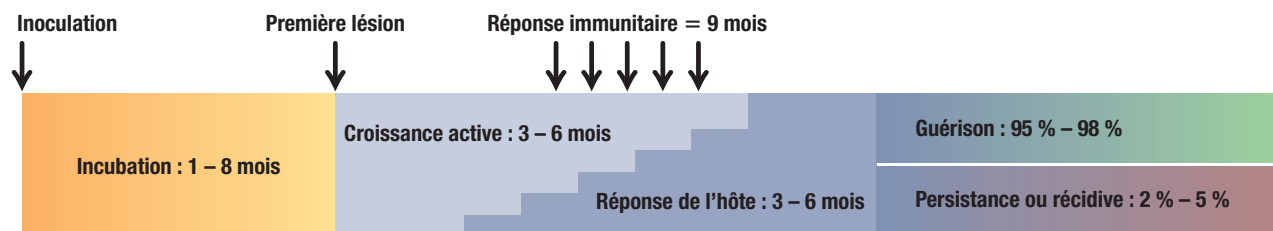
cer du sein. Dans les pays industrialisés qui offrent des services de dépistage, comme au Canada, on estime que l'incidence et la mortalité ont été réduites d'au moins 70 % au cours des dernières décennies. Des percées importantes survenues récemment permettent d'entrevoir une baisse encore plus marquée.

L'évolution naturelle des infections dues au virus du papillome humain^{1,2}

Le virus du papillome humain ou VPH est maintenant reconnu comme agent causal du cancer du col utérin. On connaît plus d'une centaine de génotypes du VPH, dont plus d'une trentaine peuvent toucher la sphère anogénitale. Les types associés aux condylomes acuminés, dont les VPH-6 et -11, comportent un faible risque cancérigène. D'autres, plus silencieux, comportent un risque de cancer élevé. Ce sont les types 16, 18, 33 et 35 notamment, ainsi qu'une dizaine d'autres, moins fréquents.

La D^{re} Patricia Goggin, omnipraticienne, est médecin-conseil à l'Institut national de santé publique du Québec. Le D^r Marc Steben, omnipraticien, est médecin-conseil à l'Institut national de santé publique du Québec. Il pratique également à la Clinique médicale de l'Ouest, à Verdun, et à la Clinique des maladies de la vulve du CHUM, à l'Hôpital Notre-Dame, à Montréal.

Évaluation naturelle de l'infection à VPH⁷

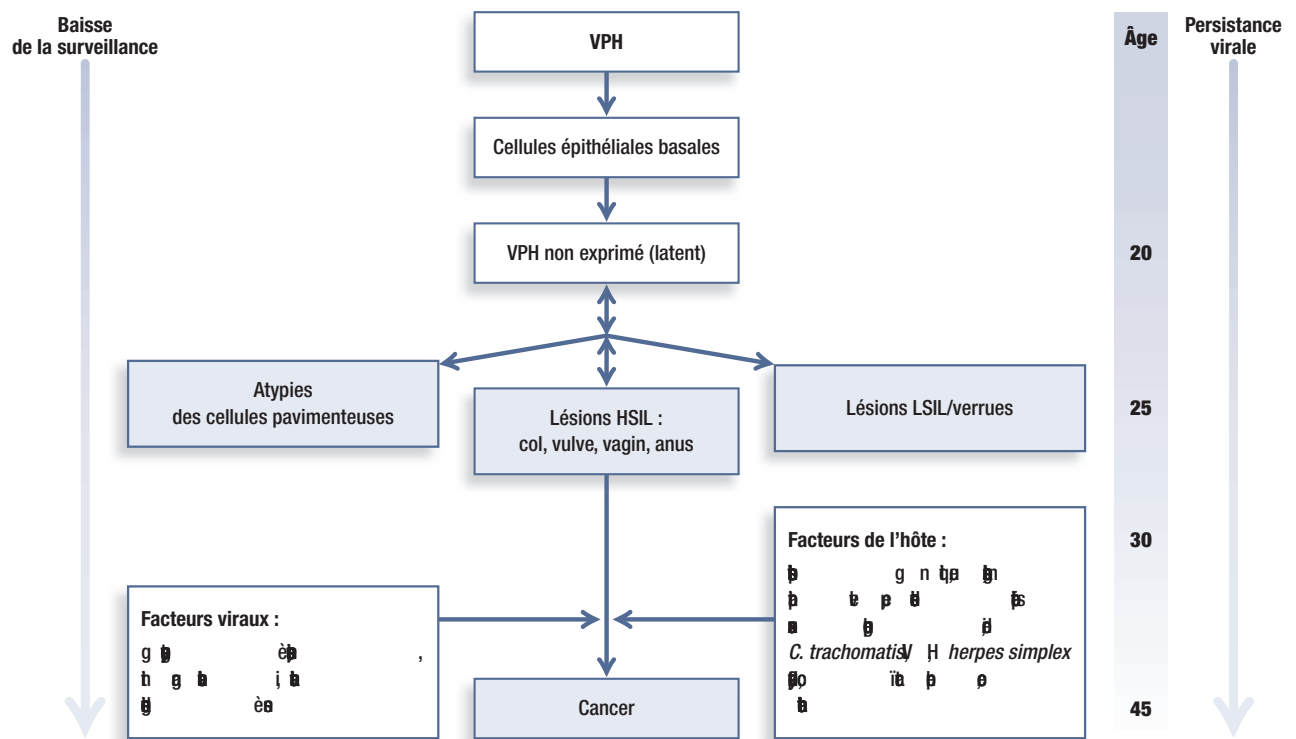


La majorité des lésions sont subcliniques, mais auront le même taux de persistance, de récurrence et de guérison.

Adapté avec la permission du D^r Tom Cox.

Figure 2

Évaluation naturelle des lésions associées au VPH



Adapté avec la permission du Dr Tom Cox.

Les facteurs de risque du cancer du col utérin sont étroitement liés au risque de contracter le VPH, notamment la précocité des premières relations sexuelles et un nombre élevé de partenaires ou de contacts chez les partenaires. Aux États-Unis, le risque à vie d'acquérir le VPH a été évalué à plus de 70 %, ce qui en fait l'infection transmissible sexuellement (ITS) la plus répandue.

L'infection s'acquiert habituellement dans les premières années suivant le début des activités sexuelles. Sa prévalence peut atteindre 40 % chez les jeunes femmes. Cependant, la majorité des infections à VPH disparaissent spontanément en moins d'un an (figure 1). Leur prévalence est beaucoup moins élevée après 30 ans. Une infection persistante est associée à un risque accru de cancer du col utérin, mais il peut s'écouler encore plusieurs années entre les premières altérations cytologiques et le diagnostic de cancer infiltrant (figure 2). Selon les données des registres sur le cancer, le cancer du col utérin est pratiquement in-

existant avant 20 ans, et même assez rare avant trente ans. La plupart des lésions de faible degré, état mieux connu sous l'acronyme anglais LSIL (*low grade intraepithelial lesions*) ou l'expression « lésions intraépithéliales de "bas grade" », vont régresser spontanément. L'évolution naturelle des lésions de degré élevé (HSIL ou *high grade intraepithelial lesions*), aussi appelées « lésions intraépithéliales de "haut grade" », est moins bien connue, car ces lésions sont habituellement traitées. Il semble, toutefois, que la régression soit encore possible, quoique plus rare. On soupçonne que la présence de cofacteurs influence le risque de progression de l'infection par le VPH vers un cancer : le tabagisme, l'usage de contraceptifs oraux sur une période de plus de cinq ans, le VIH et une parité élevée. Un déficit immunitaire, des carences nutritionnelles et d'autres ITS, telles que la présence de *C. trachomatis* ou du virus *Herpes simplex* de type 2, pourraient également y contribuer. Après une première infection, il est possible d'être ré-infecté par d'autres VPH, car il n'y a pas d'immunité

croisée entre les génotypes. Des infections multiples concomitantes sont également possibles. Le VPH est aussi associé à des cancers de l'anus, du pénis, de la vulve, du vagin, de la peau et de l'oropharynx.

Le dépistage du cancer du col utérin

Le dépistage précoce du cancer du col utérin ou des états précurseurs s'adresse aux femmes sans symptômes. Le test de dépistage se fait traditionnellement par un examen cytologique ou test de Papanicolaou. Au Québec, le rapport est décrit selon la nomenclature de Bethesda³. Lorsqu'une femme présente des signes et des symptômes évocateurs d'un cancer du col utérin, tels que des saignements postcoïtaux inexpliqués ou des anomalies bourgeonnantes ou suintantes du col utérin, la cytologie seule n'est pas fiable. Une colposcopie avec biopsie dirigée et curetage endocervical est alors de rigueur.

L'importance du prélèvement

La zone de transformation, délimitant l'endocol de l'exocol, comprend des cellules immatures sensibles à la carcinogenèse induite par le VPH. La présence de cellules endocervicales sur le frottis est souvent utilisée comme témoin de la qualité du prélèvement. Les deux tiers environ des examens de dépistage faussement négatifs seraient liés au prélèvement⁴.

Les instruments de prélèvement et la technique

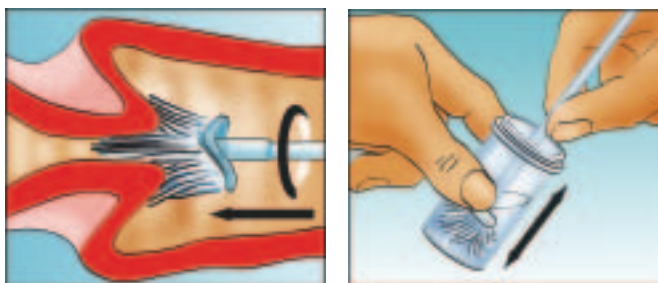
Pour un prélèvement de cytologie conventionnelle sur lame, une revue systématique de la littérature a montré que la spatule d'Ayre à pointe allongée, combinée à la brosse endocervicale, offre le meilleur échantillonnage⁵.

La limite du test de Papanicolaou classique

L'analyse cytologique demeure un examen laborieux, comportant un risque inhérent de sous-détection des anomalies présentes. Selon une méta-analyse publiée en 2000, la sensibilité^a moyenne de la cytologie clas-

Figure 3

Cytologie en milieu liquide



sique serait de l'ordre de 50 % et sa spécificité^b de 95 %⁴ pour les lésions LSIL. Cette sensibilité peu élevée doit être compensée par la répétition fréquente du test, ce qui entraîne des coûts considérables.

La cytologie en milieu liquide (CML)

Ici, le prélèvement cervical est effectué à l'aide d'une petite brosse et d'une spatule ou encore d'un balai cervical et est acheminé au laboratoire dans un milieu de transport liquide (figure 3). Un lavage permet d'éliminer la flore vaginale, les globules rouges ou blancs ainsi que le mucus. Les cellules concentrées sont étalées en couche mince sur une lame de verre. La sensibilité de cette méthode est légèrement améliorée, sa spécificité est équivalente et le taux de frottis insatisfaisants est fortement réduit. D'autres avantages sont liés à l'organisation des services en laboratoire (diminution du temps d'examen et possibilité d'y associer des systèmes automatisés pour faciliter la détection). Malgré un coût plus élevé, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) a conclu, en 2003, que la CML présentait un rapport coût-efficacité acceptable, dans la population générale, lorsque l'intervalle entre les tests était

a Probabilité que le test soit positif parmi les personnes qui ont la maladie recherchée.

b Probabilité que le test soit négatif parmi les personnes qui n'ont pas la maladie recherchée.

Lorsqu'une femme présente des signes et des symptômes évocateurs d'un cancer du col utérin, tels que des saignements postcoïtaux inexpliqués ou des anomalies bourgeonnantes ou suintantes du col utérin, la cytologie seule n'est pas fiable. Une colposcopie avec biopsie dirigée et curetage endocervical est alors de rigueur.

Repère

porté à trois ans⁶. Un autre avantage notable de la CML est de permettre l'utilisation du liquide résiduel pour détecter les VPH oncogènes, *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeæ*.

Le test de détection des VPH oncogènes

Il existe maintenant des tests de détection des acides nucléiques du VPH. Le test utilisé actuellement, le premier à être commercialisé, est le HYBRID CAPTURE 2TM qui se fait sur le liquide résiduel de la CML ou de façon isolée, avec une trousse spécifique. Un résultat positif indique la présence d'au moins un des 13 génotypes de VPH oncogène les plus fréquents. Un deuxième test pourrait être disponible sous peu.

Pour le moment, l'usage le plus répandu du test de détection du VPH porte sur le tri des lésions atypiques de signification indéterminée, mieux connues sous l'acronyme anglais ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*), qui sont associées à des lésions histologiques significatives (néoplasie intraépithéliale de degré 2 et 3) dans de 5 % à 17 % des cas. Dans le passé, deux options étaient possibles en présence de lésions de type ASC-US : diriger immédiatement la patiente pour une colposcopie, avec le risque de traiter de façon excessive un grand nombre de patientes, ou faire une deuxième cytologie de contrôle et en refaire une autre tous les quatre à six mois et ne faire passer une colposcopie qu'aux femmes présentant un résultat identique (ASC-US) ou qui indique une lésion plus avancée. Le test de détection du VPH ajoute une troisième option, qui est de ne diriger pour une colposcopie que les femmes dont le test est positif (environ la moitié) et qui sont plus susceptibles de présenter des lésions significatives ou de connaître une évolution vers de telles lésions. Les femmes dont le test viral est négatif seront soumises à un examen de contrôle par cytologie au bout de douze mois.

Aux États-Unis, où la majorité des cytologies se font déjà en milieu liquide, l'American Society for

Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)⁷ préfère l'usage du test de détection du VPH pour le tri des lésions ASC-US, car il évite d'avoir à faire un nouveau prélèvement. C'est ce qu'on appelle le dépistage en cascade ou *reflex testing*. Une méta-analyse publiée en 2004 est venue confirmer la supériorité du test de détection du VPH pour le tri des lésions ASC-US⁸. Dans le cas où l'on utilise la cytologie conventionnelle en premier, un nouveau prélèvement doit être effectué pour le test de détection du VPH.

La colposcopie

La colposcopie avec biopsie demeure l'outil clé pour le diagnostic et le suivi du cancer du col utérin. Elle est indiquée pour toute anomalie macroscopique du col utérin évoquant un cancer ainsi que pour toutes les anomalies cytologiques suivantes⁷ :

- une atypie des cellules pavimenteuses ne permettant pas d'exclure une lésion HSIL (acronyme anglais : ASC-H) ;
- une lésion ASC-US persistante à la cytologie de contrôle ou associée à un test de VPH positif ;
- toutes les lésions LSIL et HSIL ;
- toutes les atypies ou lésions d'origine glandulaire (AGC).

À noter que selon l'ASCCP, un organisme réunissant des experts provenant des États-Unis et de plusieurs autres pays, le test de détection du VPH n'est pas indiqué pour trier les lésions plus avancées, comme les lésions LSIL et HSIL, car la plupart des femmes touchées sont infectées par le VPH. Une colposcopie est recommandée d'emblée dans ces cas. L'approche peut varier chez les femmes qui sont enceintes ou immunodéficientes. Les jeunes femmes, en particulier les adolescentes, constituent un groupe où il peut être préférable de reporter toute intervention et de procéder simplement à des cytologies de contrôle au bout de six et de douze mois pour les lésions LSIL avant de les orienter pour une colposcopie, en raison du taux élevé de régression spontanée de ce type de lésions.

Pour le moment, l'usage le plus répandu du test de détection du VPH porte sur le tri des lésions atypiques de signification indéterminée, mieux connues sous l'acronyme anglais ASC-US.

Repère

Tableau**Synthèse des recommandations pour le dépistage du cancer du col utérin**

	GÉCSSP*	RPCCU†	USPSTF‡	1. ACOG§ 2. ACS
Année de publication	1994 1995 pour le dépistage du VPH	1998	Janvier 2003	1. Août 2003 2. Novembre 2002
Âge pour commencer le dépistage	Après le début de la vie sexuelle ou à 18 ans	Femmes actives sexuellement de 18 ans et plus	Dans les 3 ans suivant le début des relations sexuelles ou à 21 ans	1 et 2 : Dans les 3 ans suivant le début des relations sexuelles ou à 21 ans
Âge pour cesser le dépistage en présence de tests normaux	69 ans	69 ans	65 ans	1. Recommandation à individualiser 2. À 70 ans : offrir de cesser
Intervalle entre les tests	1 an × 2 Tous les trois ans par la suite si tests normaux	1 an × 2 Tous les trois ans par la suite si tests normaux et si programme organisé avec système de rappel	Au moins tous les trois ans	1 et 2. Avant 30 ans : aux ans (ou aux 2 ans selon 2, si cytologie en milieu liquide) Après 30 ans : aux 2-3 ans si tests antérieurs normaux
Dépistage en cas d'hystérectomie antérieure pour problème bénin	Non précisé	Non précisé	Non indiqué (D)	1 et 2. Non indiqué (offrir de cesser)
Particularités (femmes à risque élevé, immunodépression)	Réduire l'intervalle pour les femmes à risque élevé (relations sexuelles < 18 ans, partenaires sexuels multiples, tabagisme, niveau socio-économique faible)	Si infection par le VIH : 2 cytologies à 6 mois d'intervalle, puis annuellement	Non précisé	1 et 2. Fréquence à adapter si immunodépression (VIH, postgreffe) ou exposition au DES¶
Test de détection de VPH en dépistage	Exclusion dans le cadre d'un examen médical périodique (D)	Aucune indication dans le cadre d'un programme de dépistage cytologique ; sous évaluation pour la prise en charge des lésions ASC-US/LSIL	Preuves insuffisantes pour se prononcer pour ou contre (I)	1. Utilité prouvée dans le tri des lésions ASC-US 1 et 2. Peut être utilisé en combinaison avec la cytologie chez les femmes de 30 ans ou plus (approuvé par la FDA), tous les trois ans et plus. Le dépistage par cytologie seule demeure acceptable

* Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs ; † Réseau pour la prévention du cancer du col utérin, réunissant des organismes tels que Santé Canada, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et le Collège des médecins de famille du Canada ; ‡ US Preventive Services Task Force ; § American College of Obstetricians and Gynecologists ; || American Cancer Society ; ¶ Diéthylstilbestrol

L'avenir du dépistage

Le test de détection du VPH est amené à prendre

une place plus importante dans le dépistage du cancer du col utérin. En combinant ce test avec la cytologie

en milieu liquide, la sensibilité pour dépister les lésions HSIL atteint presque 100 %, avec une spécificité encore très élevée, si on le réserve aux femmes de trente ans et plus. La valeur prédictive négative est aussi de presque 100 %, c'est-à-dire que si les résultats du test de détection du VPH et de la cytologie sont négatifs, la femme a très peu de risques d'avoir un cancer du col utérin dans les années suivantes. Cette approche permettrait d'espacer les tests d'au moins trois ans, ou davantage, en toute sécurité⁹. Plusieurs essais pilotes sont en cours pour tester cette stratégie sur une large échelle et déterminer son rapport coût-efficacité. On étudie également la possibilité de faire le dépistage en commençant par le test du VPH seul, suivi de la cytologie en cas de résultats positifs seulement, encore une fois chez les femmes de trente ans ou plus.

Les recommandations de dépistage

L'évolution spectaculaire des connaissances survenue au cours des dernières années amène à repenser le dépistage. Autrefois, on croyait que le dépistage devait commencer le plus tôt possible après les premières relations sexuelles. On sait maintenant que les adolescentes et les jeunes femmes sont particulièrement sensibles aux infections par le VPH, mais il faut que l'infection soit persistante, c'est-à-dire qu'elle soit présente au moins deux fois, à au moins six mois d'intervalle, pour accroître le risque de cancer du col. Intervenir trop tôt augmente donc les coûts et les inconvénients pour les femmes, sans nécessairement procurer de bénéfices. En Europe, la plupart des programmes organisés de dépistage ciblent les femmes de 25 ans ou plus. Les intervalles entre les tests varient de trois à cinq ans¹⁰. Le dépistage annuel ainsi que le dépistage chez les adolescentes sont donc pratiquement exclusifs à l'Amérique du Nord.

Aux États-Unis, où les recommandations sur le dépistage ont été révisées dernièrement, l'âge pour entreprendre le dépistage a été revu à la hausse. Le

US Preventive Services Task Force (USPSTF) recommande de commencer dans les trois ans suivant le début des relations sexuelles ou vers 21 ans¹¹. Celles de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)¹² et de l'American Cancer Society (ACS)¹³ vont dans le même sens. Les intervalles entre les examens tendent aussi à s'allonger.

Le *tableau* résume les recommandations de ces organismes américains, en parallèle avec les recommandations canadiennes qui n'ont pas encore été actualisées et qui sont incluses à titre indicatif seulement^{14,15}. En présence de condylomes, aucun de ces organismes ne recommande d'augmenter la fréquence du dépistage. Selon l'âge ou l'évolution clinique, une colposcopie pourrait toutefois demeurer indiquée selon certains experts. Pour les femmes ayant subi une hystérectomie totale pour une raison autre qu'un cancer, les recommandations récentes tendent à les exclure de la population cible pour le dépistage.

Revenons au cas de Diane...

Diane a reçu un traitement par cryothérapie dans le passé pour ce qui semble avoir été une lésion LSIL et a subi des cytologies répétées presque chaque année depuis. Comme Diane a eu plusieurs cytologies normales depuis son traitement, un intervalle de trois ans entre ses cytologies est maintenant suffisant. Le passage à la cytologie en milieu liquide lui offre peu d'avantages.

Les trois rôles du médecin de première ligne pour améliorer le dépistage

En plus d'**encourager la participation** des femmes au dépistage, peu importe le type de cytologie utilisé, le médecin doit **porter attention à la qualité de l'échantillonnage** et **s'assurer du suivi adéquat** de toutes les femmes présentant des anomalies. D'ici quelques années, des vaccins pourront s'ajouter à la liste des moyens pour lutter contre le cancer du col utérin. À plus long terme, le cancer du col utérin

En plus d'encourager la participation des femmes au dépistage, peu importe le type de cytologie utilisé, le médecin doit porter attention à la qualité de l'échantillonnage et s'assurer du suivi adéquat de toutes les femmes présentant des anomalies.

Repère

semble être la première forme de cancer ayant un potentiel d'éradication. 

Date de réception : 14 janvier 2005

Date d'acceptation : 6 mai 2005

Mots-clés : dépistage du cancer du col utérin, test de Papanicolaou, virus du papillome humain (VPH), cytologie en milieu liquide, ASC-US

Bibliographie

1. Bosch FX, Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003 ; 31 : 3-13.
2. Shiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003 ; 31 : 14-9.
3. NCI Bethesda System 2001. Site internet : <http://bethesda2001.cancer.gov/terminology.html> (Page consultée le 1^{er} décembre 2004).
4. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA et coll. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2000 ; 132 : 810-9.
5. Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener HC. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 1999 ; 35 : 1763-70.
6. Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. Ottawa : Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment ; 2003. Technology report no 40.
7. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB and Wilkinson EJ pour la 2001 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Cytological Abnormalities. *JAMA* 2002 ; 287 : 2120-9. Les recommandations sont aussi accessibles en ligne au www.asccp.org (Page consultée le 23 novembre 2004).
8. Arbyn M, Buntin F, Van Ranst M et coll. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 280-93.
9. Franco EL. Chapter 13: Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003 ; 31 : 89-96.
10. Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F et coll. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 935-41.

Summary

Cervical cancer: how to screen less and better at the same time! In Canada, cervical cancer incidence has been reduced by at least 70% since cytology screening was implemented. Although genital HPV infection is extremely common, particularly among young women, only a fraction of them will progress to a chronic infection and again, only a fraction of them will progress to cancer, a process that may span over decades. Cervical cancer precursors can be detected by conventional cytology or by liquid-based cytology (LBC). LBC is slightly more sensitive and reduces the risk of unsatisfactory smears, but at a higher cost. Detection of oncogenic HPV can be useful in triaging women with atypical squamous cells of unknown significance (ASC-US) who need to be referred for colposcopy if found HPV positive, while those found HPV negative can be rescreened by cytology after 12 months. Colposcopy referral should be offered to women with other more advanced lesions. Primary care providers may contribute to improve cervical cancer screening by verifying the screening status of their patients and offering screening to eligible women, by submitting a good specimen for analysis and by assuring proper care to women in case of an abnormal result. Guidelines for screening are evolving rapidly towards a later age to begin screening and longer screening intervals. Ongoing studies involve the use of HPV testing for primary screening and vaccination against HPV.

Keywords: cervical cancer screening, Pap test, human papillomavirus (HPV), liquid-based cytology, ASC-US

11. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer. Janvier 2003. Site Internet : www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfscerv.htm (Page consultée le 23 novembre 2004).
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical cytology screening. ACOG Practice Bulletin No. 45. *Obstet Gynecol* 2003 ; 102 : 417-27.
13. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB et coll. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002 ; 52 (6) : 342-62.
14. Morrison BJ. Dépistage du cancer du col utérin. Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. 1994. Site Internet : www.hc-sc.gc.ca/hppb/soinsdesante/pdf/soins98/s10c73f.pdf (Page consultée le 1^{er} décembre 2004).
15. Réseau de prévention du cancer du col utérin, Groupe de travail sur la gestion de la qualité. *Lignes directrices pour les programmes de dépistage du cancer du col utérin au Canada*. Ottawa : Santé Canada et la Société des gynécologues oncologues du Canada ; 1998.



PROGRAMME
D'AIDE
AUX MÉDECINS
DU QUÉBEC

Un programme d'aide aux médecins du Québec depuis 1990.

Médecins - Résidents(es) - Étudiants(es) - Famille immédiate

« L'entraide entre médecins! »

Programme d'aide aux médecins du Québec (PAMQ)

Tél. : (514) 397-0888 • 1 800 387-4166

Courriel : info@pamq.org

www.pamq.org

En toute confidentialité