

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

Troisième partie  
**Recommandations  
pour la pratique clinique**



*31<sup>ES</sup> JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2007*

## TABLE DES MATIÈRES

Modalités de surveillance fœtale pendant le travail .....	371
CNGOF	
J.-P. SCHAAL (Grenoble)	
Prévention du cancer du col de l'utérus .....	391
CNGOF	
J.-C. BOULANGER (Amiens)	
Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21.....	407
HAS	
Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées .....	425
HAS	



# **Recommandations pour la pratique clinique**

## **Prévention du cancer du col de l'utérus**

Élaborées par le Collège National  
des Gynécologues et Obstétriciens Français  
Publiées le 12 décembre 2007

***Promoteur :***

CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) - 184 rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris

***Comité d'organisation :***

C. BERGERON, (anatomie et cytologie pathologiques humaines, Cergy-Pontoise) et J.-C. BOULANGER, (gynécologue obstétricien, Amiens), présidents, J. LEVÊQUE, (gynécologue obstétricien, Rennes), coordonnateur

***Experts du groupe de travail :***

J.-L. BRUN (gynécologue obstétricien, Bordeaux), R. DACHEZ (anatomie et cytologie pathologiques humaines, Paris), P. MATHEVET (gynécologue obstétricien, Lyon), J.-L. MERGUI (gynécologue obstétricien, Paris), D. RIETHMULLER (gynécologue obstétricien, Besançon), R. ROUZIER (gynécologue obstétricien, Paris), L. SELLERET (gynécologue obstétricien, Lyon)

**Lecteurs :**

G. AGIUS (biologiste médical, CHU de Poitiers), J.-P. BILHAUT (gynécologue et obstétricien secteur privé, Caen), P. BIREMBAUT (anatomie et cytologie pathologiques humaines, CHU de Reims), H. BORNE (gynécologue médicale secteur privé, Paris), L. BOUBLI (gynécologue obstétricien, CHU de Marseille), M. BOULOGNE (gynécologue accoucheur, CH de Dunkerque), G. BOUTET (gynécologue médical secteur privé, La Rochelle), D. CASTAIGNE (chirurgie gynécologique secteur public, Villejuif), J.-M. CLASSE (gynécologue obstétricien secteur public, Saint Herblain), B. COCHAND-PRIOU (anatomie et cytopathologie pathologiques, CHU de Paris), F. COLASSON (gynécologue accoucheur, CH de Brive), P. DE REILHAC (gynécologue médicale secteur privé, Nantes), M.-C. DULUCQ (gynécologue médicale secteur privé, Pessac), J. GONDROY (gynécologue obstétricien, CHU d'Amiens), B. HUYNH (gynécologue obstétricien secteur privé, Paris), R. KUTNAHORSKY (gynécologue obstétricien, CH de Colmar), S. LABBÉ (anatomie et cytologie pathologiques humaines, La Rochelle), F. LÉCURU (gynécologue obstétricien, CHU de Paris), P. MERVIEL (gynécologue obstétricien, CHU d'Amiens), F. MOUSTEQU (gynécologue médicale secteur privé, Cagnes-sur-mer), J.-D. POVEDA (biologiste médical secteur privé, Saint Ouen l'Aumône), D. QUERLEU (chirurgien cancérologue secteur public, Toulouse), H. SANCHO-GARNIER (épidémiologiste secteur public, Montpellier), P. TRANBALOC (anatomopathologiste secteur privé, Paris)

Rappel. Tableau des niveaux de preuve et du grade des recommandations selon la Haute autorité de santé (HAS), par ordre de force décroissante. (2006)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<b>Niveau 1 (NP1)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li> <li>• Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li> <li>• Analyse de décision basée sur des études bien menées</li> </ul>	Preuve scientifique établie <b>A</b>
<b>Niveau 2 (NP2)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li> <li>• Études comparatives non randomisées bien menées</li> <li>• Études de cohorte</li> </ul>	Présomption scientifique <b>B</b>
<b>Niveau 3 (NP3)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Études cas-témoins</li> </ul> <b>Niveau 4 (NP4)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Études comparatives comportant des biais importants</li> <li>• Études rétrospectives</li> <li>• Séries de cas</li> </ul>	Faible niveau de preuve <b>C</b>
<p>Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'HAS.            En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un <b>ACCORD PROFESSIONNEL</b>.</p>	



## RECOMMANDATIONS POUR LA PRÉVENTION DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

### État des lieux

Le cancer du col utérin se prête idéalement au dépistage puisque l'on dispose d'un outil simple et éprouvé, le frottis, et que son histoire naturelle est longue : en le dépistant, on va mettre en évidence non seulement des cancers infra cliniques, mais nombre de lésions précancéreuses ; en les traitant, on fait la prévention secondaire du cancer invasif au point qu'on a pu dire qu'il allait disparaître. S'il a diminué en France de façon considérable en 25 ans, son incidence passant de 22/100 000 en 1975 à 8/100 000 en 2000, les chiffres stagnent ces dernières années.

L'arrivée sur le marché de vaccins anti-papillomavirus humains (HPV) devrait permettre de faire un nouveau grand pas dans la prévention. Ces vaccins protègent contre les lésions dues à HPV 16 et 18 certes les plus fréquentes, mais il existe une quinzaine d'HPV potentiellement oncogènes, et toutes les adolescentes ne seront pas vaccinées avant les premiers contacts sexuels. C'est dire que le dépistage doit être poursuivi en synergie avec la vaccination.

Le cancer invasif persiste pour plusieurs raisons illustrées par une étude nationale portant sur 524 cas de cancers invasifs observés en 2006 (soit 15 % des cancers observés annuellement en France) :

- absence de dépistage : 24 % des patientes n'avaient jamais eu de frottis
- recommandations non suivies : 43 % avaient des frottis irréguliers avec un intervalle toujours supérieur à 3 ans
- limites de l'outil de dépistage : 27 % avaient un frottis rendu normal dans les 3 ans précédant le diagnostic
- manque d'organisation du dépistage : 3 % n'avaient pas été revues après un frottis anormal
- suivi insuffisant des états précancéreux traités : 3 % présentaient un cancer invasif malgré le traitement d'un CIN.

Il est clair que nombre de ces explications pourraient être réduites et nous avons choisi dans ces recommandations pour la prévention du cancer du col d'aborder 6 sujets :

1. Le dépistage car l'absence de frottis (24 %), les frottis trop espacés (43 %) et les frottis faux-négatifs (27 %) représentent plus de 9 cancers sur 10 observés.

2. La vaccination car la qualité des premiers résultats permet d'escompter un énorme progrès.
3. La surveillance après traitement des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) de haut grade car, si les cancers après traitement d'un CIN sont peu nombreux (3,1 %), il n'est pas admissible de faire un cancer invasif alors que la prise en charge avait été parfaite jusque-là.
4. La prise en charge des CIN pendant la grossesse, problème difficile auquel on devrait être plus souvent confronté car la pratique du frottis au premier examen prénatal doit être privilégiée.
5. La prise en charge des CIN1 qui doit être régulée.
6. Le point sur la protéine p16<sup>INK4a</sup> qui est de plus en plus souvent utilisée et que les cliniciens connaissent mal.

### **1. Le dépistage**

C'est le point fondamental et les résultats de l'enquête nationale indiquent que 67 % des patientes n'avaient jamais été dépistées ou à un rythme inadéquat. Il faut donc, à la fois organiser le dépistage, et pallier au manque de sensibilité du frottis.

#### **1.1. Organiser le dépistage**

En France, le dépistage par prescription individuelle encore appelé « opportuniste » touche 55 à 60 % de la population féminine. La seule façon d'étendre la couverture est d'organiser un dépistage de masse (NP1). Depuis 25 ans, les groupes techniques se succèdent au ministère, réfléchissent, élaborent un cahier des charges qui, en l'absence de réelle volonté politique, ne semble pas près d'aboutir. Cela pourrait pourtant permettre d'atteindre les femmes qui ne sont pas dépistées et de rappeler à une fréquentation régulière celles qui le sont de façon très insuffisante. L'organisation du dépistage permet d'atteindre toute la population-cible et l'évolution de la mortalité de ce cancer est exactement corrélée à la couverture (NP2). Qui plus est, à couverture égale, il donnerait de meilleurs résultats en termes de coût-efficacité que le dépistage opportuniste : c'est ce qui a permis à la Finlande d'atteindre avec un frottis effectué tous les 5 ans chez 93 % des femmes entre 30 et 60 ans une incidence de 4,3/100 000 et une mortalité de 1,8/100 000.

#### **1.2. Corriger le manque de sensibilité du frottis**

La qualité du prélèvement est aussi essentielle que la qualité de lecture : le compte rendu de l'examen (expression des résultats et

interprétabilité du frottis) doit suivre la terminologie de BETHESDA 2001 : à ce titre, l'instauration d'un contrôle de qualité est indispensable. La cytologie en milieu liquide réduit le nombre de frottis ininterprétables mais le gain en sensibilité n'est pas significatif (NP1).

L'introduction du test HPV en dépistage primaire représente une voie d'avenir. Le test HPV est validé comme une des alternatives pour la prise en charge des anomalies cytologiques mineures (ASC-US) par l'ANAES depuis 2002. Son efficacité est en cours d'évaluation pour le dépistage primaire. Des études randomisées en cours en Europe, au Canada et en Asie utilisent le test viral dans le bras expérimental et la cytologie au seuil de détection ASC-US dans le groupe contrôle pour diagnostiquer un CIN 2+. Les résultats publiés montrent dans la cohorte à l'issue de la première vague de dépistage que :

- le test HPV est significativement plus sensible et moins spécifique que la cytologie (NP1)
- la combinaison du test HPV et de la cytologie en dépistage primaire améliore de manière marginale la sensibilité du test HPV seul mais augmente considérablement le coût (NP1)
- la spécificité du test HPV seul peut être améliorée en utilisant un triage des cas positifs par un examen cytologique (NP1) et/ou en faisant varier le seuil de détection de la virologie (NP1).

Le suivi à 3 et 5 ans de deux de ces études randomisées montre une diminution du nombre de CIN 2+ chez les femmes avec un test HPV négatif au départ par rapport à celles avec un frottis normal au départ. Cette diminution du nombre de CIN 2+ dans le bras HPV négatif au départ permet de confirmer une meilleure valeur prédictive négative du test HPV par rapport à la cytologie et la possibilité d'espacer le test de dépistage sans risque (NP2). Un intervalle plus long entre les tests de dépistage est un avantage majeur en termes de coût mais aussi d'anxiété et offre l'opportunité d'augmenter le taux de couverture (NP3).

*En conclusion,*

- L'amélioration de la prévention du cancer du col de l'utérus nécessite l'organisation du dépistage et l'évaluation de l'apport de nouveaux tests de dépistage (grade A).
- Le test HPV plus sensible mais moins spécifique que la cytologie n'est recommandé pour l'instant en dépistage primaire que dans des études pilotes bien contrôlées (grade A) : sans un contrôle strict de l'intervalle de dépistage et du suivi des femmes HPV +, le test HPV en dépistage primaire pourrait conduire à des traitements inutiles.

- Les auto-prélèvements ont fait la preuve de leur efficacité (NP1) et sont une voie à évaluer chez les femmes non-répondeuses au dépistage organisé (grade A).
- Le test de dépistage à proposer aux femmes vaccinées qui auront l'âge d'être dépistées dans quelques années est une priorité à évaluer dans la perspective d'une diminution des frottis anormaux dans cette population (grade A).

## **2. La vaccination anti-HPV**

Le cancer du col utérin est lié à une infection virale persistante par un HPV à haut risque. Une quinzaine de génotypes ont été individualisés dont les HPV 16 et 18 à eux seuls responsables de plus de 70 % de ces cancers et 50 % des CIN 2/3. Les vaccins prophylactiques reposent sur la découverte des propriétés d'auto-assemblage de la protéine majeure de capsid (L1) des virus HPV : les pseudo-particules virales (Virus Like Particles ne contenant pas d'ADN viral) produites après transfection du gène L1 dans des cellules d'insecte ou de levures sont extrêmement immunogènes (immunité spécifique du génotype, avec production d'anticorps plus de 10 fois supérieure à l'immunité naturelle) et dépourvues de risques infectieux ou oncogènes. Deux vaccins ont fait l'objet de développement clinique :

- le Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD, West Point PA, USA) : vaccin tétravalent dirigé contre les types 16, 18, 6 et 11 (ces deux derniers étant responsables de 90 % des condylomes acuminés, et d'environ 20 % des CIN1)
- le Cervarix® (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgique) : vaccin bivalent contre les types 16 et 18 utilisant un adjuvant (ASO4) susceptible de stabiliser les VLP et d'induire un taux d'anticorps avec de plus faibles quantités d'antigènes.

### *2.1. Les essais cliniques*

Ces essais randomisés en double aveugle contre placebo ou contrôle ont été conduits chez des patientes « naïves » vis-à-vis des HPV 16 et 18 (sujets n'ayant jamais rencontré les virus avec une sérologie et une recherche virale par PCR négatives) et chez des patientes exposées aux virus. Ils permettent de conclure :

- à une efficacité proche de 100 % des vaccins en termes de protection chez les patientes naïves vis-à-vis des lésions précancéreuses cervicales (épithéliales et glandulaires) et vulvaires liées à HPV 16 et 18 et vis-à-vis des condylomes acuminés liés à HPV 6 et 11 pour le vaccin quadrivalent (NP1)

- à la nécessité du renforcement des politiques de dépistage : la protection en intention de traiter vis-à-vis des lésions cervicales tous types d'HPV confondus (c'est-à-dire incluant les autres types d'HPV à haut risque que les HPV 16 et 18) n'est que de 27 % chez des patientes naïves et de 18 % chez toutes les patientes (incluant celles déjà infectées) (NP1)
- à une possible efficacité chez les patientes anciennes infectées guéries (sérologie positive et PCR négative) sous réserve que cela soit confirmé sur un plus grand nombre de cas (NP3)
- à l'absence d'efficacité chez les femmes préalablement infectées : protection partielle des infectées récentes et nulle des infectées persistantes, chez qui la vaccination ne modifie pas la clairance virale des HPV 16 et 18 et des autres HPV par rapport au groupe contrôle (NP1).

Ces études montrent la bonne tolérance des vaccins avec moins de 1 % d'effets indésirables sévères. En revanche, des réactions locales au site d'injection sont rapportées dans plus de 90 % des cas et des effets systémiques à titre de syndrome pseudo-grippal dans 40 à 60 % des cas (NP1). Lors de ces essais, des grossesses non prévues sont survenues sans qu'aient été notés d'effets délétères du vaccin tant chez la mère que chez l'enfant (NP1) : en cas de grossesse survenant chez une femme en cours de vaccination, il n'existe aucune indication à interrompre la grossesse, il convient de différer en *post-partum* la ou les injections non encore réalisées et de faire une déclaration de pharmacovigilance (NP4).

## 2.2. Les recommandations françaises

Le comité technique des vaccinations et le conseil supérieur d'hygiène publique de France se sont basés sur l'analyse de ces essais pour recommander :

- la vaccination des jeunes filles de 14 ans afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque d'infection HPV
- et des jeunes filles et femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle
- le maintien du dépistage cytologique et de l'information vis-à-vis de la contraception et des infections sexuellement transmissibles.

Ces recommandations ont abouti au remboursement à 65 % par la sécurité sociale du vaccin Gardasil® et probablement à celui du vaccin Cervarix® dans quelques mois. Toutes les recommandations publiées jusqu'alors proposent de vacciner en priorité les adolescentes avant les premiers rapports sexuels. Par contre, les recommandations

de la vaccination « de rattrapage » varient selon les pays : les Autorisations de Mise sur le Marché sont étendues aux tranches d'âge 9-26 ans pour le Gardasil<sup>®</sup>, et 10-25 ans pour le Cervarix<sup>®</sup>, quelle que soit l'ancienneté de la vie sexuelle, étant donné le faible risque (0,5 %) de co-infection par HPV 16 et HPV 18 à un moment donné (NP2).

### 2.3. *Les points en suspens*

Des interrogations persistent, qui ne seront levées que par la poursuite des essais en cours ou l'initiation de nouveaux essais portant sur des cas particuliers et sur des évaluations économiques, touchant :

- au bénéfice individuel qu'il y aurait à vacciner des femmes susceptibles d'avoir été infectées
- à la durée d'efficacité de la vaccination
- à sa tolérance à très long terme à l'échelle d'une population (essais de phase IV)
- à la vaccination des garçons dont l'impact semble modeste vis-à-vis du cancer du col mais participerait à la diminution du risque de contamination féminine. L'impact pourrait être conséquent en prévention primaire d'autres cancers HPV induits tels que les cancers anaux, ORL, péniens et des condylomes acuminés pour le Gardasil<sup>®</sup>
- à la vaccination de patients immuno-déprimés particulièrement exposés aux infections HPV (par exemple avant des programmes de greffe, chez les patientes HIV+)
- à la diffusion de la vaccination dans les pays en voie de développement où se concentrent 80 % des cancers du col, et où le dépistage cytologique et les traitements sont peu présents.

### *En conclusion,*

- Les vaccins contre les HPV 16 et 18 ont prouvé leur efficacité vis-à-vis des lésions induites par ces virus et de l'infection persistante chez les patientes naïves avec une bonne tolérance (grade A).
- Cependant, le vaccin n'est pas thérapeutique chez les porteuses ou ayant déjà des lésions associées aux virus 16 et 18 (grade A).
- Ceci souligne la nécessité de se conformer aux recommandations vaccinales françaises actuelles et de développer le dépistage des lésions cervicales dans le cadre d'une politique de prévention globale primaire vaccinale et secondaire par un dépistage organisé (grade A).

### 3. La surveillance après traitement des CIN de haut grade

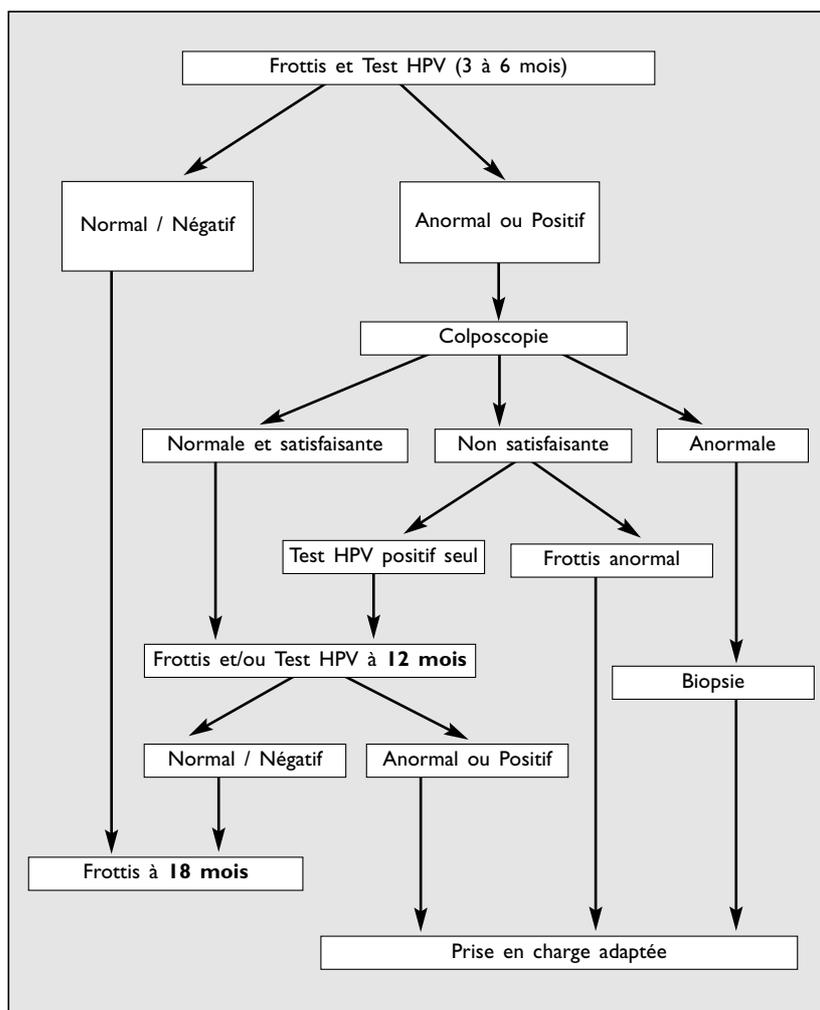
Après un traitement d'un CIN de haut grade que ce soit un traitement destructeur ou une exérèse, il peut y avoir des lésions résiduelles et des récives. Nous les envisagerons conjointement. Il peut s'agir de cancers invasifs : c'est une éventualité rare mais elle justifie une surveillance attentive car le risque relatif est augmenté : 2,5 variant avec l'âge, 1,9 chez les femmes jeunes, 6,2 après 50 ans (NP 2). Il s'agit beaucoup plus souvent de lésions intra-épithéliales. Les facteurs favorisants sont bien connus : statut des marges de section, âge, post-ménopause, caractéristiques de la lésion traitée (sévérité histologique, siège endocervical, lésion étendue), auxquels il faut ajouter la persistance d'une infection à HPV (NP 2). Les recommandations de l'ANAES dans « Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002 » étaient : FCV + colposcopie entre 3 et 6 mois, si normal répétition après 6 à 12 mois puis frottis annuel, si anormal : nouveau traitement selon la sévérité histologique. Ces recommandations insistaient sur la sensibilité imparfaite des méthodes de surveillance : cytologie-colposcopie et le risque d'abandon qui augmente avec la durée. Elles ne faisaient pas de place à l'HPV en 2002. Avec le recul, faut-il modifier les recommandations ?

Une méta-analyse récente de 16 études a rapporté une sensibilité du test HPV variant de 91 à 98 % avec une spécificité située entre 44 % et 100 % (NP 2). La détection d'HPV après le traitement pour la prédiction des récives/récurrences était significativement plus sensible que la cytologie et avait une spécificité non significativement plus basse (NP 1). Bien entendu, la diminution de l'incidence ou de la mortalité du cancer invasif chez les femmes dépistées avec le test HPV n'a pas été démontrée.

#### *En conclusion,*

- La conduite à tenir après traitement des CIN2+ (quelles qu'en soient les modalités) devrait désormais inclure la pratique conjointe d'un contrôle cytologique et virologique (test HPV) comme schématisée dans la figure 1 (accord d'experts).
- Quand la conisation est non *in sano*, la réalisation de recoupe immédiate sauf en cas d'adénocarcinome *in situ* ou de cancer micro-invasif n'est pas recommandée (grade B).
- Quand le CIN a été traité par hystérectomie, ce qui peut se justifier en cas de pathologie utérine associée, la surveillance doit être aussi attentive en raison des récives vaginales toujours possibles (grade A).

Figure 1 : conduite à tenir après traitement d'un CIN2+



#### 4. Dépistage et grossesse

Les lésions précancéreuses du col utérin sont observées majoritairement chez les patientes de 30 à 35 ans, soit dans la tranche d'âge de survenue maximum des grossesses : l'association est donc fréquente (1 % des grossesses), et il faut profiter des consultations prénatales, pratiquées chez toutes les femmes de tous les milieux, pour effectuer des

frottis, s'ils ont été réalisés il y a plus de 2 ans (NP2). L'efficacité intrinsèque du test est comparable à celle observée en dehors de la grossesse (concordance cyto-histologique de 58 à 86 %) (NP4).

Toute cytologie anormale lors de la grossesse requiert une évaluation colposcopique et biopsique (NP1). La colposcopie, d'exécution plus facile au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, a pour objectif majeur d'écarter une lésion infiltrante : la biopsie n'est pas contre-indiquée, est au contraire conseillée en raison de la tendance à la sur-évaluation des anomalies par l'examen colposcopique seul, et le couple colposcopie-biopsie donne des taux de concordance avec l'histologie finale élevés (de 43 à 95 %) au prix de complications hémorragiques rares et contrôlables (NP3).

La conduite à tenir repose sur le diagnostic histologique : en l'absence d'invasion, l'abstention est la règle, la patiente sera ré-évaluée au 6<sup>e</sup> mois de grossesse, l'accouchement par les voies naturelles sera possible et l'on proposera une nouvelle évaluation colposcopique entre 6 semaines et 3 mois du *post-partum* pour décider d'un traitement éventuel (NP3). À l'inverse, si un doute sur une invasion persiste après une consultation spécialisée, la conisation diagnostique à l'anse diathermique est recommandée : celle-ci comporte des risques hémorragiques (imposant cerclage hémostatique et éventuel tamponnement), infectieux (majoration du risque de rupture prématurée des membranes) et mécaniques en particulier à partir du 2<sup>e</sup> trimestre. La découverte d'un cancer micro-invasif de stade IA2 sur la pièce de conisation imposerait un bilan d'extension ganglionnaire et locale (cœlio-curage pelvien et IRM) qui sera à la base des choix thérapeutiques (NP4).

*En conclusion,*

- Il faut effectuer des frottis lors des consultations prénatales (grade A).
- Toute anomalie conduisant à la colposcopie-biopsie permet de diagnostiquer des états pré-cancéreux dont le traitement sera différé en *post-partum* (grade B).

**5. La prise en charge des CIN 1**

Nous n'envisagerons que les CIN1 affirmés par la biopsie et non les frottis évocateurs de CIN1 qu'il faut, pour respecter les recommandations de l'ANAES, appeler lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ou LSIL. En effet ceux-ci correspondent non rarement à des lésions CIN2+, les chiffres variant dans la littérature de 15 à 30 %, voire exceptionnellement à un cancer invasif.

C'est un sujet qu'il est important d'aborder car il y a indubitablement en France un sur-traitement de ces lésions. En effet, il a été estimé qu'en 2004, les CIN1 traités ont entraîné 6 637 hospitalisations dont 3 693 conisations et 139 hystérectomies. Les coûts engendrés sont d'environ 9 000 000 € ; de plus de nombreuses publications insistent actuellement sur le retentissement obstétrical des conisations.

#### *5.1. Les CIN1 sont traités pour deux raisons*

Pour ne pas méconnaître une lésion plus sévère située dans l'endocol toujours possible si la jonction n'est pas visible. C'est ce que conseillait l'ANAES dans « Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002 ». La littérature apporte des éléments qui pourraient modifier cette recommandation : la conisation lorsque le frottis initial est LSIL ou ASC-US est de peu d'intérêt et n'est indiquée que si le frottis est ASC-H ou HSIL (NP3).

Pour leur risque d'aggravation : or, la signification des CIN1 semble avoir été très largement surestimée. Leur régression spontanée est fréquente et leur évolution vers le cancer invasif demeure rare : plusieurs travaux récents montrent que le risque d'évolution vers un CIN2+ varie de 2 à 12 % mais vers un cancer invasif de 0,15 à 0,26 % (NP 3).

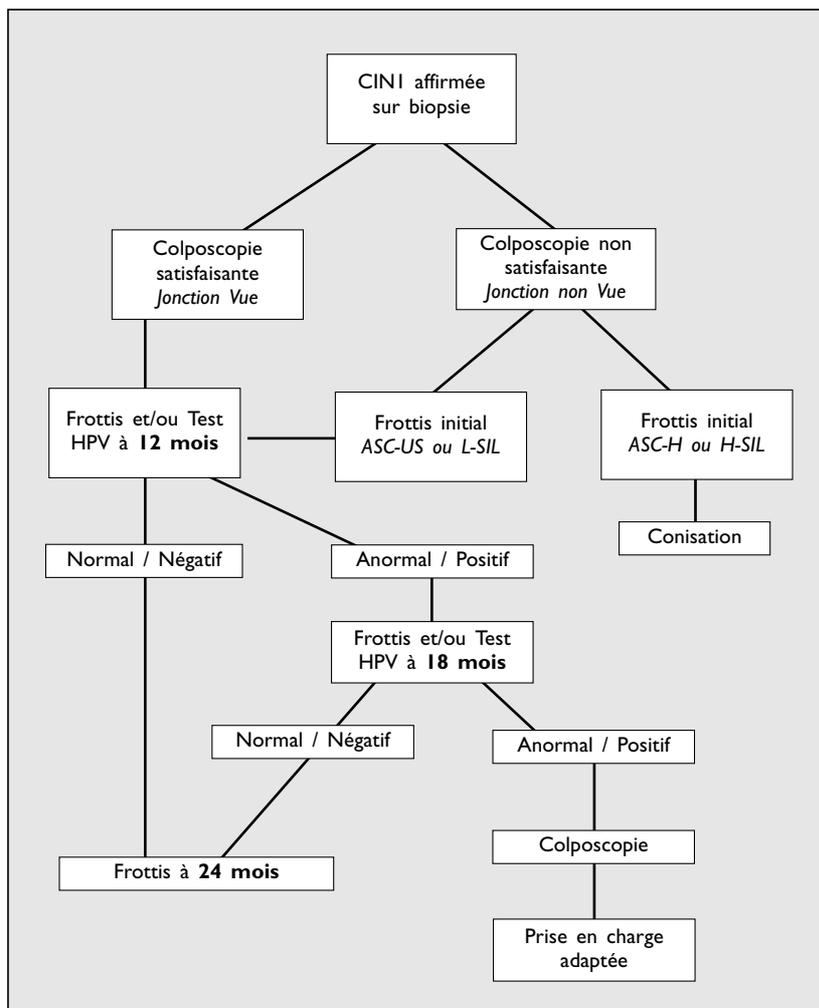
#### *5.2. Peut-on identifier les CIN1 à risque d'aggravation ?*

Le recours au test viral est de peu d'intérêt car 83 % des patientes jeunes avec un LSIL sont HPV+ (NP2). Il pourrait être plus intéressant au-delà de 35 ans. Par contre, le génotypage qui n'est pas encore disponible en routine serait intéressant : l'HPV-16 confère un risque cumulatif de CIN2+ de 50,6 % dans les 2 ans ; pour les autres types d'HPV, le risque de CIN2+ varie de 4,7 % (pour HPV-59) à 29,5 % (pour HPV-31).

#### *En conclusion,*

- Le traitement n'est indiqué qu'en cas de persistance de frottis anormal voire de test HPV +, d'au moins 18 mois (grade B).
- Lorsque la jonction est visible, on préférera la vaporisation laser dont le retentissement obstétrical est moindre (grade A).
- La conisation est seule envisageable en cas de jonction non entièrement visible (grade B) (figure 2).

Figure 2 : prise en charge des CIN I



### 6. La protéine p16<sup>INK4a</sup> en pratique

La protéine p16<sup>INK4a</sup> est induite dans les cellules basales de l'épithélium malpighien du col utérin par l'expression des oncogènes viraux E6 et E7 au cours d'une infection à HPV à haut risque. Cette sur expression est attribuée à une interférence entre l'expression de l'oncogène viral E7 qui s'associe au produit du gène pRb. La p16<sup>INK4a</sup>

est présente dans presque tous les cancers du col utérin et dans les CIN2 et les CIN 3 avec une expression diffuse sur toute la hauteur de l'épithélium malpighien.

#### 6.1. *L'utilisation de la p16<sup>INK4a</sup> sur une biopsie du col*

La détection de la p16<sup>INK4a</sup> permet d'améliorer la reproductibilité et la fiabilité du diagnostic histologique de CIN2 et de CIN3 sur des biopsies de col (NP3). C'est donc un outil complémentaire à l'analyse morphologique pour les cas difficiles à interpréter.

La p16<sup>INK4a</sup> n'est exprimée que dans la moitié des CIN1 et l'expression est limitée aux couches basales de l'épithélium malpighien. Le marquage par la protéine p16<sup>INK4a</sup> dans un CIN1 serait associé à un risque plus important de persistance ou de progression vers un CIN2/3 (NP4). D'autres études complémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

#### 6.2. *L'utilisation de la p16<sup>INK4a</sup> en cytologie*

Des études ont évalué le marquage de la p16<sup>INK4a</sup> sur des frottis diagnostiqués ASC-US ou LSIL pour prédire un CIN2+. Le marquage de la protéine p16<sup>INK4a</sup> permet de détecter des cellules basales anormales mais aussi quelques cellules métaplasiques normales. Si l'analyse qualitative du marquage de la protéine p16<sup>INK4a</sup> se révèle reproductible sur des grandes séries de frottis avec un diagnostic d'ASC-US et de LSIL, elle permettrait de réduire le nombre de patientes nécessitant une colposcopie et un suivi à long terme.

À plus long terme, cette approche pourrait être évaluée dans le dépistage primaire cytologique. L'automatisation permettrait de trier les frottis marqués par la protéine p16<sup>INK4a</sup>. Elle diminuerait le nombre de frottis à lire et faciliterait la localisation des cellules marquées à interpréter. Cela permettrait d'améliorer la rapidité, la reproductibilité et le coût du dépistage du col utérin.

#### *En conclusion,*

- La détection immuno-histo-chimique de la protéine p16<sup>INK4a</sup> est un outil intéressant dans le diagnostic des CIN (grade B).
- L'intérêt pronostique dans les CIN1 demande à être confirmé (grade C).
- L'utilisation de la protéine p16<sup>INK4a</sup> en cytologie est en cours d'évaluation.

## CONCLUSION

Le cancer du col utérin, quoi qu'on ait pu en dire, ne disparaîtra jamais totalement mais le respect de ces différentes recommandations doit permettre une nouvelle diminution significative de son incidence et une prise en charge plus optimale de ses précurseurs.

