

Avis d'experts No 50

Remplace l'avis d'experts Nr 40 PAP-frottis cytologique de 2012

Commission Assurance Qualité
Président Prof. Dr Daniel Surbek

Recommandations pour la prévention du cancer du col de l'utérus

Brigitte Frey Tirri, Patrick Petignat, Martine Jaccot-Guillarmod, Michael D. Mueller, Mathias Fehr, André B. Kind

Les modifications se basent sur les nouvelles connaissances scientifiques publiées après la création de l'avis d'experts en 2012 et incluent la situation spécifique de la Suisse.

Résumé des recommandations:

Niveau
de
preuve

- **Dépistage tous les 3ans de 21 à 70 ans**
 - **dépistage cytologique tous les 3 ans de 21 à 29 ans**
 - **dépistage cytologique ou HPV de première intention tous les 3 ans de 30 à 70 ans.**
Attention: à l'heure actuelle le test HPV de première intention n'est pas encore couvert par l'assurance de base. Par conséquent nous recommandons le dépistage cytologique jusqu'à ce que la prise en charge des coûts soit réglée légalement.
- **Si le dépistage HPV de première intention révèle un type d'HPV à haut risque, une cytologie du col est réalisée. Les résultats de celle-ci détermineront la suite de la procédure (voir algorithmes annexe 1).**
- **Le médecin ayant réalisé le test est responsable du suivi et de la procédure à suivre.**
- **Fin du dépistage à 70 ans en cas d'anamnèse normale et de résultat de dépistage sans particularité**
- **Seuls des tests validés peuvent être utilisés dans le cadre du dépistage HPV. Le nom du test doit être mentionné avec le résultat.**

En annexe à cet avis d'experts se trouvent des algorithmes pour les examens complémentaires en cas de résultats suspects (document à part).

Contexte et mise en place du dépistage du cancer du col de l'utérus en Suisse

Aucune autre maladie cancéreuse ne peut être prévenue de manière aussi efficace par un examen préventif que le cancer du col de l'utérus. L'introduction du dépistage cytologique du col et le traitement des dysplasies de haut grade ont permis un recul important de l'incidence, de la morbidité et de la mortalité du cancer du col. Ce dépistage a été introduit en Suisse à la fin des années 60 par les gynécologues et les médecins de famille. Depuis lors on a observé une réduction de l'incidence de >60%.

En Suisse, l'incidence du cancer du col de l'utérus est l'une des plus faibles au monde (4.0/100,000).

En Suisse le dépistage est opportuniste, c'est-à-dire que les femmes doivent prendre rendez-vous elles-mêmes chez leur médecin, qui se charge de la réalisation correcte du dépistage et de la prise de mesures adéquates en cas de résultat suspect.

À l'inverse, de nombreux pays conduisent des programmes de dépistage organisés, au sein desquels les autorités invitent les femmes à consulter leur médecin pour un contrôle, et les résultats suspects font l'objet d'un suivi basé sur la qualité. La gestion centrale des données permet une évaluation statistique.

Dans la Suisse fédéraliste il est difficile d'obtenir des données fiables relatives à l'incidence et à la prévalence des dysplasies. Les seules données disponibles proviennent d'études d'observation de l'Office fédéral de la santé publique et de l'Institut national pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer. Ces données révèlent qu'environ 30% des femmes éligibles ne participent jamais à la prévention du cancer du col de l'utérus, que les femmes à faible niveau d'instruction et les femmes vivant à la campagne présentent un

risque accru de cancer du col utérin, mais également que 50% de toutes les femmes atteintes d'un cancer du col présentaient un résultat de dépistage normal durant les 3 à 5 dernières années.

Pour toute mesure de dépistage, les avantages et les désavantages doivent être évalués. Au souhait d'obtenir un taux de détection aussi élevé que possible pour une méthode s'opposent les inconvénients potentiels. Les désavantages du dépistage sont la tension psychologique, un traitement inutile de lésions précancéreuses, des complications consécutives à un traitement de la dysplasie pour les grossesses ultérieures et les coûts entraînés pour le système de santé.

Début du dépistage à 21 ans

La plupart des pays dotés d'un programme de dépistage organisé prévoient son instauration à l'âge de 25 ans.

Pour les femmes de moins de 21 ans, le dépistage du cancer du col n'est pas indiqué, indépendamment du début de l'activité sexuelle ou d'autres facteurs de risque. L'incidence du cancer du col de l'utérus dans cette tranche d'âge est très faible et il n'existe aucune évidence permettant d'affirmer que le bénéfice du dépistage l'emporte sur le préjudice potentiel dans ce groupe. En Suisse, en l'absence d'un programme de dépistage organisé, nous recommandons d'instaurer le dépistage à partir de 21 ans. Si un taux de vaccination anti-HPV plus élevé était atteint à l'avenir, la question de différer le début du dépistage pourrait être réévaluée.

Fin du dépistage à 70 ans

Il n'existe pas d'essais randomisés contrôlés démontrant le bénéfice d'un dépistage après 65 ans, indépendamment qu'il soit basé sur le test HPV ou sur le frottis cytologique. Des études de cas-témoins isolées révèlent qu'un dépistage chez des femmes >65 ans peut s'avérer pertinent.

Le dépistage peut être suspendu à l'âge de 70 ans si:

- présence de 3 frottis cytologiques normaux au cours des 10 dernières années ou de deux tests HPV négatifs durant les 3 dernières années.
- aucune lésion anogénitale de haut grade, associée à l'HPV, n'a jamais été mise en évidence. Si l'histoire clinique révèle une telle lésion, le dépistage devrait être poursuivi au-delà de 70 ans.

Méthode de dépistage et intervalle de 21 à 29 ans

Dépistage cytologique tous les 3 ans

Chez les femmes âgées de moins de 30 ans, le dépistage cytologique est indiqué, car la prévalence de l'HPV est très élevée dans cette tranche d'âge. Pour la même raison un dépistage combiné (cytologie et HPV) n'est pas indiqué.

Dans l'avis d'experts de 2012, un intervalle de dépistage de 2 ans était recommandé pour cette tranche d'âge. Un tel intervalle ne correspond à aucune évidence scientifique et cause potentiellement plus de tort que de bénéfice en termes de stress psychologique, d'examen complémentaires superflus et d'interventions avec des effets indésirés sur des grossesses ultérieures.

Par conséquent, le dépistage cytologique est désormais recommandé tous les 3 ans de 21 à 29 ans.

Méthode de dépistage et intervalle de 30 à 70 ans

Les deux options de dépistage de première intention (cytologie ou test HPV) sont décrites ci-après. Attention: à l'heure actuelle le test HPV de première intention n'est pas couvert par l'assurance de base. Cette question est en cours de traitement. Si, malgré tout, le test HPV est utilisé pour le dépistage, la patiente devra généralement assumer elle-même les coûts.

Dépistage cytologique tous les 3 ans

Un intervalle de 3 ans entre les examens de dépistage présente également le meilleur équilibre entre bénéfice et préjudice pour le groupe d'âge situé de 30 à 70 ans. Un écart de temps plus important n'est soutenu par aucune étude. Ni d'ailleurs un intervalle inférieur à 3 ans, car il pourrait en résulter des traitements excessifs de dysplasies transitoires, avec des conséquences éventuelles – stress psychologique, hémorragie vaginale, infections et complications lors d'une grossesse ultérieure.

IV

IV

la

Dépistage HPV tous les 3 ans

Le développement de tests pour la détection du papillomavirus humain (HPV) a révolutionné nos possibilités en ce qui concerne le dépistage du cancer du col. La grande majorité des données en provenance de méta-analyses d'essais randomisés contrôlés, mais également d'études de cohorte de longue durée, révèlent que le dépistage HPV offre une sensibilité supérieure au dépistage cytologique pour la mise en évidence de dysplasies HSIL/CIN 2+ histologiques et de dysplasies glandulaires, en nombre croissant. Justement en Suisse, les adénocarcinomes occupent une part relativement importante de tous les cancers du col de l'utérus, en comparaison avec d'autres pays. Le risque de développer une dysplasie HSIL/CIN 2+ dans les 5 ans suivant un test négatif pour les HPV à haut risque est très faible. Ronco et al. a pu démontrer dans une méta-analyse que le dépistage HPV dans 4 pays européens offre une protection de 60 à 70% supérieure à la cytologie contre le cancer du col. La valeur prédictive négative (NPT) est élevée, ce qui permet de prolonger l'intervalle entre deux examens de dépistage de manière sûre et rentable. Les recommandations internationales actuelles pour le dépistage basé sur le test HPV préconisent un dépistage par test HPV tous les 5 à 10 ans dans le cadre d'un programme de dépistage organisé. Mais en Suisse, un tel programme n'existe pas à ce jour, raison pour laquelle notre recommandation s'oriente vers un intervalle de 3 ans. La conformité à réaliser des examens complémentaires en cas de HPV positif, est importante. Il existe un risque accru de développer une HSIL/CIN 2+, surtout avec un résultat positif pour les HPV 16/18 (environ 20% dans les 10 prochaines années).

Test combiné (cytologie + HPV simultanément) pas recommandé

En 2012, les États-Unis ont été le premier pays disposant d'un dépistage opportuniste à introduire le test combiné tous les 5 ans, entre 30 et 65 ans. L'évaluation de cette méthode de dépistage a révélé que la sensibilité du test combiné n'est que légèrement supérieure à celle du dépistage HPV seul, mais que la spécificité est nettement inférieure. Il en résulte une triple augmentation des coloscopies pour de plus amples investigations. Pour cette raison il est recommandé d'abandonner le test combiné en faveur d'un dépistage unique pour le HPV, car le bénéfice supplémentaire de la cytologie n'a pas été confirmé. Il n'existe pas de données prouvant la supériorité d'un test combiné tous les 5 ans sur le seul dépistage HPV tous les 3 ans.

Dépistage cytologique ou HPV?

La participation à un examen de dépistage, indépendamment de la méthode, constitue la démarche la plus importante. C'est pourquoi l'établissement d'un programme de dépistage organisé est recommandé. En Suisse, avec son système de santé fédéraliste, un tel programme n'est pas prévu actuellement. Le test HPV présente une sensibilité nettement plus élevée. En revanche la cytologie offre une spécificité légèrement supérieure et les coûts du test HPV sont plus élevés à ce jour. Avec une vaste introduction du test HPV, les prix des tests devraient baisser nettement en Suisse également.

Dépistage cytologique ou HPV après hystérectomie

Il n'existe pas d'essais randomisés contrôlés portant sur cette question. Après l'ablation de la jonction entre l'épithélium malpighien et l'épithélium cylindrique lors de l'hystérectomie totale, il ne faut plus s'attendre au développement d'un cancer du col de l'utérus. Étant donné que les cancers du vagin sont très rares, les femmes sans antécédent de cytologie ou d'histologie du col suspecte avant l'hystérectomie, ne devraient plus prendre part au dépistage. Chez les femmes avec un antécédent de dysplasie cervicale ou avec un test HPV à haut risque positif, le dépistage devrait être poursuivi. Il est recommandé aux femmes ayant subi une hystérectomie supracervicale de continuer de participer au dépistage.

Cytologie en phase liquide (Liquid Based Cytology LBC) ou cytologie conventionnelle

Il n'existe toujours pas de preuve pour une supériorité de la LBC sur la cytologie conventionnelle. L'avantage de la LBC réside dans la possibilité de réaliser un test HPV à partir du même matériel, ou encore une cytologie réflexe suite à un résultat HPV positif lors d'un dépistage HPV, sans devoir faire venir la patiente une nouvelle fois.

Les résultats de la cytologie doivent être analysés selon la classification de Bethesda.

Absence de cellules de l'endocol dans le frottis cytologique lors du dépistage

Selon la nomenclature de Bethesda, il est également possible d'interpréter une cytologie de manière valable

Ila

Ila

en l'absence de cellules de l'endocol. Dans ce cas et si l'examen ne révèle aucune autre pathologie, une répétition du frottis est recommandée après un an.

III

Dépistage après conisation

Dans le suivi du traitement d'une CIN, un test combiné, test HPV et cytologie, doit être réalisé. Celui-ci est à effectuer 6, 12 et 24 mois après le traitement. Le procédé combiné est largement supérieur à la seule cytologie pour la prédiction d'une nouvelle dysplasie. En cas de résultat négatif du test combiné après une conisation, le risque de développer une HSIL/CIN 2+ au cours des 5 prochaines années s'élève à 1%, et à 3.6% dans les 10 ans à venir; le risque de développer une CIN 3+ est de 0% à 5 et à 10 ans. En cas de résultats normaux, la patiente devrait continuer de participer aux contrôles préventifs de routine.

IIb

En présence de résultats suspects (au minimum 1 procédure de test positive), une colposcopie différentielle devrait être réalisée.

Pour ce qui est de la dysplasie de l'épithélium malpighien, une «limite de résection positive» (R1) dans l'histologie de l'exérèse présente une faible sensibilité pour la persistance d'une CIN après le traitement d'une CIN 2/3, et ne constitue pas une indication pour une répétition immédiate de la conisation. Un test HPV négatif après un traitement de CIN exclut une persistance ou une récurrence de CIN, y compris pour une résection incomplète.

En cas de résection incomplète d'un adénocarcinome in situ (AIS), une répétition de la conisation, ou une hystérectomie s'il n'y a plus de désir de grossesse, est recommandée.

Dépistage pour les femmes vaccinées contre le HPV

Actuellement, toutes les femmes, indépendamment du statut de vaccination HPV, doivent subir un dépistage au moyen de la cytologie ou du test HPV, car les études pour une modification de l'intervalle sont encore insuffisantes.

Quel test HPV peut-il être utilisé pour un dépistage HPV de première intention ?

Pour réaliser un dépistage primaire du cancer du col par un test HPV, celui-ci doit être validé. Dans ce but il doit répondre aux critères de Meijer. Le tableau avec les tests HPV validés à l'heure actuelle se trouve en annexe.

Le nom du test utilisé doit être mentionné avec le résultat.

Les tests HPV suivants sont validés:

- Cobas Taqman 4800 HPV (Roche Diagnostics)
- Abbott RT High-risk HPV Test
- APTIMA HPV Assay (Hologic)
- Seegene Anyplex II HR
- Cervista™ HPV HR and Genfind™ DNA Extraction Kit (Hologic)
- Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test (QIAGEN Gaithersburg, Inc.)
- BD Onclarity HPV Test
- Papillocheck HPV Test
- Cepheid Xpert HPV

Les tests HPV développés par les laboratoires eux-mêmes peuvent être utilisés en deuxième instance, par ex. pour le génotypage, à titre d'examen complémentaire après une cytologie/histologie suspecte, pour autant qu'un contrôle de qualité ait été réalisé selon des critères internationaux. Idéalement ces tests devraient avoir été publiés ou se baser sur des méthodes publiées. Mais ces tests HPV ne devraient en aucun cas constituer le premier choix ou être utilisés pour le dépistage HPV de première intention.

Dépistage en cas d'immunosuppression

Les patientes immunosupprimées, indépendamment des causes, présentent un risque sensiblement accru de développer une dysplasie associée à l'HPV et devraient être prises en charge par un/e colposcopiste expérimenté/e.

Autres démarches diagnostiques pour des résultats suspects: voir algorithme de l'Avis d'experts 50 dans le document PDF à part.

Date: 1er mars 2018

Niveau de preuve	Grade de recommandation
<p>Ia Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées</p> <p>Ib Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée</p> <p>IIa Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation</p> <p>IIb Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale</p> <p>III Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas</p> <p>IV Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus</p>	<p>A Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)</p> <p>B Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III)</p> <p>C On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Le point de bonne pratique Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive</p>

Traduit de l'anglais (source RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Biographie: auprès des auteurs

Déclaration de conflits d'intérêts:

Brigitte Frey Tirri: Advisory board Gardasil 9/MSD, speaker at HPV-Symposium/MSD
 Patrick Pétignat: received as investigator of different studies conducted at HUG commercial HPV test for research at a reduced price from Roche and Seegenes
 Martine Jaccot-Guillarmod: speaker at HPV-Symposium/MSD
 Michael D. Mueller: no conflicts of interest
 Mathias Fehr: no conflicts of interest
 André B. Kind: Advisor Gardasil 9/MSD

La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.