

**Conduite à tenir devant un frottis
anormal
Nouvelles recommandations Inca 2016**

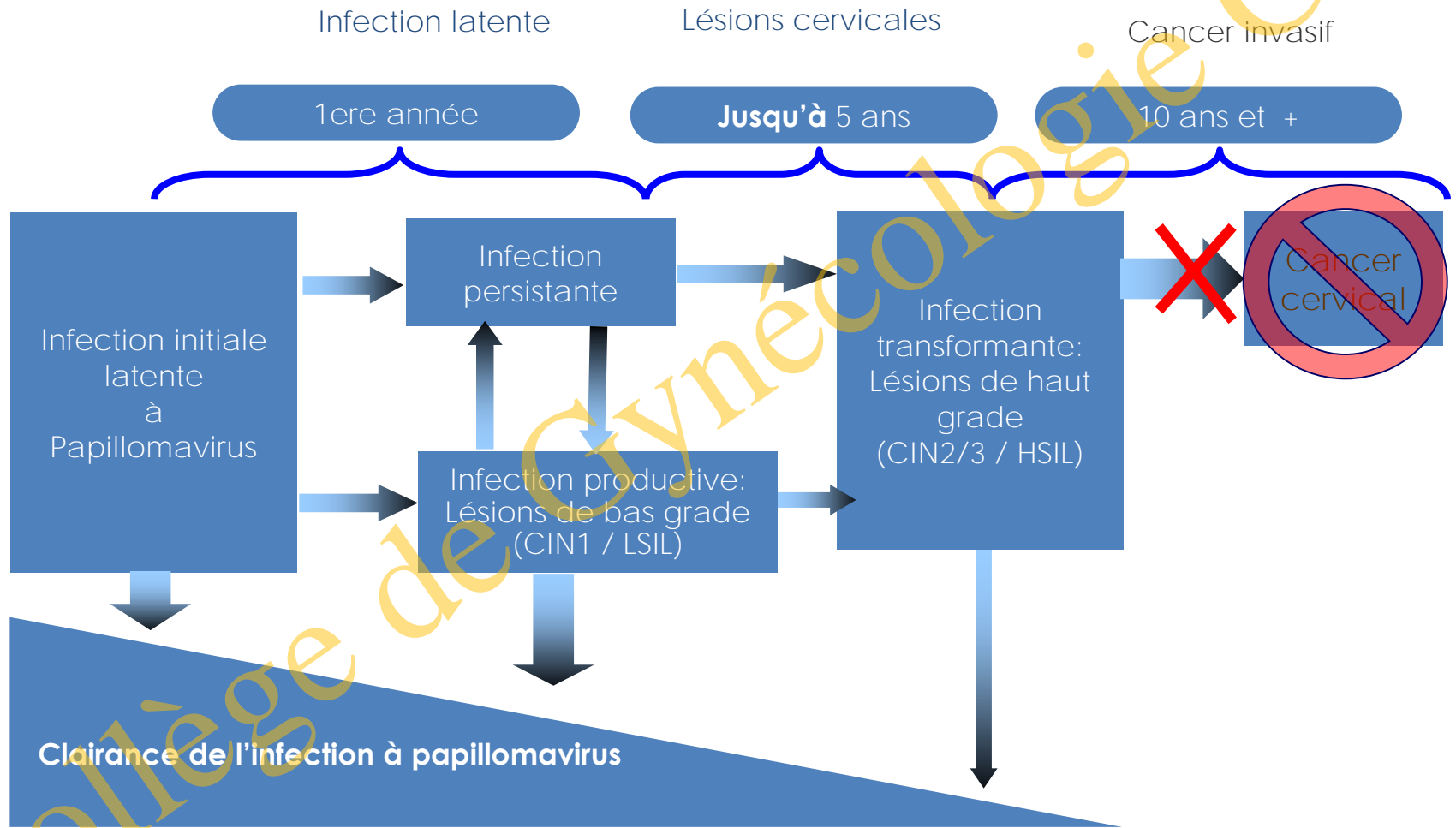
*Christine Bergeron
Laboratoire Cerba, Cergy Pontoise
France*

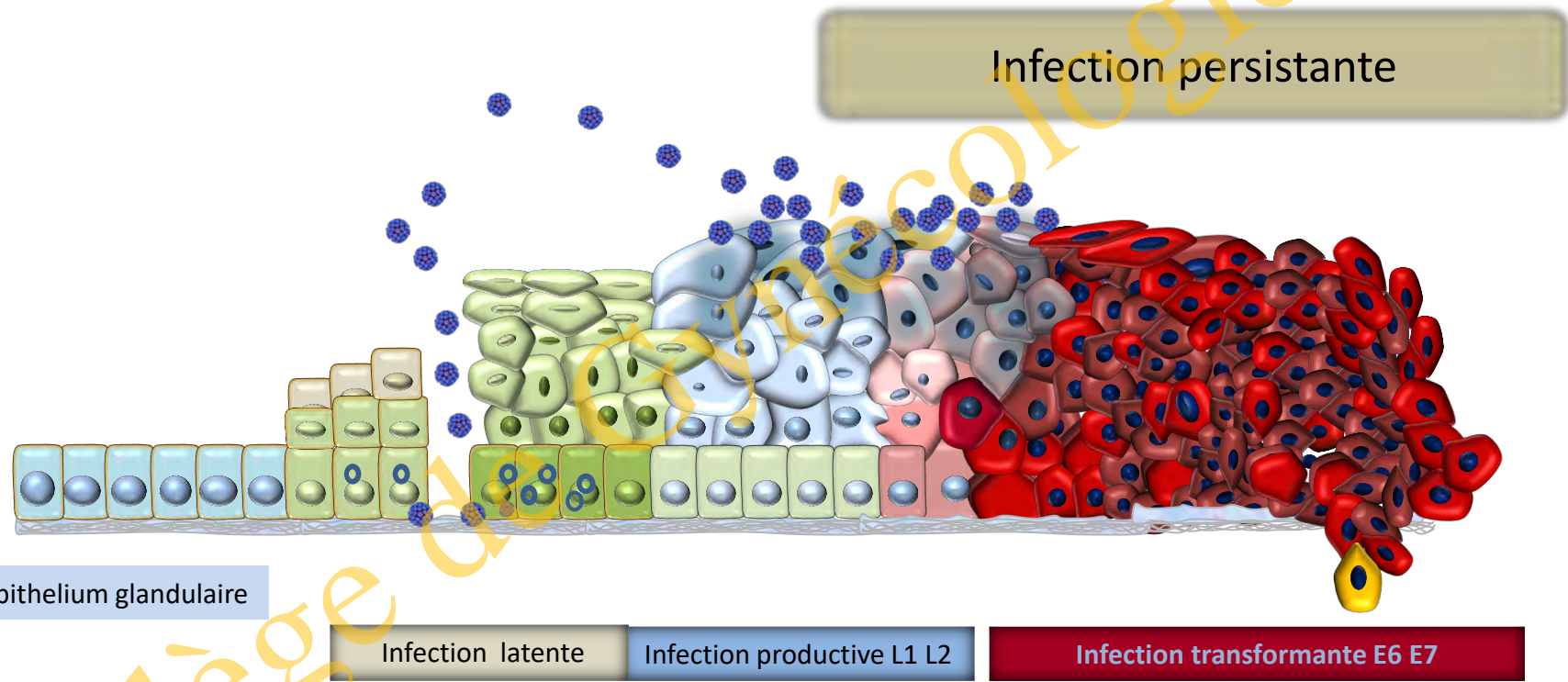
Plan Cancer 2014-2019

Action 1.3 : Assurer aux femmes chez lesquelles une anomalie a été détectée une prise en charge adaptée.

- Actualiser et diffuser les recommandations de prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses en précisant les indications d'utilisation des différentes options thérapeutiques, pour éviter les conisations en excès et minimiser le surtraitement. **S'assurer de leur application par les professionnels concernés.**

Infection à HPV et lésions précancéreuses





Epithelium glandulaire

Infection latente

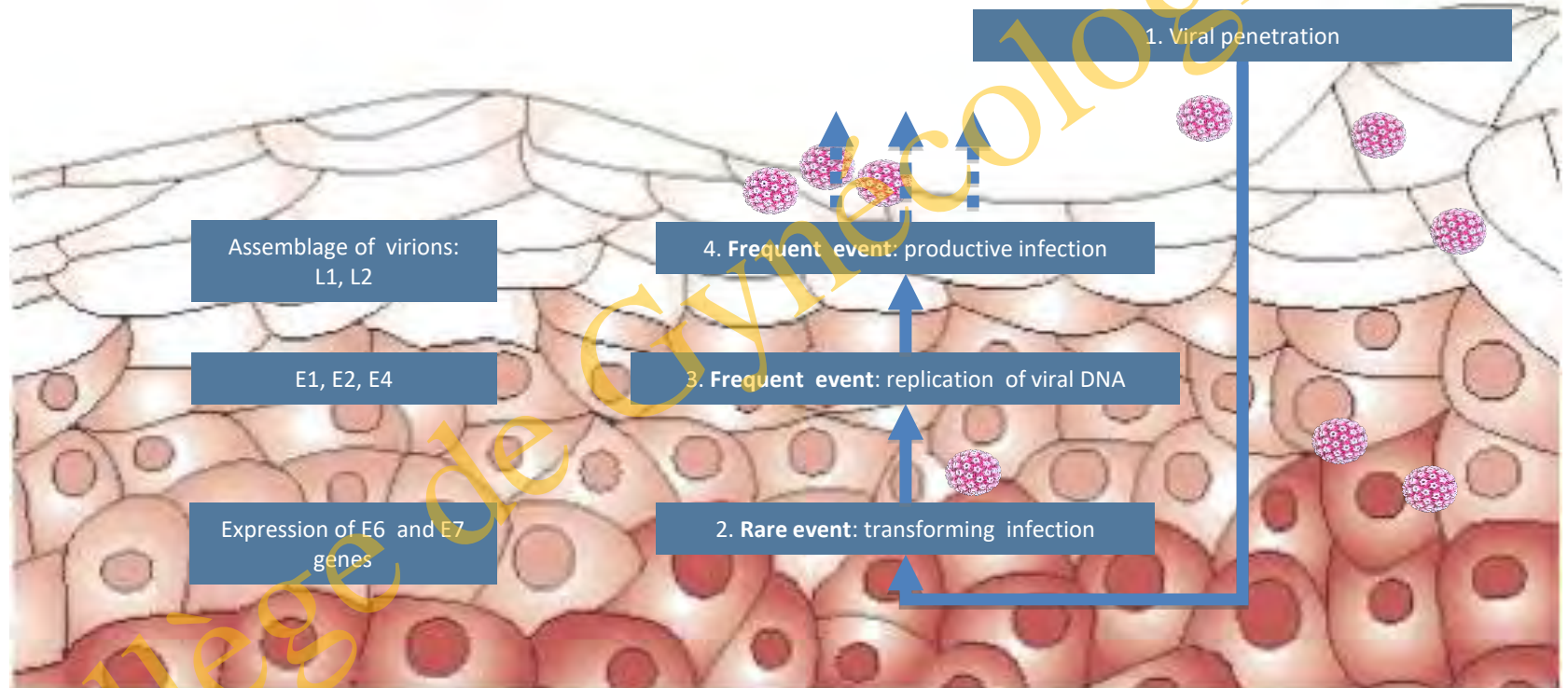
Infection productive L1 L2

Infection transformante E6 E7

Infection persistante

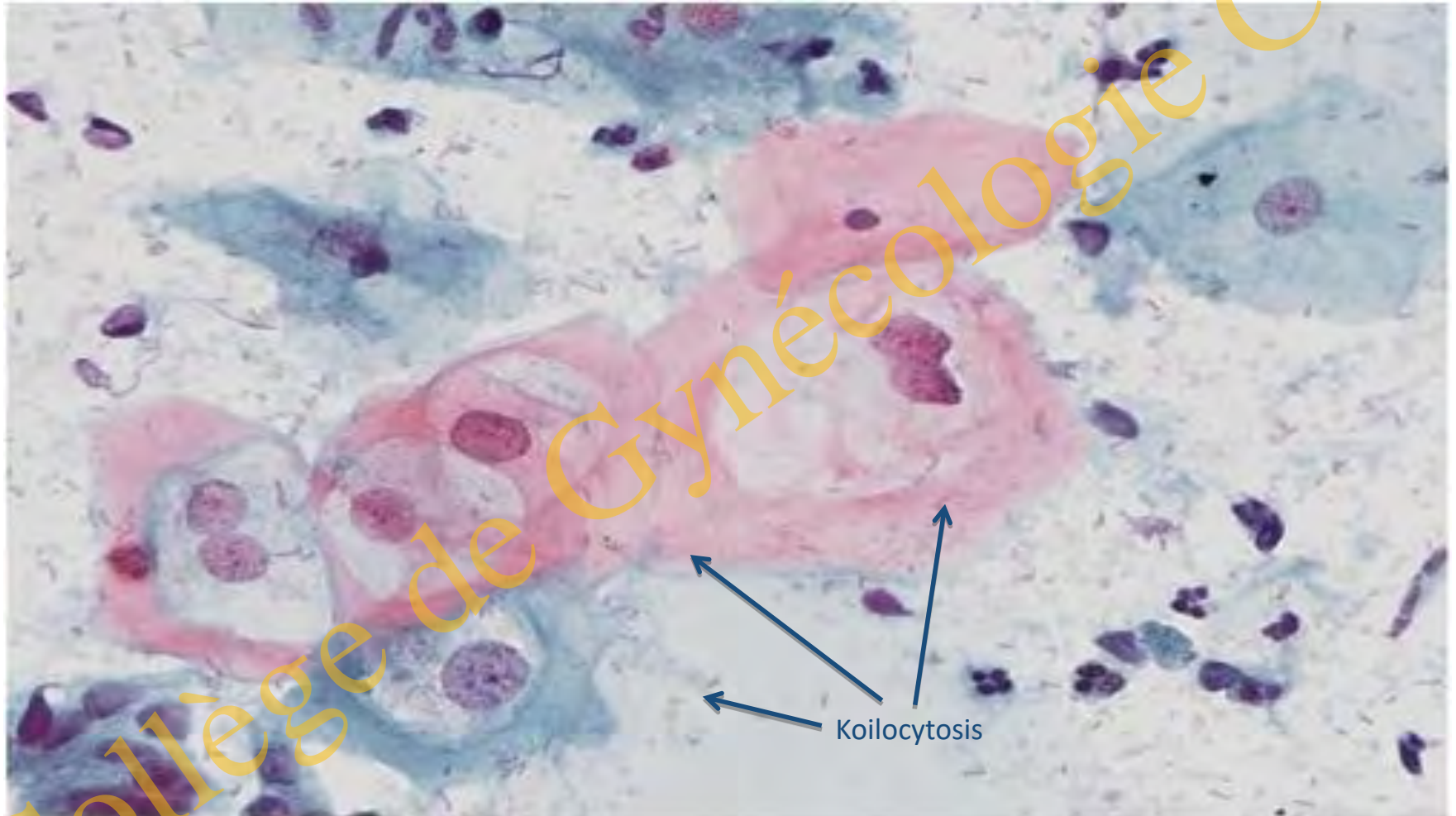
Collège de Biologie CVL

Le cycle infectieux de l'HPV

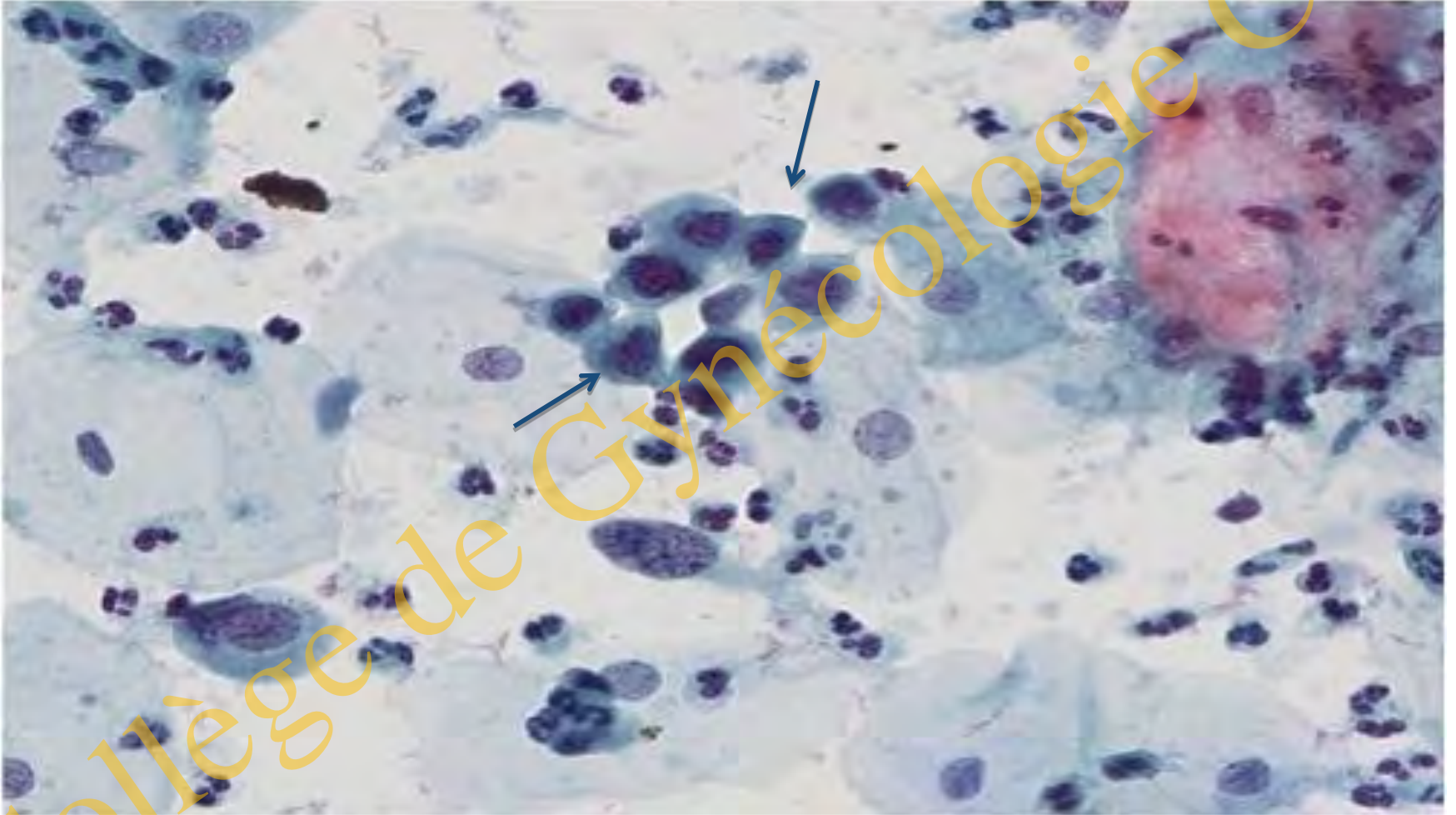


Adapted from 1. Zur Hausen. Nat Rev Cancer. 2002;2:342–350. 2. Tindle. Nat Rev Cancer. 2002;2:59–65. 3. Sanclemente and Gill. J EADV. 2002;16:231–240.

Infection Productive: Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL)

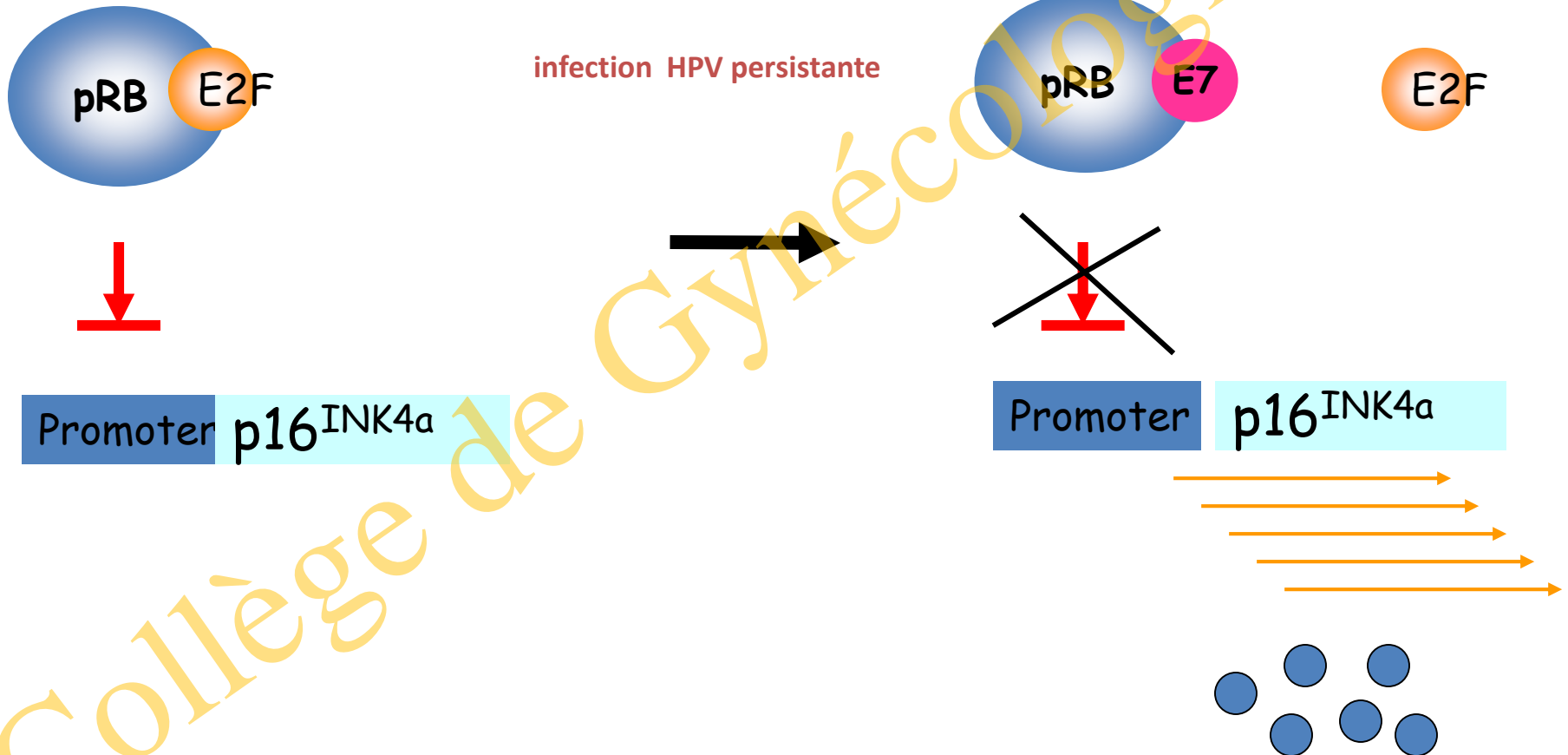


Infection Transformante : Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade: HSIL



Abnormal squamous basal cells (arrows)

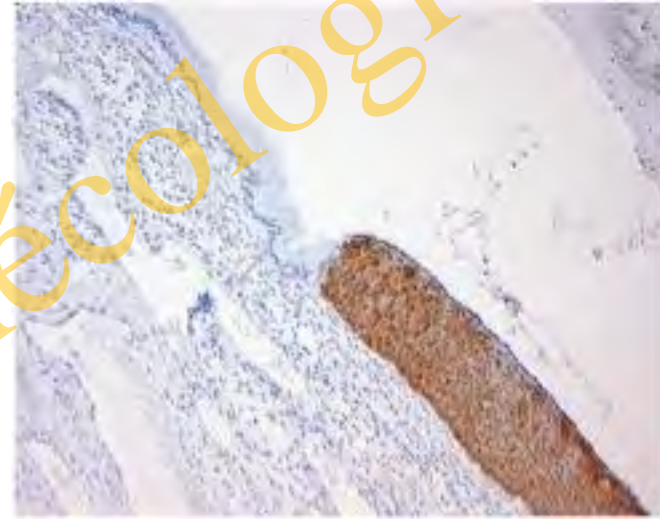
La surexpression de la p16^{INK4a}



La p16 est positive dans une infection transformante

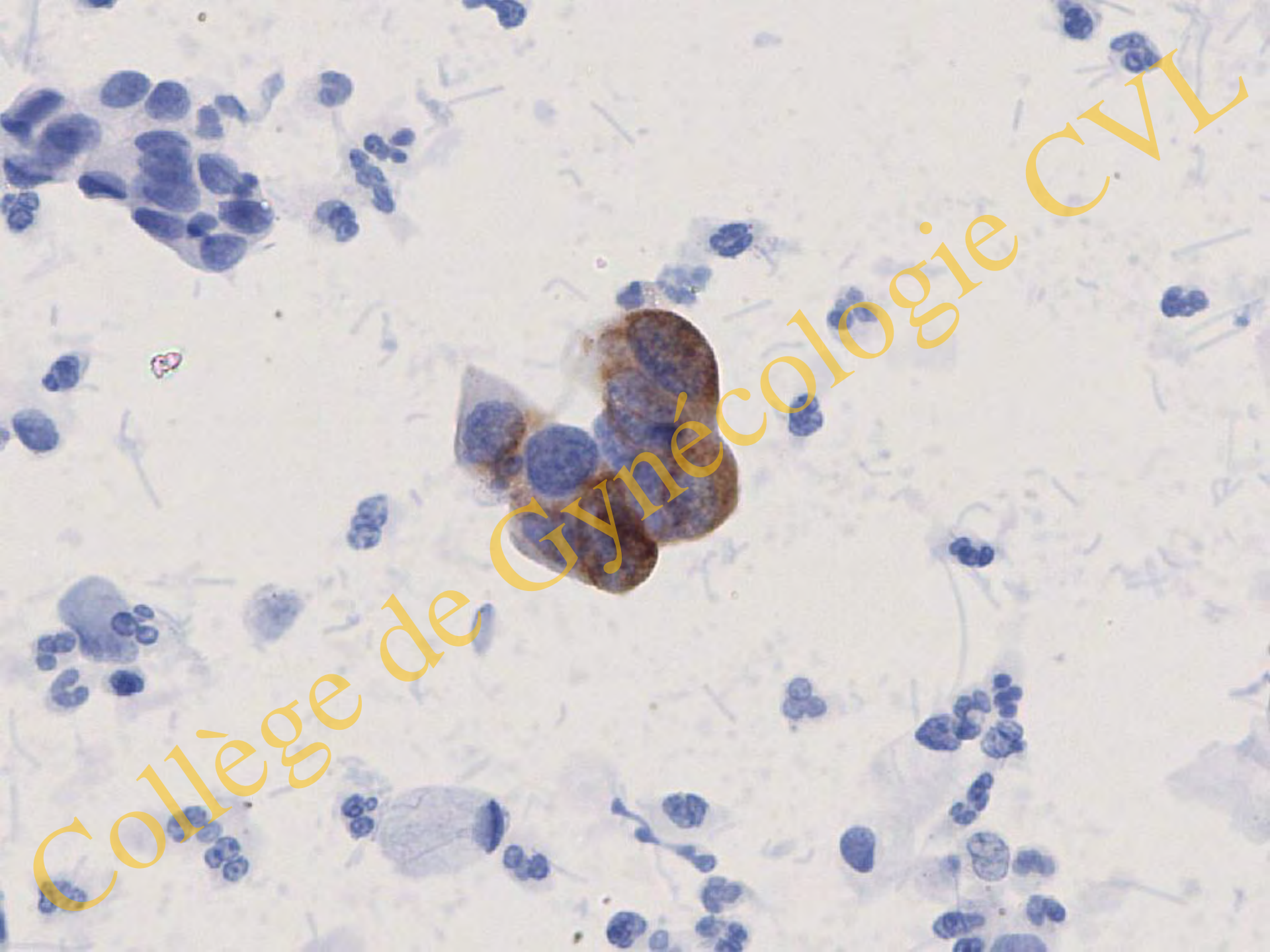


CIN2

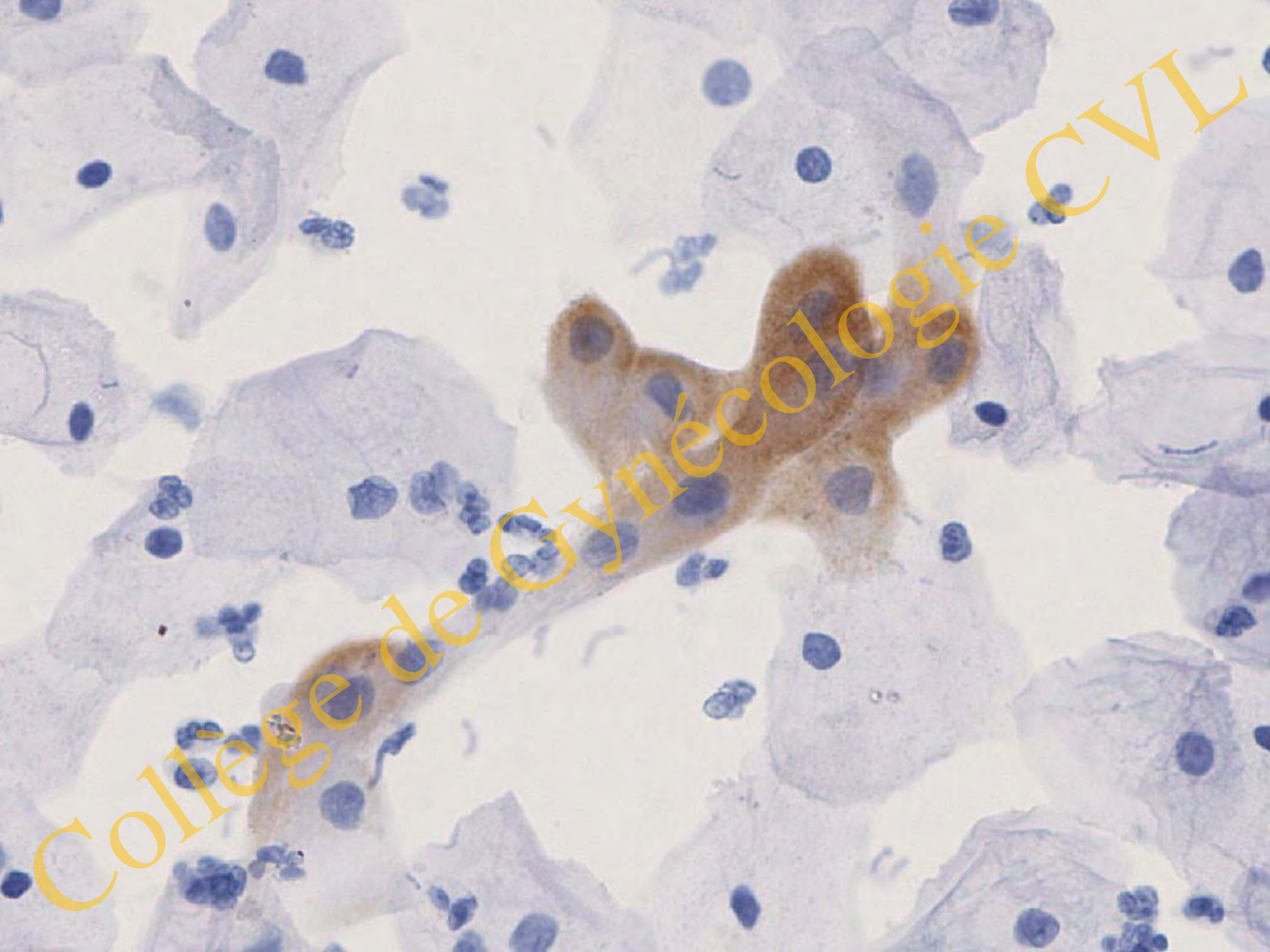


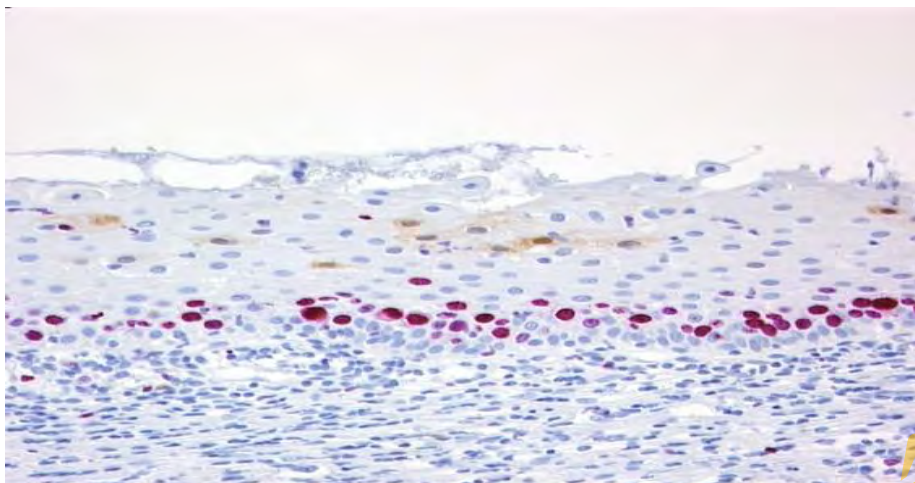
CIN3

Collège de Gynécologie CVL

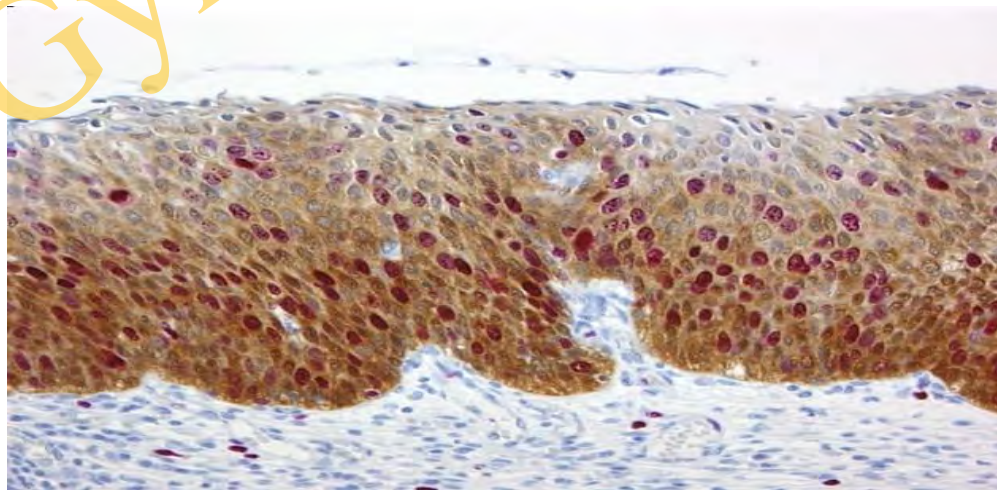


Collège de Gynécologie CVL





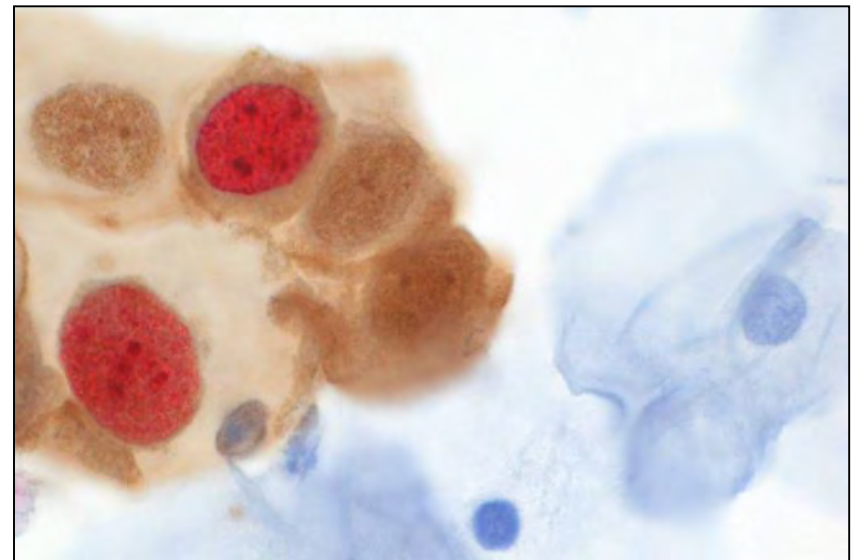
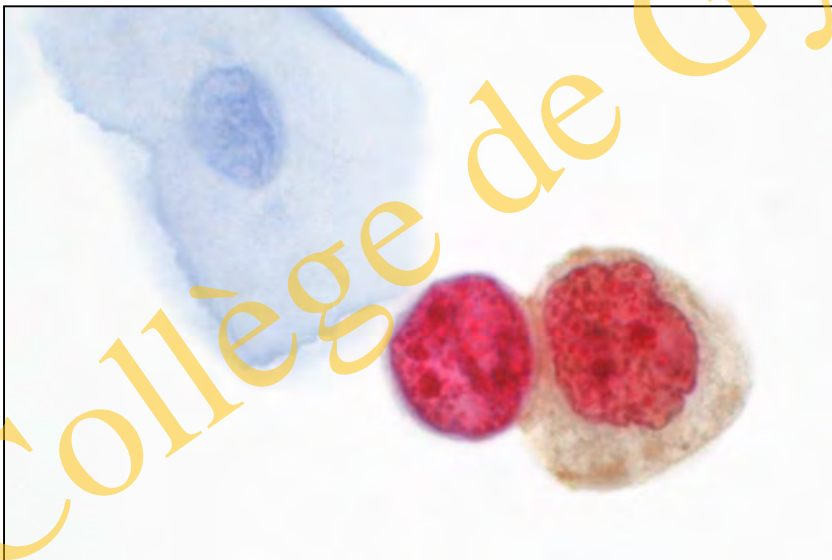
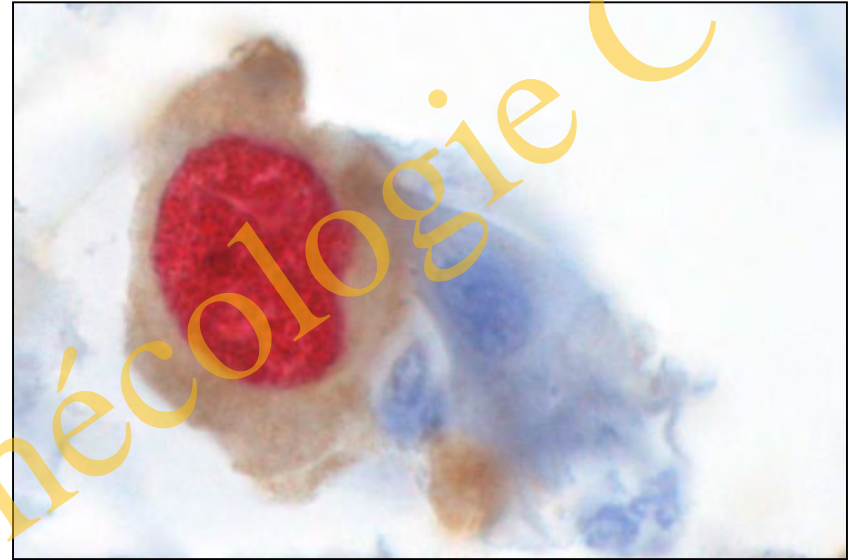
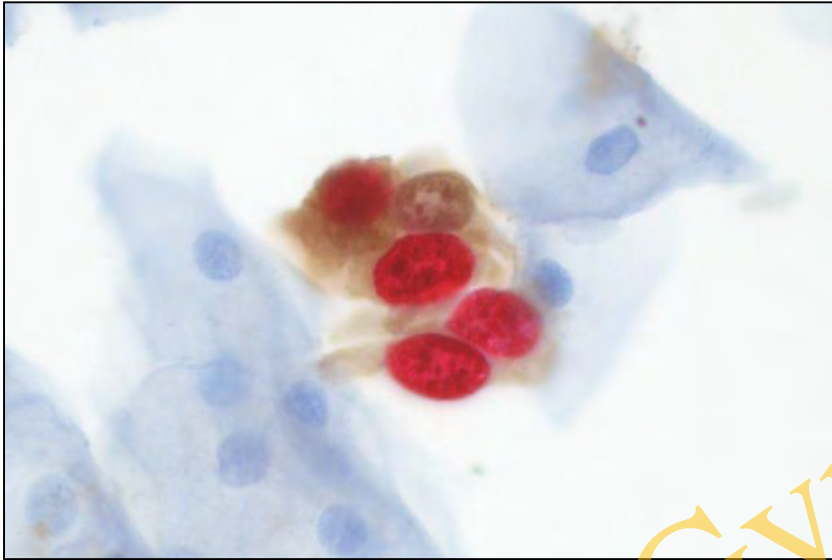
Ki 67 dans un épithelium malpighien normal



p16 et Ki67 dans une infection transformante

Collège de Gynécologie CVL

Double immunomarquage p16/Ki-67



Collège de Gynécologie CVL

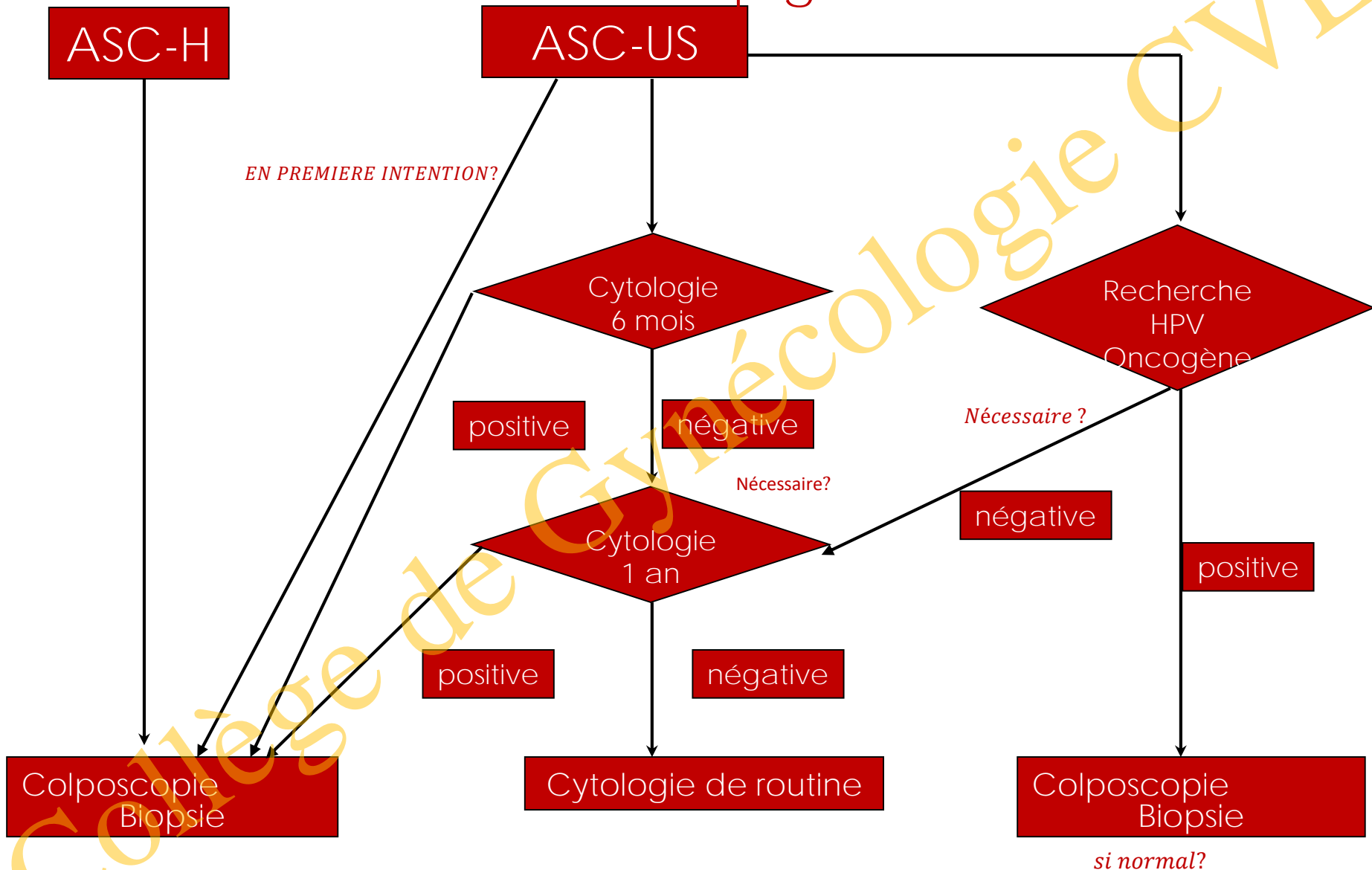
PRISE EN CHARGE ASC-US et LSIL :

Nouvelles recommandations Inca 2016

Places respectives

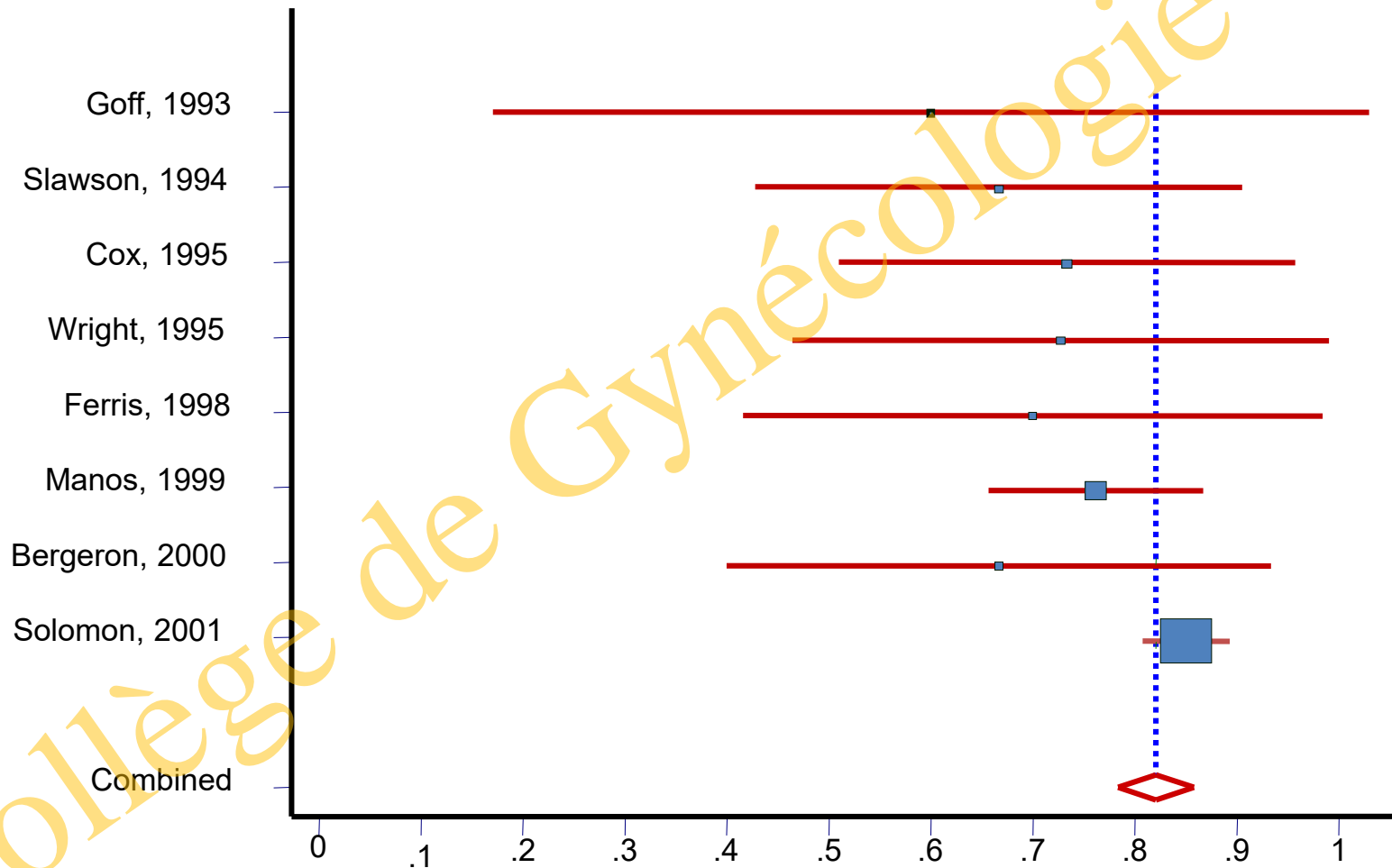
- de la colposcopie,
- du frottis de surveillance,
- du test HPV
- du double immunomarquage p16/Ki67

Prise en charge des atypies des cellules malpighiennes ASC



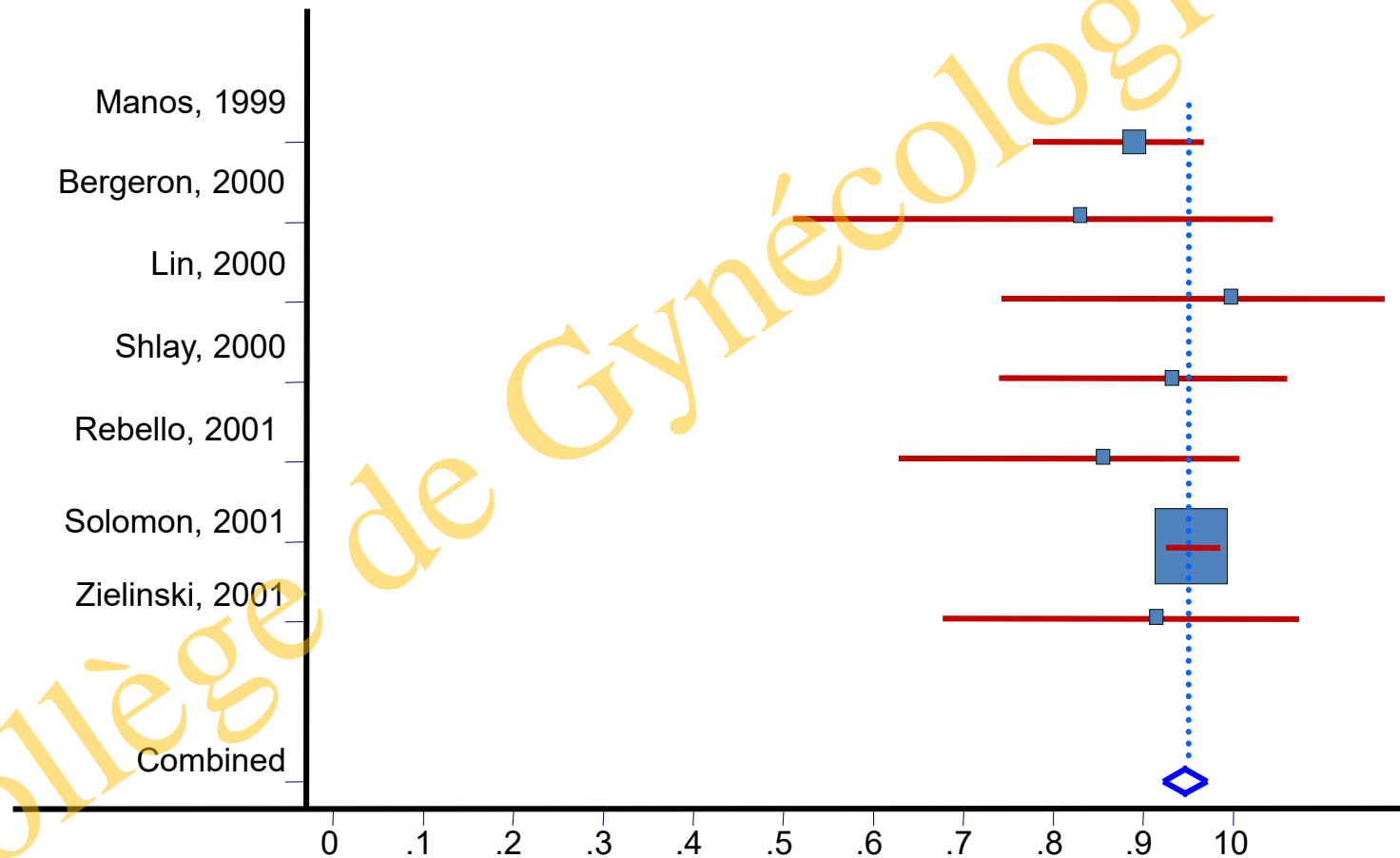
Triage of women with index smear=ASCUS

Meta-analysis of sensitivity of repeat cytology



Triage of women with index smear=ASCUS

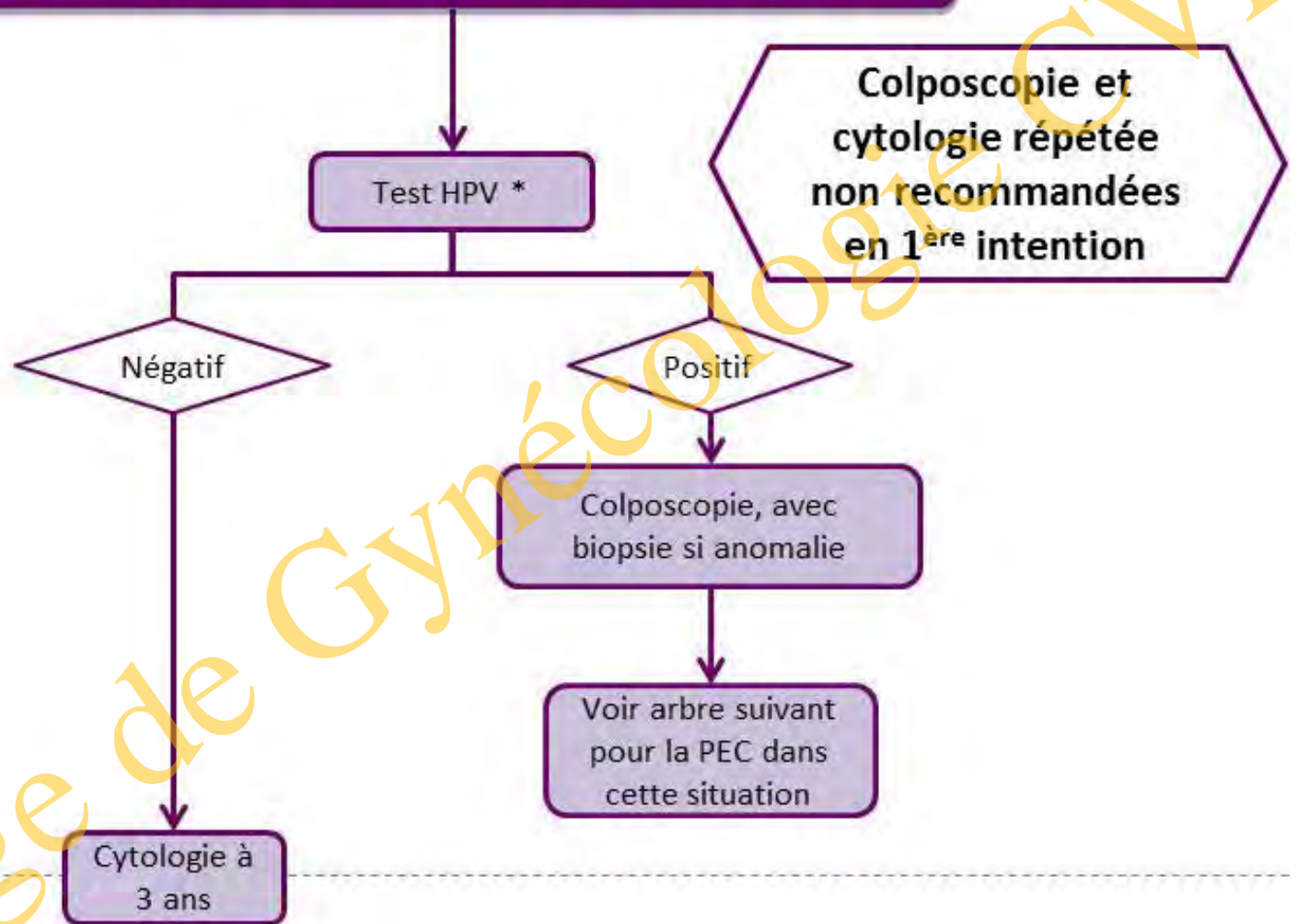
Meta-analysis of sensitivity of Hybrid Capture 2 test



ASC-US

- 2-5% des interprétations cytologiques
- 6-10% des ASC-US ont un HSIL (CIN2+) en histologie
- Les recommandations actuelles laissent le choix entre:
 - refaire un frottis de surveillance
 - Faire une colposcopie
 - Faire un test HPV
- Le test HPV après un diagnostic ASC-US
 - 40 - 50% + chez les femmes ≥ 30 , plus élevé chez les femmes jeunes
- Existe il de la place pour une autre approche?

Cytologie ASC-US initiale après 30 ans



M36

Cytologie à 3 ans

Voir arbre suivant pour la PEC dans cette situation

*: par test réflexe si frottis initial en milieu liquide, après second prélèvement en milieu dédié si frottis initial sur lame

La performance de p16/Ki67 dans les ASC-US

Etude retrospective 77 CIN 2+

	p16/Ki67			HR-HPV		
	Sens	Spec	VPP	Sens	Spec	VPP
Total (n=361)	92.2%	80.6%	56.3%	90.9%	36.3%	na
< 30 (n=136)	96.8%	72.4%	50.8%	100%	23.8%	27.9%
≥ 30 (n=225)	89.1%	85.5%	61.2%	84.8%	43.6%	27.9%

La performance de p16/Ki67 dans les ASC-US

Etude prospective 18 CIN 2+

p16/Ki67

HR-HPV

	Sens	Spec	VPP	Sens	Spec	VPP
Total(n=427)	100%	78,7%	16.3%	94,4%	60,4%	10%
<30 (n= 160)	100%	74,4%	20.8%	100%	47,3%	11.2%
≥ 30 (n=267)	100%	81,1%	12.5%	87,5%	68%	8.8%

Cytologie ASC-US initiale avant 30 ans

Test HPV **

Négatif

Positif

Colposcopie, avec
biopsie si anomalie

Voir arbre suivant
pour la PEC dans
cette situation

M12

M36

Cytologie à
3 ans

Option *

Double immunomarquage
p16/Ki67 réflexe

Positif

Négatif

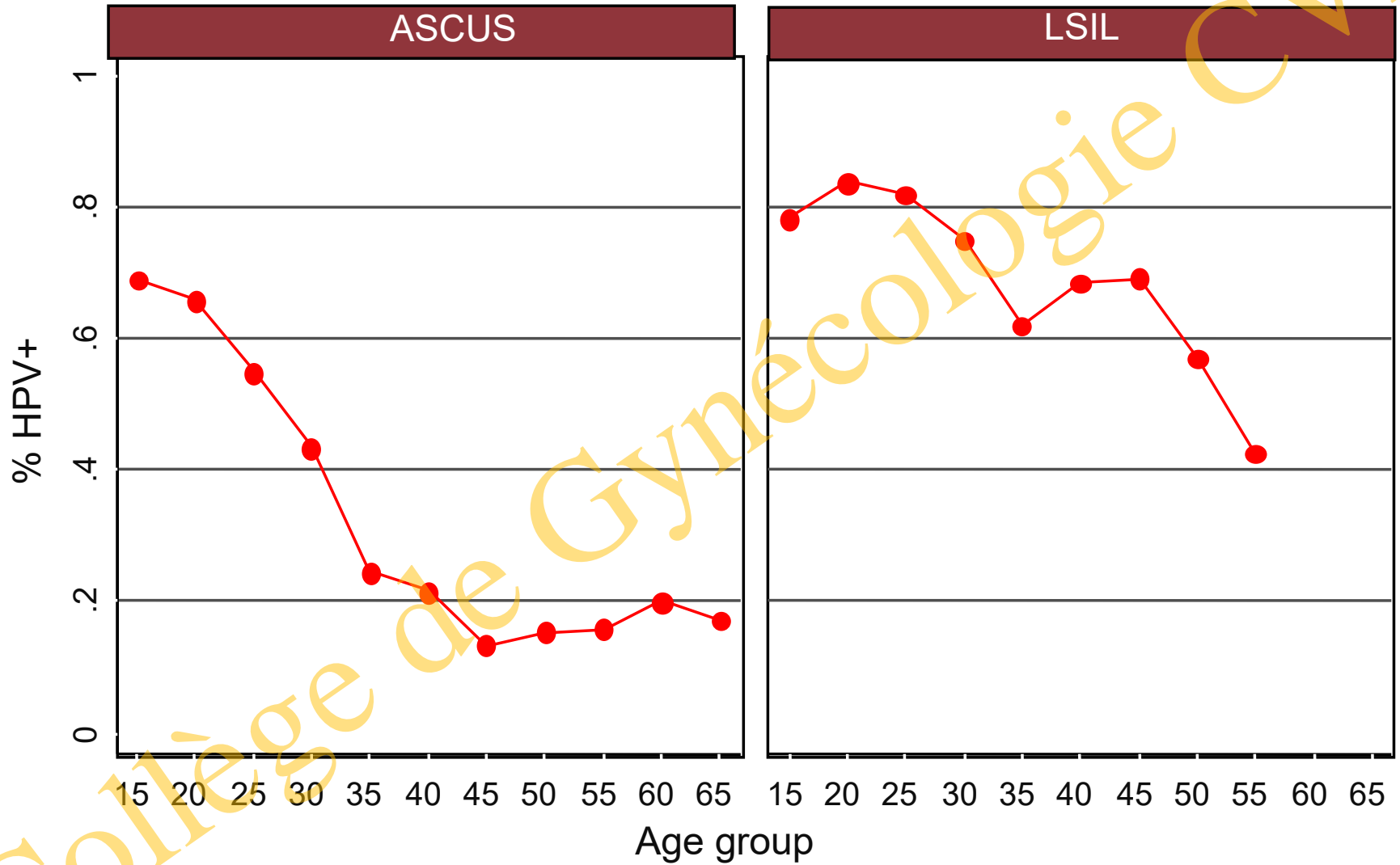
Cytologie à 12
mois

Colposcopie et
cytologie répétée
non recommandées
en 1^{ère} intention

*: possible uniquement si frottis initial en milieu liquide

** : par test réflexe si frottis initial en milieu liquide, après second prélèvement en milieu dédié si frottis initial sur lame

Test HPV et ASC-US et LSIL en fonction de l'âge



Source: ALTS

Triage of LSIL

ratio of sensitivity (HC2/repeat cytology), outcome CIN2+

← Favours cyto Favours HPV →

Ratio
(95% CI)

Bergeron, 2000

0.93 (0.80,1.07)

Lytwyn, 2000

3.00 (0.61,14.86)

Kulasingam, 2002

1.30 (1.05,1.60)

Sherman, 2002

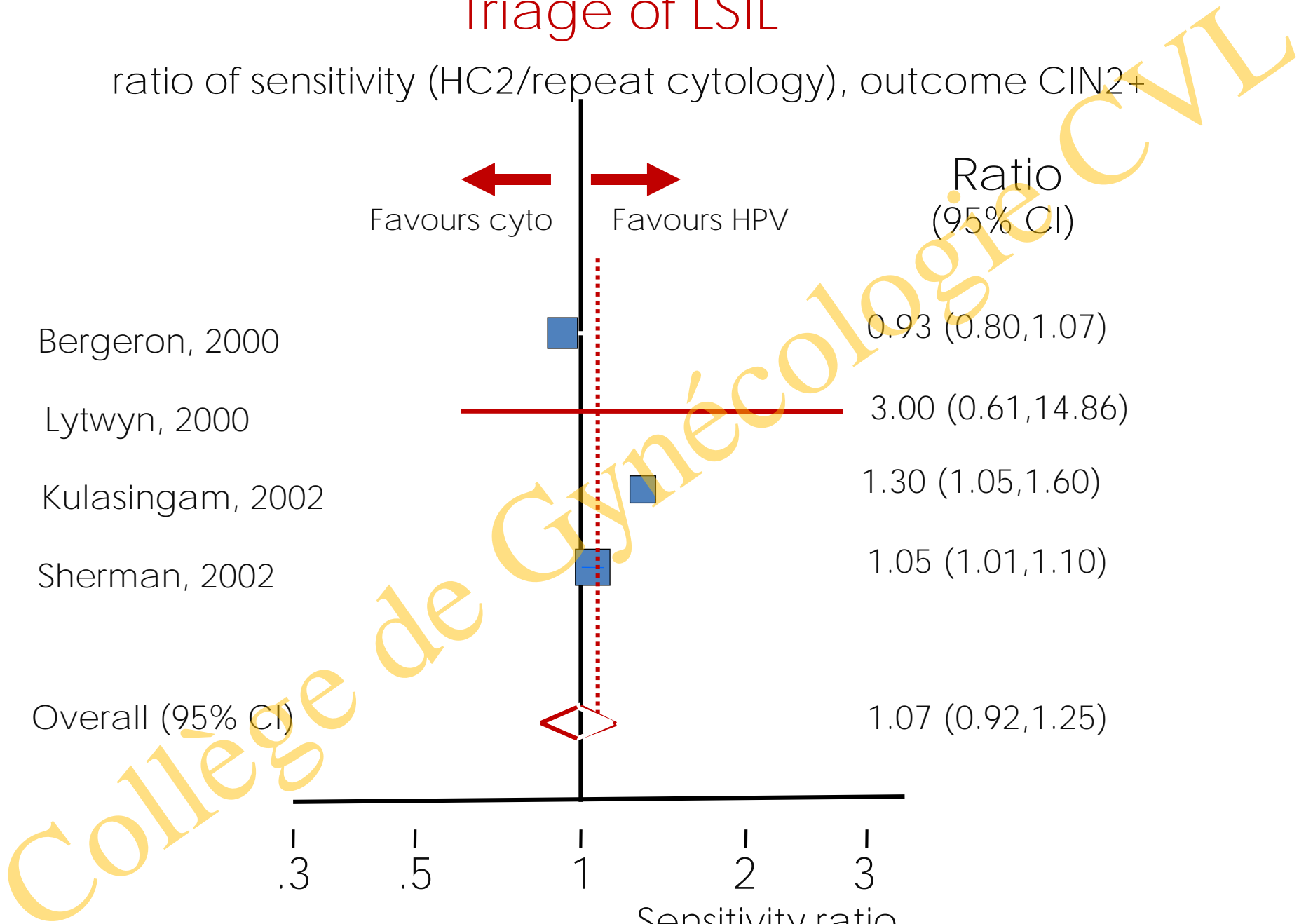
1.05 (1.01,1.10)

Overall (95% CI)

1.07 (0.92,1.25)

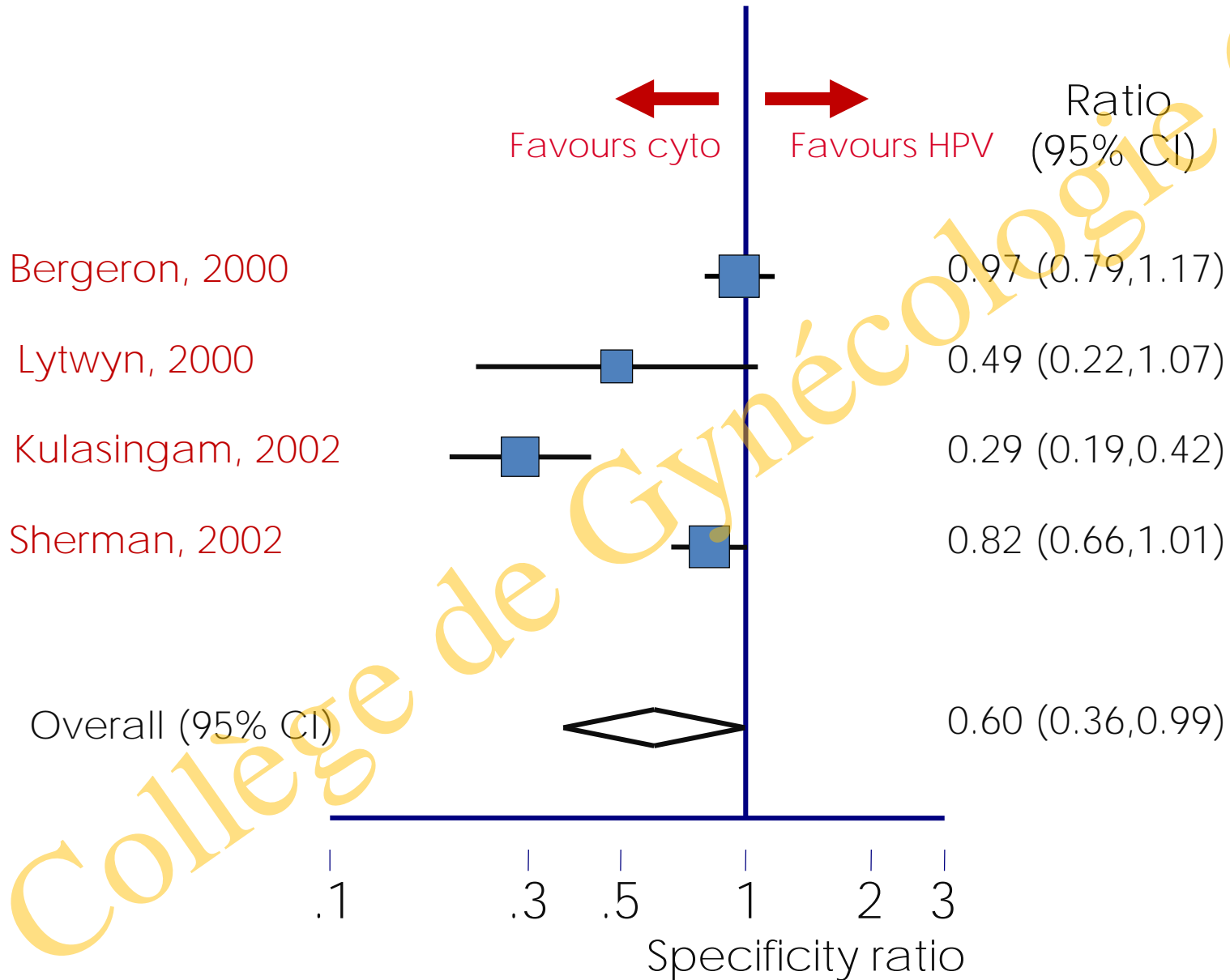
.3 .5 1 2 3

Sensitivity ratio



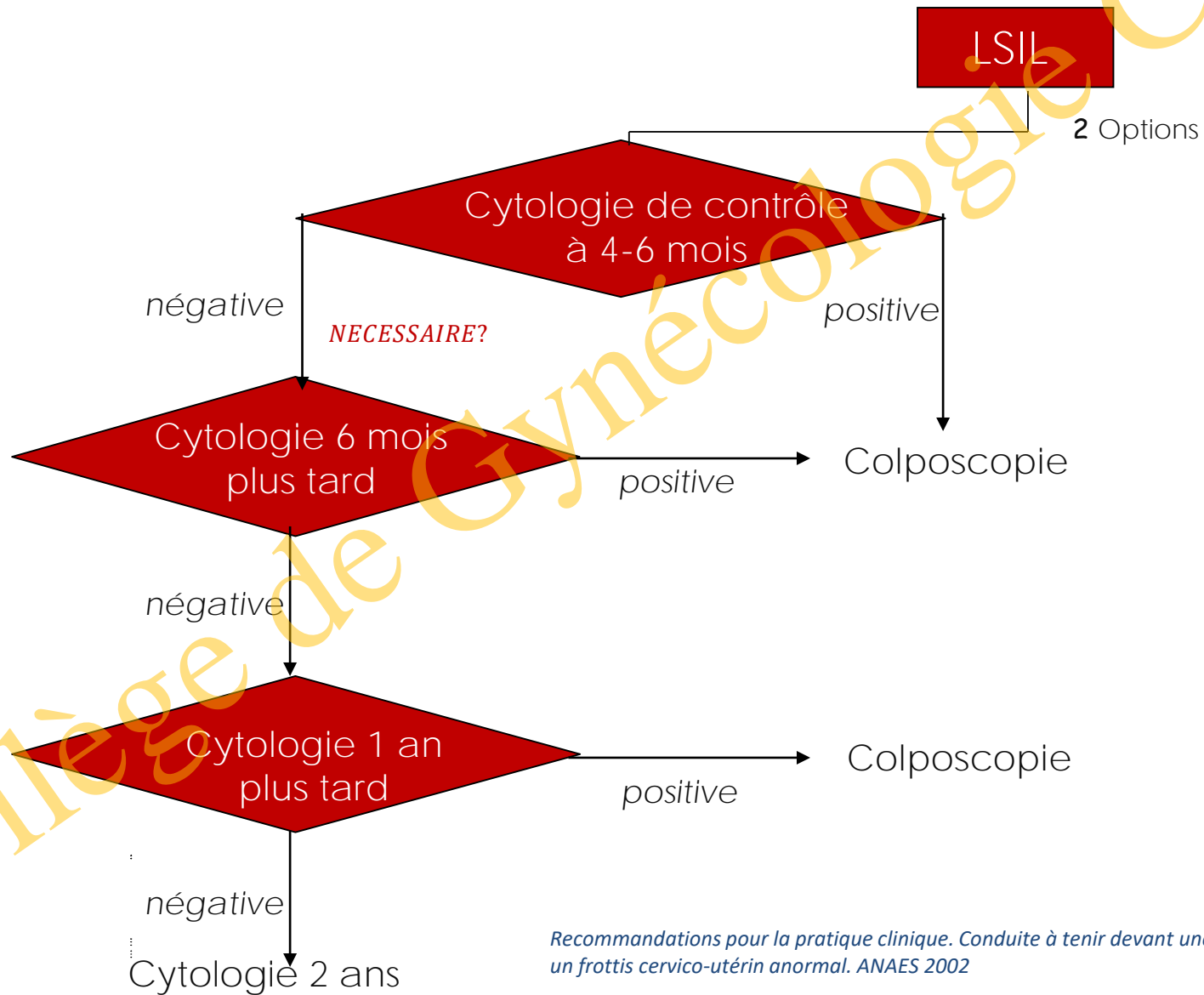
Triage of LSIL

ratio of specificity (HC2/cytology) , outcome CIN2+



Colège de Gynécologie CVL

Conduite diagnostique en cas de frottis cervico-utérin avec lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL)



Recommandations pour la pratique clinique. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. ANAES 2002

LSIL

- Représente 2-3% des diagnostics cytologiques
- 15-20% ont un HSIL (CIN2+) en histologie
- Les recommandations actuelles étaient :
 - Frottis de surveillance à 6 mois , 12 mois, 24 mois
 - Colposcopie d'emblée

Trouver un autre moyen de sélectionner les patientes à adresser en colposcopie

La performance de p16/ki67 dans les LSIL

Etude retrospective 137 CIN 2+

p16/Ki67

HR-HPV

	Sens	Spec	VPP	Sens	Spec	VPP
Total(n=415)	94.2%	68.0%	59.2%	96.4%	19.1%	37%
< 30 (n=142)	96.4%	62.1%	61.6%	94.5%	17.2%	41.9%
≥ 30 (n=273)	92.7%	70.7%	55.3%	97.6%	19.9%	34.3%

La performance de p16/ki67 dans les LSIL

Etude prospective 63 CIN 2+

	p16/ki67			HR-HPV		
	Sens	Spec	VPP	Sens	Spec	VPP
Total (384)	85.7%	53.3%	26.5%	98.1%	15.6%	18.6%
<30 (172)	84.6%	50%	23.2%	96.2%	11.6%	16.2%
>30 (212)	86.5%	56%	29.4%	100%	18.9%	20.7%

Cytologie LSIL initiale

Test HPV non
recommandé en
1^{ère} intention

Option *

Double immunomarquage
p16/Ki67 réflexe

Positif

Négatif

Coloscopie, avec
biopsie si anomalie

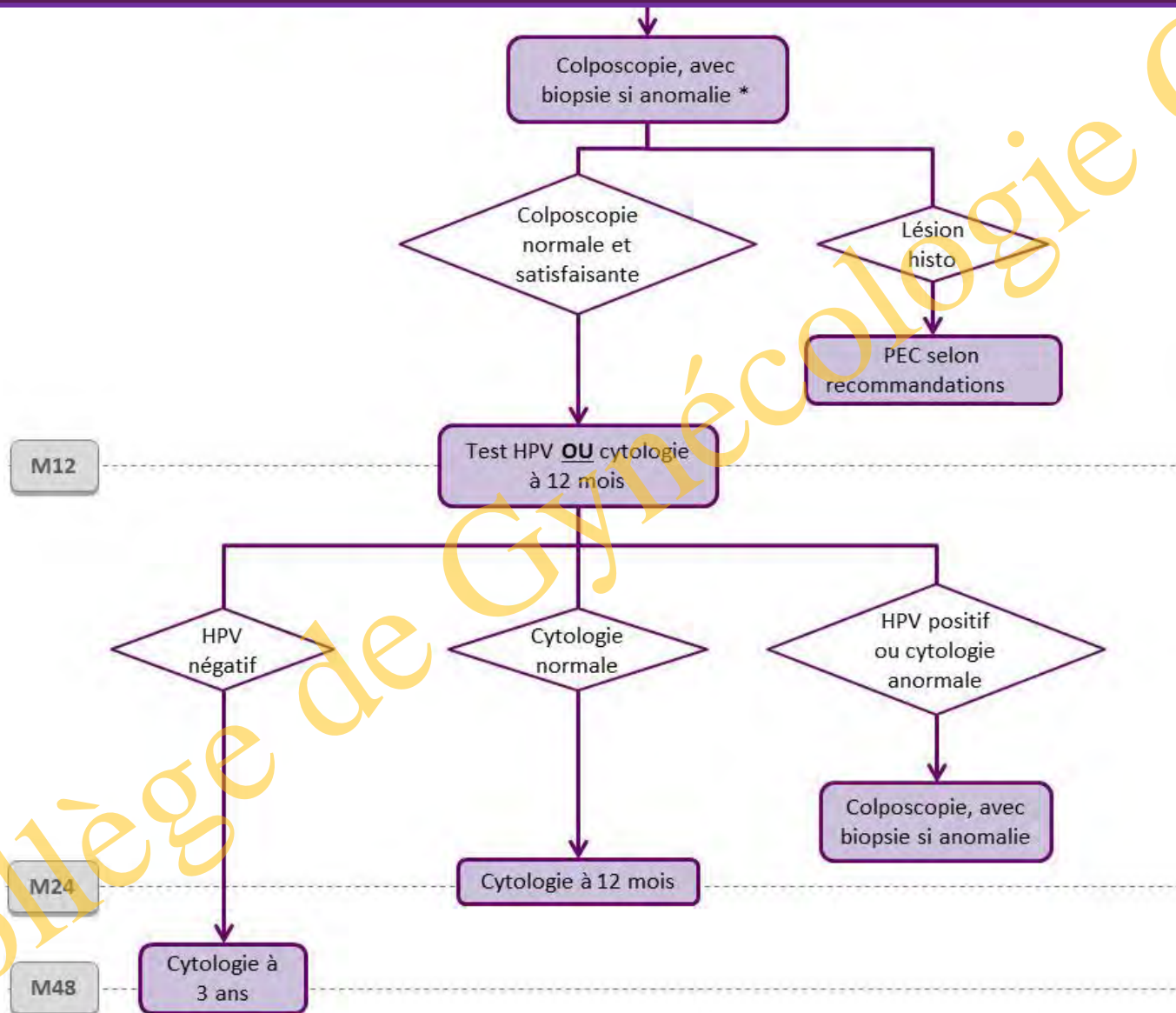
Voir arbre suivant
pour la PEC dans
cette situation

Cytologie à 12
mois

M12

*: possible uniquement si frottis initial en milieu liquide

Cytologie ASC-US initiale et premier examen positif (HPV ou double immunomarquage) Cytologie LSIL initiale



*: si la colposcopie est non satisfaisante (ZT3), un contrôle colposcopique après préparation et/ou un curetage de l'endocol doivent être proposés (en dehors de la grossesse). Une conisation diagnostique de première intention n'est pas recommandée.

Nouveaux outils, Nouveaux algorithmes.....



Collège de Gynécologie CVL