Le Test HPV
du DEPISTAGE au SUIVI post traitement

Jean Gondry

Christine Bergeron, Xavier Carcopino

Collège de Gynécologie CVL

Société Française de Colposcopie
et de Pathologie Cervico-Vaginale

EN France,
LE CCU C'EST 3 000 NOUVEAUX CAS/AN

3 000
nouveaux cas de cancer
du col de l'utérus

1 100
décès

235 000
cytologies anormales

31 000
lésions précancéreuses
ou cancéreuses

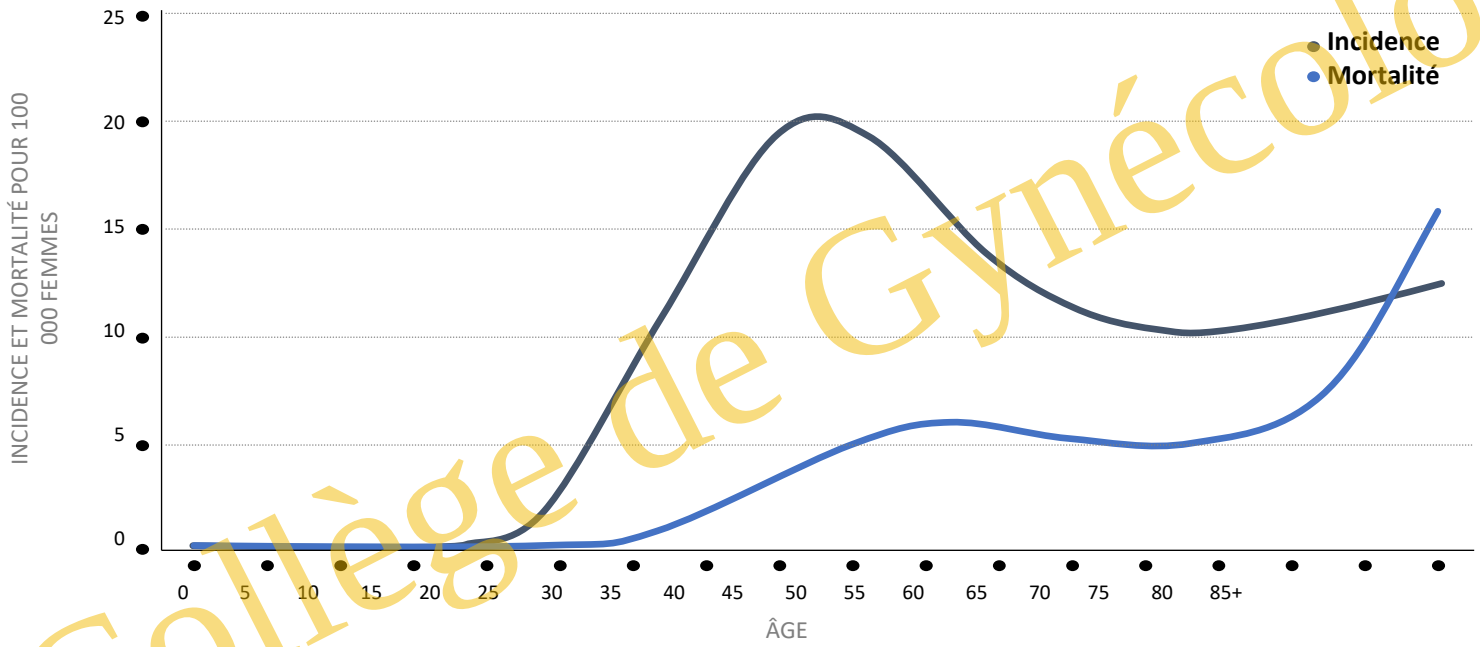
Source : Les Cancers en France 2017 - L'Essentiel des faits et chiffres

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Collège de Gynécologie CVL

51 Ans : âge moyen lors du diagnostic

- Incidence et mortalité du cancer du col de l'utérus par âge



Source : d'après Binder-Foucard F et al., Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012,2013

Collège de Gynécologie CVL

Recommandations françaises (depuis 1990..)

Un dépistage cervico-utérin tous les 3 ans de 25 à 65 ans, après 2 tests normaux à 1 an d'intervalle

…

Un contrôle 4 à 6 mois (cytologie et colposcopie) 4 à 6 mois après traitement d'une lésion de haut grade
2 contrôles dans l'année suivant le traitement puis cytologie annuelle (ANAES 2002)

Sources : Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France, HAS, 2010

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Collège de Gynécologie CVL

UN CANCER ÉVITABLE mais IL FAUT RESTER VIGILANT

DE RÉELS PROGRÈS

Développement des techniques de dépistage et de traitements ...

... Et des vaccins

80%

DES CANCERS POURRAIENT ÊTRE ÉVITÉS GRACE AU DÉPISTAGE

MAIS : DES POINTS DE VIGILANCE

60 %, seulement, de la population dépistée par réalisation d'un frottis tous les 3 ans avec des disparités

Et, une survie nette qui se dégrade

SURVIE NETTE à 5 ANS

De 1989 à 2010 :
de 68 % à 62 %

ORGANISER LE DÉPISTAGE

- Diminuer les inégalités
- Améliorer les pratiques des professionnels de santé
- Améliorer les performances du dépistage

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Collège de Gynécologie CVL

Survenue d'un cancer, les défaillances constatées

Pas de proposition de dépistage par le professionnel de santé pendant une consultation

Femmes sans contact avec un professionnel de santé

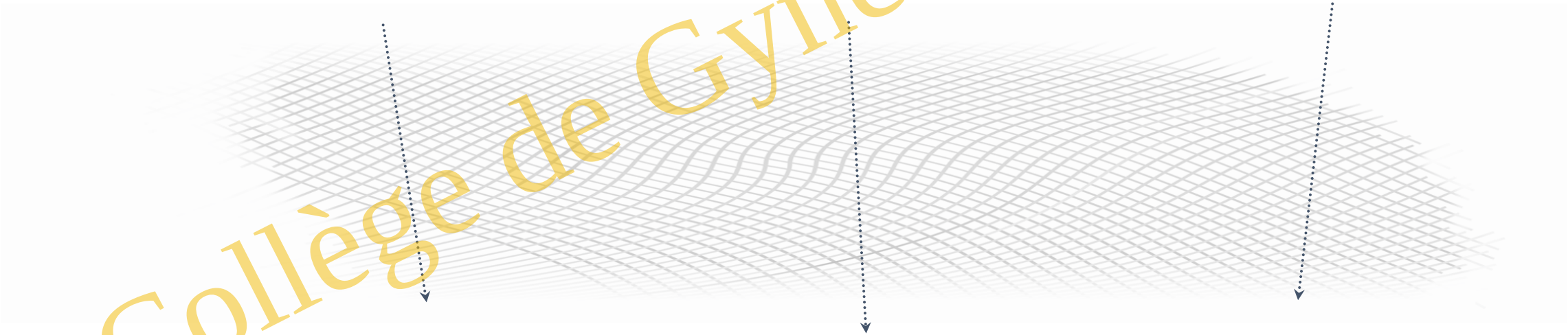
ABSENCE DE DEPISTAGE 70 %

Absence ou mauvaise confirmation diagnostique après un résultat anormal

Absence ou mauvaise prise en charge après confirmation diagnostique

PRISE EN CHARGE INADEQUATE 20 %

MAUVAISE PERFORMANCE DU DEPISTAGE 10 %



Sources : d'après the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, Cervical cancer screening recommendations,2012

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Collège de Gynécologie CVL

Expérience du service CHU Amiens Picardie

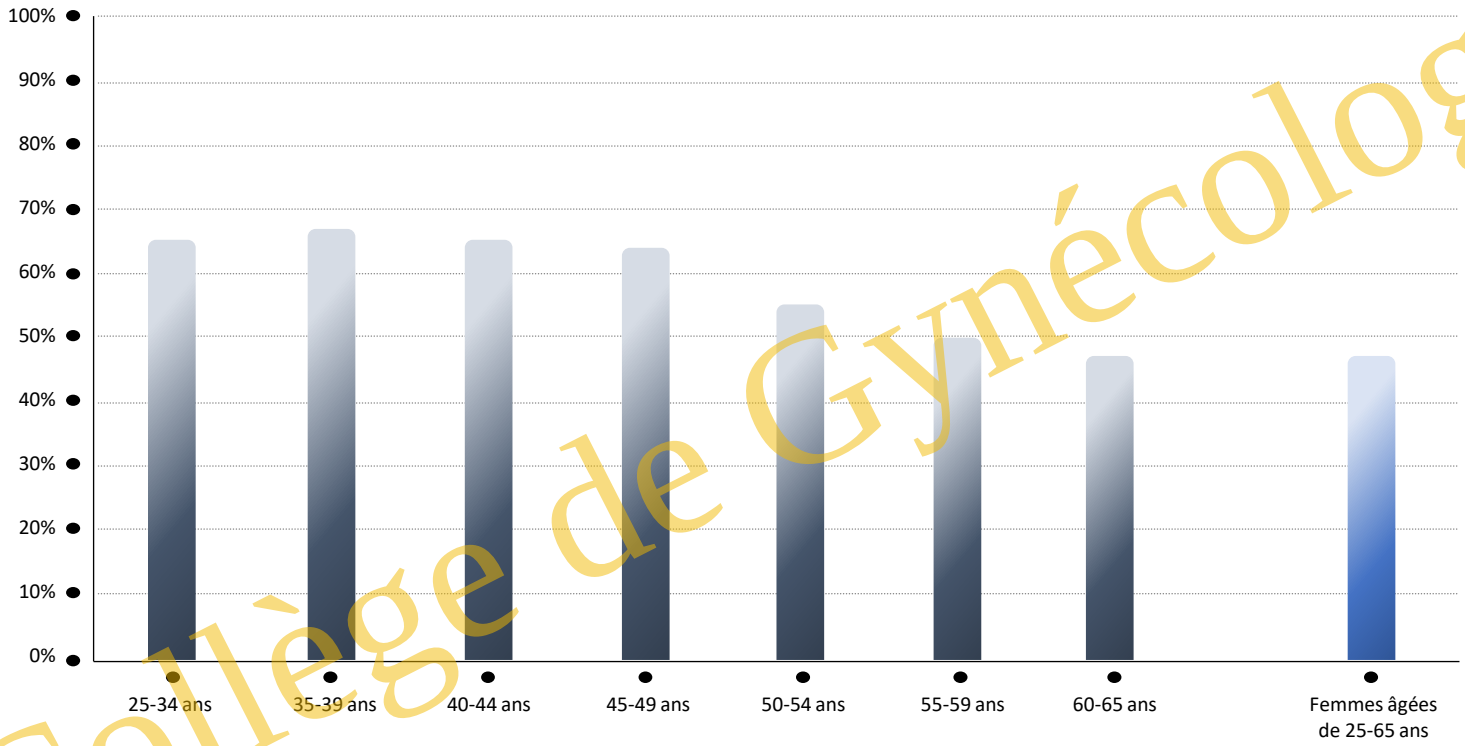
- De janvier 2011 à décembre 2015

- 106 cancers invasifs du col
  - 50 non suivies
  - 34 suivies correctement
  - 22 suivi aléatoire

Quelques exemples ….

Collège de Gynécologie CVL

40% des femmes ne se fait pas ou pas assez régulièrement dépister



le dépistage est moins fréquent à partir de 50 ans…

… en lien avec l'arrêt du suivi gynécologique…

… alors que l'âge moyen lors du diagnostic est de 51 ans.

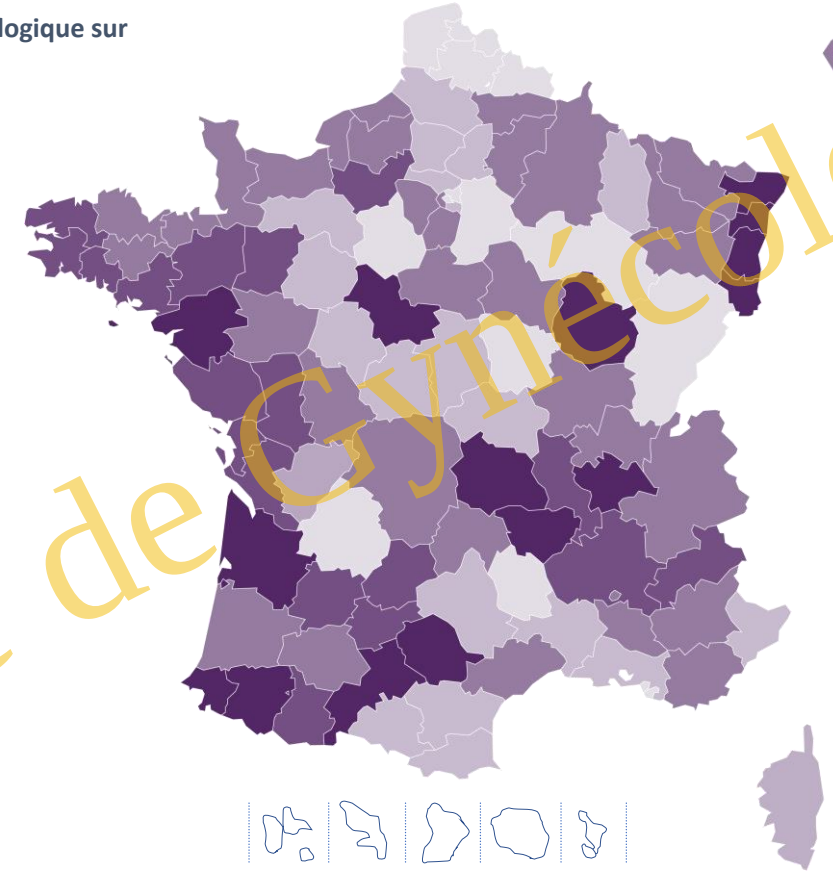
Sources : d' après l' échantillon généraliste des bénéficiaires issus du SNIIRAM, traitement INCa, 2015

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Collège de Gynécologie CVL

Un recours inégal au dépistage cytologique

Taux de réalisation d'au moins un dépistage cytologique sur la période 2010-2014.



Paris et petite couronne

Taux de réalisation d'un dépistage cytologique en 2014 (%)

- 66,5 – 72
- 64,5 – 66,5
- 62 – 64,5
- 60 – 62
- 57,5 – 60
- 52 – 57,5
- Informations non disponibles

Taux de participation France entière : 61%

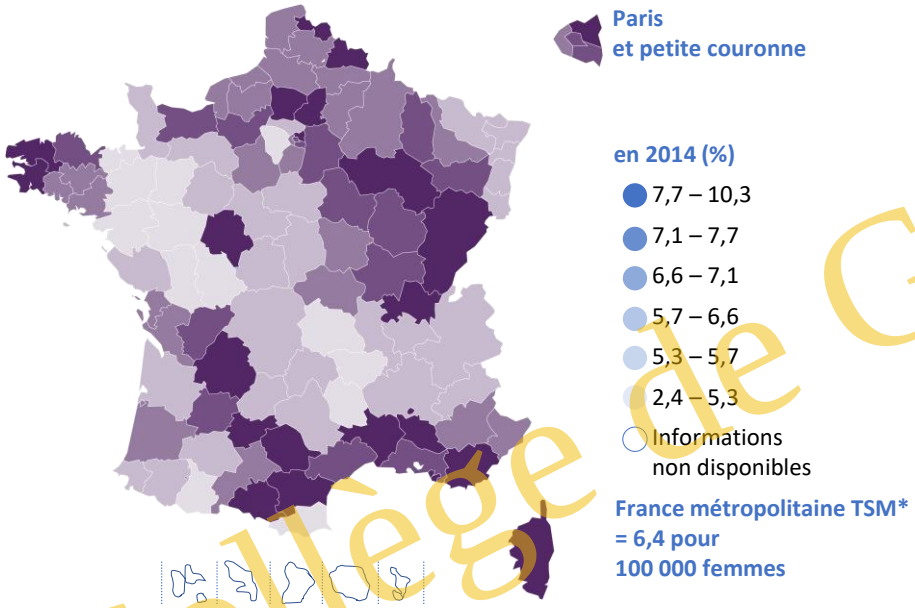
Source : d'après l' échantillon généraliste des bénéficiaires issus du SNIIRAM, traitement INCa, 2015.

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

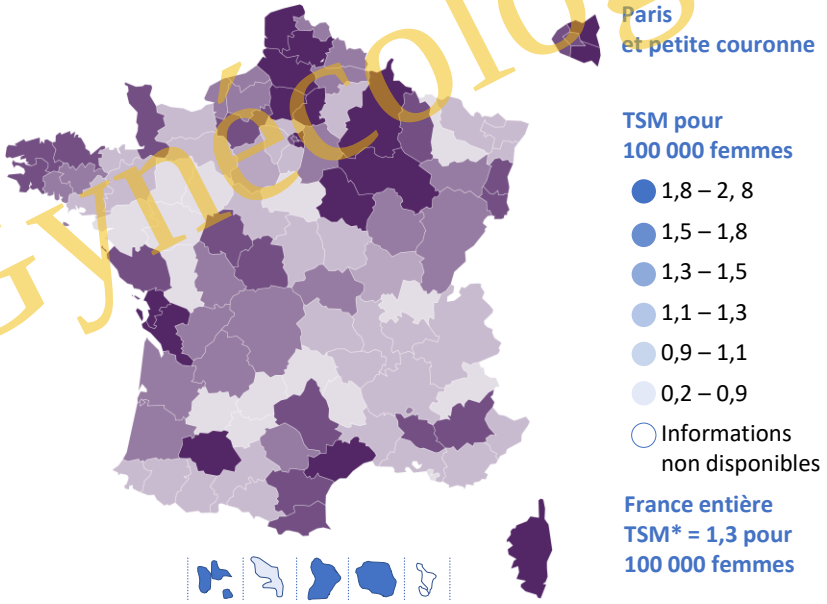
Collège de Gynécologie CVL

Une situation épidémiologique inégale sur le territoire français

Taux d'incidence standardisés du cancer du col de l'utérus à l'échelle départementale (2008 – 2010)



Taux de mortalité standardisés du cancer du col de l'utérus à l'échelle départementale (2011 – 2013)



** Taux d'incidence/de mortalité standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale, exprimés pour 100 000 personnes-années.*

Source : d'après INCa 2015 – Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa – INCa 2016 CepiDC/Inserm, INSEE.

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Collège de Gynécologie CVL

Comment améliorer la situation ??

- Connaitre la carcinogénèse et éviter la « sur médicalisation »
- Connaitre les outils disponibles aujourd'hui
- Organiser des différentes séquences

Collège de Gynécologie CVL

ESSENTIEL : Schéma de la carcinogénèse

- Conception ancienne ….
  CIN1 → CIN2 → CIN3 → CANCER

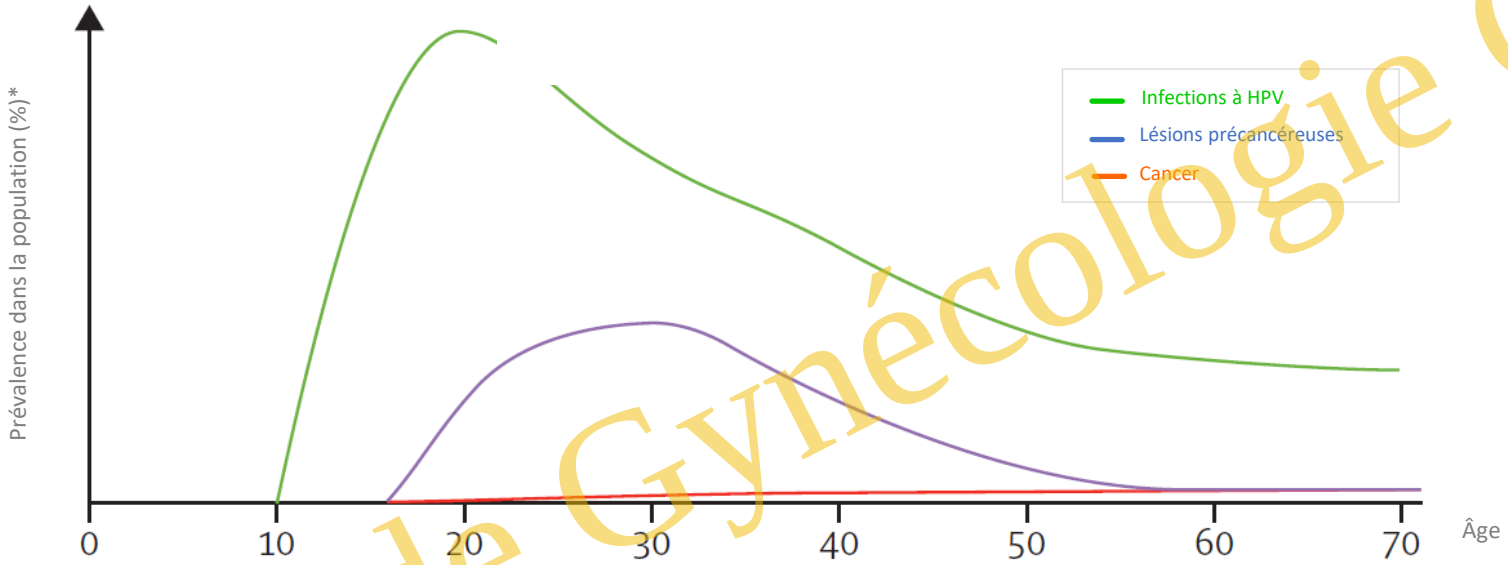
- Théorie actuelle

  - infection transitoire (80%) : pas de lésion
  - infection latente (???)

  - infection productive (nouvelle lésion histo bas grade)
    pouvant donner des lésions de CIN1 voire CIN2
    qui va régresser seule

  -infection transformante (nouvelle lésion histo haut grade) **liée aux HPV HR**
    lésion pouvant évoluer vers le cancer

Collège de Gynécologie CVL



11 ans

- Vaccin contre les infections HPV (11-14 ans, jusqu'à 19 ans)
- Santé sexuelle et contraception

25 ans

- Détecter des infections transformantes / lésions de haut grade
- Limiter le surdiagnostic et surtraitement / conséquences obstétricales
- Alléger le suivi des femmes les moins à risque
- Identifier les femmes les plus à risque

65 ans

- Arrêter le dépistage systématique
- Assurer un suivi individuel

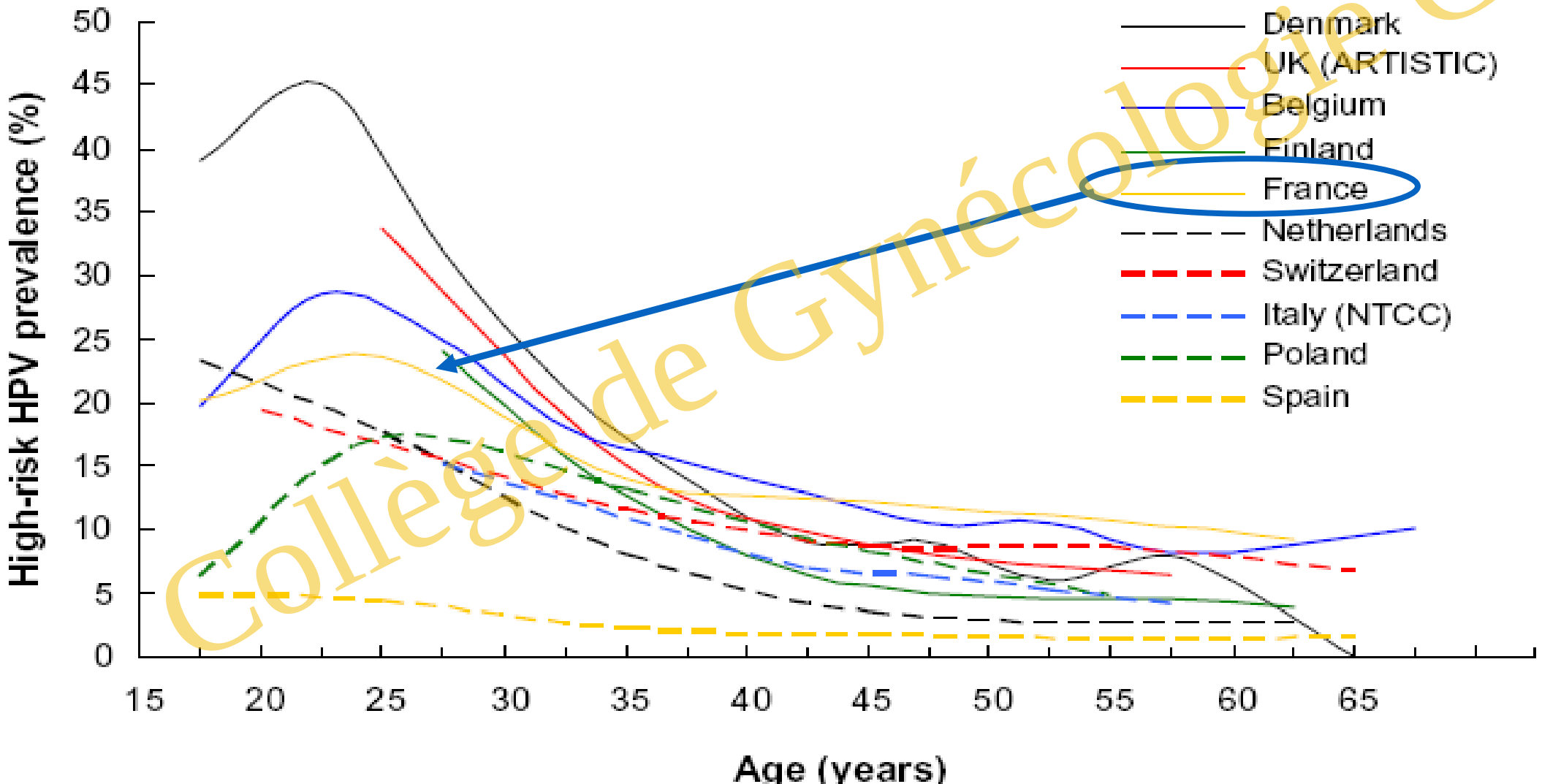
Source : INCa, d'après Wentzensen & Schiffman. Accelerating cervical cancer control and prevention. Lancet Public Health. 2018

* Le schéma n'est pas à l'échelle

Collège de Gynécologie CVL

PRÉVALENCE DE L'INFECTION HPVÀ HR EN EUROPE

D'APRÈS DE VUYST ET AL. EUR J CANCER 2009; 45: 2632-9



Collège de Gynécologie CVL

2018-2020 : la révolution et les décisions …

- Organisation du dépistage mise en place avec les CRCDC régionaux
  - En 2018 avec la cytologie
  - En 2020 : Utilisation du test HPV en dépistage primaire (HAS Aout 2019)

- Utilisation du test HPV en surveillance post traitement (Inca Octobre 2019)
- Cas particuliers (VIH, DES, Immunodéprimées ..)
- Extension de la recommandation vaccinale aux garçons (2021)

Collège de Gynécologie CVL

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus

NOR : *SSAP1811940A*

La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 1411-6 et L. 1411-7 ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 160-8 et R. 160-8 ;

Vu l'arrêté du 29 septembre 2006 modifié relatif aux programmes de dépistage organisé des cancers ;

Vu la délibération de la Commission nationale de l'informatique et des libertés n° 2017-215 du 13 juillet 2017 portant adoption d'une norme destinée à simplifier l'obligation de déclaration des traitements de données à caractère personnel ayant pour finalité le dépistage organisé du cancer du sein, du cancer colorectal et du cancer du col de l'utérus mis en œuvre par les structures de gestion conventionnées ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse centrale de la mutualité sociale agricole en date du 19 avril 2018 ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse nationale de l'assurance maladie en date du 24 avril 2018,

Arrêtent :

Art. 1er. – Les dispositions de l'article 1er de l'arrêté du 29 septembre 2006 modifié sont remplacées par les dispositions suivantes :

« *Art. 1er.* – Le programme de dépistage organisé du cancer du sein, le programme de dépistage organisé du cancer colorectal et le programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus constituent des programmes de santé au sens de l'article L. 1411-6 du code de la santé publique ».

College de Gynécologie CVL

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 4 mai 2018 relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus

NOR : *SSAP1811940A*

La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 1411-6 et L. 1411-7 ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 160-8 et R. 160-8 ;

Vu l'arrêté du 29 septembre 2006 modifié relatif aux programmes de dépistage organisé des cancers ;

Vu la délibération de la Commission nationale de l'informatique et des libertés n° 2017-215 du 13 juillet 2017 portant adoption d'une norme destinée à simplifier l'obligation de déclaration des traitements de données à caractère personnel ayant pour finalité le dépistage organisé du cancer du sein, du cancer colorectal et du cancer du col de l'utérus mis en œuvre par les structures de gestion conventionnées ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse centrale de la mutualité sociale agricole en date du 19 avril 2018 ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse nationale de l'assurance maladie en date du 24 avril 2018,

Arrêtent :

Art. 1er. – Les dispositions de l'article 1er de l'arrêté du 29 septembre 2006 modifié sont remplacées par les dispositions suivantes :

« *Art. 1er.* – Le programme de dépistage organisé du cancer du sein, le programme de dépistage organisé du cancer colorectal et le programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus constituent des programmes de santé au sens de l'article L. 1411-6 du code de la santé publique ».

College de Gynécologie CVL

Art. 2. – Les dispositions de l'article 2 de l'arrêté du 29 septembre 2006 modifié sont remplacées par les dispositions suivantes :

« *Art.* 2. – I. – Les conditions de mise en œuvre du programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus sont fixées par le cahier des charges joint en annexe 5 du présent arrêté.

« II. – Dans le cadre du programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, les examens de dépistage relevant des dispositions de l'article R. 160-8 du code de la sécurité sociale sont constitués par un examen cytopathologique de dépistage de prélèvement du col de l'utérus, y compris en phase liquide, effectué chez les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans. »

Art. 3. – L'arrêté du 29 septembre 2006 modifié est complété par une annexe 5 jointe en annexe au présent arrêté.

Art. 4. – Le directeur général de la santé et la directrice de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

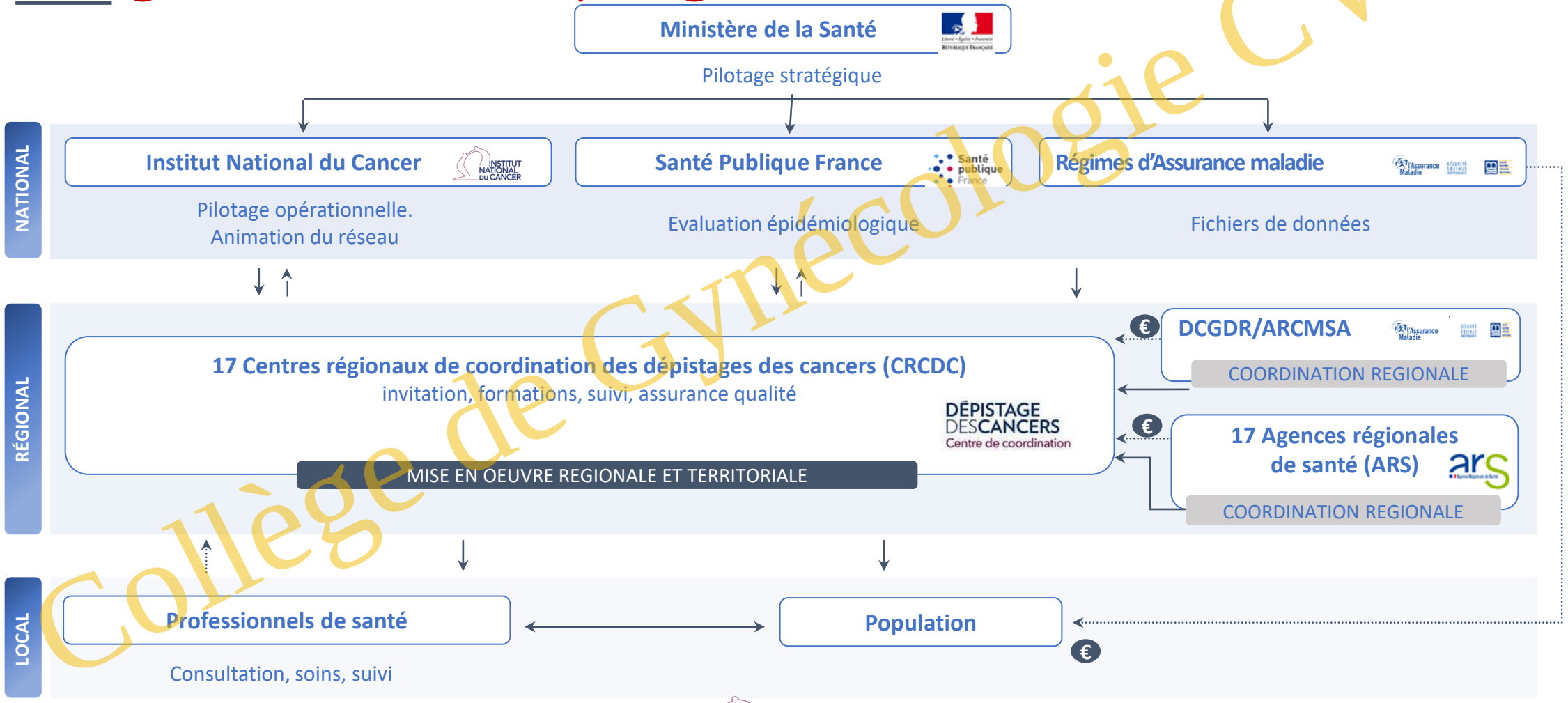
Fait le 4 mai 2018.

La ministre des solidarités
et de la santé,
Pour la ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
J. SALOMON

Le ministre de l'action
et des comptes publics,
Pour le ministre et par délégation :
La directrice de la sécurité sociale,
M. LIGNOT-LELOUP

Collège de Gynécologie CVL

l'organisation DU programme



Collège de Gynécologie CVL

2019 : Motifs de l'utilisation HPV

- Recommandation européenne (2015)
- Faux négatifs de la cytologie de dépistage / automatisation de la recherche HPV

- **Valeur prédictive négative de l'HPV**

- Facilité de prélèvement (et donc d'accès)

- Développement de l'auto prélèvement

Collège de Gynécologie CVL

European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening 2015

Supplements to EU guidelines for quality assurance in cervical cancer screening
Eds: A.Anttila, M.Arbyn, H.De Vuyst, J.Dillner, L.Dillner, S.Franceschi, J.Patnick, G.Ronco, N.Segnan, E.Suonio, S.Tornberg, L.von Karsa

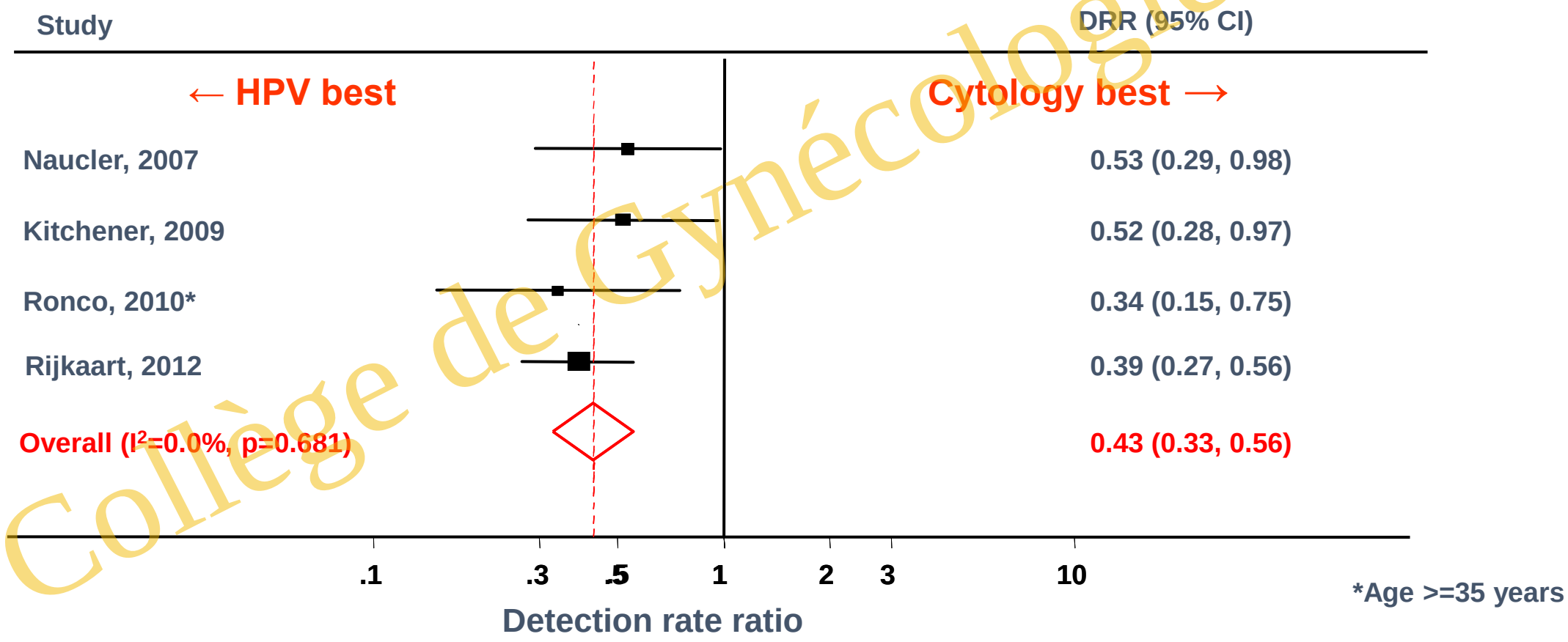
Collège de Gynécologie CVL

World Health Organization

THE COCHRANE COLLABORATION®

International Agency for Research on Cancer
Centre International de Recherche sur le Cancer

Risque relatif de CIN3+ après test négatif
HPV vs cytologie



*Age >=35 years

Arbyn et al, Vaccine 2012

Collège de Gynécologie CVL

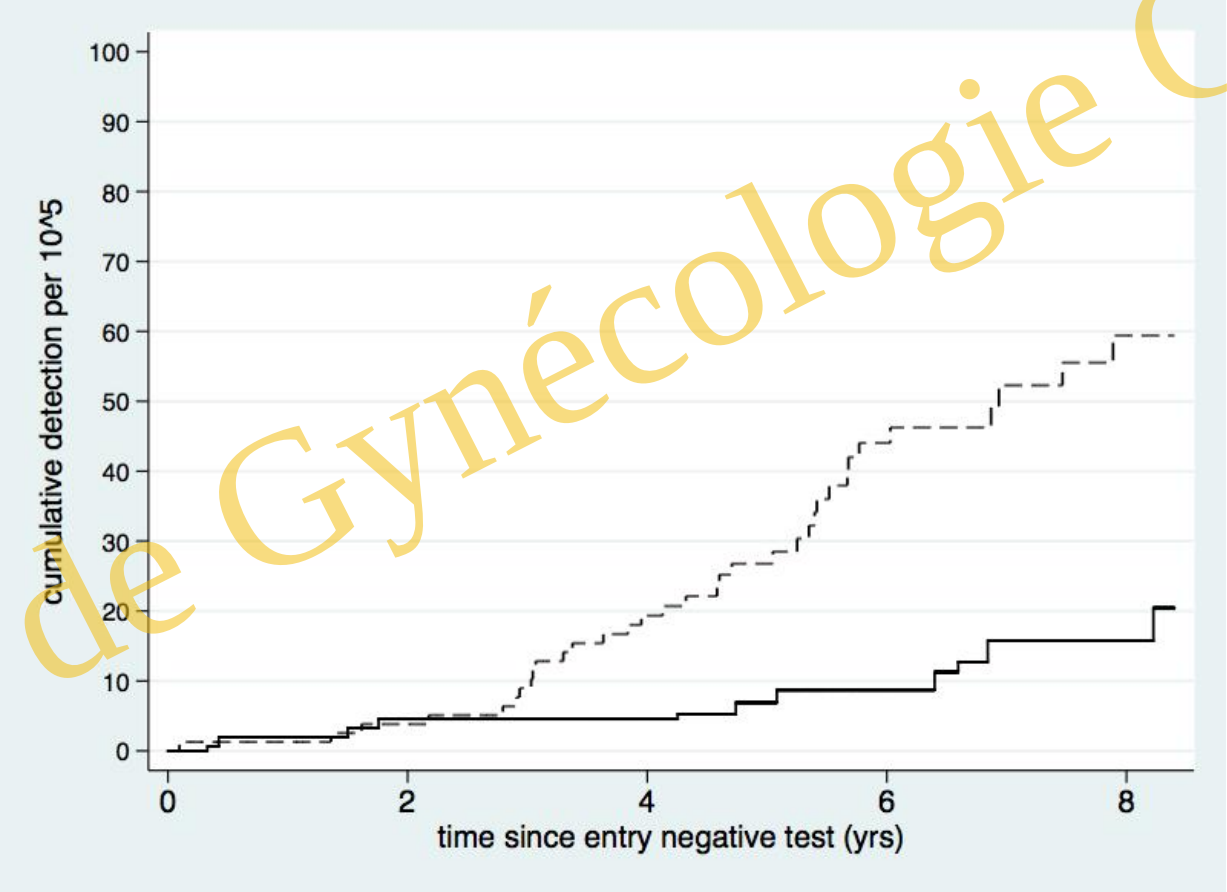
Risque relatif de Cancer invasif après test négatif HPV vs cytologie

Solid lines: HPV group.

Dotted lines: cytology group

Pooled RR

0.30 (0.15-0.60)



	3.5 years	5.5 years
cytology	15.4 (CI 7.9-27.0)	36.0 (23.2-53.5)
HPV	4.6 (1.1-12.1)	8.7 (3.3-18.6)

Ronco et al. Lancet 2014

Collège de Gynécologie CVL

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 30 juillet 2020 modifiant l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage organisé des cancers et relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus

NOR : *SSAP2014049A*

Collège de Gynécologie CVL

ANNEXE V

CAHIER DES CHARGES DU PROGRAMME NATIONAL DE DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Table des matières

I. – **Préambule**

II. – **Population cible**

A. – *Cas général*

B. – *Situations particulières*

III. – **Formation et information des professionnels et de la population**

A. – *Information et formation des professionnels*

B. – *Information de la population et lutte contre les inégalités territoriales et sociales de santé*

IV. – **Tests de dépistage**

A. – *Prélèvement*

B. – *Circuit du prélèvement cervico-utérin*

C. – *Analyse et interprétation du test de dépistage*

D. – *Stratégie à mettre en œuvre en cas de cytologie anormale ou de test HPV-HR positif*

V. – **Prise en charge et absence d'avance de frais**

VI. – **Organisation du recueil des données**

Collège de Gynécologie CVL

VI. – **Organisation du recueil des données**

VII. – **Stratégies d'inclusion dans le programme de dépistage organisé**

A. – *Proposition de réaliser un dépistage au cours d'une consultation avec un professionnel de santé (participation spontanée)*

B. – *Invitation et relance par courrier*

C. – *Modalités spécifiques ou complémentaires*

VIII. – **Rendu et suivi des résultats du dépistage**

A. – *Prélèvement non satisfaisant*

B. – *Prélèvement satisfaisant et négatif pour une lésion intraépithéliale ou maligne ou négatif pour la recherche d'HPV-HR*

C. – *Prélèvement satisfaisant et cytologie anormale ou test HPV-HR positif*

IX. – **Information et amélioration des pratiques professionnelles**

A. – *Engagement des professionnels et information des femmes*

B. – *Retours d'information vers les professionnels de santé*

X. – **Coopération avec les registres des tumeurs**

Collège de Gynécologie CVL

II. – Population cible

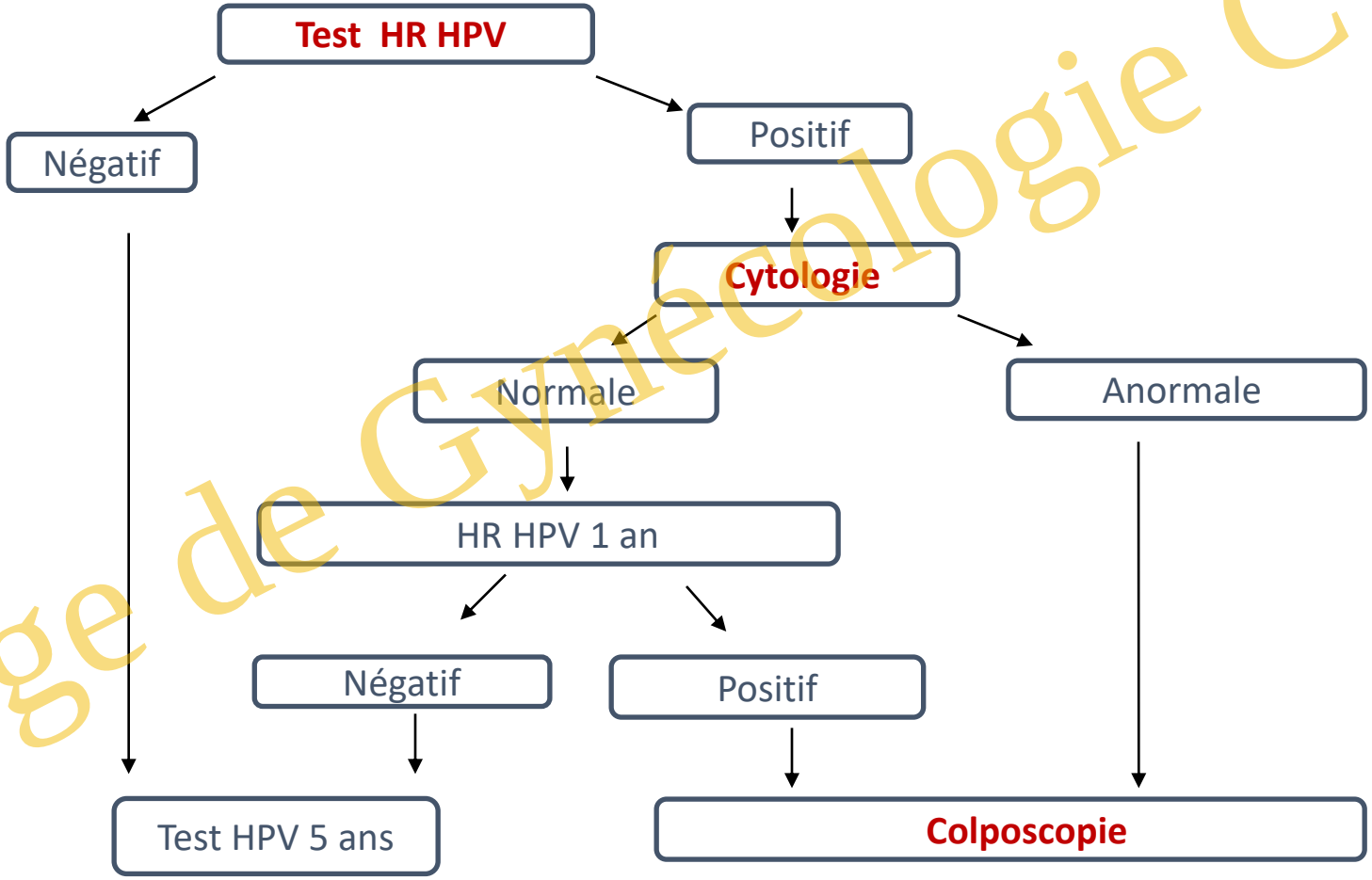
La définition de la population cible du programme se fonde sur les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) sur le dépistage du cancer du col de l'utérus.

Le dépistage est fondé :

- entre 25 et 30 ans, sur la réalisation d'un examen cytologique : séquence de deux examens cytologiques à 1 an d'intervalle, puis à 3 ans si le résultat des deux premiers est normal. Dans ce cadre, l'examen cytologique à partir d'un prélèvement en milieu liquide est recommandé ;
- à partir de 30 ans et jusque 65 ans, sur la réalisation d'un test HPV-HR : 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal ou dès 30 ans en l'absence d'examen cytologique antérieur. Le rythme entre deux dépistages par test HPV-HR est de 5 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

Collège de Gynécologie CVL

Le dépistage primaire avec le test HPV dans un système organisé après 30 ans



European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening 2015

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Collège de Gynécologie CVL

B. – *Situations particulières*

Le dépistage du cancer du col de l'utérus n'est pas recommandé chez les femmes de moins de 25 ans dans le cadre du programme.

De même dans les situations suivantes, le dépistage du cancer du col de l'utérus n'est pas recommandé :

– femme ayant des signes fonctionnels ou cliniques faisant suspecter un cancer du col de l'utérus (elle relève d'un examen immédiat à visée diagnostique) ;
– femme ayant eu un traitement conservateur (cryothérapie, vaporisation laser, conisation au bistouri à froid ou au laser, résection à l'anse diathermique…) pour une lésion précancéreuse ou cancéreuse du col de l'utérus.

Ces situations relèvent d'un suivi spécifique selon les recommandations en vigueur et la reprise du dépistage doit être évaluée par le professionnel de santé assurant le suivi gynécologique.

Enfin, les femmes dans les situations suivantes présentent un risque majoré de cancer du col de l'utérus qui nécessite un suivi particulier mais ne sont pas exclues de la population cible du programme :

– femme immunodéprimée (infectées par le VIH, sous traitement immunosuppresseur, greffées ou ayant une immunodépression constitutionnelle) ;
– femme exposée au diéthylstilbestrol (deuxième génération).

Collège de Gynécologie CVL

Charte de Qualité en Colposcopie

CAHIER DES CHARGES DU PROGRAMME NATIONAL
DE DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 30 juillet 2020 modifiant l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage organisé des cancers et relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus

Dans tous les cas, les examens de confirmation diagnostique reposent sur la colposcopie, avec une éventuelle biopsie.

La colposcopie consiste en un examen visuel du col de l'utérus et du vagin, grâce à un agrandissement optique et l'application de réactifs (acide acétique et lugol) destinés à améliorer la vision des lésions potentielles. Cet examen est effectué lors d'une consultation gynécologique devant une cytologie, un test de dépistage anormal ou une symptomatologie selon les recommandations en vigueur. Son but est de confirmer ou d'infirmer l'existence d'une lésion du col de l'utérus et le cas échéant d'orienter avec précision les prélèvements biopsiques pour analyse histologique.

La synthèse ou compte rendu de l'examen colposcopique doit préciser le siège, l'aspect des lésions visualisées et le niveau de la ligne de jonction pavimento-cylindrique en respectant la terminologie codifiée en vigueur.

La colposcopie est réalisée par un professionnel qui répond aux critères de la charte de qualité en colposcopie.

Collège de Gynécologie CVL

V. – Prise en charge et absence d'avance de frais

Les examens de dépistage relevant de ce programme national sont les suivants :

- l'examen cytopathologique de dépistage pour les femmes entre 25 et 30 ans ainsi que les actes associés reflexes sur le même prélèvement ;
- l'examen de biologie médicale « test » HPV pour les femmes à partir de 30 et jusqu'à 65 ans ainsi que l'examen cytologique en reflexe sur le même prélèvement.

Ces examens font l'objet d'une prise en charge intégrale par l'assurance maladie sans avance de frais, sur présentation au professionnel de santé consulté du courrier d'invitation spécifique au programme transmis par le CRCDC, ou lorsqu'il s'agit d'un APV remis dans le cadre du programme.

Cette prise en charge concerne les femmes de 25 à 65 ans asymptomatiques et n'ayant pas réalisé de test de dépistage dans les intervalles recommandés, ou d'acte relatif à un examen du col, une destruction ou une exérèse de lésion du col de l'utérus.

Collège de Gynécologie CVL

Communication des résultats

En cas de prélèvement ininterprétable ou de résultats positifs ou anormaux, le courrier adressé à la femme l'invite à consulter son médecin ou sage-femme.

Transmission des résultats des investigations diagnostiques et traitements

Le résultat des investigations (colposcopie, biopsie cervicale, curetage endocervical…) est transmis :

- par le prescripteur en charge du suivi, à la femme et au CRCDC ;
- par la structure ACP qui a procédé à l'interprétation et à l'analyse histologique au CRCDC ;
- par le CRCDC, à l'ACP qui a procédé à l'interprétation et à l'analyse cytologique du prélèvement ou au biologiste médical ou à l'ACP qui a réalisé l'analyse du test HPV-HR ;
- par le professionnel de santé concerné, à la femme et au CRCDC.

Le CRCDC s'assure de l'existence d'un suivi conformément aux recommandations de l'INCa et de la HAS, dans un délai de six mois pour les lésions de haut grade, de huit mois pour les lésions de bas grade. Il veille en particulier à obtenir l'information de toute réalisation d'une colposcopie.

Collège de Gynécologie CVL

Communication des résultats

En cas de prélèvement ininterprétable ou de résultats positifs ou anormaux, le courrier adressé à la femme l'invite à consulter son médecin ou sage-femme. Les résultats normaux ou négatifs sont communiqués à la patiente.

Lorsque des tests sont effectués en reflexe, les résultats sont rendus de façon globale.

Transmission des résultats des investigations diagnostiques et traitements

Le résultat des investigations (colposcopie, biopsie cervicale, curetage endocervical…) est transmis :

- par le prescripteur en charge du suivi, à la femme et au CRCDC ;
- par la structure ACP qui a procédé à l'interprétation et à l'analyse histologique au CRCDC ;
- par le CRCDC, à l'ACP qui a procédé à l'interprétation et à l'analyse cytologique du prélèvement ou au biologiste médical ou à l'ACP qui a réalisé l'analyse du test HPV-HR ;
- par le professionnel de santé concerné, à la femme et au CRCDC.

Le CRCDC s'assure de l'existence d'un suivi conformément aux recommandations de l'INCa et de la HAS, dans un délai de six mois pour les lésions de haut grade, de huit mois pour les lésions de bas grade. Il veille en particulier à obtenir l'information de toute réalisation d'une colposcopie.

Collège de Gynécologie CVL

Communication des résultats

En cas de prélèvement ininterprétable ou de résultats positifs ou anormaux, le courrier adressé à la femme l'invite à consulter son médecin ou sage-femme. Les résultats normaux ou négatifs sont communiqués à la patiente.

Lorsque des tests sont effectués en reflexe, les résultats sont rendus de façon globale.

Transmission des résultats des investigations diagnostiques et traitements

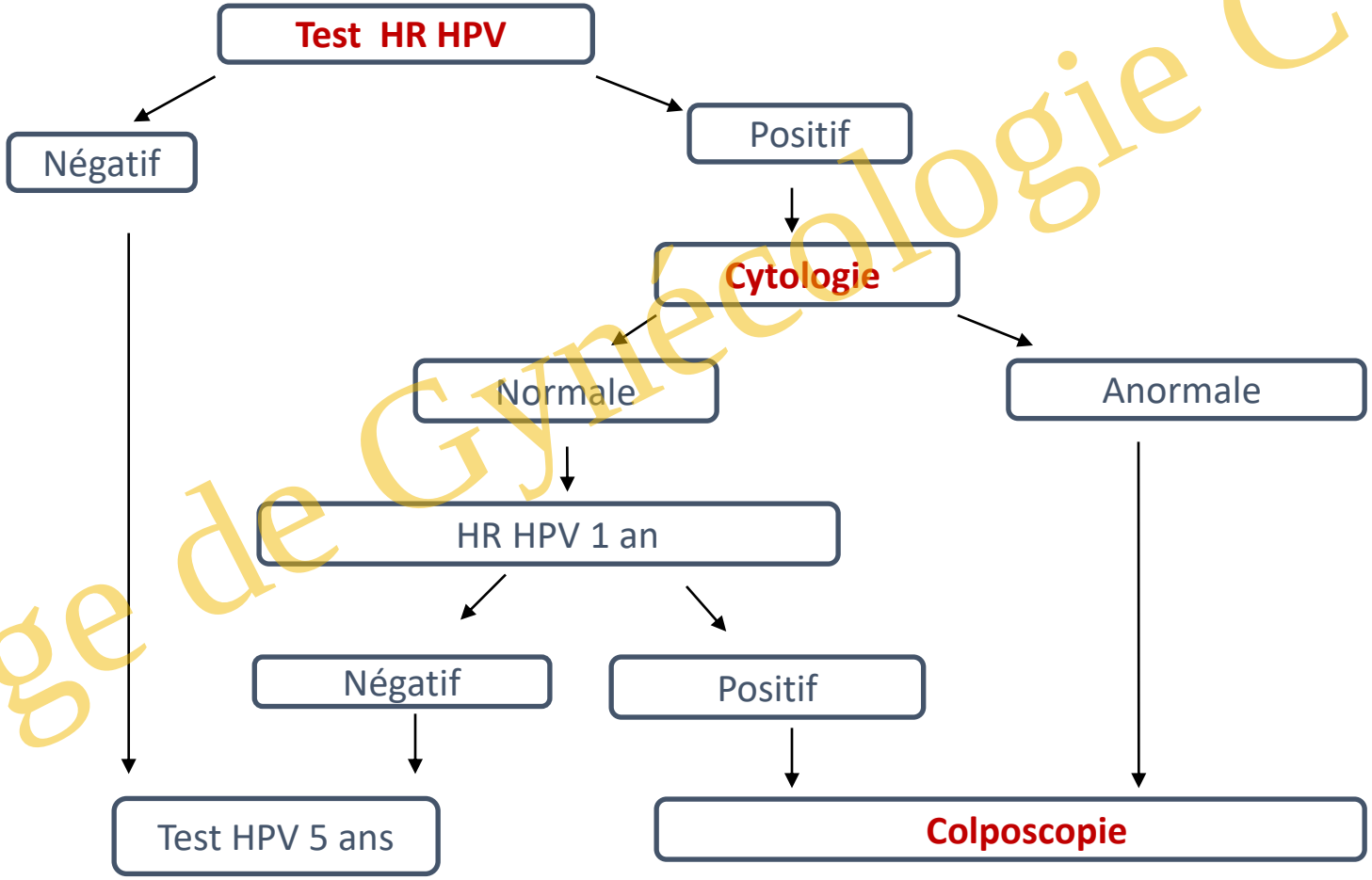
Le résultat des investigations (colposcopie, biopsie cervicale, curetage endocervical…) est transmis :

- par le prescripteur en charge du suivi, à la femme et au CRCDC ;
- par la structure ACP qui a procédé à l'interprétation et à l'analyse histologique au CRCDC ;
- par le CRCDC, à l'ACP qui a procédé à l'interprétation et à l'analyse cytologique du prélèvement ou au biologiste médical ou à l'ACP qui a réalisé l'analyse du test HPV-HR ;
- par le professionnel de santé concerné, à la femme et au CRCDC.

Le CRCDC s'assure de l'existence d'un suivi conformément aux recommandations de l'INCa et de la HAS, dans un délai de six mois pour les lésions de haut grade, de huit mois pour les lésions de bas grade. Il veille en particulier à obtenir l'information de toute réalisation d'une colposcopie.

Collège de Gynécologie CVL

Le dépistage primaire avec le test HPV dans un système organisé après 30 ans



European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening 2015

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Collège de Gynécologie CVL

Conséquences pratiques

- **Disparition du terme « frottis » (dire « prélèvement cervico utérin »)**
- **Meilleure sensibilité du test (et encore plus pour les lésions glandulaires)**
- **Facilité de prélèvement / résultat « valable » même si sténose du col**
- **Nécessité de communiquer avec les CRCDC**
- **Difficultés à gérer l'inquiétude des patientes avec test HPV positif (même si cytologie négative…)**

Collège de Gynécologie CVL

Conséquences pour les professionnels

- Prélèvement en milieu liquide permettant de faire les 2 tests sur le même matériel
- Moins de Cytologie mais cytologie reflexe qui demande de l'expertise
- Plus de colposcopies pour une infection persistante donc formation nécessaire
- Interprétation correcte des biopsies du col utérin pour éviter les traitements inutiles

Collège de Gynécologie CVL

Les cas particuliers

Collège de Gynécologie CVL

Comment le dépistage prévient-il le cancer du col de l'utérus ?

Le dépistage permet de découvrir des anomalies et de les surveiller : elles disparaissent le plus souvent spontanément. Si nécessaire, elles seront traitées **avant** une aggravation, avant d'avoir eu le temps de se transformer en cancer (plusieurs années).

Deux tests de dépistage sont possibles à partir d'un prélèvement effectué au niveau du col de l'utérus :

- **L'analyse des cellules (« frottis »)** : elle permet de repérer des anomalies (dysplasies). qui comportent plusieurs niveaux de gravité.
- **Le test HPV** : recherche de virus appelés Papillomavirus Humains (ou HPV), dont certains sont responsables de ces anomalies.

En pratique

Pour avoir le dépistage au rythme conseillé dans votre situation, prenez rendez-vous :

- avec un gynécologue ou un médecin généraliste
- ou dans un centre réalisant les tests, tel qu'un centre de santé, de planification familiale, un laboratoire d'analyse médicale...

Le prélèvement s'effectue en position gynécologique, en quelques minutes.

Il est ensuite analysé : quelques jours plus tard, vous recevez les résultats. Si un contrôle ou d'autres examens sont nécessaires, votre médecin vous informera.

Pour plus d'infos, contactez les associations agréées en santé partenaires de cette campagne :

(ajouter sites internet sous chaque logo)

Pour les personnes greffées

Association ACEPTA – Association de patients atteints de pathologies cardiovasculaires

Association Greffés Cœur Poumons Sud Ouest – AGCPSO

Association des malades et transplantés hépatiques du Sud-Ouest

FRANCE REIN – Réseau solidaire en action – Aquitaine

Pour les personnes concernées par le Distilbène (DES)

Réseau DES France

Pour les personnes vivant avec le VIH

AIDES – Membre de la Coalition Internationale Sida

Campagne réalisée avec le soutien financier de l'Agence Régionale de Santé Nouvelle-Aquitaine

et soutenue par

ars Agence Régionale de Santé Nouvelle-Aquitaine

France Assos Santé – La voix des usagers – Nouvelle-Aquitaine

Le dépistage permet d'éviter la grande majorité des cancers du col de l'utérus.

En général, il est recommandé :

- de 25 à 30 ans : une analyse des cellules (ou « frottis ») tous les 3 ans
- puis jusqu'à 65 ans : un test HPV tous les 5 ans

→ si vous avez reçu une greffe d'organe
→ si vous avez été exposée au Distilbène avant votre naissance
→ si vous vivez avec le VIH

le dépistage,
c'est différent, plus souvent,
plus longtemps

Campagne de sensibilisation soutenue par la

Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale

Collège de Gynécologie CVL

Si vous avez reçu une greffe d'organe

Le traitement anti-rejet de la greffe abaisse vos défenses immunitaires : votre suivi médical doit donc être adapté à cette situation.

Sur le plan gynécologique, le risque de lésions liées aux virus HPV est accru. Elles peuvent se produire sur la vulve, le col, le vagin.

Dans la littérature médicale, les recommandations actuelles sont les suivantes : suivi gynécologique annuel comportant :

- **un examen gynécologique avec attention particulière sur le col, le vagin et la vulve,**
- **une analyse des cellules, associée éventuellement à un test HPV).**

Selon votre âge lors de la greffe, votre médecin pourrait vous proposer de débuter cette surveillance dès 21 ans.

Ce suivi annuel est à poursuivre au-delà de 65 ans et même après hystérectomie (ablation de l'utérus).

Références :

- Acuna SA, Lam W, Daly C et al.Cancer evaluation in the assessment of solid organ transplant candidates: A systematic review of clinical practice guidelines.Transplant Rev (Orlando). 2018;32:29-35. doi: 10.1016/j.trre.2017.10.002.
- Liao JB, Fisher CE, Madeleine MM. Gynecologic cancers and solid organ transplantation.Am J Transplant. 2019;19:1266-1277.doi: 10.1111/ajt.15292.

Si vous avez été exposée, avant votre naissance, au Distilbène

Le Distilbène (ou DES en abrégé) est un médicament prescrit aux femmes enceintes de 1947 à 1977 en France pour éviter des fausses-couches. Le traitement s'est avéré inefficace mais surtout néfaste, pour 3 générations.

Pour leurs **filles**, exposées *in utero*, les conséquences telles que problèmes de fertilité et complications de grossesses les concernent maintenant moins, puisqu'elles ont, en 2020, plus de 43 ans. Le risque de dysplasie (cellules pré-cancéreuses) du col ou du vagin est accru, ainsi que le risque d'un cancer particulier, non lié aux virus HPV : l'Adénocarcinome à Cellules Claires - ou ACC - du col ou du vagin.

Si vous êtes concernée, une consultation gynécologique annuelle est nécessaire, comportant notamment :

- **un examen gynécologique ainsi qu'un examen des seins,**
- **une analyse des cellules avec, en plus des prélèvements habituels sur le col, un prélèvement au niveau du vagin et sur une éventuelle lésion suspecte. Dans certains cas, un test HPV peut compléter l'analyse des cellules.**

Ce suivi annuel est à poursuivre au-delà de 65 ans et même après hystérectomie (ablation de l'utérus).

Références :

- ANSM : Complications liées à l'exposition in utero au diéthylstilbestrol (DES) Distilbène®, Stilboestrol-Borne®) Actualisation 2011
- Distilbène (DES) 3 générations (Distilbène, Stilbestrol-Borne, Diethylstilbestrol) Guide Pratique pour les Professionnels de santé et les « familles DES » : à télécharger sur www.des-france.org

Si vous vivez avec le VIH

Sur le plan gynécologique, le risque de lésions liées aux virus HPV est accru. Ces lésions peuvent se produire notamment sur le col de l'utérus.

Votre suivi médical doit donc être adapté.

- **une analyse des cellules** est réalisée lors du diagnostic du VIH, **quel que soit votre âge** et la date du dernier test.
- Si vous avez été contaminée au moment de votre naissance, la première analyse des cellules est à effectuer **dans l'année qui suit le début de l'activité sexuelle.**
- Pendant 3 ans, cette analyse de cellules est à réaliser tous les ans.

Au bout de 3 analyses normales :

- si vous êtes sous traitement antirétroviral, que la charge virale du VIH est controlée et que votre taux de CD4 est supérieur à 500/mm3 : une analyse des cellules tous les 3 ans suffit.
- dans tous les autres cas, ce dépistage annuel reste nécessaire.

Cette surveillance doit être poursuivie au-delà de 65 ans et même après hystérectomie (ablation de l'utérus).

Comme pour toutes les femmes, indépendamment de ce dépistage, une consultation gynécologique annuelle est recommandée.

Référence : Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS - Cancers (août 2017)

Comme pour toutes les femmes, cette surveillance doit être faite :

- **même après vaccination contre les HPV**
- **même après la ménopause,**
- **même si on n'a plus de rapports sexuels.**

Collège de Gynécologie CVL

HPV dans le suivi post traitement : INCA 2019

Thésaurus - Surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses du col de l'utérus

Collection
Recommandations et référentiels / Recommandations de pratique clinique

Date de publication octobre 2019

TÉLÉCHARGER

https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-gynecologiques

Collège de Gynécologie CVL

Les recommandations françaises (2002) : rappel …

Modalités de surveillance post-thérapeutique des CIN

- Les modalités de surveillance post-thérapeutique des lésions CIN doivent tenir compte de la sensibilité imparfaite du frottis et de la colposcopie postopératoires, et du risque d'abandon de la surveillance (qui augmente avec le recul postopératoire, passant de 7-11 % à 6 mois à plus de 20 % après 2 ans)

- Habituellement, une surveillance régulière peut être proposée avec un **premier contrôle entre 3 et 6 mois. Compte tenu de la sensibilité imparfaite de la cytologie, cette surveillance devrait associer la colposcopie au frottis utérin** avec des biopsies dirigées et/ou un curetage endocervical selon l'aspect colposcopique et la situation de la jonction squamo-cylindrique

- Les examens normaux méritent d'être répétés dans un délai de 6 mois à 1 an, avant d'envisager une surveillance cytologique annuelle

Collège de Gynécologie CVL

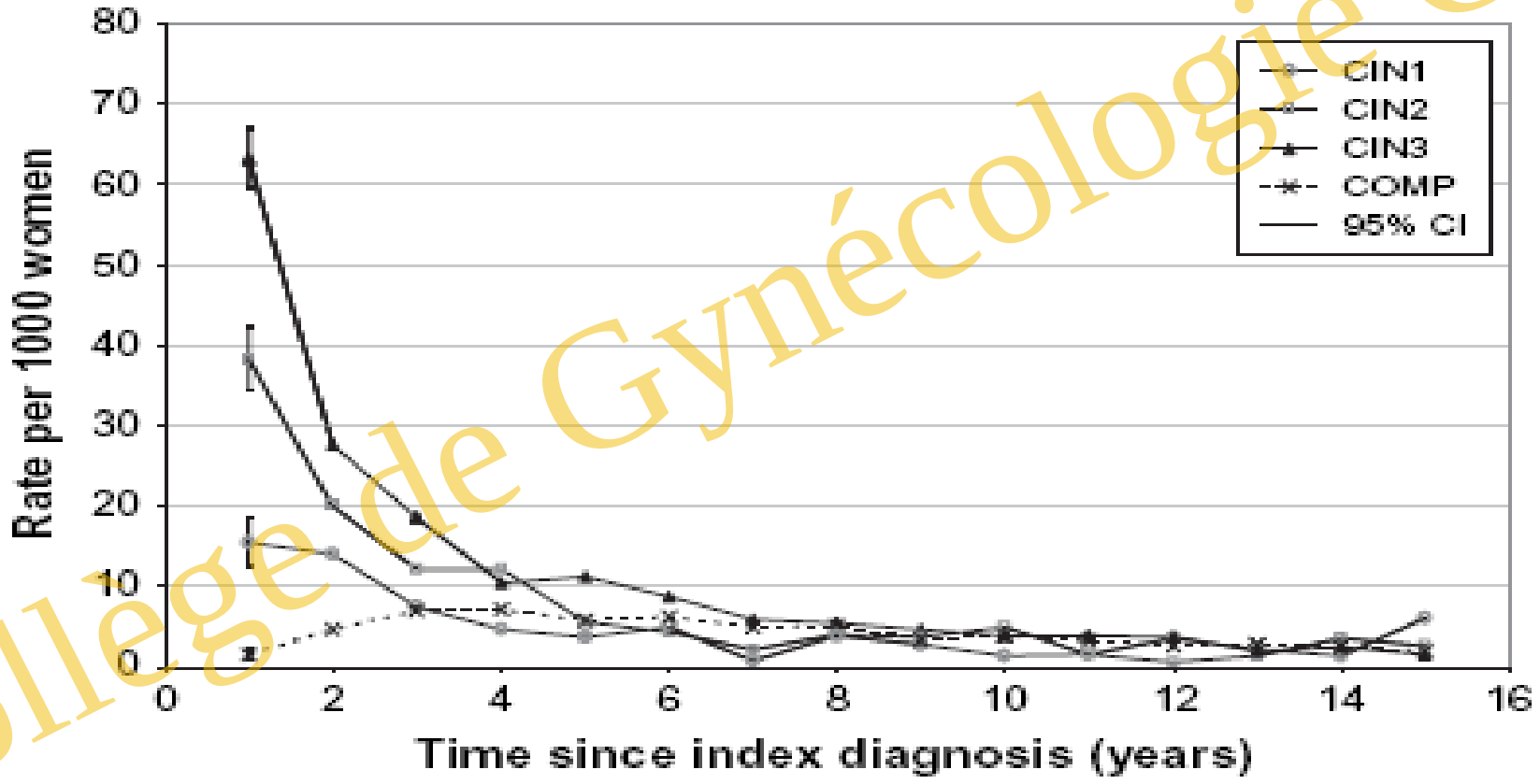
Tableau 1 : Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 • Essais comparatifs randomisés de forte puissance. • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. • Décision basée sur des études	**A** Preuve scientifique établie
Niveau 2 • Essais comparatifs randomisés [illegible] puissance. • Études comparatives non randomisées bien menées. • Études de cohorte.	Présomption [illegible]
Niveau 3 • Études cas-témoins.	**C** Faible niveau de preuve
Niveau 4 • Études comparatives comportant des biais importants • Études rétrospectives • Séries de cas.	

Seuls les niveaux 1 et 2 ont été retenus par les experts

Collège de Gynécologie CVL

Incidences des lésions post-thérapeutiques en fonction du délai



Melnikow et al. JNCI 2009; 101 : 721-8

Collège de Gynécologie CVL

Première difficulté de la surveillance post-thérapeutique

- *3 à 30 %* de patientes sont *perdues de vue* dès la première année de surveillance
- Le taux de patientes perdues de vue augmente avec la durée de la surveillance
- En Grande-Bretagne *10 %* seulement des patientes sont suivies conformément aux recommandations établies *(Mann et Coll. BJOG 1999)*

Collège de Gynécologie CVL

La grande majorité des réponses aux questions dans la méta analyse (Mc Arbyn 2017)

- **Quels sont les facteurs de risque de récidive post traitement**

- Impact du caractère in sano ou non
- Impact de type de traitement
- Impact de la lésion initiale
- Impact du frottis initial (ayant conduit au diagnostic préopératoire)
- Impact de la taille du cône
- Sensibilité du frottis et du test HPV en post traitement

Collège de Gynécologie CVL

Tableau 1 : Synthèse des articles présentant des résultats sur les marges de résection comme facteur de risque de lésion ultérieure

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Lésion initiale	Définition lésion ultérieure	Résultats		NP
MÉTA-ANALYSE							
ARBYN2017	méta-analyse	44446	BG + HG (+AIS)	CIN2+ cyto ou histo	échec de traitement (CIN2+ résiduel ou récurrence)	marges non saines: 17,1% [IC95%=12,7-22,1]; I^2=89,4% marges saines: 3,7% [IC95%=2,5-5,1]; I^2=91,8% marges non saines vs saines: RR=4,8 [IC95%=3,2-7,2]; I^2=84,4% marges non saines ectocervicales: 7,2% [IC95%=0,0-23,6]; I^2=92,3% marges non saines endocervicales: 16,3% [IC95%=5,9-29,9]; I^2=88,9% marges non saines ecto et endocervicales: 18,9% [IC95%=0,0-62,9]; I^2=88,5%	2
AUTRES ETUDES – MARGES COMME FACTEUR DE RISQUE DE LÉSION POST TRAITEMENT							
CHANG2018	cas-témoins	100	BG + HG	CIN histo	marges non saines vs saines: HR=8,86 [IC95%=1,67-16,81]; p<0,001		3
PAPOUTSIS2016	cohorte	462	BG + HG	CIN cyto	marges non saines vs saines: HR=3,07 [IC95%=1,44-6,57], p=0,004		3
BRUHN2018	rétrospective	128	HG	CIN2+ histo	marges non saines 10,4% vs marges saines: 1,3% ; p=0,028		4
DELMISTRO2015	rétrospective	760	HG	CIN ou VAIN histo	marges non saines vs saines: OR=8,04 [IC95%=4,31-15,0]		4
FRIEBE2017	rétrospective	144	BG + HG + AIS	HG histo ou cyto	marges non saines vs saines: 38,5% vs 5,4%; p=0,002		4
HEINEMAN2016	rétrospective	285	BG + HG	CIN 2/3 histo	marges saines vs non saines: HR=0,36 [IC95%=0,19-0,69], p=0,002		4
NAM2015	rétrospective	559	HG	CIN2+ histo ou 2 HSIL cyto consécutives	non significatif		4
PALMER2016	cohorte rétrospective	2093	BG + HG	cytologie anormale	marges non saines vs saines: 12 vs 4; p=0,0004		4
TANAKA2017	rétrospective	522	HG	HSIL histo	marges non saines vs saines: HR=13,44 [IC95%=5,07-46,37]		4
ÉTUDES PARTICULIÈRES							
LILI2018	rétrospective sur recueil prospectif	804	HG	CIN2/3 ou cancer invasif histo	Taux de marges non saines	33,3% (3/9) récurrence CIN2+ vs 7,4% (59/795) quant pas de récurrence; RR=4,5 [IC95%=1,7-11,7]	3
FU2015	rétrospective	145	HG et marges non saines	CIN ou cancer histo	facteur de risque de lésion ultérieure	marge ecto ou endocervicale impliquée: non significatif	4
KALAMPOKAS2018	cohorte rétrospective	203	BG + HG avec HPV+ et cyto-	CIN histo	facteur de risque de lésion ultérieure	non significatif	4

Collège de Gynécologie CVL

Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis

Marc Arbyn, Charles W E Redman, Freija Verdoodt, Maria Kyrgiou, Menelaos Tzafetas, Sadaf Ghaem-Maghami, Karl-Ulrich Petry, Simon Leeson, Christine Bergeron, Pekka Nieminen, Jean Gondry, Olaf Reich, Esther L Moss

Méta analyse 44 446 patientes : échecs thérapeutiques
6,6 % de toutes les thérapeutiques

RR : **4,8** si résection non in sano versus résection in sano

(17,3% versus 3,1%)

Collège de Gynécologie CVL

Tableau 2 : Synthèse des articles présentant des résultats sur le type de traitement reçu comme facteur de risque de lésion ultérieure

identifiant	type d'étude	effectif	lésion initiale	définition lésion ultérieure	résultats	NP
MÉTA-ANALYSE						
ARBYN2017	méta-analyse	44446	BG + HG (+AIS)	CIN2+ cyto ou histo	échec de traitement (CIN2+ résiduel ou récurrence)	après CKC: 2,2% [IC95%=1,8-2,6]; I^2=99,7% après conisation laser: 2,1% [IC95%=0,4-4,9]; I^2=99,7% après LEEP: 6,7% [IC95%=4,6-9,3]; I^2=90,1%	2
AUTRES ETUDES – TYPE DE TRAITEMENT COMME FACTEUR DE RISQUE DE LÉSION POST TRAITEMENT						
CHANG2018	cas-témoins	100	BG + HG	CIN histo	non significatif	3
LILI2018	rétrospective sur recueil prospectif	804	HG	CIN2/3 ou cancer invasif histo	non significatif (LEEP ou CKC)	3
KOCKEN2011	cohorte	435	HG	CIN2+ (dont cancer)	non significatif	3
FAN2018	rétrospective	172	HG	CIN histo	OR=0,000 [IC95%=0,000-9,127E+172]	4
PAPOUTSIS2017A	cohorte rétrospective	411	HG	cytologie anormale	recurrence cyto similaire entre les 2 traitements taux de guérison (cyto normale) LEEP vs coagulation froide: à 6 mois, OR=4,50 [IC95%=1,20-16,83]; p=0,026 à 12 mois, OR=0,80 [IC95%=0,17-3,82]; p=0,781 taux de récurrence (cyto HSIL) coagulation froide vs LEEP à 6 mois: OR=4,28 [IC95%=0,53-34,38]; p=0,171 à 12 mois: non calculable	4
HEINEMAN2016	rétrospective	285	BG + HG	CIN 2/3 histo	non significatif	4
FONSECA2016	rétrospective	83	BG + HG	CIN cyto, histo ou colpo	non significatif	4
LEGUEVAQUE2010	rétrospective	352	HG	cyto ou histo, sans détail	non significatif	4
ÉTUDES PARTICULIÈRES - FACTEURS DE RISQUE DE LÉSION POST TRAITEMENT						
FU2015	rétrospective	145	HG et marges non saines	CIN ou cancer histo	non significatif	4

Collège de Gynécologie CYL

Aucune différence significative quelque soit le traitement initial

Fréquence des lésions résiduelles

RAD et conisation	3 - 5 %
Vaporisation*	5 - 9 %
Cryothérapie	5 - 7 %
Thermocoagulation	2 - 9 %
Electrocoagulation	2 - 3 %

THE COCHRANE COLLABORATION®

Collège de Gynécologie CVL

Aucune méthode de traitement des CIN n 'apparaît significativement plus efficace (29 essais randomisés)

*** Données insuffisantes**

Martin-Hirsch et al. Cochrane Database 2013 Issue 12

LE TYPE DE TRAITEMENT NE SEMBLE PAS AVOIR D'IMPACT SUR LE RISQUE DE RECIDIVE

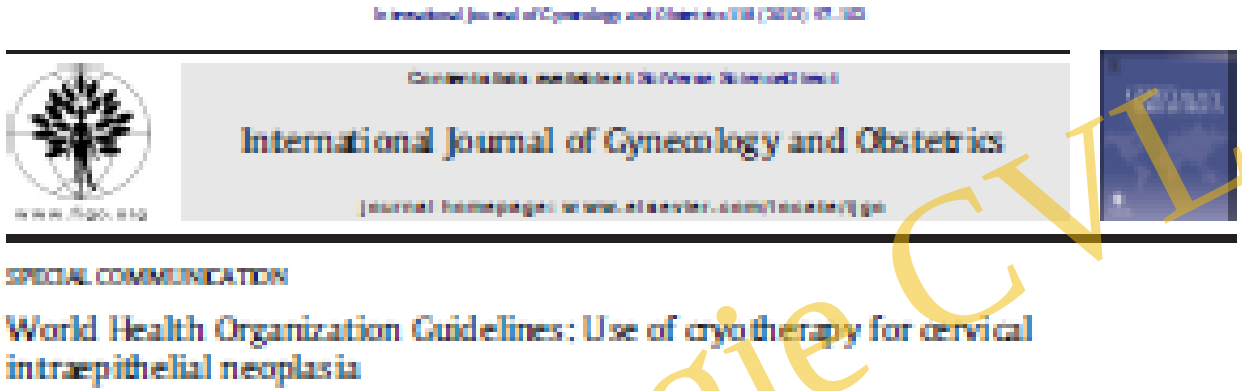
Martin-Hirsch et al. Cochrane 2013

The evidence suggests that there is no obvious superior surgical technique for treating cervical intraepithelial neoplasia in terms of treatment failures

Cochrane Gynaecological Cancer Collaborative Review Group

Collège de Gynécologie CVL

OMS :


International Journal of Gynecology and Obstetrics

SPECIAL COMMUNICATION

World Health Organization Guidelines: Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia

- Conisation Anse Diathermique préférée (si disponible)
- Conisation Anse Diathermique recommandée
  - si atteinte endocervicale
  - si extension > 75% de l'exocol
- Double application de 3 min. de la cryode après 5 min. d'intervalle

College de Gynécologie CVL

Santesso N. et al. Int J Gynecol Obstet 2012; 118 : 97 – 102.

Tableau 3 : Synthèse des articles présentant des résultats sur la taille de conisation comme facteur de risque de lésion ultérieure

identifiant	type d'étude	effectif	lésion initiale	définition lésion ultérieure	résultats	NP
ANG2011	cohorte	1558	HG	CIN2+ histo	non significatif: profondeur du traitement	2
CHANG2018	cas-témoins	100	BG + HG	CIN histo	non significatif: hauteur de conisation	3
FAN2018	rétrospective	172	HG	CIN histo	non significatif: taille du cône	4
FRIEBE2017	rétrospective	144	BG + HG + AIS	HG histo ou cyto	non significatif: taille de conisation	4
HEINEMAN2016	rétrospective	285	BG + HG	CIN 2/3 histo	non significatif: taille de résection diamètre de résection: HR=0,94 [IC95%=0,89-0,99], p=0,04	4
DELMISTRO2015	rétrospective	760	HG	CIN2+ (dont cancer)	non significatif: taille de la lésion	4

Collège de Gynécologie CVL

Aucune différence significative quelque soit la taille du cone

Tableau 4 : Synthèse des articles présentant des résultats sur le type de lésion traitée comme facteur de risque de lésion ultérieure

identifiant	type d'étude	effectif	lésion initiale	définition lésion ultérieure	Résultats	NP
ANG2011	cohorte	1558	HG	CIN2+ histo	non significatif	2
CHANG2018	cas-témoins	100	BG + HG	CIN histo	non significatif	3
GOSVOG2015A	prospective	588	HG	CIN2+ histo	non significatif	3
HERFS2015	non précisé	131	BG + HG	CIN histo	non significatif	3
KOCKEN2011	cohorte	435	HG	CIN2+ (dont cancer)	non significatif	3
PRATO2008	prospective	119	BG + HG	CIN ou cancer histo	non significatif (CIN2/3 vs CIN1)	3
KALAMPOKAS2018	cohorte rétrospective	203	BG + HG avec HPV+ et cyto-	CIN histo	non significatif	4
PAPOUTSIS2017	ré-analyse cohorte	402	HG	dyskaryose modérée ou sévère	CIN 3 vs CIN 2: HR=3,21 [IC95%=1,05-9,89] p=0,041	4
AYHAN2016	rétrospective	115	HG	CIN2+ histo	non significatif	4
FONSECA2016	rétrospective	83	BG + HG	CIN cyto, histo ou colpo	non significatif	4
KANG2016	rétrospective	206	HG	CIN 2/3 hito	non significatif	4
WU2016	rétrospective	835	HG	CIN 2/3 histo	non significatif	4
DELMISTRO2015	rétrospective	760	HG	CIN2+ (dont cancer)	CIN3+ vs CIN2: OR=6,02 [IC95%=1,73-20,9]	4
FU2015	rétrospective	145	HG et marges non saines	CIN ou cancer histo	non significatif	4
NAM2015	rétrospective	559	HG	CIN2+ histo ou 2 HSIL cyto consécutives	non significatif	4
KANG2010	rétrospective	67	HG	CIN 2/3 histo	non significatif	4

Aucune différence significative quelque soit le type de lésion initiale

Collège de Gynécologie CVL

Tableau 6 : Synthèse des articles présentant des résultats sur le résultat de la cytologie en pré-traitement comme facteur de risque de lésion ultérieure

identifiant	type d'étude	effectif	lésion initiale	définition lésion ultérieure	Résultats
TORNE2013	prospective	132	BG + HG	CIN2/3 histo	cytologie intra-opération ≥ ASC-US : non significatif
KALAMPOKAS2018	cohorte rétrospective	203	BG + HG avec HPV+ et cyto-	CIN histo	non significatif
KANG2016	rétrospective	206	HG	CIN 2/3 hito	non significatif
WU2016	rétrospective	835	HG	CIN 2/3 histo	non significatif
AYHAN2016	rétrospective	115	HG	CIN2+ histo	non significatif
DELMISTRO2015	rétrospective	760	HG	CIN2+ (dont cancer)	non significatif
FU2015	rétrospective	145	HG et marges non saines	CIN ou cancer histo	cytologie ASC-H + HSIL + SCC vs normal + ASC-US + LSIL: OR=3,40 [1,55-7,45]
NAM2015	rétrospective	559	HG	CIN2+ histo ou 2 HSIL cyto consécutives	non significatif
RYU2012	rétrospective	183	HG	CIN2+ histo	non significatif
KANG2010	rétrospective	67	HG	CIN 2/3 histo	non significatif

Collège de Gynécologie CVL

Aucune différence significative quelque soit l'anomalie cytologique initiale

Tableau 10 : Performances diagnostiques de la cytologie en post-thérapeutique de lésions malpighiennes intra-épithéliales

identifiant	type d'étude	effectif	lésion initiale	définition lésion ultérieure	Seuil cytologie	Délai	sensibilité [IC95%]	spécificité [IC95%]	VPP [IC95%]		
MÉTA-ANALYSES											
ARBYN2012	méta-analyse	15 études	HG	CIN2+ histo	ASC-US ?	np	72 [66-78]	84 [8			2
KOCKEN2012A	méta-analyse	1513	HG	CIN2+ histo	ASC-US	6 mois	79 [72-85]				2
ONUKI2016	méta-analyse	5319	HG	CIN2+ histo	ASC-US	np	74 [6			98 [97-98]	3
ETUDES INDIVIDUE											
POLMAN2017	cohorte	299	HG	CIN2+ histo	BMD				29,6 [21,0-38,2]	96,3 [93,7-99,0]	2
TORNE2013	prospective	132	BG + HG	CIN2/3 histo				-94,9]	40,8 [24,7-59,1]	96,1 [91,9-98,2]	2
								8,3 [70,1-84,8]	23,5 [15,4-34,2]	95,9 [91,3-98,1]	
JEONG2009	prospective	95	HG				-78,6]	83,1 [74,4-91,8]	40,0 [18,5-61,5]	89,4 [82,0-96,8]	2
							45,5 [16,0-74,9]	80,8 [70,1-91,5]	33,3 [9,5-57,2]	87,5 [78,1-96,9]	
GOSVIG2015A	prospective	588				mois	81,0 [58,1-94,6]	85,2 [82,0-88,0]	16,8 [10,1-25,6]	99,2 [97,9-99,8]	3
HANSEN2017					np	général	58	94	62	91	4
						< 30 ans	55	89	55	89	
						≥ 30 ans	61	94	67	93	
KANG				CIN 2/3 hito	ASC-US	np	65,4 [44,4-82,1]	91,7 [86,4-95,1]	53,1 [35,0-70,5]	94,8 [90,1-97,5]	4
			+ HG + AIS	CIN2+ histo	ASC-US	1ère visite de suivi	85,7 [48,7-97,4]	87,5 [80,9-92,1]	26,1 [12,6-46,5]	99,2 [95,4-99,9]	4
		386	BG + HG	CIN2+ ?	np	3 à 6 mois	72	95	464	986	4

Les deux méta-analyses [ARBYN2012, KOCKEN2012A] (NP2) ont calculé des sensibilités et spécificité très proches : frottis **72 % et 84 %** pour Arbyn et al. et 79 % et 81 % pour Kocken et al. La troisième méta-analyse [ONUKI2016] (NP3) a également obtenu des résultats similaires avec une sensibilité de 74 %, une spécificité de 85 %, une VPP de 25 % et une VPN de 98 %.

Collège de Gynécologie CVL

sensibilité et spécificité du FCU en post traitement

Tableau 11 : Performances diagnostiques des tests HPV en post-thérapeutique de lésions malpighiennes intra-épithéliales

identifiant	type d'étude	effectif	lésion initiale	définition lésion ultérieure	type/nom du test HPV	Délai	sensibilité [IC95%]	spécificité [IC95%]	VPP [IC95%]	VPN [IC95%]	NP
MÉTA-ANALYSES											
VANDERHEIJDEN2015	méta-analyse	0 - aucun essai randomisé ne satisfaisant aux critères de sélection									1
ARBYN2017	méta-analyse	18 études	BG + HG (+ AIS)	CIN2+ cyto ou histo	np	général (3 à 9 mois)	91,0 [82,3-95,5]	83,8 [77,7-88,7]	-		2
ARBYN2012	méta-analyse	15 études	HG	CIN2+ histo	HC2 ou PCR	np	92,9 [85,0-96,8]	81,3 [74,7-			2
KOCKEN2012A	méta-analyse	1513	HG	CIN2+ histo	HC2 ou PCR	6 mois	92 [87-96]			-	2
					varié		91 [89-		-31]	99 [99-100]	
ONUKI2016	méta-analyse	5319	HG	CIN2+ histo	HC2	np			-	-	3
					PCR			1 [79-83]	-	-	
A											
POLMAN2017	cohorte	299	HG	CIN2+ histo			4,6 [73,3-95,9]	76,2 [71-81,3]	34,7 [25,2-44,3]	97,1 [94,7-99,4]	2
FREGA2014	cohorte	475	HG				81 [76,9-84,2]	67 [62,9-71,2]	39 [34,8-43,8]	93 [90,2-95,0]	2
							59,6 [59,6-64,0]	85,6 [82,1-88,6]	52 [47,6-56,8]	89 [85,7-91,6]	
TORNE2013	prospecti			histo	HC2	intra op	91,7 [64,6-98,5]	78,3 [70,1-84,8]	29,8 [22,4-38,3]	98,9 [93,5-99,8]	2
						6 mois	91,7 [64,6-98,5]	76,0 [67,9-82,5]	27,6 [21,2-35,2]	98,9 [93,3-99,8]	
JEON			HG	CIN histo	HC2	3 mois	73,3 [51,0-95,7]	87,7 [79,2-96,2]	61,1 [38,6-83,6]	92,6 [85,6-99,6]	2
						6 mois	100,0 [100-100]	78,6 [63,4-93,8]	60,0 [35,2-84,8]	100,6 [100-100]	
	pective	588	HG	CIN2+ histo	Amplicor	4-6 mois	95,2 [76,2-99,9]	82,4 [79,0-85,4]	16,7 [10,5-24,6]	99,8 [98,8-100]	3
	rétrospective	128	HG	CIN2+ histo	Cobas 4800	3 ans	83,3	69,7	11,9	98,8	4
US2017	np	2340	HG	CIN2+ histo	HC2	36 mois	77,1 [69,6-83,5]	84,4 [82,5-85,6]	25,7 [21,7-29,9]	98,1 [97,4-98,7]	4
FRIEBE2017	rétrospective	144	HG	CIN2+ histo ou cyto ≥ HSIL	HC2	1er suivi (3-17 mois)	100	78,8	16	100	4
					RealTime HPV HR		75	84,8	54,5	93,3	
HANSEN2017	np	266	BG + HG	CIN2+ histo	HC2	np	70	81	44	93	4

Estimation la senbilité d'un test HPV (HC2 ou par PCR) en post-thérapeutique dans un délai d'environ 6 mois entre 91 % et 94 % et la spécificité entre 76 % et 84 % (NP2 et NP3 selon les études)

Collège de Gynécologie CVL

Tableau 16 : Synthèse des conclusions sur les performances des différents tests

examen / test	sensibilité	spécificité	VPP	VPN	NP
PERFORMANCES ABSOLUES DE TESTS ISOLÉS					
marges de résection	55,8	84,4	-	-	2
cytologie	72-79	81-84	25-40	87-96	2
test HPV	91-93	76-84	28-60	93-100	2
colposcopie	61,5	84,2	60	51,6	4
double immuno	69,2	90,4	51,9	95,1	3
PERFORMANCES ABSOLUES DE COMBINAISONS DE TESTS					
cyto + HPV	92-95	67-76	20	99	2
HPV + double immuno	87,2	74,2	33,7	97,5	3
HPV + marges	99,1	57,6	-	-	2
PERFORMANCES COMPARÉES					
marges vs HPV	<	=	-	-	2
cyto vs HPV	<	=	-	-	2
double immuno vs HPV	<	>	>	<	3
double immuno vs cyto	=	>	>	=	3
cyto + HPV vs HPV seul	=	<	-	-	2
double immuno + HPV vs cyto + HPV	=	>	>	=	3

Collège de Gynécologie CVL

QUEL SERAIT LE MEILLEUR TEST DE SUIVI POST-THERAPEUTIQUE ?

Arbyn 2017
Onuki 2016
Kocken 2012
Cubie 2014
Polman 2017

	Sen	Spe	VPP	VPN
Margins status	**55.8 [45.8-65.5]**	**84.4 [79.5-88.4]**	**-**	**-**
Dual immunostaining (p16/Ki67)	69.2	90.4	51.9	95.1
Cytology (ASCUS+)	**74 [68-79]**	**85 [83-86]**	**25 [22-28]**	**98 [97-98]**
HPV test (DNA)	**91 [88-94]**	**83 [82-84]**	**28 [26-31]**	**99 [99-100]**
HPV Genotyping	**89 [82-94]**	**76 [75-78]**	**28 [24-33]**	**99 [98-99]**
HPV test (RNA)	91	84	28%	99%

Collège de Gynécologie CVL

SUIVI POST-THERAPEUTIQUE:
Cytologie vs. Cytologie + Colposcopie

Soutter et al. BJOG 2006

Diagnostic d'une lésion résiduelle / récidive d'une LIEHG

	Cytologie	Cytologie + Colposcopie
sensibilité	64%	91%
Spécificité	95%	88%

Cytologie + colposcopie

- Détection de **8 cas supplémentaires / 1000**
- **88 "fausses alertes" supplémentaires / 1000**

Collège de Gynécologie CVL

Risque de cancer post-thérapeutique

- Constat : TT de CIN dans les ANTCD de 16% des cancers (UK)
- Causes
  - sous-traitement d'un cancer méconnu
  - progression d'une lésion résiduelle ou d'une récidive
- Estimation du risque à l'aide d'études de cohorte
  - Analyse de la littérature (26 cohortes ; > 500 000 années-femmes)
  - Incidence post TT : 56/100 000 années-femmes stable pendant 20 ans
  - Risque x 3 à 4 / témoins (même si HRT)

Collège de Gynécologie CVL

Soutter et al. Int J Cancer 2006; 118 : 2048-55

Remarques importantes !!!

- L'augmentation du risque de cancer post-thérapeutique persiste pendant 20 à 25 ans

  Soutter et al. Int J Cancer 2006; 118 : 2048-55
  Kalliala et al. BMJ 2005; 331 : 1183-5

- L'augmentation du risque de cancer post-thérapeutique persiste même après HRT

  Strander et al. BMJ 2007; 335 : 1077-82
  Schockaert et al. Am J Obstet Gynecol 2008; 199 : 113-5

⇒ **maintenir une surveillance prolongée**

College de Gynécologie CVL

VaIN après hystérectomie pour CIN

Auteur	Gemmel J 1990	Wiener JJ 1992	Kalogirou D 1997	Schokaert S 2008
Ptes (n =)	219	43	793	94
F. Up (mois)	120	240	120	64
Age (années)	35	-	57	48
CIN initial	CIN3	CIN1-3	CIN1-3	CIN2 + Ia1
VaIN + Cancer	VaIN1-3	VaIN – Cancer	VaIN1-3	VaIN-Cancer
Délai survenue	< 12 mois	< 24 mois	24 mois	45 mois
Incidence cumulée VaIN+	**4.0%**	**4.7%**	**5.1%**	**7.4%**

Collège de Gynécologie CVL

Tableau 15 : Risque relatif de diagnostic ou décès par cancer cervical ou vaginal selon l'âge au traitement des patientes pour une lésion CIN3, d'après [STRANDER2014]

Âge au diagnostic ou décès par cancer cervical ou vaginal	Risque relatif [IC95 %]	
	Âge au traitement < 40 ans	Âge au traitement ≥ 40 ans
≤ 29 ans	1,16 [0,80-1,69]	na
30-39 ans	ref	na
40-49 ans	1,30 [1,05-1,60]	ref
50-59 ans	1,60 [1,10-2,32]	1,50 [1,11-2,03]
60-69 ans	1,86 [1,07-3,23]	2,90 [2,12-3,96]
70-79 ans	1,78 [0,81-3,92]	5,48 [3,95-7,59]
≥ 80 ans	4,16 [0,92-18,83]	8,14 [5,57-11,88]

Collège de Gynécologie CVL

Une règle d'or

PAS DE TRAITEMENT SANS SURVEILLANCE ULTÉRIEURE !!

Collège de Gynécologie CVL

Nouvelles recommandations 2019

1. Test HPV à 6 mois
   1. Pour toutes les lésions du col (CIN / ACIS)
   2. Quel que soit le type de traitement
   3. Quel que soit la qualité du traitement
2. Si test positif : **COLPOSCOPIE**

Collège de Gynécologie CVL

PERFORMANCES DE LA COLPOSCOPIE POST-THERAPEUTIQUE

Moss et al. J low Genit Tract Dis 2009

	Pas d'ATCD de traitement (n=469)	ATCD de traitement (n=58)
Seuil LIEBG		
Sensibilité	93.9%	77.6%
Spécificité	51.9%	66.7%
VPP	96.7%	86.4%
VPN	34.1%	35.3%
Seuil LIEHG		
Sensibilité	82.4%	61.5%
Spécificité	55.9%	84.2%
VPP	82.6%	60%
VPN	49.6%	51.6%

Collège de Gynécologie CVL

Fréquence et signification de l'infection HPV après traitement d'une lésion cervicale

- 6 mois après le traitement d'une CIN le test HPV est positif chez **18 – 25%** des cas (diminution avec le délai post-op)

- La probabilité d'une lésion résiduelle de haut grade est de **4 - 34%** dans cette situation

→ **la colposcopie reste incontournable** pour distinguer la simple infection HPV persistante ou récidivante de la lésion résiduelle ou récurrente !

Collège de Gynécologie CVL

Nouvelles recommandations
Si test HPV à 6 mois négatif

1. CIN de bas grade (initial et sur pièce)
   retour au dépistage organisé

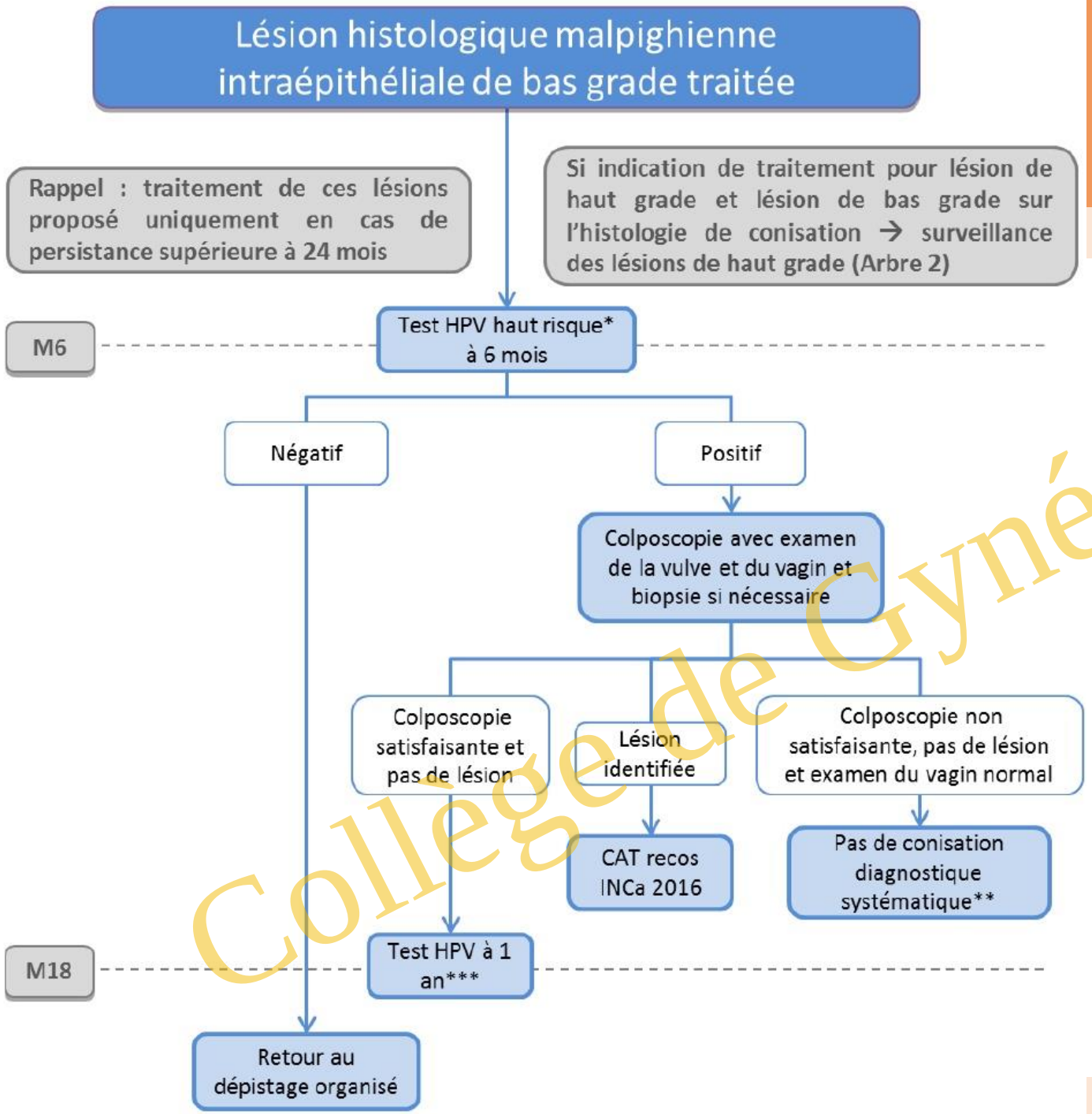
2. CIN de haut grade (initial ou sur pièce)
   un test HPV de contrôle à 3 ans répété 3 ans plus tard si négatif

3. ACIS
   un test HPV / frottis à 1 an
   NB : HRT de principe si plus de désir de grossesse

Collège de Gynécologie CVL

LIEBG TRAITÉES

INCa 2019



CAT = conduite à tenir

* Test HPV haut risque réalisé dans une structure inscrite dans une démarche d'accréditation et avec un milieu de recueil de cellules et un test HPV validés.

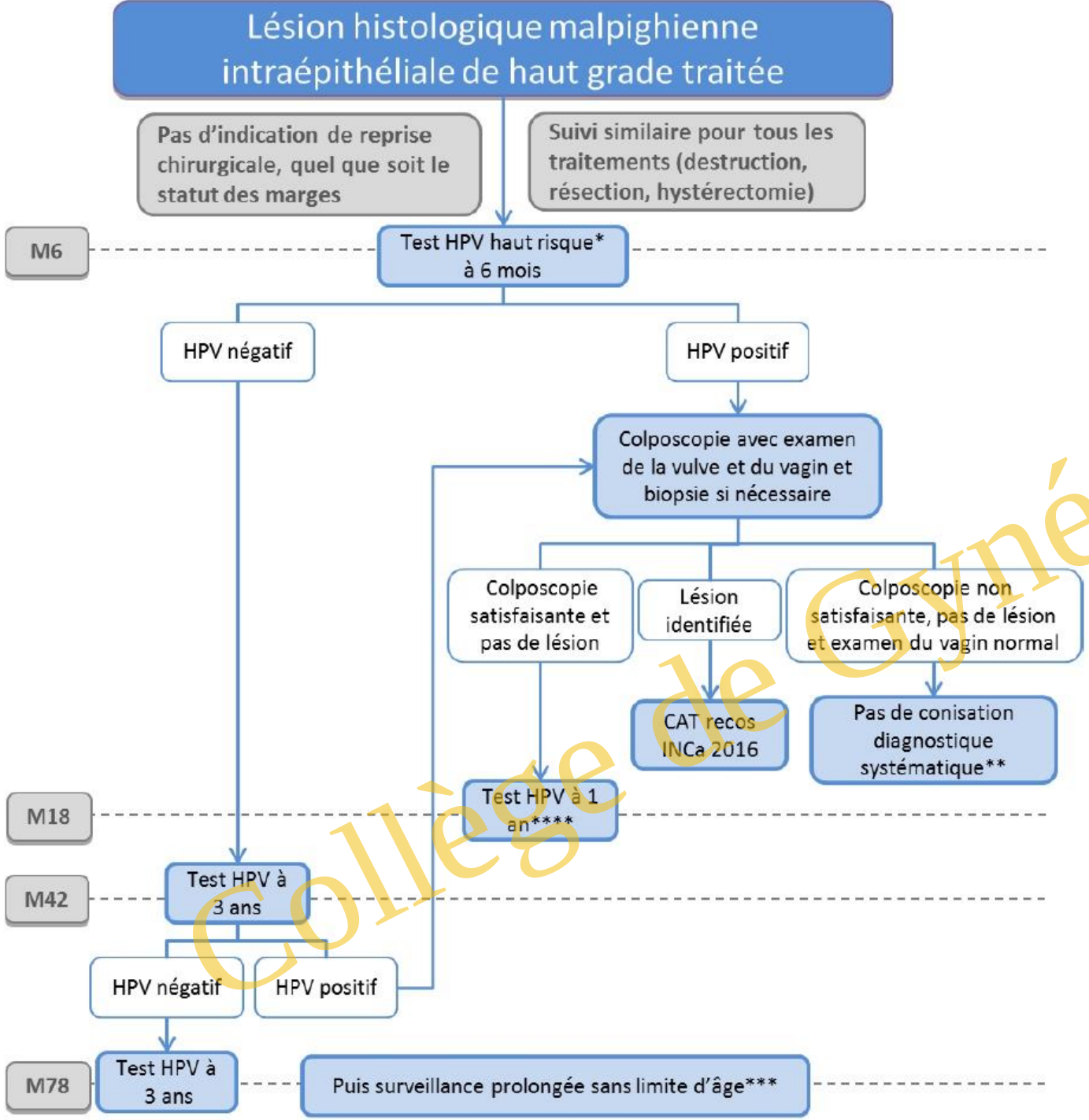
** Les données de la littérature ne permettent pas de recommander une attitude particulière, notamment une conisation diagnostique. Les outils existants (nouvelle colposcopie dans des conditions optimales, cytologie, curetage de l'endocol, test HPV) pourront être utilisés afin de décider de la conduite à tenir.

*** Si positif : colposcopie avec examen de la vulve et du vagin +/- biopsies. Si négatif : test HPV à 3 ans.

Collège de Gynécologie CVL

LIEHG TRAITÉES

INCa 2019



- Pas d'argument pour recommander systématiquement un examen anal ou ORL
- Les données actuelles ne permettent pas de proposer une attitude différente en fonction du/des génotype/s détecté/s
- Les données actuelles ne permettent pas de recommander l'utilisation de l'autoprélèvement
- Les données actuelles ne permettent pas de de proposer une attitude différente chez les femmes vaccinées contre l'HPV.

CAT = conduite à tenir

* Test HPV haut risque réalisé dans une structure inscrite dans une démarche d'accréditation et avec un milieu de recueil de cellules et un test HPV validés.

** Les données de la littérature ne permettent pas de recommander une attitude particulière, notamment une conisation diagnostique. Les outils existants (nouvelle colposcopie dans des conditions optimales, cytologie, curetage de l'endocol, test HPV) pourront être utilisés afin de décider de la conduite à tenir.

*** Les données de la littérature ne permettent pas de déterminer exactement les modalités et périodicités de la surveillance prolongée.

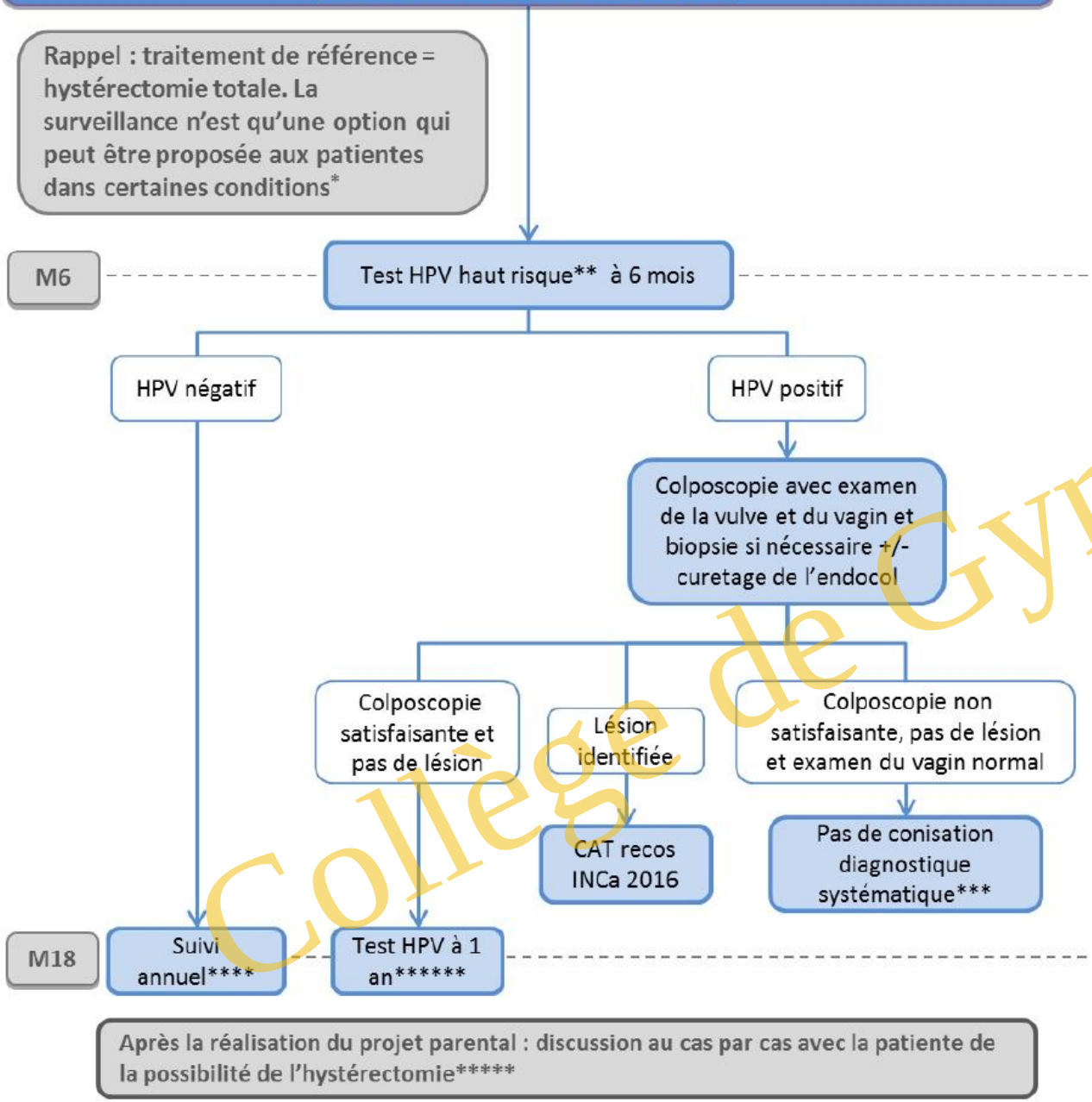
**** Si positif : colposcopie avec examen de la vulve et du vagin +/- biopsies. Si négatif : test HPV à 3 ans.

Collège de Gynécologie CVL

ADKIS TRAITE

INCa 2019

Adénocarcinome *in situ* traité avec marges saines (traitement conservateur)



CAT = conduite à tenir

* Si la patiente, informée des risques de récidive, a un projet parental, souhaite privilégier un traitement conservateur et accepte le principe d'une surveillance en vigueur.

** Test HPV haut risque réalisé dans une structure inscrite dans une démarche d'accréditation et avec un milieu de recueil de cellules et un test HPV validés.

*** Les données de la littérature ne permettent pas de recommander une attitude particulière, notamment une conisation diagnostique. Les outils existants (nouvelle colposcopie dans des conditions optimales, cytologie, curetage de l'endocol, test HPV) pourront être utilisés afin de décider de la conduite à tenir.

**** Les données de la littérature ne permettent pas de recommander les modalités exactes de cette surveillance, qui s'appuiera donc sur les examens existants (cytologie, test HPV, colposcopie, curetage de l'endocol).

***** Du fait du risque plus élevé de cancer invasif à long terme et des difficultés de surveillance, en particulier colposcopiques.

****** Si positif : colposcopie avec examen de la vulve et du vagin +/- biopsies. Si négatif : test HPV à 3 ans.

Collège de Gynécologie CVL

ADKIS TRAITE

INCa 2019

Adénocarcinome *in situ* traité (hystérectomie)

↓

Surveillance similaire à celle d'une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (Arbre 2)

Collège de Gynécologie CVL

Et enfin ..

MODIFICATIONS DE LA STRATÉGIE VACCINALE ACTUELLE CONTRE LES PAPILLOMAVIRUS

La HAS est favorable à l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus chez les garçons dans le calendrier vaccinal français

La HAS recommande donc :

1) **L'élargissement de la vaccination anti-HPV par GARDASIL 9® (9HPV) pour tous les gar-çons de 11 à 14 ans révolus selon un schéma à 2 doses (M0, M6).**
2) **Un rattrapage possible pour tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 19 ans révolus selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6).**
3) **Le maintien d'une recommandation vaccinale spécifique par Gardasil 9 pour les hommes ayant des rela-tions sexuelles avec des hommes jusqu'à 26 ans révolus selon un schéma à 3 doses (M0, M2, M6).**

Collège de Gynécologie CVL

Conclusions

- Enfin une organisation définie (mais pas tout à fait mise en place…)
- Un test de dépistage et de surveillance plus sensible et ayant une très bonne valeur prédictive négative
- Probablement une augmentation des examens colposcopiques à réaliser (charte de qualité)

- Une adhésion plus générale à la vaccination nous simplifiera sans doute la tâche.

Collège de Gynécologie CVL

Collège de Gynécologie CVL