

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2006/2007

N° 120

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : gynécologie obstétrique

Par

Edouard GIBON

Né le 20 mai 1976
A Rouen (seine maritime)

Présentée et soutenue publiquement le 02 octobre 2007

**COMMENT METTRE EN PLACE
UN DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER
DU COL UTÉRIN EN LOIRE ATLANTIQUE**

Président : Monsieur le Professeur P.LOPES
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur HJ.PHILIPPE

COMMENT METTRE EN PLACE UN DEPISTAGE ORGANISE DU CANCER DU COL UTERIN EN LOIRE ATLANTIQUE ?

1	Le contexte :	5
1.1	Epidémiologie du cancer du col utérin :	5
1.1.1	Incidence et prévalence :	5
1.1.2	Mortalité :	5
1.1.3	Evolution des incidences et taux de mortalité :	6
1.1.4	Evolution de la survie :	6
1.2	Histoire de la maladie et rappels cyto histologiques.	7
1.2.1	Rappels cyto histologiques :	7
1.2.2	Histoire de la maladie :	8
1.2.3	Virologie :	9
1.2.4	Pathogénie :	10
1.2.5	Épidémiologie de l'HPV :	12
1.2.5.1	Prévalence en fonction de l'âge :	12
1.2.5.2	Prévalence en fonction des facteurs de risque :	12
1.2.5.3	Prévalence en fonction du mode de dépistage utilisé :	12
1.3	Principes fondamentaux du dépistage organisé :	13
1.3.1	Généralités sur le dépistage	13
1.3.2	Dépistage du cancer du col utérin :	14
1.3.3	Organisation du dépistage :	14
1.3.4	Evaluation d'une campagne de dépistage :	15
1.3.4.1	Evaluation à court terme :	15
1.3.4.2	Evaluation à long terme :	16
1.4	Résultats sur l'efficacité des tests de dépistage :	16
1.4.1	Efficacité du frottis cervico vaginal :	16
1.4.2	Méthodes de typage HPV :	17
1.4.3	Caractéristiques intrinsèques du test par typage HPV :	17
1.4.4	Dépistage par combinaison des techniques virologiques et cytologiques :	22
1.4.5	Variations des caractéristiques du dépistage par HPV en fonction de l'âge :	22
1.4.6	Comment obtenir une couverture optimale de la population : auto prélèvements des tests HPV ?	23
1.5	Dépistage du cancer du col utérin : expériences actuelles dans le monde.	26
1.5.1	Mode de fonctionnement des différents programmes de dépistage :	26
1.5.2	Résultats des différents programmes de dépistage :	28
1.5.2.1	Résultats à court terme	28
1.5.2.2	Résultats à long terme	30
1.6	Etat des lieux en France :	32
2	Dépistage en Loire Atlantique :	34
2.1	Etat des lieux en Loire Atlantique :	34
2.1.1	Epidémiologie des cancers du col utérin sur la Loire Atlantique :	34

2.1.2	Organisation actuelle du dépistage en Loire Atlantique :	34
2.1.3	Population cible :	34
2.1.4	Couverture de la population cible :	34
2.1.5	Structures participant au dépistage du cancer du col utérin :	35
2.1.6	Organisme de gestion : Cap santé plus-44	35
2.2	Modalités proposées : quel type d'examen dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin ?	36
2.2.1	Frottis cervico vaginal et test HPV en systématique :	36
2.2.2	Test HPV et triage cytologique secondaire :	37
2.2.3	Frottis cervico vaginal et test HPV en fonction de l'âge :	38
2.2.4	Vaccination anti papillomavirus et dépistage :	39
2.3	Modalités proposées: quelle organisation d'un dépistage du cancer du col utérin ?	41
2.3.1	Mise en place et rôle d'une structure de gestion :	41
2.3.2	Modalités d'inclusion des patientes au sein du système de dépistage organisé :	42
2.3.2.1	Schéma par convocation systématique :	42
2.3.2.2	Schéma par convocation progressive :	43
3	Evaluation médico-économique	44
4	Etapes de la mise en oeuvre	46
5	Conclusion :	48
6	Tableaux :	50
6.1	Tableau 1: Comparaison de la performance des tests en situation de dépistage : 50	
	Tableau 2: Efficacité du dépistage par l'association de la virologie et de la cytologie :	52
6.2		52
6.3	Tableau 3: caractéristiques intrinsèques du test HPV pour des lésions histologiques de type CIN2 en fonction de l'âge.	53
6.4	Tableau 4 : caractéristiques intrinsèques du test HPV par auto prélèvement versus prélèvement par un professionnel de santé pour le dépistage de lésions intra épithéliales de haut grade.	54
6.5	Tableau 5: résumé des politiques de dépistage du cancer du col utérin au sein de 15 pays de l'union européenne(91).	55
6.6	Tableau 6: coûts unitaires des différents examens du dépistage du cancer du col utérin.....	56
6.7	Tableau 7: coût direct du dépistage du cancer du col utérin et de la prise en charge des frottis anormaux en France en 2004.....	56
6.8	Tableau 8: bénéficiaires de FCV, réalisés en secteur libéral, remboursés par l'assurance maladie- données par année, pour la population cible (25-65 ans), sur le département de la Loire Atlantique.	57
6.9	Tableau 9: bénéficiaires de FCV, réalisés en secteur libéral, remboursés par l'assurance maladie- données cumulées sur 3 ans, pour la population cible (25-65 ans), sur le département de la Loire Atlantique.	57

6.10	Tableau 10: incidence recensée pour le cancer du col utérin sur la Loire atlantique.....	58
7	Annexes :	59
7.1	Annexe 1 : moyens humains et matériels actuellement présent à l'association Cap Santé Plus 44.....	59
7.2	Annexe 2 : dépistage par association systématique de la virologie et de la cytologie.....	60
7.3	Annexe 3 : dépistage par test HPV puis triage par examen cytologique	61
7.4	Annexe 4 : dépistage avant 30 ans	62
7.5	Annexe 5 : dépistage du cancer du col utérin après 30 ans	63
7.6	Annexe 6 : convocation systématique	64
7.7	Annexe 7 : convocation progressive.....	65
8	Iconographie :	66
8.1	Iconographie1 : histoire naturelle de l'infection à HPV jusqu'au cancer du col utérin	66
9	Bibliographie.....	67

1 Le contexte :

1.1 Epidémiologie du cancer du col utérin :

L'épidémiologie du cancer du col de l'utérus est très variable d'un pays à l'autre. Celle-ci dépend essentiellement de la présence ou non de campagnes de dépistage mais aussi du taux de maladies sexuellement transmissibles.. La réalisation de frottis cervicaux vaginaux (FCV) a permis une nette diminution de l'incidence et de la mortalité de cette pathologie.

1.1.1 Incidence et prévalence :

Au travers le monde, lors de l'année 1997, 430 000 cas de cancer du col utérin ont été diagnostiqués avec une répartition inégale entre les pays en voie de développement (340 000 nouveaux cas) et les pays développés (90 000 nouveaux cas). Ces chiffres correspondent à une prévalence mondiale de cancers du col utérin estimée à un peu moins de 4 000 000 de cas. Le cancer du col utérin se situe à la troisième place des cancers en terme d'incidence avec un taux de 9,8 %, derrière les cancers du sein (21%) et colorectaux (10,1%). Chez la femme, il s'agit du deuxième cancer en terme d'incidence. Cette répartition reste également extrêmement variable selon le pays, puisque le cancer du col utérin est en seconde position (derrière le cancer du sein) dans les pays en voie de développement tandis qu'il se situe à la septième position dans les pays développés (derrière les cancers du sein, colon et rectum, poumon, estomac, corps de l'utérus et ovaire) (1).

Dans les pays développés, l'incidence du cancer du col de l'utérus reste globalement faible. Ainsi en Europe, l'incidence varie entre 5 et 10 cas pour 100 000 femmes-année (2). En terme de prévalence, le cancer du col utérin, au sein de la population de la communauté européenne a été estimé à 99 801 cas sur une période de 5 ans.

Aux Etats-Unis, en 2002, 13 000 cancers du col ont été diagnostiqués, et 4000 patientes sont décédées de cette pathologie (3)

En France, le cancer du col de l'utérus se situe au 8^{ème} rang des cancers en terme d'incidence chez la femme (2.9% des nouveaux cas de cancers soit 3400 cas par an). Son incidence est de 10,02 cas pour 100 000 femmes-année. La répartition est très variable en fonction de l'âge : l'incidence est en augmentation régulière à partir de 20 ans et jusqu'à la tranche d'âge 40-44 ans, suivi d'une diminution jusqu'à 50 ans puis d'une stabilisation pour les tranches d'âge les plus élevées. L'âge moyen du diagnostic est de 51 ans(2).

1.1.2 Mortalité :

dans le monde, 80% des cas de cancers du col utérins sont diagnostiqués dans le pays en voie de développement (4) , ceci étant du probablement à l'absence de dépistage à des stades précoces. Pour ces pays, il s'agit souvent de la principale cause de mortalité par cancer. Dans le monde, en 1996, 237 000 décès ont été reliés à la survenue d'un cancer du col utérin. Ceci représente 0,9% de la mortalité féminine (5). 220 000 de ces décès par cancer du col utérin ont eu lieu dans des pays en voie de développement, et 17 000 dans les pays développés. En proportion, 90% des décès par cancer du col utérin surviennent dans les pays en voie de développement. Il s'agit là du cinquième cancer chez la femme en termes de mortalité, arrivant derrière les cancers du sein, poumons, estomac et cancers colorectaux.

En Europe, en 1995, les taux de mortalité normalisés par rapport à l'âge étaient de 3,23 décès pour 100 000 femmes-année.

En France, le cancer du col utérin se situe au 5^{ème} rang en terme de mortalité par cancer tous ages confondus (soit environ 1000 décès par an). La répartition est par contre différente en fonction de l'âge puisqu'il représente le 2^{ème} rang en terme de mortalité par cancer chez la femme jeune, dans la tranche d'âge 15-44 ans (5).

1.1.3 Evolution des incidences et taux de mortalité :

Les données sur les incidences et taux de mortalité dans le domaine de la cancérologie ne doivent pas être des données statiques. Il faut savoir étudier leur évolution au décours du temps afin de mieux appréhender l'efficacité des différentes méthodes diagnostiques et thérapeutiques mise en œuvre.

Les statistiques au niveau mondial concernant le cancer du col utérin restent difficiles à bien analyser. Encore trop rarement les données concernant les décès ne précisent pas toujours la localisation du cancer (col ou corps de l'utérus). Néanmoins, d'une façon globale, il semble y avoir une diminution progressive de la mortalité par cancer du col utérin.

Dans les pays européens, les données montrent une chute de la mortalité par cancer du col utérin estimée entre 10 et 35% par tranche de 5 ans.

En terme d'incidence, le cancer du col utérin a également reculé. Dans les pays en voie de développement, en 1985, le cancer du col utérin se positionnait devant le cancer du sein avec 344 000 et 298 000 cas respectivement. Cinq ans plus tard, ces chiffres étaient passés respectivement à 286 012 et 323 101 cas. Le cancer du sein était alors passé devant le cancer du col utérin en terme d'incidence (1).

En France, l'incidence et la mortalité ont nettement diminuée au décours de ces 2 dernières décennies, ainsi le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence est de – 2,88 entre 1980 et 2000 (2). La mortalité par cancer du col utérin a également reculé : le nombre de décès est passé de 1941 en 1980 à 1004 en 2000, soit une diminution annuelle moyenne de 4,44%.

1.1.4 Evolution de la survie :

L'évolution en terme de survie dépend essentiellement du stade auquel la maladie est découverte. Plus le stade est précoce, meilleur sera le taux de survie. Globalement, pour des stades précoces, les résultats sont excellents.

En Europe, le taux global de survie après cancer du col utérin à 5 ans est supérieur à 50%. Sur la période 1985-1990, le taux moyen de survie à 5 ans était 61,8% (5).

Ce taux de survie est inversement proportionnel à l'âge de la patiente.

D'une manière générale, le taux moyen de survie après cancer du col utérin s'améliore mais de façon modérée. En effet, après contrôle des études plus anciennes (6), on se rend compte que l'amélioration n'est que de 3% sur une période de 10 ans.

L'amélioration de ce taux de survie est multi factoriel. Tout d'abord, la prise en charge diagnostique s'améliore. L'éducation des patientes concernant les risques liés à la survenue d'un cancer du col utérin s'est développée. La connaissance des moyens diagnostiques qui sont proposés et les conséquences thérapeutiques d'un dépistage précoces de lésions intra épithéliales est également mieux perçue du grand public.

D'un point de vue thérapeutique, les moyens d'actions se sont également améliorés. Le laser, les anses diathermiques ont permis de traiter efficacement et sans trop d'effets secondaires les lésions intra épithéliales découvertes suffisamment précocement.

1.2 Histoire de la maladie et rappels cyto histologiques.

1.2.1 Rappels cyto histologiques :

Le cancer du col utérin est précédé par l'apparition de lésions pré cancéreuses détectables à l'aide du frottis cervico vaginal.

L'examen cytologique du frottis cervico vaginal repose sur la terminologie du système Bethesda proposée par les Etats Unis en 1988. Celui-ci a été actualisé en 2001(7). Il distingue les frottis cervico vaginaux satisfaisant (contenant des cellules glandulaires endo/exo cervicales et/ou des cellules para basales de remaniement métaplasique) et des frottis cervico vaginaux non satisfaisants. L'ensemble des frottis cervico vaginaux doit faire l'objet d'une description claire.

Ce système permet de distinguer les lésions histologiques de sévérité croissante. La découverte d'une anomalie cytologique doit conduire à la réalisation d'examens complémentaires. En fonction du degré de sévérité de la lésion, les examens complémentaires peuvent être un simple contrôle cytologique à 6 mois, une consultation de colposcopie plus ou moins complétée de biopsies des zones cervicales présentant des anomalies, ou encore la réalisation d'un test HPV.

La classification histologique repose sur le système de Richart. Celle-ci permet de distinguer 3 types de néoplasie intra épithéliale cervicale (Cervical Intra epithelial Neoplasia : CIN). Le grade 1, 2 ou 3 est attribué en fonction de la hauteur de la désorganisation de l'épithélium et de la présence d'atypies nucléaires et de figures de mitoses anormales (cf iconographie invasion cervicale). Les lésions malpighiennes sont classées selon leur gravité et leur prise en charge :

- Les lésions malpighiennes de bas grade (LSIL) regroupent les modifications cellulaires liées à l'effet cyto pathogènes des HPV (koilocytes), les dysplasies légères ou CIN 1. plus de la moitié de ces lésions vont régresser spontanément. Environ 2% des frottis cervico vaginaux réalisés en France vont aboutir au diagnostic de LSIL. Une dysplasie légère correspond à une atteinte sur moins d'un tiers de la hauteur de l'épithélium.
- Les lésions malpighiennes de haut grade (HSIL) regroupent les dysplasies modérées et sévères (CIN 2 et 3) ainsi que les carcinomes in situ. Elles ont un potentiel évolutif plus important si elles ne sont pas traitées, mais certaines vont également régresser spontanément. Une dysplasie modérée correspond à une atteinte des 2/3 de la hauteur de l'épithélium. Les dysplasies sévères, comme les carcinomes in situ, présentent des anomalies nucléaires sur la totalité de l'épithélium.
- Les atypies sont des anomalies nucléaires d'origine indéterminées. Le caractère indéterminé vient du fait qu'il existe des modifications cytologiques faisant évoquer des anomalies cytologiques mais le caractère quantitatif ou qualitatif insuffisant de ces anomalies ne permet pas de conclure de façon définitive. Le terme ASC ou AGC varie selon l'origine glandulaire ou cylindrique de la lésion. ASCUS (Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance) correspond à des lésions indéterminées d'origine malpighienne. Ils sont associés à des CIN 2/3 dans 5 à 10% des cas, exceptionnellement à des cancers invasifs. Les ASC-H correspondent à des atypies

d'origine malpighienne ne permettant pas d'exclure des lésions épithéliales de haut grade. Ils ne représentent que 5 à 10% des ASC et sont associés dans environ 40% des cas à des CIN2/3. Les AGCUS (Atypical Glandular Cell of Undetermined Significance) correspond à des atypies d'origine glandulaires.

La classification anatomo pathologique des cancers invasifs du col utérin distingue 3 types :

- les carcinomes épidermoïdes : ils représentent 80 à 95% des tumeurs invasives malignes du col utérin.
- Les adénocarcinomes
- Les autres tumeurs rares : celles-ci peuvent se présenter sous la forme de sarcomes, mélanomes, et autres.

Pour ce qui est des carcinomes glandulaires, l'histoire naturelle est moins bien connue. La classification cytologique se fait en 3 catégories : atypies des cellules glandulaires, adénocarcinome in situ et adénocarcinome.

1.2.2 Histoire de la maladie :

L'histoire naturelle du cancer du col utérin est un processus lent. Sa survenue est directement liée à la présence d'une infection par le Human Papilloma Virus (HPV). Il semble maintenant clairement établi que le virus HPV était le facteur responsable du développement des lésions intra épithéliales puis des cancers du col utérin. Le risque relatif de cancer du col utérin lié à l'HPV est évalué entre 300 et 500 (pour comparaison ce risque relatif n'est « que » de 10 pour le cancer du poumon par le tabac et de 50 pour le cancer du foie par l'hépatite B) (8). Schiffman et al. (9) ont schématisé de la façon suivante l'histoire naturelle du cancer du col : il semblerait qu'il existerait en permanence un équilibre entre un col normal et un col infecté par le virus HPV : infection ou clairance de l'infection survenant régulièrement au décours de la vie génitale des patientes. Puis, il existe également un équilibre entre un col infecté et l'apparition de lésions pré cancéreuses de type intra épithéliales. Enfin, à partir du stade de cancer, il n'existe plus de régression possible.

A tous les stades, hormis celui de cancer, des régressions sont possibles de façon naturelle. Chacune des lésions intra épithéliales possèdent des capacités d'évolution ou de régression qui lui sont propres et qui ont été évalués par l'équipe de Ostor et al. (10). Les résultats de leurs travaux sont résumés dans le tableau suivant :

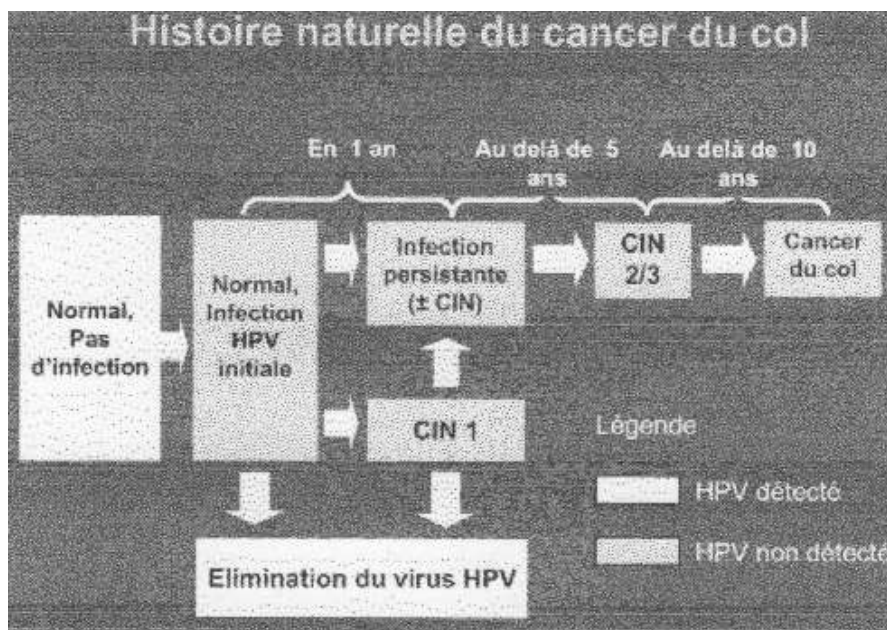
Tableau : potentiel évolutif des lésions intra épithéliales (Ostor et al.)

Lésion	Régression %	Persistance %	Progression vers CIN 3 %	Progression vers invasion %
CIN 1	57	32	11	1
CIN 2	43	35	22	5
CIN3	32	<56	-	>12

Peu d'études ont véritablement suivi d'une façon temporelle les lésions intra épithéliales du col utérin. Les délais entre un col normal et la survenue de pathologies cervicales sont difficiles à suivre car il s'agit de maladies d'évolution très lentes, nécessitant un suivi long et donc coûteux. L'équipe de Schlecht et al. (11) a évalué la durée moyenne d'évolution entre la découverte d'une lésion intra épithéliale de bas grade et l'évolution vers une de haut grade. Cette étude a suivi un total de 2404 patientes sur une durée de 8 ans. La durée moyenne pour

évoluer d'une lésion de bas grade vers une lésion de haut grade est estimé à 85.7 mois (IC=80.8 à 90.6). Cette moyenne descend à 73.3 mois en cas de patiente porteuse d'un HPV oncogène. Certaines lésions intra épithéliales de haut grade peuvent régresser et même retrouver une cytologie cervicale normale. Le délai de cette régression est estimé à 11.6 mois (IC= 5.7 à 17.5). Gustafson et al. (12) avait estimé à partir de modèles mathématiques que le temps moyen d'évolution entre une lésion intra épithéliale de bas grade et la survenue d'un cancer invasif du col utérin était de 12 à 13 ans. D'une manière plus schématique, l'équipe de Monsonégo et al (13) a réalisé ce schéma récapitulatif de l'histoire naturelle du cancer du col utérin.

Histoire naturelle du cancer du col utérin d'après Monsonego J(13)



La responsabilité de certains papillomavirus humains dans la genèse et le développement du cancer du col de l'utérus semble maintenant bien établie depuis environ 25 ans.

La présence d'un papillomavirus est une condition nécessaire mais non suffisante du cancer du col. Il s'agit là de la première tumeur solide dont l'origine viro-induite est prouvée.

Parallèlement se sont développées les méthodes de diagnostic des HPV.

1.2.3 Virologie :

L'HPV appartient à la famille des virus ubiquitaires, responsable d'infections cutanées et muqueuses, très résistant au milieu extérieur. Il existe plus de 100 types identifiés à l'heure actuelle, dont environ 40 à tropisme ano-génital. Ce sont des virus nus, de 45 à 55nm de diamètre, constitués d'une nucléocapside icosaédrique à symétrie cubique, comportant 72 capsomères. Le génome est une molécule d'ADN bi caténaire circulaire, d'environ 8000 paires de bases, dont un seul brin est codant.

La localisation de l'atteinte cutanée est variable en fonction du type impliqué : cutanée, ano-génitale, oropharyngée et laryngée. Suite à une micro lésion tissulaire, les HPV infectent les cellules de la couche basale des épithéliums. Leur multiplication est corrélée à la différenciation épithéliale, entraînant une production de virions seulement au niveau des

kératinocytes différenciés des couches superficielles. L'infection productive se traduit par une prolifération cellulaire et un effet cellulaire pathologique caractéristique appelé koilocytose. L'infection virale peut persister à l'état latent, caractérisé par un ADN viral sous épisomal dans la cellule. Des facteurs endogènes ou exogènes peuvent entraîner l'évolution vers une infection productive. L'évolution de la carcinogenèse va se faire en 3 étapes successives :

- la phase d'initiation correspond à l'infection des cellules de la couche basale de l'épithélium par les HPV. Les cellules infectées deviennent alors potentiellement tumorales et prennent le nom de cellules initiées.
- La phase de promotion correspond à la prolifération des cellules initiées, aboutissant généralement à la formation d'une tumeur bénigne (exemple: papillome). Celle-ci peut régresser, persister ou évoluer de façon autonome. Cette évolution dépend essentiellement de l'état immunitaire de la patiente.
- La phase de progression correspond à l'apparition de la tumeur maligne, d'abord localisée à l'épithélium et pouvant ensuite évoluer vers des formes plus agressives, le cancer invasif.

Parfois, l'ADN viral s'intègre au génome cellulaire comme dans les lésions cancéreuses et pré-cancéreuses. Cette intégration entraîne une inactivation des protéines p53 et p105Rb, impliquées dans le contrôle de la prolifération cellulaire ou dans l'induction de l'apoptose.

Les lésions à HPV se présentent sous de multiples formes : verrues de l'enfant et de l'adolescent, lésions oropharyngées de l'enfant, lésions des muqueuses ano-génitales de l'adulte jeune.

Les HPV à tropisme ano-génital sont classiquement regroupés selon leur potentiel oncogène : HPV à haut risque (HPV HR) ou HPV à bas risque (HPV BR). Les premiers sont étroitement liés au cancer épidermoïde du col utérin, tandis que les seconds sont responsables de lésions bénignes (condylomes acuminés).

Les principaux HPV HR actuellement identifiés sont 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

1.2.4 Pathogénie :

L'HPV peut être considéré comme un agent sexuellement transmissible, même si un simple contact intime génital peut suffire. Généralement, la primo infection suit le début de la période d'activité génitale(14) . Dans la majorité des cas, l'infection à HPV va disparaître sans entraîner de symptomatologie : il s'agit de la clairance. Parfois cette infection peut persister et provoquer, à court ou moyen terme, des lésions du col utérin ou des lésions génitales externes.

Soixante dix à 80% des femmes ayant une activité sexuelle sont exposées à ce virus au cours de leur vie, les taux d'infection étant plus élevés chez les patientes jeunes.

De nombreuses études ont maintenant démontré le rôle nécessaire mais non suffisant de l'infection à HPV oncogène pour développer des lésions intra épithéliales du col utérin (15) (16) (17). Par ailleurs, la persistance de l'infection à HPV oncogène semble également être un facteur important afin d'induire une transformation cellulaire vers la lésion intra épithéliale du col utérin (18) (19).

Cependant, à l'heure actuelle, les facteurs déterminant la persistance de l'infection à HPV ou la progression vers des lésions cancéreuses sont encore mal connus. Certains facteurs comme le tabac, la parité ou la survenue de maladie sexuellement transmissible pourrait jouer un rôle dans la contamination et la chronicisation des infections HPV. En effet, ces différents facteurs

vont lésés la membrane basale de l'épithélium cervical. Hors, l'infection des cellules cervicales utérines se fait à partir des cellules basales de l'épithélium.

L'histoire naturelle de la maladie est encore difficile à apprécier. L'une des premières études se penchant sur la question date de 1989, Gustafsson et al. (12) avait estimé d'après des modèles mathématiques que le temps moyen d'évolution entre la survenue d'une lésion intra épithéliale de bas grade et un cancer invasif était de 12/13 ans. Peu d'études ont évalué la temporalité des différents processus à partir de l'infection par HPV jusqu'au développement des lésions intra épithéliales puis l'installation de cancers du col utérin. Seules les études incluant, dès l'entrée des patientes non porteuses de l'HPV et sans anomalies cytologiques sur le frottis cervico vaginal peuvent évaluer l'évolution dans le temps. Woodman et al. (14) ont montré dans une études de ce type que :

- Le risque cumulatif à 3 ans de développer une infection à HPV chez une patiente non infectée était de 44%, et qu'il montait à 60% sur 5 ans.
- Le risque cumulatif à 3 ans de découvrir un HPV autre que celui visualisé lors du premier typage positif était de 26%.
- Le temps moyen d'une infection à HPV était 13,7 mois.
- Le risque cumulatif à 3 ans de développer une anomalie cytologique au frottis cervico vaginal était de 28%.
- Le risque cumulatif à 3 ans chez une patiente infectée à HPV de développer une anomalie cytologique était de 33% et que ce risque était le plus important dans les 6 mois qui suivait l'infection à HPV.
- Le délai moyen d'apparition d'une lésion intra épithéliale de haut grade après le diagnostic d'infection à HPV était de 26 mois.

Une autre étude réalisée par Ho et al. (20) retrouve des résultats à peu près similaires sauf pour le temps moyen du portage de l'HPV qui était diminué à 8 mois. A 12 et à 24 mois du début de l'infection, respectivement 70% et 81% des patientes n'étaient plus porteuses. De plus, la clairance de l'HPV était d'autant plus aisée à se faire que l'infection était récente : la probabilité de se débarrasser de son HPV était de 31% lors des 6 premiers mois, de 39% lors des 6 mois suivants, mais chutait à 9% au bout d'un an.

Dalstein V et al. (19) trouvaient des incidences de portage de l'HPV beaucoup plus faibles avec un risque cumulatif de 13,25% sur 3 ans. La clairance moyenne de l'infection était de 7,5 mois.

L'infection à HPV est donc régulièrement faite d'épisodes transitoires chez les patientes jeunes (21) (22).

Certains auteurs ont décrits des lésions intra épithéliale du col utérin en l'absence d'HPV, mais il ne semble pas y avoir de progression de la pathologie cervicale, voire même régulièrement des régressions des lésions colposcopiques visualisées(20) (23, 24) . La clairance de l'infection à HPV précède généralement la régression des lésions intra épithéliales. Le délai entre la clairance virologique et la régression cytologique est mal connu.

Par ailleurs, le type d'HPV oncogènes incriminés ne semble pas jouer de rôle dans la capacité et la rapidité à développer des lésions intra épithéliales(24). il semble par contre admis que c'est la persistance d'un seul et même type d'HPV qui soit responsable de la survenue de lésions intra épithéliales et non pas l'accumulation ou bien la succession d'infection par des HPV oncogènes différents.

La charge virale semble quant à elle être un élément pronostique important quant au risque de développer une lésion intra épithéliale: plus cette charge sera élevée, plus le risque cumulatif de développer ce genre de lésions sera fort(19).

1.2.5 Épidémiologie de l'HPV :

1.2.5.1 Prévalence en fonction de l'âge :

Les estimations actuelles montrent que 70 à 80% des patientes seront exposés au virus HPV au décours de leur vie.

La prévalence de l'HPV oncogène en France est évaluée aux alentours de 15%(25) (26), mais ce chiffre est variable en fonction de la population choisie. En effet la majorité des études tendent à montrer des variabilités en fonction de l'âge : il semble y avoir un pic de prévalence pour la tranche d'âge 20-30 ans :

- 19,2% entre 25 et 29 ans pour Boulanger (25)
- 14,2% entre 15 et 20 ans pour Ludike(27)
- 16% pour les moins de 25 ans pour Laczano(28)
- 14% entre 18 et 25 ans pour Schneider(29) (le double de sa population générale)
- 23,6% entre 20 et 29 ans pour Clavel(26)
- 24% entre 20 et 25 ans pour Sellors(30)
- 19,3% avant 29 ans pour Petignat(31).

Ces statistiques de prévalence sont relativement stables dans ces différentes études réalisées dans des pays développés, les chiffres sont par contre beaucoup plus important dans les pays en voie de développement, ainsi Womack et al. (32) décrivait au Zimbabwe des taux atteignant 42,7% dans une population tout venant.

La prévalence du portage HPV va ensuite diminuer progressivement au fur et à mesure que la population étudiée vieillie, jusqu'à parvenir à une phase de plateau aux alentours de 35-40 ans. La prévalence des patientes porteuses d'un HPV oncogène au delà de 60 ans resterait encore supérieure à 8% pour certaines études(25) (26), tandis que d'autres auteurs estimerait que la décroissance de la prévalence de l'HPV se ferait plus rapidement pour atteindre des taux variant entre 1,5% et 5,3% pour les populations de plus de 50 ans (33) (34).

1.2.5.2 Prévalence en fonction des facteurs de risque :

De nombreux autres facteurs vont également modifier la fréquence du portage à HPV. Ainsi le tabac, qui était connu depuis longtemps comme facteur de risque pour le cancer du col utérin, semble aussi avoir une influence sur la prévalence du portage HPV oncogène, ainsi Boulanger et al. (25) trouvent une différence fortement significative entre les fumeuses et les non fumeuses ($p < 0,00001$).

L'activité sexuelle et le nombre de partenaires sexuels seraient également des facteurs de risque majeurs de portage HPV oncogène (14, 35) (36). L'âge du premier rapport n'aurait quant à lui pas d'impact sur la fréquence du portage à HPV oncogène (25).

1.2.5.3 Prévalence en fonction du mode de dépistage utilisé :

Actuellement, deux techniques de détection sont principalement utilisées : PCR ou Hybrid Capture. La majorité des études actuelles n'ont pas mis en évidence de différence significative entre ces 2 méthodes, ainsi Muller et al. (37) trouvait des prévalence d'HPV de 22,7% avec Hybrid Capture contre 25,1% par PCR (non significatif).

1.3 Principes fondamentaux du dépistage organisé :

1.3.1 Généralités sur le dépistage

Le dépistage consiste à détecter des personnes à risque d'être porteur d'une maladie au sein d'une population apparemment en bonne santé. Ce dépistage est réalisé grâce à la pratique systématique et standardisée de test. « Dépister » n'est pas « diagnostiquer ». Le dépistage doit permettre de mettre en évidence une sous population qui a une probabilité plus élevée d'être atteinte par la maladie donnée. Cette sous population à risque pourra, dans un second temps, bénéficier de tests diagnostiques adaptés (diagnostic précoce) et le cas échéant, d'un traitement.

Deux types de dépistage sont décrits(38) :

- le dépistage de masse qui est une approche planifiée au niveau d'une population entière, indépendamment de sa demande de soins, et qui aboutit à la séparer en 2 groupes : l'un à forte probabilité et l'autre à faible probabilité de développer la pathologie. Pour le groupe à risque, des examens complémentaires et si nécessaire des traitements doivent être mis en œuvre.
- Le dépistage de cas qui correspond à une approche individuelle mise en œuvre dans le cadre d'une demande de soins « opportuniste » au sens où elle consiste à profiter d'un acte médical pour rechercher une affection.

Les pathologies pouvant être soumises à un dépistage de masse sont peu nombreuses car devant répondre à un certains nombre de critères(39) :

- Il doit s'agir d'une pathologie fréquente
- Constituant une menace grave pour la santé publique, c'est-à-dire présentant un pronostic défavorable justifiant un traitement précoce
- Présentant une phase de latence pré clinique longue durant laquelle la pathologie n'est pas symptomatique mais détectable
- Il doit exister un test diagnostic efficace au cours de cette phase pré clinique, reproductible, valide, simple et peu coûteux
- Le traitement précoce de cette pathologie doit être avantageux par rapport au traitement classique de la phase d'état et entraîner une diminution prouvée de la mortalité
- Enfin, le rapport risque/bénéfice doit être acceptable et celui coût/efficacité raisonnable.

En pratique courante, peu de pathologies réunissent l'ensemble de ces critères et peuvent donc être soumises à un dépistage de masse. Il s'agit essentiellement de pathologies néoplasiques (sein, peau, colon, rectum, prostate et col utérin) et néonatales (phénylcétonurie).

Le test de dépistage doit également répondre à un certains nombres de critères, il doit être :

- Simple
- Acceptable (de réalisation simple pour une adhésion maximale de la population)
- Economiquement réalisable (le coût doit être mis en balance avec les avantages procurés par le dépistage précoce de la maladie)
- Reproductible
- Sensible et spécifique

Les bénéfices d'une campagne de dépistage doivent toujours être supérieurs aux aspects négatifs. Amélioration du pronostic pour les malades identifiés grâce au dépistage, diminution

de l'importance du traitement et de son coût, diminution de la mortalité, réassurance pour les sujets négatifs, sont à mettre en balance avec l'inconfort des tests de dépistage, les conséquences psychologiques et économiques, et les faux négatifs.

1.3.2 Dépistage du cancer du col utérin :

Le cancer du col utérin est typiquement un cancer se prêtant idéalement au dépistage de masse. Il existe en effet des lésions pré cancéreuses infra cliniques (dysplasies) évoluant sur une longue durée (3 à 10 ans) au cours de laquelle elles sont accessibles à des examens simples et reproductibles (frottis cervico vaginal). La prise en charge de ces lésions est clairement définie par l'ANAES(40). Cette prise en charge va permettre d'éviter la survenue de lésions cancéreuses. Le dépistage du cancer du col utérin est donc basé sur la pratique régulière et systématique du frottis cervico vaginal et peut être, dans quelques années, du test HPV. Ces 2 tests sont simples et d'une innocuité totale. Leur apprentissage est relativement aisé et leur pratique ne demande aucun équipement important.

L'efficacité du dépistage n'a jamais été prouvée au travers d'essais randomisés, mais un certain nombre d'études ont montré son efficacité en terme de réduction d'incidence et de mortalité par cancer du col utérin(41, 42).

La sensibilité du frottis cervico vaginal varie de 60 à 90% selon les études, tandis que la spécificité est excellente (entre 95 et 99%)(43). Pour le test HPV, nous étudierons ultérieurement ses caractéristiques intrinsèques.

1.3.3 Organisation du dépistage :

Le dépistage s'adresse à des personnes en bonne santé, ne se sachant pas malade et chez qui des traitements efficaces pourront être mis en route en cas de positivité du test. Le dépistage est optimal lorsqu'il est dans le cadre d'un programme. Plusieurs critères sont à respecter afin d'organiser au mieux un dépistage(44) :

- Choisir une population cible
- Fixer un rythme de dépistage approprié
- Faciliter la participation des personnes les plus réticentes au dépistage
- Assurer un contrôle qualité du dépistage aux différentes étapes
- Recueil des informations

Généralement, une structure indépendante s'occupe de cette organisation. Cette structure est habituellement composée de professionnels concernés par le dépistage mis en place. Le contrôle qualité est une étape essentielle pour le bon fonctionnement du dépistage. Plusieurs points doivent être rigoureusement surveillés :

- Invitation de l'ensemble des personnes de la population cible
- Qualité des conditions de réalisation des tests de dépistage selon les normes en vigueur
- Qualité de suivi : les personnes ayant eu un test pathologique doivent être convoquées pour des examens complémentaires, celles ayant eu un test normal devront être convoquées selon le délai programmé
- Evaluation de l'impact du test de dépistage en terme de santé publique

Plusieurs études ont maintenant démontré l'efficacité du dépistage organisé par rapport au dépistage opportuniste sur l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin(45-51). Une étude récente(49) a mis en évidence une différence significative en terme d'Odds ratio entre un dépistage opportuniste et un dépistage organisé. L'OR ajusté de développer un cancer

invasif du col utérin est de 0,38 après un frottis cervico vaginal dans le cadre d'un dépistage organisé, tandis qu'il monte à 0,82 dans le cadre d'un frottis opportuniste.

Systématiquement, il existe des réductions des taux d'incidence et de mortalité en faveur des dépistages organisés. Il existe une diminution de l'incidence des cancers invasifs avec un décalage vers des lésions moins agressives. Cependant, ces valeurs très encourageantes sont à modérées en raison d'un dépistage mixte associant « organisé » et « opportuniste » au sein des pays connus comme ayant mis en place un dépistage organisé.

La principale difficulté des programmes de dépistage organisé est d'obtenir une couverture optimale de la population. Il existe toujours des patientes plus réticentes à ce genre d'examens, ou des difficultés d'accès aux soins, notamment dans les populations défavorisées. Hors ces populations sont connues pour être plus à risque de développer des cancers du col utérin. Les campagnes de dépistage organisé permettent, par leur contrôle qualité, de diminuer les dépistages inappropriés : frottis trop fréquents ou insuffisance de suivi.

1.3.4 Evaluation d'une campagne de dépistage :

L'efficacité d'une campagne de dépistage est fondée sur son impact en terme de santé publique mais aussi sur son acceptabilité. Des outils épidémiologiques doivent être instaurés dès le début de la campagne de dépistage. L'évaluation de cette campagne permettra de la guider et de la faire évoluer.

Des évaluations scientifiques basées sur des méthodes épidémiologiques rigoureuses doivent jugées régulièrement l'efficacité de la campagne de dépistage. Le suivi régulier avec publications des résultats et informations sur l'organisation doit permettre une évaluation quasiment en temps réel avec correction des dysfonctionnements.

Les 2 principaux indicateurs étudiés lors d'une campagne de dépistage sont la mortalité et la morbidité. Ils permettent une bonne estimation à long terme de la campagne dépistage. D'autres indicateurs peuvent aussi être étudiés pour le court terme. Leur pertinence ne permet pas de juger de la réussite du programme mais d'évaluer la direction prise.

1.3.4.1 Evaluation à court terme :

Le but de ces évaluations est de corriger de façon réactive toute défaillance du système de dépistage et ceci à chacune des étapes. Ces actions de « monitoring » sont détaillées sur le site <http://www.cancer-network.de>(52). Les différents points à surveiller sont :

Taux de participation : il reflète la proportion de population couverte par le dépistage. Plus son niveau sera élevé, plus l'incidence ou le taux de mortalité par cancer du col utérin sera bas.

Taux de détection des anomalies de bas et haut grade : en ce qui concerne les lésions de bas grade, il s'agit plutôt d'un marqueur de morbidité. On sait en effet que la majorité des lésions de bas grade vont régresser spontanément, mais les patientes auront déjà vécu une consultation supplémentaire de colposcopie avec biopsies et tout le stress que cela engendre. Les lésions de haut grade sont plus à risque d'évoluer vers un cancer invasif. L'intervalle de dépistage doit être calculé en fonction, afin de détecter ces lésions avant leur progression.

Qualité de la prise en charge : elle évalue la compliance des femmes à se plier à ce dépistage systématique, mais aussi à être suivi en cas de découverte de résultats pathologiques.

Qualité des prélèvements : le système Bethesda fixe des critères rigoureux pour une bonne interprétation des frottis cervico vaginaux(7). la proportion de frottis inadéquats reflète la qualité des prélèvements. Un signalement automatique permet de connaître la fréquence et d'évaluer la cause.

1.3.4.2 Evaluation à long terme :

Taux d'incidence : critère majeur d'évaluation d'une campagne de dépistage. Le but de cette campagne est de diminuer le nombre de cancers invasifs et de détecter des lésions pré cancéreuses, accessibles à un traitement peu invasif. En cas dépistage organisé bien conduit, il doit y avoir une diminution de l'incidence des cancers invasifs et une augmentation des lésions pré cancéreuses. Il est aussi intéressant de noter qu'il existera une augmentation du nombre de cancer en début de programme de dépistage. Ce surplus de cas correspond aux cancers qui n'auraient pas été diagnostiqués en dehors d'une politique de dépistage.

Etude des cancers d'intervalle : aussi un critère d'évaluation à long terme. Il s'agit des cancers survenus à la suite d'un examen de dépistage normal, réalisé dans un délai correspondant à celui des bonnes pratiques. Ces cancers d'intervalle peuvent être de 2 origines. Soit ils sont secondaires à une forme histologique particulière et suffisamment agressive pour se développer rapidement. Soit ils correspondent à des erreurs de lecture histologique lors de l'examen précédent. Il est donc essentiel, dans le cadre de ces cancers d'« intervalle » de réaliser une re-lecture minutieuse des lames précédentes, afin de juger des critères qualité du programme de dépistage.

Taux de mortalité : le but ultime du dépistage. L'évolution des courbes de mortalité avant et après la mise en place des campagnes de dépistage est un élément important à évaluer. Ceci nécessite donc un certain recul par rapport au début de la campagne mais aussi de bonnes données épidémiologiques concernant ce dépistage.

1.4 Résultats sur l'efficacité des tests de dépistage :

Le dépistage du cancer du col utérin est intéressant du fait de sa simplicité et des bénéfices majeurs que peuvent en attendre les patientes. En effet, la prise en charge précoce de lésions pré cancéreuses du col utérin entraînent une thérapeutique peu invasive et très efficace, tandis que l'installation de lésions carcinologiques sous entend des traitements plus invasifs, onéreux et avec des pertes de chances importantes pour les patientes. Les données européennes sur le pronostic des cancers invasifs du col utérin montrent un taux de survie à 5 ans estimé à 65% et une faible amélioration depuis plusieurs années (2).

1.4.1 Efficacité du frottis cervico vaginal :

La mise en place de dépistage par étude cytologique d'un frottis cervico vaginal a permis un net recul de l'incidence des cancers invasifs du col utérin depuis les années 50, mais depuis les années 70, cette décroissance semble se stabiliser pour aboutir à un pseudo plateau. Deux explications peuvent être avancées à ce manque d'évolution dans la décroissance des lésions carcinologiques du col utérin : tout d'abord, la difficulté à couvrir l'ensemble de la population française, une part considérable ne réalisant jamais de FCV de dépistage. L'autre raison

correspond à l'imperfection de l'outil de dépistage : le FCV est un outil de dépistage de masse de qualité moyenne puisque présentant un taux important de faux négatifs. Ainsi la méta-analyse de Fahey(43) avait permis de montrer une sensibilité du FCV de 58% . De plus les techniques de cytologie conventionnelle ont une faible reproductivité, et ceci malgré l'introduction de la classification dans le système Bethesda et son actualisation en 2001 (53, 54) (55) (7). Cette faible sensibilité entraîne un taux important de faux négatifs, ce qui est contradictoire avec un test de dépistage primaire. D'après Sasieni(56), 47% des cancers du col utérin sont diagnostiqués à la suite d'un frottis cervico vaginal apparemment normal. Le rendement de cet examen est amélioré par la répétition régulière de celui-ci, mais se pose alors le problème du coût.

Le développement de la cytologie en phase liquide depuis le début des années 90 a permis une légère amélioration du dépistage des lésions intra épithéliales de haut grade et des lésions carcinomateuses du col utérin (57) (58). De plus cette technique présente l'avantage de conserver les cellules cervicales qui pourront alors être utilisées, dans un second temps, pour le typage HPV.

1.4.2 Méthodes de typage HPV :

Depuis la découverte de l'HPV comme facteur nécessaire au développement des tumeurs du col utérin, de nombreuses recherches se sont portées sur la mise au point d'une technique de dépistage et de typage du HPV au niveau des voies génitales féminines. Actuellement, 2 méthodes prédominent : PCR (Polymerase Chain Réaction) et Hybrid Capture (HC 2) qui possèdent des sensibilités à peu près équivalentes (37). HC 2 semble mieux adapté à un dépistage de masse car la PCR, même si toujours considérée comme technique de référence, est d'utilisation trop lourde pour en faire un test de dépistage à grande échelle. La technique par HC 2 permet de détecter 5 HPV à bas risque et 13 HPV à haut risque oncogène (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68).

1.4.3 Caractéristiques intrinsèques du test par typage HPV :

De nombreuses études ont évalué le test HPV comme méthode de dépistage primaire (29, 59-70). Parmi elles, 10 études ont été retenues car correspondant aux critères de sélection que nous avons défini auparavant.

Les protocoles des 10 études retenues sont variables, certaines utilisant le test HPV seul, d'autres l'associant au frottis cervico vaginal. Les caractéristiques de chacune d'entre elles seront détaillées par la suite. L'ensemble des résultats est décrit dans le tableau 1 (classement par ordre chronologique) :

La première étude retenue est allemande(29). Lors d'une étude comparative, de cohorte, prospective et multi centrique (10 centres de dépistage privés en Allemagne), Schneider et al. ont évalué l'efficacité de 3 techniques différentes dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin : frottis cervico vaginal, test HPV et colposcopie. Les 4761 patientes incluses dans l'étude étaient toutes âgées entre 18 et 70 ans ont toutes reçues le même protocole : toutes étaient testées par les 3 tests. Celles présentant une anomalies sur l'un de ces 3 tests de dépistage étaient alors systématiquement convoquées en consultation de colposcopie de référence. Les autres qui ne présentaient aucune anomalie sur l'ensemble des 3 tests étaient quand même convoquées dans un délai de 4 à 8 mois afin de réaliser une nouvelle fois ces 3 tests. Ceci permettait alors de corriger les biais. Dans ce délai, 3,2% des patientes ont développé une anomalie sur l'un des 3 tests. Cette étude est intéressante pour 2 points essentiels. Tout d'abord, elle effectue une estimation de coût du dépistage pour chaque lésion

CIN2+ découverte en fonction de la méthode utilisée : 927 euros pour le test HPV, 1871 euros pour la technique cytologique et 4999 euros pour un dépistage par colposcopie. Ensuite, l'étude permet de montrer que le test HPV de part sa très bonne sensibilité permet de détecter 4,5 fois plus de vrai positifs mais de part sa mauvaise spécificité reconnaît également 19,1 fois plus de faux positifs que la méthode de dépistage traditionnelle par frottis cervico vaginal. la sensibilité du dépistage par frottis cervico vaginal est particulièrement médiocre dans cette série puisqu'elle n'est que de 20%. La spécificité de ce même test est par contre très bonne (99.2%). Le dépistage par test HPV montre des résultats concordant à la littérature mondiale, avec une meilleure sensibilité (89.4%) et une moins bonne spécificité (93.9%) que le dépistage cytologique. La conclusion de cette première grande étude portant sur l'efficacité du test HPV dans le cadre d'un dépistage primaire du col utérin est que son utilisation permettrait d'espacer l'intervalle entre 2 dépistages. En effet, le test HPV présente une excellente valeur prédictive négative (99.6%) associée à une très forte sensibilité. Néanmoins, les auteurs n'ont pas évalués le délai qui aurait pu être optimal entre 2 dépistages. Dans leur conclusion, Schneider et al. incitait d'autres équipes à étudier sur de plus larges séries l'intérêt d'une augmentation de l'intervalle entre 2 dépistages.

La seconde étude de grande ampleur évaluant l'efficacité du test HPV pour le dépistage primaire du cancer du col utérin a été réalisée par Schiffman et al. (66). Le but de cette étude prospective et multi centrique (dépistage sur l'ensemble de la province de Guanacaste au Costa Rica) était d'obtenir des données objectives sur l'efficacité du test HPV par rapport à la méthode de référence cytologique. Il est intéressant de noter que seulement une partie (1119 patientes) ont été testées par le test HC2, les premières incluses dans l'étude ayant été testées par hybrid capture tube. Nous n'étudierons dans cette thèse que les résultats concernant les patientes ayant bénéficié du test HC2. là encore, les résultats montrent une supériorité du frottis cervico vaginal versus le test HPV en terme de spécificité (94.2% versus 89.0%) et une inversion du rapport lorsqu'on étudie la sensibilité de ces 2 tests de dépistage (77.7% vs 88.4%). L'équipe de Schiffman et al. ont également réalisé des statistiques par tranches d'âge. La spécificité du test HPV augmente progressivement dans les tranches d'âges les plus avancées, pour obtenir des valeurs quasi comparables à celles du frottis cervico vaginal. L'une des particularités de cette étude se porte sur l'évaluation de la charge virale. En effet, il semble que les patientes porteuses d'un HPV oncogène et chez qui l'ont découvre des lésions cytologiques auraient des charges virales plus importantes. L'auteur soulève alors la question de réaliser des mesures semi quantitatives de la charge virale lors du dépistage.

L'étude Française de Clavel et al. (63) est une étude prospective uni centrique (CHU de Reims) portant sur une population de dépistage se présentant dans l'établissement entre 1997 et 2001. Deux modes de prélèvements ont été réalisés : 2281 patientes ont bénéficié d'un double prélèvement, l'un pour la cytologie classique et l'autre pour le dépistage de l'HPV. Les 5651 autres patientes n'ont eu qu'un seul prélèvement car la cytologie était réalisée en phase liquide et le matériel restant pouvait être utilisé pour la virologie. Toute patiente présentant une anomalie cytologique, au delà de l'ASCUS, était immédiatement convoquée pour une consultation de colposcopie. Les patientes porteuses d'un HPV oncogènes et sans anomalies cytologiques étaient convoquées 6 à 12 mois plus tard pour réaliser un nouvel examen viro-cytologique. Celles ne présentant aucune anomalie au frottis cervico vaginal ou au typage HPV étaient classées dans la population de dépistage de routine à 2 ou 3 ans. Les résultats sont concordants avec ceux de la littérature internationale. Le test HPV présente toujours une meilleure sensibilité que le dépistage cytologique, quelle que soit la technique de prélèvement (cytologie conventionnelle ou en phase liquide).

Dans l'étude américaine de Kulasingam et al. (64), la population cible était âgée de 18 à 55 ans. Il s'agit d'une étude prospective uni centrique (clinique de planning familial Washington) se portant sur une population de dépistage entre 1997 et 2000. La technique de dépistage du virus HPV fut la PCR jusqu'en 2000 puis l'HC 2 fut utilisée pour les dernières patientes incluses dans l'étude. Sept protocoles différents ont été utilisés dans cette étude : chacun prenant des critères différents (lésion cytologique ou statut HPV) comme références pour convoquer les patientes à une consultation de coloscopie. Les résultats de cette étude sont surprenant par la prévalence très importante d'HPV (18.3%). Sinon, les résultats des caractéristiques intrinsèques des tests de dépistage sont plus classiques. Les sensibilités et spécificités du frottis cervico vaginal et du test HPV sont respectivement de 61.3% vs. 90.8% et 82.4% vs. 72.6%. Kusalingam et al. en avait tiré les conclusions suivantes : dans le cadre d'un dépistage organisé et d'une bonne compliance, le test HPV semblait contre indiqué. Sa faible spécificité et son surcoût important ne semblait pas approprié. Dans le cadre d'un dépistage opportuniste et avec une mauvaise couverture de la population cible, la réalisation d'un test très sensible était alors plus intéressante afin de n'avoir aucun faux négatif.

L'étude allemande de Petry et al. (61) porte sur 8466 patientes d'une population de dépistage de plus de 30 ans. Il s'agit d'une étude prospective multi centrique (regroupe des prélèvements de 28 centres différents aux alentours de Hanovre et Tübingen). Les critères de référence choisis pour convoquer les patientes en consultation de colposcopie étaient soit une cytologie supérieure à ASCUS, soit la présence d'un HPV oncogène, soit l'association des 2. un des résultats de cette étude sort des chiffres « classiques » de la bibliographie internationale : la faible sensibilité du dépistage cytologique :43.5%. il existe par contre une très bonne sensibilité pour le test HPV(97.8%), une très bonne spécificité pour le frottis cervico vaginal (98%). La spécificité du test HPV est légèrement inférieure (95.3%). En conclusion, les auteurs avaient écrit que le test HPV, utilisé seul en dépistage primaire, devrait pouvoir être utilisé sur des populations ciblées, notamment les patientes les plus âgées. Le problème soulevé était alors de savoir à partir de quel âge, il devenait intéressant de réaliser ce test. L'autre conclusion était que l'association de ces 2 tests autorisait l'espacement entre 2 dépistages car la valeur prédictive négative était de 100%. Les auteurs ne se permettaient pas de donner une durée de cet intervalle, des études complémentaires devant être réalisées avant de conclure.

La seconde étude française réalisée par Coste et al. (67) est une étude prospective multi centrique de la région parisienne regroupant 2 centres hospitaliers publics et 2 centres privés. L'étude a permis de regrouper 1785 patientes, réparties en 2 groupes. Le premier correspond à des patientes convoquées en consultation de colposcopie pour une anomalie cytologique découverte au préalable. Le second groupe, portant sur 1757 patientes, le seul à avoir été étudié dans cette thèse, ne comporte que des patientes issues d'une population de dépistage. Toutes les patientes incluses recevaient 3 prélèvements (FCV conventionnel, frottis en phase liquide et HPV) afin d'étudier séparément leurs caractéristiques intrinsèques de dépistage, mais également l'efficacité de l'association du frottis en phase liquide avec le typage HPV. Une colposcopie de référence était également faite chez toutes ces patientes. Les sensibilités et spécificités des frottis cervico vaginaux et des tests HPV sont respectivement de 51% vs.96% et 99% vs. 85%. Costes et al. montrait que le frottis en couche mince semblait moins efficace et plus cher que le frottis traditionnel et n'avait donc pas lieu d'être utilisé.

La HART study de Cuzick et al. (60)est une étude prospective randomisée multi centrique de Grande Bretagne portant sur des patientes de 30 à 60 ans sans lésions cytologiques préalablement connues. Il s'agit d'une étude extrêmement puissante puisqu'elle regroupe plus

de 11 000 participantes. Chacune d'entre elles reçoit lors de son admission un frottis cervico vaginal et un prélèvement virologique. Le but de cette étude était alors d'évaluer la prise en charge des patientes porteuses d'un HPV oncogène et sans lésion cytologique sur le frottis cervico vaginal. Celles répondant à ces critères étaient alors randomisées entre une convocation immédiate en consultation de colposcopie ou une surveillance viro-cytologique dans un délai de 6 à 12 mois. La sensibilité du test HPV (97.1%) est supérieure à celle du frottis (70.1%), mais les spécificités sont inversées (93.3% vs. 98.6%). Cette étude concluait qu'une bonne utilisation du test HPV ne devait pas faire augmenter le taux de colposcopies. Les critères de bonne utilisation étaient : un retour à un dépistage cytologique classique pour les patientes HPV négatives et présentant un frottis limite, une surveillance annuelle des patientes porteuses d'un HPV oncogène mais sans lésions cytologiques et un espacement des intervalles de dépistage.

L'étude indienne (69) est également très puissante puisque regroupant plus de 18 000 patientes. Il s'agit d'une étude prospective de cohorte multicentrique (4 centres médicaux en Inde) s'étalant entre 1999 et 2003. L'ensemble des patientes incluses dans l'étude recevait un prélèvement virologique et un frottis cervico vaginal. Enfin, toutes les consultations étaient ponctuées par une colposcopie de référence. Ceci permet de diminuer le risque de biais de cette étude. Les résultats de cette étude sont particuliers car il existe une très grande variabilité en fonction des provinces où ont été réalisés les prélèvements. La province de Kolkata 1 présente en effet des résultats inférieurs en terme de sensibilité et de spécificité pour la détection de lésions de type CIN2 par le typage HPV. Ces différences de résultats peuvent s'expliquer par une mauvaise qualité des prélèvements. Il s'agit en effet de la seule province où les prélèvements n'étaient pas réalisés par du personnel médical. Ainsi, les résultats en terme de sensibilité pour le frottis cervico vaginal varient de 36.6% à 72.3% selon les provinces. Celles pour le test HPV sont toujours supérieures avec des variations entre 45.7% et 80.9%. les spécificités du frottis varient de 87.2% à 98.6%, tandis que le test HPV est moins spécifique (91.7% à 94.6%).

L'étude de Kotaniemi-Talonen et al. (71) utilise le système de dépistage organisé finlandais pour inclure de façon prospective ces patientes âgées de 30 à 60 ans. L'étude est randomisée : la moitié des patientes recevait un dépistage classique par frottis cervico vaginal tandis que l'autre moitié des patientes était incluse dans le groupe étude. Ce dernier utilisait un protocole avec un prélèvement par un frottis en phase liquide et le reste du matériel était utilisé pour le typage HPV. La lecture des frottis en phase liquide n'était alors réalisée que lorsque les patientes étaient porteuses d'un HPV oncogène. Dans les 2 branches, la valeur de référence pour convoquer les patientes en consultation de colposcopie était un frottis cervico vaginal de classe 3-5, correspondant à des lésions supérieures ou égales à ASCUS. Les résultats de cette étude retrouvent des chiffres comparables à ceux de la littérature. Seuls les spécificités des tests HPV et des dépistages par frottis ont été calculés, ils sont respectivement de 91.7% et 99.3%. le groupe étude utilisant une technique par test HPV puis un triage secondaire pour les patientes porteuses d'un HPV oncogène montre une spécificité de 98.9%. cette étude a permis de montrer que le test HPV seul n'était pas suffisamment spécifique et entraîner une augmentation de 51% du taux de colposcopie. L'utilisation du triage secondaire par des techniques cytologiques permettait par contre de retrouver une spécificité égale à celle du frottis utilisé de manière isolée. La conclusion de cette étude, réalisée dans un pays où le dépistage du cancer du col est bien organisé et où l'observance des patientes est importante, était que le test HPV seul, en dépistage primaire n'avait pas fait la preuve de son efficacité et qu'il induisait un nombre trop important d'effets secondaires (surcoût lié à son utilisation et au nombre de colposcopie supplémentaire, stress des patientes fausses positives). Des preuves

scientifiques plus clairement établies devaient être apportées avant de pouvoir mettre en place un dépistage organisé par test HPV seul en première intention.

L'étude japonaise de Inoue et al. (70) a également utilisé le système de dépistage organisé japonais pour inclure plus de 8000 patientes de 14 à 83 ans. Il s'agit d'une étude prospective de cohorte s'étalant entre 2003 et 2004. Toutes les patientes porteuses d'un HPV oncogène ou d'une lésion cytologique supérieure ou égale à une lésion intra épithéliale de bas grade étaient convoquées en consultation de colposcopie. La sensibilité du frottis cervico vaginal était de 82%, celle du test HPV de 90%. Les spécificités n'ont pas été calculées. Lors de cette étude, les patientes reconnues comme porteuses d'un HPV oncogènes étaient alors testées par méthode PCR afin de connaître le typage du virus. Tous les cancers du col qui ont été retrouvés étaient tous causés par un même type monoclonal de virus. Les lésions pré cancéreuses pouvaient être causées, dans 1/3 des cas, par d'autres sources d'HPV oncogènes.

En conclusion, toutes ces études tendent à prouver la meilleure sensibilité du test viral par rapport aux techniques de cytologie classique pour la détection des lésions intra épithéliales, mais en contre partie leur spécificité est moindre, entraînant alors un taux élevé de faux positifs. Les sensibilités du typage HPV varient de 45,7% à 100% (seule l'étude indienne présente une très faible sensibilité, toutes les autres études présentant des sensibilités supérieures à 90%). La technique de prélèvement serait l'explication de cette mauvaise sensibilité, tandis que celles du frottis cervico vaginal vont de 18,4 à 87,8% (la sensibilité du dépistage par FCV dans l'étude allemande est particulièrement basse sans que l'on ait d'explications). Les spécificités des tests HPV vont quant à elles osciller entre 72,8 et 95,3%. La spécificité du FCV est quant à elle plus élevée puisqu'elle va de 82,4 à 99,3%.

Néanmoins, l'interprétation cumulée des résultats de ces différentes études est à modéré du fait de plusieurs critères. Tout d'abord, les populations étudiées ne sont pas toutes semblables, il existe une grande hétérogénéité :

- la prévalence de l'HPV est variable selon les pays et populations étudiées
- les modalités du dépistage sont différentes (ville, hôpital, système de dépistage organisé...)

Ensuite, le calcul des performances diagnostiques peut également porter à confusion : l'absence de colposcopie chez les patientes ayant une cytologie normale et/ou un test HPV négatif conduit à un manque d'information sur le nombre de vrais négatifs et faux négatifs (biais de vérification). Pour être bien conduite, chaque étude aurait dû randomiser au moins 5% de sa population ayant un frottis cervico vaginal normal et HPV négatif. Ceci est loin d'être réalisé de façon systématique puisque certaines études vont évaluer leur biais de vérification à partir de modèles mathématiques, les autres études n'incluant rarement un taux suffisant de patientes pour obtenir ce taux de 5%.

Les classifications utilisées pour les pathologies cytologiques peuvent varier d'un pays à l'autre : classification Bethesda (avec des définitions variables entre pays anglo-saxons et germaniques), classification modifiée de Papanicolaou ou encore la classification cytologique de Munich.

Le nombre de frottis cervico vaginaux ininterprétable ou inadéquats était rarement précisé.

Le critère histologique définissant le seuil de sensibilité et de spécificité des examens pouvait être soit des CIN3, soit des CIN2.

Enfin, les prélèvements cytologiques pouvaient être soit réalisés soit de façon traditionnelle (en couche mince), soit réalisé en phase liquide.

Les protocoles proposés par les différentes études étaient également très variables.

1.4.4 Dépistage par combinaison des techniques virologiques et cytologiques :

Les études les plus anciennes ont évalué l'efficacité du dépistage par la combinaison des 2 méthodes. Les résultats de ces principales études sont résumés dans le tableau 2.

Cette association du typage HPV et du frottis cervico vaginal dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin permet une augmentation très faible de la sensibilité par rapport à l'utilisation isolée du typage HPV. Le gain se trouve essentiellement en terme de spécificité. Néanmoins, l'utilisation systématique pour l'ensemble de la population cible représenterait un surcoût important en terme de dépenses de santé publique.

A partir de ces données, plusieurs auteurs se sont penchés sur la question d'utiliser le test le plus sensible possible en situation de dépistage primaire puis de sélectionner les patientes positives par la réalisation secondaire d'un test plus spécifique : quelques études ont évalué un protocole de dépistage du cancer du col utérin utilisant dans un premier temps le typage HPV puis un triage secondaire des patientes HPV positives par la réalisation d'un frottis cervico vaginal. Afin d'éviter de re convoquer les patientes pour la réalisation du frottis cervico vaginal de triage, les études ayant utilisé ces protocoles pouvaient procéder de 2 manières différentes : soit elles utilisaient des frottis en phase liquide et un seul prélèvement était alors nécessaire, soit elles utilisaient des frottis cervico vaginaux classiques et elles devaient alors faire 2 prélèvements (1 pour la virologie et 1 pour la cytologie qui était alors stocké jusqu'au résultats du typage HPV). Le but de ces protocoles était alors de corriger le principal défaut du test HPV : sa faible spécificité entraînant un grand nombre de faux positifs qui étaient alors convoquer pour des consultations de colposcopie, source de stress et coûteuses en terme de santé publique. Tout d'abord Kotaniemi-Talonen et al. ont démontré qu'il était possible d'augmenter la spécificité du test de dépistage de 91,7% (HPV seul) à 98,9% lorsqu'il existait un triage secondairement par technique cytologique pour toutes les patientes HPV positives. Les auteurs ne retrouvaient alors plus de différence significative en terme de spécificité par rapport à la technique de dépistage cytologique classique (99,3%). La valeur prédictive positive augmentait de 4,0% avec le dépistage HPV seul à 24,6% en cas de triage secondaire par méthode cytologique.

La seconde étude utilisant cette méthodologie de triage secondaire chez les patientes détectées comme porteuses d'un HPV oncogène est celle de Ronco et al. (72). Le passage d'une technique de dépistage par typage HPV isolé à un triage secondaire par technique cytologique permettrait d'obtenir un gain de sensibilité relative de 1,58.

1.4.5 Variations des caractéristiques du dépistage par HPV en fonction de l'âge :

Les données intrinsèques du test HPV vont varier en fonction de l'âge de la population étudiée. La prévalence de l'infection par l'HPV étant variable en fonction des tranches d'âge, les sensibilités et spécificités s'en trouveront également modifiées. Cuzick et al. (59) a réalisé une synthèse des principales études européennes et nord américaines étudiant l'efficacité du test HPV en fonction de tranche d'âge. Leurs résultats sont reportés dans le tableau 3.

Ainsi, Cuzick et al. (59) ont réalisé une synthèse des principales études européennes et nord américaines évaluant le dépistage primaire par typage HPV. Toutes montraient une sensibilité du test viral homogène et importante avec une valeur globale de 96,1%. Les sensibilités des différentes études ne semblaient être modifiées par l'âge. La spécificité du test HPV paraît plus variable, et notamment significativement plus basse dans les catégories d'âge jeune. La spécificité globale de ces études est de 90,7%, mais avec des variations allant de 76,5% pour les patientes les plus jeunes de l'étude américaine(64) à 95,5% dans l'étude allemande(61). Cette spécificité plus faible dans les catégories de population jeune s'explique par la proportion plus importante d'infections transitoire par l'HPV chez les jeunes patientes. Plus la catégorie d'âge étudiée est élevée, plus la spécificité du test HPV augmente pour devenir quasiment identique à celle des techniques cytologiques classiques. Inversement, une étude randomisée italienne (72) a récemment montré que même chez des patientes jeunes (moins de 35 ans), la combinaison d'un typage HPV associé à un frottis en phase liquide n'avait qu'un effet modéré en terme de sensibilité mais réduisait de façon importante la valeur prédictive positive par rapport à un dépistage par typage HPV seul. Cette même étude montre également que le dépistage primaire par typage HPV pourrait être amélioré en utilisant comme limites de RLU un taux de 2 pg/ml. Cette valeur permettrait une nette amélioration de la valeur prédictive positive du test sans trop en altérer sa sensibilité.

Hors il est important, pour un test de dépistage, d'avoir une sensibilité élevée, les faux négatifs n'étant pas acceptables. Le problème de la spécificité pourra, quant à lui, être corrigé par un dépistage secondaire. La logique de base du dépistage voudrait donc que l'on utilise dans un premier temps le test le plus sensible (test HPV), puis, pour les patientes répondant positif à ce premier dépistage, de leur proposer un test plus spécifique (frottis cervico vaginal ou colposcopie).

1.4.6 Comment obtenir une couverture optimale de la population : auto prélèvements des tests HPV ?

De nombreuses patientes ne participent pas aux tests de dépistage qui leur sont proposés. Les raisons sont généralement multiples mais, dans le cadre de la gynécologie, l'examen périnéal est un des facteurs limitants. L'autre critère fréquemment évoqué est le manque de temps et la difficulté à obtenir des rendez vous rapidement chez leur gynécologue.

Ainsi, plusieurs études évaluant la faisabilité et l'efficacité d'auto prélèvements pour un typage HPV ont été réalisées afin d'essayer d'atteindre ces patientes les plus difficiles à sensibiliser à l'intérêt d'un dépistage régulier et précoce.

Molnar et al. (73) avait montré que les patientes accepteraient mieux un programme de dépistage si un test par auto prélèvement leur était proposé dans le cadre de la recherche de streptocoque B lors d'une grossesse. Une autre étude de Ilana et al. (74) retrouvait les mêmes résultats puisque 68% des patientes sondées préféreraient le typage HPV par auto prélèvement au frottis cervico vaginal. Les raisons évoquées à ce choix étaient essentiellement l'inconfort plus grand, douleurs et gênes engendrés par le frottis cervico vaginal. Néanmoins, toutes les études ne vont pas dans ce sens. En effet, l'étude de Anhang et al. (75) retrouvait également une bonne acceptabilité du typage HPV par auto prélèvement. Mais quand les patientes étaient sondées sur le test qu'elles choisiraient si elles en avaient le choix, la majorité (68%) répondait le frottis cervico vaginal réalisé par un spécialiste.

Il est d'autant plus important de réussir à détecter ces patientes réfractaires au dépistage de masse car ce sont souvent des femmes ayant de multiples facteurs de risque de cancer du col utérin.

Aux Etats-Unis, plus de la moitié des femmes ayant un cancer du col utérin n'avait pas eu de test de dépistage dans les 3 années précédant le diagnostic, et ceci malgré une visite chez un acteur du système de soin durant ce laps de temps (76).

Pour ces 2 dernières raisons évoquées, le test de dépistage par typage HPV par auto prélèvement pourrait être une solution afin de couvrir une part plus importante de la population féminine. En effet, les auto prélèvements pourraient être réalisés directement par les patientes soit à leur domicile soit au cabinet de leur médecin traitant, ces derniers n'étant pas toujours bien formés, n'ayant pas toujours le temps suffisant ou ne possédant pas de table d'examen gynécologique appropriée pour la réalisation d'un examen vaginal avec pose de spéculum.

La plupart des études publiées retrouvent des corrélations estimées modérée à bonnes entre le typage HPV par auto prélèvement et le prélèvement par un spécialiste. Ces concordances d'un test à l'autre ont été évaluées grâce au test de Kappa qui retrouvait pour l'ensemble de ces données des k compris entre 0,45 et 0,76. Ces données valaient aussi bien pour une population tout venant dans le cadre d'un dépistage primaire (77) (78) que pour des populations sélectionnées pour avoir une pathologie cervicale (79, 80) (81) (Cf tableau 4). Néanmoins, pour toutes ces études, il existait une différence significative des sensibilités en faveur des prélèvements HPV réalisés par des spécialistes versus ceux fait en auto prélèvement. En contre partie, il n'avait pas été mis en évidence de différence significative entre les sensibilités des autos prélèvements et les résultats cytologiques.

Mais toutes les équipes ne sont pas d'accord sur ces résultats, ainsi Lorenzato et al. (82) retrouvait une faible concordance entre les 2 techniques, le k était alors estimé à 0,29.

La technique des autos prélèvements avait été évoquée pour expliquer ces différences de résultats. En effet, plusieurs moyens peuvent être utilisés dans ce cas : un lavage cervico vaginal (souvent considéré comme peu confortable par les patientes), un tampon, un écouvillon en dacron ou une cytobrush. L'étude de Harper et al. (83) n'a pas mis en évidence de différence significative entre ces moyens de prélèvements proposés aux patientes.

La plupart des études (78, 82, 84) retrouvent une prévalence plus importante de portage d'HPV lorsque les prélèvements sont réalisés par du personnel médical. Il existe à chaque fois une différence significative.

Une étude récente (79) a également évaluée la faisabilité et la qualité d'auto prélèvements vaginaux pour une étude cytologique versus la réalisation d'un frottis cervico vaginal classique. La faisabilité du geste est facile et très bien acceptée par les patientes. En évaluant la qualité des lames selon le système Bethesda, les autos prélèvements étaient marqués par une présence significativement moins abondante de cellules endo cervicales, néanmoins 34% de ces auto prélèvements possédaient quand même ce type de cellules. D'un autre coté, lorsqu'ils utilisaient les critères du National Institutes of Health Consensus, aucune différence significative n'était mise en évidence en terme de qualité des prélèvements. Les sensibilités pour la détection de lésions de type CIN 2 ou plus des auto prélèvements cytologiques se différenciaient de façon significative par rapport aux sensibilités des prélèvements cytologiques réalisés de façon conventionnelle (55% versus 85,2% respectivement). Il n'était pas mis en évidence de différence significative en terme de spécificité. Cette étude portant sur des autos prélèvements cytologiques reste encore isolée et anecdotique à l'heure actuelle. D'autres études doivent être réalisées afin d'évaluer la qualité des prélèvements cytologiques faits par les patientes elles même.

En conclusion, les autos prélèvements par typage HPV semblent être une bonne voie de recherche afin de réussir à atteindre les patientes les plus réfractaires au dépistage de masse du cancer du col utérin. Ces autos prélèvements pourraient être réalisés soit au cabinet du médecin généraliste, soit directement à leur domicile puis renvoyé sous pli postal. La facilité et la faisabilité du geste ont clairement été établies. En terme de sensibilité, l'auto prélèvement ne vaut pas le typage HPV exécuté par un spécialiste, mais il atteint celui du frottis cervico vaginal traditionnel en terme de détection de lésions de haut grade. Néanmoins, des études complémentaires doivent encore être réalisées afin d'évaluer de façon la plus précise possible la qualité d'un tel test de dépistage.

La proposition d'un test de dépistage par auto prélèvement de typage HPV pour les patientes les plus réfractaires doit soulever plusieurs questions. Tout d'abord, si l'on décide de faire pratiquer ce test au domicile même des patientes, la rédaction d'un manuel d'utilisation, joint au kit de prélèvement, sera-t-il suffisant à la bonne compréhension de la réalisation du test ? En effet, toutes les études suscitées étudiant l'auto prélèvement du typage HPV étaient réalisées dans des cabinets médicaux ou du personnel qualifié était présent pour apporter des réponses aux questions des patientes. Ensuite, la connaissance auprès du grand public d'un test par auto prélèvement ne risque-t-il pas de faire diminuer le taux de patientes participant à une visite systématique chez leur gynécologue ? Une mission d'éducation sera alors importante à mettre en place afin de bien faire comprendre à la population féminine que ce typage HPV par auto prélèvement n'est qu'un test de « rattrapage » et qu'il ne doit en aucun cas se substituer au dépistage classique. Enfin des études complémentaires doivent être lancées afin d'évaluer le coût/bénéfice d'une telle mesure et quel pourcentage de population pourrait être récupéré par ce système de dépistage de « rattrapage ».

1.5 Dépistage du cancer du col utérin : expériences actuelles dans le monde.

Partout dans le monde, des programmes de dépistage sont organisés afin de faire diminuer au plus bas l'incidence des cancers du col utérin. Ces programmes de dépistage sont corrélés au pays qui les utilisent, à leur degré de développement, aux politiques de santé publique qui y sont entreprises, à la population étudiée et à de multiples autres facteurs.

Actuellement, la majorité des pays utilisent le test de dépistage le plus classique : le frottis cervico vaginal. Cet outil de dépistage a permis de faire chuter de façon considérable l'incidence du cancer du col utérin et sa mortalité. Il s'agit en effet d'un test peu onéreux, facilement réalisable et qui permet de détecter des lésions pré cancéreuses à des stades très précoces. Détectées suffisamment tôt, les lésions pré cancéreuses du col utérin sont accessibles à des traitements peu invasifs et donc source d'une faible morbidité.

Dans les pays utilisant depuis de nombreuses années le dépistage du cancer du col utérin, plusieurs phénomènes ont été observés prouvant l'efficacité du test de dépistage. Tout d'abord, une importante chute de l'incidence et de la mortalité par cancer du col utérin. Ensuite, il existe une redistribution du type de cancer rencontré avec un décalage vers des lésions moins invasives (85).

On sait également que le pourcentage de couverture de la population cible est l'un des facteurs pronostics majeurs pour faire chuter l'incidence du cancer du col utérin. Les femmes ne réalisant que très occasionnellement des dépistages par frottis cervico vaginal appartiennent à une population plus à risque de cancer du col utérin. Il est donc essentiel de les sensibiliser à l'intérêt d'un dépistage précoce mais également de les relancer régulièrement en cas de mauvaise observance de ce dépistage, ou de résultats anormaux. Depuis 1993, 5 études (86-90) ont décrit l'histoire naturelle du cancer du col utérin. Toutes semblent s'accorder pour dire que le principal facteur de risque de développer un cancer du col utérin est l'absence de réalisation de dépistage par frottis cervico vaginal dans les délais recommandés.

1.5.1 Mode de fonctionnement des différents programmes de dépistage :

Une étude récente (91) a établi les différentes méthodes de dépistage du cancer du col utérin instaurées dans 15 des pays de la communauté européenne. Tous les pays utilisent le frottis cervico vaginal comme outil de base de dépistage associé à un examen gynécologique. Seule l'Italie y associe de façon systématique une colposcopie.

Le dépistage du cancer du col utérin est devenu un point important dans les politiques de santé publique de l'union européenne. Ainsi, les campagnes de dépistage sont financées en partie par des aides gouvernementales mais également en partie par la commission européenne.

Tous ces pays européens débutent le dépistage aux alentours de 20-25 ans pour se poursuivre jusqu'à 60-65 ans. Les recommandations européennes actuelles estiment que la meilleure tranche d'âge à couvrir serait de 25 à 65 ans.

La moitié des pays européens étudiés respectent un délai de 3 ans entre 2 frottis cervico vaginaux. D'autres ont tendance à rallonger ce délai jusqu'à 5 ans (Angleterre(92), Finlande(93), Irlande, Pays-Bas(94)), tandis que d'autres vont au contraire raccourcir cet intervalle à 1 an (Allemagne(95), Luxembourg(96)). Les recommandations européennes font état d'un dépistage tous les 5 ans et, si les moyens sont suffisants, tous les 3 ans.

En fonction du pays de la communauté européenne, les frottis cervico vaginaux peuvent être réalisés par différents professionnels du système de soins(91). Ainsi au Danemark et au Portugal, seuls les médecins généralistes réalisent les frottis cervico vaginaux. En Suède et en Grèce, les tests de dépistage du cancer du col utérin sont réalisés par des infirmières ou par des sages femmes. En Autriche, seuls les gynécologues sont autorisés à réaliser ces gestes de dépistage. Enfin dans les autres pays européens étudiés, les frottis cervico vaginaux sont généralement réalisés soit par des gynécologues, soit par des médecins généralistes.

Cette étude a permis de mettre en lumière les différentes manières de faire au sein de la communauté européenne en question de dépistage du cancer du col utérin. Il existe de multiples variations entre les différents pays étudiés en terme de d'organisation, de couverture de la population.

Peu de programmes de dépistage étaient destinés à recueillir des données dans un but statistique. De ce fait, il est difficile d'évaluer la qualité et l'efficacité des différentes politiques de dépistage organisée au sein de la population européenne.

L'ensemble de ces données est résumé dans le tableau 5.

Parmi ces 15 pays, 6 ont une politique de dépistage organisée au niveau national (Finlande, Angleterre, Allemagne, Luxembourg, Pays-Bas, Suède). La Norvège, qui n'a pas été retenue dans cette étude possède également un dépistage organisé au niveau national. Au sein de ces pays, persiste un dépistage opportuniste, dont la proportion est plus ou moins importante. Les autres pays de la communauté européenne fonctionnent soit par l'intermédiaire de politique de dépistage organisé à un échelon régional, soit par la réalisation de frottis cervico vaginal de façon opportuniste. Ces dépistages à l'échelle régionale correspondent à des projets pilotes, en vue d'une éventuelle généralisation à l'ensemble du territoire.

En France, il existe 5 départements ayant mis en place un dépistage organisé du cancer du col utérin : l'Isère(97), le Doubs(98), le Bas Rhin(99, 100) récemment suivi par le Haut Rhin et la Martinique(101, 102).

Les résultats isérois(97) seront peu étudiés par la suite car ils sont peu représentatifs du dépistage que nous souhaitons mettre en place en Loire atlantique. Le dépistage dans ce département ne se fait de manière organisée que dans la tranche d'âge des 50-69 ans, en association avec le dépistage du cancer du sein et du colon-rectum.

D'une manière générale, les pays organisant un dépistage national du cancer du col utérin ont une couverture plus importante de la population. Cette couverture sensiblement meilleure de la population permet de faire chuter l'incidence de cancer invasif au sein d'un pays. Les premiers dépistages organisés du cancer du col utérin se sont mis en place dans les années 1962-1963 (Finlande(93)) puis se sont progressivement étendus au sein des différents pays de la communauté européenne.

En Norvège (103), le dépistage organisé du cancer du col a été mis en place à partir de 1995. Cette mise en place de dépistage organisé a été motivée par la différence progressive d'incidence de cancer du col utérin qui s'est instaurée entre la Finlande et la Norvège. Au début des années 1960, les taux d'incidence entre ces deux pays, présentant des populations relativement similaires, étaient comparables. Chacun de ces 2 pays présentait des incidences

de cancers du col utérin aux alentours de 30/100 000 années femme. À cette époque, la Finlande a mis en place un dépistage organisé. Trente ans plus tard, il existait une diminution significative de 80 % du taux d'incidence du cancer du col utérin en Finlande.

Néanmoins, la proportion de pays européens ayant réussi à mettre en place un dépistage organisé reste encore faible. Ceci contraste avec les recommandations européennes concernant la lutte contre les cancers. Dès 1990, le conseil européen et le comité pour la prévention du cancer de la communauté européenne ont statué sur la nécessité de mettre en place un dépistage organisé du cancer du col utérin(104).

Pour les 7 pays organisant un dépistage organisé, les sources permettant l'identification des personnes cibles sont multiples : registres de population, organismes d'assurance maladie, listes électorales, listes de recensement.

L'invitation des femmes à dépister au sein de la population cible peut se faire de différentes façons :

- Toutes les femmes de la population cible sont convoquées à intervalles réguliers selon les recommandations nationales. Ces convocations ne tiennent pas compte d'un éventuel dépistage opportuniste dans l'intervalle. Il n'existe pas de rappel des femmes non répondeuses avant la vague suivante de dépistage. Cette méthode de dépistage organisé en Finlande(93) ou en Allemagne(95). ce dépistage est bien organisé et montre de bons résultats. Le risque de ce principe de convocation est le double dépistage (organisé et opportuniste) augmentant alors le rapport coût-efficacité de la campagne. Les invitations précisent la date et le lieu où se déroulera le dépistage.
- Toutes les femmes de la population cible sont invitées si elles n'ont pas eu de dépistage opportuniste ou si elles ne présentent pas de critères d'exclusion (hystérectomie totale). Les femmes non répondeuses sont régulièrement relancées. Ce mode de convocation est utilisé aux Pays Bas(94) et en Grande Bretagne(92).
- Dans les pays où un dépistage opportuniste est déjà bien installé, seules les patientes n'ayant pas eu de dépistage dans l'intervalle donné seront convoquées. Ce système de convocation est utilisé en Suède(105) ou en Norvège(103) mais il présente l'inconvénient d'une mauvaise éducation par rapport au dépistage organisé.

1.5.2 Résultats des différents programmes de dépistage :

Les programmes organisés ont montré leur supériorité en terme d'efficacité(45-50). Ils représentent des modèles vers lesquels les autres programmes aspirent. Les premiers qui ont été mis en place, commencent également à avoir suffisamment de recul pour évaluer les taux d'incidence, de mortalité par cancer du col utérin, ou pour évaluer des analyses coût efficacité.

1.5.2.1 Résultats à court terme

Taux de couverture : les programmes de dépistage organisé au niveau national permettent d'obtenir des taux de couverture supérieurs à 80% (83% en Grande Bretagne(92) ou en Suède(105), 93% en Finlande(93)). En Allemagne(95), le taux de couverture de la population cible sur 1 an est de 50% et dépasse 80% sur une période de 3 ans. Les Pays-Bas qui possédaient jusqu'en 1996 un système de double dépistage, l'un organisé et l'autre opportuniste, parvenaient à obtenir un taux de couverture de la population cible de 80%(94). Néanmoins, le pourcentage de couverture était extrêmement différent en fonction du caractère ou non organisé du dépistage : parmi les patientes soumises à un dépistage organisé (i.e : recevant une lettre d'invitation pour pratiquer un

frottis cervico vaginal), 91% avaient répondu positivement dans les 5 années précédentes. Dans le même laps de temps, les patientes qui étaient suivies par dépistage opportuniste, seulement 68% avaient reçu un frottis cervico vaginal(51). En Norvège, le dépistage organisé a été instauré à partir de 1995. Le taux de couverture pour la population norvégienne cible âgée de 25 à 69 ans a progressé de 65,2 % sur la période 1992-1994 à 70,7 % sur la période 1998-2000. Ceci représente une augmentation de 8,4 %. Dans le même temps le nombre de frottis cervico vaginaux réalisés n'a augmenté que de 3,2 %. En 2002, ce taux de couverture de la population cible atteint 76 %, et même 80 % si l'on réalise un ajustement de la population en enlevant les patientes ayant subi une hystérectomie totale. Il est intéressant de noter que cette augmentation du taux de couverture de la population agit essentiellement sur les tranches d'âge les plus élevées (50-69 ans), tandis que le taux de participation chez les patientes plus jeunes (25-49 ans) reste stable, aux alentours, de 70 à 80 %. L'analyse directe de l'efficacité du programme de dépistage du cancer du col utérin norvégien a consisté en l'analyse différenciée des patientes qui suivaient régulièrement un dépistage par frottis cervico vaginaux avant 1995 versus celles qui ont débuté un dépistage lors de la mise en place du dépistage organisé. Les analyses montrent qu'il n'existe pas de différence significative entre ces deux populations en terme de lésions intra épithéliales de bas grade, par contre il existe un risque significativement accru de développer des lésions intra épithéliales de haut grade ou de cancers invasifs pour les patientes ayant débuté les frottis cervico vaginaux lors de la mise en place du dépistage organisé. Il s'agit donc de patientes plus à risques car leur suivi gynécologique était de moins bonne qualité.

Au niveau régional, les dépistages organisés obtiennent aussi de bons résultats, qui peuvent être comparés au reste de la population. Ainsi, dans la région du Bas Rhin(99, 100), le taux de couverture atteint 72% à 3 ans et 82% à 5 ans. Ces chiffres contrastent avec les 60% de couverture au niveau national français(106). L'objectif des « 80% » avait d'ailleurs été défini dans le plan cancer édité en 2003 par le ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. L'une des mesures de ce plan était de « renforcer les actions en faveur du dépistage du cancer du col de l'utérus auprès des femmes à risque ». Dans la campagne de dépistage organisé martiniquaise(102), mise en place depuis 1991, le taux de couverture sur la première période 1991-1993 atteint 61,5% de la population cible. Ces résultats peuvent sembler médiocres mais ils contrastent avec les chiffres antérieurs à l'instauration du dépistage organisé. Sur la période 1989-1991, le taux de couverture n'était que de 49,3%. Le dépistage organisé semblerait avoir permis une augmentation de la couverture de près de 10%.

Néanmoins, tous les programmes de dépistage organisé ne parviennent pas à leurs fins. La campagne de dépistage mise en place au niveau régional, dans le Doubs, n'a pas atteint un taux de couverture espéré de 80% : 3 ans après l'instauration de ce programme, seulement 57% des femmes de la population cible avait eu au moins 1 frottis cervico vaginal(107).

Compliance : il existe 2 niveaux de compliance à évaluer, celle après un frottis normal et celle après un frottis pathologique. En prenant l'exemple du Bas Rhin(99, 100), la compliance après un frottis normal était de 51% à 2 ans, mais 19% n'avait toujours pas renouveler ce dépistage au bout de la quatrième année. Pour la compliance après frottis pathologique, elle était de 76% après une lésion de bas grade et de 80% pour une lésion de haut grade.

Les résultats de compliance après frottis cervico vaginal pathologique dans le Doubs sont sensiblement équivalents puisque respectivement 86% et 87% des patientes ont répondu après la découverte d'une lésion intra épithéliale de bas et de haut grade(107).

En Martinique(102), les résultats sont sensiblement meilleurs pour les lésions intra épithéliales de haut grade puisque seulement 6,6% de ces patientes n'ont pas bénéficié d'examens complémentaires. Dans le cadre des lésions intra épithéliales de bas grade, les taux de suivi sont strictement identiques avec un pourcentage de rappel de 85,5%.

Qualité des prélèvements : la mise en place de dépistage organisé avec des contrôles et suivis réguliers sur la qualité des frottis a permis une amélioration de celle-ci. Ainsi, dans le Bas Rhin(99, 100), le pourcentage des frottis cervico vaginaux « sans valeur » est inférieur à 1%. Ce chiffre a diminué de moitié entre la période de début de la campagne EVE (1994-1996) et les 3 années qui ont suivi. Ces résultats sont concordants avec ceux de pays ayant une expérience plus longue du dépistage organisé : les Pays-Bas(94) décrivaient en 1996 un taux de frottis cervico vaginaux classés comme ininterprétables évalué à 1%. Ces résultats sont encore plus impressionnants dans les pays ayant une grande tradition du dépistage organisé. Ainsi, en Finlande(93) lors de la campagne de dépistage de l'année 1996, seulement 8 frottis cervico vaginaux avaient été détectés comme « non satisfaisant » sur les 188 000 qui avaient alors été réalisés (<0,005%). Ce niveau de qualité a pu être obtenu par une rigueur importante dans la réalisation des prélèvements (faits par des infirmières spécialisées), par une rigueur dans la lecture des lames (faites par des cyto techniciens), par un contrôle régulier du travail effectué par ces cytotechniciens (re lecture de 10 à 30% des lames par les cytologistes) et enfin par des sessions de formation fréquemment organisées pour l'ensemble des acteurs de santé participant à ce dépistage organisé.

La qualité des frottis cervico vaginaux réalisée dans le cadre de dépistage organisé du cancer du col utérin en Norvège (103) a également fortement progressé. Sur la période 1992-1994, le taux de frottis cervico vaginaux ininterprétables était de 5,54 %, celui-ci a chuté à 4,69 % sur la période 1998-2000. Ceci représente donc une diminution significative de 15,3 % des frottis cervico vaginaux ininterprétables. Il n'a par contre pas été clairement été établi pourquoi ce taux était 4 à 5 fois supérieur aux autres taux des pays ayant des dépistages organisés.

Les résultats sont par contre plus surprenant sur les 3 premières années de dépistage dans le département du Doubs(107). Le taux de frottis classés comme ininterprétables est passé de 0,2% en 1993 (année de l'instauration du dépistage organisé) à 1,4% en 1995. Cette augmentation significative peut s'expliquer par une amélioration du système de recueil de données qui a recensé de façon plus exhaustive tous les frottis ininterprétables. Il est peu probable que la qualité des prélèvements se soit véritablement dégradée puisque les professionnels de santé participant au dépistage organisé bénéficiaient régulièrement de séances de formation. Il existait notamment des campagnes de sensibilisation auprès des médecins généralistes, animées par des équipes pédagogiques multi disciplinaires associant gynécologues, anatomo cyto pathologistes et généralistes.

En Martinique(102), il a également été observé une augmentation première du taux des frottis cervico vaginaux considérés comme « ininterprétables ». Sur les 3 premières années, ce taux a triplé, montant alors à 1,5%, correspondant certainement à une meilleure collecte des données. Puis, grâce aux multiples actions de formation entreprises auprès des différents acteurs de santé prenant part au dépistage, le pourcentage des frottis « ininterprétables » est descendu à 0,4%.

1.5.2.2 Résultats à long terme

Taux d'incidence et de mortalité : les campagnes de dépistage organisé permettent un recul évident de ces 2 valeurs. Ainsi en Grande Bretagne, le taux d'incidence a chuté de 35% depuis la mise en place du dépistage organisé et la mortalité diminue de 1,5% par an depuis 1950(92). En Finlande, l'incidence a chuté de 70 à 80% depuis une trentaine d'années, date de l'instauration du dépistage organisé(93). Cette même étude avait évalué à environ 30%, la diminution de l'incidence du cancer du col utérin en cas de dépistage opportuniste sur la même période. En terme de mortalité, ce pays de 5 millions d'habitants, estime éviter environ 200 décès par cancer du col utérin chaque année grâce au dépistage organisé. Le taux de détection des lésions intra épithéliales a légèrement augmenté, notamment pour les CIN2 et 3(108).

Le taux d'incidence du cancer du col utérin en Norvège a chuté de 12,1/100 000 années femme sur la période 1992-1998 à 9,5/100 000 années femme sur la période 1999-2000, soit une réduction significative de 22 % (103). Lors de l'analyse directe des nouvelles patientes recrutées par l'intermédiaire du dépistage organisé, il a été montré que celles-ci présentaient un risque accru de développer des lésions intra épithéliales de haut grade ou des cancers invasifs. Il est donc probable que la diminution globale de l'incidence soit surtout la conséquence de la diminution de l'incidence dans cette nouvelle population recrutée.

En Allemagne(95), l'incidence du cancer du col utérin a diminué de 50% dans la décennie qui a suivie l'instauration du dépistage organisé. La mortalité correspondant à ce type de cancer a également chuté d'environ 1/3, notamment dans la province de Saarland (7/100 000 sur la période 1970-1972 à 4/100 000 sur la période 1979-1981). Cette chute de la mortalité a continuer lors des années « 80 », avec une diminution d'approximativement 20%.

En Hollande (109), et malgré un taux de couverture supérieur à 80 %, il persiste encore environ 720 cas de cancer du col utérin par an, soit une incidence de 9/100 000, responsable de 250 morts annuellement. Parmi ces cancers du col utérin, 30 % n'étaient pas soumis au dépistage organisé pour des raisons d'âge (13 % trop jeunes, c'est-à-dire avant 35 ans, 17 % trop âgés, soit après 53 ans). Parmi les 70 % restants, 14 % des cancers du col utérin ont été découverts lors de leur première invitation au dépistage (35 ans) et 55 % de ses patientes n'avaient jamais eu de dépistage par frottis cervico vaginal auparavant. Il est intéressant de noter que pour ces raisons, l'âge de la population cible néerlandaise est passé de 35-53 ans à 30-60 ans depuis 1996.

Dans les campagnes de dépistage organisé française, de bons résultats ont également été observés. En Martinique(102), le nombre de cancers invasifs ou in situ du col utérin observé a été bien plus important que celui attendu en l'absence de dépistage organisé. Le calcul du rapport entre la prévalence des cancers invasifs chez les femmes dépistées par l'intermédiaire de la campagne et l'incidence mesurée avant la campagne retrouve des chiffres de 2,4, 1,3 et 1,7 respectivement dans les tranches d'âge 20-34 ans, 35-49 ans et 50-65 ans. Pour les cancers in situ, le rapport prévalence/incidence est respectivement de 4,3, 2,7 et 4,4. En l'absence de dépistage organisé, le ratio devrait être aux alentours de 1. On note donc une efficacité certaine aux 2 extrêmes d'âge de la population cible. Au tout début de la campagne de dépistage, il a été observé une augmentation du nombre de cancers invasifs, correspondant à l'ensemble des patientes atteintes et qui ne consultaient que de façon très occasionnelle. Ce surplus de cancers du col utérin dépisté correspond à un phénomène de rattrapage, l'incidence diminuant ensuite progressivement. L'autre critère prouvant l'efficacité de la campagne de dépistage martiniquaise est l'augmentation de la proportion des CIN3 par rapport aux cancers invasifs. Ce chiffre correspond à une détection plus précoce des lésions du col utérin, à des stades où elles sont encore facilement accessibles à des thérapeutiques. Ce rapport est passé de 56% avant la campagne à 70% en 1995. Il n'existe par contre pas encore suffisamment de recul pour pouvoir évaluer l'efficacité du dépistage organisé en terme de mortalité.

1.6 Etat des lieux en France :

L'étude récente de Bergeron et al. (110) a évalué le coût du dépistage et de la prise en charge des lésions pré cancéreuses du col utérin sur le territoire français. Les chiffres ont recensés à partir des frottis cervico vaginaux reçus et analysés sur une période de 7 mois par le laboratoire Pasteur-Cerba. Les patientes présentant un frottis cervico vaginal étaient ensuite suivies pour une durée de 6 mois. A partir des études publiées, il a ensuite été possible d'obtenir des estimations sur le nombre total de frottis effectués sur le territoire national, ainsi qu'une estimation du nombre de néoplasies intra épithéliales. Une analyse économique a été réalisée afin d'estimer le coût du dépistage et de la prise en charge des lésions pré cancéreuses du col utérin. Il existe donc de multiples approximations dans cette étude mais il s'agit de la première évaluation du coût du dépistage du cancer du col utérin en France. Cette étude ne prend pas en considération les coûts indirects liés aux arrêts de travail qui sont particulièrement fréquents chez des patientes souvent jeunes. Le coût global final est probablement sous estimé.

L'évaluation du nombre total de femmes dépistées lors de l'année 2004 s'est faite à partir de l'analyse bibliographique de 3 études (100) (111) (112). A cette époque, le nombre de frottis cervico vaginaux a été évalué à un peu plus de 6 millions. Parmi ceux là, on estime à 3.9% le taux de frottis cervicaux pathologiques, soit un nombre global de 222 350 qui seront soit à contrôler, soit à explorer de façon plus poussée par des examens complémentaires. Les estimations donnent des chiffres d'environ 68 000 frottis cervicaux de suivi, 59 000 biopsies cervicales et 52 000 tests HPV.

L'analyse économique s'est faite en multipliant les coûts unitaires par les volumes d'examens et de traitements estimés.

Les coûts unitaires des examens et traitements réalisés sont issus de la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) en vigueur lors de la période de l'étude. Ces coûts sont résumés dans le tableau 6.

D'après ces estimations, le dépistage du cancer du col utérin aurait coûté :

- pour la société : 307 542 963 euros
- pour l'assurance maladie : 174 244 419 euros.

La proportion en terme de coût pour la surveillance des frottis cervico vaginaux pathologiques représenterait environ 7% du coût total.

Le nombre de CIN avait été évalué à partir d'une étude réalisée en Ile de France (113) puis extrapolé à l'ensemble de la population nationale. Ainsi, on estime à environ 15 476 le nombre de CIN 1 et 24 299 les frottis cervicaux évoquant un CIN 2/3.

Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a permis d'apprécier le nombre de CIN pris en charge à l'hôpital : au total 28 872 femmes sont hospitalisées chaque année pour CIN. Parmi elles, 7 818 correspondent à des CIN 1, tandis que 21 054 le sont pour des CIN 2/3. D'après ces données, on estime que les prises en charge en ambulatoire pour les lésions intra épithéliales sont de 10 903 (7 658 pour les CIN 1 et 3 245 pour les CIN 2/3).

L'évaluation des prises en charge de ces différentes lésions intra épithéliales est :

- pour les CIN 1 :
 - 50% ont une simple surveillance par frottis cervico vaginal
 - 35% ont un laser cervical
 - 15% ont une résection de la lésion cervicale
- pour les CIN 2/3 :
 - 90% sont traitées par conisation

- 10% bénéficient d'un laser.

La prise en charge des lésions pré cancéreuses du col utérin aurait alors coûté :

- 28 142 631 euros pour la société
- 22 291 210 euros pour l'assurance maladie.

Au total, le dépistage et la prise en charge des frottis cervico vaginaux anormaux et des les intra épithéliales aurait eu un coût global de :

- 196 535 629 euros pour l'assurance maladie
- 335 685 593 euros pour la société

Les répartitions des différentes part du dépistage et de la prise en charge sont résumées dans le tableau 7.

2 Dépistage en Loire Atlantique :

2.1 Etat des lieux en Loire Atlantique :

2.1.1 Epidémiologie des cancers du col utérin sur la Loire Atlantique :

D'après le registre des cancers de Loire Atlantique, il a été enregistré 221 nouveaux cas de cancers du col utérin sur l'année 2003. Cent soixante dix sept étaient des cancers in situ et 44 des cancers infiltrants. Cette incidence a plutôt tendance à diminuer depuis que les cancers du col sont enregistrés sur ce registre (cf tableau 10).

En terme de mortalité, les statistiques restent encore floues car la distinction sur les avis de décès entre la localisation du cancer utérin (entre col et corps) est encore très mal faite.

2.1.2 Organisation actuelle du dépistage en Loire Atlantique :

Le dépistage du cancer du col utérin se fait par l'intermédiaire de frottis cervico vaginaux. Ceux-ci sont prescrits de façon individuelle par les médecins. Il s'agit d'un dépistage de type opportuniste. Il ne fait pas encore l'objet d'un dépistage organisé comme celui du cancer du sein ou du cancer colo-rectal.

D'une manière générale, le dépistage se fait en secteur libéral. Il peut également être fait par des établissements de santé à dotation globale, dans les centres de planification familiale ou dans les centres d'exams de santé.

2.1.3 Population cible :

Le dernier recensement officiel de 1999, le département de Loire Atlantique comptabilisait 1 134 266 habitants, dont 585 150 femmes. Selon les données de la DRASS de 2006, la progression annuelle de la population ligérienne serait de 0,9% par an, ce qui porterait alors la population actuelle à 1 209 000 habitants. Ceci représente un peu plus d'un tiers de la population des pays de la Loire.

Si l'on considère une population cible de femmes âgées de 25 à 65 ans, les chiffres de l'URCAM de 2004 donnent un nombre de 782 957 personnes sur la région des pays de la Loire, et un nombre de 282 745 femmes sur le département de Loire Atlantique.

2.1.4 Couverture de la population cible :

Les systèmes de données actuellement utilisés ne permettent pas de connaître de façon précise le taux de couverture du dépistage du cancer du col utérin. Il est néanmoins possible d'obtenir des approximations au travers des données concernant le nombre de remboursement de frottis cervico vaginaux dans le secteur libéral, disponible par le bénéficiaire pour les caisses d'assurance maladie. Ces données permettent d'estimer à environ 27% la proportion de femmes entrant dans la population cible sur le département de la Loire Atlantique lors de l'année 2004. Ce taux est stable depuis les données de 2001 (Cf tableau 8). le pourcentage de femmes ayant bénéficié d'un frottis cervico vaginal sur une période de 3 ans (2002 à 2004)

en Loire Atlantique est de 66%(106). Ce taux est supérieur à la moyenne nationale qui n'est que de 60% et est également légèrement plus élevé que la moyenne régionale (63%). L'ensemble de ces données est résumé dans le tableau 9.

Il est intéressant de noter que le taux de 66% observés sur le département de Loire Atlantique lors des années 2002-2003-2004 est très largement inférieur au cumul des proportions annuelles de bénéficiaires d'au moins un frottis cervico vaginal sur ces années (29%, 29%, 27%). Ceci signifie que certaines femmes ont bénéficié de frottis cervico vaginaux à un rythme plus important que les recommandations actuelles et que d'autres n'ont pas eu de dépistage du cancer du col dans cet intervalle de temps.

2.1.5 Structures participant au dépistage du cancer du col utérin :

La population médicale de la Loire Atlantique, en 2002, est constituée de 110 gynécologues (38 en gynécologie médicale et 78 en gynécologie obstétrique) pouvant être amené à réaliser des dépistages par frottis cervico vaginal (données de la DRASS). Tous n'en font pas ou de manière occasionnelle et il est difficile de savoir le nombre exact de praticiens spécialisés qui contribuent au dépistage du cancer du col utérin sur le département.

Du côté des médecins généralistes, il est encore plus difficile de savoir la proportion d'entre eux qui réalisent des frottis cervico vaginal. Leur nombre est en constante évolution, le dernier recensement de la DRASS comptabilisait 1685 médecins généralistes en 2001. D'après certaines études réalisées au niveau national, environ 8% des frottis cervico vaginaux faits en France, était par des médecins généralistes. On peut estimer que ces données sont également valables pour la Loire Atlantique.

Les laboratoires d'anatomo pathologie habilités à examiner des lames de frottis cervico vaginal sont au nombre de 6 sur le département de Loire Atlantique :

- Institut d'histo pathologie
- Cabinet de pathologie médicale Nantes
- Laboratoires d'anatomo pathologique A du centre hospitalier et universitaire de Nantes (Hotel Dieu)
- Laboratoires d'anatomo pathologique B du centre hospitalier et universitaire de Nantes (Hôpital Laennec)
- Laboratoire d'anatomo pathologique du centre hospitalier de Saint Nazaire
- Laboratoire d'anatomie pathologique de Saint Nazaire

2.1.6 Organisme de gestion : Cap santé plus-44

L'organisme Cap Santé plus-44 existe depuis mai 1996 (existante avant sous le nom de « M.A.D.A.M.E »). Il s'agit d'une structure de gestion impliquée dans la lutte contre le cancer. Son rôle premier a été la mise en place d'un dépistage organisé contre le cancer du sein dans le département de Loire Atlantique. Elle a pour vocation l'organisation de ce dépistage du cancer du sein dans sa totalité. Cap Santé Plus 44 organise et coordonne l'ensemble des activités nécessaires à un dépistage de masse efficace. Son rôle de gestion a permis de développer de façon correcte les dépistages du cancer du sein par mammographies. Cette structure assure la gestion administrative et médicale de l'opération (invitation des femmes de

la population cible, organisation de la lecture des clichés radiographiques, envoi des résultats, évaluation régulière de la campagne. Son rôle est également d'assurer la formation des différents intervenants jouant un rôle dans ce dépistage. Enfin, elle assure un contrôle permanent de la qualité des clichés mammographiques réalisés. Son importance s'est progressivement accrue. Elle est telle aujourd'hui qu'il a semblé évident de s'appuyer sur son expérience de plus de 10 ans pour mettre en place un dépistage organisé contre le cancer colorectal au niveau départemental. Le développement de ce dépistage est actuellement en cours de mise en place et devrait être effectif pour la fin de l'année 2007. L'association Cap Santé Plus 44 vient en effet de recevoir l'autorisation ministérielle pour la mise en œuvre de ce dépistage organisé.

En annexe 1, les différents moyens humains et matériels actuellement à disposition dans le cadre de la structure Cap Santé Plus 44 sont résumés.

Si un dépistage organisé du cancer du col utérin était amené à voir le jour au sein du département de Loire Atlantique, il semblerait logique de s'appuyer également sur l'expérience et les moyens matériels et humains de cet organisme de gestion. Ceci permettrait de diminuer une partie des coûts de fonctionnement du dépistage organisé en mettant en commun les moyens mis à disposition.

2.2 Modalités proposées : quel type d'examen dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin ?

Actuellement, la majorité des études ayant évalué la qualité du prélèvement viral HPV dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin(29, 59-70, 72) semble s'accorder pour dire qu'il existe une très bonne sensibilité de ce test. Celle-ci est d'ailleurs plus élevée que celle du test de dépistage de référence qu'est le frottis cervico vaginal. Néanmoins, le typage HPV présente 2 inconvénients majeurs qui sont soulignés dans la quasi totalité des études : tout d'abord son manque de spécificité qui engendre un nombre important de faux positifs. Ces patientes détectées comme tel devront alors subir une consultation de colposcopie de référence, celle-ci étant source de stress important et de surcoût en terme de santé publique. Le second handicap majeur du dépistage primaire par le typage HPV est son coût important.

Le dépistage primaire du cancer du col utérin par le test HPV, de manière isolée, ne semble pas encore être possible à l'heure actuelle. Le manque de spécificité de ce test le rendrait trop coûteux et trop générateur de stress pour les patientes. En effet, si toutes les patientes HPV positives devaient se rendre en consultation de colposcopie, on estime que le nombre de colposcopie serait multiplié par 3 (29, 59-70, 72). De plus de nombreuses questions restent en suspens, notamment de l'avenir des patientes HPV positives mais dont la colposcopie secondaire s'avèrerait normale.

2.2.1 Frottis cervico vaginal et test HPV en systématique :

La solution la plus sûre, mais également la plus coûteuse, serait de proposer, à l'ensemble de la population de dépistage, l'association d'un frottis cervico vaginal à un typage HPV (Cf annexe 2). Toutes les études semblent être d'accord pour dire qu'il existe un gain net en terme de spécificité par rapport à une utilisation isolée du typage HPV. Le gain en terme de sensibilité est par contre beaucoup plus discutable. Toutes patientes présentant une lésion cytologique seraient alors orientées vers une consultation de colposcopie. La question

soulevée dans ce protocole concerne les patientes ayant un frottis cervico vaginal normal mais un test HPV positif. Deux solutions peuvent leur être proposée : soit elles sont directement orientées en consultation de colposcopie, soit elles sont convoquées dans un délai de 6 mois à 1 an afin de réaliser un nouvel examen viro-cytologique.

Une autre solution intermédiaire, notamment en terme de santé publique serait d'espacer l'intervalle entre 2 dépistages. L'association cytologie virologie permet d'obtenir une valeur prédictive négative de près de 100% pour le dépistage des lésions intra épithéliales de bas grade. Pour ce qui est des lésions intra épithéliales de haut grade, la valeur prédictive négative est 100%. Ces résultats autoriseraient alors l'espacement entre 2 prélèvements à plus de 3 ans pour les patientes HPV négatives et sans lésions histologiques et permettrait ainsi une nette diminution du coût de la campagne de dépistage sans en altérer son efficacité. En effet, la seule étude ayant évaluée d'une façon temporelle l'évolution depuis l'infection à HPV jusqu'à l'apparition de lésions intra épithéliales de haut grade retrouvait un délai moyen de 26 mois(14). Clavel et al. (63) n'avait retrouvé aucune lésion intra épithéliale de haut grade à 30 mois de suivi parmi les patientes HPV négatives et sans anomalies cytologiques à l'inclusion. D'autres auteurs(114) ont estimé que ce délai entre 2 dépistages pouvait même être rallongé à 8 ou 9 ans, mais aucune étude n'a permis de valider ces affirmations. La plupart de ces études citées précédemment semblent donc s'accorder sur la possibilité d'espacer l'intervalle entre 2 dépistages. Néanmoins, il ne semble toujours pas y avoir de consensus sur le délai recommandé pour cet intervalle.

Un dépistage par association systématique d'un frottis cervico vaginal et d'une recherche HPV ne semble donc pas pouvoir être mise en œuvre rapidement pour un dépistage organisé sur la Loire atlantique. Son utilisation serait trop coûteuse si l'on gardait le même rythme de dépistage. L'espacement des délais entre 2 dépistages n'est quant à lui pas suffisamment évalué à l'heure actuelle pour pouvoir être mis en pratique à grande échelle.

Entre ces 2 extrêmes, quelques solutions pourraient être proposées.

2.2.2 Test HPV et triage cytologique secondaire :

Une solution qui paraît intéressante serait l'utilisation du test HPV en dépistage primaire, puis, pour les patientes porteuses d'un HPV oncogène, la réalisation d'un dépistage plus spécifique par cytologie (Cf annexe 3). Le test HPV, de part son excellente sensibilité, permettrait d'éviter d'avoir des faux négatifs. Puis les faux positifs qu'il sélectionnerait, de part sa mauvaise spécificité, seraient rattrapés par l'excellente spécificité du frottis cervico vaginal. Afin de limiter le nombre de consultation de gynécologie et le stress des patientes, les prélèvements virologiques et cytologiques seraient réalisés lors de la même consultation. Le frottis cervico vaginal serait alors conservé jusqu'à l'obtention des résultats du test HPV. En cas de négativité, le frottis cervico vaginal pourrait alors être détruit. Il ne serait analysé qu'en cas de portage d'HPV oncogène. En cas de cytologie pathologique, la patiente serait alors convoquée pour une consultation de colposcopie.

Cette solution semble être la meilleure en théorie mais sa mise en place peut s'avérer difficile. L'organisme de gestion devra être bien habitué à gérer la prise en charge de lésions cervicales pathologiques. L'oubli de l'analyse cytologique d'une patiente présentant un portage HPV pourrait avoir des conséquences importantes. Cette solution de dépistage par test HPV complété, selon les cas, d'un triage cytologique secondaire ne semble pas pouvoir être mise en œuvre dans un premier temps sur le département de la Loire atlantique. Il semble plus

prudent, pour une structure de dépistage organisé neuve, de commencer par des méthodes fiables et peu compliquées à mettre en place.

L'analyse de la charge virale pourrait aussi être une piste prometteuse chez les patientes HPV positives. Une analyse semi quantitative plutôt que qualitative pourrait avoir un impact sur la spécificité du test HPV. Ainsi, Cuzick et al. (115) avait déjà montré en 1994 la forte relation entre la présence d'une lésion intra épithéliale de haut grade et le taux élevé en PCR semi quantitative de l'HPV 16. Plus récemment, Ylitalo et al. (116) avait montré que les carcinomes in situ du col utérin étaient fréquemment associés à une charge virale importante et persistante en HPV 16. Ces paramètres semi quantitatifs peuvent être évalués par les « Relative Light Unit values » (RLU) pourvus sur les tests Hybrid Capture 2. Ainsi le test HC2 classique est configuré avec un cut off point à 1 pg/ml, mais Belinson et al. (77) a montré qu'augmenter ce cut off point à 3 pg/ml permettrait d'augmenter la spécificité du test de façon significative sans trop altérer la sensibilité. Ce gain de spécificité permettrait alors de faire chuter le taux de colposcopies de référence de 24% à 19%. Néanmoins, la valeur semi quantitative d'une charge virale ne peut pas encore être utilisée comme valeur pronostique certaine. En effet cette mesure va prendre en compte les différentes charges virales contenues dans l'échantillon prélevé. Ainsi la forte charge virale détectée dans un test Hybrid Capture peut correspondre à l'addition de plusieurs virus HPV plutôt qu'à la présence d'un portage chronique d'un seul HPV. La mesure de la charge virale doit donc être mieux évaluée avant d'être utilisée en routine pour le dépistage des lésions intra épithéliale du col utérin.

Afin d'augmenter la spécificité du typage HPV et donc de réduire le taux de colposcopie de référence, une autre solution consisterait à multiplier les typages HPV. Kusalingam et al. (64) avait montré que la réalisation d'un second typage à 3 mois de la découverte d'un premier typage HPV revenu positif permettait d'augmenter la spécificité de 78,8% à 86,2% et donc de diminuer le taux de colposcopie de référence de 23,4% à 16,1%.

2.2.3 Frottis cervico vaginal et test HPV en fonction de l'âge :

Tout d'abord, une modification du dépistage en fonction de l'âge de la patiente. La prévalence de l'HPV est beaucoup plus importante dans les tranches d'âge jeune (<30 ans) que dans les plus élevées (>30 ans). De plus la persistance de l'HPV semble être l'un des facteurs déterminants pour évoluer vers des lésions intra épithéliales de haut grade. Ces différences de prévalence vont essentiellement modifier la spécificité du test HPV, celle-ci va augmenter au fur et à mesure que la prévalence baisse. Le taux de portage de l'HPV n'influe que très modérément sur la sensibilité de ce même test.

Ainsi, d'après l'analyse de la littérature, il pourrait être proposé 2 méthodes de dépistage différentes en fonction de l'âge (Cf annexes 4 et 5) :

- l'une pour les patientes de moins de 30 ans (annexe 4) qui associerait frottis cervico vaginal et typage HPV en dépistage primaire. Cette association cytologie et virologie permettrait d'obtenir une excellente sensibilité de part le typage HPV et une bonne spécificité de part le frottis cervico vaginal. En effet, l'association des 2 techniques de dépistage n'augmente que très modérément la sensibilité mais il existe une nette amélioration de la spécificité par rapport à l'utilisation du typage HPV seul. Le surcoût lié à l'association de ces 2 tests ne serait que modéré puisqu'il n'aurait lieu qu'entre l'âge de 25 ans (selon les recommandations actuelles) (117) et l'âge de 30 ans. Néanmoins, la prévalence très importante de l'HPV chez les patientes jeunes semble être un frein majeur à l'utilisation du test HPV en dépistage primaire pour cette tranche d'âge. Le nombre de patientes convoquées pour des colposcopies

complémentaires suites à la découverte d'un portage de HPV serait trop majoré. Ceci aurait évidemment des conséquences financières, en terme de santé publique. Mais, il y aurait aussi des conséquences psychologiques chez les patientes faussement positives qui se retrouveraient convoquées en consultation spécialisée de colposcopie. La solution qui semblerait la plus logique serait de ne conserver que le frottis cervico vaginal comme test de dépistage de première intention pour les patientes âgées de moins de 30 ans.

- L'autre destinées aux patientes de trente ans et plus (annexe 5) ne serait basée que sur le typage HPV en première intention, la cytologie et l'histologie n'étant alors utilisées qu'en seconde ligne. Cette politique de dépistage pour les patientes les plus âgées est acceptable du fait de la meilleure spécificité du test viral dans ces catégories d'âges. Il en résultera quand même un nombre croissant de colposcopie de référence mais ce surplus reste logique étant donné que ces patientes sont plus à risque de développer des lésions intra épithéliales dans les années qui viennent. Elles doivent donc être surveillées de façon plus rapprochée.

2.2.4 Vaccination anti papillomavirus et dépistage :

Depuis la découverte de l'étiologie du cancer du col utérin par l'infection des cellules épithéliales par le virus HPV., de nombreuses études se sont penchées sur la possibilité de développer une vaccination contre ce virus pathogène. Le développement de cette vaccination s'est fait à l'instar de celle développée contre l'hépatite B responsable des cancers hépatiques. À l'heure actuelle, il existe deux types de vaccins : l'un prophylactique, l'autre thérapeutique. Seuls les vaccins à visées prophylactiques ont vu le jour sur le marché français. Ils sont fondés sur les VLP (virus-like particles). Il s'agit de la production d'une capside entièrement dépourvue d'ADN et composée de l'assemblage de la protéine majeure L1 de l'enveloppe virale des HPV à risque.

Il existe de multiples variétés de virus HPV de type oncogène, mais une étude récente (118) a permis de montrer que la création d'un vaccin composé des VLP L1 des HPV 16 et 18, pourrait potentiellement couvrir 70% des types d'HPV et donc prévenir 70% des cancers du col utérin. De plus, il existe des réactions immunologiques croisées contre les différents HPV, autres que ceux contenus dans le vaccin. Ces réactions croisées permettraient d'augmenter la couverture de 70% à 75-80%. Une couverture de plus de 90% des cancers du col utérin pourrait être obtenu en créant un vaccin contenant les VLP L1 des 8 virus HPV les plus fréquemment rencontrés :

- HPV 16 : 53%
- HPV 18 : 17%
- HPV 45 : 7%
- HPV 31 : 3%
- HPV 33 : 2.6%
- HPV 52 : 2.3%
- HPV 58 : 2.2%
- HPV 35 : 1.4%

Actuellement, en France, deux groupes pharmaceutiques ont développé des vaccins contre l'HPV. Le laboratoire GSK*(Sanofi Pasteur MSD) a développé et un vaccin bivalent (Cervarix*) constitué des VLP L1 des HPV 16 et 18. Le vaccin (Gardasil*) du laboratoire Merck*(Glaxo Smith Kline, GSK) est un vaccin quadrivalent utilisant les VLP L1 des HPV

16, 18, 6 et 11. Ces vaccins sont désormais disponibles depuis la fin de l'année 2006. Trois études (119) (120) (121) ont montré une excellente efficacité contre la survenue de lésions pré cancéreuses du col utérin induites par les HPV 16 et 18 chez les patientes ayant reçu l'un de ces 2 vaccins. Les recommandations actuelles font état d'une vaccination chez les jeunes filles lors de la 14^{ème} année de vie. Il a été montré que l'efficacité de ces vaccins était optimale chez les patientes natives de tout virus HPV. Il est donc important de pouvoir mettre en place cette vaccination chez les patientes n'ayant pas encore une activité sexuelle. Néanmoins, une vaccination, uniquement basée sur des cohortes de jeunes filles âgées de 14 ans, n'aurait un effet significatif sur les lésions intra épithéliales qu'au delà de 15 ans. L'impact significatif sur les cancers du col utérin ne se ferait sentir qu'à partir d'une trentaine d'années. Il est donc essentiel de promulguer une vaccination de « rattrapage » chez les patientes âgées de plus de 14 ans afin de visualiser un bénéfice plus rapide.

Des études de coût/bénéfice sur l'efficacité de la vaccination anti HPV ont été réalisées. Des modèles mathématiques indiquent qu'une prévention du cancer du col utérin uniquement basée sur la vaccination anti HPV réduirait mais ne supprimerait pas entièrement les cas de cancers du col (122). A l'heure actuelle, il n'est donc pas encore clairement établi que la vaccination anti HPV remplacerait entièrement le dépistage par frottis cervico vaginal. La prévention de la survenue de cancer du col utérin pourrait alors être double avec une prévention primaire (vaccination) et une prévention secondaire (dépistage). Il semble dangereux de ne proposer que la vaccination comme moyen de lutte contre le cancer du col utérin. En effet, même s'il existe des réactions croisées de protection contre les différents HPV, autres que ceux qui sont contenus dans le vaccin proposé, l'efficacité d'un vaccin ne sera jamais de 100% car il n'est pas encore possible d'inclure tous les types d'HPV à l'intérieur d'un seul et même vaccin.

Plusieurs stratégies de dépistage pourraient être proposées si la vaccination anti HPV était amenée à bien se développer. L'association des 2 types de prévention ne ferait qu'ajouter une sécurité supplémentaire dans la lutte contre les cancers du col utérins. Parmi les patientes non vaccinées, le dépistage garderait une place primordiale. Les modalités resteraient à l'identique. Chez les patientes vaccinées, la prise en charge pourrait être modulée en fonction du statut viral :

- Une patiente native de tout virus HPV lors de sa vaccination pourrait se voir proposer un espacement de ses périodes de dépistage à 5 ans ou plus.
- Une patiente présentant un test HPV positif à l'un des virus présent dans le vaccin devrait alors avoir un suivi plus rapproché mais dont les modalités restent encore indéterminées ce jour.

Des évaluations du rapport coût/bénéfice pour des propositions de vaccination HPV associées à un dépistage plus espacé et à un âge plus tardif du début des dépistages seront nécessaires avant sa mise en oeuvre.

Il est également important de promouvoir une bonne éducation des patientes chez qui les vaccinations seront réalisées. Il existe en effet un risque potentiel de mauvaise observance et de relâchement du dépistage par des femmes faussement rassurées par l'effet protecteur du vaccin. Le risque pour le grand public est de ne pas faire la différence entre vaccination et dépistage.

Par ailleurs, la vaccination de masse aura un effet direct sur la qualité intrinsèque des frottis cervico vaginaux. On estime que la réalisation d'une bonne vaccination devrait faire chuter la prévalence des anomalies cytologiques de 50% à 60%. Cette diminution va engendrer une baisse de la sensibilité et de la spécificité des frottis cervico vaginaux. Des estimations des valeurs prédictives négatives en fonction des taux de couverture vaccinale ont été faites par l'équipe de Franco et al. (123) Ces résultats montrent une augmentation progressive de la valeur prédictive négative au fur et à mesure que la couverture vaccinale augmente.

La question du dépistage peut se poser dès lors que sera bien instauré la vaccination anti HPV. En effet, l'incidence et la mortalité par cancer du col utérin chuteraient de façon importante. On estime qu'il existera une diminution de 50 % de la fréquence des frottis anormaux, du nombre de colposcopie et de biopsies dirigées ainsi que de traitements pour des lésions précancéreuses. Pour ce qui est du décès par cancer du col utérin, les estimations évaluent à 90 % la réduction de ce chiffre. De ce fait, la prévalence du cancer du col utérin chuterait très fortement. Il s'agit déjà d'un cancer peu fréquent. La diminution de sa prévalence le ferait alors sortir des critères préalables des pathologies vouées à un dépistage. Nous avons en effet vu qu'un dépistage pouvait être efficace à condition que la prévalence de la maladie détectée soit importante.

2.3 Modalités proposées: quelle organisation d'un dépistage du cancer du col utérin ?

D'après l'analyse critique de la bibliographie concernant les dépistages du cancer du col utérin, il semble maintenant couramment admis qu'il existe un véritable intérêt à mettre en place des dépistages qui soient organisés au niveau national plutôt que de poursuivre des campagnes de dépistage opportuniste(45-51). Chacun des pays ayant réussi à développer ce genre de programme a rapidement observé l'efficacité de cette démarche. Les résultats se sont aussi bien fait sentir en terme d'incidence que de diminution de la mortalité par cancer du col utérin. Ces résultats ont été obtenus grâce à une meilleure couverture de la population cible et une meilleure prise en charge des patientes non répondeuses ou des patientes présentant des frottis cervico vaginaux pathologiques. Un meilleur suivi de l'ensemble de cette population cible est la source de l'amélioration de l'incidence et de la mortalité par cancer du col utérin. Mais la mise en place d'un dépistage organisé permet également une nette amélioration en terme de qualité des prélèvements et des résultats rendus. Il existe un véritable contrôle permanent de l'ensemble de ces données qui sont régulièrement analysées et améliorées dans la mesure du possible.

2.3.1 Mise en place et rôle d'une structure de gestion :

Cette organisation d'un dépistage du cancer du col utérin nécessite, pour bien fonctionner, une bonne coordination entre les différents participants à la prise en charge globale de la patiente. Ainsi, cliniciens, cytologistes, histologistes, virologues et médecin de santé publique doivent être capable de fonctionner les uns avec les autres. Ceci est généralement facilité par la mise en place d'une structure indépendante chargée de veiller au bon fonctionnement de l'ensemble du système. Il n'est pas besoin de développer de nouvelles structures de soins. Celles déjà présentes avant la mise en place du dépistage organisé seront utilisées mais recadrées dans leur nouveau mode de fonctionnement. Comme auparavant, les cliniciens auront l'entière responsabilité de la prise en charge de leurs patientes, mais ils seront invités, voire même contrôlés, à respecter au mieux les recommandations en vigueur. Celles-ci leurs seront régulièrement répétées lors de congrès, par courrier ou bien disponible sur internet. Les cytologistes (ou les virologues dans le cas échéant où le test HPV serait retenu comme référence pour le dépistage primaire du cancer du col utérin) ont un rôle essentiel dans le bon fonctionnement du système de dépistage organisé. Ce rôle est double : tout d'abord celui

qu'on leur connaissait déjà d'interprétation des lames des frottis cervico vaginaux. Puis celui de transmission des données vers la structure de gestion. Les cytologistes seront aussi soumis à des évaluations de qualité des prélèvements, des séances de lecture de lames par l'intermédiaire de séminaires régulièrement organisés par l'organisme de gestion.

Cette structure de gestion, prenant le nom de EVE pour ce qui est de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin en Alsace, est coordonnée par un médecin de santé publique. Elle a un rôle de coordination très important entre les différents acteurs du système de santé et les patientes. Tout d'abord, elle doit intégrer toutes les données provenant des résultats des cytologistes (ou des virologues). Cette base de données aura ensuite un double emploi. A un niveau régional, à des fins statistiques, elle permettra de servir de registre des cancers du col utérins, mais également de connaître le niveau de qualité de prise en charge des patientes par les cliniciens, la qualité des prélèvements et le niveau d'interprétation des lames par les cytologistes.

A un niveau individuel, la structure de gestion se servira de la base de données pour assurer un suivi personnalisé à chacune des patientes. Des lettres de rappel seront adressées aux patientes ayant dépassé la date de renouvellement de leur frottis cervico vaginal. Les résultats pathologiques de frottis cervico vaginaux (ou de test HPV) seront immédiatement transmis de façon automatisée au médecin clinicien ayant réalisé l'acte. Ce dernier sera alors chargé en retour de transmettre les résultats des examens complémentaires qu'il aura réalisés (colposcopie, biopsies, frottis cervico vaginal de contrôle).

Le rôle de l'organisme de gestion indépendant est donc triple :

- Coordination des différents acteurs participants
- Evaluation des pratiques et des résultats obtenus
- Analyse statistique des résultats.

2.3.2 Modalités d'inclusion des patientes au sein du système de dépistage organisé :

A partir des différents modes de dépistage organisé que nous avons pu analyser au sein des différents pays de l'union européenne, plusieurs schémas de recrutement des patientes ont été retenus et éventuellement modifiés.

2.3.2.1 Schéma par convocation systématique :

Le premier schéma d'inclusion des patientes ressemblerait plutôt à celui finlandais(93) avec quelques adaptations pouvant faire évoquer les systèmes britanniques(92) ou hollandais(94) (Cf annexe 6). Ce système de fonctionnement s'appuie sur des bases de données les plus exhaustives possibles. A partir de celles-ci les patientes seront convoquées à rythme régulier en fonction des recommandations en vigueur.

Afin de diminuer les coûts du système de convocation lors de la première année, l'ensemble de la population cible peut être divisée en 3 parties égales qui seront convoquées chacune à tour de rôle tous les 3 ans. La division peut se faire de différentes façons. La plus intuitive serait de séparer l'ensemble de la population cible en 3 parties égales en fonction d'un classement alphabétique de leur nom. D'autres ont proposé de diviser la population en 3 tranches d'âge qui seront convoquées à rythme régulier. Ce type de division a notamment été proposé dans le dépistage organisé mis en place en Martinique(101, 102). La division par tranche d'âge permet d'avoir des actions plus spécifiques en fonction de la population cible qui est visée lors de la campagne de dépistage. Mais ce mode de division complique l'analyse

des données épidémiologiques. Celle-ci ne peut être faite qu'au bout d'un cycle complet de 3 ans. Il existe donc une certaine latence dans l'interprétation des résultats.

Le modèle français, Isérois(97), présente également un intérêt en terme de coût. La campagne de dépistage organisé dans ce département français s'est concentrée uniquement sur la tranche d'âge des 50-69 ans. Les lettres d'invitation envoyées à l'ensemble de la population cible étaient couplées à celles pour le dépistage du cancer du sein. Une étude coût-efficacité doit prochainement être réalisée par le centre de recherche d'études et de documentation en économie de la santé (CREDES) dans l'Isère afin d'accréditer cette hypothèse.

Le dépistage a lieu chez leur médecin traitant ou gynécologue par la réalisation d'un frottis cervico vaginal. Ces examens sont alors ensuite envoyés au laboratoire de cytologie ou de virologie afin d'être examinés. Les résultats sont communiqués et intégrés à la base de données du système de gestion. Celui-ci les transmet ensuite au médecin prescripteur qui organise la suite de la démarche diagnostique ou thérapeutique.

Le système de gestion est chargé de re convoquer toutes les patientes à intervalle régulier de 3 ans. Ce système ne prend pas en considération les éventuels examens de dépistage opportuniste. L'organisme de gestion est également chargé de maintenir à jour sa base de données, notamment en tenant compte des patientes décédées mais aussi de celles ayant subi une hystérectomie totale.

Ce programme de dépistage organisé présente l'avantage d'être relativement exhaustif dès le début (à condition que la base de données utilisées soit complète). De plus, l'ensemble de la population est entièrement convoqué à intervalle régulier. Néanmoins son principal défaut réside dans le fait qu'il n'y ait aucune considération pour les dépistages opportunistes. Certaines patientes sont donc fréquemment dépistées de manière double avec les conséquences économiques en terme de santé publique que cela peut avoir. Par ailleurs, les femmes non répondeuses à la première vague de convocation ne sont pas rappelées avant la seconde vague de convocation à 3 ans.

En conclusion, cette méthode de convocation des patientes semble être la plus efficace en terme médical mais relativement coûteuse.

2.3.2.2 Schéma par convocation progressive :

Le second mode d'inclusion de patientes dans un dépistage organisé nous est largement inspiré par le dépistage mis en place en Alsace(99, 100) ou en Norvège (103) (Cf annexe 7). Le recrutement ne se fait pas à partir de bases de données mais à partir des données du dépistage opportuniste déjà mis en place. Chacune des patientes ayant bénéficié d'un frottis cervico vaginal dans le cadre d'un dépistage opportuniste est intégrée à la base de données du système de gestion. En théorie, pour s'appuyer sur un mode de recrutement tel, il faut qu'il existe déjà un bon mode de fonctionnement du dépistage opportuniste. En pratique, les patientes vont consulter leur gynécologue ou médecin traitant, comme elles en ont l'habitude. Ces derniers réalisent l'examen de dépistage recommandé (frottis cervico vaginal ou test HPV) puis l'envoi au laboratoire adapté (cytologie ou virologie). Celui-ci examine ces examens puis les transmet à l'organisme de gestion qui va alors intégrer les patientes au fur et à mesure dans sa base de donnée. Il va également adresser un compte rendu de l'examen au médecin prescripteur qui organisera la suite de la démarche diagnostique ou thérapeutique. En cas d'examen de dépistage normal, la patiente est convoquée dans un délai de 3 ans pour subir un nouveau dépistage.

Afin d'augmenter le taux de participation au dépistage opportuniste en début de campagne, et ceci afin d'intégrer le maximum de patientes dans les bases de données du dépistage organisé, des campagnes de sensibilisations peuvent être organisées. Celles-ci peuvent se faire par l'intermédiaire des médecins traitant ou gynécologues mais également par voie médiatique

plus grand publique. Dans une seconde phase, lorsque l'ensemble de la population suivant des dépistages opportunistes aura été contacté, l'organisme de gestion pourra alors se servir d'une base de données exhaustive afin de connaître la part de la population ne réalisant jamais de dépistage. Ceci permet de mieux répartir les dépenses et de ne pas tout investir dès la première année. En effet, d'après le registre alsacien(99, 100), le dépistage opportuniste était évalué à 60% (identique à celui de la moyenne nationale(106)). Grâce à l'inclusion progressive des patientes et aux différentes campagnes de sensibilisation, le taux de couverture de la population alsacienne a pu monter à 82% à 5 ans. Il était alors plus facile financièrement de convoquer les 18% restant, réfractaires à tout dépistage.

Ce système de convocation des patientes est intéressant de part son cote financier : l'intégration progressive des patientes permet de répartir les dépenses dans le temps. De plus, il utilise en grande partie le dépistage opportuniste déjà installé au sein de la région et évite ainsi un double dépistage. Ses inconvénients résident essentiellement dans son inertie, plusieurs années sont nécessaires avant de pouvoir intégrer l'ensemble de la population cible.

3 Evaluation médico-économique

Si l'on retient comme technique de dépistage l'utilisation du frottis cervico vaginal pour les patientes âgées de moins de 30 ans et le test HPV pour celles âgées au delà de 30 ans, les évaluations sont difficiles à faire car nous ne connaissons pas le pourcentage de patientes sous et au dessus de cette limite d'âge sur la Loire atlantique.

De plus les taux de CIN 1, 2 et 3 ne sont pas recensés sur le département. Le registre des cancers de Loire atlantique n'enregistre que les cancers invasifs et in situ du col utérin. Les pourcentages de lésions intra épithéliales peuvent être estimés à partir des données nationales, comme cela a été fait dans l'étude de Bergeron et al. (110) ou bien à partir des résultats d'études publiées. Ces chiffres restent alors très approximatifs.

Enfin, il est difficile de connaître les conduites exactes de chacun des praticiens, notamment devant la découverte d'un CIN 1. Certains vont proposer une simple surveillance par frottis cervico vaginal à 6 mois, d'autres vont réaliser d'emblée des biopsies cervicales après colposcopie.

Dans l'évaluation médico-économique réalisée dans cette thèse, nous utiliserons :

- Une estimation du nombre des patientes âgées de plus et de moins de 30 ans en supposant qu'il existe une répartition linéaire et proportionnelle de la population
- Une estimation des coûts des consultations gynécologiques, des analyses des frottis, des biopsies cervicales et des tests HPV (par HC2).
- Une estimation du nombre de CIN 1, 2 et 3 ainsi que du pourcentage de patientes porteuses d'un HPV à risque oncogène dépistés en Loire atlantique à partir des chiffres obtenus sur le département du Bas Rhin (99, 100) et sur les résultats au niveau national (110).

A partir de ces données, nous étudierons les résultats chiffrés de 2 pratiques de dépistage :

- l'une traditionnelle par frottis cervico vaginal tous les 3 ans (recommandations actuelles)
- l'autre utilisant en première intention le test HPV pour les patientes de plus de 30 ans et un frottis cervico vaginal pour les 25-30 ans, comme décrit dans l'annexe 5 .

Une campagne dépistage par détection cytologique classique représenterait un budget de :

- 2 777 421 euros/an, soit 9,8 euros/personne dépistée pour l'assurance maladie
- 4 869 438 euros/ans, soit 17,2 euros/personne dépistée pour la société.

Une campagne de dépistage basée sur le frottis cervico vaginal pour les patientes de moins de 30 ans et par le test HPV pour les plus de 30 ans coûterait :

- 4 573 388 euros/an soit 16,2 euros/personne dépistée pour l'assurance maladie
- 8 059 882 euros/an soit 28,5 euros/personne dépistée pour la société

Quelle que soit la technique de dépistage utilisée, il existe probablement une sous estimation des coûts réels d'un tel dépistage car ces chiffres ne prennent pas en compte les arrêts de travail engendrés par de telles pathologies. Il existe une différence nette de coûts entre les 2 solutions proposées, puisque l'augmentation représente environ 65% d'augmentation de budget. Ces chiffres ne sont pas négligeables et il est donc nécessaire avant de lancer des campagnes de dépistage utilisant le test HPV de réévaluer par de nouvelles études médico-économiques le coût réel d'un tel projet.

De plus le fait de mettre en place un dépistage organisé coûtera probablement encore plus cher puisque, à ces frais de fonctionnement « classiques », devront s'ajouter le coût du fonctionnement de la structure de gestion, de la campagne de sensibilisation qui devra être mise en place lors des premières années, des lettres de rappels aux patientes, des séminaires de formation auprès des professionnels de santé participant au dépistage organisé...

Pour donner un ordre d'idée, la campagne de dépistage organisée réalisée en Alsace coûte 3,5 euros par femme dépistée ou 1,2 euros par femme dépistée et par an. Ces chiffres ne représentent que les coûts engendrés par l'organisation du dépistage.

Quoi qu'il en soit, il semble que le nombre frottis cervico vaginaux réalisés au niveau national soit suffisant quantitativement puisqu'il en est réalisé annuellement environ 6 millions. Ce chiffre devrait permettre, en théorie de couvrir l'ensemble de la population cible. Pourtant, on sait que seulement 60% de cette population reçoit un suivi correct. Le reste est insuffisamment contrôlé. Ceci signifie que les 60% de femmes régulièrement suivies reçoivent trop de frottis, au delà des recommandations actuelles, qui sont 1 frottis tous les 3 ans. Une meilleure répartition des frottis réalisés au niveau national permettrait une couverture de l'ensemble de la population cible sans engendrer de surcoût important. L'un des buts du dépistage organisé est de mieux contrôler la répartition des tests de dépistage.

Au niveau départemental, les données du système EVE mis en place depuis 1994 dans le Bas Rhin annonçait un budget de 1 500 000 francs, dont 400 000 francs uniquement alloués à la communication avec la population cible et les partenaires médicaux (99). L'ensemble de ces dépenses était pris en charge par le FNPEIS (Fonds National de Prévention, d'Information et d'Education Sanitaire), le conseil général du Bas Rhin et l'Europe contre le cancer. Le total des dépenses effectuées 2003, 2004 et 2005 s'élevait respectivement à 389 368 euros, 448 904 euros et 398 047 euros. Par transposition, on peut évaluer que les budgets seront sensiblement les mêmes sur le département de Loire atlantique car le nombre de femmes incluses dans la population cible est proche (259 519 dans le Bas Rhin contre 282 745 en Loire atlantique). Dans le département alsacien, l'investissement a semblé rentable car l'organisation du dépistage augmente progressivement son efficacité. De plus la part remboursé par le FNPEIS est largement compensé par la diminution du nombre des frottis remboursés (-30% entre 1993 et 1996 d'après les chiffres de la direction du service médical de la région Alsace-Moselle).

4 Etapes de la mise en oeuvre

Le développement d'un dépistage organisé avec de nouvelles techniques de dépistage (test HPV) sur une échelle grandeur nature qu'est la population de Loire atlantique demande auparavant des validations confirmant l'efficacité de ces techniques de dépistage. Des études plus approfondies sur la population locale permettront de valider la sûreté du dépistage primaire par le test HPV. Elles permettront également de réaliser des estimations médico-économiques plus précises sur les coûts réels engendrés par ce nouveau dépistage et par cette nouvelle organisation.

A partir de là, des financements devront être demandés auprès des différentes institutions susceptibles de participer au dépistage organisé du cancer du col sur la Loire atlantique.

Cette campagne de dépistage organisé du cancer du col utérin n'a pas pour vocation de se substituer entièrement au dépistage opportuniste qui a déjà lieu. Celui-ci étant de relativement bonne qualité (67% de couverture sur une période de 3 ans), il est important de savoir s'appuyer dessus. Les acteurs participant à ce dépistage organisé seront les mêmes que ceux du dépistage opportuniste, aucune structure nouvelle ne sera mise en place. Dans le Bas Rhin, lors de la mise en place du dispositif EVE, il avait été conclu avec les différents acteurs du système de soins que les praticiens resteraient entièrement libres et responsables de la prise en charge de leurs patientes. Ils leurs avaient par contre été rappelés et demandés de respecter les recommandations de la conférence de consensus de Lille (117). Il semble souhaitable de renouveler cette expérience au niveau de la Loire atlantique. La responsabilisation des différents acteurs prenant part au dépistage ne pourra que mieux les intégrer à celui-ci.

Pour ces multiples praticiens, des sessions d'enseignement et de rappels des recommandations devront être mise en place au début et régulièrement au cours du dépistage organisé afin de les maintenir à un niveau de connaissance et de compétence permettant à ce dépistage d'obtenir des résultats convaincants.

L'organisme de gestion existe également déjà sur la Loire atlantique. Il s'agit de l'organisme Cap Santé plus 44, qui est actuellement chargé de la prise en charge du dépistage du cancer du sein et qui développe depuis peu le dépistage du cancer colorectal. Cet institut est donc maintenant bien rodé à la mise en œuvre et au développement de dépistage organisé. Il possède déjà des moyens humains et informatiques en nombre. Ce surplus d'activité pourrait amener à augmenter le budget de fonctionnement afin d'embaucher des personnes supplémentaires ou des machines uniquement dédiés au dépistage du cancer du col utérin.

Le rôle de cet organisme de gestion serait, dans un premier temps d'inclure les patientes au sein du dépistage organisé afin d'obtenir une couverture maximale de la population cible. Son second rôle serait de contrôler les résultats des frottis et de convoquer les patientes à intervalles réguliers en fonction des résultats des tests de dépistage. Enfin, le dernier rôle de cette structure serait plus de type santé publique. Elle devrait analyser les différentes données reçues par le recueil des tests de dépistage. L'analyse porterait d'abord sur le taux de couverture de la population cible, puis sur la qualité des frottis et tests HPV et enfin sur l'évolution des incidences et prévalences des lésions pré cancéreuses du col utérin. Le but ultime, mais nécessitant un recul suffisant, est l'analyse des prévalences et incidences du cancer du col utérin et des taux de mortalité causés par cette pathologie.

En pratique, s'il est décidé de mettre en place un dépistage du cancer du col utérin par la technique cytologique classique pour les patientes âgées de moins de trente ans et par le test HPV pour celle de plus de trente ans, il sera important d'en avertir à plusieurs reprises les acteurs réalisant ces actes de dépistages. Les recommandations étant entièrement nouvelles, il peut exister une certaine latence avant d'obtenir une bonne observance des nouvelles pratiques. Des courriers explicatifs pourront être joint aux résultats des frottis cervico

vaginaux ou des tests HPV, si ceux-ci n'ont pas été réalisés dans le cadre des recommandations.

Par ailleurs, si le test HPV est accepté comme dépistage primaire du cancer du col utérin pour les patientes de trente ans et au delà, il faut bien s'assurer que les laboratoires de virologie seront aptes à accepter ce surplus de travail. On estime, en effet, à un peu moins de 250 000 le nombre de femmes appartenant à cette population cible. Des moyens humains et matériels seront peut être à augmenter dans ce secteur d'activité.

D'un autre cote, il existera un manque à gagner certain pour les laboratoires de cytologie. Le nombre de frottis cervico vaginaux sera en forte décroissance puisqu'il ne touchera plus que les patientes de moins de 30 ans (estimé à environ 35 400 femmes) et les frottis de « rattrapage » pour les patientes plus âgées mais porteuses d'un HPV oncogène. Les professionnels de ce secteur demanderont peut être aussi des revalorisations du forfait à l'acte concernant les frottis cervico vaginaux.

La solution la plus raisonnable financièrement concernant l'inclusion des patientes au sein du dépistage organisé serait celle basée sur le modèle alsacien. L'inclusion se fera à partir des patientes reconnues par le dépistage opportuniste. Celui-ci est de bonne qualité sur la Loire atlantique et reste au dessus des moyennes nationales.

Afin de toucher au maximum la population cible, dans un premier temps, il pourrait être utile d'utiliser des campagnes de sensibilisation par voie médiatique grand public (journaux télévisés régionaux, presse locale, ...) et des prospectus laissés à disposition dans les cabinets des médecins généralistes et gynécologues. Ces campagnes permettront d'atteindre un plus grand nombre de personnes de la population cible qui seront alors incluses immédiatement dans le dépistage organisé et qui pourront alors être relancés à intervalles réguliers selon les recommandations et les résultats de leur test de dépistage.

D'une manière synthétique, voici les différentes étapes nécessaires au développement du dépistage organisé sur le département de Loire atlantique :

1. évaluation locale des nouvelles méthodes de dépistage :
 - a. évaluation médico-économique
 - b. évaluation de l'efficacité
 - c. évaluation des possibilités de réaliser les tests HPV par les laboratoires de virologie
2. recherche de financements
3. campagne de sensibilisation
 - a. auprès de la population cible afin de les avertir de l'intérêt du dépistage
 - b. auprès des médecins préleveurs à propos des nouvelles recommandations (gynécologues, médecins généralistes...)
 - c. auprès des laboratoires de cytologie et de virologie
4. mise en place et développement d'un organisme de gestion (Cap Santé plus 44)
5. lancement du dépistage organisé
 - a. inclusion des patientes à partir du dépistage opportuniste
 - b. rappels réguliers des bonnes pratiques auprès des acteurs participant au dépistage
6. évaluation régulière de l'efficacité du dépistage
7. sessions régulières de formation auprès des acteurs du dépistage.

5 Conclusion :

Le cancer du col utérin reste une cause de mortalité fréquente dans le monde et surtout dans les pays en voie de développement. Dans les pays développés, comme la France, son incidence a fortement reculé. La mortalité par cancer du col utérin est également en net recul. Cette nette amélioration est due à une prévention accrue des maladies sexuellement transmissibles qui sont une source non négligeable de cancers du col utérin. L'autre avancée majeure ayant permis la chute de l'incidence du cancer du col utérin est la mise en place d'un test de dépistage efficace permettant la découverte de lésions pré cancéreuses : les lésions intra épithéliales. Celles-ci sont accessibles à des traitements efficaces et relativement peu invasifs.

Néanmoins, le recul du cancer du col utérin a tendance à stagner depuis quelques années. La cause de cette stagnation est double. Tout d'abord, le test utilisé (le frottis cervico vaginal) est un outil de dépistage présentant des limites. Il s'agit en effet d'un test peu sensible, ce qui ne convient pas exactement à un test de dépistage. Cette faible sensibilité entraîne un nombre trop important de faux négatifs, inacceptables dans un dépistage de masse. La majorité de ces faux négatifs sont « rattrapés » par la répétition régulière de ce test (tous les 3 ans d'après les recommandations actuelles). Maintenant que l'histoire naturelle du cancer du col utérin est mieux documentée et que l'on sait qu'il s'agit d'une tumeur viro-induite par le Human papillomavirus, de nouveaux tests de dépistage se sont développés. La recherche de l'agent causal, l'HPV, pourrait être une voie d'avenir à court terme. Les tests HPV de dépistage ont été étudiés et ont montré une très bonne sensibilité. Il pourrait donc s'agir d'un très bon test de dépistage. Son utilisation à grande échelle laisse encore septique certains car sa spécificité est médiocre. Cela entraînerait une augmentation du taux des faux positifs avec les conséquences médico-économiques qui suivraient (surcoût en terme de santé publique, stress des patientes faussement positives et convoquées pour des consultations de colposcopie de contrôle...). Afin de diminuer ce biais, plusieurs solutions ont été proposées. Celle qui semble être la meilleure solution pour une utilisation de dépistage primaire à grande échelle serait une modulation en fonction de l'âge. En effet, le manque de spécificité attribué au test HPV a tendance à diminuer dans les tranches d'âge les plus élevées en raison d'une diminution de la prévalence du portage de ce virus dans cette population. Il a donc été proposé de conserver un dépistage « traditionnel » par technique cytologique pour les femmes de moins de 30 ans. Celles âgées de plus de 30 ans se verraient alors proposer un dépistage primaire par test HPV seul. Le frottis cervico vaginal ne serait utilisé qu'en seconde intention pour les patientes à risque, porteuses d'un HPV oncogène (Cf annexe 5).

La seconde raison responsable de ce manque d'amélioration de la prévention du cancer du col utérin dans les 2 dernières décennies est le manque de couverture de la population cible. Actuellement en France, les recommandations sont de réaliser un frottis cervico vaginal tous les 3 ans. D'après les statistiques nationales, la couverture ne serait que de 60%. Quarante pour cent de la population cible (25-65 ans) est insuffisamment ou pas couverte du tout par ce dépistage. Hors, on sait que les patientes les plus à risque de développer un cancer du col utérin appartiennent à cette population faiblement dépistée. La couverture de la population cible pourrait être améliorée par la mise en place d'un dépistage organisé. Cette technique a déjà été développée dans plusieurs pays de la communauté européenne et a fait la preuve de son efficacité. Les résultats sont probants en terme de couverture de la population, puis dans un second temps sur la prévalence et l'incidence des lésions pré cancéreuses. Enfin, la mise en place d'un dépistage organisé permet, à plus long terme, de faire diminuer le nombre de cancers du col utérin puis la mortalité par cette pathologie. Les pays nordiques (Finlande) ont

été les premiers à instauré ce système de dépistage organisé, leurs expérience a commencé au milieu des années soixante. A la vue de leurs bons résultats d'autres pays ont suivis leur exemple. Depuis peu, quelques départements français ont également commencé à mettre au point ce genre de dépistage. Le Bas Rhin, avec l'association EVE, fait office de référence au niveau national avec une expérience de près de 15 ans et des résultats bien supérieurs à ceux du territoire français.

Au niveau de la Loire atlantique, les résultats en terme de couverture de la population sont au dessus de la moyenne nationale avec un taux de couverture de 67% sur une période de 3 ans. Néanmoins, nous avons estimé que ces chiffres pouvaient encore être améliorés. Après avoir fait un état des lieux du système de dépistage sur le département, nous avons décidé de nous appuyer sur ce qui existait déjà. Les acteurs du système de santé qui réalisaient le dépistage opportuniste seront informés du déroulement exact du dépistage organisé et notamment des recommandations pour la réalisation des tests HPV. Il s'agit d'une pratique nouvelle qui ne sera réalisée que pour les patientes de plus de 30 ans. Des rappels des bonnes pratiques seront régulièrement diffusées à l'ensemble des acteurs du dépistage organisé. Par ailleurs, afin d'assurer un bon fonctionnement de ce dépistage, un centre de gestion devra superviser l'ensemble des actions des différents partenaires. Ce rôle pourra être attribué à l'organisme Cap Santé Plus 44. Cette structure est déjà en charge du bon déroulement du dépistage organisé du cancer du sein sur la Loire atlantique. Elle est actuellement en train de mettre en place un dépistage organisé du cancer colorectal. Lorsque cette nouvelle démarche sera bien installé, le dépistage organisé du cancer du col utérin pourra être développé. Le rôle de cet organisme de gestion est de surveiller le bon fonctionnement global du système de dépistage, de s'assurer des bonnes pratiques des différents acteurs, de recueillir les résultats des tests de dépistage et de gérer les suites à donner. Néanmoins, la responsabilité des examens ou traitements à instaurer chez les patientes présentant un test positif sera laissée à l'entière responsabilité du praticien prenant en charge la patiente. Ceci permet de responsabiliser les personnels participant au dépistage. L'organisme Cap Santé Plus 44 aura également une action de santé publique avec une analyse des résultats des tests. L'évaluation devra porté sur l'efficacité à court et long terme du dépistage (taux de couverture de la population cible, incidence et prévalence des lésions pré cancéreuses, incidence et prévalence des cancers du col utérin, taux de morbidité et mortalité par cancer du col utérin), le respect des bonnes pratiques par les différents acteurs, sur la qualité des prélèvements. Les convocations des patientes à 3 ans d'un résultat normal seront également assurées par l'envoi de courriers à intervalle régulier. Le rôle de cette structure est donc essentiel au bon fonctionnement général du dépistage organisé sur le département.

Si l'ensemble des participants joue bien leur rôle dans la prise en charge du dépistage du cancer du col utérin, des résultats relativement rapides peuvent être espérés. Afin d'adapter au mieux ce dépistage à la population de la Loire atlantique, des évaluations régulières devront être réalisées. Celles-ci permettront de corriger les biais dans des délais les plus précoces possibles.

6 Tableaux :

6.1 Tableau 1: Comparaison de la performance des tests en situation de dépistage :

Auteur (année)	Population N	Critère réfère nce	HPV %	FCV				HPV			
				Se(%) (IC 95)	Sp(%) (IC 95)	VPP(%) (IC 95)	VPN(%) (IC 95)	Se(%) (IC 95)	Sp(%) (IC 95)	VPP(%) (IC 95)	VPN(%) (IC 95)
Schneider(29) (2000)	5455	CIN2 CIN3	7,8	18,4 (11,6- 25,7)	99 (98,7 - 99,3)	50 (34,9- 65)	98 (97,6- 98,4)	94,7 (90,3 - 98,3)	93,4 (92,7 - 94,1)	29,1 (24,5- 33,7)	99,9 (99,7- 100)
Schiffman(66) (2000)	8544	HSIL		77,7	94,2			88,4	89,0		
Clavel(1) (63) (2001)	2281	HSIL	15,3	68,1 (55,4- 79,2)	95,3 (94,5 - 96,2)	23,5 (16,4- 30,7)		100 (93,8 -100)	87,3 (85,9 - 88,7)	14,2 (10,4- 18,0)	
Clavel(2) (63) (2001)	5651	HSIL	15,3	87,8 (80,3- 93,3)	93,0 (92,4 - 93,8)	15,7 (12,4- 19,1)		100 (96,4 -100)	85,6 (84,7 - 86,5)	9,3 (7,4- 11,2)	
Kulasingam(64) (2002)	4075	CIN3	18,3	61,3 (48,5- 70,9)	82,4 (81,8 - 83,1)		98,5	90,8 (83,1 - 95,8)	72,6 (69,4 - 75,0)		99,5
Petry(61) (2003)	8466	CIN2	6,4	43,5 (30,0- 58,0)	98,0 (96,7 - 98,8)	11,4 (7,5- 16,9)	99,7 (98,7- 99,9)	97,8 (86,3 - 99,7)	95,3 (93,5 - 96,6)	10,9 (8,2- 14,2)	100 (55,3- 100)
Costes(67) (2003)	1757	CIN2		51,0 (36-67)	99 (99- 100)			96 (88- 100)	85 (83- 87)		
Cuzick(60) (2003)	10358	CIN2	7,5	70,1 (58,7- 79,5)	98,6 (98,4 - 98,8)	34,0 (27,8- 40,7)		97,1 (91,2 - 99,1)	93,3 (92,7 - 93,9)	12,8 (10,4- 15,7)	
Sankaranryan an(69) (2004)	18805	CIN2	6,1 a 9,0	36,6 (22,1- 53,1) a 72,3 (57,4- 84,4)	87,2 (85,9 - 88,4) a 98,6 (98,1 - 99,0)			45,7 (30,9 - 61,0) a 80,9 (66,7 - 99,9)	91,7 (90,7 - 92,6) a 94,6 (93,9 - 95,3)	6,7 a 13,7	>99
Kotianemi(68) (2005)	9303	CIN2	9,3		99,3 (99,0 - 99,5)	25,6		91,7 (90,9 - 92,5)		4,0	
Inoue(70) (2006)	8156	CIN2	11	82		26		90		30	

NB : Clavel 1 : double prélèvement pour histologie puis pour virologie (cytologie conventionnelle)

Clavel 2 : un seul prélèvement pour histologie et virologie (frottis en phase liquide)

6.2 Tableau 2: Efficacité du dépistage par l'association de la virologie et de la cytologie :

Auteurs	Sensibilité (IC 95)	Spécificité (IC 95)	VPP (IC 95)	VPN (IC 95)
Petry(61)	100 (93,7-100)	93,8 (91,8-95, 3)	8,6 (6,5-11,3)	100 (98,8-100)
Cuzick(60)	100 (96-100)	94 (93,4-94,5)	14,4 (11,8-17,5)	
Coste(67)	76 (59-93)	97 (97-98)		
Kulasingam(64)	60,3 (47,4-69,6)	88,9 (88,1-89,6)		98,5

6.3 Tableau 3: caractéristiques intrinsèques du test HPV pour des lésions histologiques de type CIN2 en fonction de l'âge.

Etudes	Population totale (sensibilité/spécificité)	Moins de 35 ans (sensibilité/spécificité)	35-49 ans (sensibilité/spécificité)	Plus de 50 ans (sensibilité/spécificité)
Cuzick et al. (60)	96,8 / 93,4	100 / 87,9	94,6 / 94,2	82,7 / 96,6
Petry et al. (population rurale) (61)	100 / 95,5	100 / 93,6	100 / 95,5	Non calculé/ 97
Petry et al. (population urbaine) (61)	97,5 / 93	100 / 89,9	95,2 / 93,5	100 / 95
Clavel et al. (patientèle publique) (63)	98,1 / 84,2	99,2 / 80,3	95,4 / 86,4	100 / 88,9
Clavel et al. (patientèle privée) (63)	91,6 / 90,5	90,2 / 86,2	92,4 / 92,1	100 / 92,8
Schneider et al. (29)	94,7 / 94,3	93,6 / 92	97,1 / 96,1	100 / 97,3
Kulasingham et al. (64)	95,7 / 76,5	96,4 / 75	90,9 / 92,1	Non calculé
Ratnam et al. (62)	85 / 88,5	100 / 86,6	54,6 / 94,5	Non calculé
TOTAL	96,1 / 90,7	97,2 / 85,8	93,9 / 92,8	97,5 / 94,2

6.4 Tableau 4 : caractéristiques intrinsèques du test HPV par auto prélèvement versus prélèvement par un professionnel de santé pour le dépistage de lésions intra épithéliales de haut grade.

Etudes	Auto prélèvement (Sensibilité/spécificité)	Prélèvement clinique (Sensibilité/spécificité)	Test de kappa
Wright et al. (78)	66,1% / 82,9%	89,3% / 85,5%	0,45
Garcia et al. (79)	49% / 73%	82% / 67%	0,51
Baldwin et al. (81)	NC	NC	0,45
Bellinson et al. (77)	87,5% / 77,2%	96,8% / 79,7%	NC
Daponte et al. (124)	67,4% / 84,6%	72,1% / 87,2%	0,516
Gravitt et al. (80)	NC	NC	0,73

6.5 Tableau 5: résumé des politiques de dépistage du cancer du col utérin au sein de 15 pays de l'union européenne(91).

Pays	Type de dépistage	Âges limites	Intervalles	Praticien réalisant le FCV
Autriche	Régional	> 20	1	Gynécologue
Belgique	Régional	25-64	3	Gyneco. ou MG
Danemark	Régional	23-59	3	Médecin généraliste
Angleterre	National	20-64	3-5	MG ou infirmière
Finlande	National	30-60	5	Infirmière
France	5 départements en dépistage organisé	25-65	3	Gyneco. ou MG
Allemagne	National	>20	1	Gyneco. ou MG
Grèce	2 dépistages régionaux	25-64	3	Gyneco., MG ou infirmière
Irlande	Pilote puis national	25-60	5	Gyneco. ou planning familial
Italie	Régional	25-64	3	gyneco. ou infirmière
Luxembourg	National	>15	1	Gyneco. ou MG
Pays-bas	National	30-60	5	Médecin généraliste
Portugal	Régional	20-64	3	Médecin généraliste
Espagne	Régional	25-65	3	Médecin généraliste
Suède	National	20-59	3	infirmière

6.6 Tableau 6: coûts unitaires des différents examens du dépistage du cancer du col utérin

	Assurance maladie	Société
Consultation gynécologue	17.5	33.8*
Examen anatomo pathologique d'une biopsie cervicale	18.8	27.8
Examen anatomo pathologique d'un frottis cervical	10.3	15.3
Test HPV	29.2	48.6

: 25 euros plus un dépassement moyen de 8.8 euros chez les gynécologues en France.

6.7 Tableau 7: coût direct du dépistage du cancer du col utérin et de la prise en charge des frottis anormaux en France en 2004

	Assurance maladie		Société	
	Montant (euros)	Pourcentage	Montant (euros)	Pourcentage
Dépistage	174 244 419	88.7	307 542 963	91.6
Frottis normaux	161 957 824	82.4	286 047 811	85.2
Prise en charge frottis anormaux	12 286 595	6.3	21 495 152	6.4
Traitement CIN	22 291 210	11.3	28 142 630	8.4
TOTAL	196 535 629	100	335 685 593	100

6.8 Tableau 8: bénéficiaires de FCV, réalisés en secteur libéral, remboursés par l'assurance maladie- données par année, pour la population cible (25-65 ans), sur le département de la Loire Atlantique.

Année	2001	2002	2003	2004
Nombre de femmes couvertes*	256 914	261 876	264 313	282 745
Nombre de bénéficiaires d'un FCV dans l'année	74 561	75 895	77 746	77 745
Taux de bénéficiaires sur une année	29%	29%	29%	27%

* estimation URCAM pays de la Loire

6.9 Tableau 9: bénéficiaires de FCV, réalisés en secteur libéral, remboursés par l'assurance maladie- données cumulées sur 3 ans, pour la population cible (25-65 ans), sur le département de la Loire Atlantique.

Années	2001-2002-2003	2002-2003-2004
Nombre de bénéficiaires de FCV sur la période donnée	174 759	174 761
Taux de bénéficiaires sur la période donnée	67%	66%

6.10 Tableau 10: incidence recensée pour le cancer du col utérin sur la Loire atlantique.

Année	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nombre de nouveaux cas de cancers infiltrants du col utérin	35	48	47	47	64	44
Incidence standardisée des cancers infiltrants du col utérin	3.8	5.6	5.1	6.1	7.6	5.5
Nombre de nouveaux cas de cancer in situ du col utérin	188	263	209	214	198	177
Incidence standardisée des cancers in situ du col utérin	28.8	40.5	31.7	33.1	29.1	26.3

7 Annexes :

7.1 Annexe 1 : moyens humains et matériels actuellement présent à l'association Cap Santé Plus 44

Moyens humains

Actuellement, Cap Santé Plus 44 est constitué de 8 personnes :

- Un responsable administratif et financier
- Un médecin coordinateur
- Un agent de maîtrise
- Une secrétaire administrative
- Une secrétaire médicale
- Trois agents techniques administratifs

Moyens matériels

Parc informatique

- Deux serveurs centraux informatiques
- Dix postes informatiques en réseau
- Sept imprimantes
- Un scanner

Parc bureautique

- Un copieur
- Un minitel
- Une machine à affranchir
- Une inséreuse

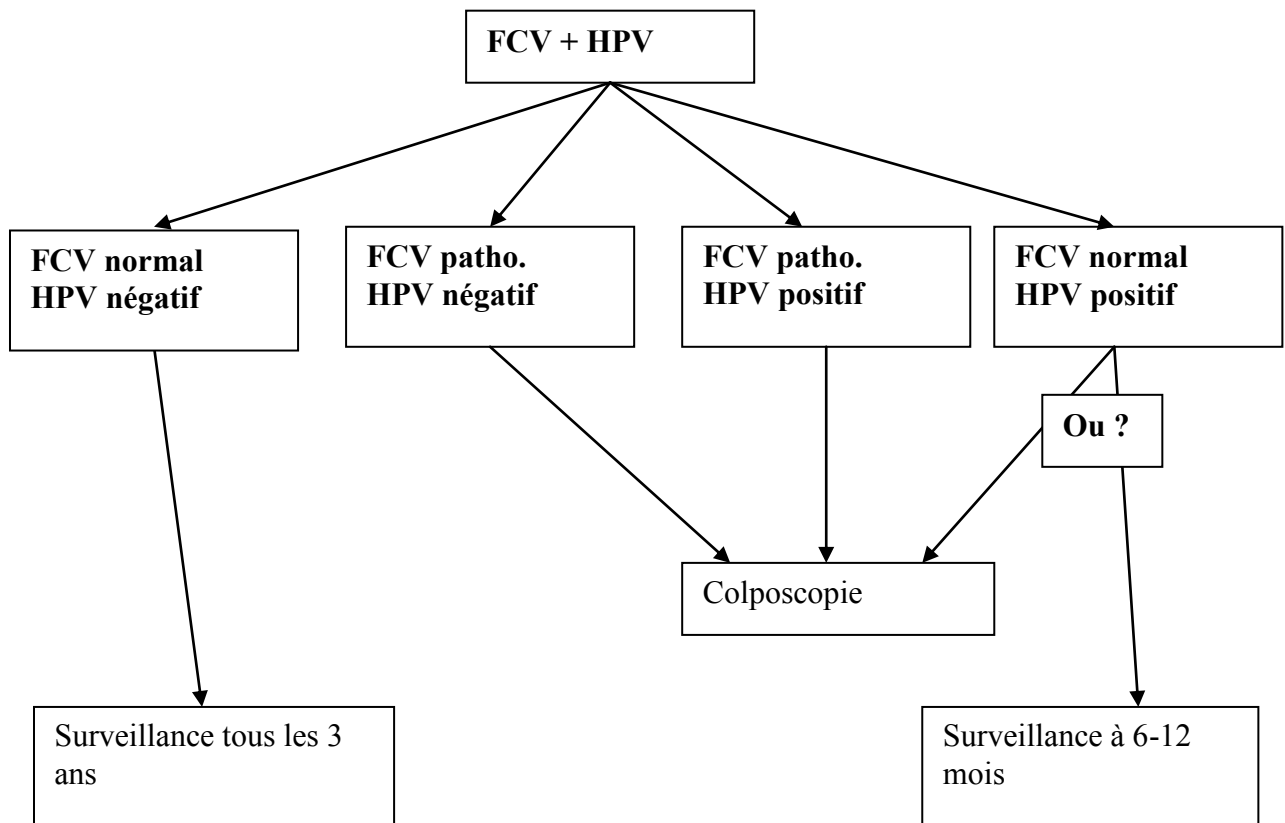
Les moyens de communication

- Quatre lignes analogiques
- Dix postes téléphoniques
- Le site Internet www.cap-sante-plus-44.org
- Un télécopieur

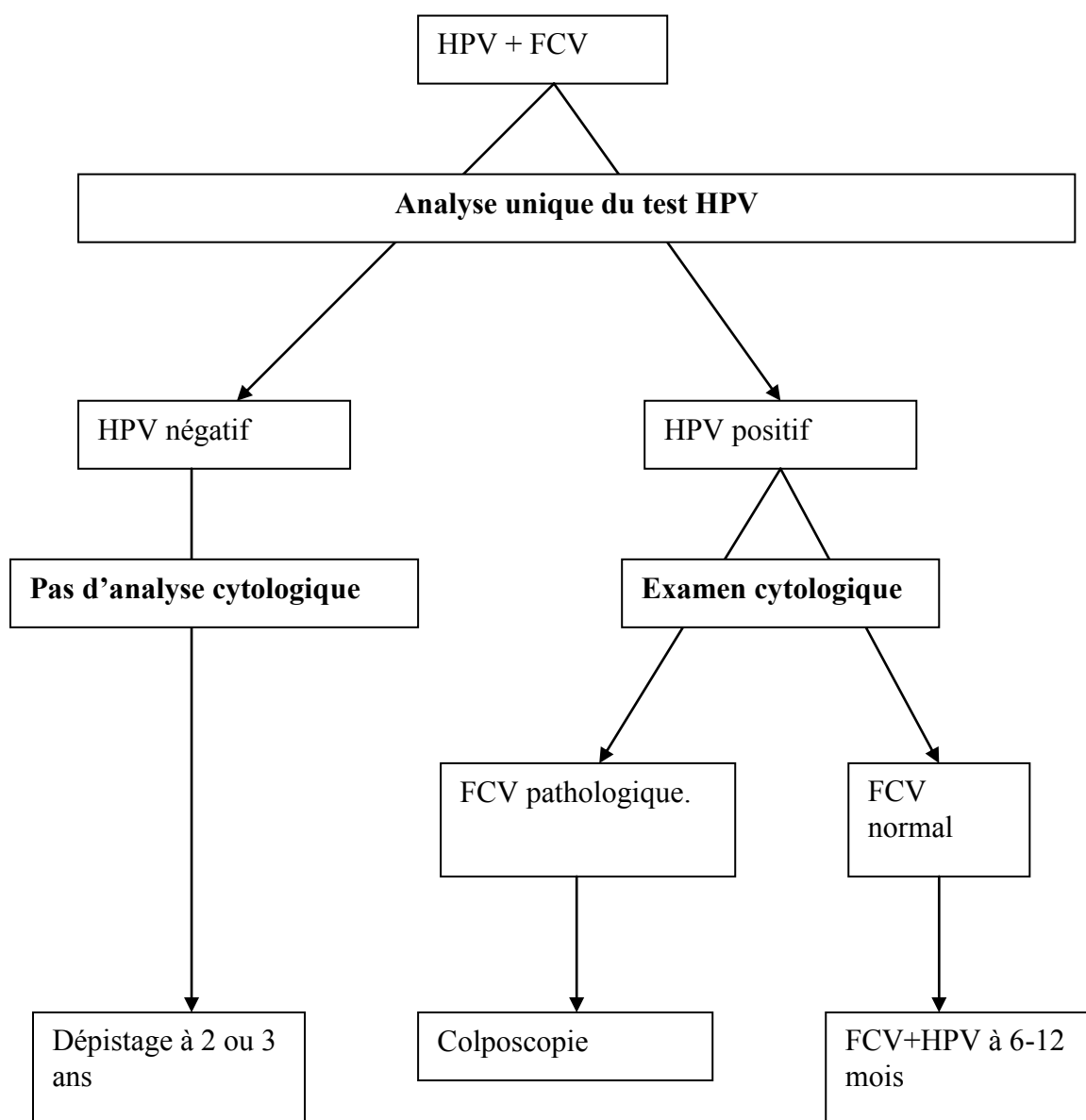
Les moyens d'information

- Site Internet www.e-cancer.fr
- Site Internet www.rendezvousanteplus.net
- Les circulaires de la direction générale de santé
- Les circulaires de la CNAMTS transmises par la CPAM de Nantes
- Les circulaires de l'URCAM des pays de la Loire
- Les tableaux de bord de l'observatoire régional de la santé

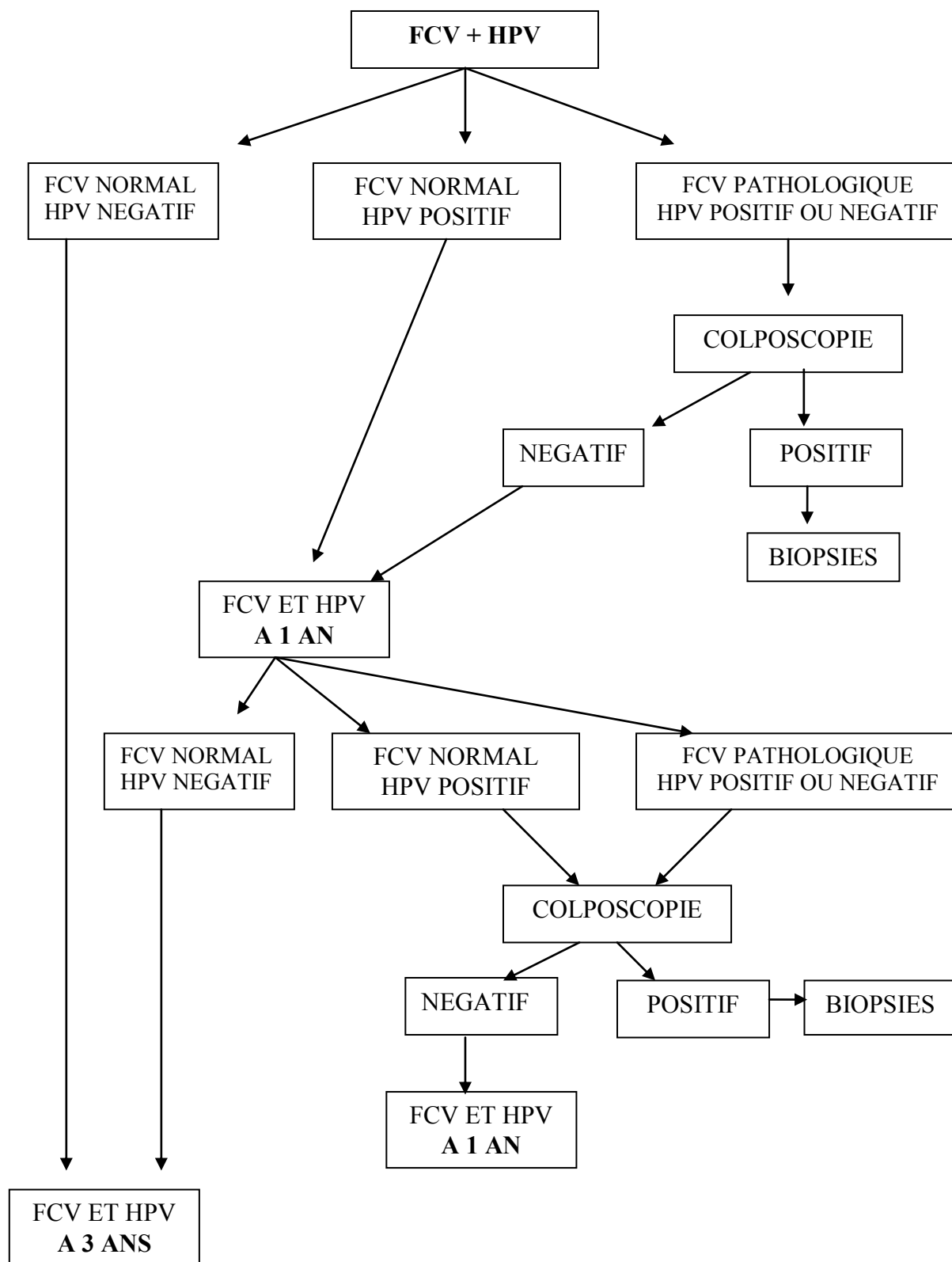
7.2 Annexe 2 : dépistage par association systématique de la virologie et de la cytologie



7.3 Annexe 3 : dépistage par test HPV puis triage par examen cytologique

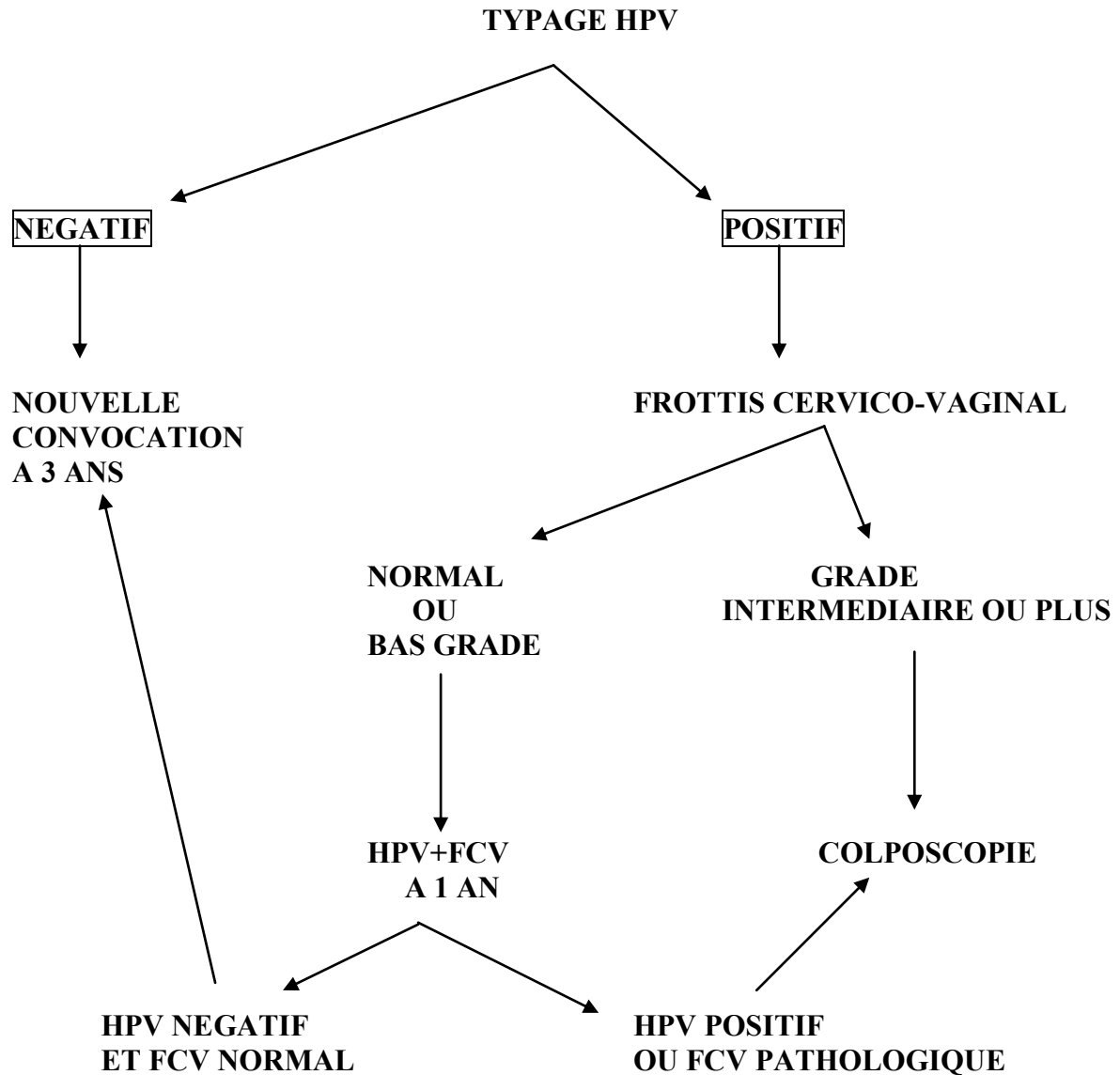


7.4 Annexe 4 : dépistage avant 30 ans

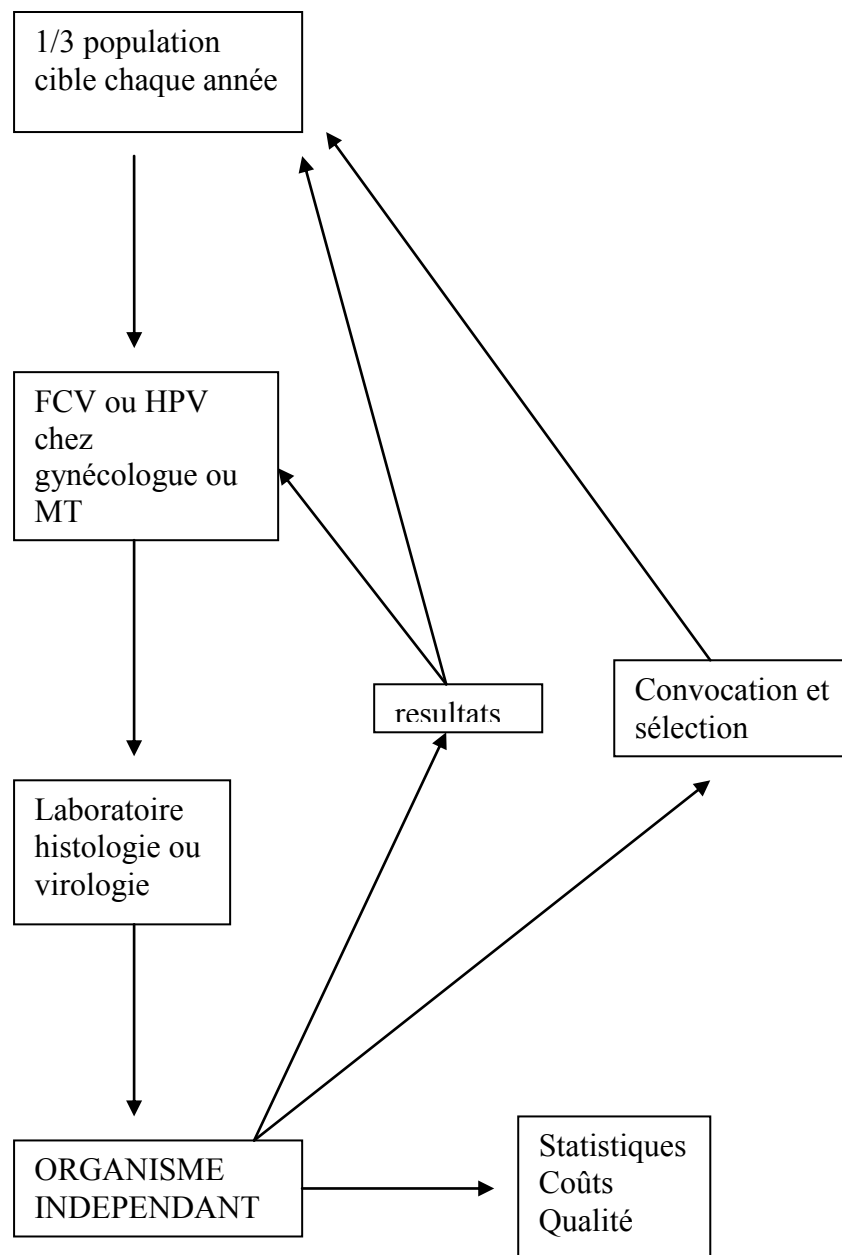


NB : le terme « frottis pathologiques » correspond à des lésions intra épithéliales de bas grade ou plus.

7.5 Annexe 5 : dépistage du cancer du col utérin après 30 ans



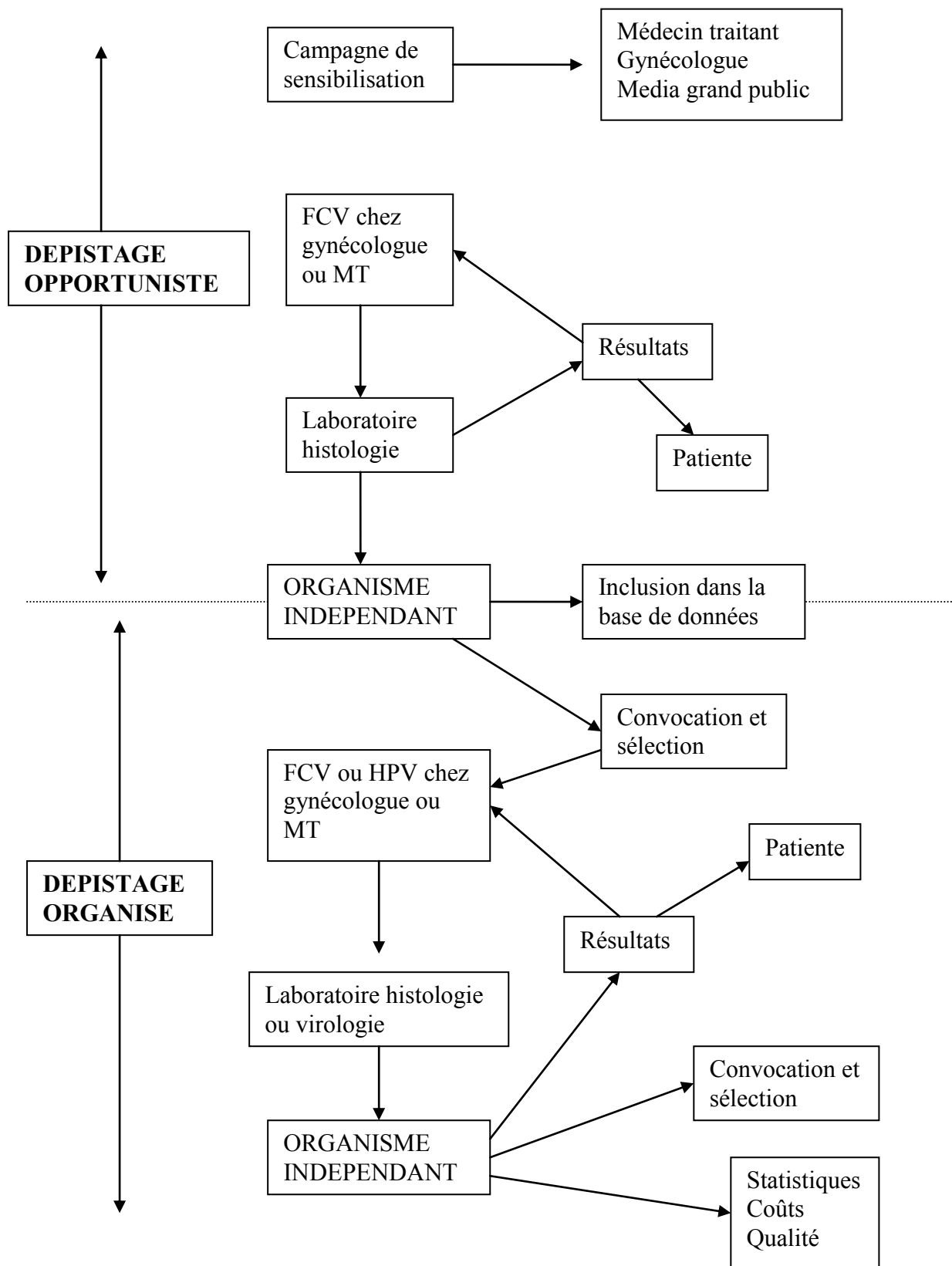
7.6 Annexe 6 : convocation systématique



NB :

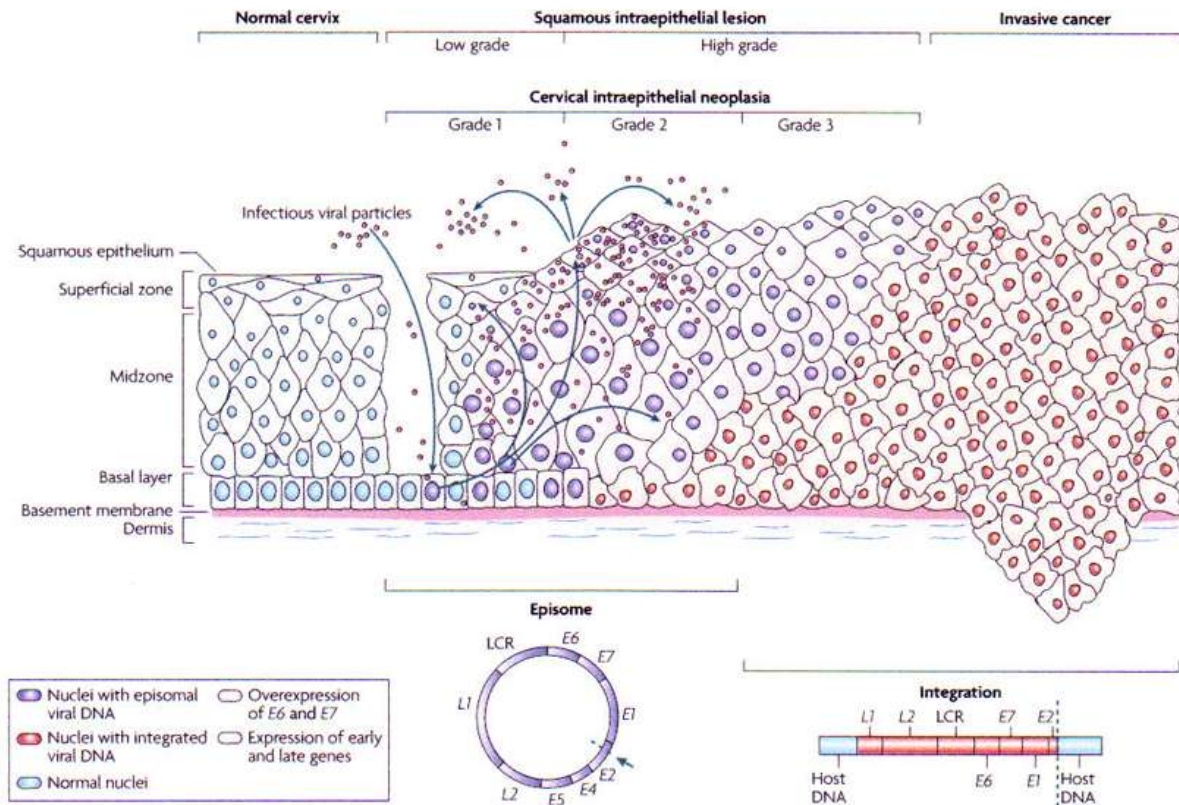
- Population cible calculée à partir de bases de données exhaustives
- Sélection des patientes : retrait des bases de données si hystérectomie totale
- Convocation systématique tous les 3 ans par l'organisme indépendant ne tenant pas compte des dépistages opportunistes

7.7 Annexe 7 : convocation progressive



8 Iconographie :

8.1 Iconographie1 : histoire naturelle de l'infection à HPV jusqu'au cancer du col utérin



9 Bibliographie

1. Parkin D, Whelan S, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999;80:827-41.
2. Exbrayat C. Col de l'utérus. In : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Saint Maurice. INVS 2003:107-12.
3. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:23-4.
4. Parkin D, Whelan S, Ferlay J. cancer incidence in five continents. International Agency for Research on cancer, Scientific Publications number 143 Lyon: IARC. 1997;7(143).
5. Sasco A. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus. *Encycl Med Chir (éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Gynécologie*. 2002;605-A-10:5p.
6. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J. Cervix uteri. In: Survival of cancer patients in Europe: the Eurocare study. Lyon. International Agency for Research on cancer. 1995;132:266-78.
7. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National cancer institute workshop. *JAMA*. 1989;262:931-4.
8. Bosch F, Lorincz A, Munoz N, Meijer C, Shah K. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-65.
9. Schiffman M, Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 2003;31:14-9.
10. Ostor A. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12:186-92.
11. Schlecht N, Platt R, Duarte-Franco E, Costa M, Sobrinho J, Prado M, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1336-43.
12. Gustafsson L, Adami H. Natural history of cervical neoplasia: a consistent results obtained by an identification technique. *Br J Cancer*. 1989;62(2):333-5.
13. Monsonego J. cervical cancer prevention: the impact of HPV vaccination. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006;34:189-201.
14. Woodman C. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal study. *Lancet* 2001;357:1831-6.
15. Bosch F, Manos M, Munoz N. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer :a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study group. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:796-802.
16. Walboomers J, Jacobs M, Manos M, . Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12-9.
17. IARC Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. . Humans
18. Wallin K, Wiklund F, T A. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of cervical invasive cancer. *N Engl J Med*. 1999;341:1633-38.
19. Dalstein V, Riethmuller D, Pretet J. Persistence and load of high risk HPV are predictors for development of high grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer*. 2003;106:396-403.
20. Ho G, Bierman R, Beardsley L, Chang C, Burk R. Natural history of cervicovaginal papilloma virus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338:423-28.

21. Evander M, Edlund K, Gustafsson A. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis.* 1995;171:1026-30.
22. Hinchliffe S, Van Velzen D, Korpooral H, Kok P, Boon M. Transience of cervical HPV infection in sexually active young women with normal cervicovaginal cytology. *Br J Cancer.* 1995;72:943-45.
23. Ho G, Burk R, Klein S. Persistent genital human papilloma virus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:1365-71.
24. Nobbenhuis M, JM W, Helmerhorst T, Rozendaal L. Relation of human papilloma virus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999;354:20-5.
25. Boulanger J, Sevestre H, Bauville E. Epidémiologie de l'infection à HPV. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004;32:218-23.
26. Cucherousset J, Bory J, Nazerollas P, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. Interet du typage HPV dans le dépistage primaire du cancer du col. Une expérience sur une série de 10569 femmes. *Gynecol Prat.* 2003;153:16-8.
27. Ludicke F, Stalberg A, Vassilakos P, Major A, Campana A. High and intermediate - risk human papillomavirus infection in sexually active adolescents females. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2001;14(4):171-4.
28. Laczano-Ponce E, Herrero R, Munoz N, Cruz A, Shah K, Alonso P. Epidemiology of HPV infection among mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer.* 2001;91(3):412-20.
29. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Lustritz S, Khune-Heide R, Nindl I. Screening for highgrade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer.* 2000;89:529-34.
30. Sellors J, Mahony J, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S. Prevalence and predictors of human papilloma virus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ.* 2000;163(5):503-8.
31. Petignat P, Faltin D, Goffin F, Billieux M, Stucki D, Sporri S, et al. age-related performance of human papillomavirus testing used as an adjunct to cytology for cervical carcinoma screening in a population with a low incidence of cervical carcinoma. *Cancer Cytopathol* 2005;105:126-32.
32. Womack S, Chirenge Z, Beumonthal P, Gaffikini L, Mac Grath J, Chipato T. Evaluation of a human papillomavirus assay in cervical screening in Zimbabwe. *Br J Obstet Gynecol.* 2000;207(1):33-8.
33. Cox T. Clinical role of HPV testing. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1996;23(4):811-51.
34. Giuliano A, Papenfuss M, Abrahamsen M, Denman C, De Zapien J, Henze J. Human papillomavirus infection at the United States-Mexic border: implications of cervical cancer prevention and control. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(11):1229-36.
35. Mougin C, Humbey O, Gay C, Reithmuller D. Papillomavirus humain: cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. *J Gynecol Obstet Reprod.* 1999;26:13-20.
36. Kjaer S, Chackerian B, Van Der Brule A, Svare E, Paull G, Walboomers J. High risk humanpapilloma virus is sexually transmitted: evidence from a follow up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(2):101-6.
37. Muller P. High risk humanpapilloma virus is sexually transmitted: evidence from a follow up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(2):101-6.
38. Bruckeret G, Fassin D. Epidemiologie. In: Bruckeret Gilles, Fassin Didier. Santé publique Paris: Ellipses. 1989.
39. APCC25. Document protocolaire disponible <http://apcc25.free.fr/dpp>.

40. ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. disponible www.anaes.fr. 2002.
41. Task force. Cervical cancer screening programs. The Walton report. Canadian Medical Association Journal. 1976;114:1003-33.
42. Miller A. Report on a workshop of the UICC project on evaluation of screening for cancer. Int J Cancer. 1990;46:761-9.
43. Fahey M, Irwig L, Macaskill P. Meta analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol. 1995;141(7):680-9.
44. Hakama M. Evaluation of screening programmes for gynaecological cancer. Br J Cancer. 1985;52:669-73.
45. Hakama M, Rasanen-Virtanen U. The effect of a mass screening program on the risk of cervical cancer. Am J Epidemiol. 1976;103:512-7.
46. IARC working group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policy. BMJ. 1986;293:659-64.
47. Lynge E, Madsen M, Engholm G. Effect of organised screening on incidence and mortality of cervical cancer in Denmark. Cancer Research. 1989;49:2157-60.
48. Laara E, Day N, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. Lancet. 1987;1247-9.
49. Nieminen P, Kallio M, Anttila A, Hakama M. Organised vs spontaneous pap-smear screening for cervical cancer: a case-control study. Int J Cancer. 1999;83:55-8.
50. Madlensky L, Goel V, Pozler J, Ashbury F. Assessing the evidence for organised cancer screening programmes. Eur J Cancer. 2003;39:1648-53.
51. Bos A, Van Ballegooijen M, Van Gessel-Dabekaussen A, Habbema J. Organised cervical cancer screening still leads to higher coverage than spontaneous screening in the Netherlands. Eur J Cancer. 1998;34:1598-601.
52. European cervical cancer screening network, Work Group on monitoring and epidemiology. European guideline for quality assurance in cervical cancer screening. 2003. Disponible: <http://www.cancer-network.de/cervical/>.
53. National cancer institute. The revised Bethesda system for reporting cervical vaginal cytologic diagnosis: report of the 1991 Bethesda workshop. J Reprod Med. 1992;37:383-6.
54. Sasieni P. Cervical sampling devices. Br Med J. 1996;313:1275-6.
55. Stoler H, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage study. JAMA. 2001;285:1500-5.
56. Sasieni P, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Coordinating Network for Cervical Screening Working Group. Br J Cancer. 1996 73(8):1001-5.
57. Papillo J, Zarka M, St John T. Evaluation of the thin prep pap test in clinical practice. A seven month, 16314-case experience in northern Vermont. Acta Cytol. 1998;42:203-8.
58. Bernstein S, Sanchez Ramos L, Ndubisi B. liquid-based cervical cytologic smear study and conventional papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. Am J Obstet Gynecol 2001;185:308-17.
59. Cuzick J, Clavel C, Petry K, Meijer C, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int J Cancer. 2006;119:1095-101.
60. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. Lancet. 2003, Dec 6;362:1871-76.

61. Petry K, Menton S, Menton M, Van Loenen-Frosch F, De Carvlho-Gomes H, Holz B, et al. inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer*. 2003;88:1570-7.
62. Ratnam S, Franco E, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000 Sep;9(9):945-51.
63. Clavel C, Masure M, Bory J, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* Jun 15. 2001 84(12):1616-23.
64. Kulasingam S, Hughes J, Kiviat N, Mao C, Weiss N, Kuypers J, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA*. 2002 Oct 9;288(14):1749-57.
65. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer*. 1999 Oct;81(3):554-8.
66. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman M, Bratti M, Wacholder S, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA*. 2000 Jan 283(1):87-93.
67. Coste J, Cochand-Priollet B, De Cremoux P, Le Gales C, Cartier I, Molinie V, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ*. 2003;326:733-7.
68. Kotniemi-Talonen L, Nieminen P, Antilla A, Hakama M. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *Br J Cancer*. 2005;93:862-7.
69. Sankaranarayanan R, Chatterji R, Shastri S, Wesley R, Basu P, Mahe C, et al. Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India. *Int J Cancer*. 2004;112:341-7.
70. Inoue M, Sakaguchi J, Sasagawa T, Tango M. The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. *Int J Cancer*. 2006;116:1007-13.
71. Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Antilla A, Hakama M. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *Br J Cancer*. 2005;93:862-7.
72. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised control trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:547-55.
73. Molnar P, Biringer A, Mac Geer A, Mac Isaac W, Group MSGS. Can pregnant women obtain their own specimens for group B Streptococcus? A comparison of maternal versus physician screening. *J Fam Prac*. 1997;14:403-6.
74. Dzuba I, Diaz E, Allen B, Leonard Y, Laczano-Ponce E, Shah K, et al. The acceptability of self-collected samples for HPV testing vs. the pap test as alternative in cervical cancer screening. *J Women Health*. 2002;11(3):265-75.
75. Anhang R, Nelson J, Telerant R, Chiasson M, Wright T. Acceptability of self-collection of specimens for HPV DNA testing in an urban population. *J Women Health*. 2005;14(8):721-8.
76. Kinney W, Sung H, Kearney K, Miller M, Sawaya G, Hiatt P. Missed opportunities for cervical cancer screening of HMO members developing invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1998;71:428-30.
77. Belinson J, Quiao Y, Pretorius R, Zhang W, Rong S, Huang M, et al. Shanxi province cervical cancer screening study 2: self-sampling for high risk human papillomavirus

compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid-based cervical cytology. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(819-26).

78. Wright T, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA*. 2000;283(1):81-6.

79. Garcia F, Barker B, Santos C, Mendez Brown E, Nuno T, Giuliano A, et al. Cross-sectional study of patient- and physician-collected cervical cytology and human papillomavirus. *Obstet Gynecol*. 2003;102(2):266-72.

80. Gravitt P, Lacey J, Brinton L, Barnes W, Kornegay J, Greenberg M. Evaluation of self-collected cervicovaginal cell samples for human papillomavirus testing by polymerase chain reaction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(2):95-100.

81. Baldwin S, Santos C, Mendez Brown E, Nuno T, Giuliano A, Davis J, et al. Comparison of type-specific human papillomavirus data from self and clinician directed sampling. *Gynecologic Oncologic*. 2005;97:612-7.

82. Lorenzato F, Singer A, Ho L, Santos L, Batista R, Lubambo T. Human papillomavirus detection for cervical cancer prevention with polymerase chain reaction in self-collected samples. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5):962-8.

83. Harper D, Noll W, Belloni D, Cole B. Randomized clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods: self-sampling versus clinician-directed-biologic and women's preferences. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(3):365-73.

84. Hillemanns P, Kimmig R, Huttermann U, Dannecker C, Thaler C. Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet*. 1999;354:1970.

85. Gibson L, Spiegelhalter D, Camilleri-Ferrante C, Day N. Trends in invasive cervical cancer incidence in east Anglia from 1971 to 1993. *J Med Screen*. 1997;4:44-8.

86. Janerich D, Hadjimichael O, Schwartz P, Lowell D, Meigs J, Merino M, et al. The screening histories of women with invasive cervical cancer. *Am J Public Health*. 1995;85:762-3.

87. Mubiayi N, Bogaert E, Boman F, Leblanc E, Vinatier D, Leroy J, et al. Cytological history of 148 women presenting with invasive cervical cancer. *Gynecol Obstet Fertil*. 2002;30:210-7.

88. Shung H, Kearney K, Miller M, Kinney W, Samwaya G, Hiatt P. Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical cancer carcinoma. *Cancer*. 2000;88:2283-9.

89. Ciatto S, Grazzini G, Cecchini S, Iossa A. Screening history of incident cases of invasive carcinoma of the cervix. *Tumori*. 1993;79:311-3.

90. Kenter G, Schoonderwald E, Koelma I, Arentz N, Hermans J, Fleuren G. The cytological screening history of 469 patients with squamous cell carcinoma of the cervix uteri; does interval carcinoma exist? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75:400-3.

91. Linos L, Riza E. Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union. *Eur J Cancer*. 2000;36:2260-5.

92. Patnick J. Cervical cancer screening programme in England. *Eur J Cancer*. 2000;36:2205-8.

93. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland. *Eur J Cancer*. 2000;36:2209-14.

94. Van Ballegooijen M, Hermens R. Cervical cancer screening programme in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 2000;36:2244-46.

95. Schenck U, Von Karsa L. Cervical cancer screening in Germany. *Eur J Cancer*. 2000;36:2221-6.

96. Scheiden R, Knolle U, Wagener C, Wehenkel A, Capesius C. Cervical cancer screening in Luxembourg. *Eur J Cancer*. 2000;36:2240-3.

97. Garnier A, Exbrayat C, Bolla M, Marron J, Winckel P, Billette de Villemeur A. Campagne de dépistage du cancer du col utérin par frottis cervico-vaginaux chez les femmes de 50 à 69 ans en Isère. Résultats de la première vague (janvier 1991-Juin 1993). *Bull Cancer*. 1997;84:791-5.
98. Monnet E, Marquant A, Genin P, Maury F. Suivi des femmes ayant un frottis cervico-vaginal pathologique dans un département français siège d'un programme de prévention des cancers du col de l'utérus. *Rev Epidemiol Sante Publ*. 1998;46(1):69.
99. Fender M, Schaffer P, Dellenbach P. Peut-on et faut-il organiser le dépistage du col de l'utérus en France? A propos des résultats du projet pilote EVE dans le département du Bas-Rhin. *J Gynecol Obstet Reprod*. 1998;27:683-91.
100. Fender M, Schott J, Baldauf J. EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus; organisation, résultats à 7 ans et perspectives. *Press Med*. 2003;32:1545-51.
101. Feyler A, Briollais L, Landau-Ossondo M. Résultats de 7 années de campagne de dépistage du cancer du col de l'utérus en Martinique. *ADELFI, Bordeaux*. 1998:20-4.
102. Briollais L, Feyler A, Ossondo M, Dorival M, Le Mab G, Escarmant P, et al. Dispositifs d'évaluation d'une campagne de dépistage du cancer du col de l'utérus: réflexions à partir de l'expérience martiniquaise. *santé publique*. 2000;12:21-35.
103. Nygard J, Skare G, Thoresen S. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen*. 2002;9:86-91.
104. Advisory committee on cancer prevention. Recommendation on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer*. 2000;36:1473-8.
105. Dillner J. Cervical cancer screening programme in Sweden. *Eur J Cancer*. 2000;36:2255-9.
106. Schaffer P, Sancho-Garnier H, Fender M, Dellenbach P, Carbillet J, Monnet E, et al. Cervical cancer screening in France. *Eur J Cancer*. 2000;36:2215-20.
107. Gautier C, Monnet E, Meslans Y. Campagne de dépistage des cancers du col de l'utérus dans le Doubs: Bilan des 3 premières années du programme pilote. *santé publique*. 2000;12:37-43.
108. Anttila A, Pukkala E, Soderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int J Cancer*. 1999;83:59-65.
109. Bos A, Rebolj M, Habbema J, Van Ballegooijen M. Nonattendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer*. 2006;119:2372-5.
110. Bergeron C, Breugelmans J, Bouée S, Lorans C, Benard S, Remy V. Cervical cancer screening and associated treatment costs in France. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006;34:1036-42.
111. Rousseau A, Bohet P, Merliere J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Evaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus: utilité des données de l'assurance maladie. *BEH*. 2002;19:81-3.
112. Bergeron C, Cartier I, Guldner L, Lassale M, Savignoni A, Asselain B. Lésions précancéreuses et cancer du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical, Ile de France, enquête CRISAP. *BEH*. 2002;2:5-6.
113. Sastre-Garau X, Asselain B, Bergeron C, Cartier I, Souques M. Pathologie précancéreuse et cancéreuse du col de l'utérus. Résultats d'une enquête conduite par le groupe "cancers génitaux" de PETRI, dans la région Ile de France, de mai 1990 à mai 1992, et portant sur 8805 biopsies. *Bull Cancer*. 1996;83:400-6.
114. Meijer C, Helmerhorst T, Rozendaal L, Van Der Linden J, Voorhorst F, Walboomers J. HPV typing and testing in gynaecological pathology: has the time come? *Histopathology*. 1998;33(1):83-6.

115. Cuzick J, Terry G, Ho L, Hollingworth T, Anderson M. Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*. 1994;69(1):167-71.
116. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson P, Magnusson P, Anderson P, Ponten J, et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case control study. *Lancet*. 2000;355(2194-8).
117. Renaud R. Conference de consensus sur le depistage du cancer du col uterin. 32ème congres de la federation des gynecologues et obsteticiens de la langue francaise. Lille 5-6-7-8 septembre 1990. *J Gynecol Obstet Reprod*. 1990;19:1-16.
118. Munoz N, Bosch F, Castellsague X, Diaz M, De Sanjose S, Hammouda D. Against which Human Papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004;111:278-85.
119. Koutsky L, Ault K, Wheeler C, Brown D, Barr E, Alvarez F. Proof of principle study investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002;347:1645-21.
120. Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Ault K, giuliano A, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (type 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double blind placebo-controlled multicentre phase 2 efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:271-8.
121. Harper D, Franco E, wheeler C, Ferris D, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1757-65.
122. Goldie S, Kholi M, Grima D, Weinstein M, Wright J, Bosch F. Projected clinical benefits and cost effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004;90:604-15.
123. Franco E, Cuzick J, Hildesheim A, De Sanjose S. Issues in planning cervical screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*. 2006;24:171-7.
124. Daponte A, Pournaras B, Mademtzis I, Hadjichristodoulou C, Kostopoulou E, Maniatis A, et al. Evaluation of HPV 16 PCR detection in self- compared with clinician-collected samples in women referred for colposcopy. *Gynecol Oncol*. 2006;103:463-6.

NOM : GIBON

PRENOM : EDOUARD

**TITRE DE THESE : COMMENT METTRE EN PLACE UN
DEPISTAGE ORGANISE DU CANCER DU COL UTERIN SUR
LA LOIRE ATLANTIQUE.**

RESUME

Le cancer du col utérin est une pathologie qui peut être dépistée précocement par l'intermédiaire de frottis cervico vaginaux.

Ce dépistage se fait de façon opportuniste sur le département de la Loire Atlantique. Plusieurs pays européens et quelques départements français ont mis en place des dépistages organisés du cancer du col utérin. Cette organisation du cancer du col utérin permet d'obtenir de très bons résultats à court et long terme

La proposition d'organisation de dépistage, faite dans cette thèse, est largement inspirée du système mis en place dans le Bas Rhin. L'inclusion pourrait se faire progressivement en s'appuyant sur les structures de soins déjà existantes sur le département. Les patientes incluses seraient convoquées systématiquement par l'organisme de gestion dans les délais recommandés en fonction des résultats du frottis.

Par ailleurs, la recherche sur l'histoire naturelle du cancer du col utérin a permis de mettre en évidence qu'il s'agissait d'une tumeur viro-induite par le Human Papilloma Virus. A partir de ces données, de nouveaux tests de dépistage basés sur la recherche de ce virus ont été développés. L'analyse de la littérature concernant ce test de dépistage montre qu'il s'agit d'un test plus sensible mais moins spécifique que le traditionnel frottis cervico vaginal. Une adaptation du dépistage en fonction de l'âge pourrait permettre d'obtenir de bons résultats. La proposition faite serait de ne réaliser qu'un frottis cervico vaginal aux patientes de moins de 30 ans et de proposer un test HPV aux patientes de plus de 30 ans, chez qui la prévalence du HPV est moins importante.

L'ensemble de ces dispositions nécessite d'éduquer les patientes et les professionnels de santé à cette nouvelle organisation. En cas de bonne application, elles permettraient de faire chuter, à moyen terme, l'incidence du cancer du col utérin sur la Loire Atlantique.

MOTS CLES

**DEPISTAGE ORGANISE
CANCER DU COL UTERIN
HUMAN PAPILLOMA VIRUS
FROTTIS CERVICO VAGINAL**