

Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus (*)

© Haute Autorité de Santé – Juin 2013



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

LE TEST DE DÉPISTAGE : LE FROTTIS CERVICO-UTÉRIN SUR LAME OU EN MILIEU LIQUIDE ALGORITHME

MINI-SYNTHÈSE

Deux types de frottis cervico-utérin de dépistage sont disponibles en 2012 : la cytologie sur lame et la cytologie en milieu liquide.

Le frottis cervico-utérin de dépistage avec cytologie sur lame

Le prélèvement est fait avec une spatule d'Ayre modifiée et un écouvillon (ou une brosse endocervicale) au niveau de l'orifice cervical et de l'endocol. L'étalement en couche mince uniforme en une fois est fixé immédiatement (fixateur ou à l'air).

- **Exocol** : rotation appuyée de la spatule d'Ayre modifiée.
- **Endocol** : introduction de l'écouvillon (ou de la brosse endocervicale) dans le canal cervical sur 1 à 2 cm (rotation, mouvement de va-et-vient).

Le frottis cervico-utérin de dépistage avec cytologie en milieu liquide

Le prélèvement est fait à l'aide d'une brosse/balai en plastique permettant d'effectuer simultanément un prélèvement cellulaire au niveau de l'exocol, de la jonction endo-exocervicale et de l'endocol.

- Les cellules sont prélevées par un mouvement de rotation de la brosse, sur l'ensemble de l'exocol et de l'endocol.
- Les cellules prélevées au niveau cervical sont mises en suspension dans le liquide de conservation cellulaire en frottant la brosse sur la paroi du flacon.
- L'étalement est réalisé au laboratoire par filtration ou centrifugation et/ou décantation.

La qualité du frottis cervico-utérin de dépistage

- Quelle que soit la technique utilisée, le frottis cervico-utérin de dépistage du cancer du col de l'utérus néces-

site un prélèvement de cellules sur le col utérin **au niveau de la jonction squamo-cylindrique**, le cancer du col naissant entre l'exocol et l'endocol.

- Les conditions de réalisation pour garantir la qualité du prélèvement et l'interprétation des résultats sont spécifiques à la technique utilisée.
- Pour une qualité optimale du frottis cervico-utérin, il faut éviter de faire un toucher vaginal avant le frottis et d'utiliser un lubrifiant, le faire à distance d'un rapport sexuel (48 h) et/ou en dehors des périodes menstruelles et/ou en l'absence de tout traitement local ou d'infection et, si nécessaire, après traitement estrogénique chez la femme ménopausée.
- Le frottis devra être fait à distance d'un rapport sexuel (48 h), en dehors des périodes menstruelles, en l'absence de tout traitement local ou d'infection et, si nécessaire, après traitement estrogénique chez la femme ménopausée.

La performance comparative des deux techniques

En 2010 la HAS a conclu à l'**absence de différence dans la performance comparative sur le dépistage des cancers du col de l'utérus de ces deux techniques** et que les données disponibles ne permettaient pas de privilégier le frottis cervico-utérin de dépistage en milieu liquide en termes de sensibilité et surtout de spécificité par rapport au frottis cervico-utérin de dépistage sur lame.

Il appartient à chaque centre d'examen de santé de choisir le type de frottis cervico-utérin de dépistage (sur lame ou en milieu liquide) qu'il effectuera.

(*) Nous remercions la Haute Autorité de santé de nous avoir autorisés à reproduire cet extrait. L'intégralité du rapport est consultable sur le site www.has-sante.fr rubrique *Évaluation & Recommandation*.

Le compte rendu du frottis cervico-utérin de dépistage doit être systématiquement envoyé à la consultante, qu'il soit normal ou non.

Le frottis cervico-utérin n'est pas qu'un examen diagnostique

Le test cytologique permet d'identifier les femmes ayant un examen cytologique anormal mais la confirmation diagnostique de cancer du col de l'utérus nécessite un examen histologique complémentaire après biopsie.

TECHNIQUE DU FROTTIS CERVICO-UTÉRIN AVEC CYTOLOGIE SUR LAME

Prélèvement

Le prélèvement se fait avec une spatule d'Ayre qui permet de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol. Le bout long de la spatule d'Ayre est introduit dans l'orifice cervical et une rotation à 360 degrés est effectuée, en appuyant suffisamment tout le long du mouvement afin de garder le contact avec le col.

Le prélèvement doit être complété avec un écouvillon ou une brosse endocervicale lorsque la jonction n'est pas visible ou si l'orifice cervical est étroit. Celle-ci doit être introduite dans l'orifice cervical sur 1-2 cm, la partie inférieure de la brosse restant visible. Le prélèvement est fait par un mouvement de rotation ou un mouvement de va-et-vient.

Étalement des cellules prélevées

L'étalement du matériel prélevé par la spatule d'Ayre sur la lame en verre doit être effectué d'un geste uniforme, sans revenir sur l'étalement déjà fait et sans effectuer de mouvements circulaires.

En cas d'utilisation également d'un écouvillon ou d'une brosse endocervicale, il(elle) doit être déroulé(e) sur une seconde lame de verre.

Fixation

La fixation doit être réalisée immédiatement au moyen d'une bombe aérosol de fixateur maintenue à 25 cm de la lame, sauf si le laboratoire de destination préfère un séchage à l'air.

TECHNIQUE DU FROTTIS CERVICO-UTÉRIN AVEC CYTOLOGIE EN MILIEU LIQUIDE

Prélèvement

Le prélèvement est fait à l'aide d'une brosse/balai en plastique spécifique à la technique. La partie centrale des poils de la brosse est introduite dans le canal endocervical en appuyant de façon à permettre aux poils plus courts d'entrer en contact avec la région exocervicale du col de l'utérus. La brosse doit être appuyée sur le col tout en lui imprimant une rotation de 2,5 tours complets.

En cas de col étroit, un deuxième prélèvement est effectué au niveau endocervical avec un écouvillon.

Transfert des cellules prélevées

La brosse est rincée dans le liquide de conservation prévu à cet effet en la pressant plusieurs fois sur les parois du flacon pour forcer les poils de la brosse à se séparer puis agitée dans le liquide pour libérer le matériel résiduel.

Le flacon est ensuite fermé hermétiquement avec le bouchon à vis prévu à cet effet.

Étalement des cellules prélevées

L'anatomopathologiste effectue l'étalement sur lame après un procédé de centrifugation-filtration éliminant les débris cellulaires, les cellules inflammatoires et les hématies.

Le laboratoire qui fait la lecture du frottis doit être équipé pour produire la lamelle correspondante (utilisation de méthodes semi-automatisées de préparation des lames). Le peu de données de bon niveau de preuve disponibles ne permettent pas de recommander la lecture automatisée des lames.

QUALITÉ DE RÉALISATION ET D'INTERPRÉTATION DU FROTTIS CERVICO-UTÉRIN

ALGORITHME

La qualité des frottis cervico-utérins de dépistage est influencée par les facteurs suivants

- Le prélèvement qui dépend du geste technique et du dispositif utilisé.
- L'état du col utérin (fermé, difficilement accessible).
- La préparation des échantillons cytologiques qui dépend du geste technique et du dispositif.
- La différence d'interprétation entre les observateurs.

Quelle que soit la technique utilisée, la présence de cellules endocervicales est un des critères de qualité, mais leur absence (qui doit être signalée dans le compte rendu) ne constitue pas à elle seule un critère de non-interprétabilité. Le clinicien reste le seul juge de la nécessité ou non de répéter le frottis cervico-utérin de dépistage.

Un frottis cervico-utérin est considéré de qualité non satisfaisante si l'un des critères suivants est présent

- Couverture de moins de 10 % de la lame par des cellules malpighiennes.
- Plus de 70 % des cellules épithéliales ne sont pas interprétables parce que masquées par du sang, une inflammation, des superpositions cellulaires, des contaminations ou des artefacts.

Dans ses recommandations publiées en 2010, la HAS a rappelé que

- **Un des indicateurs de la qualité d'interprétation de l'examen cytologique** est, selon le groupe technique national pour le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, la stabilité du pourcentage de frottis cervico-utérins de dépistage anormaux, aux environs de 4 % en France métropolitaine pour la tranche d'âge 25-65 ans.

→ **Le système de Bethesda 2001 est la référence pour formuler le compte rendu cytologique.** Il s'applique quelle que soit la technique du frottis cervico-utérin de dépistage et permet de classer les échantillons cytologiques selon qu'ils permettent ou non une interprétation adéquate et de les codifier avec les codes ADICAP (Association pour le développement de l'informatique en cytologie et anatomo-pathologique).

Consulter l'annexe « Classification cytologique selon le système de Bethesda ».

PERFORMANCE DES DEUX TECHNIQUES DE FROTTIS

Performance du frottis sur lame

Les méta-analyses citées dans le rapport HAS 2010 rapportent une spécificité du frottis cervico-utérin avec cytologie conventionnelle comprise entre 0,62 et 0,77 et une sensibilité comprise entre 0,49 et 0,67 quel que soit le diagnostic cytologique. Les données de la littérature ne permettent pas de quantifier le taux de diagnostics par excès liés au dépistage.

Performance du frottis en milieu liquide

La cytologie en milieu liquide permet une meilleure collecte des cellules et une préparation plus uniforme des lames, réduisant le nombre de frottis cervico-utérins de dépistage ininterprétables.

Performance comparative des deux types de frottis

La comparaison de la performance des deux types de frottis a été évaluée par la HAS en 2010 sur la base des données suivantes :

- celles de l'*US Preventive Services Task Force* (USPSTF) et du *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) qui concluaient en 2003 à l'absence de preuves suffisantes pour recommander le frottis cervico-utérin en phase liquide en remplacement du frottis conventionnel ;
- celles de l'essai hollandais NETHCON (*Netherlands ThinPrep Versus Conventional Cytology*) publié en 2009 qui incluait 89 784 femmes et qui ne montrait aucune différence entre les deux techniques de frottis dans la détection des cancers du col de l'utérus (CIN1, CIN2+, CIN3+).

LE COMPTE RENDU DU FROTTIS CERVICO-UTÉRIN DE DÉPISTAGE

La première partie du compte rendu témoigne du caractère interprétable du frottis

La formulation « frottis satisfaisant pour évaluation » ou « frottis non satisfaisant pour évaluation » doit être notifiée.

Concernant les frottis satisfaisants pour évaluation, la présence ou l'absence de cellules de la zone de transfor-

mation associée ou non à celle de cellules de l'endocol doit être notée dans le compte rendu.

La représentativité des cellules de la zone de jonction (zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical) est jugée satisfaisante si le frottis comporte au moins 10 cellules endocervicales cylindriques ou métaplasiques.

Concernant les frottis non satisfaisants pour évaluation la raison doit être précisée

Dans certaines conditions une lecture fiable des frottis est rendue impossible pour les raisons suivantes :

- prélèvement trop pauvre en cellules : moins de 8 000 à 12 000 cellules analysables (frottis sur lame) ou moins de 5 000 cellules analysables (frottis en phase liquide), en précisant la raison (exemple : sang) ;
- couverture de moins de 10 % de la lame par des cellules malpighiennes ;
- plus de 70 % des cellules épithéliales ne sont pas interprétables parce que masquées par du sang, une inflammation, des superpositions cellulaires, des contaminations ou des artefacts ;
- altération cellulaire par un défaut de fixation ;
- prélèvement n'ayant pu être examiné (exemple : lames cassées).

La deuxième partie rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes et/ou glandulaires

L'étude cytologique permet de classer le frottis dans une/des catégories suivantes : « négatif pour une lésion intra-épithéliale », « anomalies des cellules intra-épithéliales », « autre ».

Frottis normal ou négatif pour une lésion intra-épithéliale

Un frottis normal est un frottis correctement prélevé, bien fixé, suffisamment cellulaire et dont le fond ne gêne pas l'interprétation (un fond hémorragique ou inflammatoire peut masquer les cellules épithéliales). Par définition, il ne comporte pas de cellules atypiques, son aspect cytologique est en concordance avec le contexte clinique (âge de la consultante, contexte hormonal), il comporte des cellules de la jonction squamo-cylindrique, point de départ de la plupart des néoplasies malpighiennes.

Frottis avec anomalies des cellules intra-épithéliales malpighiennes

- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité.
- Anomalies des cellules malpighiennes (type d'anomalie).
- Carcinome malpighien.

Frottis avec anomalies des cellules intra-épithéliales glandulaires

- Anomalies des cellules glandulaires.
- Atypies des cellules glandulaires (type d'anomalie).
- Adénocarcinome.

Pour décrire les lésions la terminologie Bethesda 2001 est la classification de référence utilisée.

Consulter l'annexe « Classification cytologique selon le système de Bethesda ».

La troisième partie comporte des recommandations et des précisions

Consulter les annexes « Prise en charge des femmes ayant une lésion précancéreuse du col de l'utérus » et « Prise en charge des femmes ayant une lésion cancéreuse du col de l'utérus ».

L'EXAMEN DE CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE APRÈS UN FROTTIS CERVICO-UTÉRIN DE DÉPISTAGE ANORMAL

Un frottis cervico-utérin est considéré comme anormal si l'examen anatomo-cyto-pathologique montre

→ Pour les lésions malpighiennes une anomalie de sévérité supérieure ou égale à ASC-US (*Atypical Squamous*

Cells of Undetermined Significance) ou atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée.

→ Pour les lésions glandulaires une anomalie de sévérité supérieure ou égale à AGC (*Atypical Glandular Cells*) ou atypies des cellules glandulaires.

La confirmation diagnostique de cancer du col de l'utérus se fait après analyse

→ D'échantillons de biopsies cervicales centrées sur les zones lésionnelles et effectuées sous guidage colposcopique (notamment en cas de lésions douteuses, de petite taille ou de frottis cervico-utérin anormal).

→ D'une pièce de conisation, notamment lorsque la biopsie sous colposcopie n'est pas réalisable (zone de jonction non visualisable).

Le stade d'extension du cancer du col de l'utérus est défini selon la classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (Figo).

Consulter l'annexe « Stadification du cancer invasif du col de l'utérus selon le système Figo ».