



DÉCEMBRE 2016

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE FEMME AYANT UNE CYTOLOGIE CERVICO-UTÉRINE ANORMALE

/ Critères de qualité des tests réalisés

e-cancer.fr



TABLE DES MATIÈRES

1. FROTTIS CERVICO-UTÉRIN	5
1.1 VOCABULAIRE.....	5
1.2 MILIEU DE PRÉLÈVEMENT.....	5
2. CYTOLOGIE CERVICO-UTÉRINE.....	5
2.1 LA TERMINOLOGIE DE BETHESDA.....	5
2.2 PROPOSITION D'ÉLÉMENTS À PRÉSENTER DANS UN COMPTE-RENDU DE CYTOLOGIE CERVICO-UTÉRINE.....	6
2.3 EN CAS DE CYTOLOGIE SUR PRÉLÈVEMENT EN MILIEU LIQUIDE	7
3. TEST HPV.....	7
3.1 UTILISATION DU TEST HPV.....	8
3.2 CRITÈRES DE CHOIX DES TROUSSES POUR LE TEST HPV	8
3.3 CONDITIONS DE RÉALISATION DES TESTS	8
3.4 CONDITIONS DE PRÉLÈVEMENT ET CONDITIONS PRÉ-ANALYTIQUES.....	8
3.5 COMPTE-RENDU D'ANALYSE	9
4. COLPOSCOPIE.....	9
5. LÉSIONS HISTOLOGIQUES PRÉCANCÉREUSES DU COL DE L'UTÉRUS.....	10
6. TABLEAUX	11

ABRÉVIATIONS

ACP : anatomie et cytologie pathologiques

ADN : acide désoxyribonucléique

AFAQAP : Association française d'assurance de qualité en anatomie et cytologie pathologiques

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARN : acide ribonucléique

CIN : Cervical intraepithelial neoplasia

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

EFC : European Federation of Colposcopy

EFCS : The European Federation of Cytology Societies (Sociétés européennes de cytologie réunies en fédération)

FDA : US Food and Drug Administration

FNCGM : Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale

HAS : Haute autorité de santé

HPV : human papillomavirus

IARC/CIRC : International Agency for Research on Cancer / Centre international de recherche sur le cancer

INCa : Institut national du cancer

RBPACP : règles de bonne pratique en anatomie et cytologie pathologiques

SFCC : Société française de cytologie clinique

SFCPCV : Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale

SFG : Société française de gynécologie

Test HC2® : test Hybrid Capture 2

ZT1 : zone de transformation de type 1 (ligne de jonction totalement vue)

ZT2 : zone de transformation de type 2 (ligne de jonction vue mais endocervicale)

ZT3 : zone de transformation de type 3 (ligne de jonction non vue en totalité dans l'endocol)

1. Frottis cervico-utérin

1.1 Vocabulaire

Le frottis désigne l'acte de prélèvement à partir duquel 3 examens différents peuvent être réalisés (examen cytologique, test HPV, double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67), alors qu'il est parfois utilisé par abus de langage comme synonyme de la cytologie. Dans l'ensemble du document, le terme « frottis » ne sera donc utilisé que pour désigner le prélèvement.

Par ailleurs, il est rappelé que la réalisation d'un frottis est recommandée entre 25 et 65 ans¹.

1.2 Milieu de prélèvement

Le frottis cervico-utérin peut être réalisé par étalement sur lame ou en milieu liquide. Cependant les différents examens réalisés à partir d'un frottis peuvent nécessiter un milieu particulier :

- la cytologie cervico-utérine peut être réalisée à partir d'un étalement sur lame ou en milieu liquide ;
- le test HPV, lorsqu'il est réalisé à partir d'un frottis, implique que le frottis ait été prélevé en milieu liquide validé. Si le frottis initial a été réalisé sur lame, le test HPV peut être pratiqué à l'aide d'un second prélèvement en milieu dédié, par exemple dans un laboratoire de biologie médicale ;
- les techniques immunocytochimiques (ICC) (double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67) ne peuvent être réalisées que sur milieux liquides. Il est alors nécessaire de suivre strictement les conditions du pré-analytique établies par le fabricant des anticorps concernés.

La plus grande variété d'examens réalisables à partir d'un frottis sur milieu liquide rend l'utilisation de cette technique préférable à celle des frottis sur lame, dès lors qu'ils permettent d'éviter une deuxième convocation de la patiente lorsqu'un test de triage secondaire, HPV ou immunocytochimie, s'avère nécessaire. Les milieux liquides sont validés pour les techniques de biologie moléculaire lorsque la validation est faite par des instances indépendantes type FDA aux États-Unis ou ANSM pour la France.

2. Cytologie cervico-utérine

2.1 La terminologie de Bethesda

Lors des recommandations de l'ANAES de 2002 sur la conduite à tenir devant un frottis cervico-utérin anormal, la terminologie de Bethesda 2001 était préconisée. La terminologie de Bethesda 2014² a modifié l'âge à partir duquel la présence de cellules endométriales doit s'accompagner d'une biopsie de l'endomètre (45 ans au lieu de 40 ans). Cette terminologie est recommandée par la SFCC (Société Française de Cytologie Clinique) à l'instar de l'ensemble des Sociétés Européennes de Cytologie réunies en Fédération (EFCS).

¹ Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France – fiche de synthèse, HAS, 2010 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/fiche_de_synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf

² Nayar R, Wilbur DC, eds. The Bethesda System for Reporting Cervical cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Springer ; 2015.

2.2 Proposition d'éléments à présenter dans un compte-rendu de cytologie cervico-utérine

En se basant sur cette terminologie de Bethesda actualisée et sur les règles de bonne pratique en anatomie et cytologie pathologiques (RBPACP) publiées par l'AFAQAP, le groupe considère que le compte rendu de cytologie cervico-utérine devrait comprendre les éléments suivants :

Identification de la patiente

Nom de famille (de naissance ou d'adoption)

Prénom

Nom d'usage (par ex nom d'épouse)

Nom de jeune fille

Date de naissance et/ou âge

Sexe

Identifiant national de santé (INS) du patient s'il existe

Identifiant permanent du patient (IPP) attribué par l'établissement autorisé où a été effectué le prélèvement

Code postal de la résidence

Identifiant du médecin demandeur

Nom du préleveur

Date de prélèvement

Nom de la structure ACP

Identifiant du médecin pathologiste

N° du compte rendu

Nom du signataire du compte rendu

Date de validation du compte rendu

Renseignements cliniques

La description technique

Milieu liquide (préciser le nom du fabricant)

Lecture pré-automatisée

Étalements (préciser le nombre de lames)

Coloration (préciser le type)

La conclusion diagnostique

Qualité du prélèvement

Satisfaisant pour l'évaluation

Non satisfaisant pour l'évaluation (préciser la raison)

Catégories

*Négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne**

Autre : présence de cellules endométriales chez une femme ≥ 45 ans

Anomalies des cellules épithéliales (à préciser)

Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US)

Cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'éliminer une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H)
Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL)
Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL)
Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade avec des aspects faisant suspecter une invasion
Carcinome épidermoïde
Cellules cylindriques (glandulaires/endocervicales/endométriales) atypiques sans autre précision (AGC)
Cellules cylindriques (glandulaires/endocervicales) atypiques en faveur d'une néoplasie
Adénocarcinome *in situ* de l'endocol
Adénocarcinome (préciser endocol/endomètre/extra-utérin/autre sans autre précision)
Autres tumeurs malignes

Données optionnelles

Descriptif cytologique des :

Cellules malpighiennes (basales, parabasales, intermédiaires, superficielles)

Cellules endocervicales

Cellules endométriales

Recommandations

La terminologie de Bethesda inclut des recommandations sur le traitement des patientes et/ou le suivi. Ces recommandations doivent être fondées sur des données scientifiques validées ou des recommandations émanant de sociétés savantes.

***Note**

La présence ou non de cellules cylindriques/endocervicales doit obligatoirement être mentionnée dans le compte rendu.

2.3 En cas de cytologie sur prélèvement en milieu liquide

Si un test HPV ou une étude immunocytochimique (double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67) sont effectués, leur résultat doit faire partie intégrante du compte rendu final ou complémentaire.

Certains milieux liquides validés offrent la possibilité d'une lecture automatisée avec repérage des cellules selon un algorithme défini par le fabricant équivalent à un « pré-screening ». Cette technique nécessite le strict respect des règles édictées par le fabricant et en particulier l'utilisation de colorants captifs.

3. Test HPV

Le « test HPV » désigne la détection des acides nucléiques des génotypes de papillomavirus humains (HPV) à haut risque. Sa réalisation a pour objectif d'identifier les infections cliniquement pertinentes, c'est à dire associées au risque d'avoir ou de développer une lésion cervicale précancéreuse ou cancéreuse, et non les infections à HPV en elles-mêmes³.

³ Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus – Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS), HAS, Juin 2013.

3.1 Utilisation du test HPV

Le test HPV a fait la preuve de son intérêt dans le dépistage et la conduite diagnostique des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus^{4,5} et doit être utilisé selon les recommandations en vigueur^{6,7}.

3.2 Critères de choix des trousse pour le test HPV

Le choix se portera sur une trousse permettant de détecter les ADN/ARN des HPV à haut risque dont le spectre minimal comprendra les 12 génotypes d'HPV à haut risque classés dans le groupe 1 par l'IARC (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). L'HPV classé dans le groupe 2A est également considéré à haut risque (HPV68). Il est à noter que l'HPV66, qui avait été classé dans le groupe 1 dans la monographie IARC n°90, a été reclassé dans le groupe 2B dans la monographie n°100B et ne devrait plus être considéré HPV à haut risque.

Seules les trousse dont les performances cliniques pour les indications de dépistage et de diagnostic des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ont été validées et pour lesquelles il existe des preuves de fiabilité et de reproductibilité doivent être utilisées dans la stratégie thérapeutique.

3.3 Conditions de réalisation des tests

Il est essentiel que l'ensemble du processus de détection des HPV respecte un système de management et d'amélioration continue de la qualité, afin de garantir la qualité et la fiabilité des résultats.

Les tests HPV doivent être effectués dans des structures de biologie médicale accréditées ou en cours d'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189, ou dans des structures d'anatomie et cytologie pathologiques dans les mêmes conditions que celles des laboratoires de biologie médicale⁸.

3.4 Conditions de prélèvement et conditions pré-analytiques

Le choix du dispositif de prélèvement se fera en concertation avec les anatomopathologistes effectuant l'examen cytologique. Le dispositif de prélèvement pourra se porter préférentiellement sur un dispositif de frottis en milieu liquide qui permet de réaliser l'examen cytologique et le test HPV sur le même prélèvement sans re-convoquer la patiente.

Les conditions pré-analytiques de réalisation des tests HPV à partir de frottis cervico-utérins (y compris le motif de prescription, la traçabilité et le contrôle de la cellularité) sont détaillées dans un rapport d'évaluation technologique publié par la Haute Autorité de Santé (HAS) en octobre 2013⁹.

⁴ Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F88-99.

⁵ European guidelines for quality assurance in cervical cancer primary screening. European Union, 2015.

⁶ Conditions pré-analytiques de réalisation de la recherche du génome (ADN) des Papillomavirus Humains (HPV) oncogènes à partir de frottis cervico-utérins – Rapport d'évaluation technologique, HAS, octobre 2013

⁷ État des lieux et recommandations de la HAS pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France (juillet 2010), rapport disponible à l'adresse suivante : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-depistage-par-frottis-cervico-uterin>

⁸

https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=4EA0D782A9D7F27FB1AF946EEE03F651.tpdila22v_1?cidTexte=JORFTEX T000021049679&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000021049475

⁹ Conditions pré-analytiques de réalisation de la recherche du génome (ADN) des Papillomavirus Humains (HPV) oncogènes à partir de frottis cervico-utérins – Rapport d'évaluation technologique, HAS, octobre 2013.

3.5 Compte-rendu d'analyse

Quelle que soit la technique de détection utilisée et le format (détection en pool, détection avec génotypage partiel ou détection avec génotypage complet), les experts du groupe de travail préconisent, en accord avec les recommandations de la HAS, que la technique soit précisée dans le compte rendu et que celui-ci fasse clairement apparaître le résultat concernant les HPV à haut risque (« absence ou présence d'HPV à haut risque »). Il est à noter que la précision des génotypes identifiés n'est pas indispensable car la stratégie thérapeutique sera la même quel(s) que soi(en)t le(s) génotype(s) d'HPV à haut risque identifié(s).

4. Colposcopie

La colposcopie est la pierre angulaire de la stratégie de diagnostic et de traitement des précurseurs du cancer du col après un (ou des) test(s) de dépistage. Il importe donc que des critères de qualité minimums soient respectés afin d'améliorer la qualité de la prévention du cancer du col^{10,11,12,13}. En outre les conséquences de traitements inadaptés sur les cols de femmes souvent jeunes peuvent compromettre leur avenir obstétrical.

La colposcopie consiste à examiner notamment le col et le vagin. Elle doit préciser le siège, l'aspect des lésions visualisées et le niveau de la ligne de jonction pavimento-cylindrique (en déterminant les jonctions totalement vues (ZT1), les jonctions vues mais endocervicales (ZT2) et les jonctions non vues en totalité dans l'endocol (ZT3)).

Depuis plus de 10 ans, de nombreux pays européens ont mis en place une procédure de contrôle de qualité en pathologie cervicale ; plus récemment sous l'impulsion de l'EFC (European Federation of Colposcopy), des critères consensuels de qualité de l'examen colposcopique et du traitement ont été définis afin de tenter de proposer des critères de qualité minimums communs à chacun des pays membres^{14,15}.

En France, une charte de qualité en colposcopie est proposée par une commission issue de plusieurs sociétés savantes: la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV), le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM) et la Société française de gynécologie (SFG).

Cette charte est basée notamment sur des critères de formation initiale, de formation continue et de pratique régulière de la colposcopie et des traitements colposcopiques (respectant des seuils d'activité personnels minimums) et utilisés conformément aux indications, elle est consultable sur les différents sites internet de ces sociétés savantes¹⁶ (www.sfpcv.org).

¹⁰ Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. *Obstet Gynecol.* 1998 Apr;91(4):626-31.

¹¹ Validity of colposcopy in the diagnosis of early cervical neoplasia - a review. Olaniyan OB. *Afr J Reprod Health.* 2002 Dec;6(3):59-69.

¹² État des lieux du dépistage du cancer du col en France. Rapport de l'INCA 2007.

¹³ État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Synthèse et Recommandations. HAS Juillet 2010

¹⁴ European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, Second Edition. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2008.

¹⁵ Colposcopy, quality assurance: European federation of colposcopy : <http://efcolposcopy.eu/minimum-standards-for-colposcopy-training/>

¹⁶ http://www.societe-colposcopie.com/sites/default/files/charte_qualite_patho_col_2011.pdf

5. Lésions histologiques précancéreuses du col de l'utérus

La terminologie préconisée est celle actualisée en 2014 par l'Organisation Mondiale de la Santé pour les lésions (précancéreuses et cancéreuses) du col de l'utérus¹⁷. Concernant les lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales, cette terminologie ne distingue plus que les lésions de bas grade (anciennement CIN 1) et les lésions de haut grade (regroupant les anciennes lésions CIN 2 et CIN 3). La terminologie pour les lésions précancéreuses est présentée ci-dessous :

Tumeurs épithéliales

Lésions malpighiennes intra-épithéliales

Lésion malpighienne intra-épithéliales de bas grade

Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

Lésions glandulaires

Adénocarcinomes *in situ*

¹⁷ Stoler M, Bergeron C, Colgan T, Ferenczy A, Herrington C, Kim K, Loening T, Schneider A, Sherman M, Wilbur D, Wright T. Squamous cell tumours and precursors. WHO Classification of tumours of the uterine cervix pp172-181, IARC 2014

6. Tableaux

Classification des géotypes HPV (IARC Monograph 100B, 2012)¹⁸ :

Agent	Groupe*	Volume Monographie IARC	Année	Informations complémentaires
Papillomavirus humains de types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	1	64, 90, 100B	2012	NB: les types HPV qui ont été classés comme cancérogènes pour l'homme peuvent avoir des degrés de risque différents pour le cancer du col de l'utérus
Papillomavirus humains de type 68	2A	100B	2012	
Papillomavirus humains de types 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	2B	100B	2012	
Papillomavirus humains de types 30, 34, 69, 85, 97	2B	100B	2012	NB: classés par analogie phylogénétique avec les types HPV du genre alpha classés dans le groupe 1
Papillomavirus humains de types 5 and 8 (chez les patients avec épidermodysplasie verruciforme)	2B	100B	2012	
Papillomavirus humains de types 6 et 11	3	90, 100B	2012	
Papillomavirus humains du genre beta (à l'exception des types 5 et 8) et du genre gamma	3	90, 100B	2012	

* définition des différents groupes en termes de risque cancérogène : groupe 1, cancérogène pour l'homme ; groupe 2A, probablement cancérogène pour l'homme ; groupe 2B, peut-être cancérogène pour l'homme ; groupe 3, inclassable quant à la cancérogénicité pour l'homme ; groupe 4, probablement pas cancérogène pour l'homme.

¹⁸ Adapté d'après http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php (mise à jour du 22/02/2016)

Principales trousse de détection et de géotypage des HPV (mai 2016)

TROUSSES DE DETECTION				
Trousses	Matériel viral détecté	HPV géotypés	HPV HR détectés	HPV pHR détectés
Aptima® HPV	ARN		16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	66*
Cervista® HPV HR	ADN		16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	66*
Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA (HC2)®	ADN		16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	
TROUSSES DE DETECTION ET DE GENOTYPAGE PARTIEL				
Trousses	Matériel viral détecté	HPV géotypés	HPV HR détectés	HPV pHR détectés
Real Time HR HPV	ADN	16 et 18	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	66*
Cobas® 4800	ADN	16 et 18	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	66*
Xpert® HPV	ADN	16 et 18/45	31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 68	66*
BD Onclarity™ HPV	ADN	16, 18, 31, 45, 51 et 52	Détection par sous-groupes : 33/58, 56/59/66 et 35/39/68	66*

HPV HR : HPV à haut risque ; HPV pHR : HPV possiblement à haut risque ; HPV BR : HPV à bas risque

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

COL UTÉRIN ► Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale

► CRITÈRES DE QUALITÉ DES TESTS RÉALISÉS

TROUSSES DE DETECTION ET DE GENOTYPAGE				
Trousses	Matériel viral détecté	HPV HR géotypés	HPV pHR géotypés	HPV BR géotypés
Clart® HPV2	ADN	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	26, 53, 66*, 67, 69, 70, 73, 82, 85	6, 11, 32, 40, 42, 44, 54, 55, 61, 62, 64, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 87, 89, 91
Clart® HPV4	ADN	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	26, 53, 66*, 70, 73, 82, 85	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84, 89
INNO-LiPA®	ADN	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	26, 53, 66*, 70, 73, 82	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 67, 81, 83, 89
Linear Array®	ADN	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	26, 53, 66*, 69, 73, 82	6, 11, 40, 42, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 70, 71, 72, 81, 83, 84, IS39, CP6108
NucliSENS EasyQ®	ARN	16, 18, 31, 33, 45		
Anyplex™ II HPV28	ADN	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	26, 53, 66*, 69, 70, 73, 82	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61
PapilloCheck®	ADN	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	53, 66*, 70, 73, 82	6, 11, 40, 42, 43, 44/55

HPV HR : HPV à haut risque ; HPV pHR : HPV possiblement à haut risque ; HPV BR : HPV à bas risque

* L'HPV66, qui avait été classé comme cancérigène (groupe 1) dans la monographie IARC n°90, a été reclassé comme peut-être cancérigène (groupe 2B) dans la monographie n°100B et ne devrait plus être considéré comme HPV à haut risque.

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

COL UTÉRIN ► Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale

► CRITÈRES DE QUALITÉ DES TESTS RÉALISÉS



Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

RECOCUCRIT2016

