



**CONDUITE À TENIR DEVANT UNE
PATIENTE AYANT UN FROTTIS
CERVICO-UTÉRIN ANORMAL**

-

ACTUALISATION 2002

SERVICE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

SERVICE ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Ces recommandations ont été élaborées à la demande de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Elles actualisent et remplacent les recommandations pour la pratique clinique « Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus » finalisées en septembre 1998 sous l'égide de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES).

Ces recommandations ont été rédigées sous l'égide de l'ANAES selon la méthode décrite dans le document « Recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France », publié par l'ANAES en 1999.

Les sociétés savantes dont les noms suivent ont été sollicitées par l'ANAES pour l'élaboration de ces recommandations :

- Collège national des généralistes enseignants ;
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français ;
- Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale ;
- Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale ;
- Société française de cytologie clinique ;
- Société française de gynéco-pathologie ;
- Société française d'oncologie gynécologique ;
- Société nationale de gynécologie et obstétrique ;
- Société nationale de médecine générale ;
- Société française de pathologie.

Le travail a été coordonné par le D^r Nafissa ABDELMOUMÈNE, chef de projet, sous la direction du D^r Patrice DOSQUET, responsable du service recommandations et références professionnelles.

La partie économique de ce travail a été réalisée par M^{me} Catherine RUMEAU-PICHON, responsable du service évaluation économique.

La recherche documentaire a été réalisée par M^{me} Nathalie DUNIA, documentaliste, avec l'aide de M^{me} Sylvie LASCOLS, sous la direction de M^{me} Rabia BAZI, responsable du service documentation.

Le secrétariat a été assuré par M^{me} Catherine SOLOMON-ALEXANDER.

L'ANAES tient à remercier les membres du comité d'organisation, du groupe de travail, du groupe de lecture et de son Conseil scientifique qui ont participé à ce travail.

COMITÉ D'ORGANISATION

D^r Christine BERGERON, anatomo-cyto-pathologiste, Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale, CERGY-PONTOISE

P^r Jean-Charles BOULANGER, gynécologue-obstétricien, Collège national des gynécologues et obstétriciens français, AMIENS

D^r Damienne CASTAIGNE, Société française d'oncologie gynécologique, VILLEJUIF

D^r Jean-Marc CHARPENTIER, médecin généraliste, Centre de documentation et de recherche en médecine générale, MONTREUIL

D^r Béatrix COCHAND-PRIOLETT, anatomo-cyto-pathologiste, Société française de cytologie clinique, PARIS

D^r Robert-Michel PARACHE, anatomo-cyto-pathologiste, Société française de gynécopathologie, VANDŒUVRE-LÈS-NANCY

D^r David SERFATY, gynécologue, Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale, PARIS

P^r Marie-Cécile VACHER-LAVENU, anatomo-cyto-pathologiste, Société française de cytologie clinique, PARIS

GROUPE DE TRAVAIL

P^r Marie-Cécile VACHER-LAVENU, anatomo-cyto-pathologiste, PARIS - Présidente du groupe de travail

D^r Aminata SARR, médecin de santé publique, PARIS - Chargée de projet

D^r Jean-Pierre VALLÉE, médecin généraliste, COLLEVILLE-MONTGOMERY - Chargé de projet

D^r Nafissa ABDELMOUMÈNE, chef de projet, ANAES, PARIS

M^{me} Catherine RUMEAU-PICHON, économiste, ANAES, PARIS

P^r Jean-Jacques BALDAUF, gynécologue-obstétricien, STRASBOURG

D^r Christine BERGERON, anatomo-cyto-pathologiste, CERGY-PONTOISE

P^r Jean-Charles BOULANGER, gynécologue-obstétricien, AMIENS

D^r Isabelle CARTIER, anatomo-cyto-pathologiste, PARIS

D^r Marie-Hélène CAYROL, gynécologue, TOULOUSE

P^r Colette CHARPIN-TARANGER, anatomo-cyto-pathologiste, MARSEILLE

D^r Hubert CROUET, gynécologue, CAEN

D^r Bernard FONTANIÈRE, anatomo-cyto-pathologiste, LYON

D^r Michel LEVÊQUE, médecin généraliste, THANN

P^r Gérard ORTH, virologiste, PARIS.

GROUPE DE LECTURE

D^r Jocelyne ALZIEU, épidémiologiste, BLAGNAC

D^r Gérard ANDRÉOTTI, médecin généraliste, LA CRAU

D^r Éric ANGER, anatomo-cyto-pathologiste, ALENÇON

D^r Marc ARBYN, épidémiologiste, BRUXELLES

D^r Dominique BENMOURA, gynécologue, MARSEILLE

D^r Jean-Michel BOUSCHBACHER, gynécologue, METZ

D^r Damienne CASTAIGNE, gynécologue, VILLEJUIF

D^r Béatrix COCHAND-PRIOLETT, anatomo-cyto-pathologiste, PARIS

D^r Suzanne DAT, gynécologue, TOULOUSE

D^r Rose-Marie DAUTRY, gynécologue, PARIS

Pr Philippe DELVENNE, anatomo-cyto-pathologiste, LIÈGE

D^r Jean DERRIEN, gynécologue, LYON

D^r Catherine DORMARD, médecin généraliste, SACLAY

P^r Jean DOUVIER, anatomo-cyto-pathologiste,
DIJON
D^r Véronique EZRATTY, gynécologue, PARIS
D^r Jean-Pierre FERRY, médecin généraliste,
AUDINCOURT
D^r Alain FIGNON, gynécologue, TOURS
D^r Éric FONDRINIER, chirurgien gynécologique,
ANGERS
P^r Jean GONDRY, gynécologue-obstétricien,
AMIENS
P^r Bernard GOSSELIN, anatomo-cyto-
pathologiste, LILLE
D^r Monique GRY, médecin généraliste,
BESANÇON
D^r Michèle LAGARRIGUE, gynécologue,
TOURS
P^r Jean-Pierre LEFRANC, chirurgien
gynécologique, PARIS
D^r Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, médecin
généraliste, PARCAY-MESLAY
P^r Jean-Louis LEROY, gynécologue-obstétricien,
LILLE
D^r Jean LIARAS, anatomo-cyto-pathologiste,
LIMONEST
D^r Jean-Claude MAGNIER, gynécologue, PARIS
D^r Monique MARIEN, gynécologue, MEYZIEU
D^r Pierre MÉCHALY, médecin généraliste,
CHILLY-MAZARIN
D^r Philippe MORICE, chirurgien gynécologue,
VILLEJUIF
D^r Alain PETITJEAN, anatomo-cyto-
pathologiste, BESANÇON
P^r Denis QUERLEU, gynécologue-obstétricien,
LILLE
D^r Patrick RAULIC, gynécologue, LYON
D^r Xavier SASTRE-GARAU, anatomo-cyto-
pathologiste, PARIS
D^r Jacques SAUREL, gynécologue, LE
BOUSCAT
P^r Henri SEVESTRE, anatomo-cyto-pathologiste,
AMIENS
D^r Denis TRAMIER, gynécologue-obstétricien,
AIX-EN-PROVENCE
D^r Pascal TRANBALOC, anatomo-cyto-
pathologiste, PARIS
D^r Marianne ZIOL, anatomo-cyto-pathologiste,
BONDY

RECOMMANDATIONS

I. INTRODUCTION

I.1. Thème et cibles professionnelles des recommandations

Les recommandations sur le thème de la « Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus » finalisées en 1998 concernaient :

- le frottis du col de l'utérus ;
- la conduite diagnostique devant un frottis anormal du col de l'utérus ;
- la conduite thérapeutique devant une lésion histologique du col utérin dépistée au cours d'un frottis du col de l'utérus.

L'actualisation de ces recommandations en 2002 ne porte que sur le frottis du col de l'utérus et la conduite diagnostique devant un frottis anormal. Les recommandations diffusées en 1998 sur la conduite à tenir thérapeutique devant une lésion histologique du col utérin dépistée au cours d'un frottis restent toujours d'actualité en 2002 et n'ont pas été modifiées.

Ces recommandations sont destinées aux gynécologues-obstétriciens, gynécologues médicaux, oncologues, anatomo-cyto-pathologistes, biologistes, généralistes et sages-femmes.

I.2. Objectifs des recommandations

Chaque année, en France, 6 millions de frottis du col de l'utérus sont pratiqués dans le cadre d'un dépistage individuel du cancer du col de l'utérus. Le problème posé par les patientes ayant des anomalies cytologiques du col de l'utérus dépistées par le frottis est celui du choix du moyen diagnostique ou des modalités de surveillance les plus appropriées en fonction du type d'anomalies cytologiques. Ces anomalies sont classées selon la terminologie consensuelle du système de Bethesda, actualisé en 2001.

Les techniques de frottis en milieu liquide et de recherche des papillomavirus humains (HPV) « potentiellement oncogènes¹ » se sont développées depuis 1998. Le frottis en milieu liquide est actuellement remboursé comme le frottis conventionnel de Papanicolaou, dans le cadre général de l'acte « diagnostic cytopathologique gynécologique provenant d'un ou plusieurs prélèvements effectués à des niveaux différents ». Le test HPV n'est pas remboursé en septembre 2002.

Les objectifs du présent travail d'actualisation sont :

- concernant le frottis du col de l'utérus : 1) de présenter l'actualisation 2001 du système de Bethesda et 2) de comparer les performances du frottis en milieu liquide à celles du frottis conventionnel de Papanicolaou ;
- concernant la conduite diagnostique en cas de frottis anormal : d'évaluer la fiabilité du test HPV et sa place dans les stratégies de prise en charge des anomalies cytologiques.

¹ Le qualificatif « potentiellement oncogène » a été préféré par le groupe de travail à celui d'« oncogène » en usage dans la littérature anglo-saxonne, dans la mesure où il s'applique à des virus très répandus dans la population générale, à l'origine d'infections le plus souvent régressives, et qui ne sont à l'origine d'un cancer du col que dans un nombre limité de cas lors d'infections persistantes.

Les recommandations ne concernent ni les modalités et l'organisation du dépistage systématique du cancer du col de l'utérus par le frottis, ni l'utilisation du test HPV comme outil de dépistage du cancer du col de l'utérus.

Quel que soit le contexte de réalisation du frottis, certaines recommandations générales, déjà soulignées en 1998, doivent être rappelées :

- **améliorer la formation des professionnels aux techniques de frottis, car la qualité du prélèvement est essentielle pour éviter les frottis non interprétables et certains faux négatifs ;**
- **mettre en œuvre une assurance-qualité dans les structures de cyto-pathologie ;**
- **assurer un suivi clinique et un traitement correct des pathologies identifiées par le frottis.**

I.3. Grade et présentation des recommandations

Les recommandations sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, par exemple études cas-témoins, séries de cas.

En l'absence de précision, les recommandations proposées reposent sur un accord professionnel entre les membres des groupes de travail et de lecture.

Ci-dessous, les recommandations en caractères gras correspondent à l'actualisation réalisée en 2002, tandis que celles en caractères normaux sont celles de 1998 qui restent d'actualité en septembre 2002, date de finalisation des recommandations.

L'évolution des connaissances et des pratiques pourra justifier dans un avenir proche une nouvelle actualisation de ces recommandations.

II. LE FROTTIS DU COL DE L'UTÉRUS

II.1. Conditions optimales du prélèvement d'un frottis du col de l'utérus

L'amélioration de la qualité des frottis du col de l'utérus implique le respect d'un certain nombre de recommandations :

- le frottis devrait être effectué à distance des rapports sexuels (48 heures), en dehors des périodes menstruelles, de toute thérapeutique locale ou d'infection, et si nécessaire après traitement œstrogénique chez la femme ménopausée ;
- il est important d'expliquer à la patiente le but de l'examen et la technique, et de la rassurer ;
- il faut éviter de faire le toucher vaginal avant le frottis et d'utiliser un lubrifiant ;
- avant de faire le frottis, le col doit être correctement exposé à l'aide d'un spéculum ;
- le prélèvement doit concerner la totalité de l'orifice cervical externe et l'endocol.

II.1.1. Le frottis conventionnel (ou selon Papanicolaou)

Il est recommandé d'utiliser une spatule d'Ayre associée à une brosse ou à un porte-coton, ou un Cervex Brush[®] ou une spatule d'Ayre modifiée qui permettent de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol (grade A). Le matériel prélevé est étalé de façon uniforme. La fixation doit être réalisée immédiatement. Une laque à cheveux peut être utilisée.

II.1.2. Le frottis en milieu liquide

Le prélèvement, comme pour le frottis conventionnel, est fait avec un outil adapté. Le matériel prélevé est mis en suspension dans le flacon qui contient le liquide de conservation. L'étalement n'est donc pas fait par le clinicien.

II.1.3. La feuille de transmission

Avec le prélèvement, un document comprenant les renseignements cliniques suivants est adressé au laboratoire ou au cabinet de cytologie :

- le prénom et le nom de la patiente (nom de jeune fille) ;
- la date du prélèvement ;
- la date de naissance ;
- la date des dernières règles ou indiquer si la femme est ménopausée ;
- le motif de l'examen (dépistage, contrôle) ;
- les éventuels antécédents gynécologiques et thérapeutiques (traitement du col, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie) ;
- le type de contraception utilisée (contraception hormonale, dispositif intra-utérin).

II.1.4. Formation

Toute personne effectuant des frottis doit avoir suivi une formation.

II.2. Interprétation d'un frottis du col de l'utérus : le système de Bethesda 2001

Le système de Bethesda 2001 (*encadrés 1 et 2*) est seul recommandé pour formuler le compte rendu cytologique. Il s'applique quelle que soit la technique du frottis. La classification de Papanicolaou doit être abandonnée car obsolète.

II.2.1. Le système de Bethesda 2001 est recommandé pour juger du caractère interprétable du frottis

La catégorie «échantillon satisfaisant, mais limité par » (« *satisfactory for evaluation but limited by* », *SBLB*) dans le système de Bethesda 1991, parfois source de confusions, est supprimée : le prélèvement peut être interprété ou non. S'il ne peut être pris en compte, la cause du rejet doit être précisée et s'accompagner de recommandations visant à améliorer la qualité d'un nouveau prélèvement.

En dehors des problèmes matériels usuels (pas d'étalement ou lame brisée ou non étiquetée), un frottis est jugé non interprétable si l'un des critères suivants est présent :

- couverture de moins de 10 % de la lame par des cellules malpighiennes ;
- toute situation où 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.

Les critères proposés par le système de Bethesda pour définir un frottis non interprétable devraient être appliqués par tous les pathologistes. Le jugement d'un frottis non interprétable est suffisamment fiable d'un pathologiste à l'autre (grade B).

L'absence de cellules de type endocervical doit être signalée dans le compte rendu, mais ne constitue pas à elle seule un critère de non-interprétabilité. Le clinicien reste le seul juge de la nécessité de répéter le frottis.

Tout prélèvement comportant des cellules anormales est par définition satisfaisant pour l'évaluation.

La classification des anomalies cytologiques est résumée dans l'encadré 1. L'encadré 2 explicite les abréviations utilisées par convention. Les comptes rendus de frottis du col de l'utérus ne doivent pas comporter d'abréviations non explicitées clairement.

II.2.2. Les principaux changements apportés par l'actualisation du système de Bethesda en 2001

Les principaux changements sont :

- **le regroupement des catégories «normales» et «modifications bénignes» en une seule catégorie : «absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité» ;**
- **l'interprétation plus restrictive des «atypies des cellules malpighiennes» ;**
- **l'individualisation de la catégorie «adénocarcinome *in situ*».**

Encadré 1. SYSTÈME DE BETHESDA 2001 (résumé)

QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT

- ☐ Satisfaisant pour évaluation
- ☐ Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

INTERPRÉTATION/RÉSULTAT

- ☐ Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (*NIL/M*).

S'il y a lieu, préciser :

- présence de micro-organismes : *Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex ;
- autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes posthystérectomie ; atrophie.

- ☐ Anomalies des cellules malpighiennes :

- atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) ;
- lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koïlocytes/dysplasie légère/CIN 1 ;
- lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) ;
- carcinome malpighien.

- ☐ Anomalies des cellules glandulaires :

- atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre précision (NOS) ;
- atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (NOS) ;
- adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS) ;
- adénocarcinome.

- ☐ Autres (liste non limitative) :

- cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

-

Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.

Notes et recommandations concises, formulées en termes de suggestions, et si possible accompagnées de références.

Encadré 2. SYSTÈME DE BETHESDA 2001 (abréviations)

AGC	Atypie des cellules glandulaires (<i>Atypical Glandular Cells</i>) ;
ASC	Atypie des cellules malpighiennes (<i>Atypical Squamous Cells</i>) ;
ASC-US	Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>) ;
ASC-H	Atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (<i>Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL</i>) ;
CIN 1	Néoplasie* intra-épithéliale cervicale de grade 1 (<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>) ;
CIN 2 ou 3	Néoplasie* intra-épithéliale cervicale de grade 2 ou 3 (<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>) ;
CIS	Carcinome <i>in situ</i> ;
HSIL	Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (<i>High Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>) ;
LSIL	Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (<i>Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>) ;
NIL/M	Absence de lésion intra-épithéliale ou de malignité (<i>Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy</i>) ;
NOS	Sans autre précision (<i>Not Otherwise Specified</i>).

* « Néoplasie » désigne ici, au strict sens étymologique du terme, toute formation d'un nouveau tissu, bénin ou malin.

II.3. Frottis conventionnel de Papanicolaou ou frottis en milieu liquide ?

La qualité du prélèvement est essentielle pour les deux méthodes.

Le frottis en milieu liquide² réduit le nombre des frottis non interprétables.

Le frottis en milieu liquide permet l'utilisation du matériel résiduel pour d'autres méthodes diagnostiques, en particulier la réalisation d'un test HPV.

Les données disponibles en 2002 ne sont pas suffisantes pour privilégier le frottis en milieu liquide en termes de sensibilité et surtout de spécificité.

Le frottis en milieu liquide est plus coûteux que le frottis conventionnel. Les aspects coût/efficacité sont inconnus en 2002. Ils doivent être considérés et nécessitent des études complémentaires.

² Le terme « frottis en milieu liquide » est utilisé préférentiellement à ceux de techniques de cytologie cervico-utérine en milieu liquide ou frottis en couche mince ou frottis monocouche, qui en sont les synonymes.

III. CONDUITE DIAGNOSTIQUE DEVANT UN FROTTIS ANORMAL DU COL DE L'UTÉRUS

III.1. Les différents outils diagnostiques

III.1.1. La colposcopie

La colposcopie a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie. Elle est peu performante lorsqu'elle est utilisée comme outil diagnostique. En revanche, elle est indispensable pour diriger les biopsies et par conséquent aboutir au diagnostic histologique (grade B).

Pour améliorer la qualité de cet examen, chaque clinicien doit décrire avec précision (grade B) :

- l'emplacement de la ligne de jonction pavimento-cylindrique ;
- la zone de transformation ;
- la topographie des lésions ;
- les signes de gravité qui guident le siège des biopsies.

Le compte rendu doit comporter un schéma avec les lésions et l'emplacement des biopsies. Cet examen doit être réalisé par un médecin ayant une formation de qualité en colposcopie.

Il est recommandé après une cytologie anormale, si la colposcopie est considérée comme normale avec une jonction pavimento-cylindrique parfaitement vue, de proposer un nouveau frottis après un intervalle de 3 à 6 mois. Au cours de cette surveillance, une nouvelle positivité de la cytologie évoquant une lésion de haut grade impose une conisation, même si la colposcopie est normale (grade B).

Si la jonction pavimento-cylindrique n'est pas vue ou mal vue, la colposcopie doit être considérée comme non satisfaisante. Elle impose dans ce cas une nouvelle cytologie et une éventuelle conisation.

III.1.2. La biopsie cervicale dirigée

La biopsie cervicale, en France, est faite le plus souvent sous le contrôle d'un examen colposcopique et après un frottis anormal. La biopsie est faite sur la partie la plus suspecte de la lésion.

- La biopsie doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion purement intra-épithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma.
- La biopsie doit comporter un matériel interprétable, c'est-à-dire ne pas présenter de signes de thermocoagulation et être fixée rapidement pour permettre une inclusion et une coloration de bonne qualité.

III.1.3. La microcolposcopie

La microcolposcopie ne peut aujourd'hui se concevoir que comme un examen complémentaire à la colposcopie, qui doit toujours être faite en première intention. Elle peut être utilisée lorsque la colposcopie a été mise en défaut (soit en raison d'une zone de jonction endocervicale, soit en raison d'une discordance cyto-histologique) ; elle peut alors trouver sa place afin de mieux préciser les indications opératoires, notamment la hauteur du tissu cervical à retirer (grade C).

III.1.4. Le curetage endocervical

L'objectif est de rechercher une lésion endocervicale glandulaire ou malpighienne, inaccessible à la biopsie sous colposcopie. Il ne permet pas cependant d'éliminer une lésion invasive avec certitude car le prélèvement est superficiel. Il est déconseillé pendant la grossesse.

III.1.5. Les modalités de l'examen génital à la recherche d'autres localisations

Chez une femme porteuse d'une lésion du col quel que soit son grade, un examen des parois vaginales et de la vulve doit être réalisé systématiquement et minutieusement. Les parois vaginales doivent être explorées en totalité sous colposcopie lors du retrait du spéculum.

Un examen de la vulve est indiqué devant une plainte fonctionnelle de la patiente ou chez une immunodéprimée ou devant une lésion macroscopique de la vulve.

La région périnéale doit être explorée systématiquement en cas de lésion vulvaire ou chez une patiente immunodéprimée. En cas de condylome ou de néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN) chez la femme, l'examen du partenaire peut se justifier à cause de la transmission sexuelle du virus HPV.

III.1.6. Les techniques de détection des papillomavirus humains

L'infection à HPV est une maladie sexuellement transmissible. Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin sont liées dans la majorité des cas à la persistance d'une infection par un HPV potentiellement oncogène ou dit « à haut risque ».

La PCR (amplification en chaîne par la polymérase) et la capture d'hybrides sont actuellement les meilleures techniques pour détecter l'ADN des HPV génitaux (grade B). Seul le test *Hybrid Capture II*[®] est commercialisé. Aucun de ces tests n'est remboursé en 2002 en France.

III.2. Conduite diagnostique en cas de frottis avec atypie des cellules malpighiennes (ASC)

Le système de Bethesda 2001 distingue parmi les atypies des cellules malpighiennes (ASC) :

- **les ASC-US, de signification indéterminée. Un frottis ASC-US correspond seulement dans 5 à 10 % des cas à une lésion histologique de type CIN 2, CIN 3, exceptionnellement à un cancer invasif ;**

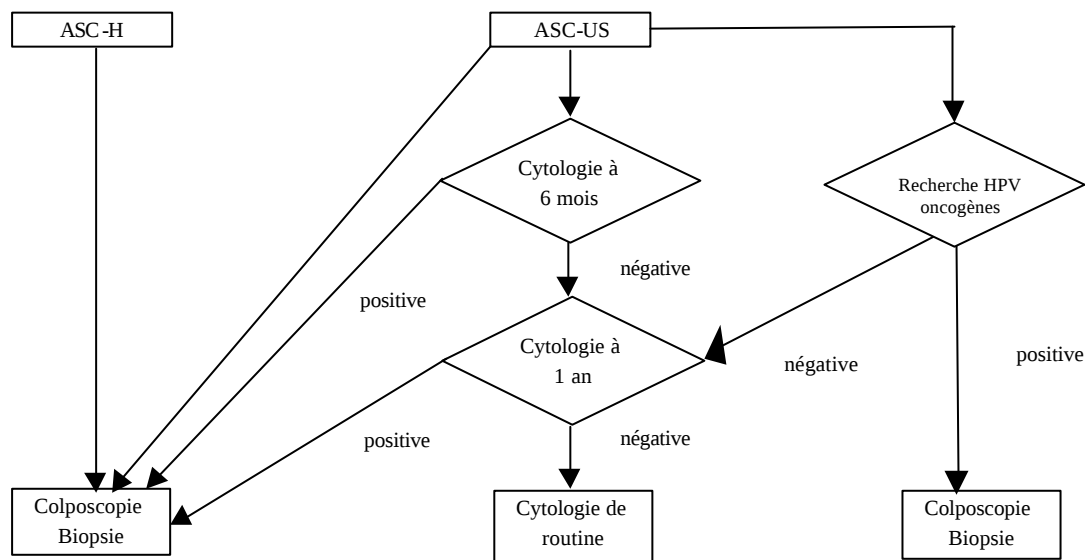
- les ASC-H, ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade. Un frottis ASC-H correspond dans 40 % des cas à une lésion histologique de type CIN 2, CIN 3, exceptionnellement à un cancer invasif.

Une colposcopie est recommandée d'emblée en cas d'atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) (grade B).

En cas d'atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US), 3 options sont possibles (grade B) :

- soit une colposcopie d'emblée ;
- soit un frottis de contrôle 6 mois plus tard : si au cours de ce frottis de contrôle les anomalies cytologiques ont disparu, une surveillance régulière est justifiée, nécessitant 2 frottis normaux à des intervalles de 12 mois, en raison du risque d'apparition secondaire d'un cancer. Si au cours de cette surveillance des anomalies cytologiques réapparaissent, une colposcopie est impérative, quels que soient leur sévérité et leur délai d'apparition ;
- soit une recherche des HPV potentiellement oncogènes.

Figure 1. Prise en charge des atypies des cellules malpighiennes (ASC).



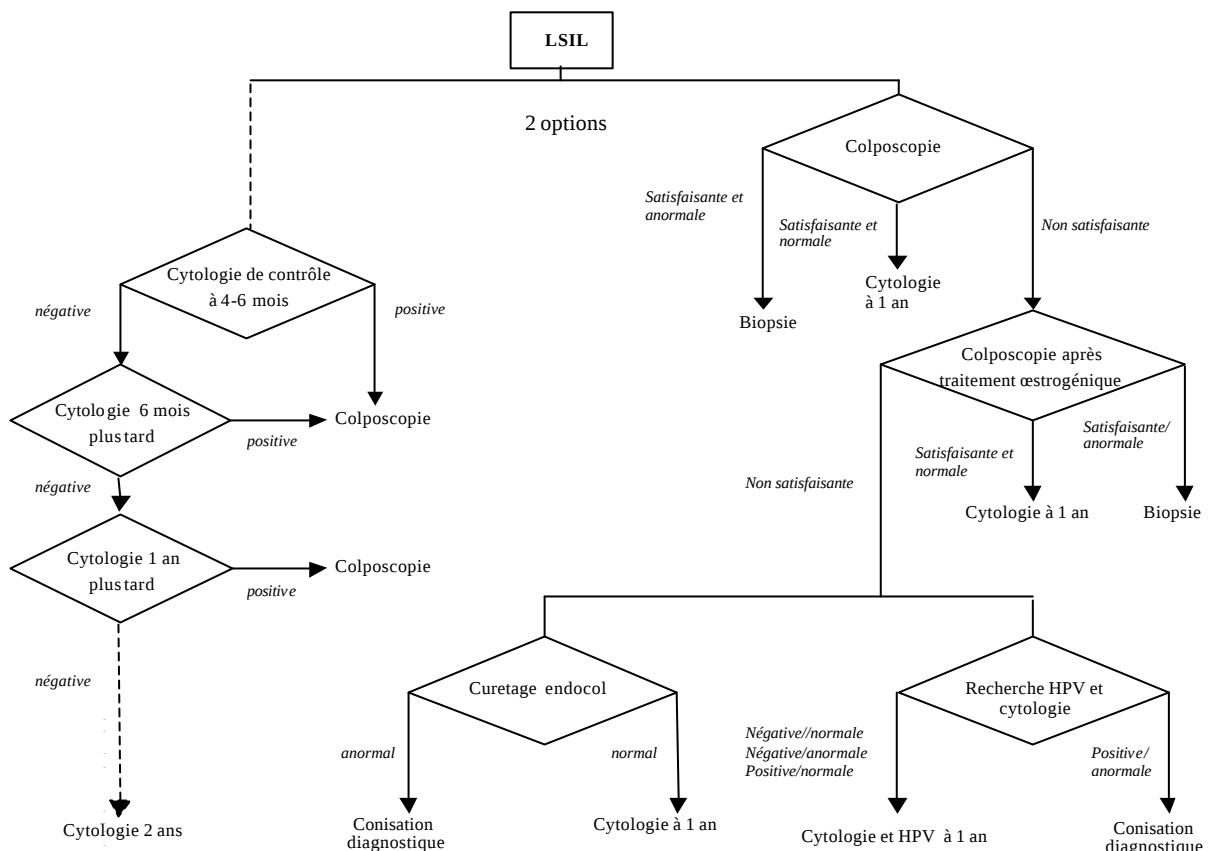
III.3. Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL)

Les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL) regroupent, selon le système Bethesda 2001, les modifications cellulaires correspondant à l'effet cytopathogène induit par les HPV (koïlocytose) et les dysplasies légères du col utérin (CIN 1).

Environ 2% des frottis conventionnels aboutissent à un diagnostic de LSIL. Plus de la moitié de ces lésions régressent spontanément. Les autres persistent ou parfois progressent vers des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL) et des cancers invasifs.

La recherche des HPV potentiellement oncogènes n'est pas recommandée en première intention dans la prise en charge des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade, car cette recherche est positive dans plus de 80 % de ces lésions (grade B).

Figure 2. Conduite diagnostique en cas de frottis cervico-utérin avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL).



III.4. Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL)

Les recommandations de 1998 restent d'actualité. Après un frottis cervico-utérin de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade, il est nécessaire de faire un examen

colposcopique d'emblée (grade B). Il est inutile et dangereux de refaire un second frottis à cause du risque de méconnaître une lésion plus grave et de la laisser évoluer vers l'invasion (grade B).

L'examen colposcopique permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements qui doivent être de bonne qualité (grade B).

Lorsque la colposcopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, elle est considérée comme non satisfaisante. Chez ces patientes considérées à haut risque (cytologie de haut grade) une exérèse à visée diagnostique est indiquée (grade B).

III.5. Conduite diagnostique en cas de frottis avec anomalies des cellules glandulaires

Le système de Bethesda 2001 distingue parmi les anomalies des cellules glandulaires :

- les atypies des cellules glandulaires (endocervicales, endométriales ou sans autre précision) ;
- les atypies des cellules glandulaires ou endocervicales évoquant une néoplasie ;
- l'adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS) ;
- les adénocarcinomes : endocervical, endométrial, extra-utérin ou d'origine non précisée ;
- les autres néoplasies malignes (qu'il faut préciser sur le compte rendu cytologique).

Quelles que soient les anomalies des cellules glandulaires, une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol est recommandée (grade B). Si de plus les anomalies des cellules glandulaires sont de type endométrial, un contrôle histologique de l'endomètre est recommandé.

Si ces examens sont normaux :

- en cas d'atypies des cellules glandulaires (endocervicales, endométriales ou sans autre précision), il est recommandé de refaire un frottis à 6 mois ;
- en cas d'anomalies cytologiques de type adénocarcinome *in situ* (AIS) ou adénocarcinome (endocervical, endométrial ou d'origine non précisée) ou suggérant une néoplasie, une conisation diagnostique associée à un curetage de l'endomètre est recommandée.

La place de la recherche des HPV est insuffisamment documentée dans la prise en charge des atypies des cellules glandulaires.

III.6. Conduite diagnostique en cas de frottis anormal dans certaines situations

III.6.1. Chez la femme enceinte

L'évaluation des anomalies cytologiques des femmes enceintes par une simple répétition des frottis apparaît insuffisante en raison de la trop faible concordance cyto-histologique (grade B). Il est donc nécessaire de réaliser une colposcopie et une biopsie qui permettent d'ailleurs dans la grande majorité des cas de différer le traitement après l'accouchement pour le réaliser dans de meilleures conditions (grade B).

Chez les patientes avec un CIN confirmé par la biopsie, un contrôle cyto-colposcopique est recommandé à 6-7 mois de grossesse. Une nouvelle biopsie dirigée est justifiée en cas d'aggravation du résultat cytologique ou de l'aspect colposcopique (grade B).

L'indication du traitement des lésions repose sur les résultats de la réévaluation cyto-colpo-histologique faite entre 6 semaines et 6 mois après l'accouchement (grade B).

La conisation est exceptionnellement nécessaire pendant la grossesse (grade B) : elle est indiquée au cours du premier ou du deuxième trimestre, en cas de discordance colpo-cyto-histologique, quand on ne peut éliminer avec certitude un cancer invasif.

III.6.2. Après la ménopause

La colposcopie après une préparation œstrogénique de 7 à 10 jours est l'examen de référence (grade C).

Si la colposcopie n'est pas satisfaisante du fait d'une sténose de l'orifice cervical ou d'une zone de jonction endocervicale non visible, une conisation diagnostique est indiquée (grade C).

III.6.3. Patientes séropositives pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Compte tenu de la fréquence des CIN chez les femmes séropositives pour le VIH et de la corrélation imparfaite entre histologie et cytologie, il faut recommander une colposcopie systématique devant toute anomalie cytologique chez les femmes VIH positives (grade B). Ceci est particulièrement nécessaire en cas d'immunodéficience ou de lésions génitales externes.

L'état actuel des connaissances ne permet pas de faire de recommandations particulières quant à la recherche du virus HPV pour le dépistage des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade chez les patientes séropositives pour le VIH.

IV. CONDUITE THÉRAPEUTIQUE DEVANT UNE LÉSION HISTOLOGIQUE DU COL UTÉRIN DÉPISTÉE AU COURS D'UN FROTTIS DU COL DE L'UTÉRUS

IV.1. Indications thérapeutiques des lésions histologiques malpighiennes de bas grade (LSIL)

- En cas de discordance entre un des éléments diagnostiques (frottis, colposcopie, biopsie), si le frottis et/ou la colposcopie sont en faveur d'une lésion plus sévère, un traitement par exérèse, quelle qu'en soit la méthode, est nécessaire afin d'obtenir la certitude du diagnostic histologique.
- En cas de jonction squamo-cylindrique non ou seulement partiellement visible, un traitement par exérèse, quelle qu'en soit la méthode, est nécessaire pour obtenir la certitude du diagnostic histologique.
- Si les éléments diagnostiques (frottis, colposcopie, biopsie) sont concordants et si la jonction squamo-cylindrique est totalement visible, la décision thérapeutique est à prendre avec la patiente, qui est informée des avantages et des inconvénients des options thérapeutiques. Le choix de la décision se fait entre :
 - un traitement immédiat qui peut consister en une destruction en utilisant préférentiellement la vaporisation laser ;

- une surveillance qui consiste en un frottis et une colposcopie à 6 mois éventuellement avec une biopsie. Trois situations sont alors possibles :
 - si les examens sont normaux (disparition des lésions) : surveillance avec un contrôle cyto-colposcopique à 1 an,
 - s'il y a une aggravation de un ou plusieurs éléments du trépied diagnostique (cytologie-colposcopie-biopsie) : exérèse, quelle qu'en soit la méthode,
 - s'il y a une persistance des anomalies sans aggravation des éléments du trépied diagnostique : surveillance avec un contrôle cyto-colpo-histologique tous les 6 mois pendant 1 an supplémentaire avec les mêmes options. Après 18 mois de persistance des anomalies, une destruction ou une exérèse, quelle qu'en soit la méthode, peut être proposée.

➤ La surveillance postopératoire est indispensable dans tous les cas.

IV.2. Indications thérapeutiques dans les lésions histologiques malpighiennes de haut grade (lésions CIN 2 et 3)

Les lésions CIN 2 et 3 doivent toujours être traitées.

L'examen colposcopique est indispensable pour le choix de la méthode ; il doit préciser le siège et la taille de la lésion et l'importance de la zone de transformation.

Le choix de la méthode thérapeutique doit prendre en compte le désir de grossesse de la patiente et sa compliance pour la surveillance post-thérapeutique.

Les méthodes de résection (conisation) sont habituellement indiquées. La hauteur de la conisation est guidée par l'examen colposcopique. Chez la jeune femme nullipare, la hauteur de la résection cervicale doit être la plus réduite possible, mais avec des limites saines.

Les méthodes de destruction (vaporisation laser ou cryothérapie) peuvent être proposées à une femme désirant une grossesse et qui accepte un suivi régulier, si les conditions suivantes sont respectées : lésions de petite taille, de siège uniquement exocervical, totalement visibles à la colposcopie.

IV.3. Modalités de surveillance post-thérapeutique des lésions CIN

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

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

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

À l'inverse, en cas d'anomalies, le traitement des lésions résiduelles confirmées par l'histologie devrait dépendre de leur sévérité et de leur situation sur le col.

- L'expectative ou un traitement destructeur est possible pour les lésions CIN de bas grade entièrement visibles à la colposcopie.
- Une nouvelle exérèse est nécessaire pour les lésions CIN de haut grade et les lésions non complètement visibles à la colposcopie.

Parfois, une nouvelle exérèse est indiquée en cas d'exérèse incomplète d'une lésion micro-invasive et en cas d'exérèse endocervicale incomplète d'une lésion CIN lorsqu'une sténose post-thérapeutique empêche une surveillance cytologique et colposcopique fiable.

IV.4. Indications thérapeutiques et modalités de surveillance post-thérapeutique des carcinomes malpighiens micro-invasifs du col utérin

- Le diagnostic de carcinome micro-invasif, même s'il peut être évoqué sur une simple biopsie, doit être porté sur l'étude histologique d'une pièce de conisation (grade B).
- L'affirmation de carcinome micro-invasif exige des coupes sériées et une exérèse en limite saine (grade C)
- Dans un carcinome malpighien micro-invasif du col dont l'invasion est inférieure ou égale à 3 mm sans embole lymphatique ou vasculaire, une conisation en zone saine est une modalité thérapeutique suffisante (grade B).
- Quelle que soit la méthode thérapeutique choisie, une surveillance régulière est indispensable (grade B). La surveillance après conisation sera d'autant plus aisée qu'elle aura laissé la jonction squamo-cylindrique accessible à l'examen colposcopique.

En présence d'embolies lymphatiques ou vasculaires, une chirurgie plus radicale semble préférable, selon certains auteurs, pour apprécier le risque paramétrial et ganglionnaire. La lymphadénectomie coelioscopique pourrait être une bonne méthode pour évaluer le statut ganglionnaire.

La décision thérapeutique est à prendre avec la patiente, selon le désir de maternité ultérieure et selon le risque opératoire accepté.

La surveillance post-thérapeutique est identique à celle que l'on pratique lors du traitement des cancers du col invasifs.

IV.5. Indications thérapeutiques dans les adénocarcinomes *in situ* du col utérin

Le diagnostic doit être établi par une conisation, un curetage de l'endocol et de l'endomètre.

La conisation peut être thérapeutique sous réserve de conditions qui doivent être toutes remplies (grade C) :

- patiente désirant avoir d'autres grossesses ;
- technique de traitement de la pièce avec coupes semi-sériées ;
- patiente acceptant et comprenant la nécessité d'un suivi régulier et rapproché (1 an) avec frottis et curetage endocervical ;
- patiente informée du risque de rechutes et des méthodes de surveillance peu sensibles.

Si ces conditions ne sont pas remplies, une hystérectomie simple est proposée à la patiente (grade C).

L'hystérectomie est recommandée après obtention de la ou des grossesses désirées.

La résection à l'anse diathermique n'est pas un traitement efficace des adénocarcinomes *in situ* du col utérin (grade C).

FICHE DE SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS

LE SYSTÈME DE BETHESDA ACTUALISÉ EN 2001 EST RECOMMANDÉ POUR LA FORMULATION DU COMPTE RENDU CYTOLOGIQUE

Principaux changements :

- la catégorie « échantillon satisfaisant, mais limité par » (SBLB) dans le système de Bethesda 1991, parfois source de confusions, est supprimée : le prélèvement peut être interprété ou non ;
- l'absence de cellules endocervicales doit être signalée dans le compte rendu, mais ne constitue pas à elle seule un critère de non-interprétabilité ;
- le regroupement des catégories « normales » et « modifications bénignes » en une seule catégorie : « absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité » ;
- l'interprétation plus restrictive des « atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée » ;
- l'individualisation de la catégorie « adénocarcinome *in situ* ».

FROTTIS CONVENTIONNEL OU FROTTIS EN MILIEU LIQUIDE ?

La qualité du prélèvement est essentielle pour les deux méthodes.

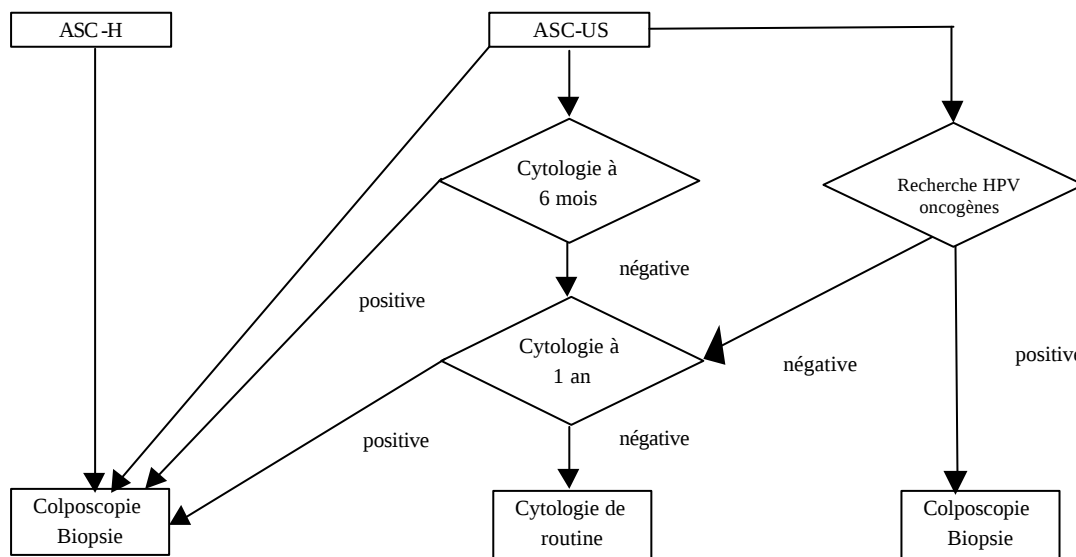
Le frottis en milieu liquide réduit le nombre des frottis non interprétables.

Le frottis en milieu liquide permet l'utilisation du matériel résiduel pour d'autres méthodes diagnostiques, en particulier la réalisation d'un test HPV.

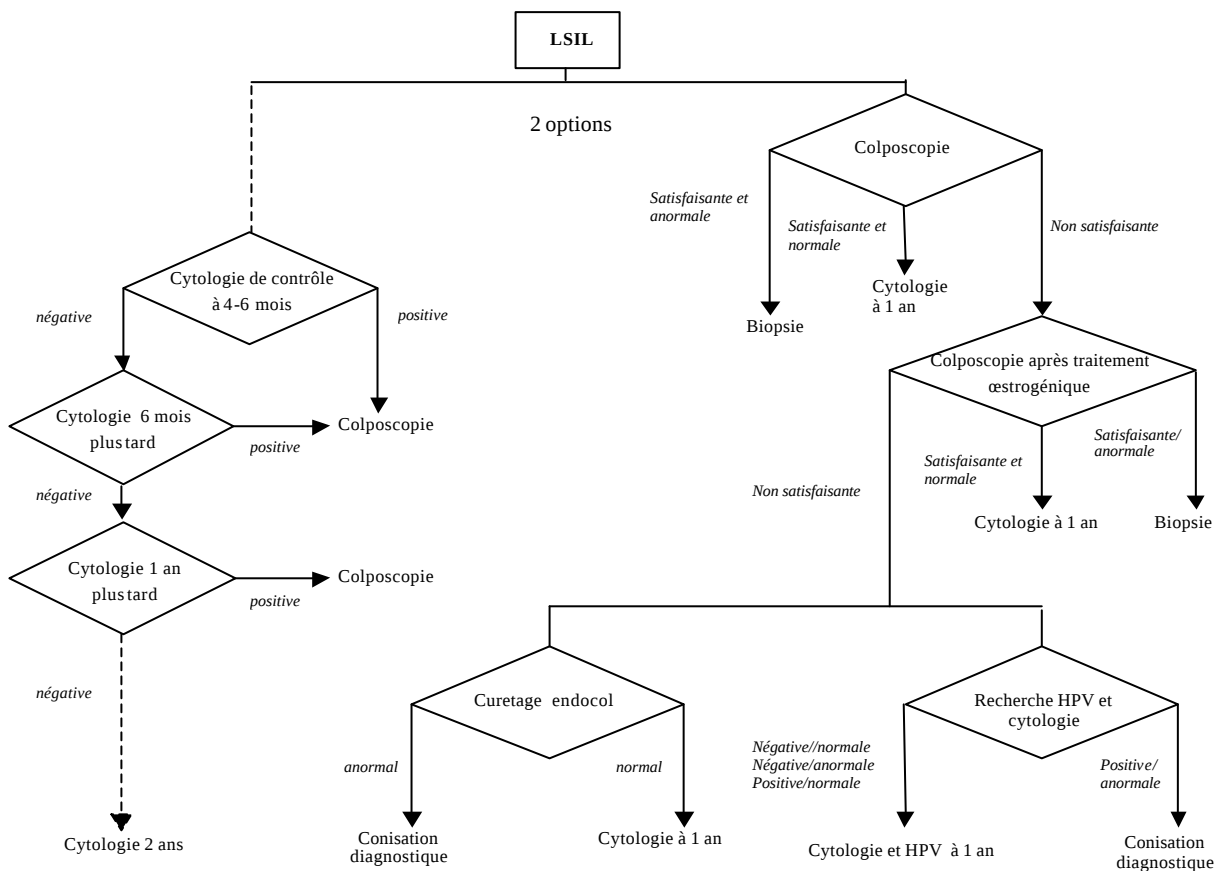
Les données disponibles en 2002 ne sont pas suffisantes pour privilégier le frottis en milieu liquide en termes de sensibilité et surtout de spécificité.

CONDUITE DIAGNOSTIQUE EN CAS DE FROTTIS AVEC ATYPIES DES CELLULES MALPIGHIENNES (ASC)

- Frottis ASC-H (dans 40 % des cas : CIN 2, CIN 3, exceptionnellement cancer invasif) : colposcopie d'emblée.
- Frottis ASC-US (dans 5 à 10 % des cas : CIN 2, CIN 3, exceptionnellement cancer invasif) : soit colposcopie d'emblée, soit frottis de contrôle 6 mois plus tard, soit recherche d'HPV potentiellement oncogènes.



CONDUITE DIAGNOSTIQUE EN CAS DE FROTTIS AVEC LÉSION MALPIGHIENNE INTRA-ÉPITHÉLIALE DE BAS GRADE (LSIL) : figure ci-dessous



La recherche des HPV en première intention n'est pas recommandée dans les lésions de bas grade en raison du taux élevé de positivité dans ce type de lésions.

CONDUITE DIAGNOSTIQUE EN CAS DE FROTTIS AVEC LÉSION MALPIGHIENNE INTRA-ÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE (HSIL)

- Colposcopie d'emblée (2^e frottis inutile et dangereux) pour repérer les lésions et orienter les prélèvements qui doivent être de bonne qualité. Si l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, n'est pas observée, la colposcopie n'est pas satisfaisante : exérèse à visée diagnostique.
- Puis 1^{er} contrôle à 3-6 mois : colposcopie et frottis utérin avec biopsies dirigées et/ou curetage endocervical selon l'aspect colposcopique et la situation de la jonction squamo-cylindrique.
- Si les examens sont normaux : répéter à 6 mois-1 an, puis cytologie annuelle.
- Si les examens sont anormaux : traiter les lésions résiduelles selon leur sévérité et leur situation.
- Recherche des HPV : non recommandée en 2002 pour le suivi des patientes après conisation (études en cours).

CONDUITE DIAGNOSTIQUE EN CAS DE FROTTIS AVEC ANOMALIES DES CELLULES GLANDULAIRES

Quelles que soient les anomalies des cellules glandulaires, une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol est recommandée. Si de plus les anomalies des cellules glandulaires sont de type endométrial, un contrôle histologique de l'endomètre est recommandé.

Si ces examens sont normaux :

- en cas d'atypies des cellules glandulaires (endocervicales, endométriales ou sans autre précision), il est recommandé de refaire un frottis à 6 mois ;
- en cas d'anomalies cytologiques de type adénocarcinome *in situ* (AIS) ou adénocarcinome (endocervical, endométrial ou d'origine non précisée) ou suggérant une néoplasie, une conisation diagnostique associée à un curetage de l'endomètre est recommandée.