



Lignes directrices sur le dépistage du cancer du col utérin au Québec

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Québec 

Lignes directrices sur le dépistage du cancer du col utérin au Québec

Direction des risques biologiques
et de la santé au travail

Juin 2011

AUTEUR

Groupe de travail sur les lignes directrices pour le dépistage du cancer du col utérin au Québec

RÉDACTRICES ET CO-PRÉSIDENTES DU GROUPE DE TRAVAIL

Patricia Goggin et Marie-Hélène Mayrand

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Manon Auger, M.D., FRCPC

Pathologiste, directrice du laboratoire de cytologie, Centre universitaire de santé McGill
Professeure agrégée, Département de pathologie, Université McGill

Lyne Cloutier, inf. Ph. D., professeure

Département des sciences infirmières, Université du Québec à Trois-Rivières

François Coutlée, M.D., FRCPC, microbiologiste-infectiologue

Laboratoire de virologie moléculaire, Centre hospitalier universitaire de Montréal

Marc Dionne, M.D., MPH, CSPQ, directeur scientifique

Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Patricia Goggin, M.D., M. Sc., omnipraticienne et médecin-conseil

Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Michel Labrecque, M.D., Ph. D., omnipraticien et professeur titulaire

Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Hôpital Saint-François d'Assise

Sylvain Mailhot, M.D., FRCPC

Pathologiste, Hôpital régional de Rimouski-Neigette

Président du comité d'assurance de la qualité, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Anne-Marie Martel, T. M., chargée de dossiers scientifiques et secrétaire du conseil de discipline

Ordre professionnel des technologues médicaux du Québec

Marie-Hélène Mayrand, M.D., Ph. D., FRCSC

Obstétricienne-gynécologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal

Médecin-conseil, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Philippe Sauthier, M.D., gynéco-oncologue

Centre hospitalier universitaire de Montréal

MISE EN PAGES

Amélie Dugué, agente administrative

Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS

Nous aimerions remercier Vicky Tessier et Elsa Drevon, bibliothécaires à l'Institut national de santé publique du Québec, pour leur assistance à la recherche documentaire et Suzie Toutant pour la révision linguistique.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 3^e TRIMESTRE 2011

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA

ISBN : 978-2-550-62321-2 (VERSION IMPRIMÉE)

ISBN : 978-2-550-62322-9 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2011)

AVANT-PROPOS

Le dépistage du cancer du col utérin par analyse de frottis cytologique, ou test Pap, se fait depuis plus de 40 ans au Québec et ailleurs dans le monde. On estime que depuis l'introduction de cette mesure, l'incidence de ce cancer et la mortalité qui y est associée ont diminué de plus de 70 % dans les pays qui obtiennent un taux de participation élevé au dépistage. Au Canada, les dernières recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (GECSSP) sur le dépistage datent de 1994. L'élaboration et la diffusion de nouvelles lignes directrices étaient l'une des recommandations contenues dans l'avis scientifique sur l'optimisation de ce dépistage préparé par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2009(1). En 2010, en accord avec le Collège des médecins du Québec, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) confiait à l'INSPQ le mandat de rédiger ces lignes directrices.

Les découvertes récentes sur le virus du papillome humain (VPH), maintenant reconnu comme la cause du cancer du col utérin, ont mené à la mise au point de nouvelles techniques moléculaires pour la détection d'infections par ce virus. À la suite de plusieurs études cliniques ayant montré que les tests de détection de VPH oncogènes ont une sensibilité supérieure à celle de l'examen cytologique comme test de dépistage, plusieurs milieux étudient actuellement la possibilité d'utiliser ce type de test en première intention et de réserver l'analyse cytologique au tri des cas positifs seulement. Toutefois, à cause de la spécificité relativement plus faible des tests de détection du VPH, des études sont en cours afin de déterminer des stratégies de tri efficaces et efficientes.

En raison des incertitudes entourant les algorithmes de suivis avec cette stratégie et des répercussions considérables d'un tel changement non seulement pour les laboratoires, mais aussi pour l'ensemble des paramètres de dépistage (comme l'intervalle entre les tests), l'*Avis sur l'optimisation du dépistage du cancer du col utérin au Québec* avait proposé de tester cette nouvelle approche de dépistage dans un contexte organisé permettant de l'évaluer avant de l'utiliser à large échelle. C'est pourquoi les présentes lignes directrices portent sur le dépistage par le test cytologique, soit celui employé actuellement au Québec.

SOMMAIRE DES RECOMMANDATIONS SUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN PAR LE TEST CYTOLOGIQUE¹

Population visée par le dépistage

Toute femme active sexuellement ou qui l'a été dans le passé.

Les activités sexuelles incluent toutes formes de contact génital avec ou sans pénétration vaginale, avec des partenaires masculins ou féminins.

À quel âge commencer le dépistage?

L'âge recommandé pour amorcer le dépistage est de 21 ans.

Toutefois, chez les femmes qui n'ont pas encore eu de relations sexuelles à cet âge, le dépistage peut être retardé. Exceptionnellement, et selon le contexte clinique, le dépistage pourrait débuter plus tôt, par exemple chez les jeunes femmes immunodéprimées.

À quelle fréquence devrait-on faire un examen de dépistage?

L'intervalle recommandé entre les tests de dépistage est de deux à trois ans.

À quel âge cesser le dépistage?

Chez les femmes qui ont eu des tests de dépistage régulièrement, le dépistage peut cesser à 65 ans si les résultats des deux derniers tests effectués au cours des 10 années précédentes sont négatifs.

Toute autre situation devrait être individualisée selon le moment du dernier test, les résultats du dernier test ou la situation particulière de la femme. Par ailleurs, il n'est pas pertinent de maintenir le dépistage du cancer du col utérin chez les femmes qui ont subi une hystérectomie totale pour une affection bénigne.

Que faire en présence d'un résultat anormal au test de dépistage?

Si le résultat est équivoque (résultat ASC-US) :

Il n'est pas recommandé d'orienter en colposcopie toutes les femmes qui ont des résultats équivoques, mais d'appliquer plutôt une stratégie de tri, qui varie selon l'âge :

- **Avant 30 ans** : Répéter le test cytologique 6 mois et 12 mois plus tard. Orienter en colposcopie si le résultat ASC-US persiste ou a évolué vers une lésion plus grave à l'un ou l'autre des résultats du test cytologique.
- **À partir de 30 ans** : Faire un test de détection de VPH oncogènes² et orienter en colposcopie si le résultat est positif. Répéter le test cytologique après 12 mois lorsque le résultat du test VPH est négatif.

Pour tous les autres résultats anormaux, la femme doit être orientée en colposcopie.

¹ Que le test soit effectué par frottis traditionnel (sur lame) ou en milieu liquide.

² Un test générique approuvé par Santé Canada doit être utilisé. En attendant que le test soit disponible dans le réseau public, la même conduite que chez les femmes de moins de 30 ans peut être appliquée.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|------------|
| LISTE DES ABRÉVIATIONS..... | VII |
| 1 INTRODUCTION | 1 |
| 2 MÉTHODE..... | 3 |
| 3 LES PARAMÈTRES DE DÉPISTAGE..... | 5 |
| 3.1 Le choix de la technologie pour le test cytologique..... | 5 |
| 3.2 L'âge pour amorcer le dépistage..... | 6 |
| 3.3 L'âge pour cesser le dépistage..... | 8 |
| 3.4 L'intervalle entre les tests de dépistage..... | 10 |
| 4 LE SUIVI DES FEMMES AYANT UN RÉSULTAT ANORMAL AU TEST DE DÉPISTAGE..... | 13 |
| 4.1 Le suivi des résultats équivoques..... | 13 |
| 4.2 Le suivi des lésions cytologiques de bas grade (LSIL)..... | 15 |
| 5 POPULATIONS PARTICULIÈRES..... | 17 |
| 5.1 Les femmes enceintes..... | 17 |
| 5.2 Les femmes hystérectomisées..... | 17 |
| 5.3 Les femmes immunodéprimées..... | 17 |
| 6 LES INDICATIONS DU TEST VPH..... | 21 |
| 7 CONCLUSION..... | 23 |
| RÉFÉRENCES..... | 25 |
| ANNEXE 1 DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊT POTENTIELS | 29 |
| ANNEXE 2 QUESTIONS ET STRATÉGIES DE RECHERCHE | 33 |
| ANNEXE 3 VERSION QUÉBÉCOISE MODIFIÉE DE LA TERMINOLOGIE DE BETHESDA 2001 | 37 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

| | |
|--------|---|
| ACOG | American College of Obstetricians and Gynecologists |
| AGC | <i>Atypical glandular cells</i> (cellules atypiques glandulaires) |
| AIS | <i>Adenocarcinoma in situ</i> (adénocarcinome <i>in situ</i>) |
| ASC-US | <i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> (cellules atypiques épidermoïdes de signification indéterminée) |
| ASC-H | <i>Atypical squamous cells, cannot exclude a high grade lesion</i> (cellules atypiques épidermoïdes ne permettant pas d'exclure une lésion épidermoïde de haut grade) |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| CEPO | Comité de l'évolution des pratiques en oncologie |
| CIN | <i>Cervical intraepithelial neoplasia</i> (néoplasie cervicale intraépithéliale) |
| GECSSP | Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs |
| HC2 | <i>Hybrid Capture 2</i> |
| HSIL | <i>High grade squamous intraepithelial lesion</i> (lésion épidermoïde intraépithéliale de haut grade) |
| INSPQ | Institut national de santé publique du Québec |
| LSIL | <i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i> (lésion épidermoïde intraépithéliale de bas grade) |
| MSSS | Ministère de la Santé et des Services sociaux |
| RPC | Recommandations pour la pratique clinique |
| VPH | Virus du papillome humain |

1 INTRODUCTION

Le cancer du col utérin représente un problème de santé important puisqu'il figure au deuxième rang en fréquence des cancers chez les femmes dans le monde(2). Heureusement, grâce à des efforts soutenus de dépistage, son incidence est maintenant reléguée au 13^e rang chez les Canadiennes. Il arrive par contre au deuxième rang chez les Canadiennes de 25 à 44 ans(3). Au Québec, on estime qu'en 2010, 270 femmes ont reçu un diagnostic de cancer du col utérin et que 65 en sont mortes(4).

L'efficacité du dépistage du cancer du col utérin ne fait pas de doute, et repose sur le fait que le dépistage permet de découvrir et de traiter les états précurseurs du cancer. Cependant, la compréhension de l'évolution naturelle de la maladie a progressé depuis la découverte du lien causal entre le VPH et ce cancer. Des données montrent que si les infections causées par un VPH sont très fréquentes dans les premières années suivant le début des rapports sexuels, la majorité de ces infections sont transitoires et disparaissent spontanément dans un délai de 12 à 18 mois. Parmi la quarantaine de VPH affectant la sphère anogénitale, une quinzaine ont un potentiel oncogène et sont dits « à haut risque ». Une infection persistante par un de ces types de VPH accroît le risque de cancer du col utérin, mais il s'écoule habituellement plusieurs années, voire des décennies, entre l'infection persistante et l'apparition d'un cancer invasif. Cette longue fenêtre temporelle permet la détection d'anomalies cellulaires par l'analyse des frottis cytologiques du col de l'utérus. Des traitements efficaces peuvent alors contrer l'évolution du processus cancérogène. Ainsi, le dépistage du cancer du col utérin permet non seulement de détecter des cancers à un stade plus précoce et de réduire la mortalité, mais également de diminuer l'incidence de ce cancer.

S'il apparaît théoriquement possible de prévenir la presque totalité des cancers du col utérin par le dépistage, plusieurs raisons expliqueraient pourquoi les programmes de dépistage n'y arrivent pas. Parmi les principales, notons la faible participation de certaines femmes au dépistage, une sensibilité limitée du test cytologique pour détecter tous les états précurseurs du cancer du col utérin et des défaillances dans le suivi des femmes qui ont eu un résultat anormal(5). On constate également que les approches de dépistage opportuniste, comme c'est le cas actuellement au Québec, sont moins efficaces parce qu'elles sont moins adéquates pour rejoindre toutes les femmes et qu'elles s'accompagnent souvent d'un surdépistage chez les femmes le moins à risque. Le surtraitement de lésions appelées à disparaître spontanément peut engendrer une morbidité significative.

Le but de ces lignes directrices est de soutenir les cliniciens dans l'exercice des pratiques cliniques préventives en proposant des paramètres de dépistage appuyés par les meilleures données scientifiques disponibles. L'analyse de ces données et les recommandations qui en découlent ont fait consensus dans la communauté scientifique québécoise et permettent d'atteindre le meilleur équilibre possible entre les avantages et les inconvénients du dépistage. Ces lignes directrices ne sauraient toutefois remplacer le jugement professionnel dans des circonstances particulières. De plus, comme le dépistage s'adresse habituellement à des personnes asymptomatiques, le simple recours à un test de dépistage peut être insuffisant lorsqu'une femme présente une lésion visible ou des symptômes inquiétants. Soulignons en terminant que ces lignes directrices serviront à élaborer des outils de

communication visant à informer la population et les professionnels de la santé sur le dépistage du cancer du col utérin.

2 MÉTHODE

La méthode utilisée pour élaborer les présentes lignes directrices s'inspire d'un cadre d'élaboration et d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (RPC) mis au point par The AGREE Research Trust⁽⁶⁾, un consortium issu d'une collaboration internationale. La grille AGREE II est un outil générique portant sur 23 éléments organisés en six domaines, qui sont : la détermination du champ et des objectifs, la participation des groupes concernés, la rigueur d'élaboration des RPC, la clarté et la présentation, l'applicabilité et l'indépendance éditoriale³.

Le cheminement entrepris pour répondre aux différents critères de qualité proposés dans cette grille s'apparente par ailleurs à celui qui a été proposé en 2009 par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), diffusé au Québec par la Direction de la lutte contre le cancer⁴. Ainsi, un comité scientifique spécial a été formé pour procéder à la rédaction du guide de pratique. Le comité, coordonné par l'Institut national de santé publique du Québec, comprenait des professionnels provenant des différentes disciplines liées au dépistage (gynécologie-obstétrique, médecine de famille, sciences infirmières, technologie médicale, anatomopathologie, gynéco-oncologie, microbiologie et santé publique). Tous les membres ont rempli un formulaire pour déclarer leurs conflits d'intérêt potentiels (voir l'annexe 1) et aucun lien avec des entreprises n'a été jugé suffisamment important pour exclure des membres du processus décisionnel.

Une attention particulière a été accordée à la formulation des questions clés puisque le travail ne consistait pas à démontrer la pertinence ou l'efficacité du dépistage du cancer du col utérin, mais à en préciser les paramètres ou modalités d'application par les cliniciens. Ces questions portaient principalement sur l'âge auquel amorcer le dépistage, l'âge auquel cesser le dépistage, l'intervalle entre les tests, la meilleure stratégie de tri des résultats équivoques, ainsi que sur un certain nombre d'éléments secondaires.

Une recherche documentaire avait été effectuée en 2007 pour la préparation de l'*Avis sur l'optimisation du dépistage du cancer du col utérin au Québec*⁽¹⁾. Les deux rédactrices du projet ont mis à jour cette recherche documentaire afin de recenser les données probantes appuyant le bien-fondé des options retenues pour chaque paramètre. Aucune restriction de type d'étude n'a été appliquée lors de la recherche afin de maximiser les chances de trouver des informations utiles pour justifier le choix des paramètres. La liste des questions spécifiques et la stratégie de recherche sont présentées à l'annexe 2.

La recherche dans les banques de données a été complétée par l'examen des références bibliographiques des articles jugés les plus pertinents, une recherche inversée des nouvelles études citant ces études, ainsi qu'un examen de diverses sources de littérature grise et des informations disponibles sur les sites Internet des programmes de dépistage du cancer du

³ Une version française de la grille est accessible à l'adresse suivante : <http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-translations/>.

⁴ Le document est accessible à l'adresse suivante : http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/download.php?f=d3e7a25c2934c0d51f66241aeac49cb.

col utérin ou d'autorités sanitaires produisant des lignes directrices au Canada ou à l'étranger.

Devant l'abondance de la documentation répertoriée, une attention particulière a été accordée aux articles publiés dans les trois dernières années, mais aucune restriction de langue ou de temps n'a été imposée pour les questions très spécifiques.

En plus des articles traitant des paramètres guidant l'application clinique du dépistage, plusieurs autres études récentes apportant un éclairage important sur l'évolution naturelle de la maladie ainsi que les données sur l'incidence du cancer du col utérin obtenues des responsables du Fichier des tumeurs du Québec ont aussi été consultées afin d'estimer les risques de la maladie. La mise à jour des données scientifiques s'est poursuivie jusqu'à la fin de mars 2011.

Le dépistage du cancer du col utérin par le test cytologique diffère de celui des autres cancers par le fait que sa pratique courante n'a pas été fondée sur les résultats d'essais cliniques randomisés et que les paramètres de dépistage ont été définis initialement sur une base empirique. Avec l'avancement des connaissances sur l'évolution naturelle de la maladie et les conclusions de nombreuses études sur le dépistage, plusieurs autorités sanitaires ont révisé récemment leurs normes concernant le dépistage, ou s'approprient à le faire⁵. Ces sources ont également été consultées. Même si une certaine convergence a été observée au cours des dernières années entre ces différentes instances, des écarts importants existent encore entre la pratique nord-américaine et celle des programmes organisés de dépistage européens. Ces différences sont probablement liées à l'organisation des services ou au contexte légal de pratique.

Comme les sources d'information étaient nombreuses et de nature diverse, il n'a pas été possible, dans un délai raisonnable, d'attribuer un niveau de preuve à chacune des études et de faire un sommaire structuré de l'ensemble des études sur lesquelles s'appuieraient les recommandations. De plus, comme plusieurs incertitudes persistent au sujet des effets des différentes options et qu'il y a encore peu de données québécoises sur les avantages et les risques de ces options, l'application d'une échelle pour qualifier la force des recommandations a été remplacée par un processus de délibération au sein du comité scientifique sur les différentes options, en tenant compte à la fois des meilleures preuves scientifiques et des facteurs contextuels. Les prises de position finales ont fait l'objet d'un consensus.

Enfin, le document avec les propositions a été soumis pour consultation aux différents ordres professionnels concernés ainsi qu'à plusieurs associations professionnelles et à la division québécoise de la Société canadienne du cancer. Les lignes directrices proposées devraient ainsi rejoindre les préoccupations de l'ensemble des acteurs concernés.

⁵ En 2009, le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs a été reconstitué et a entrepris l'élaboration de nouvelles lignes directrices sur le dépistage du cancer du col utérin.

3 LES PARAMÈTRES DE DÉPISTAGE

Cette section porte sur les différents paramètres de dépistage, comme le choix de la technologie, l'âge pour amorcer et cesser le dépistage ainsi que l'intervalle entre les tests. La détermination de balises est essentielle non seulement pour maximiser l'efficacité du dépistage, mais également en vue de réduire les inconvénients et les risques pour les femmes.

Comme il a été mentionné précédemment, les paramètres initiaux du dépistage du cancer du col utérin ont été définis sur une base empirique. Les nombreuses études cliniques et épidémiologiques menées depuis la mise au point des tests de détection de VPH oncogènes (ou tests VPH, pour simplifier) ont fait progresser la compréhension de l'évolution naturelle de la maladie et permis de réajuster ces paramètres initiaux. Les données provenant de pays qui ont mis en place des programmes organisés de dépistage avec des systèmes d'information pour analyser leurs résultats constituent une autre source d'information précieuse pour évaluer les avantages et les risques des différentes stratégies.

3.1 LE CHOIX DE LA TECHNOLOGIE POUR LE TEST CYTOLOGIQUE

Le frottis cytologique peut être effectué par la méthode traditionnelle (échantillon étalé sur lame)⁶ ou en milieu liquide. Les deux techniques offrent des performances similaires pour la détection des lésions de haut grade⁽⁷⁾. L'examen cytologique en milieu liquide offre l'avantage de permettre de procéder en cascade avec le test VPH sur le résidu liquide en cas de résultat équivoque de type ASC-US, mais ce résultat n'est pas suffisamment fréquent en soi ($\leq 5\%$ des résultats) pour justifier son emploi pour toutes les femmes. L'examen cytologique en milieu liquide peut aussi présenter certains avantages pour l'organisation des laboratoires, mais son coût est plus élevé, et une analyse exhaustive du rapport coût/bénéfice de cette méthode était en dehors des compétences et du mandat du groupe de travail qui a rédigé les présentes lignes directrices.

Les résultats des examens cytologiques seront exprimés selon la terminologie Bethesda, version 2001⁽⁸⁾, dont la version française est présentée à l'annexe 3.

Lorsqu'une biopsie est réalisée, le résultat anormal est généralement exprimé selon les termes suivants : néoplasie intraépithéliale de grade 1 ou légère (CIN1), de grade 2 ou modérée (CIN2), de grade 3 ou grave (CIN3), adénocarcinome *in situ* (AIS) ou carcinome envahissant⁷.

⁶ Les personnes moins au fait de la technique de prélèvement et de transport peuvent consulter le site de l'AQESSS à l'adresse suivante : <http://msi.aqesss.qc.ca/methodes/afficher.aspx?id=117&kw=>.

⁷ Dans certaines études, les résultats de pathologie sont exprimés selon une terminologie différente, ressemblant à la terminologie de Bethesda, soit les lésions de bas grade (équivalent à CIN1) ou de haut grade (regroupant CIN2 et CIN3).

3.2 L'ÂGE POUR AMORCER LE DÉPISTAGE

Jusqu'à récemment, la tendance en Amérique du Nord était de commencer le dépistage à l'âge de 18 ans ou dès le début des relations sexuelles. On reconnaît maintenant non seulement que cette pratique est inutile, puisque le cancer du col est pratiquement inexistant avant l'âge de 20 ans et même très rare avant 25 ans, mais que le fait de commencer trop tôt le dépistage peut aussi engendrer des inconvénients chez les jeunes femmes. En effet, les infections génitales causées par les VPH sont fréquentes dans les premières années suivant le début des relations sexuelles, et le risque de présenter des anomalies cytologiques est assez élevé. Par contre, ces lésions sont le plus souvent des lésions de bas grade (LSIL), ou des résultats équivoques (ASC-US). La majorité ($\geq 90\%$) de ces lésions disparaissent spontanément en moins de 24 mois. Ainsi, toute intervention subséquente (examen de contrôle, colposcopie, biopsie, et parfois traitement) n'apporte que des inconvénients pour la grande majorité des femmes atteintes. Des études ont même montré que certains traitements avaient des conséquences obstétricales négatives, comme l'augmentation des accouchements prématurés et un risque plus élevé de mortalité néonatale(9). C'est seulement une faible minorité qui tirera profit de ces interventions, c'est-à-dire un ralentissement de la progression rapide vers un cancer du col utérin, puisque cette évolution se fait généralement sur une dizaine d'années ou plus(10).

Afin de déterminer le moment optimal pour amorcer le dépistage, les facteurs suivants ont été pris en considération :

- L'âge des premières relations sexuelles chez les jeunes filles au Québec;
- Le risque de contracter une infection par un VPH oncogène selon le délai écoulé après le début des relations sexuelles;
- Le risque de développer un cancer du col utérin après avoir contracté une infection par un VPH oncogène et le risque de développer un cancer du col utérin après avoir reçu un diagnostic de précurseur grave (CIN3), selon le délai écoulé;
- La vérification du risque par l'analyse des données statistiques sur l'incidence du cancer du col utérin au Québec selon l'âge;
- Les recommandations des autres autorités sanitaires en Amérique du Nord et ailleurs dans le monde.

Des données récentes provenant de l'Enquête québécoise sur la santé de la population (EQSP 2008) montrent que 52 % des jeunes de 15 à 17 ans ont déjà eu des relations sexuelles(11). Chez les filles de cet âge, ce sont 51 % qui ont eu des relations sexuelles au cours des 12 derniers mois⁸, mais l'enquête ne permet pas de connaître la proportion des jeunes filles qui ont eu des relations sexuelles plus jeunes. Même s'il est reconnu que la prévalence des infections par un VPH est maximale chez les femmes de moins de 25 ans(12,13) et que le risque cumulatif de contracter une telle infection au cours de la vie est très élevé (de 70 à 80 % ou plus), ce ne sont pas toutes les femmes qui seront infectées pendant la première année suivant le début des relations sexuelles. Les infections par des VPH dits « à faible risque » font également partie de ce type d'infection. Dans une étude

⁸ Source : Linda Cazale, Institut de la statistique du Québec, communication personnelle, 14 décembre 2010.

prospective réalisée auprès d'étudiantes de la région de Montréal (âge médian de 21 ans), le risque cumulatif de contracter une infection par un type de VPH oncogène était de 12,7 % à un an [IC à 95 % : de 9,6 % à 15,8 %] et de 29 % à deux ans [IC à 95 % : de 24,3 % à 33,4 %](14).

Une des meilleures sources pour évaluer le risque de cancer ou de lésions cervicales graves (CIN3+) après une infection par un VPH provient d'études prospectives qui ont comparé dans le temps les résultats de dépistage obtenus avec le test VPH et le test cytologique. La combinaison des résultats de sept études européennes réalisées dans six pays et incluant 24 295 femmes indique que le risque cumulatif de lésions CIN3+ après six ans chez les femmes qui ont eu un résultat négatif au test VPH (par la méthode *Hybrid Capture* [HC2] ou par une réaction de polymérisation en chaîne [PCR]) est de 0,27 % [IC à 95 % : de 0,12 % à 0,5 %], alors qu'il est de 0,97 % [de 0,53 % à 1,3 %] après un résultat négatif au test cytologique(15). Les cas de cancer n'étaient pas présentés séparément. Si on transpose ces résultats aux jeunes femmes qui commencent leur vie sexuelle, le risque de lésions cervicales graves (CIN3+) serait donc très faible (environ 1 pour 400) dans les six premières années suivant l'infection par un VPH oncogène.

Le délai entre l'acquisition d'une infection par un VPH et l'apparition d'un cancer du col utérin est long, mais il est difficile à mesurer exactement, car les lésions cervicales graves sont habituellement traitées. Il faut donc avoir recours à des sources indirectes pour l'estimer. Dans une étude néo-zélandaise portant sur 143 femmes ayant présenté des lésions de type CIN3, pour lesquelles on a réalisé plus tard qu'elles n'avaient pas été traitées selon les normes de soins habituelles, le risque cumulatif de cancer du col utérin ou de cancer de la voûte vaginale était de 13 % après cinq ans, de 20 % après 10 ans, de 26,1 % après 20 ans, et de 31,3 % après 30 ans(16). Ces données confirment la lente évolution des lésions préneoplasiques graves et le fait qu'elles peuvent encore être transitoires. Une étude britannique a estimé que le rythme de progression d'une lésion de type CIN3 vers un cancer invasif chez les jeunes de 20 à 24 ans ne dépasserait pas 1 % par année(17). Ce taux est du même ordre que celui obtenu dans une méta-analyse antérieure à partir d'une lésion cytologique de haut grade (HSIL) soit 1,4 % en 24 mois(18).

Étant donné que l'âge médian du début des relations sexuelles est de 15 à 17 ans, que le risque de contracter une infection par un VPH est élevé au cours des années subséquentes (mais pas nécessairement au cours des deux premières années), et la très faible probabilité d'évolution rapide vers un état précurseur du cancer du col utérin (CIN3) ou un cancer avant au moins cinq ou six ans, il apparaît raisonnable de retarder l'âge pour amorcer le dépistage. En Amérique du Nord, la plupart des autorités sanitaires qui ont révisé leurs normes de dépistage recommandent maintenant de commencer le dépistage à l'âge de 21 ans, alors qu'en Europe, les recommandations varient de 21 à 30 ans.

Les membres du groupe de travail considèrent l'âge de 21 ans comme raisonnable pour commencer le dépistage chez les femmes en général. Toutefois, le dépistage pourra être retardé de quelques années chez les femmes qui n'ont pas encore eu de relations sexuelles à 21 ans. Inversement, il pourra être devancé de quelques années dans certaines circonstances, comme des premières relations sexuelles à un âge très précoce ou un état d'immunosuppression à la suite d'une infection par le VIH, d'une greffe d'organes ou de

certaines maladies chroniques (voir la section sur les populations particulières). Par contre, la présence de condylomes ne justifie pas en soi de commencer le dépistage plus tôt, car les condylomes sont liés à des types de VPH différents (dits à faible risque) de ceux qui causent le cancer.

Le faible risque estimé de cancer du col utérin chez les jeunes femmes est corroboré par les données sur son incidence. Au Québec, selon les données du Fichier des tumeurs portant sur les années 2001 à 2005, seulement 1 % des cancers du col utérin sont apparus chez des femmes de 20 à 24 ans, et 4 % chez des femmes de 25 à 29 ans, ce qui correspond respectivement à quelque 3 et 12 cas par année. Aucun cas n'a été signalé avant l'âge de 20 ans durant cette période. L'examen des années antérieures montre que s'il est possible d'observer des cas avant 20 ans, le phénomène est extrêmement rare.

En conclusion, le groupe de travail recommande que l'âge pour amorcer le dépistage soit de 21 ans pour les femmes en général.

3.3 L'ÂGE POUR CESSER LE DÉPISTAGE

Précisons d'abord que, pour le groupe de travail, l'âge pour cesser le dépistage concerne les femmes qui subissent régulièrement des tests de dépistage. Toute autre situation devra être individualisée selon l'intervalle écoulé depuis le dernier test ou les résultats des derniers tests. L'espérance de vie de la femme pourrait être un autre facteur à considérer dans l'offre de service aux femmes âgées.

La détermination de l'âge optimal pour cesser le dépistage présente les mêmes défis que celle de l'âge pour l'amorcer : absence d'études expérimentales, randomisées ou non, qui ont examiné spécifiquement cette question, détermination des normes antérieures sur une base empirique et absence de données québécoises pour évaluer le risque de précurseurs du cancer du col utérin selon l'âge. De plus, la plupart des études ont seulement examiné l'effet de la variation de l'âge sur l'incidence des lésions de haut grade (CIN2 ou CIN3), une cible moins précise que l'incidence du cancer, puisque certaines de ces lésions peuvent être réversibles ou demeurer à ce stade.

L'examen des données québécoises sur l'incidence du cancer du col utérin pour les années 2001-2005 montre que près la moitié des cancers apparaissent chez des femmes de 50 ans et plus, soit 18 % chez celles de 50 à 59 ans, 12 % chez celles de 60 à 69 ans, et 19 % chez les femmes de 70 ans et plus. Comme l'évolution du cancer du col utérin peut se faire sur plusieurs décennies, le risque d'avoir un cancer du col utérin persiste donc jusqu'à un âge avancé, même après la ménopause ou après l'arrêt des activités sexuelles. Par contre, on sait que plus de la moitié des cancers apparaissent chez des femmes qui n'ont jamais eu de tests de dépistage antérieurs ou dont l'intervalle depuis le dernier test dépassait la norme recommandée(5). Il est probable que les femmes plus âgées soient surreprésentées dans cette catégorie. En effet, selon les données de l'Enquête sur la santé des collectivités canadiennes de 2005, la proportion des Québécoises qui ont eu un test Pap au cours des trois dernières années chutait de 67,2 % [IC à 99 % : de 64,5 % à 69,9 %] chez

les femmes de 45 à 64 ans, à 49,3 % [IC à 99 % : de 41,9 % à 56,8 %] chez les femmes de 65 à 69 ans⁹.

En l'absence de données de haute qualité, deux autres éléments clés (en plus du risque de progression des précurseurs graves discuté à la section précédente) ont été recherchés pour évaluer à quel âge une femme qui subit des tests sur une base régulière pourrait cesser en toute sécurité, soit le risque d'avoir une infection persistante par un VPH oncogène et le rendement des tests de dépistage après plusieurs résultats négatifs.

Une revue récente des analyses de prévalence des infections par tout type de VPH, portant sur plus d'un million de femmes dans le monde avec un résultat de cytologie normal, montre que la prévalence de ces infections est maximale chez les femmes de moins de 25 ans avec un taux ajusté de 24 % [IC à 95 % : de 23,5 % à 24,5 %] et décroît ensuite régulièrement pour atteindre un taux de 4,2 % [IC à 95 % : de 4,2 à 4,3] chez les femmes de 45 à 54 ans(13). Quoique le nombre de sujets plus âgés inclus soit assez petit, on a observé dans certains pays un deuxième pic de prévalence des infections par un VPH chez les femmes de plus de 55 ans (plus faible toutefois que chez les femmes de 18 à 25 ans). Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer ce phénomène : réactivation d'une infection latente à la suite des changements hormonaux provoqués par la ménopause, changements dans les habitudes sexuelles des femmes de cet âge (ou de leurs partenaires) ou simple effet de cohorte. Au Québec, les seules données de prévalence disponibles selon l'âge et incluant des femmes plus âgées proviennent de l'étude CCCaST(19). La prévalence a été mesurée par le test HC2, qui porte sur 13 VPH oncogènes. Aucun deuxième pic n'a été relevé à Terre-Neuve ni dans la région de Montréal. Le tableau suivant illustre ces données.

Tableau 1 Proportion des femmes ayant eu un résultat positif au test VPH en fonction de l'âge et de la région, dans l'étude CCCaST

| Groupe d'âge | Région de Montréal | | Province de Terre-Neuve | |
|------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| | n | % test VPH positif | n | % test VPH positif |
| 30-39 ans | 1411 | 4,3 | 2295 | 7 |
| 40-49 ans | 1467 | 4,5 | 1932 | 4 |
| 50-59 ans | 987 | 2,9 | 992 | 2,5 |
| 60-69 ans | 339 | 2,9 | 244 | 1,2 |

Au Canada, la plupart des provinces ou territoires proposent de cesser le dépistage à l'âge de 69 ans, après deux ou trois résultats négatifs au cours des 10 années précédentes, mais cette recommandation n'est pas vraiment étayée par des données probantes.

Le faible rendement du dépistage chez les femmes plus âgées ayant eu des résultats négatifs aux tests antérieurs est un phénomène bien connu, mais la plupart des études recensées ne permettent pas de dégager un âge idéal précis pour cesser le dépistage. En

⁹ Source : Infocentre de santé publique, ESCC Cycle 3.1-2005 (données non ajustées en fonction de l'hystérectomie).

effet, ces études ont souvent porté sur des femmes plus jeunes (de 50 à 60 ans, ou de 50 ans et plus sans distinction) que l'âge habituellement fixé au Canada pour cesser le dépistage (65-70 ans).

L'Union européenne recommande de cesser le dépistage à 60 ou à 64 ans (au sein de programmes organisés, ce qui suppose que le résultat du dernier test devait être négatif). Certains pays allongent l'intervalle chez les femmes plus âgées (tous les trois ans entre l'âge de 25 et 49 ans, puis tous les cinq ans jusqu'à 64 ans au Royaume-Uni) parce qu'ils ont estimé que le rendement est infime après plusieurs résultats négatifs. Après une recension exhaustive des écrits, la France a récemment adopté la norme de 65 ans comme âge pour cesser le dépistage. Les données de l'étude CCCaST indiquent également que le risque est assez faible après l'âge de 50 ans, puisque seulement 2,9 % des femmes étaient porteuses d'une infection par un VPH oncogène.

À la lumière des données analysées, la proposition du groupe de travail pour les femmes qui ont eu des tests de dépistage régulièrement est d'offrir de cesser le dépistage à 65 ans si les résultats des deux derniers tests effectués au cours des 10 années précédentes sont négatifs, après avoir expliqué les bénéfices et les risques potentiels. Toute autre situation devrait être individualisée selon le moment du dernier test, les résultats du dernier test ou la situation particulière de la femme, comme le fait d'avoir eu un nouveau partenaire sexuel au cours des dernières années.

3.4 L'INTERVALLE ENTRE LES TESTS DE DÉPISTAGE

Pendant longtemps en Amérique du Nord, la répétition annuelle du test cytologique a été la norme. Les connaissances actuelles sur l'évolution naturelle de la maladie ne permettent plus d'appuyer cette pratique. Non seulement cette dernière augmente les coûts des programmes de dépistage, mais elle procure peu d'avantages pour la détection de cas additionnels de cancers. De plus, elle peut affecter la proportion de femmes dirigées vers une exploration diagnostique de lésions transitoires appelées à disparaître spontanément, aggravant ainsi les inconvénients pour les femmes.

En l'absence d'essais cliniques randomisés pour déterminer l'intervalle optimal, c'est souvent par l'entremise de modélisations mathématiques que le rapport coût/efficacité de différentes stratégies a été évalué. Toutefois, comme le coût d'une stratégie dépend également de l'étendue de la population ciblée, une variété de stratégies basées sur des intervalles de deux, trois, quatre ou cinq ans peuvent présenter un rapport coût/efficacité acceptable, selon les milieux.

À l'heure actuelle, à l'exception de l'Australie qui remet en question le rapport coût/efficacité de sa politique actuelle de dépistage tous les deux ans(20) et de quelques pays asiatiques, la plupart des programmes organisés de dépistage ont adopté une politique de dépistage tous les trois ans (France, Italie, Danemark, Norvège), tous les cinq ans (Finlande, Pays-Bas), ou un intervalle progressif de trois à cinq ans selon le groupe d'âge (Suède, Royaume-Uni). Aux États-Unis, où le dépistage se fait de façon opportuniste, les normes proposées en 2009 par l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) au sujet de l'intervalle étaient de deux ans entre l'âge de 21 et 29 ans, peu importe le type de test

cytologique (traditionnel ou en milieu liquide), puis tous les trois ans après trois résultats consécutifs négatifs. Au Canada, les normes varient de un à trois ans selon les provinces ou territoires, mais plusieurs sont en révision.

Si la tendance vers l'adoption d'un intervalle de trois ans semble dominer dans les milieux qui ont mis en place des approches organisées de dépistage avec mécanismes d'invitations et de rappels, de tels mécanismes ne sont pas encore disponibles au Québec. De plus, la sensibilité du test cytologique n'était que de 55 % dans les centres canadiens qui ont participé à l'étude CCCaST. Sur le fondement des données disponibles, le groupe de travail recommande que les tests de dépistage soient espacés de deux à trois ans.

En l'absence de données probantes appuyant la répétition annuelle des tests au début du dépistage et compte tenu du faible risque de cancer avant l'âge de 25 ans, il n'apparaît pas nécessaire de répéter le premier test de dépistage un an plus tard, à moins que la qualité du prélèvement soit insuffisante.

4 LE SUIVI DES FEMMES AYANT UN RÉSULTAT ANORMAL AU TEST DE DÉPISTAGE

Le suivi approprié de toute femme ayant un résultat anormal fait partie de la stratégie de dépistage. Une évaluation colposcopique avec biopsie du col et (ou) de l'endocol demeure la conduite de prédilection pour la plupart des lésions cytologiques. Toutefois, le groupe de travail s'est penché sur deux situations parce que les recommandations ont évolué au cours des dernières années et qu'elles sont plus susceptibles de varier selon les milieux : la lésion cytologique de bas grade (LSIL) et le résultat équivoque (ASC-US). Dans tous les autres cas de résultat cytologique anormal (AGC, ASC-H, HSIL, AIS, cancer), les femmes devraient être orientées vers une évaluation colposcopique d'emblée.

4.1 LE SUIVI DES RÉSULTATS ÉQUIVOQUES

Les lésions cytologiques de type ASC-US représentent une catégorie équivoque, le plus souvent de nature bénigne, mais associée occasionnellement à des lésions de haut grade (de 6 à 12 %) ou même à des cancers (de 0,1 à 0,2 %)(21).

Trois stratégies ont été proposées pour le suivi des résultats ASC-US à l'examen cytologique : la colposcopie, la répétition du test cytologique à 6 puis à 12 mois avec orientation en colposcopie si l'un ou l'autre des résultats est à nouveau positif, ou le tri par un test VPH (détectant la présence d'ADN de VPH oncogène) avec orientation en colposcopie des femmes ayant un résultat positif seulement(22).

Comme la meilleure stratégie de prise en charge est celle qui maximiserait la détection des lésions de haut grade tout en minimisant le nombre de femmes qui devraient subir des examens plus effractifs (puisque le risque de lésion grave demeure faible), la colposcopie d'emblée n'est pas une option attrayante puisqu'elle suppose un grand nombre d'examens effractifs.

L'étude ALTS (*ASCUS and LSIL Triage Study*), un essai randomisé comparant les trois stratégies mené par une équipe du National Cancer Institute et portant sur 3 488 femmes aux États-Unis, a été l'une des premières à montrer qu'un seul test VPH fait au moment de l'obtention d'un résultat ASC-US constitue une bonne option pour détecter les lésions de haut grade(23).

L'efficacité du tri des résultats ASC-US par le test VPH fait maintenant consensus dans la communauté scientifique étant donné que cette stratégie permet de détecter un nombre plus élevé de précurseurs de haut grade qu'une stratégie de répétition du test cytologique, et ce, avec un taux moindre d'orientation des femmes en colposcopie. Cette mesure était l'une des recommandations d'un forum pancanadien sur la prévention du cancer du col utérin en 2003, du moins pour les femmes de 30 ans et plus(24). La plus récente revue systématique sur le sujet, qui incluait 20 études, a conclu que la sensibilité du tri des résultats cytologiques ASC-US par le test VPH est de 93 %, et sa spécificité de 63 % pour la détection des lésions de haut grade. En moyenne, la sensibilité du test VPH était supérieure de 14 % à celle d'une stratégie de répétition du test cytologique(25). De plus, cette stratégie atténue les problèmes d'observance associés à des visites multiples.

Toutefois, le fait que les cancers et les lésions de type CIN3 sont plus rares chez les jeunes femmes et que les infections par un VPH sont plus fréquentes dans ce groupe d'âge soulève la question de la pertinence de procéder au tri des résultats ASC-US par le test VPH quel que soit l'âge de la femme.

En examinant plus attentivement les résultats de l'étude ALTS, on constate que chez les femmes de 23 à 28 ans, les stratégies basées sur une répétition du test cytologique ou sur le test VPH entraînent une fréquence similaire d'orientation en colposcopie (64 % et 65 %). De plus, ces deux stratégies ont une sensibilité se rapprochant de celle de la colposcopie immédiate pour détecter les lésions de type CIN3+ (88 % pour le test cytologique et 96 % pour le test VPH). La situation est différente chez les femmes de 29 ans et plus. En effet, dans ce groupe d'âge, la sensibilité des trois stratégies était semblable (91 % pour le test cytologique, 94 % pour le test VPH, 100 % pour la colposcopie, en théorie), mais le test VPH entraînait une orientation en colposcopie chez seulement 31 % des femmes, comparativement à 50 % pour la stratégie de répétition du test cytologique(26). De plus, dans cette étude, le test cytologique n'était répété qu'une seule fois. Si l'on répétait le test deux fois, le nombre d'orientations en colposcopie serait probablement encore plus élevé. Cette différence dans la fréquence des orientations selon l'âge si une stratégie de tri basée sur le test VPH était choisie est confirmée par une méta-analyse qui a montré que jusqu'à 77 % des jeunes femmes de moins de 30 ans présentaient un résultat positif au test VPH à la suite d'un résultat équivoque ASC-US, comparativement à environ 25 % chez les femmes de plus de 30 ans(27).

Trois études économiques ayant analysé plus spécifiquement le rapport coût/efficacité de cette stratégie en fonction de l'âge indiquent également que cette stratégie est plus efficace chez les femmes de plus de 30 ans(28,29) ou de 35 ans(30).

Au Canada, trois autres provinces recommandent actuellement le tri des résultats ASC-US par le test VPH comme option privilégiée, et les trois la réservent aux femmes de 30 ans et plus. Le présent groupe de travail préconise également cette modalité.

Le tableau suivant résume les indications de dépistage et de tri des résultats ASC-US selon l'âge.

Tableau 2 Indications de dépistage et de tri des résultats équivoques (ASC-US) selon l'âge

| Âge | Dépistage | Tri des résultats ASC-US |
|-----------|--|---|
| < 21 ans | Non indiqué (sauf exceptions) | Répétition du test cytologique à 6 et à 12 mois si un test de dépistage a été fait Orientation en colposcopie si résultat ASC-US ou plus grave à l'un des tests cytologiques |
| 21-29 ans | Test cytologique tous les 2 ou 3 ans | Répétition du test cytologique à 6 et à 12 mois Orientation en colposcopie si résultat ASC-US ou plus grave à l'un des tests cytologiques |
| 30-65 ans | Test cytologique tous les 2 ou 3 ans | Test VPH Si + : orientation en colposcopie Si - : répéter le test cytologique après 1 an |
| ≥ 66 ans | Test cytologique si indiqué (absence de dépistage antérieur ou récent, dernier résultat inconnu) | Test VPH Si + : orientation en colposcopie Si - : répéter le test cytologique après 1 an |

4.2 LE SUIVI DES LÉSIONS CYTOLOGIQUES DE BAS GRADE (LSIL)

L'enjeu de la prise en charge de ce résultat est similaire à celui que posent les résultats équivoques ASC-US, soit de minimiser le nombre d'examen effractifs tout en maximisant la détection des lésions de haut grade. On doit par contre souligner que la fréquence de ce diagnostic ($\leq 2\%$) est beaucoup moins élevée que celle d'un résultat ASC-US. La fréquence des précurseurs graves objectivés à la biopsie est légèrement plus élevée qu'avec les résultats ASC-US non triés.

L'essai ALTS précité constitue la plus vaste étude ayant pour objectif de déterminer une méthode fiable de tri pour les résultats LSIL. La portion de l'étude portant sur le suivi des résultats LSIL a été arrêtée prématurément. En effet, dans le groupe affecté au test VPH, plus de 80 % des femmes avaient un résultat positif (75 % chez les femmes de plus de 30 ans), ce qui rendait cette stratégie de tri inefficace. Pour ce qui est de la stratégie de répétition du test cytologique, lorsque le seuil de positivité pour orientation en colposcopie était fixé au résultat HSIL, près de la moitié des lésions CIN3 n'étaient pas détectées. Avec un seuil de positivité fixé au résultat ASC-US, la sensibilité augmentait à 98,9 % (deux répétitions), mais 87,4 % des femmes étaient orientées en colposcopie. Les auteurs ont conclu qu'aucune stratégie de tri n'est efficace et que le risque de lésion de haut grade de 15 % justifie l'orientation en colposcopie des femmes qui ont un résultat LSIL(23). Une autre étude menée en Grande-Bretagne a montré que si un protocole de tri des résultats LSIL par le test VPH était mis en œuvre, 82 % des femmes de 20 à 34 ans et 73 % des femmes de 35 à 64 ans seraient orientées en colposcopie, ce qui met en doute l'utilité de cette stratégie(31). Des résultats similaires ont été obtenus en Suède, où une analyse coût/efficacité a montré que l'option de la colposcopie immédiate dominait toutes les autres stratégies, et ce, peu importe le groupe d'âge(29). Une seule étude a conclu que le tri des

résultats LSIL par le test VPH chez les femmes de plus de 35 ans pouvait constituer une option de rechange à la colposcopie immédiate. Toutefois, cette conclusion se basait principalement sur la comparaison de la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*, ou courbe caractéristique de la performance d'un test) des femmes de 35 ans ou moins avec celle des femmes de plus de 35 ans. Il n'est donc pas surprenant de constater que la performance de la stratégie de tri par le test VPH était moins bonne chez les femmes de moins de 35 ans. L'étude n'a pas comparé le tri par le test VPH avec la colposcopie immédiate(32). La méta-analyse d'Arbyn confirme que la fréquence élevée de résultats positifs au test VPH chez les femmes de moins de 30 ans (77-89 %) et chez les plus de 30 ans (69-75 %) restreint l'utilité du tri par le test VPH.

Devant ces données peu convaincantes pour proposer une stratégie de tri des lésions de bas grade, le présent groupe de travail recommande de diriger toutes les femmes qui ont ce résultat vers une colposcopie.

5 POPULATIONS PARTICULIÈRES

Les indications et modalités de dépistage ont été révisées pour certaines situations afin de déterminer si une adaptation des lignes directrices serait appropriée. Pour toute autre situation non traitée ici, une consultation dans un milieu spécialisé pourra s'avérer nécessaire.

5.1 LES FEMMES ENCEINTES

Comme le cancer du col utérin peut apparaître chez des femmes en âge de procréer, il n'est pas impossible de découvrir un cancer du col utérin ou un état précurseur pendant la grossesse(33). Le suivi prénatal offre donc une bonne occasion de rejoindre les femmes pour leur proposer un test de dépistage. Toutefois, la grossesse en soi ne justifie pas de répéter un test effectué selon l'intervalle recommandé lorsque le résultat du dernier test est normal.

Par ailleurs, il n'y a pas de preuve que le risque de progression d'une lésion intraépithéliale de grade 1 (CIN1) vers une lésion plus grave (CIN2/3), ou d'une lésion grave (CIN2/3) vers un cancer invasif soit plus important pendant la grossesse. La régression des lésions est fréquente en période post-partum(34-37). Le suivi après un résultat anormal pendant la grossesse demeure donc essentiellement le même, c'est-à-dire que les indications d'orientation en colposcopie sont identiques. Lors de l'examen diagnostique, certaines interventions pourront être reportées après l'accouchement.

5.2 LES FEMMES HYSTÉRECTOMISÉES

Plusieurs études ainsi qu'une revue systématique sur le sujet(38) appuient la recommandation de cesser le dépistage chez les femmes qui ont eu une hystérectomie totale (col enlevé) lorsque l'intervention a été réalisée pour une affection bénigne. En effet, le risque de cancer du vagin est extrêmement faible, et le rendement du test cytologique est donc minime dans cette population.

Par contre, pour les femmes qui ont eu une hystérectomie subtotale, c'est-à-dire dont le col a été laissé en place, le dépistage devrait être fait de la même manière que dans la population générale.

Lorsque l'hystérectomie a été effectuée pour un cancer du col utérin ou une lésion précancéreuse, une surveillance pendant quelques années pourrait s'avérer nécessaire puisque le risque de cancer du vagin est accru(38,39). Le suivi devra être individualisé en fonction des recommandations du médecin traitant.

5.3 LES FEMMES IMMUNODÉPRIMÉES

Les femmes qui sont en état d'immunosuppression à la suite d'une infection par le VIH, d'une transplantation d'organe ou de la prise à long terme de certains médicaments pour traiter une maladie auto-immune ou un cancer encourrent un risque plus élevé de cancer

anogénital que la moyenne des femmes. Le risque à la suite d'une infection par le VIH est celui qui a été le plus étudié.

Chez les femmes infectées par le VIH, un risque plus élevé a été relevé quant à l'incidence, la prévalence et la persistance des infections par un VPH, et quant à l'incidence des précurseurs du col utérin, du cancer invasif et de la récurrence post-traitement des lésions(40-42). En 1993, le cancer du col utérin a été inclus par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis dans les affections cliniques associées au diagnostic de sida. Depuis 1996, l'accès à des thérapies antirétrovirales plus efficaces permet de mieux contrôler l'infection causée par le VIH. Cependant, l'effet de la thérapie sur le risque d'évolution vers une lésion de haut grade est encore mal compris.

Les recommandations de dépistage recensées sont basées principalement sur des opinions d'experts. Les organisations américaines, canadiennes, britannique et australienne consultées recommandent toutes un dépistage annuel en présence d'immunosuppression, et ce, dès que le diagnostic est posé. Certaines instances recommandent aussi la répétition du premier test après six mois, mais les données à l'appui de cette pratique proviennent essentiellement d'une étude économique faite par modélisation aux États-Unis(43).

La colposcopie initiale ou à chaque visite et le test VPH proposés par certains ont été analysés plus particulièrement dans une vaste étude de cohorte portant sur 1 534 femmes séropositives provenant de sept pays, qui ont été examinées périodiquement à l'aide d'un test cytologique, d'une colposcopie immédiate et d'un test VPH(44). Après avoir étudié la performance des différents tests, les auteurs ont conclu que la sensibilité de la colposcopie était équivalente à celle du test cytologique, ce qui en restreint l'utilité. L'analyse économique réalisée aux États-Unis en 1999(43) a montré que le recours à la colposcopie pour le dépistage est aussi plus onéreux, sans apporter de bénéfices réels (option dominée).

Il n'y a pas de consensus clair actuellement sur l'utilisation du test VPH, ni comme test d'appoint en dépistage, ni pour le tri des résultats équivoques ASC-US, car les infections par un VPH étant fréquentes chez les femmes immunodéprimées, la valeur prédictive positive du test s'avère plus faible. Par contre, dans une deuxième étude économique réalisée aux États-Unis(45), l'ajout du test VPH à l'examen cytologique pour les deux premiers tests et l'ajustement de l'intervalle de dépistage en fonction du résultat (c'est-à-dire annuellement lorsque le résultat du test VPH est négatif, mais tous les six mois lorsque le résultat est positif) présentait un rapport coût/utilité de 10 000 à 14 000 \$ US par année de vie sauvée ajustée en fonction de la qualité (*versus* aucun dépistage). Cette option est par contre plus complexe à mettre en place.

Les études portant sur la relation entre la numération des lymphocytes CD4 ou la prise de médicaments antirétroviraux et l'incidence ou l'évolution des lésions prénéoplasiques du col utérin présentent des résultats complexes (46,47). Pour certains, le risque chez les femmes séropositives ayant un nombre de CD4 supérieur à 500 par μ l serait pratiquement identique à celui des femmes séronégatives. En général, la reconstitution immunitaire semble avoir plus d'effet sur l'évolution des lésions de bas grade que sur celle des lésions de haut grade, mais le nombre de lésions de haut grade relevé était souvent restreint. Il apparaît donc

prématuré, pour le moment, d'énoncer des recommandations en fonction du traitement ou du degré d'immunosuppression.

Le groupe de travail recommande de proposer un dépistage annuel à toutes les femmes actives sexuellement qui sont en état d'immunosuppression à la suite d'une infection par le VIH, d'une transplantation d'organes ou d'une autre affection chronique, peu importe leur âge.

Lorsque le résultat est équivoque (ASC-US) ou anormal, ces femmes devraient être dirigées vers une clinique de colposcopie pour évaluation.

6 LES INDICATIONS DU TEST VPH

Les indications du test VPH sont amenées à évoluer rapidement, que ce soit pour le dépistage ou pour le suivi des résultats anormaux. À l'heure actuelle, outre l'indication de tri des résultats ASC-US chez les femmes de plus de 30 ans, ce test peut être utilisé pour guider le suivi des femmes traitées pour une lésion de haut grade. L'utilisation du test VPH comme test principal de dépistage est également à l'étude dans plusieurs milieux. Toutefois, les algorithmes de suivi des résultats anormaux demeurent à préciser, de même que les paramètres de base en dépistage comme l'intervalle optimal entre les tests.

Pour un certain nombre de situations, par contre, il n'est **pas indiqué** de procéder à un test VPH. Ce sont :

- l'exploration diagnostique d'autres anomalies cytologiques (HSIL, AGC, etc.);
- la prise de décision de se faire vacciner ou non contre le VPH;
- l'exploration diagnostique des condylomes chez une femme affectée ou chez une femme qui a eu un contact sexuel avec une personne ayant des condylomes;
- le dépistage des infections transmissibles sexuellement.

Dans les milieux qui utilisent le test VPH pour le dépistage en association avec le test cytologique, comme aux États-Unis, rappelons que cette indication n'est recommandée que pour les femmes de 30 ans et plus, à une fréquence qui ne doit pas être inférieure à trois ans(48).

Pour le moment, les tests VPH approuvés pour un usage clinique portent tous seulement sur des VPH ayant un potentiel oncogène. S'il existe également des tests permettant de détecter les VPH à faible risque, comme ceux qui causent les condylomes, ils ne sont disponibles que dans un contexte de recherche. Les tests non validés comme tests de dépistage ne devraient pas être utilisés en dehors d'un contexte de recherche, contexte dans lequel les femmes doivent être clairement informées qu'elles subissent un test expérimental.

7 CONCLUSION

Le champ de la recherche sur les meilleures stratégies de dépistage et de suivi des résultats anormaux est très actif, et il est probable que d'autres approches devront être examinées au cours des prochaines années. Pensons à l'usage de tests permettant de détecter avec précision le type de VPH à l'aide du génotypage ou de divers marqueurs moléculaires permettant de mieux caractériser le risque. Les présentes recommandations devront donc être mises à jour dans un avenir assez rapproché.

Par ailleurs, les premières cohortes de femmes vaccinées en milieu scolaire atteindront bientôt l'âge proposé ici pour amorcer le dépistage. Comme les vaccins contre les VPH sont très efficaces pour réduire les infections persistantes et les précurseurs du cancer du col utérin, l'approche de dépistage devra être révisée pour ces femmes. Pour le moment, la même stratégie que pour les femmes non vaccinées devrait être appliquée.

RÉFÉRENCES

- (1) Goggin P, Mayrand M-H et collaborateurs. Avis sur l'optimisation du dépistage du cancer du col utérin au Québec. Institut national de santé publique du Québec. 2009.
- (2) Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S11-25.
- (3) Marrett LD, Froid J, Nishri D, Ugnat AM. Cancer incidence in young adults in Canada: preliminary results of a cancer surveillance project. *Chronic Dis Can* 2002;23(2):58-64.
- (4) Canadian Cancer Society and National Cancer Institute of Canada. *Canadian Cancer Statistics*. Toronto, Canada; 2010.
- (5) Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2007 Aug;45(2-3):93-106.
- (6) Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, *et al*. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ* 2010 Jul 13;182(10):E472-E478.
- (7) Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008 Jan;111(1):167-77.
- (8) Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, *et al*. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002 Apr 24;287(16):2114-9.
- (9) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006 Feb 11;367(9509):489-98.
- (10) Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002 Apr;55(4):244-65.
- (11) Camirand H, Bernèche F, Cazale L, Dufour R, Beaulne J, *et al*. L'enquête québécoise sur la santé de la population, 2008: pour en savoir plus sur la santé des Québécois. Québec, Institut de la statistique du Québec, 205 p. 2010.
- (12) Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, *et al*. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006 Dec 1;119(11):2677-84.
- (13) Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de SS. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010 Dec 15;202(12):1789-99.

- (14) Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, *et al.* The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Jun;12(6):485-90.
- (15) Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, *et al.* Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008 Oct 13;337(oct13_1):a1754.
- (16) McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, *et al.* Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008 May;9(5):425-34.
- (17) Sasieni P, Kitchener H, Patnick J, Vessey M. Cervical screening in 20-24-year olds. *J Med Screen* 2006 Jun 1;13(2):62-3.
- (18) Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998 Oct;92(4 Pt 2):727-35.
- (19) Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, *et al.* Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007 Oct 18;357(16):1579-88.
- (20) Creighton P, Lew JB, Clements M, Smith M, Howard K, Dyer S, *et al.* Cervical cancer screening in Australia: modelled evaluation of the impact of changing the recommended interval from two to three years. *BMC Public Health* 2010 Nov 26;10:734.:734.
- (21) Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 2007 Oct;11(4):223-39.
- (22) Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Oct;197(4):346-55.
- (23) The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Jun;188(6):1383-92.
- (24) Stuart G, Taylor G, Bancej CM, Beaulac J, Colgan T, Franco EL, *et al.* Report of the 2003 pan-Canadian forum on cervical cancer prevention and control. *J Obstet Gynaecol Can* 2004 Nov;26(11):1004-28.
- (25) Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S78-89.

- (26) Sherman ME, Schiffman M, Cox JT, For the Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study Group. Effects of Age and Human Papilloma Viral Load on Colposcopy Triage: Data From the Randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *Journal of the National Cancer Institute* 2002 Jan 16;94(2):102-7.
- (27) Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van RM, Paraskevaidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med* 2009 Apr;13(4):648-59.
- (28) Vanni T, Legood R, Franco EL, Villa LL, Luz PM, Schwartzmann G. Economic evaluation of strategies for managing women with equivocal cytological results in Brazil. *Int J Cancer* 2010 Sep 30.
- (29) Ostensson E, Froberg M, Hjerpe A, Zethraeus N, Andersson S. Economic analysis of human papillomavirus triage, repeat cytology, and immediate colposcopy in management of women with minor cytological abnormalities in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010 Oct;89(10):1316-25.
- (30) Legood R, Gray A, Wolstenholme J, Moss S. Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies. *BMJ* 2006 Jan 14;332(7533):79-85.
- (31) Moss S, Gray A, Legood R, Vessey M, Patnick J, Kitchener H, *et al.* Effect of testing for human papillomavirus as a triage during screening for cervical cancer: observational before and after study. *BMJ* 2006 Jan 14;332(7533):83-5.
- (32) Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, *et al.* HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007 Feb;43(3):476-80.
- (33) Pettersson BF, Andersson S, Hellman K, Hellstrom AC. Invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: 90 years of experience. *Cancer* 2010 May 15;116(10):2343-9.
- (34) Serati M, Uccella S, Laterza RM, Salvatore S, Beretta P, Riva C, *et al.* Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica* 2008;87(12):1296-300.
- (35) Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, *et al.* Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Aug;203(2):113-6.
- (36) Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999 Mar;93(3):359-62.

- (37) Paraskevaïdis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglou I, Zikopoulos K, *et al.* Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 Aug 5;104(1):67-9.
- (38) Stokes-Lampard H, Wilson S, Waddell C, Ryan A, Holder R, Kehoe S. Vaginal vault smears after hysterectomy for reasons other than malignancy: a systematic review of the literature. *BJOG* 2006 Dec;113(12):1354-65.
- (39) Mouithys P, Papadopoulos C, Allier G, Lanta S, Delpierre C, Najas S, *et al.* Faut-il poursuivre les frottis de dépistage après hystérectomie? Is it necessary to make screening pap smears after hysterectomy? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2003 Jul;31(7-8):620-3.
- (40) Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of Human Papillomavirus-Associated Cancers Among Persons With AIDS. *Journal of the National Cancer Institute* 2009 Aug 19;101(16):1120-30.
- (41) Palefsky JM. Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Oncol* 2003 Sep;15(5):382-8.
- (42) Ferenczy A, Coutlee F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ* 2003 Sep 2;169(5):431-4.
- (43) Goldie SJ, Weinstein MC, Kuntz KM, Freedberg KA. The costs, clinical benefits, and cost-effectiveness of screening for cervical cancer in HIV-infected women. *Ann Intern Med* 1999 Jan 19;130(2):97-107.
- (44) Kitchener H, Nelson L, Adams J, Mesher D, Sasieni P, Cubie H, *et al.* Colposcopy is not necessary to assess the risk to the cervix in HIV-positive women: an international cohort study of cervical pathology in HIV-1 positive women. *Int J Cancer* 2007 Dec 1;121(11):2484-91.
- (45) Goldie SJ, Freedberg KA, Weinstein MC, Wright TC, Kuntz KM. Cost effectiveness of human papillomavirus testing to augment cervical cancer screening in women infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2001 Aug;111(2):140-9.
- (46) Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, Massad LS, Bang JY, Anastos K, *et al.* Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA* 2005 Mar 23;293(12):1471-6.
- (47) Massad LS, Ahdieh L, Benning L, Minkoff H, Greenblatt RM, Watts H, *et al.* Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 Aug 15;27(5):432-42.
- (48) ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2009 Dec;114(6):1409-20.

ANNEXE 1

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊT POTENTIELS

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊT POTENTIELS

Tous les membres du groupe de travail ont complété un formulaire de divulgation de leurs conflits d'intérêt potentiels.

Les membres suivants n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt potentiel :

- **Manon Auger**
- **Michel Labrecque**
- **Sylvain Mailhot**
- **Anne-Marie Martel**

Les autres membres ont fait les déclarations suivantes :

Lyne Cloutier a reçu des subventions de recherche (sans restriction) des firmes Novartis (2008-2009) et Schering-Plough (2008-2009); elle a aussi été conférencière invitée par les firmes Merck (2008-2010), BMS (2008-2010), Boeringher (2008-2010) et Novartis (2008-2010).

François Coullée a participé à des rencontres d'opinion d'experts avec les firmes Qiagen en 2009 et GlaxoSmithKline en 2010. Il a reçu une subvention de recherche pour l'évaluation des tests de détection des VPH de Roche Diagnostics (2005-2007) et pour la détection des VPH dans les CIN par Merck (2006-2008). Il a été conférencier invité par Roche Diagnostics (2009) et Merck (2011).

Marc Dionne a participé à des études cliniques sur les vaccins avec les firmes GlaxoSmithKline, Merck, Pfizer et Sanofi, par l'entremise du Centre de recherche du CHUQ/CHUL.

Patricia Goggin a reçu des fournitures gratuites de la firme Roche Diagnostics dans le cadre d'un projet de recherche (2009) et a reçu des honoraires pour une conférence de formation continue de la firme Merck (2010). Elle a collaboré, sans rémunération, à un projet de recherche sans restriction, dont les fonds provenaient de la firme Roche Diagnostics (2008-2009).

Marie-Hélène Mayrand a reçu des honoraires pour des conférences de formation continue des firmes Merck et GlaxoSmithKline (en moyenne deux par année au cours des trois dernières années). Elle a reçu des subventions de recherche sans restriction des firmes Merck et Qiagen en 2010-2011 (moins de 1 % du budget total du projet). Elle a reçu une subvention de recherche de Merck en lien avec la participation à un essai clinique randomisé sur la vaccination (2008-2011). Elle a collaboré, sans rémunération, à un projet de recherche sans restriction, dont les fonds provenaient de la firme Roche Diagnostics (2008-2009).

Philippe Sauthier a été conférencier invité par les firmes Merck, GlaxoSmithKline et Sanofi.

ANNEXE 2

QUESTIONS ET STRATÉGIES DE RECHERCHE

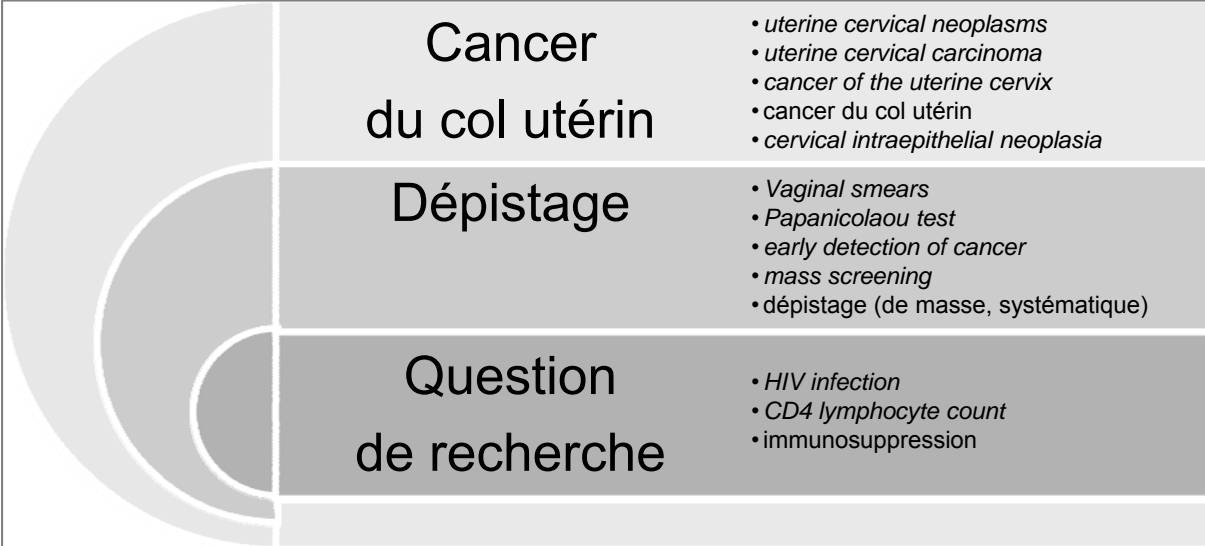
QUESTIONS ET STRATÉGIES DE RECHERCHE

Le but de la recherche n'était pas de recueillir des données sur l'efficacité du dépistage du cancer du col utérin, nullement remis en question, mais plutôt d'essayer de trouver les meilleures données pour appuyer le choix des paramètres de dépistage lorsque le test cytologique est employé.

Les **principales questions** étaient les suivantes :

| Thème général | Questions spécifiques |
|---|--|
| Évolution naturelle de la maladie | <p>Quels éléments de l'évolution naturelle de la maladie peuvent nous aider à comprendre le risque de cancer selon l'âge et le rythme d'évolution des lésions?</p> <p>Par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ le risque d'acquisition d'un VPH à haut risque; ▪ le délai entre l'acquisition de l'infection et l'apparition des différentes lésions; ▪ la proportion de régressions spontanées de ces différentes lésions; ▪ le délai d'évolution entre les différentes lésions et le cancer invasif. |
| Âge pour commencer le dépistage | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Quel est le risque de cancer du col utérin chez les jeunes femmes, au Québec en particulier? ▪ Quelle proportion d'adolescentes sont actives sexuellement au Québec? ▪ Quelles sont les conséquences du surdépistage et du surtraitement? |
| Âge pour cesser le dépistage | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Quel est le risque de cancer chez les femmes plus âgées? ▪ Quelle est la prévalence des infections par un VPH chez les femmes plus âgées au Québec? ▪ Observe-t-on un deuxième pic de prévalence des infections par un VPH au Québec, comme dans d'autres pays? ▪ Quelle est la pratique actuelle de dépistage chez les femmes plus âgées au Québec? (indicateur d'observance) ▪ Quel est le rendement du dépistage, en fonction du nombre de tests et des résultats des tests antérieurs? |
| Intervalle entre les tests | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Quel degré de sûreté peut-on escompter après un résultat négatif au test cytologique, selon les années? ▪ Connaît-on la sensibilité du test cytologique au Québec? ▪ Que nous enseignent les études économiques sur le rapport coût/efficacité de différents intervalles? ▪ Plus spécifiquement, quelles ont les données permettant d'appuyer le choix d'un intervalle de deux ou de trois ans? ▪ Quelles sont les données permettant de justifier la répétition annuelle des tests dans les premières années? |
| Adaptation des normes pour des situations particulières | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peut-on cesser le dépistage après une hystérectomie? ▪ Y a-t-il des adaptations à faire en présence d'immunosuppression ou lors d'une grossesse? |
| Tri des résultats ASC-US par le test VPH | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cette stratégie devrait-elle être proposée à toutes les femmes, ou réservée aux femmes de 30 ans (25-35) et plus? |

Pour la **stratégie principale de recherche** documentaire, la base OvidSP (englobant les bases EMBASE, PubMed et EMBR) a été consultée à plusieurs reprises, avec une combinaison de termes du thésaurus MeSH et de termes en langage naturel anglais ou français autour de trois (parfois quatre) concepts combinés, comme l'illustre la figure ci-dessous (liste partielle des termes employés à titre illustratif pour l'immunosuppression) :



| | |
|----------------------------------|--|
| Cancer du col utérin | <ul style="list-style-type: none">• <i>uterine cervical neoplasms</i>• <i>uterine cervical carcinoma</i>• <i>cancer of the uterine cervix</i>• cancer du col utérin• <i>cervical intraepithelial neoplasia</i> |
| Dépistage | <ul style="list-style-type: none">• <i>Vaginal smears</i>• <i>Papanicolaou test</i>• <i>early detection of cancer</i>• <i>mass screening</i>• dépistage (de masse, systématique) |
| Question de recherche | <ul style="list-style-type: none">• <i>HIV infection</i>• <i>CD4 lymphocyte count</i>• immunosuppression |

En plus de la stratégie principale de recherche, les deux rédactrices du document ont interrogé la base de données Pubmed à plusieurs reprises pour des questions spécifiques tout au long de l'année écoulée entre le début et la fin des travaux.

- Parmi les autres sources de données consultées, mentionnons les suivantes : Fichier des tumeurs du Québec, pour le nombre de cas et la répartition par groupe d'âge (Michel Beaupré, communication personnelle)
- Sites Internet :
 - Infocentre de santé publique (taux de dépistage par groupe d'âge, proportion des adolescentes actives sexuellement au cours de la dernière année)
 - Programmes de dépistage des autres provinces canadiennes, de l'Australie, de la Grande-Bretagne, de la Haute Autorité de santé (France)
 - American Society for Colposcopy and Clinical Pathology (ASCCP)
 - Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
 - US Preventive Services Task Force
 - Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

ANNEXE 3

**VERSION QUÉBÉCOISE MODIFIÉE
DE LA TERMINOLOGIE DE BETHESDA 2001**

VERSION QUÉBÉCOISE MODIFIÉE DE LA TERMINOLOGIE BETHESDA 2001¹⁰

1 TYPE DE SPÉCIMEN

FROTTIS TRADITIONNEL OU PRÉPARATION EN MONOCOUCHE (CYTOLOGIE EN MILIEU LIQUIDE)

2 QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT

SATISFAISANT

Présence ou absence d'éléments de la zone de transformation ou glandulaires endocervicaux ou de tout autre indicateur de qualité (présence de sang ou d'inflammation masquant partiellement les cellules, etc.)

INSATISFAISANT (PRÉCISER LA OU LES RAISONS)

3 CLASSIFICATION GÉNÉRALE (FACULTATIF)

Absence de lésion intra-épithéliale ou de malignité (négatif)

Cellules épithéliales anormales

Autres

4 LECTURE AUTOMATISÉE (si utilisée)

5 TECHNIQUES DE DÉPISTAGE DU VPH (si utilisées)

6 INTERPRÉTATION

ABSENCE DE LÉSION INTRA-ÉPITHÉLIALE OU DE CARCINOME ENVAHISSANT

▪ **Frottis normal**

▪ **Micro-organismes**

Trichomonas vaginalis

Éléments mycosiques compatibles avec du *Candida*

Modification de la flore bactérienne vaginale suggérant une vaginose bactérienne

Bactéries morphologiquement compatibles avec de l'*Actinomyces*

Changements cellulaires associés à une infection par le virus *Herpes simplex*

▪ **Autres changements (facultatif)**

Changements bénins réactionnels (inflammation, contraceptif intra-utérin, radiothérapie, etc.)

Atrophie

Présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie

¹⁰ Traduit et adapté par le Comité en assurance de la qualité en pathologie du Québec.

CELLULES ÉPITHÉLIALES ANORMALES

▪ Cellules épidermoïdes

Atypies des cellules épidermoïdes de signification indéterminée (ASC-US)

Atypies des cellules épidermoïdes ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale épidermoïde de haut grade (ASC-H)

Lésion intra-épithéliale épidermoïde de bas grade (LSIL)

Lésion intra-épithéliale épidermoïde de haut grade (HSIL)

Lésion intra-épithéliale épidermoïde de haut grade avec changements évocateurs d'un carcinome épidermoïde envahissant

Carcinome épidermoïde envahissant

▪ Cellules glandulaires

Cellules glandulaires atypiques (endocervicales, endométriales ou d'origine indéterminée)

Cellules glandulaires atypiques probablement néoplasiques (endocervicales ou d'origine indéterminée)

Adénocarcinome endocervical *in situ*

Adénocarcinome (endocervical, endométrial, ou autre)

▪ Autres

Cellules endométriales sans atypie significative chez une femme de plus de 40 ans

7 SUGGESTION DE SUIVI (facultatif)

8 COMMENTAIRES (NOTES ÉDUCATIVES)



EXPERTISE
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

www.inspq.qc.ca



RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION



COLLABORATION
INTERNATIONALE



LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique

Québec

