

UNIVERSITE PICARDIE JULES VERNES

UFR DE MEDECINE

**Epidémiologie des frottis cervico-utérins après 65 ans.  
Éléments de réponse pour l'intérêt d'une prolongation du  
dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col  
de l'utérus.**

THESE n° 2017-116

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur en Médecine

Spécialité Gynécologie Obstétrique

Par Mme Camille PARENT

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Jean GONDRY

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Julien CHEVREAU

Soutenue publiquement à Amiens, le 4 Octobre 2017



*A mon maitre et président du jury,*

**Monsieur le Professeur Jean GONDRY**

Professeur des Universités – Praticien hospitalier

(Gynécologie Obstétrique)

Chef du service de gynécologie – obstétrique - orthogénie

Pôle « Femme – Couple - Enfant »

*Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.*

*Je vous remercie pour votre écoute et votre aide ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.*

*Je vous remercie également pour votre disponibilité et la qualité de votre enseignement tout au long de mes études.*

*Recevez ici mes sincères remerciements et mon plus profond respect.*



*A mon maître,*

**Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens

Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie

Adjoint au chef de l'Oncopôle

*Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.*

*Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.*

*Je vous remercie pour votre écoute et votre disponibilité tout au long de cette étude.*

*Recevez ici mes sincères remerciements et mon plus profond respect.*



*A mon maître,*

**Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**

Professeur des Universités – Praticien hospitalier

Chef de service d'Oncologie médicale

CHU d'Amiens

*Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.*

*Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.*

*Recevez ici mes sincères remerciements et mon plus profond respect.*



*A mon maître,*

**Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT**

Professeur des Universités – Praticien hospitalier

(Gynécologie Obstétrique)

*Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.*

*Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.*

*Je tenais à vous remercier pour votre soutien, votre confiance et votre patience tout au long de mon internat.*

*Recevez ici mes sincères remerciements et mon plus profond respect.*



*A mon Directeur de Thèse,*

**Monsieur le Docteur Julien CHEVREAU**

Chef de Clinique

Gynécologie Obstétrique

*Tu me fais l'honneur de participer à mon jury de thèse.*

*Je te remercie de l'intérêt que tu as porté à mon travail ainsi que de m'avoir soutenu et conseillé tout au long de cette année.*

*Reçois ici mes sincères remerciements et mon plus profond respect*

## REMERCIEMENTS

*A mon Roux*, nous regarderons pousser nos graines, nous irons à Ceylan, nous jouerons à la belotte et quand nous serons trop usés, nous nous endormirons main dans la main...

*A Pompom*, parce que grâce à toi, il y a bien d'autres choses plus importantes...

*A mon père*, parce que Langevin n'était définitivement pas une bonne idée... Merci de m'avoir poussée, et soutenue toutes ces années. Tu es et tu seras toujours le conseiller indispensable, le dernier mot...

*A ma maman*, nous accueillir et nous protéger quoi qu'il arrive, pour maintenir et entretenir le refuge familial de notre enfance, pour m'avoir écoutée et déculpabilisée, parce que tu sens toujours aussi bon et que ça fait du bien...

*A Quentin et Arthur (et la Bigoudaine)*, parce que vous répondez toujours « présence », vous m'êtes terriblement indispensables. J'espère que mes graines connaîtront ce bonheur que d'avoir une fratrie.

*A Michel et L'Yvette*, pour m'avoir choyé, bichonné, toutes ces années, en particulier pendant la période parasite. Pour être toujours aussi attentifs et attentionnés.

*A Robert et Camille*.

*A mes Oncles et Tantes, mes cousins, Christophe, Pascale et Mathilde*, merci de m'avoir soutenue, encouragée et fait confiance.

*A Fanny*, pour avoir toujours été présente et te souvenir de chaque détail de notre vie. Pour ne jamais oublier. Pour m'avoir soutenue, même dans les moments les plus désagréables. Pour être une formidable amie.

*A Séverin, Docteur « Sévrouine »*, pour être toujours là, depuis plus de 10 ans, présente, attentive, attentionnée, avec nous tous. Pour ton sérieux ou non (cf : Corse)...

*A toutes les deux*, parce que vous vous attachez encore et toujours à entretenir la flamme de notre amitié.

*A Max en Benjamin*, pour vous supporter toutes les deux et donner une touche un peu plus masculine à nos bouffes entre gonzesses...

*A Stéphanie, Emma, Claude, et Patricia*, pour tous ces souvenirs et ces moments partagés tous ensemble.



A *Charlotte*, « Charleuthe », Maitresse... Bernie Noel, Noémie le bouchon!, C'est ton père ou mon père qu'on cherche ? Oh Quidado eh ! Le rosé de chez bébé et la valise de Séverin, Damien, notre philosophe, ta grossesse... J'en oublie... Tu es là, immuable et immobile, toujours prête mon capitaine, toujours prête et jusqu'au bout irremplaçable, indispensable.

A *Juliette et Clément*, pour avoir été là pour nous, dans les bons et les mauvais moments, pour être toujours aussi attentifs et disponibles, *Marie et Baptiste*, pour tous ces souvenirs merveilleux de vie Amiénoise, ce soutien indispensable au quotidien, *Kéké et Sarah*, pour toutes ces tournées de bar, cette expérience de la nature, cette douceur, ces moments privilégiés que vous nous offrez, *Polo et Céci*, pour toutes ces cascades, ces croutes, ces moments d'ivresse et de rire, ces aventures, et ce modèle de famille beatnik de ouf, *Lebeau et Irène*, pour être toujours présents et attentifs, aux petits soins pour nous tous, *Antoile et Clélia*, pour nous avoir fait découvrir la vie de mangeurs de graines, pour être toujours prêts à nous « soutenir » et parce qu'on aime bien tout arroser, parole de jardinier !, *Alice et Nicho*, parce qu'on ne pourrait pas faire sans les Cœurs de Métal, autant de souvenirs fabuleux, *Mel et Fred, les Fourrures*, parce que vous nous êtes indispensables et qu'on espère partager encore de merveilleux moments avec vous, *Manon et Thomas*, pour ce soutien, pour me faire rire encore et toujours, pour tous ces moments partagés avec vous, *Anaïs et Julien*, attentifs et toujours à nos côtés... Merci les copains, merci d'être là...

A *Lucien, Gaspard, Leopold, Sélène, Salomé, Zacharia, Arman, Elisa, Julia, Rosalina, Ines, Leon et Brune*. A tous nos petits, qui me font m'épanouir encore plus dans mon rôle de maman et qui rendent ces moments tous ensembles exceptionnels. A ceux qui arrivent, et à ceux qu'on espère très très fort voir venir.

A *Ons En Bray les gars* !

A *Julie, Damien, et aux Masion*, une histoire de voisinage, la meilleure chose qui nous soit arrivée à Bovelles, rien que pour ça, nous ne regrettons rien !

A *Agathe et Bebert*, quelle formidable découverte, ces moments salvateurs, ce parapluie magique... Merci à toutes les deux, pour ce soutien périnéal quotidien, de me faire confiance, de me soutenir... en souhaitant longue vie à la Crash-party... Love u.

A *Antonin sans H, Julien, et Paupau*, merci à tous les trois, d'avoir été si disponibles, de m'avoir conseillée, et guidée. Merci d'avoir été si patients et de m'avoir fait confiance.

A *Melyne, PT et Albine*, pour m'avoir pris sous votre aile dès mon externat et être toujours aussi présents et attentifs. Merci de m'avoir poussée et soutenue toutes ces années.



*A Mlle Picola, tous ces conseils et ces moments partagés, j'espère encore de nombreux à venir.*

*A mon premier semestre, A Caro, PA, Marion et Charlotte, le plus merveilleux de tous...*

*Aux coininternes, qui ont partagé tous ces moments moites de doute, de terreur, d'horreur, mais aussi de joie et de n'importe quoi... A Jagu, Laetitia, Laurène, Arthur, Hanna, Julia, Anaïs, Guigui, Cendrine, William, Nouria, Manon, David, Lucie et Alexis...*

*A Mathilde et Catherine, pour avoir partagé un des plus merveilleux moment de ma vie, et l'avoir rendu aussi inoubliable... mais aussi pour m'avoir fait confiance et avoir été aussi patiente avec moi tout au long de ces années.*

*A Anne-Fred, Cécile, Delphine, Estelle, Stéphanie V, Delphine O, Julie M, Aurore B, Delphine ma ptite, Caro, Audrey, Virginie, Cathy, Carine, Alexia, Mélanie, Julien, Renaud, Florence, Catherine, Catherine et Catherine, Mélanie, Marie, Fabienne, Marie-Laure, Lucie D, Zozo, Ma Lélette, Sandrine, Céline, Michèle, Anne, MH, Coralie... A vous toutes, de Compiègne, Beauvais et Amiens, Sages-Femmes, infirmières, auxiliaires, aide soignantes, ASH, qui avez illuminé ma vie professionnelle et personnelle ces cinq dernières années. Vous qui m'avez fait confiance, qui m'avez appris tant de choses...Merci de prendre soin de nous tous, de nous bichonner et de nous préserver chaque jour...*

*A tous les praticiens, qui ont pris le temps de m'enseigner, qui m'ont fait confiance et m'ont permis de progresser. A Eli, Sophie, Federico, Abdel, Laurent, Stéphanie, Elodie, Abdou, Mme Gagneur, Mr Sergent, Mme Lanta, Mme Lourdel, Mr Naepels, Mr Ruckstuhl, Mr Damery, Mme Merville.*

*A Freddy et David ...*

## TABLE DES MATIERES :

REMERCIEMENTS.....	12
ABREVIATIONS.....	19
INTRODUCTION.....	21
RAPPELS PHYSIOLOGIQUES.....	22
1) GENERALITES ET HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS....	22
A) Histologie du col de l'utérus.....	22
B) Lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.....	24
C) Rôle du Papilloma virus.....	25
2) DEPISTAGE DES LESIONS PRECANCEREUSES ET CANCEREUSES DU COL DE L'UTERUS PAR LE FCU.....	25
A) Principe du FCU.....	26
B) Intérêt du dépistage par FCU .....	26
C) Recommandations actuelles.....	26
MATERIEL ET METHODE.....	27
1) PREMIERE PARTIE.....	27
2) DEUXIEME PARTIE.....	27
RESULTATS.....	30
1) PREMIERE PARTIE.....	30
2) DEUXIEME PARTIE.....	32
A) Données épidémiologiques.....	32
B) Caractéristiques cytologiques, virologiques et histologiques.....	34
C) Contexte de réalisation du FCU et devenir des patientes.....	36
DISCUSSION.....	38
CONCLUSION.....	48
BIBLIOGRAPHIE.....	49
ANNEXES.....	53



## ABREVIATIONS

ADICAP : Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et Anatomopathologie

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation de Santé

AGC : atypies des cellules glandulaires

ASC-H : Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

ASC-US : Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIN : néoplasie cervicale intra-épithéliale

CIN1 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1

CIN2 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2

CIN3 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France

FCU : Frottis cervico-utérin

HAS : Haute Autorité de Santé

HPV : Human Papillomavirus

HSIL: Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (ou LHG)

INCa : Institut National du Cancer

INPES: Institut National de la Prévention et de l'Éducation Sanitaire

INSEE: Institut National de la Statistique et des Études Économiques

INVS: Institut National de Veille Sanitaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

IST: Infection Sexuellement Transmissible

JPC : Jonction Pavimentocylindrique

LIEBG : Lésion Intra Epithéliale de Bas Grade

LIEHG : Lésion Intra Epithéliale de Haut Grade

LSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade

NC : Non Connu

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

SFCPCV: Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale

## INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus se situe actuellement au 11<sup>ème</sup> rang des cancers féminins en France.

On estimait son incidence en 2015 à 5,9/100000 avec 2797 nouveaux cas en France. Le taux de mortalité représentait 1,7 femmes pour 100000 avec 1092 décès cette même année.

Une diminution de l'incidence du cancer du col de l'utérus est observée depuis plusieurs années (15,0/100000 en 1980, 6,7/100000 en 2012) tout comme de la mortalité (5/100000 en 1980 à 1,8/100000 en 2012) [1].

Le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin (FCU) mis en place dans les années 1960 est en lien avec cette diminution.

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande la réalisation d'un FCU tous les 3 ans, de 25 à 65 ans après deux FCU consécutifs normaux, réalisés à 1 an d'intervalle. Ces recommandations concernent les femmes asymptomatiques, ayant ou ayant eu une activité sexuelle. La surveillance peut être arrêtée à 65 ans si les deux derniers FCU sont sans anomalie [2].

Cependant, bien que l'âge médian du diagnostic soit de 51 ans [1], il existe des cancers après 65 ans. En 2011, 644 cancers ont été diagnostiqués après 65 ans sur 2810 au total, soit près de 23% des cas [3]. De plus, l'espérance de vie des femmes atteint 85 ans en 2015 selon l'Insee (contre 82,8 ans en 2000) [4].

La poursuite du dépistage du cancer du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin au-delà de 65 ans fait donc débat actuellement. Par conséquent, et afin de mettre en évidence des éléments de réponses en faveur ou non d'une poursuite du dépistage au-delà de 65 ans, nous nous sommes attachés au cours de cette étude, à comparer dans un premier temps le nombre de frottis anormaux chez les femmes de 50 à 65 ans et les femmes de plus de 65 ans et à décrire leurs caractéristiques. Dans un second temps, nous avons détaillé les aspects épidémiologiques des femmes de plus de 65 ans ayant présenté un FCU anormal, réalisé au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens entre 2010 et 2016.

## RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES

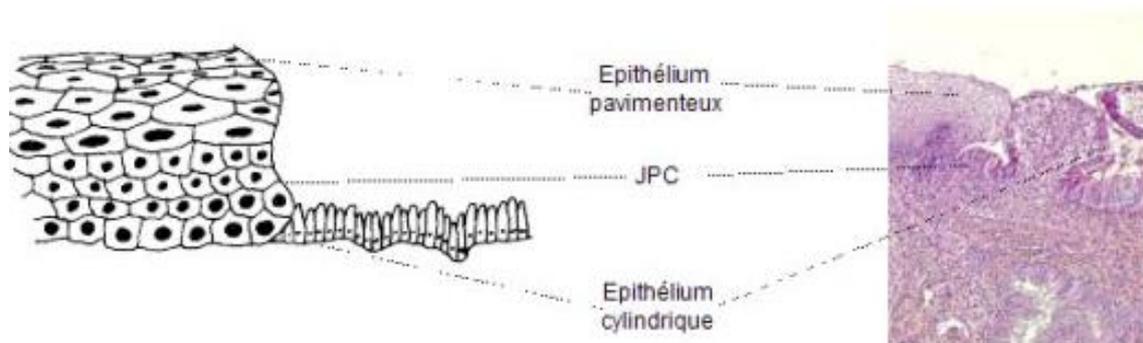
### 1) GENERALITES ET HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS:

#### A) Histologie du col de l'utérus :

Le col de l'utérus est la portion fibromusculaire basse de l'utérus. Il est divisé en deux entités histologiques :

- L'exocol formé d'un épithélium malpighien stratifié non kératinisé, appelé aussi épithélium pavimenteux.
- L'endocol composé d'un épithélium cylindrique ou glandulaire, unistratifié, cilié et mucosécrétant.

L'endocol et l'exocol sont séparés par la jonction pavimento-cylindrique (JPC) (*Figure 1*).



*Figure 1 : Jonction Pavimento-cylindrique (x10)*

*(Sellors et al., 2003)*

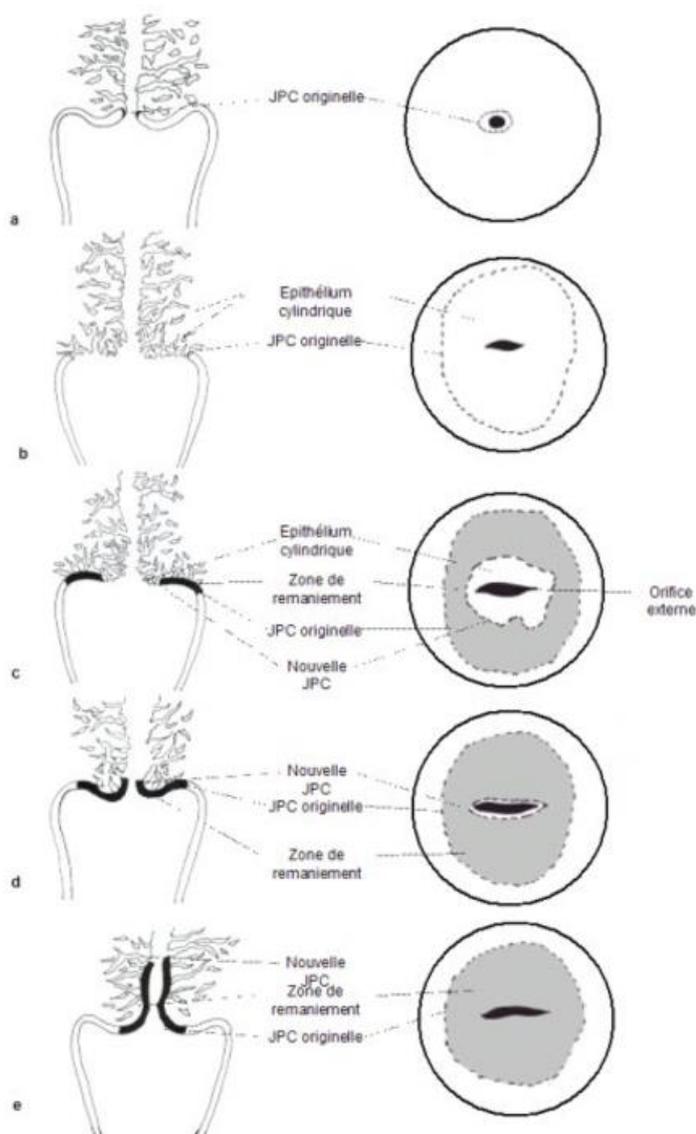
La JPC est le point de départ des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

La localisation anatomique de la zone de jonction évolue au gré de l'âge, du statut menstruel, des grossesses. Ainsi, l'orifice cervical externe ne correspond pas nécessairement à l'exocol ; de la même façon, son orifice interne ne correspond pas à l'endocol.

Sous l'action des œstrogènes, le col s'élargit, entraînant une éversion de la jonction pavimento-cylindrique. L'épithélium cylindrique de l'endocol est ainsi exposé au pH acide du vagin. Ce

dernier est détruit et remplacé par un épithélium pavimenteux métaplasique, entraînant la formation d'une nouvelle jonction.

Lors de la ménopause, le déficit en œstrogènes entraîne d'une part une diminution de la taille du col de l'utérus avec une ascension de la JPC dans le canal endocervical, son exploration est rendue alors plus difficile (*Figure 2*). D'autre part, la maturation de l'épithélium pavimenteux dépend des œstrogènes. Cette dernière est alors incomplète, sans amoncellement de couches multiples de cellules plates et sans glycogénation. L'épithélium s'amincit, s'atrophie et devient plus pâle.



*Figure 2 : Aspect du col et localisation de la jonction pavimento-cylindrique (JPC) en fonction du statut génital :*

- a) Avant la ménopause ; b) Au début de la période de reproduction ; c) Chez la femme de 30 ans ; d) Chez la femme en péri-ménopause ; e) Chez la femme en post ménopause*
- (Sellors et al., 2003)*

## B) Lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus :

La jonction pavimento-cylindrique est une zone en perpétuel remaniement, sensible aux traumatismes et aux infections. Elle est le point de départ des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, correspondant à des anomalies cellulaires et architecturales et s'étendant plus fréquemment à l'épithélium malpighien.

Les lésions étendues à l'épithélium malpighien sont classées en trois catégories :

- Les lésions précancéreuses intra épithéliales de bas grade (LIEBG) (anciennement appelées néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 : CIN 1 ou encore dysplasie légère) : on observe un petit nombre de cellules atypiques, provenant des couches profondes de l'épithélium, avec une hyperplasie des couches basales. Seul le tiers profond est atteint. La membrane basale n'est pas franchie.
- Les lésions précancéreuses intra épithéliales de haut grade (LIEHG) (anciennement appelées néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 et 3 : CIN2 et CIN3 ou respectivement, dysplasie modérée et sévère, ainsi que les carcinomes in situ) : les cellules atypiques sont nombreuses, il y a peu ou pas de cellules normales, les anomalies cytologiques et architecturales touchent les deux tiers voire la totalité de l'épaisseur de l'épithélium. La membrane basale n'est pas franchie.
- Les lésions cancéreuses : le carcinome épidermoïde (CE). Sur le plan histologique, la membrane basale est franchie et le chorion est envahi.

Les lésions précancéreuses étendues à l'épithélium glandulaire correspondent à des atypies glandulaires. L'adénocarcinome (ADK) apparaît comme la lésion cancéreuse de l'épithélium glandulaire cervical.

## C) Rôle du Papilloma virus :

Le Human Papillomavirus (HPV) est un virus non enveloppé, à ADN bicaténaire circulaire et à tropisme muqueux ou cutané. Il est transmis par contact sexuel.

Ce virus présente un potentiel oncogène. Il existe de multiples types classés en trois catégories : oncogène (13 types dont les HPV 16 et 18 impliqués dans 70% des cancers du col de l'utérus), intermédiaire et non oncogène. Il est directement impliqué dans le développement de lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. En effet, l'infection persistante par un HPV

oncogène est nécessaire mais non suffisante au développement du cancer du col de l'utérus. Il existe d'autres facteurs prédisposants, comme le tabagisme, l'immunodépression, les infections concomitantes à Chlamydia trachomatis ou à l'Herpes Simplex Virus de type 2 [5].

L'infection à HPV est fréquente, 80% des femmes seront infectées dans leur vie. Le virus est éliminé spontanément par l'organisme dans 80% des cas (principe de clairance). Lorsque l'infection à HPV oncogène persiste, la progression vers des lésions précancéreuses puis cancéreuses est lente (15 à 20 ans). Un pour cent des lésions de bas grade et 5 à plus de 12% des lésions de haut grade évolueront vers un cancer invasif. Cependant les lésions précancéreuses peuvent elles aussi régresser spontanément (Figure 3). On estime que 57% des lésions de bas grade et entre 32 et 43% des lésions de haut grade régresseront [6].

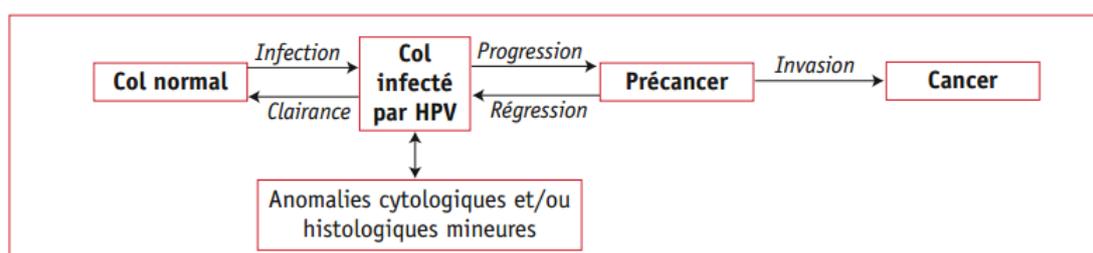


Figure 3 : Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

(Ostor A et al., 1993)

## 2) DEPISTAGE DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ET CANCÉREUSES DU COL DE L'UTÉRUS PAR LE FCU :

### A) Principe du FCU :

Le frottis cervico-utérin est un prélèvement à visée cytologique. La patiente est en position gynécologique, l'opérateur met en place un spéculum intra vaginal afin de visualiser l'orifice externe du col de l'utérus. Le prélèvement est réalisé à l'aide d'une brosse qui va recueillir par un unique mouvement de rotation, des cellules de l'endocol et de l'exocol. La brosse est ensuite agitée dans un milieu de transport liquide.

La HAS recommande en effet actuellement de réaliser les FCU en milieu liquide. Il n'améliore pas de manière nette la performance du test comparativement au FCU conventionnel avec étalement sur lame mais présente tout de même un intérêt : une réduction du nombre de FCU non interprétables, la possibilité d'utiliser des méthodes de préparation de lame semi-

automatisées et la réalisation de plusieurs tests sur un même prélèvement (cytologie, test HPV, immunohistochimie) [2].

Le flacon est ensuite identifié et associé à une fiche de renseignements (identité de la patiente, âge, coordonnées, ménopausée ou non, type de contraception, traitement(s) en cours, aspect clinique du col).

### *B) Intérêt du dépistage par FCU :*

Le frottis cervico-utérin fait partie d'une politique de prévention secondaire. Il permet le dépistage de lésions précancéreuses et cancéreuses cervicales existantes, asymptomatiques, dont l'évolution est lente et pour lesquelles il existe une prise en charge thérapeutique adaptée, améliorant significativement le pronostic. Il s'agit d'un geste simple, rapide, reproductible, acceptable et économique.

Le dépistage par FCU est actuellement en France, spontané et individuel. Il n'y a pas de dépistage dit « organisé ».

### *C) Recommandations actuelles :*

Les recommandations concernant le dépistage par FCU des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ont été établies en 1990 [7], revues par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de Santé (ANAES) en 2002 et enfin actualisée en 2010 par la HAS [2-8].

Il est actuellement recommandé par la Haute Autorité de Santé de pratiquer un FCU tous les 3 ans, de 25 à 65 ans, après deux FCU consécutifs normaux, réalisés à 1 an d'intervalle. Les femmes doivent être asymptomatiques, avoir eu ou avoir une activité sexuelle. Le dépistage peut être arrêté à partir de 65 ans si les deux derniers FCU sont normaux [2].

## MATERIEL ET METHODE

Au CHU d'Amiens, 36150 FCU ont été réalisés et analysés entre 2010 et 2016. Afin d'évaluer l'intérêt d'une poursuite du dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus après 65 ans, nous avons étudié les FCU des femmes de plus de 50 ans sur cette période. Nous avons articulé notre travail en deux parties.

### 1) PREMIERE PARTIE :

Dans un premier temps, nous avons recueilli l'ensemble des résultats des FCU pratiqués et analysés au CHU d'Amiens du 01/01/2010 au 31/12/2016.

Nous avons établi deux groupes de patientes en fonction de leur âge : un groupe témoin composé des patientes de 50 à 64 ans et 11 mois comparé au groupe de femmes de 65 ans et plus.

Ce groupe témoin a été choisi du fait d'une incidence du cancer du col de l'utérus comparable à celle des femmes de 65 ans et plus (Figure 4). En effet le pic d'incidence du cancer du col de l'utérus se situe plutôt entre 40 et 44 ans [9].

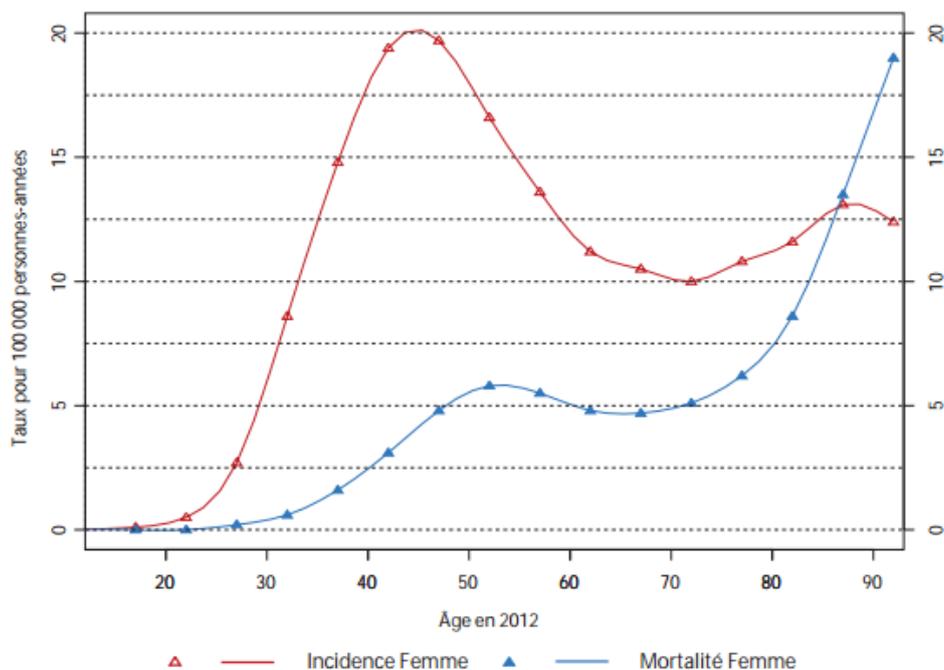


Figure 4 : Incidence et mortalité du cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge, en France en 2012 (Binder Foucard et al. 2013)

Conformément aux recommandations de la HAS, les FCU ont été réalisés en milieu liquide. Les prélèvements ont été fait à l'aide d'une Cytobrush® puis mis en suspension dans un flacon contenant le liquide de transport et de conservation. Les personnes réalisant ces frottis étaient les internes et médecins gynécologues du service de gynécologie obstétrique du CHU d'Amiens, lors de consultations de routine. L'indication relevait d'un suivi des recommandations, et pour les femmes de plus de 65 ans d'une demande de la patiente ou d'une conviction personnelle du praticien.

Les FCU ont été interprétés dans le service de cytologie et d'anatomopathologie du CHU par les internes et médecins anatomopathologistes. Le résultat final a été rendu selon le système Bethesda 2014 (*Annexe I*) [10].

A l'aide du logiciel informatique MEDICIT© (logiciel de recueil de tous les résultats anatomopathologiques et cytologiques du CHU d'Amiens, tout prélèvement confondu, avec identité associée), nous avons pu établir une recherche par type de prélèvement (FCU), par période (du 01/01/10 au 31/12/2016) et par tranche d'âge (50 à moins de 65 ans et 65 ans et plus).

Nous avons donc obtenu deux listes de FCU. Chaque frottis était accompagné du nom et prénom de la patiente, de sa date de naissance, de la date du prélèvement et d'un code ADICAP (Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologiques) correspondant à un système de codification des lésions. Les données ont ensuite été anonymisées et nous avons procédé à la traduction de chaque code ADICAP selon le thésaurus correspondant [11].

Les FCU ont ensuite été classés et homogénéisés. Nous avons pu ainsi dans chacun des deux groupes, compter le nombre de FCU totaux, normaux, non représentatifs, et anormaux, puis détailler selon la classification Bethesda 2014, le nombre de lésions précancéreuses et cancéreuses dans chaque groupe.

Le critère de jugement principal était la survenue d'un frottis anormal. Les variables complémentaires analysées étaient : le nombre de frottis non représentatifs, le nombre de métaplasies, le nombre d'atypies cellulaires (ASC-US, ASC-H, AGC), le nombre de leucoplasies, de lésions précancéreuses (LIEBG, LIEHG) ou cancéreuses dans chacun des deux groupes.

Les résultats ont été présentés en valeur absolue et en pourcentage, associés à leur degré de significativité établi grâce au test statistique du Chi 2 avec un intervalle de confiance à 95% et un risque alpha défini à 0,05.

## 2) DEUXIEME PARTIE :

Dans un second temps, nous avons extrait les patientes de 65 ans et plus ayant présenté un FCU anormal entre le 01/01/2010 et le 31/12/16 au CHU d'Amiens, afin d'en étudier les caractéristiques.

La liste des patientes concernées a pu être extraite de la liste de travail préalable obtenue pour la première partie de l'étude. Le premier FCU anormal survenu après 65 ans était considéré comme discriminant. Afin d'éviter un biais de confusion les FCU suivants, normaux ou anormaux, n'ont pas été comptabilisés.

Nous avons ainsi pu, pour chaque patiente, détailler leurs caractéristiques épidémiologiques, à savoir leur âge lors du premier FCU pathologique, leur gestité et leur parité, l'âge de la ménopause, la prise d'un traitement hormonal substitutif, leur indice de masse corporel (IMC) et la présence d'un tabagisme actif. Nous avons de la même manière relevé leurs éventuels antécédents de pathologie cervicale (FCU anormaux avant 65 ans), leur suivi gynécologique préalable : inconnu, non suivies (moins de 2 consultations et pas de FCU en 5 ans), suivi irrégulier (au moins 2 consultations et 1 FCU en 5 ans) ou régulier (avec un FCU datant de moins de 3 ans) et enfin le délai entre le dernier FCU normal et le FCU pathologique.

Concernant le premier FCU pathologique, nous avons détaillé le résultat du FCU (ASC-US, ASC-H, AGC, lésion précancéreuse ou cancer invasif), le contexte de réalisation de ce FCU (dépistage, symptômes de type métrorragies, douleurs, ou encore la surveillance en cas d'antécédent d'anomalie du FCU avant 65 ans), le type d'HPV mis en évidence (aucun, non oncogène, intermédiaire, oncogène, non connu (NC)), la réalisation de biopsie(s) dans les suites ou non, les résultats histologiques de ces biopsies (NC, Bénin, LIEBG, LIEHG, CE ou ADK, autre néoplasie), les suites (perdue de vue/surveillance/conisation/hystérectomie), les résultats anatomopathologiques définitifs et enfin le nombre de consultations au total.

## RESULTATS

### 1) PREMIERE PARTIE :

Au CHU d'Amiens, durant la période d'étude, 8709 frottis cervico-utérins ont été réalisés chez les patientes de 50 à moins de 65 ans, dont 301 FCU anormaux soit 3,5% des FCU totaux. Chez les patientes de 65 ans et plus, 61 FCU anormaux ont été mis en évidence, pour 2162 FCU réalisés en 6 ans, soit 2,8% de FCU pathologiques. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en terme de nombre de FCU anormaux ( $p = 0,14$ ) (Les résultats de la première partie sont reportés dans le tableau 1).

Les FCU ASC-US représentaient 1% ( $n=22$ ) des FCU anormaux après 65 ans contre 1,8% dans le groupe des 50 à 65 ans ( $p<0,05$ ). On retrouvait 4 atypies de cellules glandulaires dans les deux groupes soit 0,05% des FCU des patientes de 50 à 65 ans contre 0,2% des plus de 65ans ( $p<0,05$ ).

Concernant les frottis de bas grade, on ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes puisqu'ils représentaient 0,8% ( $n=72$ ) des FCU des patientes de moins de 65 ans et 0,5% des FCU des patientes de plus de 65 ans ( $p = 0,08$ ).

On ne mettait pas non plus en évidence de différence significative entre les deux groupes pour les frottis de haut grade. Les FCU ASC-H représentaient 0,4% ( $n=32$ ) des FCU des femmes de 50 à 65 ans contre 0,6% ( $n=13$ ) des FCU des femmes de plus de 65 ans ( $p=0,13$ ); de la même manière, les LIEHG représentaient respectivement 0,3% des FCU ( $n=23$ ) contre 0,4% ( $n=9$ ) ( $p=0,24$ ) et pour les lésions suspectes de néoplasie (carcinome ou adénocarcinome) respectivement 0,05% ( $n=4$ ) contre 0,09% ( $n=2$ ) ( $p=0,41$ ).

	50 à < 65 ans	≥ 65 ans	p-value
Nombre de FCU, n	8709	2162	-
FCU normaux, n(%)	7506 (86.2)	1837 (85)	0.14
FCU anormaux	301 (3,5)	61 (2,8)	0.14
Non représentatifs, n(%)	373 (4.3)	240 (11.1)	<0.001*
Métaplasie, n(%)	529 (6.1)	25 (1.2)	<0.001*
ASC-US, n(%)	161 (1.8)	22 (1)	<0.05*
ASC-H, n(%)	32 (0.4)	13 (0.6)	0.13
AGC, n(%)	4 (0.05)	4 (0.2)	<0.05*
LIEBG, n(%)	72 (0.8)	10 (0.5)	0.08
LIEHG, n(%)	23 (0.3)	9 (0.4)	0.24
Cellules suspectes de néoplasie (CE ou ADK), n(%)	4 (0.05)	2 (0.09)	0.41
Leucoplasie, n(%)	5 (0.06)	1 (0.05)	0.84

*Tableau 1 : FCU normaux et anormaux chez les femmes de 50 à moins de 65 ans et chez les femmes de 65 ans et plus.*

## 2) DEUXIEME PARTIE :

Soixante et un FCU anormaux ont été mis en évidence dans le groupe des femmes de 65 ans et plus, soit 41 patientes au total.

### A) Données épidémiologiques :

L'âge moyen du premier frottis anormal était de 70,2 ans. Soixante-cinq virgule neuf pourcent des FCU anormaux ont été mis en évidence entre 65 et 69 ans, 14,6% entre 70 et 74 ans et seulement 7,3 à 4,9% après 75 ans (Figure 5).

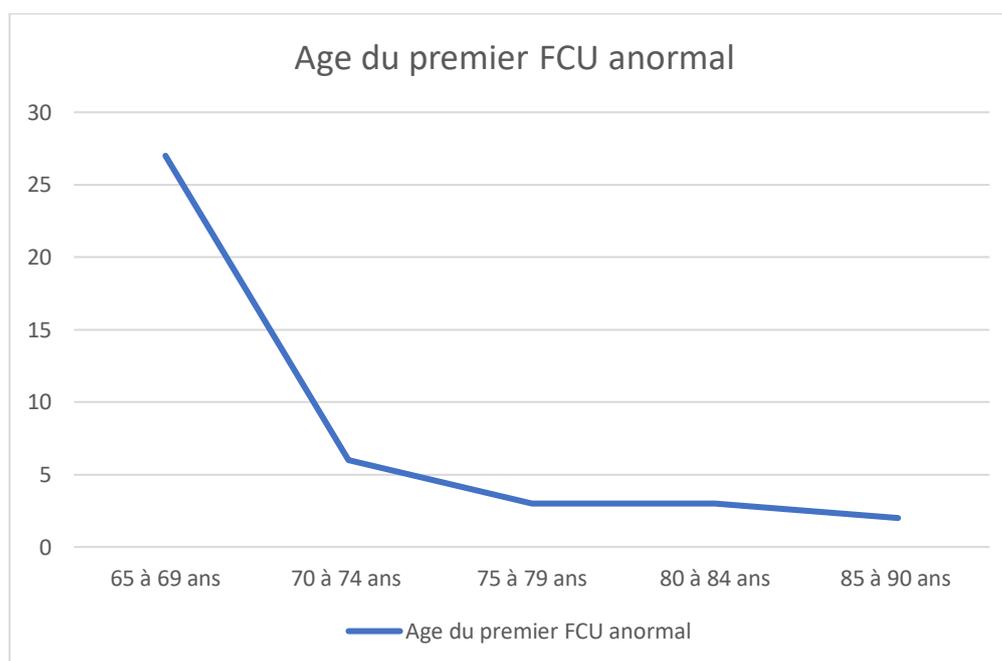


Figure 5 : Nombre de FCU anormaux en fonction de l'âge de la patiente au moment du dépistage

On constatait que 80,5% des patientes étaient multipares, et ménopausées à 54 ans en moyenne. Quatorze virgule six pourcent de ces femmes ont bénéficié d'un traitement hormonal substitutif. L'IMC moyen était estimé à 25,4 kg/m<sup>2</sup>.

Quatorze virgule six pourcent d'entre elles avaient un antécédent de FCU anormal. Dix-huit patientes ont bénéficié d'un suivi clinique régulier, soit 43,9% et 10 d'entre elles avaient un FCU de moins de 3 ans (soit 24,4%). L'ensemble des données épidémiologiques sont reportées dans le tableau 2.

		MOYENNE % (n = 41) [écart type]	MEDIANE
Gestité		2,9 [0-8]	2
	0	2,4 (1)	-
	1-2	41,5 (17)	-
	≥ 3	39 (16)	-
	NC	17 (7)	-
Parité		2,7 [0-8]	2
	0	2,4 (1)	-
	1-2	43,9 (18)	-
	≥ 3	36,6 (15)	-
	NC	17 (7)	-
Age de la ménopause (années)		54 [36-60]	50
Prise d'un traitement hormonal substitutif	Oui	14,6 (6)	-
	Non	36,6 (15)	-
	NC	48,8 (20)	-
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		25,4 [15-44]	25
	NC	12,2 (5)	-
	< 30	65,9 (27)	-
	≥ 30	22 (9)	-
Antécédent de pathologie cervicale	Oui	14,6 (6)	-
	Non	85,4 (35)	-

Suivi gynécologique régulier	NC	12,2 (5)	-
	OUI	43,9 (18) dont 10 avec un FCU < 3 ans normal	-
	NON	43,9 (18)	-

Tableau 2 : Caractéristiques épidémiologiques des patientes ayant présenté un FCU anormal à partir de 65 ans. IMC : Indice de Masse Corporelle; NC : Non Connu

B) Caractéristiques cytologiques, virologiques et histologiques :

Le premier frottis anormal était dans 43,9% des cas un frottis ASC-US (n = 18). Dans 19,5% des cas il s'agissait d'un FCU ASC-H (n = 8). Les frottis de bas grade représentaient 17% des FCU anormaux (n = 7) alors que les FCU de haut grade et les AGC comptaient chacun pour 7,3% de ces FCU. Deux FCU sont revenus en faveur de cellules suspectes de carcinome soit 4,9% des frottis anormaux. La répartition de ces frottis est reportée dans le tableau 3.

On retient que seuls 4 FCU anormaux étaient associés à un HPV à haut risque (oncogène) soit 4,9%, et que dans 34,2% des cas (n = 14) aucun HPV n'était mis en évidence.

Dans plus de la moitié des cas (51,2%, n = 21), nous n'avons pas retrouvé de résultats histologiques associés (patientes perdues de vue ou mise en place d'une surveillance par FCU sans biopsie ou sans traitement chirurgical). Pour les patientes ayant bénéficié de prélèvements donnant lieu à une analyse histologique (biopsies ou pièce opératoire), 8 d'entre eux étaient bénins soit 19,5%, et aucune lésion de bas grade n'a été mise en évidence. Seuls 4 lésions intra épithéliales de haut grade (LIEHG) ont été retrouvées et 2 carcinomes épidermoïdes. La catégorie « autre » concernait les autres néoplasies diagnostiquées en dehors du cancer du col de l'utérus, à savoir 4 néoplasies de l'endomètre et 2 cancers de l'ovaire.

FCU initial	ASC-US	43,9 (18)	-
	ASC-H	19,5 (8)	-
	AGC	7,3 (3)	-
	LSIL	17 (7)	-
	HSIL	7,3 (3)	-
	Cellules suspectes de carcinome	4,9 (2)	-
HPV	NC	46,3 (19)	-
	Aucun	34,1 (14)	-
	Bas risque	4,9 (2)	-
	Intermédiaire	4,9 (2)	-
	Haut risque	9,8 (4)	-
Histologie définitive (pièce opératoire ou biopsie)	Aucune	51,2 (21)	-
	Bénin	19,5 (8)	-
	LIEBG	0 (0)	-
	LIEHG	9,8 (4)	-
	CE	4,9(2)	-
	AUTRE	14,6 (6)	-

*Tableau 3 : Cytologie, virologie et histologie correspondante*

*C) Contexte de réalisation du FCU et devenir des patientes :*

Dix-huit patientes étaient symptomatiques lors du prélèvement soit 43,9%. Onze d'entre elles présentaient des métrorragies post ménopausiques (26,8%), les autres symptômes plus sporadiques ayant motivé la réalisation d'un frottis étaient les douleurs pelviennes, l'altération de l'état général d'origine indéterminée ou encore un œdème des membres inférieurs. Trente-et-un pourcent (n = 13) de ces frottis ont été réalisés dans un contexte de dépistage en dehors des recommandations actuelles et en dehors de toute surveillance. Le contexte de réalisation des FCU et le devenir des patientes est détaillé dans le tableau 4.

Circonstances de réalisation du FCU	Dépistage	31,7 (13)	-
	Symptômes	43,9 (18)	-
	Surveillance	24,4 (10)	-
Suites	Perdue de vue	26,8 (11)	-
	Surveillance	22 (9)	-
	Conisation	24,4 (10)	-
	Hystérectomie	7,3 (3)	-
	Autre	19,5 (8)	-
Nombre de consultations		3,2 [1-17]	2
	1-2	65,9 (27)	-
	3-4	19,5 (8)	-
	5 à 10	17 (7)	-
	> 10	2,4 (1)	-

*Tableau 4 : Contexte de réalisation du premier FCU anormal et devenir des patientes avec un FCU anormal après 65 ans*

Nous avons pu constater ensuite qu'environ un quart des patientes avait été perdu de vue après la découverte d'un premier FCU anormal (n = 11 soit 26,8%). Vingt-deux pourcent des patientes ont bénéficié d'une surveillance simple (n = 9). En revanche, 13 patientes ont bénéficié d'une prise en charge active chirurgicale avec 10 conisations (24,4%) et 3 hystérectomies (7,3%), avec une hystérectomie par les voies naturelles, une hystérectomie par coelioscopie et une hystérectomie par laparotomie. La prise en charge dite « autre » concernait 3 patientes pour lesquelles la conduite à tenir a été expectative, 4 patientes dont le diagnostic final était un cancer de l'endomètre ou de l'ovaire traité par chimiothérapie et enfin une patiente rapidement prise en charge par l'équipe de soins palliatifs devant une altération de l'état général, sans néoplasie primitive retrouvée.

Cependant, après mise en corrélation des résultats histologiques définitifs et du contexte de réalisation du frottis, on constatait que seulement deux des LIEHG étaient diagnostiquées suite à un frottis pratiqué dans un contexte de dépistage. Les deux autres LIEHG ont été mises en évidence dans un contexte de surveillance pour l'une et de symptômes pour l'autre. On retient de plus que les 2 cas de carcinome épidermoïde du col de l'utérus ont été diagnostiqués suite à un FCU réalisé dans un contexte de symptômes, tout comme les 6 cas de néoplasies hors cancer du col de l'utérus (endomètres et ovaires).

## DISCUSSION

### Recommandations actuelles :

En Europe, les recommandations de 1993 concernant le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par le FCU sont similaires aux recommandations françaises actuelles. On propose en effet un dépistage par frottis de 25 à 65 ans (début entre 20 et 30 ans et fin entre 60 et 65 ans), tous les 3 à 5 ans. L'arrêt de la surveillance est autorisé si les trois derniers FCU sont normaux et satisfaisants [12].

Chaque Etat Européen a ainsi développé ses propres recommandations, déterminant un âge de début de dépistage par FCU, une fréquence de surveillance (tous les ans en Allemagne et en Autriche, tous les 5 ans en Finlande, en Irlande et en Espagne) mais aussi l'âge et les conditions de la fin de surveillance. Par exemple, en Italie, l'arrêt du dépistage est proposé à 65 ans si les 4 derniers FCU sont normaux. Aux Pays-Bas, comme dans les recommandations européennes, le dépistage prend fin à 65 ans après 3 FCU normaux [13].

En France, depuis la conférence de consensus de 1990 reprise par l'ANAES en 2002 puis par la HAS en 2010, le dépistage individuel du cancer du col de l'utérus prend fin à partir de 65 ans en dehors de tout frottis anormal ou d'antécédent de lésion précancéreuse diagnostiquée [2;7,8].

### Cancers du col et FCU anormaux après 65 ans :

Malgré ces recommandations pour l'arrêt du dépistage, il existe des cancers après 65 ans. En 2011, presque un tiers des cancers du col de l'utérus (23%) étaient diagnostiqués après 65 ans [3]. Notre série faisait d'ailleurs état de deux cas de carcinome épidermoïde.

De la même manière, il existe des frottis anormaux après 65 ans. Flori et al. dans une étude rétrospective, unicentrique, en 2009, mettaient en évidence 2,43% de FCU anormaux sur les 12339 frottis pratiqués en un an, chez les femmes de plus de 65 ans (IC 95% : [2,2 ; 2,7]), tout comme dans notre étude où le taux de frottis anormaux était évalué à 2,8% après 65 ans. Ces chiffres étaient comparables au taux de FCU anormaux chez les moins de 65 ans, évalué entre 2 et 3% [14]. On comprend ainsi aisément pourquoi de nombreux praticiens n'appliquent pas les recommandations et continuent de pratiquer le frottis cervico-utérin au-delà de 65 ans.

Il semblerait de plus, que la majorité de ces frottis anormaux aient été mis en évidence avant 70 ans. En effet, Meyer et al. en 2015 constataient que la fréquence de détection des lésions était plus élevée entre 65 et 70 ans ( $p < 0,05$ ), et de la même manière dans notre série, 65,9% des FCU

anormaux après 65 ans étaient dépistés dans cette même tranche d'âge [15]. On peut donc penser que les patientes de 65 à 70 ans constituent la tranche d'âge la plus à risque de présenter une lésion précancéreuse ou cancéreuse du col après 65 ans, bien qu'il s'agisse également de la population la plus concernée par le dépistage au-delà des recommandations.

#### Contexte de réalisation des FCU :

Meyer et al. , dans une étude rétrospective, multicentrique réalisée entre 2004 et 2008 dans 3 laboratoires français, plaidaient pour une poursuite du dépistage après 65 ans. En effet, sur 53644 patientes de plus de 65 ans, ils mettaient en évidence un taux de FCU pathologique mesuré à 1,4 % et un taux de 0,1 % FCU évocateurs de cancer. Concernant le rythme de surveillance : un suivi annuel, tous les deux à trois ans ou plus espacé mais régulier (à plus de trois ans d'intervalle) apparaissait aussi efficace (ou non significativement différent) pour dépister les lésions de bas grade et de haut grade. Pour ces auteurs, un dépistage régulier tous les 3 ans ou plus serait donc suffisant. Cependant, contrairement à notre série, le contexte de réalisation de ces frottis n'était pas précisé, tout comme le devenir de ces patientes ni les éventuels résultats histologiques [15]. Par conséquent, on peut suspecter une surévaluation du bénéfice du frottis s'il était réalisé dans un contexte de symptômes, ou encore si d'éventuelles colposcopies ou biopsies étaient revenues normales ou négatives. Dans notre étude, nous nous sommes attachés à étudier le contexte de réalisation de chaque frottis dont le résultat était anormal chez les femmes de 65 ans et plus. On a pu remarquer qu'initialement les frottis à l'origine du diagnostic des deux carcinomes épidermoïdes cervicaux avaient été pratiqués dans un contexte de symptômes (métrorragies post-ménopausiques) et n'entraient donc pas dans le cadre d'un programme de dépistage. De la même manière, deux des quatre lésions de haut grade ont été diagnostiquées dans un contexte de surveillance après frottis anormaux avant 65 ans ou de symptômes, et par conséquent, ne concernaient pas le dépistage à proprement parlé non plus. Les frottis ayant amené au diagnostic des 6 cas de cancer de l'ovaire et de l'endomètre, avaient eux aussi été pratiqués chez des femmes symptomatiques. Finalement, seules deux lésions de haut grade ayant été confirmées histologiquement faisaient suite à un frottis de dépistage, sur l'ensemble des 2162 FCU réalisés après 65 ans entre 2010 et 2016 au CHU d'Amiens (soit 0,09%). A contrario, sur 13 frottis de dépistage anormaux pratiqués à 65 ans et plus, 6 résultats histologiques sont revenus en faveur de la bénignité (soit 46,2%), 4 patientes ont bénéficié de FCU de contrôle faisant conclure à un faux positif initial (soit 30,8%) et une patiente a été perdue de vue. Dans ce contexte, se pose la question de la rentabilité du frottis, et par

conséquent de son intérêt, après 65 ans. Il semble en effet, pourvoyeur d'un surdépistage avec de nombreux faux positifs.

*Frottis non satisfaisants chez les femmes de 65 ans et plus :*

On constate que les FCU sont plus souvent ininterprétables après 65 ans. D'après Moriarty et al. les frottis « non satisfaisants » représenteraient 1,1% des FCU tout âge confondu [16]. Selon l'ANAES en 2002, en dehors des problèmes matériels usuels (problème d'étiquetage du flacon par exemple), un frottis est jugé non interprétable si plus de 70 % des cellules épithéliales ne sont pas analysables parce qu'elles sont masquées par du sang, une inflammation, des superpositions cellulaires, des contaminations ou des artefacts [8]. Le système Bethesda actualisé en 2014 précise qu'un frottis est considéré comme satisfaisant si au moins 5000 cellules malpighiennes sont visibles par prélèvement, voire entre 2000 et 5000 cellules chez les femmes ménopausées [10]. 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.

L'interprétabilité du prélèvement fait partie des éléments devant figurer sur le compte rendu du FCU. Si ce dernier n'est pas satisfaisant, la raison doit être mentionnée. Le clinicien reste le seul juge de la nécessité de répéter le frottis et dans ce cas il doit être proposé à 2-4 mois. Une colposcopie est recommandée en cas de deux FCU non interprétables consécutifs [10].

Les résultats de la première partie de notre étude mettaient en évidence une différence significative entre les groupes de moins de 65 ans et de 65 ans et plus concernant les FCU non interprétables. Onze virgule un pourcent des frottis (n = 240) n'étaient pas satisfaisants chez les 65 ans et plus, alors que seulement 4,3% étaient non représentatifs chez les femmes de 50 à moins de 65 ans ( $p < 0,001$ ).

En ce sens, plusieurs études ont mis en évidence une augmentation du nombre de FCU non interprétables avec l'âge. En effet, Gupta et al. en 2013, retrouvaient une différence significative entre un groupe de moins de 45 ans (49224 FCU dont 1748 non satisfaisants) et un groupe de 45 ans et plus (28272 FCU dont 2285 non significatifs) avec un Odd ratio à 2,2 en analyse univariée et 2,4 en analyse multivariée ( $p < 0,001$ ). Les motifs de non interprétabilité évoqués étaient d'abord la paucicellularité des frottis, puis le frottis hémorragique et enfin les stigmates d'inflammation [17]. Cette hypothèse a également été avancée par Quiroga-Garza et al. en 2014 où le groupe « plus de 50 ans » représentait plus de la moitié des FCU non interprétables, encore une fois du fait d'une paucicellularité [18]. Cette dernière apparaissait comme la

principale cause de non interprétabilité, comme dans l'étude de Alsharif et al. où elle représentait 95,68% des frottis non satisfaisants [19].

Cette paucicellularité s'explique par la privation oestrogénique de la ménopause, entraînant une atrophie cervicale. L'épithélium malpighien s'amincit et par conséquent les frottis sont plus souvent non satisfaisants du fait d'un manque de cellules examinables. Une systématisation du dépistage au-delà de 65 ans entraînerait par conséquent un nombre important de contrôles cytologiques qui pourraient s'accompagner ensuite d'une prise en charge chirurgicale inutile et potentiellement dangereuse avec un retentissement psychologique (consultations répétées et interventions anxiogènes) et économique non négligeables.

#### Augmentation du nombre de frottis ASC-US chez la femme de 65 ans et plus et intérêt du test HPV :

De la même manière se pose le problème des frottis ASC-US surreprésentés après la ménopause. Contrairement aux données de la littérature, dans notre série, on a pu constater qu'il y avait moins d'ASC-US à partir de 65 ans de manière significative ( $n = 22$  soit 1% versus  $n = 61$  soit 1,8% avec  $p < 0,05$  pour les femmes de 50 à moins de 65 ans). Cependant, il existerait plus de FCU ASC-US après la ménopause : l'atrophie mimerait à tort une atypie cellulaire. En effet, en période de péri-ménopause et de ménopause, le volume nucléaire des cellules cervicales est augmenté. Cet élément serait un facteur de confusion puisque les noyaux des cellules atypiques ont eux aussi une taille supérieure à la norme. Ils sont par ailleurs hyperchromatiques et à membranes irrégulières, ces éléments permettant de les différencier [20].

La recherche de papilloma virus peut ainsi aider à compléter le dépistage : en cas de FCU ASC-US, l'absence d'HPV sur le prélèvement oriente vers une absence de lésion sous-jacente puisque le papillomavirus est la plupart du temps associé au développement de lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus. Johnston et al. dans une série de 123 FCU post-ménopausiques revenus ASC-US, ne comptabilisaient que 18% d'HPV positifs tous confondus, soit 82% de FCU ASC-US considérés sans lésion sous-jacente finalement [21]. Dans la deuxième partie de notre étude, on comptait 18 ASC-US dépistés chez les femmes de 65 ans et plus, parmi lesquels 8 étaient HPV négatifs. Une patiente avait bénéficié d'un frottis de contrôle revenu sans atypie, 2 d'entre elles ont été prise en charge de manière expectative et 5 patientes ont été perdues de vue. Un HPV oncogène avait été mis en évidence sur 2 prélèvements, et un HPV intermédiaire sur un troisième frottis. Deux de ces patientes ont par

conséquent bénéficié d'une surveillance par frottis contrôlés normaux, la troisième a été perdue de vue. Pour 7 frottis ASC-US, on ne retrouvait pas de recherche d'HPV associée. Pour 3 patientes il s'agissait de néoplasies autres (ovaire ou endomètre). Cependant, 2 patientes ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale (une conisation et une hystérectomie totale) sans anomalie histologique retrouvée sur la pièce opératoire. La troisième patiente a bénéficié d'une colposcopie avec biopsies sans anomalies histologiques et des contrôles cytologiques ensuite normaux. Enfin, la dernière patiente a été perdue de vue. La recherche d'HPV sur ces prélèvements ASC-US apparaît donc fondamentale afin d'adopter une conduite à tenir adéquate et de limiter la réalisation d'examen complémentaires inutiles ou une prise en charge trop agressive. Ainsi, tout comme lors de la mise en évidence d'un frottis ASC-US chez les patientes de 25 à 65 ans, la découverte d'un ASC-US hors recommandations chez une patiente de plus de 65 ans devrait systématiquement être associée à une recherche d'HPV avant d'envisager toute prise en charge additionnelle.

#### *Impact économique des frottis non satisfaisants et anormaux :*

Ces frottis non satisfaisants et anormaux nécessitent donc régulièrement la réalisation de contrôles, et ainsi engendrent une répétition des consultations et des frottis. Bien que le FCU reste un acte de dépistage bon marché, ces consultations et ces examens supplémentaires représentent un enjeu économique de taille. Par exemple, à l'heure actuelle, selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), une consultation gynécologique (secteur 1) coûte 28 euros, un FCU 12,46 euros, une colposcopie 49,82 euros, une biopsie cervicale 21,45 euros, une conisation 93,42 euros, une hystérectomie par voie basse 337 euros et par coelioscopie 328,7 euros [22]. Ce à quoi s'ajoute la mobilité souvent réduite des patientes âgées et le coût d'un transport paramédical.

#### *Devenir des patientes avec un frottis anormal : inconvénients d'une prise en charge active chirurgicale :*

Une conduite à tenir est adoptée en fonction du type de frottis anormal mis en évidence (selon les recommandations récentes de l'INCa en janvier 2017[23]) qu'il s'agisse d'une surveillance par frottis ou d'une colposcopie dans un premier temps, voire d'une conisation ou d'une hystérectomie totale dans un second temps, justifiées ou non par un résultat histologique.

Se pose la question de la balance bénéfique/risque d'une prise en charge active dont l'utilité est remise en question et dont la morbidité est avérée, semblant exacerbée par l'âge. Dans notre étude, on constatait une prise en charge invasive prédominante avec 24,3% de conisations (n=10) et 7,3% d'hystérectomies totales (n=3) contre 22% de patientes ayant bénéficié d'une simple surveillance (n=9).

Ces interventions chirurgicales ne sont pourtant pas dénuées de risque. A mesure que l'âge de la patiente augmente, l'efficacité du geste chirurgical semble diminuer d'une part et la morbidité de ces gestes semble s'accroître. Dans leur série, tout âge confondu, Brun et al. retenaient 14% de conisations (à l'anse diatermique) non in sano, 2% d'hémorragies, 3% de sténoses et 11% de récives sous forme de lésions précancéreuses de haut grade ou de bas grade [24]. Dans l'étude de Hasegawa et al., chez les femmes ménopausées, les marges de résections de conisation apparaissent significativement plus fréquemment non in sano (9,1% vs 0% p = 0,037), tout comme la sténose cervicale (59,1% vs 8,3% ; p<0,0001) [25]. En ce sens, la méta-analyse de Jin et al., concluait à un plus grand risque de lésion résiduelle et de récives post conisation chez les femmes ménopausées contrairement aux femmes non ménopausées [26]. Dans notre série, nous avons effectivement pu constater que 2 conisations sur 5 n'étaient pas in sano.

L'hystérectomie totale de son côté, peut être pratiquée par voie vaginale, coelioscopique ou par laparotomie. Les complications chirurgicales sont nombreuses. Elles peuvent être per opératoires avec la plaie vasculaire et la nécessité d'une transfusion sanguine, la plaie digestive, la plaie urétérale ou vésicale. En post opératoire précoce, on retrouve le syndrome occlusif, le sepsis voire le choc septique, l'hémopéritoine et le choc hémorragique, ou encore les complications thrombo-emboliques relatives à toute intervention chirurgicale. A distance, l'hystérectomie peut être à l'origine de dyspareunies et peut se compliquer d'une éviscération vaginale [27]. Enfin, à chacun de ces gestes chirurgicaux s'ajoute la morbidité d'une anesthésie locorégionale ou générale.

Au-delà du risque de complications induit par la prise en charge chirurgicale, l'analyse anatomopathologique définitive des pièces opératoires de notre série a permis d'évoquer une autre problématique : le bénéfice du geste chirurgical. Plus de la moitié des pièces opératoires ne comportaient pas de lésions précancéreuses ou cancéreuses. Le résultat était en effet bénin dans 8 cas sur 13 (61,5%). Quatre conisations retrouvaient une lésion de haut grade et une conisation mettait en évidence un carcinome épidermoïde. Aucune des hystérectomies pratiquées ne retrouvaient d'anomalie histologique. De plus, comme décrit précédemment, parmi ces cinq cas de lésions précancéreuses ou cancéreuses avérées, seules deux patientes

avaient bénéficié d'un frottis cervico-utérin dans un contexte de dépistage. Ainsi, il apparaît qu'une prolongation du dépistage après 65 ans induirait d'une part une morbidité de la prise en charge propre à l'âge en lui-même, avec d'autre part un bénéfice finalement relatif, amoindri à mesure que l'âge de la patiente augmente.

#### Diminution de la prévalence de l'HPV avec l'âge :

On suppose actuellement que les lésions de bas grade et de haut grade sont deux entités distinctes dont la progression n'est pas continue de l'une à l'autre. Leurs potentiels d'évolution seraient très différents. Les lésions intra épithéliales de bas grade sont considérées comme des lésions à l'agressivité modérée et au potentiel évolutif limité, régressant le plus souvent spontanément. Les lésions de haut grade, en rapport avec la persistance d'HPV oncogènes et en lien avec les lésions invasives, pourraient de leur côté apparaître de novo [28].

Or, la prévalence de l'infection à HPV diminuerait avec l'âge y compris chez les populations à haut risque. L'hypothèse principale serait l'acquisition progressive d'une réponse immunitaire.

Dans l'étude de Johnson et al. en 2007, 20 à 25% d'ASC-US étaient associés à des HPV oncogènes chez les femmes de 30 à 49 ans contre moins de 15% chez les femmes de 50 ans et plus [21]. Jacobs et al. retrouvaient dans leur série de 3305 FCU sans anomalie, 199 FCU présentant un HPV positif. Ils ont pu mettre en évidence une franche décroissance de la prévalence des HPV à haut risque avec l'âge passant de 5,7% entre 30 et 44 ans à 2,6% entre 45 et 60 ans ( $p < 0,001$ ). Aucun HPV n'était mis en évidence chez les 13 patientes de plus de 65 ans [29]. En France, Detournay et al. estimaient que la prévalence de l'infection à HPV à haut risque passait de 23,5% chez les 20-24 ans à 12,3% chez les 45-49 ans et à 8,2% chez les 65-69 ans. De la même manière les auteurs observaient une décroissance de son incidence, celle-ci passant de 12% chez les 20-24 ans à 6% chez les 45-49 ans à enfin 3,9% chez les 65-69 ans (Figure 6) [30]. On peut donc supposer que la diminution de la prévalence de l'infection à l'HPV et plus précisément oncogène, avec l'âge soit responsable d'une diminution de l'incidence des lésions précancéreuses de haut grade chez les femmes de plus de 65 ans, réduisant ainsi l'intérêt du frottis à cet âge.

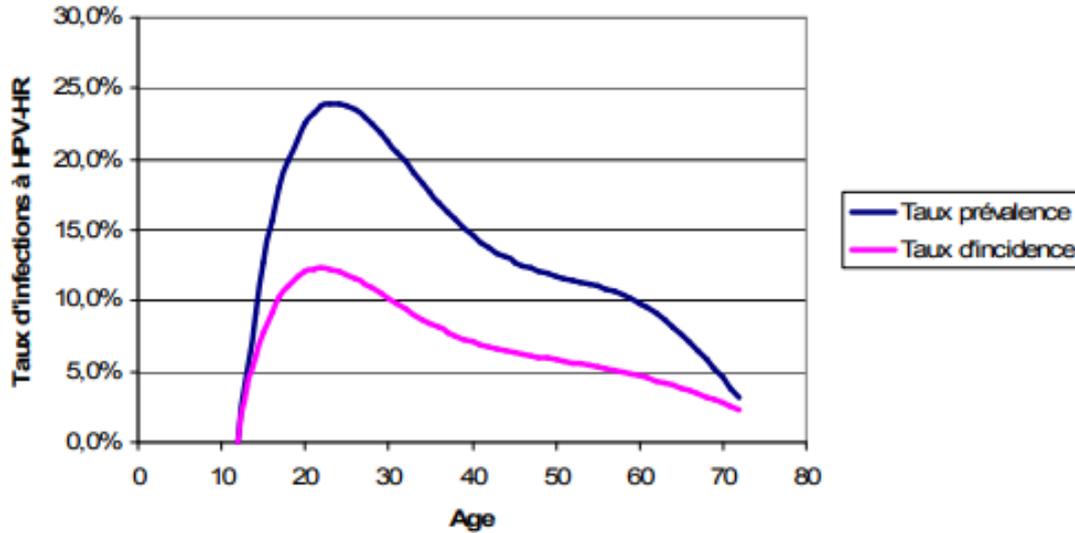


Figure 6 : Taux d'incidence et de prévalence des infections à HPV-HR par âge estimés par modélisation en France (Detournay et al., 2009)

#### Suivi gynécologique des femmes après 50 ans :

Au-delà de la question de l'intérêt de poursuivre le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par le FCU après 65 ans, il semble qu'il existe une nette diminution de la surveillance par frottis, voire du suivi gynécologique général des femmes après 50 ans. Dans son état des lieux sur les recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, la HAS insiste en 2010 sur ces disparités en fonction de l'âge, avec un taux de couverture qui passerait de 61,8% chez les 35-39 ans à 52,4% chez les 50-54 ans puis à 41,9% chez les 60-64 ans (Figure 7) [31]. C'est également ce que nous constatons dans notre étude avec 43,9% des patientes de 65 ans et plus ayant présenté un frottis anormal qui n'avaient pas de suivi gynécologique régulier préalable.

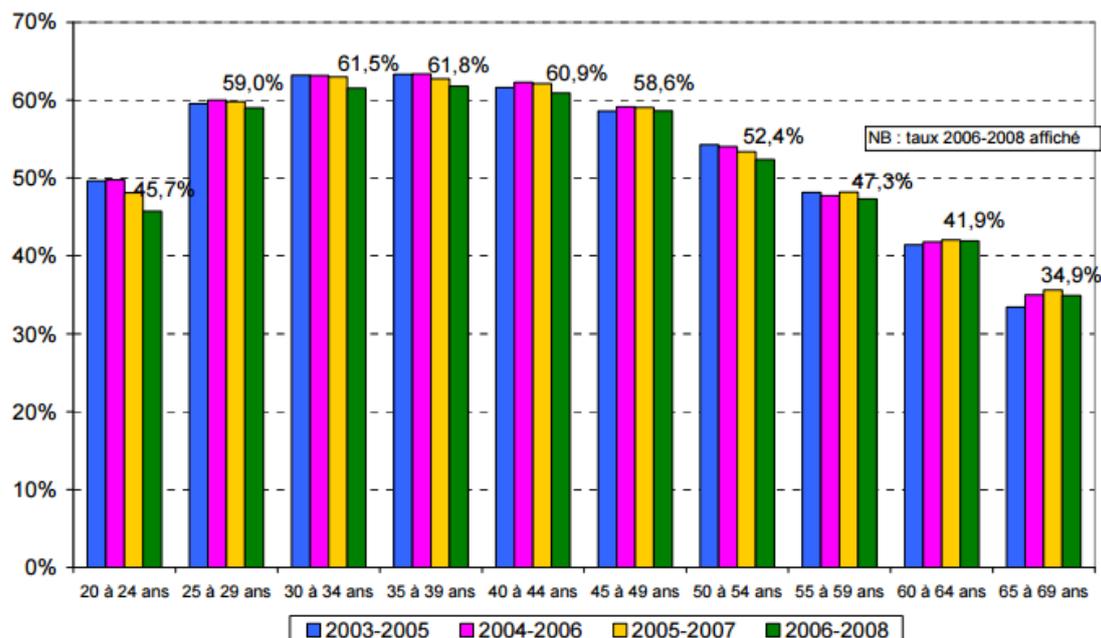


Figure 7 : Evolution du taux de couverture du dépistage par tranche d'âge, en France, entre 2003 et 2008 (HAS 2010)

Une sensibilisation au maintien du dépistage par le FCU entre 50 et 65 ans (en particulier après l'âge de la ménopause) semble être une piste à privilégier en terme de politique de santé publique. On peut supposer qu'un suivi régulier par le frottis jusqu'à 65 ans, respectant les recommandations actuelles de la HAS, permettrait d'améliorer le dépistage de lésions pré cancéreuses et cancéreuses cervicales et favoriserait donc leur prise en charge avant 65 ans. Cela permettrait ainsi de limiter la survenue d'anomalie cytologique voire histologique au-delà de la période de dépistage recommandée. En effet, dans notre série, 65,9% des FCU anormaux ont été mis en évidence entre 65 et 69 ans avec ensuite une nette diminution entre 70 et 74 ans (14,6%) et seulement 7,3 à 4,9% après 65 ans. En ce sens, Billette de Villemeur et al. ont étudié la qualité de prise en charge des FCU ASC-US selon les recommandations de l'ANAES en 2002, chez les femmes de 50 à 74 ans, entre 1991 et 2000. Sur 1154 patientes, seules 28,4% ont été prises en charge de manière « conforme » aux recommandations, 58,6% ont eu un suivi complet mais « non conforme », 17,2% ont eu un suivi incomplet et 1% ont été perdues de vue soit 150 patientes [32].

Plusieurs enquêtes ont tenté de mettre en évidence les raisons de cette diminution du suivi des patientes. Il semblerait qu'un défaut d'information soit à l'origine de l'arrêt du dépistage. En effet, dans une étude réalisée sur 1002 femmes n'ayant pas fait de FCU après 50 ans, 66% d'entre elles déclaraient qu'ils n'étaient plus nécessaires après la ménopause. Les patientes plus

âgées, moins diplômées, tabagiques et n'ayant pas d'histoire familiale de cancer semblaient moins sensibles au dépistage [33].

Il apparaît donc nécessaire de s'attacher à un dépistage de qualité respectant les recommandations actuelles jusqu'à 65 ans puis à la poursuite d'une surveillance clinique régulière au-delà. L'information des femmes à ce sujet devrait être au cœur d'une politique de santé publique.

## CONCLUSION

La poursuite du dépistage par FCU au-delà de 65 ans est une question de santé publique qui fait débat à la fois sur le plan de la santé, mais aussi sur le plan social et économique.

Il existe en effet, des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus après 65 ans. Cependant, il semblerait que le frottis de dépistage ne permette pas d'améliorer la prise en charge de ces patientes. Bien au contraire, poursuivre sa réalisation au-delà des recommandations induirait consultations à répétitions, stress et prise en charge active finalement injustifiée, voire dangereuse.

La qualité du dépistage entre 50 et 65 ans devrait être privilégiée, tout comme la poursuite d'un suivi clinique régulier au-delà de 65 ans ainsi que l'information des femmes à ce sujet.

## BIBLIOGRAPHIE

[1] Les cancers en France, les Données, INCa, édition 2015. Collection Les Données, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, avril 2016 [consulté le 4 avril 2017].

Disponible sur <http://www.e-cancer.fr>

[2] Recommandations en santé publique. Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France, Synthèse et recommandations. HAS, Saint Denis, édition 2010[consulté le 7 avril 2017]. Disponible sur <http://www.has-sante.fr>

[3] Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). HAS, Saint Denis, édition 2013[consulté le 7 avril 2017]. Disponible sur <http://www.has-sante.fr>

[4] Espérance de vie – Mortalité. Institut National de la statistique et des études économiques, estimations de population et statistiques de l'état civil, édition 2016 [consulté le 4 avril 2017].

Disponible sur <http://www.insee.fr>

[5] Les cancers. Cancer du col de l'utérus. Facteurs de risque. INCa. [consulté le 4 avril 2017]. Disponible sur <http://www.e-cancer.fr>

[6] Ostor A. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia : a critical review. Int J Gynecol Pathol; 1993, 12: 186-192

[7] Renaud R. Conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin. XXXIIème Congrès de la Fédération des gynécologues et obstétriciens de langue française. Recommandations. J Gynecol Obstet Biol Reprod ; 1990, 19:1-16.

[8] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation. Recommandations pour la pratique clinique. ANAES, Paris, édition 2002. [consulté le 9 avril 2017]. Disponible sur <http://www.anaes.fr>

[9] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossart N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint Maurice, édition 2013. [consulté le 11 avril 2017]. Disponible sur <http://www.e-cancer.fr>

[10] Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Third edition. Springer, 2014

- [11] Thésaurus de la codification ADICAP. Index raisonné des lésions. Edition 2009, version 5. [consulté le 11 avril 2017]. Disponible sur <http://www.adicap.asso.fr>
- [12] Coleman D, Day NE, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, Segnan N. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *Eur J Cancer* 1993; 29A supplement 4: 1-38
- [13] International Agency Research on Cancer, World Health Organisation, Handbooks of cancer prevention, Cervix cancer screening. IARC Press, Lyon, 2005, 10 : 121-123. Disponible sur <https://www.iarc.fr>
- [14] Flori M, Dupraz C, Erpeldinger S, Le Goaziou MF. Frottis du col de l'utérus chez les femmes de plus de 65 ans. Etude descriptive rétrospective réalisée sur une année. *Rev Prat* 2009 ; 59 : 29-32
- [15] Meyer R, Lemay AL, Guy X, Giraud C, Mathevet P, Flori M. Existe-t-il un intérêt à poursuivre les frottis de dépistage du cancer du col utérin après 65 ans? Etude rétrospective sur 53644 femmes. *Bull Cancer* 2012 ; 99 : 409-15
- [16] Moriarty AT, Clayton AC, Zaleski S, Henry MR, Schwartz MR, Eversole GM, Tench WD, Fatheree LA, Souers RJ, Wilbur DC. Unsatisfactory reporting rates: 2006 practices of participants in the college of american pathologists interlaboratory comparison program in gynecologic cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 ; 133:1912-6
- [17] Gupta S, Sodhani P, Sardana S, Singh V, Sehgal A. Clinical determinants and smear characteristics of unsatisfactory conventional cervicovaginal smear. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013 ; 168 : 214-217
- [18] Quiroga-Garza G, Satrum L, Trujillo C, Mody D, Ge Y. Common causes for unsatisfactory Pap tests in high-risk population : insights into a yet unresolved problem in gynecologic cytology. *J Am Soc of Cytopathol.* 2014 ; 3 : 256-260
- [19] Alsharif M, McKeon D, Gulbahce E, Savik K, Pambuccian S. Unsatisfactory Surepath liquid-based Papanicolaou tests : Cause and significance. *Cancer Cytopathol* 2009 ; 117 :15-26
- [20] Keating JT, Wang HH. Significance of a diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance for Papanicolaou smears in perimenopausal and postmenopausal women. *Cancer Cytopathol.* 2001 ; 93 : 100–105

- [21] Johnston E, Logani S. Cytologic diagnosis of Atypical squamous cells of undetermined significance in perimenopausal and post menopausal women. *Cancer cytopathol.* 2007 ; 111 : 160-165
- [22] CCAM : Classification Commune des Actes médicaux. VERSION 46. 2017 [Consulté le 6 mai 2017]. Disponible sur <http://www.ameli.fr>
- [23] INCa. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale. Recommandations et référentiels. Recommandations de pratique clinique. Boulogne-Billancourt, édition 2017[Consulté le 6 mai 2017]. Disponible sur <http://www.e-cancer.fr>
- [24] Brun L. Youbi A. Hocké C. Complications, séquelles et devenir du col traité par conisation : évaluation à travers 3 techniques opératoires. *J Gynécol Obstét Biol Repro.* 2002 ; 31 : 558-564
- [25] Hasegawa K. Torii Y. Kato R. Udagawa Y. Fukasawa. The problem of cervical conization for postmenopausal patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016 ; 37 : 327-331
- [26] Jin J ; Li L. Zhang F. Meta-analysis of high risk factors of residue or relapse of cervical intraepithelial neoplasia after conisation. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015 ; 29 : 451-458
- [27] Proust S, Jouly F, Lopes P. Les complications de l'hystérectomie sont-elles liées à la voie d'abord ? CNGOF Extrait des mises à jour en gynécologie médicale. Edition 2004.[Consulté le 6 mai 2017]. Disponible sur <http://www.cngof.fr>
- [28] Tranbaloc B. Histoire naturelle des lésions précurseurs du cancer du col utérin. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008 ; 36 : 650-655
- [29] Jacobs M, Walboomers J, and Snijders P. Distribution of 37 HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer.* 2000 ; 87 : 221–227
- [30] Detournay B, Granados-Canal D, ElHasnaouil A. Estimation de l'incidence des infections à papillomavirus en France. *Gynecol Obstet Fertil.* 2009 ; 37 : 125-30
- [31] Recommandations en santé publique. Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France, Argumentaire. HAS, Saint Denis, édition 2010[consulté le 8 mai 2017]. Disponible sur <http://www.has-sante.fr>
- [32] Billette de Villemeur A, Poncet F, Garnier A, Marron J, Le Marc'Hadour, Morens A, Rouault-Plantaz V, Ney M, Exbrayat C. Évaluation de la prise en charge des femmes de 50 à

74 ans après frottis du col de l'utérus répondeur ASC-US dans un dépistage organisé en Isère 1991–2000 : application de la conduite à tenir de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. 2007 ;37:787-795

[33] Chan CW, Choi KC, Wong RS, Chow KM, So WK, Leung DY, Lam WW, Goggins W. Examining the Cervical Screening Behaviour of Women Aged 50 or above and Its Predicting Factors: A Population-Based Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 ; 13 : 1195

## ANNEXE

### Systeme BETHESDA actualisé en 2014

#### **TYPE DE PRELEVEMENT :**

Préciser : Frottis conventionnel (FC) ou préparation en milieu liquide (frottis en milieu liquide) ou autre méthode.

#### **QUALITE DU PRELEVEMENT:**

- Satisfaisant (décrire la présence ou l'absence d'éléments de la zone de transformation ou glandulaires endocervicaux et de tout autre indicateur de qualité , tels que la présence de sang ou d'inflammation masquant partiellement les cellules, etc.)
- Non satisfaisant (préciser la raison)
- Echantillon rejeté, non techniqué (préciser la raison)
- Echantillon techniqué et interprété, mais insuffisant pour une évaluation des anomalies épithéliales, à cause de (préciser la raison)

#### **CLASSIFICATION GENERALE (optionnelle) :**

- Absence de lésion intraépithéliale ou de malignité
- Autres : voir Interprétation/Résultats (par exemple: présence de cellules endométriales chez une femme de 45 ans ou plus)
- Présence d'anomalies des cellules épithéliales : voir Interprétation/Résultats (préciser malpighien ou glandulaire)

#### **INTERPRETATION / RESULTATS :**

##### **ABSENCE DE LESION INTRA EPITHELIALE OU DE MALIGNITE**

(En l'absence de lésion intraépithéliale ou de malignité il convient de le rapporter dans la section "classification générale" ci-dessous et/ou dans la présente section "Interprétation/Résultats")

S'il y a lieu, préciser:

- la présence de micro-organismes :
  - \* Trichomonas vaginalis
  - \* Eléments 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 ou un Cytomégalovirus
- la présence d'autres modifications non néoplasiques (optionnel):
  - \* modifications réactionnelles :
    - inflammation
    - irradiation
    - ou présence d'un dispositif intra-utérin
  - \* présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie
  - \* Atrophie
  - \* Métaplasie

AUTRES : (liste non limitative)

- Cellules endométriales chez une femme âgée de 45 ans ou plus (préciser l'absence de lésion intraépithéliale ou de malignité)

#### **ANOMALIES DES CELLULES MALPIGHIENNES :**

##### **CELLULES EPITHELIALES :**

- \* Atypies des cellules épithéliales (ASC)
  - De signification indéterminée (ASC-US)
    - Ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (ASC-H)
  - \* Lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (LSIL — LIEBG) (regroupant les lésions autrefois dénommées : lésions à HPV/condylome, dysplasie légère, CIN1)
  - \* Lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (HSIL — LIEHG) (regroupant les lésions autrefois dénommées : dysplasies modérées et sévères, CIN2, CIN3 et CIS)
    - le cas échéant, présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision)
  - \* Le carcinome malpighien

## **CELLULES GLANDULAIRES :**

- Anomalies des cellules glandulaires
  - \* Atypies des cellules glandulaires (AGC) :
    - endocervicales (sans autre indication (SAI) ou commenter),
    - endométriales (SAI ou commenter) ou
    - sans autre indication
  - \* Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie :
    - endocervicales ou
    - sans autre indication
  - \* Adénocarcinome endocervical in situ (AIS).
  - \* Adénocarcinome :
    - endocervical
    - endométrial
    - extra-utérin
    - SAI

## **AUTRES LESIONS MALIGNES (préciser)**

### **TECHNIQUES COMPLEMENTAIRES**

Brève description du test complémentaire utilisé et reporter les résultats

### **EXAMEN AUTOMATISE**

Préciser si l'examen est automatisé, avec quel système et donner les résultats.

### **NOTES ET RECOMMANDATIONS (optionnelles)**

Concises, formulées en terme de suggestions et si possible accompagnées de références.

## ABSTRACT

**Introduction :** Since 2010, the HAS recommends the screening of preneoplastic and neoplastic lesions of the cervix using cervical smear until the age of 65, provided that the two previous and successive cervical smears were normal. The main objective of this study was to assess the interest of pursuing such a screening after the age of 65.

**Material and Method :** This observational, retrospective study was undertaken in the University Hospital Complex of Amiens between January the 1st of 2010 and December the 31st of 2016. In a first phase, it consisted in counting up and comparing the cervical smears of two groups : the normal and the abnormal ones. The first control group was composed of women aged 50 to 64 plus 11 months. The second one was composed of patients aged 65 and older. In a second phase, a precise study of the epidemiological characteristics of women whom cervical smear was found abnormal after the age of 65 was undertaken, as well as a study of the circumstances in which the cervical smears were performed.

**Results :** In total, 2162 cervical smears were carried out during the time of the study, on women aged 65 or older, showing 2,8% of abnormal cervical smears (n=61) as opposed to 8709 cervical smears in the group of reference, showing 3,5% of abnormal cervical smears, showing no significant difference between those two groups (p=0,14). On woman aged 65 or older, the number of non representative cervical smears was significantly higher than the number of those in the group of reference (respectively n=240 as opposed to n=373, p<0,001) and represented 11,1% of all the cervical smears. On the other hand, no significant differences were shown when it came to high-grade and low-grade cervical smears and the ones presenting neoplastic cells. Forty-one cervical smears were found abnormal on women older than 65. We were able to observe that about two-third (65,9%) of the abnormal cervical smears were present between the ages of 65 and 69. In 43,9% of the cases, the cervical smear had been carried out in a context of symptoms when less than a third had been carried out in a context of a screening (31,7%, n=13). In the end, in a screening context, only two out of thirteen cervical smears were proven histologically to be high-grade intra epithelial lesions. Indeed, 4 cervical smears were controlled afterwards and showed no anomaly. Six patients underwent a biopsy or surgery combined with histological analysis : no anomaly was found. We lost sight of one patient.

**Conclusion :** After the age of 65, screening women using cervical smears appears to be of minor interest. However, it seems indispensable to promote regular follow-up care using cervical smear for women from menopause to the age of 65, but also to insist and inform patients about the necessity of maintaining a regular clinical follow-up after that age.

**Keywords :** Cervical smear, Cervical neoplasia, Old women, Screening

## RESUME

**Introduction :** Selon les recommandations de la HAS en 2010, le dépistage des lésions préneoplasiques et néoplasiques du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin s'arrête actuellement à 65 ans après deux frottis consécutifs normaux. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'intérêt de la poursuite du FCU au-delà de 65 ans.

**Matériel et méthode :** Cette étude observationnelle, rétrospective réalisée au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2016 a consisté dans un premier temps à comptabiliser et comparer les frottis cervico-utérins normaux et anormaux de deux groupes : un groupe témoin composé des femmes de 50 à 64 ans et 11 mois et un groupe de patientes de 65 ans et plus. Une étude précise des caractéristiques épidémiologiques des femmes ayant présenté un FCU anormal après 65 ans, ainsi que le contexte de réalisation du FCU et le devenir de ces patientes a été réalisée dans un second temps.

**Résultats :** Au total, 2162 frottis ont été pratiqués au cours de la période d'étude, chez les femmes de 65 ans et plus, avec 2,8% de frottis anormaux (n=61) contre 8709 frottis dans le groupe témoin, avec 3,5% des frottis anormaux sans différence significative entre ces deux groupes (p=0,14). Chez les femmes de 65 ans et plus, le nombre de FCU non représentatifs était significativement plus élevé que dans le groupe témoin (respectivement n=240 contre n=373 soit p<0,001) et représentaient 11,1% de tous les frottis. En revanche, on ne mettait pas en évidence de différence significative en terme de FCU de haut grade, de bas grade et de FCU présentant des cellules suspectes de néoplasie. Quarante et une patientes étaient concernées par un frottis anormal après 65 ans. Nous avons pu constater qu'environ deux tiers (65,9%) des FCU anormaux avaient été mis en évidence entre 65 et 69 ans. Dans 43,9% des cas, le frottis a été réalisé dans un contexte de symptômes alors que moins d'un tiers l'ont été dans un contexte de dépistage (31,7% soit n=13). Finalement sur 13 frottis pratiqués dans un réel contexte de dépistage, seules deux lésions intra épithéliales de haut grade ont été prouvées histologiquement. En effet, 4 frottis ont été contrôlés par la suite sans anomalie, 6 patientes ont bénéficié d'une biopsie ou d'une prise en charge chirurgicale avec analyse histologique sans anomalie retrouvée, et enfin une patiente a été perdue de vue.

**Conclusion :** Le frottis cervico-utérin pratiqué au-delà de 65 ans dans un véritable contexte de dépistage semble avoir peu d'intérêt. En revanche, il apparaît indispensable de favoriser le suivi régulier avec frottis, des femmes de la ménopause à 65 ans mais aussi d'insister et d'informer sur la nécessité de poursuivre un suivi clinique simple au-delà.

**Mots clés :** Frottis cervico-utérin, Cancer du col, Femme âgée, Dépistage