

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Faculté de Médecine Lyon Est

---

Année Universitaire : 2009-2010

N°

## THÈSE

Existe-t-il un intérêt à poursuivre les frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes après 65 ans ?

Etude rétrospective sur une population de 53 644 femmes  
en région Rhône-Alpes de 2004 à 2008

---

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1  
et soutenue publiquement le 21 septembre 2010  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine  
par

**Anne Lise LEMAY**

née le 27 février 1981 à Vitry sur Seine (Val de Marne)

**Xavier GUY**

né le 25 février 1982 à Nevers (Nièvre)

**Raphaël MEYER**

né le 19 novembre 1982 à Genève (Suisse)

---

Anne Lise LEMAY, Xavier GUY, Raphaël MEYER

*Existe-t-il un intérêt à poursuivre les frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes après 65 ans ?*

*Etude rétrospective sur une population de 53 644 femmes de la région Rhône-Alpes de 2004 à 2008*

Nbr: 157 p. 3 ill. 40 tab. 27 graph. 7 annexes.

Thèse Médecine : Lyon 2009 n°

---

**Mots clés** : Cancer du col de l'utérus ; Frottis cervico-utérin; Dépistage; Femmes après 65 ans

---

## **RESUME**

### Contexte :

Après 65 ans, on retrouve un taux de frottis pathologique semblable à celui des femmes avant 65 ans, et un tiers des cancers du col utérin sont découverts après cette limite d'âge. Les recommandations françaises concernant le dépistage du cancer du col sont d'exclure du dépistage les femmes après 65 ans ayant eu deux frottis normaux consécutifs.

### Objectif :

Etudier la fréquence des lésions cytologiques chez les femmes âgées de plus de 65 ans dont le rythme de suivi antérieur avait été normal et suffisant, selon les recommandations. Analyser le résultat cytologique et le rythme de suivi antérieur par frottis d'une population de femmes de 65 ans et plus, pour déterminer s'il existe un intérêt de poursuivre les frottis de dépistage après 65 ans.

### Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective et multicentrique qui s'appuie sur le recueil de données de trois laboratoires d'anatomopathologie de la région Rhône-Alpes. Nous étudions une population de femmes de 65 ans et plus chez qui un frottis a été réalisé entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008, et leur suivi depuis le 01/01/1999.

### Résultats :

Des lésions précancéreuses et cancéreuses du col peuvent être découvertes après 65 ans malgré un suivi antérieur suffisant. Le taux estimé pour ce groupe de femmes va de **7,9 à 14,2‰** pour un frottis pathologique, et est de **1,4 ‰** pour les cancers.

### Conclusion :

Il existerait un intérêt à poursuivre les frottis de dépistage jusqu'à 70 ans au moins. Notre étude tente de dégager une stratégie raisonnable et adaptée de suivi cytologique, tant au niveau médical qu'économique.

## **PRESENTATION DU JURY**

### **JURY:**

<b>Président</b>	Monsieur le Professeur Patrice MATHEVET
<b>Directrice de thèse</b>	Madame le Docteur Marie FLORI
<b>Membres</b>	Monsieur le Professeur Jean Pierre DUBOIS Monsieur le Professeur Associé Alain MOREAU Monsieur le Maître de Conférences Eric PIATON Madame le Docteur Joëlle DEPARDON

---

**DATE DE SOUTENANCE : 21 septembre 2010**

---

Anne Lise LEMAY,  
9 bis rue de la Fraternité, 01000 Bourg-en-Bresse – aliselemay@yahoo.fr

Xavier GUY,  
62, rue Voltaire, 01220 Divonne-les-Bains – xavierguymedecin@gmail.com

Raphaël MEYER,  
37 rue saint Gervais, 69008 Lyon – meyerraphael@hotmail.com

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »*

*Bulletin de l'Ordre des médecins, Avril 1996*

# ORGANIGRAMME DE L'UNIVERSITE

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

- Président de l'université : Lionel COLLET
- Président du comité de coordination des études médicales : François-Noël GILLY
- Secrétaire général : Gilles GAY

### **SECTEUR SANTE**

UFR de médecine Lyon Est Claude Bernard, Directeur : Jérôme ETIENNE  
UFR de médecine Lyon Sud Charles Mérieux, Directeur : François-Noël GILLY  
Institut des sciences pharmaceutiques et biologiques (ISPB), Directeur : François LOCHER  
UFR d'odontologie, Directeur : Denis BOURGEOIS  
Institut des sciences et techniques de réadaptation, Directeur : Yves MATILLON  
Département de formation et centre de recherche en biologie humaine, Directeur : Pierre FARGE

### **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES**

UFR de sciences et technologies, Directeur : François GIERES  
UFR de sciences et techniques des activités physiques et sportives (STAPS), Directeur : Claude COLLIGNON  
Institut des sciences et techniques de l'ingénieur de Lyon (ISTIL) Directeur : Joseph LIETO  
I.U.T. A, Directeur : Christian COULET  
I.U.T. B, Directeur : Roger LAMARTINE  
Institut des sciences financières et assurances (ISFA), Directeur : Jean-Claude AUGROS  
I.U.F.M., Directeur : Régis BERNARD  
CPE, Directeur : Gérard PIGNAULT

---

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**  
**Faculté de Médecine Lyon Est Claude Bernard**

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Classe exceptionnelle**

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Discipline universitaire</b>
Baulieux	Jacques	Chirurgie générale (surnombre)
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie - hépatologie
Confavreux	Christian	Neurologie
Cordier	Jean-François	Pneumologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie - virologie - hygiène hospitalière
Floret	Daniel	Pédiatrie
Froment	Jean-Claude	Radiologie et imagerie médicale
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Partensky	Christian	Chirurgie digestive (surnombre)
Petit	Paul	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence (surnombre)
Peyramond	Dominique	Maladies infectieuses – maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie-radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie
Robert	Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence (surnombre)
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Tissot	Etienne	Chirurgie générale
Trepo	Christian	Gastroentérologie - hépatologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Première classe**

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Discipline universitaire</b>
André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Bastien	Olivier	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
Baverel	Gabriel	Physiologie
Beaune	Jacques	Cardiologie (surnombre)
Béjui-Hugues	Jacques	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie-radiothérapie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Boisson	Dominique	Médecine physique et de réadaptation (surnombre)
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Boulez	Jean	Chirurgie générale
Bozio	André	Cardiologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
Chatelain	Pierre	Pédiatrie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé (surnombre)
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes
Delahaye	François	Cardiologie

Denis	Philippe	Ophtalmologie
Derumeaux	Geneviève	Physiologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Durieu	Isabelle	Médecine interne – gériatrie et biologie du vieillissement
Finet	Gérard	Cardiologie
Fouque	Denis	Néphrologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Claude	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
Honorat	Jérôme	Neurologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire (surnombre)
Jegaden	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Kohler	Rémy	Chirurgie infantile
Laville	Maurice	Thérapeutique ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
Leriche	Albert	Urologie
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière
Madjar	Jean-Jacques	Biologie cellulaire
Martin	Ambroise	Nutrition
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie
Mertens	Patrick	Anatomie

Mion	François	Physiologie
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex	Jean-François	Pneumologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ninet	Jacques	Médecine interne – gériatrie et biologie du vieillissement
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Perrin	Gilles	Neurochirurgie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie - hépatologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie-radiothérapie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Scoazec	Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Thomas	Gilles	Génétique
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie

Vallée	Bernard	Anatomie
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Viale	Jean-Paul	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie - hépatologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Seconde classe**

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Discipline universitaire</b>
Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique - brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Calender	Alain	Génétique
Chapet	Olivier	Cancérologie-radiothérapie
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Chotel	Franck	Chirurgie infantile
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie

Cotton	François	Anatomie
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Filippo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie-transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie - hépatologie
Edery	Charles	Génétique
Elchardus	Jean-Marc	Médecine légale et droit de la santé
Faure	Michel	Dermato-vénérologie
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie
Froehlich	Patrick	Oto-rhino-laryngologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Jullien	Denis	Dermato-vénérologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne – gériatrie et biologie du vieillissement
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière
Mabrut	Jean Yves	Chirurgie générale
Mathevet	Patrice	Gynécologie

Merle	Philippe	Gastroentérologie - hépatologie
Michallet	Mauricette	Hématologie
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie-radiothérapie
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott	Anne Marie	Epidémiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie - hépatologie
Tilikete	Caroline	Physiologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Wattel	Eric	Hématologie-transfusion

# MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

## Faculté de Médecine Lyon Est Claude Bernard

### Maitres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Hors classe

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Discipline universitaire</b>
Bouvier	Raymonde	Anatomie et cytologie pathologiques
Bui-Xuan	Bernard	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
Cetre	Jean-Charles	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Frappart	Lucien	Anatomie et cytologie pathologiques
Germain-Pastène	Michèle	Physiologie
Hadj-Aissa	Aoumeur	Physiologie
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Lièvre	Michel	Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Sabatini	Jean	Médecine légale et droit de la santé
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique

### Maitres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Première classe

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Discipline universitaire</b>
Ader	Florence	Maladies infectieuses – maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques

Benchab	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Billotey	Claire	Biophysique et médecine nucléaire
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Bricca	Giampiero	Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Cellier	Colette	Anatomie et cytologie pathologiques
Chevallier-Queyron	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Cozon	Grégoire	Immunologie
Croisille	Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Dubourg	Laurence	Physiologie
Francina	Alain	Biochimie et biologie moléculaire
Franco-Gillioen	Patricia	Physiologie
Genot	Alain	Biochimie et biologie moléculaire
Gonzalo	Philippe	Biochimie et biologie moléculaire
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lasset	Christine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière

Lesca	Gaétan	Génétique
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Peretti	Noel	Nutrition
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Pondarre	Corinne	Pédiatrie
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rigal	Dominique	Hématologie-transfusion
Ritouet	Danielle	Hématologie-transfusion
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Sanlaville	Damien	Génétique
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy-Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

**Maitres de Conférence – Praticiens Hospitaliers**  
**Seconde classe**

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Discipline universitaire</b>
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Conquère de Monbrison	Frédérique	Parasitologie et mycologie
Dargaud	Yesim	Hématologie-transfusion
Doret	Muriel	Gynécologie
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Richard	Jean Christophe	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
Roman	Sabine	Physiologie
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

**Maitres de Conférences – Praticiens Hospitaliers**  
**Seconde classe – Stagiaires**

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Discipline universitaire</b>
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

**DEPARTEMENT DE MEDECINE GENERALE**  
**Faculté de Médecine Lyon Est Claude Bernard**

**Professeur des universités de médecine générale**

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Discipline universitaire</b>
Dubois	Jean Pierre	Médecine générale

**Professeurs associés de médecine générale**

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Discipline universitaire</b>
Le Goaziou	Marie France	Médecine générale
Moreau	Alain	Médecine générale
Souweine	Gilbert	Médecine générale

**Maitres de Conférences associés de médecine générale**

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Discipline universitaire</b>
Flori	Marie	Médecine générale
Laine	Xavier	Médecine générale
Zerbib	Yves	Médecine générale

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Patrice MATHEVET,

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de ce jury. Soyez-en remercié et veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

À Monsieur le Professeur Jean Pierre DUBOIS,

Vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez trouver ici notre reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Alain MOREAU,

Vous avez apporté un regard critique et constructif sur notre mémoire, travail préparatif de cette thèse. Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse. Soyez-en sincèrement remercié.

À Monsieur le Maître de Conférences Eric PIATON,

Vous avez accepté de faire partie de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

À Madame le Docteur Marie FLORI,

Vous nous avez conseillés, dirigés et consacrés beaucoup d'énergie. Vous nous avez encouragés et accompagnés tout au long de notre travail jusqu'à notre première présentation en congrès. Soyez en chaleureusement remerciée.

À Madame le Docteur Joëlle DEPARDON,

Pour votre aide précieuse et votre accueil au laboratoire.

Soyez-en sincèrement remerciée.

À Monsieur le Docteur Behrouz KASSAI,

Vous nous avez donnés les conseils techniques dans le domaine des biostatistiques pour faire de ce travail ce qu'il est aujourd'hui. Pour votre disponibilité et votre patience. Veuillez trouver ici toute notre reconnaissance.

*De la part de nous trois,*

Nous avons une pensée spéciale pour Céline Giraud qui nous a permis d'exploiter et analyser la masse astronomique de données que nous avons récoltées. Un grand merci à toi pour ta disponibilité, les nuits et les week-ends passés devant toutes ces lignes informatiques.

Un grand merci également à Françoise Roche qui nous a aidés dans le recueil des données du GRC, avec patience, compréhension et gentillesse.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude à nos partenaires des laboratoires d'Annemasse (Dr. Muller, Dr. Derolland), d'Annecy (Dr. Dusserre, Dr. Cruel, Dr. Istier, Dr. Feutry, Dr. Kermanac'h et Fabienne Raphoz) et de Limonest.

Nous tenons aussi à remercier le comité scientifique du congrès national de médecine générale, qui nous a permis de présenter notre travail à nos confrères et au grand public lors de son 3ème opus, le 25 juin 2010 à Nice.

Enfin...

Notre trinôme a permis de finaliser ce projet d'envergure. Nous avons tous les trois travaillé pendant dix-huit mois pour démarcher les laboratoires et interagir avec les divers intervenants, recueillir les données informatiques, créer un protocole valable, rédiger notre étude et la présenter tant au congrès de Nice qu'à notre soutenance. Le détail de ce travail se trouve en annexe (Annexe A), pour comprendre et évaluer le rôle de chacun.

*De la part d'Anne Lise,*

A mes parents,

Pour m'avoir fait grandir jusque là et pour votre soutien pendant mes études, merci infiniment.

A ma sœur, Céline,

Pour cette complicité qui nous a portés pendant tant d'années. Que nos chemins, si différents soient-ils, ne nous éloignent pas sur l'essentiel.

A Jean-Pierre,

Pour ce que tu es, ce que tu m'apportes et le bonheur de vivre à tes côtés.

A Maud,

Pour ton amitié précieuse.

A Marion,

Pour ton amitié et ce que tu apportes à notre belle spécialité qu'est la médecine générale.

A Mme Françoise Gay,

Pour m'avoir aidé à trouver ma voie. Toute la reconnaissance de votre ancienne élève.

A Barbara, Maxime et Benjamin,

Pour le plaisir de travailler à vos côtés. Que notre association soit fructueuse et enrichissante.

*De la part de Xavier,*

A mes parents, que j'admire beaucoup,  
Je n'aurai jamais assez de toute une vie pour vous prouver ma gratitude, toute ma reconnaissance et mon amour.

A mon frère Jérôme et ma belle-sœur Stéphanie,  
Merci de votre soutien, je me réjouis du lien fraternel qui nous unit.

A ma filleule Anaïs, pleine de malice, et mon neveu Gabriel, petit lionceau rugissant,  
Pour vos éclats de rire et joie partagés.

A ma grand-mère, et toute ma famille,  
Merci d'être mes supporters de premier ordre.

A Cécile, pour ton amour inconditionnel.

A Antoine, mon ami bourguignon, et Soraya, mon amie sur l'autre rive lémanique,  
Je vous apprécie beaucoup, passer un moment autour d'un bon vin et d'un met bien saucé sera toujours le substrat pour enrichir notre amitié.

A Aqua, Sébastien, François, Julie, Caroline, Matthieu, Laure, Brice, Diane et Baptiste, les souvenirs resteront indélébiles, vivement de marquer ensemble nos prochaines traces hivernales.

A Jacqueline, Christophe, Fabienne, Frédérique, Bertrand, Marc et Olivier,  
Les liens qui nous unissent s'affranchissent des frontières.

A Vana, merci pour ton enthousiasme communicatif.

A Marie-Hélène, Véronique, Agnès, Bruno, Gilles, Alain et Philippe,  
Vous m'avez toujours encouragé et aidé dans mes premiers pas de médecin généraliste, je vous en suis très reconnaissant.

A mes co-thésards, Anne-Lise et Raphaël,  
Je suis heureux d'avoir fait cette aventure scientifique et humaine avec vous deux.

*De la part de Raphaël,*

En ce moment solennel où je termine mes études médicales, mes pensées vont à tous ceux qui m'ont épaulé pendant ces longues années de travail et d'abnégation.

A Coralie,

Tu as partagé ma vie sur trois continents, plusieurs pays, îles et océans. J'espère poursuivre cette belle et heureuse aventure à tes côtés pour de nombreuses années.

A mes parents,

Vous avez toujours été présents et votre soutien a été sans faille, vous avez su créer et protéger notre clan qui est aujourd'hui l'une de mes forces. Avec tout mon amour.

A mon frère Nicolas,

Tu as joué avec brio ton rôle de grand frère de Lyon à Montréal en passant par Munich, et maintenant Lausanne, où je vais bientôt te rejoindre pour y partager un peu plus ta vie avec Sarah. Un grand merci, brother forever !

A toute ma famille,

A ma belle famille,

Un grand merci pour avoir fait le déplacement depuis les douces terres angevines.

A tous mes amis,

les haut-savoyards; Mateo et Stéph (et mon filleul Jules), Fabrice alias Bouib, Soph Sébastien et Anne, Muriel et les autres...

les lyonnais; Laure et Lio, amazing François, Soraya, Max', Marie, Marc et Flo, Manu et Karolina, Jérôme, Olivia, Brice, JC, Pierre et Lilia, Elizabeth, Manu et les autres...

les tahitiens; un énorme maururu à Céline et Olivier, Sophie et Julien, le quatuor magique de notre vie sur le fenua, Adrien, Cédric alias Sud, Erwan et les autres...

les villemoisannais; (ils sont trop nombreux...)

les irlandais; Cuan, Adil, Alexis et Michal

Et toutes les personnes, soignants ou patients, qui par leur rencontre m'ont permis d'être le médecin (taote, doctor) que je suis aujourd'hui...

*« La vieillesse. C'est la seule maladie dont on ne peut espérer guérir. »*

*Orson Welles*

## GLOSSAIRE

- ADICAP** Association pour le développement de l'informatique en cytologie et anatomopathologie
- AGC** Atypie des cellules glandulaires
- AG-US** Atypie des cellules glandulaires de signification indéterminée
- AIS** Adénocarcinome in situ
- ANAES** Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
- ASC** Atypie des cellules malpighiennes
- ASC-H** Atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade
- ASC-US** Atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée
- CIN 1** Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1
- CIN 2** Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2
- CIN 3** Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3
- CIRC** Centre international de recherche sur le cancer
- CIS** Carcinome in situ
- CNIL** Commission nationale de l'informatique et des libertés
- CRISAP** Centre de regroupement informatique et statistique en anatomie pathologique
- FCU** Frottis cervico-utérin
- HAS** Haute autorité de santé
- HPV** Papillomavirus humain
- HSIL** Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
- IC** Intervalle de confiance
- INSEE** Institut national de la statistique et des études économiques
- InVS** Institut de veille sanitaire
- LSIL** Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade
- NIL-M** Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité
- OMS** Organisation mondiale de la santé
- SCC** Carcinome malpighien

# TABLE DES MATIÈRES

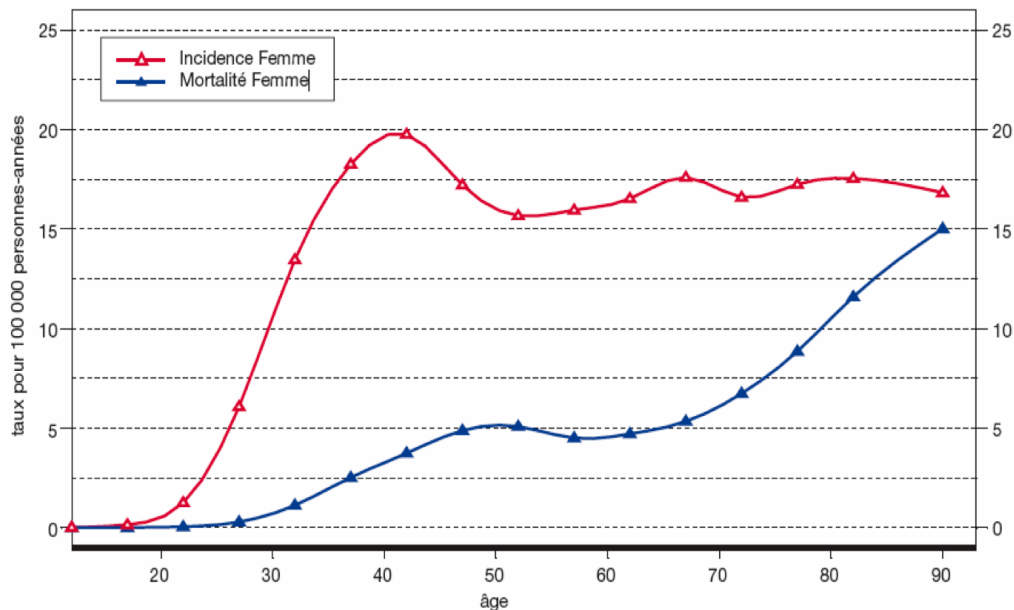
RESUME.....	2
PRESENTATION DU JURY .....	3
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	4
ORGANIGRAMME DE L'UNIVERSITE.....	5
PROFESSEURS DES UNIVERSITES .....	6
MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES .....	13
DEPARTEMENT DE MEDECINE GENERALE.....	17
REMERCIEMENTS.....	18
GLOSSAIRE.....	24
TABLE DES MATIÈRES .....	25
<b>I. INTRODUCTION ET JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>28</b>
<b>II. HISTOIRE NATURELLE DES CANCERS DU COL DE L'UTÉRUS.....</b>	<b>31</b>
<b>III. DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS.....</b>	<b>32</b>
<b>A. POLITIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE.....</b>	<b>32</b>
<b>B. TECHNIQUES POUR EFFECTUER UN FCU .....</b>	<b>32</b>
<b>C. FIABILITÉ DU FCU.....</b>	<b>34</b>
<b>IV. CLASSIFICATIONS DES LÉSIONS.....</b>	<b>35</b>
<b>A. LÉSIONS CYTOLOGIQUES.....</b>	<b>35</b>
<b>B. LÉSIONS HISTOLOGIQUES.....</b>	<b>36</b>
1. Les dysplasies.....	36
2. Les cancers .....	37
<b>V. PROTOCOLE DE RECHERCHE.....</b>	<b>40</b>
<b>A. PROBLÉMATIQUE.....</b>	<b>40</b>
<b>B. HYPOTHÈSE.....</b>	<b>40</b>
<b>C. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>41</b>
1. Objectif primaire .....	41
2. Objectifs secondaires.....	41
<b>D. TYPE D'ÉTUDE.....</b>	<b>41</b>
<b>E. FACTEURS ÉTUDIÉS.....</b>	<b>42</b>
<b>F. CRITÈRES DE JUGEMENTS .....</b>	<b>43</b>
<b>G. CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION .....</b>	<b>43</b>
1. Les critères d'inclusion .....	43
2. Les critères d'exclusion.....	43
<b>H. BIAIS DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>43</b>
<b>I. TYPE D'ANALYSE .....</b>	<b>44</b>
1. Une partie descriptive.....	44
2. Étude de type « Analyse de survie » .....	46
<b>VI. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</b>	<b>48</b>
<b>A. RECRUTEMENT DES LABORATOIRES .....</b>	<b>48</b>
<b>B. RECUEIL DES DONNÉES.....</b>	<b>48</b>

1.	Au laboratoire du GRC .....	49
2.	Au laboratoire d'Annemasse .....	50
3.	Au laboratoire d'Annecy .....	51
<b>C.</b>	<b>HOMOGENÉISATION ET ANONYMISATION DES DONNÉES</b> .....	51
1.	Les codes ADICAP .....	52
2.	Tableau d'équivalence entre les codes ADICAP et les catégories BETHESDA.....	52
3.	Simplification des données.....	53
4.	Données concernant le médecin prescripteur .....	55
5.	Anonymisation des données .....	55
6.	Regroupement des frottis par patiente et calculs intermédiaires.....	56
<b>VII.</b>	<b>RÉSULTATS DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>58</b>
<b>A.</b>	<b>ANALYSE DESCRIPTIVE</b> .....	<b>58</b>
1.	Données globales.....	58
2.	Cancer.....	59
3.	Haut grade .....	65
4.	Bas grade .....	83
5.	ASCUS .....	88
<b>B.</b>	<b>ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION À ANTÉRIORITÉ NORMALE</b>	
	(« DÉPISTÉE »).....	93
1.	Taux de couverture de femmes dépistées.....	93
2.	Description des femmes à antériorité normale et suffisamment suivies .....	94
3.	Description du suivi ultérieur des femmes catégorisées ASCUS avec antériorité normale et suffisamment bien suivies .....	95
4.	Taux de femmes pathologiques parmi la sous population dépistée et suivie selon le rythme d'un frottis tous les 2 à 3 ans.....	97
<b>C.</b>	<b>ANALYSE STATISTIQUE</b> .....	<b>97</b>
1.	Toutes lésions confondues .....	98
2.	Cancer.....	103
3.	Dysplasie de haut grade.....	108
4.	Dysplasie de bas grade .....	113
5.	ASCUS .....	118
<b>VIII.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>124</b>
<b>A.</b>	<b>CRITÈRES DE QUALITÉ</b> .....	<b>124</b>
1.	Assurance qualité des laboratoires de cytologie sélectionnés .....	124
2.	Uniformité des données.....	124
3.	L'atout majeur de notre étude : une réflexion à l'échelle des patientes .....	124
4.	Absence de conflit d'intérêt .....	124
<b>B.</b>	<b>COMPARAISON AUX DONNÉES DE LA LITTÉRATURE</b> .....	<b>125</b>
1.	Taux de frottis sans valeurs ou ininterprétables faible .....	125
2.	Taux de frottis anormaux .....	125
3.	Taux de couverture des femmes « dépistées » .....	125
4.	Taux de femmes pathologiques dépistées après 65 ans, et bien suivies tous les 2 à 3 ans avant 65 ans.....	126
<b>C.</b>	<b>LIMITES DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>126</b>
1.	Caractéristiques de la population étudiée .....	126
2.	Résultats de l'analyse descriptive .....	127
3.	Inclusion des patientes pour « l'analyse de survie » et résultats de cette analyse..	127
4.	Corrélation entre la cytologie et l'histologie .....	128
<b>D.</b>	<b>FIABILITÉ DU DÉPISTAGE PAR FCU</b> .....	<b>128</b>
<b>E.</b>	<b>CONTINUER À DÉPISTER APRÈS 65 ANS : POURQUOI ET COMMENT ?</b> .....	<b>129</b>

1.	Etendre le dépistage au delà de 65 ans : pour ou contre ?.....	129
2.	Rythme de suivi et coût/efficacité du dépistage.....	132
3.	Dépistage au-delà de 65 ans : acceptable ? réalisable ? .....	134
<b>F.</b>	<b>VERS UN DÉPISTAGE OPTIMISÉ.....</b>	<b>136</b>
1.	Dépistage organisé ?.....	136
2.	Dépistage individualisé ? .....	137
<b>IX.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>138</b>
<b>X.</b>	<b>CONCLUSION POUR LA FACULTÉ.....</b>	<b>139</b>
<b>XI.</b>	<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>144</b>
<b>XII.</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>149</b>
<b>A.</b>	<b>DÉTAIL DU TRAVAIL DE THÈSE.....</b>	<b>149</b>
<b>B.</b>	<b>INCIDENCE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS DANS LE MONDE EN 2008.....</b>	<b>151</b>
<b>C.</b>	<b>MORTALITÉ LIÉE AU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS DANS LE MONDE EN 2008.....</b>	<b>152</b>
<b>D.</b>	<b>EXEMPLE DE DONNÉES, APRÈS LE RECUEIL ET RÉORGANISATION.....</b>	<b>153</b>
<b>E.</b>	<b>STRATIFICATION GRADUELLE DES RÉSULTATS DES FROTTIS : ÉQUIVALENCE ENTRE LES CODES DU THÉSAURUS ET LES CODES DE SIMPLIFICATION .....</b>	<b>154</b>
<b>F.</b>	<b>EXEMPLE D'UNE PARTIE DES DONNÉES DES TABLEAUX FINAUX .....</b>	<b>155</b>
<b>G.</b>	<b>RÉPARTITION DES GYNÉCOLOGUES ET GÉNÉRALISTES EN FRANCE EN 2006.....</b>	<b>156</b>
<b>XIII.</b>	<b>RÉSUMÉ EN ANGLAIS.....</b>	<b>157</b>

## I. Introduction et justification de l'étude

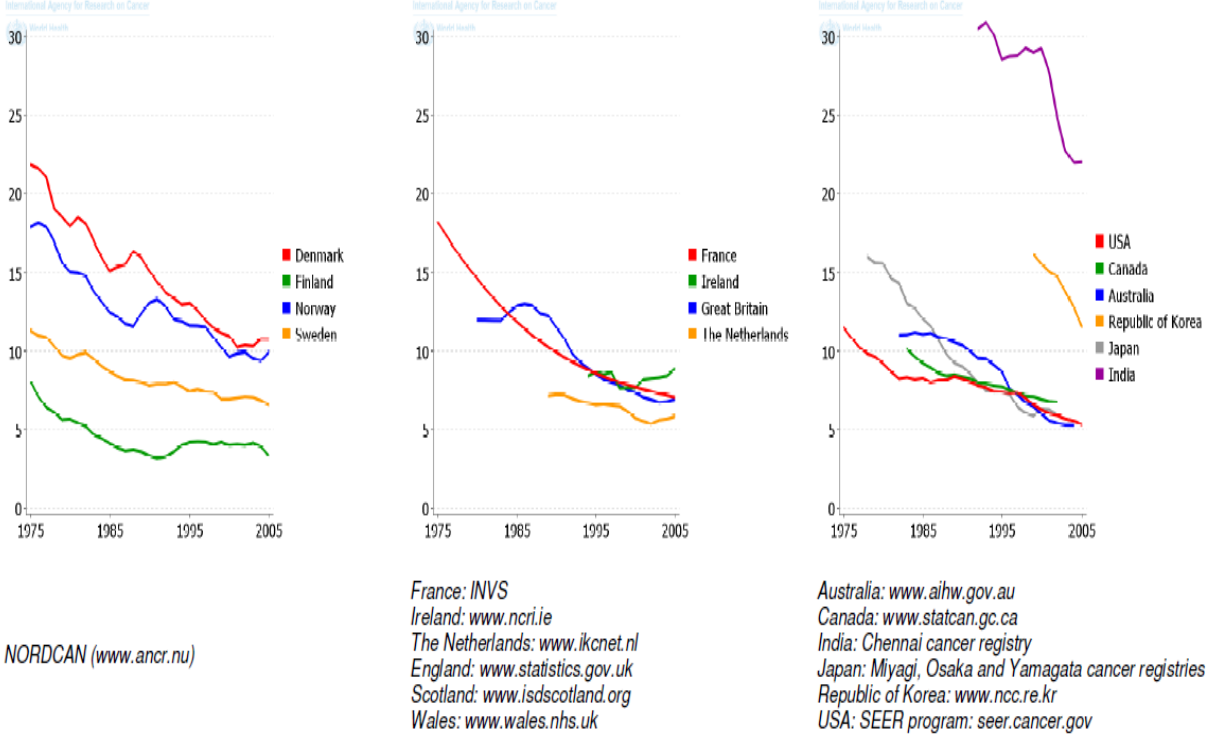
En France, en 2005, le cancer du col de l'utérus était le dixième cancer féminin en terme d'incidence, avec 3068 cas estimés, et au quinzième rang des décès féminins par cancer avec 1067 décès estimés <sup>(1)</sup>. Le pic d'incidence de ce cancer survient vers l'âge de 40 ans, mais de façon asynchrone, on observe deux pics de mortalité, l'un vers l'âge de 50 ans, puis ensuite le deuxième, au-delà de 65 ans.



**Tableau 1** : Variation de l'incidence et de la mortalité du cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge en France. INVS, 2005 (Institut National de Veille Sanitaire)

Le dépistage de ce cancer s'effectue par la réalisation d'un frottis cervico-utérin (FCU) qui permet de détecter les lésions précancéreuses et cancéreuses. En France, ce dépistage est « individuel », c'est-à-dire qu'il fait suite à une démarche du médecin et/ou de la patiente, sans que celle-ci n'ait été convoquée par un quelconque organisme. Cette méthode a permis depuis plusieurs décennies, de faire nettement baisser la morbi-mortalité du cancer du col de l'utérus, en particulier dans les pays développés (Annexe B, C). <sup>(2-6)</sup> Le cancer du col de l'utérus reste le troisième cancer touchant les femmes du monde entier, avec 529 000 cas et 274 000 décès par an, dont 87 % dans les pays en voie de développement où l'accès aux soins, même primaires restent précaires. <sup>(7)</sup>

Trends in incidence of cervical cancer in selected countries: age-standardised rate (W) per 100,000



**Tableau 2 :** Variation de l'incidence du cancer du col de l'utérus de 1975 à 2005 dans plusieurs pays sélectionnés. Globocan, 2008 (International Agency for Research on Cancer)

Le FCU s'effectue, idéalement, de façon régulière chez les femmes à partir de 18-25 ans jusqu'à 50-70 ans, selon les pays, avec un rythme de trois à cinq ans si le résultat cytologique est normal.<sup>(8-10)</sup> Cette variabilité au niveau du rythme de suivi et de la limite d'âge tant initiale que finale fait débat chez les experts mondiaux, quant aux enjeux médicaux, économiques, sociaux et politiques.

Les recommandations françaises issues de la conférence de Lille de 1990 concernant le dépistage du cancer du col préconisent la pratique d'un frottis tous les trois ans, après deux frottis annuels normaux, chez toutes les femmes de 25 à 65 ans ayant (ou ayant eu) des rapports sexuels. Au-delà de 65 ans, le dépistage peut cesser si les femmes ont été régulièrement surveillées, et si leurs deux derniers frottis de dépistage étaient normaux.<sup>(11)</sup>

Cependant, toutes les femmes ne sont pas suivies de façon optimale. On considère que le taux de couverture des femmes de 25 à 65 ans est de 57,4 % sur la période 2005-2007, avec un taux maximal de 65,3 % chez les femmes de 35 à 44 ans. Ensuite, il diminue dans le groupe 60 à 69 ans pour atteindre près de 25 %.<sup>(1,12)</sup>

En France, chaque année, près de six millions de FCU sont réalisés, dont 7 à 10 % après 65 ans. Dans ce groupe, 2,43% sont pathologiques (IC à 95 %: 2,2-2,7), ce qui est comparable à celui retrouvé chez les femmes de moins de 65 ans (2 à 3 %).<sup>(13)</sup> De plus, 5 à 11% de ces frottis pathologiques sont des cancers, ce qui représente le tiers des cancers du col de l'utérus, tous âges confondus.<sup>(13,14)</sup>

Devant cette situation, il est légitime de s'interroger sur la nécessité de prolonger le dépistage du cancer de l'utérus par frottis au-delà de 65 ans.

Notre travail avait pour but de déterminer l'intérêt de faire des FCU de dépistage du cancer du col de l'utérus après 65 ans, de réfléchir aux problématiques de santé publique tant au niveau médical qu'économique, et d'essayer de dégager une stratégie raisonnable et adaptée de suivi cytologique.

## II. Histoire naturelle des cancers du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est induit, le plus souvent, par une infection sexuellement transmissible impliquant le virus HPV (Human Papilloma Virus). Il existe une multitude de types de virus HPV dont le pouvoir oncogène est variable. Certains sont dits non-oncogènes et induisent des lésions bénignes telles que des verrues, des papillomes ou des condylomes, tandis que les types dits « oncogènes » sont responsables du cancer du col de l'utérus. <sup>(15,16)</sup>

Les virus HPV sont retrouvés dans 99,7% des cancers du col de l'utérus, ils sont donc considérés comme une cause nécessaire du cancer du col. Les femmes sont exposées aux HPV dès leurs tous premiers rapports sexuels, avec ou sans pénétration. Plus de 50% d'entre elles contracteront une ou plusieurs infections à HPV au cours de leur vie. Cependant, une grande majorité (70%) de ces infections est transitoire, car les virus sont, de manière générale, éliminés par le phénomène de « clearance naturelle » des femmes en moins d'un an. On considère que moins de 0,3% des infections par un HPV évolue vers un cancer. <sup>(15-17)</sup>

Toutefois, chez certaines femmes, l'infection à HPV persiste. Elle risque alors de favoriser le développement de lésions précancéreuses pouvant aboutir, des années plus tard, à un cancer. Il s'agit dans 80 % des cas d'un cancer épidermoïde, et dans la plupart des autres cas d'un adénocarcinome. Le cancer se développe en effet par étapes, sur une période allant de 5 à 15 ans, qui démarre après une infection persistante à HPV oncogène, principalement liée aux types 16 et 18. <sup>(15,17)</sup>

Statistiquement, l'évolution d'une lésion précancéreuse vers un cancer est lente et rare. Ainsi, seulement 10 % des lésions intra-épithéliales de bas grade évoluent vers un grade plus élevé, et environ 1 % vers un cancer invasif, et une régression est observée dans 55 % des cas. De même, environ 20 % des lésions intra-épithéliales de haut grade ou dysplasies modérées évoluent vers un grade plus élevé, et environ 5 % vers un cancer invasif ; une régression est observée dans 45 % des cas. <sup>(1,16,17)</sup>

Toutes les femmes sexuellement actives sont susceptibles d'être infectées par un HPV oncogène. Présents sur l'ensemble de la zone génitale, un simple contact cutané et/ou muqueux peut suffire à transmettre les papillomavirus.

### **III. Dépistage du cancer du col de l'utérus**

#### **A. Politique de santé publique**

La prise en charge du cancer du col de l'utérus est une question de santé publique, avec des enjeux médicaux et économiques. Le dépistage de ce cancer repose sur le FCU et aussi la recherche directe du virus par le test HPV.

La démarche de dépistage, en France, est individuelle et repose sur la patiente et/ou son médecin. Il n'existe pas de programme de dépistage organisé à l'échelon national, mais plusieurs régions pilotes expérimentent un système de dépistage systématique pour améliorer le taux de couverture, détecter des lésions à un stade précoce et ainsi les traiter plus facilement. <sup>(8,9,18,19)</sup>

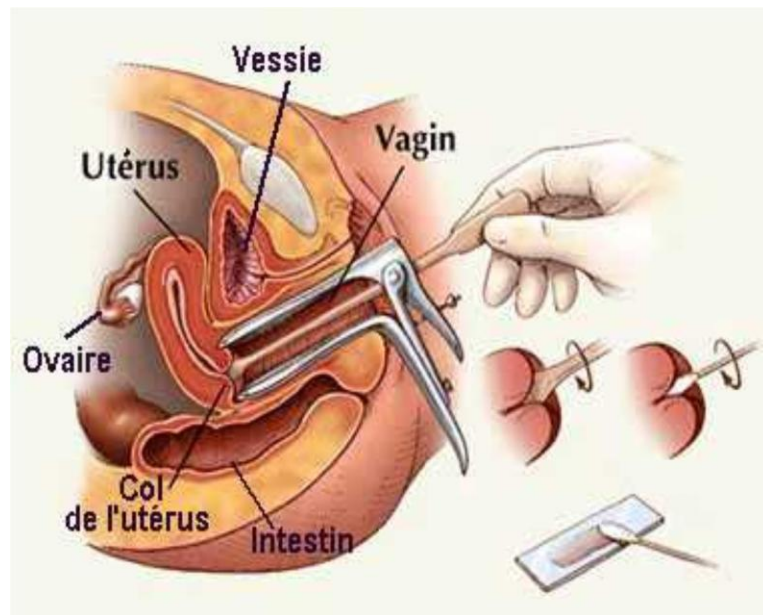
#### **B. Techniques pour effectuer un FCU <sup>(20,21)</sup>**

Le FCU est la base du dépistage des cancers du col. Il s'agit d'un examen de routine, fait au moment de l'examen gynécologique. Le col de l'utérus est facile d'accès, une fois la patiente installée en position gynécologique.

Le prélèvement cytologique pour un dépistage des cancers du col de l'utérus vise à obtenir des cellules épithéliales situées à la jonction entre la muqueuse malpighienne de l'exocol et la muqueuse glandulaire de l'endocol. C'est dans cette zone que les anomalies cellulaires apparaissent.

Il n'est pas adapté au diagnostic d'une lésion évoquant un cancer du col de l'utérus (bourgeonnement, ulcère) : un prélèvement biopsique est alors le moyen approprié.

Ces prélèvements s'effectuent par raclage de la muqueuse du col de l'utérus, en un seul mouvement, à l'aide d'un des outils destinés à cet usage, non stérile, à usage unique (spatule, brosse ou écouvillon). Un prélèvement de qualité permettant une interprétation correcte ne comporte ni sang, ni cellule inflammatoire, ni lubrifiant. Il est préférable de réaliser ce geste au moins 8 à 10 jours après la fin des règles, en l'absence de saignement visible, de perte anormale et d'anomalie évoquant une infection.

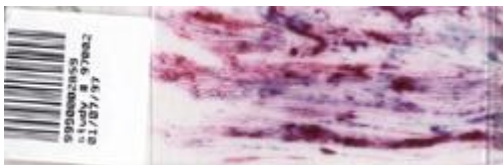


**Image 1** : Schéma de réalisation d'un frottis cervico utérin (technique conventionnelle)

Il existe deux techniques au choix pour le réaliser :

- La technique conventionnelle dite « d'étalage immédiat »

Elle comporte deux prélèvements faits à l'aide de spatules spécifiques (un de l'endocol et l'autre de l'exocol) étalés sur lames. Les frottis sont fixés immédiatement, avant qu'ils ne sèchent, par pulvérisation d'un fixateur. Ensuite, les lames sont interprétées au laboratoire, à l'aide d'un microscope.



**Image 2** : Lame d'étalage d'un FCU conventionnel

- La technique dite « en phase liquide »

Il s'agit d'une technique plus récente, où le prélèvement est réalisé à l'aide d'une brosse épousant la forme du col. La partie la plus avancée est introduite dans l'endocol, et l'épithélium des muqueuses est brossé par un mouvement de rotation. La brosse est ensuite placée dans un flacon rempli d'une solution conservatrice, et les cellules récoltées mises en suspension. Le frottis est interprétable au laboratoire, après centrifugation puis filtration.



**Image 3** : FCU en phase liquide

### **Avantages et inconvénients des 2 techniques :**

- 1) La technique en phase liquide est plus facile à réaliser, mais coûte plus cher.
- 2) Les prélèvements dont la lecture n'est pas satisfaisante sont un peu moins fréquents en phase liquide, 2,6% versus 4,1% avec l'étalement immédiat.
- 3) Il n'a pas été montré de différence de détection des lésions intra-épithéliales de haut grade entre ces deux techniques. Mais la technique en phase liquide détecte davantage de lésions intra-épithéliales de bas grade. Il s'agit d'un avantage relatif, car ces lésions peuvent évoluer favorablement spontanément, et conduisent parfois à des conisations inutiles.

### **C. Fiabilité du FCU**

Comme tout test à visée de dépistage de masse, le FCU doit avoir une bonne sensibilité, spécificité et une bonne valeur prédictive négative. Selon les études, on retrouve une sensibilité de 66 à 96%, une spécificité comprise entre 64 et 98%, une valeur prédictive négative de l'ordre de 92 à 100% et une valeur prédictive positive de 73 à 95% selon le type de lésions cytologiques. <sup>(22,23)</sup>

Ce test n'est pas automatisable, il dépend de la technique de l'opérateur et de l'interprétation de l'anatomopathologiste, ce qui peut induire de possibles erreurs.

De plus, on remarque une assez grande variabilité en termes de sensibilité et spécificité suivant le type de lésions précancéreuses observées. Ainsi, pour une lésion de type LSIL, la sensibilité est comprise entre 32 % et 73 %, et la spécificité entre 40 % et 83 %. Pour une lésion HSIL, la sensibilité est comprise entre 32 % et 98 %, et la spécificité entre 57 % et 82%.<sup>(1)</sup>

## **IV. Classifications des lésions**

### **A. Lésions cytologiques**

La classification Bethesda <sup>(24)</sup> permet de standardiser les résultats cytologiques concernant le cancer du col de l'utérus. Il s'agit d'une classification internationale, définie en 1991 et complétée en 2001. Elle renseigne également sur la qualité du prélèvement : satisfaisant ou non, pour permettre une évaluation anatomopathologique.

On peut classer les frottis selon leurs résultats cytologiques : normal, lésion malpighienne, lésion glandulaire ou lésion d'une autre nature.

#### **Normal :**

**NIL-M** = Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité)

#### **Lésions malpighiennes :**

**ASC-US** = Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (cellules épidermoïdes atypiques de signification incertaine)

**LSIL** = Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (lésion intraépithéliale épidermoïde de bas grade)

**ASC-H** = Atypical Squamous Cells – High-grade not excluded (cellules épidermoïdes atypiques ne pouvant exclure un HSIL)

**HSIL** = High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (lésion intra épithéliale épidermoïde de haut grade)

**SCC** = Squamous Cell Carcinoma (Carcinome malpighien)

#### **Lésions glandulaires :**

**AG-US** = Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance

**AGC** = Atypical Glandular Cells (Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie)

**AIS** = Adénocarcinome In Situ

#### **Adénocarcinome**

## B. Lésions histologiques

### 1. Les dysplasies

Ce sont des anomalies de maturation de l'épithélium du col utérin accompagnées d'anomalies nucléaires et d'un nombre anormal de mitoses.

Elles sont caractérisées par des atypies cellulaires (pré-cancéreuses) proches de celle du cancer in situ mais moins marquées et des anomalies architecturales n'intéressant pas toute la hauteur de l'épithélium. Ces lésions peuvent évoluer vers un cancer, mais aussi régresser.

Il existe deux types de classifications pour évaluer ces lésions histologiques : OMS et CIN, où le terme de dysplasie correspond au terme de néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN).

Dysplasie légère CIN I : les anomalies touchent le tiers interne de l'épithélium.

Dysplasie modérée CIN II : les anomalies touchent les deux tiers de l'épithélium.

Dysplasies sévère CIN III : les anomalies touchent la hauteur de l'épithélium.

#### Tableau récapitulatif

Classification cytologique de BETHESDA	Classification histologique	
	CIN	OMS
Absence d'anomalie cellulaire	Normal	Normal
Lésion intra-épithéliale de bas grade (LSIL)	Condylome CIN 1	Dysplasie légère
Cellules glandulaires atypiques	-	Cellules glandulaires atypiques
Cellules épidermoïdes atypiques de significations indéterminées (ASC-US)	-	-
Cellules épidermoïdes atypiques ne pouvant exclure une lésion de haut grade (ASC-H)	-	-
Lésion intra épithéliale de haut grade (HSIL)	CIN 2	Dysplasie modérée
	CIN 3	Dysplasie sévère Carcinome in situ
Adénocarcinome	-	Adénocarcinome in situ endocervical
	-	Adénocarcinome invasif
Carcinome épidermoïde	-	Carcinome épidermoïde invasif

**Tableau 3** : Classification des lésions cytologiques et histologiques des lésions du col de l'utérus

## 2. Les cancers

### - Cancer in situ

Il se caractérise par un empilement désordonné de cellules où l'architecture malpighienne n'est pas reconnaissable. Ces cellules sont des cellules cancéreuses avec un noyau hypertrophique irrégulier, une chromatine dense et inhomogène, et la membrane basale est respectée.

Le potentiel évolutif des cancers in situ est mal connu ; en dix ans, on estime que la moitié d'entre eux deviennent invasifs.

### - Cancer invasif

Il existe différents types de cancers cervicaux:

- Carcinomes épidermoïdes
- Adénocarcinomes endocervicaux
- Carcinome adénoquameux à cellules claires
- Carcinome à petites cellules
- Carcinomes indifférenciés

Le cancer du col se développe à partir de la jonction cylindro-malpighienne et de la zone de transformation anormale.

Les carcinomes épidermoïdes représentent environ 80 à 90 % des lésions invasives. Dans 10 à 20 % des cas il s'agit d'adénocarcinomes développés à partir de la muqueuse cylindrique endocervicale.

L'invasion commence par une rupture de la membrane basale permettant une micro-invasion (<5mm) puis une invasion véritable. L'extension du cancer du col se fait localement (vers le vagin, vers le tissu cellulaire pelvien : paramètre, cloison vésico-vaginale, vessie, plus tardivement cloison recto-vaginale puis rectum) et/ou à distance (par voie lymphatique surtout, et par voie sanguine très tardivement).

Plusieurs classifications sont définies :

**- Stadification FIGO**

<b>Stade 0</b>	<b>Carcinome in Situ</b>
<b>Stade I</b> Stade I A Stade I A1 Stade I A2 Stade I B Stade I B1 Stade I B2	<b>Tumeur limitée au Col</b> Lésion microscopique Invasion du stroma mesurée n'excédant pas 3 mm en profondeur et 7 mm en largeur. Invasion du stroma mesurée supérieure à 3 mm mais ne dépassant pas 5 mm en profondeur et 7 mm en largeur. Lésion macroscopique Lésions ne dépassant pas une taille de 4 cm. Lésions de plus de 4 cm de taille.
<b>Stade II</b> Stade II A Stade II B	<b>Tumeur dépassant les limites du Col</b> Pas d'envahissement patent du paramètre Envahissement du paramètre
<b>Stade III</b> Stade III A Stade III B	<b>Tumeur s'étendant jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou est responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein non fonctionnel</b> Pas d'extension à la paroi pelvienne mais envahissement du 1/3 inférieur du vagin Extension à la paroi pelvienne et /ou hydronéphrose du rein non fonctionnel
<b>Stade IV</b> Stade IV A Stade IV B	<b>Tumeur s'étendant au-delà du petit bassin et/ou envahissant la muqueuse de la vessie ou du rectum.</b> Extension aux organes de voisinage Extension aux organes à distance

**Tableau 4** : Stadification des tumeurs du col utérin (FIGO)

**- Stadification TNM**

T : Tumeur

TX : détermination impossible de la tumeur primitive

T0 : pas de signe de tumeur primitive

Tis : carcinome in situ

T 1 : carcinome cervical limité à l'utérus

T1A : carcinome micro-invasif préclinique

T1A1 : minime envahissement du stroma.

T1A2 : composante invasive ne dépassant pas 5mm de profondeur à partir de la base et 7mm d'extension horizontale.

T1B : tumeur dépassant les dimensions du T1A2.

T2 : carcinome cervical s'étendant au-delà de l'utérus mais sans atteindre les parois pelviennes ou le tiers inférieur du vagin, avec ou sans envahissement du paramètre.

T3 : carcinome cervical s'étendant jusqu'à la paroi pelvienne et/ou intéressant le tiers inférieur du vagin, et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet.

T4 : tumeur envahissant la muqueuse de la vessie ou du rectum et/ou s'étendant au-delà du petit bassin

N : Adénopathies

NX : appréciation impossible de l'atteinte nodale

NO : pas de signe d'envahissement nodal

N1 : signes d'envahissement nodal

M : Métastase

**- Pronostic**

Le pronostic du cancer du col est directement lié au stade, à la taille de la tumeur et à l'envahissement ganglionnaire.

La survie à cinq ans est de 95 à 99 % au stade Ia et de 85 à 95 % dans les stades Ib

de 60 à 80 % au stade II

de 30 à 60 % au stade III

de 10 à 20 % au stade IV

## **V. Protocole de recherche**

### **A. Problématique**

Selon la littérature, le taux de lésions précancéreuses détectées après 65 ans est équivalent à celui des femmes avant 65 ans, et près d'un tiers des cancers du col de l'utérus sont découverts après 65 ans. De plus, l'allongement de l'espérance de vie (84,5 ans pour une femme née en 2009) <sup>(25)</sup> et de l'espérance de vie en bonne santé (64,2 ans pour une femme en 2007) <sup>(26)</sup> soulève un questionnement sur l'intérêt de poursuivre les frottis de dépistage du cancer du col utérin après la limite d'âge en vigueur (65 ans).

Il nous semble impératif de prendre en compte les antécédents et le suivi dont chaque patiente a bénéficié tout au long de sa vie, pour proposer un plan de dépistage raisonnable et adaptée tant au niveau médical qu'économique.

Ainsi, on peut se demander s'il existe-t-il un lien entre le rythme de suivi antérieur et le grade des anomalies cytologiques découvertes au frottis cervico-utérin (FCU) de dépistage chez les femmes d'un âge supérieur ou égal à 65 ans ?

### **B. Hypothèse**

Chez les femmes de plus de 65 ans, plus le rythme de suivi par FCU est régulier, plus les anomalies cytologiques potentiellement néoplasiques sont détectées à un stade précoce.

La poursuite des frottis après 65 ans, lorsque le suivi antérieur a été normal et suffisant, permettrait donc de détecter plus précocement les lésions précancéreuses, et de réduire la morbi-mortalité de ce groupe, alors qu'un suivi insuffisant ou inexistant n'aboutirait qu'à la découverte de lésions cancéreuses tardives après 65 ans.

Nous avons défini comme « suivi suffisant » la réalisation de frottis dont l'intervalle moyen les séparant était inférieur ou égale à 42 mois. Les recommandations sont en effet de réaliser un frottis tous les 3 ans, soit 36 mois. Nous avons considéré qu'une tolérance de 6 mois était acceptable, soit un total de 42 mois. De même, nous avons défini comme « suivi insuffisant » la réalisation de frottis dont l'intervalle moyen les séparant était strictement supérieur à 42 mois.

Ainsi, nous avons également défini une « densité de suivi suffisante » si 2.8 frottis ou plus avaient été réalisés sur 10 ans. Ceci correspond en effet à la réalisation d'au moins 1 frottis tous les 42 mois sur 120 mois (=10 ans).

De même nous avons défini une « densité de suivi insuffisante » si moins de 2,8 frottis avaient été réalisés sur 10 ans.

## **C. Objectifs de l'étude**

### **1. Objectif primaire**

L'objectif primaire de notre travail était d'étudier la fréquence des lésions cytologiques chez les femmes âgées de plus de 65 ans dont le rythme de suivi antérieur avait été normal et suffisant, selon les recommandations.

### **2. Objectifs secondaires**

Nos objectifs secondaires étaient de décrire toutes les patientes présentant des lésions pathologiques ainsi que leur rythme de suivi antérieur. Nous avons souhaité observer plus précisément deux groupes : le groupe cancer (par critère de gravité) et le groupe ASCUS (par critère de fréquence), pour lequel nous voulions connaître le suivi cytologique ultérieur. Nous avons observé si nos chiffres pouvaient être influencés par d'autres facteurs tels que l'âge des patientes ou la spécialité du médecin qui a réalisé le suivi.

## **D. Type d'étude**

- **Rétrospective** : Nous nous sommes intéressés au suivi cytologique antérieur (entre 1999 et 2008 inclus) auquel les patientes ont été exposées avant d'être incluses dans notre étude.
- **Multicentrique** : Nous avons travaillé avec 3 laboratoires d'anatomopathologie géographiquement distincts : 1 dans le bassin lyonnais (à Limonest) et 2 en Haute-Savoie (à Annemasse et à Annecy).

## **E. Facteurs étudiés**

Le facteur principal étudié dans notre étude était la **fréquence de réalisation des frottis** entre le frottis le plus ancien et le frottis dit « catégorisant », sur la période du 01/01/1999 au 31/12/2008.

Le frottis « **catégorisant** » était :

- Soit le premier frottis pathologique après 65 ans réalisé entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008, *s'il existait au moins un frottis pathologique pour la patiente de plus de 65 ans sur cette période*. Etaient considérés comme pathologiques les frottis : ASCUS, AGUS, LSIL, ASCH, HSIL, AGC et cancers.
- Soit le frottis normal après 65 ans le plus récent par rapport au 31/12/2008, *si tous les frottis de la patiente de plus de 65 ans étaient normaux du 01/01/2004 au 31/12/2008*.

Nous avons ainsi déterminé 5 catégories de patientes, selon leur frottis catégorisant :

- Normal
- ASCUS, AGUS
- Lésion de bas grade : LSIL
- Lésion de haut grade : ASCH, HSIL, AGC
- Cancers : AIS, Adénocarcinome, CIS, Carcinome épidermoïde, autres lésions cancéreuses.

La **période de suivi** potentiellement analysable variait selon la date de réalisation du frottis catégorisant :

- La période de suivi la plus longue s'étendait de 1999 à 2008 inclus soit un maximum de 10 années, si le frottis catégorisant avait été réalisé en 2008.
- La période de suivi la plus courte s'étendait de 1999 à 2004 soit un minimum de 5 années, si le frottis catégorisant avait été réalisé en 2004.

Les autres facteurs étudiés étaient :

- L'**âge des patientes**
- La **spécialité des médecins prescripteurs** des FCU

## **F. Critères de jugements**

Le critère de jugement de notre étude était la découverte au FCU d'une lésion cytologique susceptible d'évoluer vers un cancer du col (lésion dite « pré-cancéreuse »), ou d'une lésion cancéreuse, sur le frottis réalisé entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008 inclus chez les femmes de 65 ans et plus. Ces lésions étaient classées selon la méthode Bethesda.

## **G. Critères d'inclusion et d'exclusion**

### **1. Les critères d'inclusion**

Nous avons inclus des femmes de 65 à 100 ans inclus, ayant au moins 1 frottis catégorisant entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008 inclus, quel que soit le suivi antérieur (inconnu, normal ou pathologique). Nous avons étudié dans un deuxième temps la sous-population avec antériorité normale.

### **2. Les critères d'exclusion**

Nous avons exclu les femmes ayant moins de 65 ans ou plus de 100 ans entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008, ou n'ayant pas eu de frottis sur cette période.

## **H. Biais de l'étude**

Les principaux biais étaient :

- Biais de sélection : les patientes incluses ne relevaient pas que du dépistage du cancer du col de l'utérus. Notre mode de recueil de données ne nous permettait pas de savoir si le frottis avait été réalisé dans un contexte de dépistage, ou si la patiente était symptomatique.

- Biais de données manquantes : nous ne pouvions nous assurer de récupérer l'ensemble des frottis réalisés chez les patientes incluses sur notre période d'étude. En effet, il était probable que parmi ces patientes certaines aient eu des FCU envoyés et analysés certaines fois par un de nos 3 laboratoires partenaires et d'autres fois par d'autres laboratoires. C'était par exemple le cas de celles qui ont déménagé pendant notre période d'étude, et des femmes habitant les zones limitrophes départementales.

- Limites informatiques : nous n'avons pas d'information concernant les prélèvements effectués avant 1999, date limite de l'informatisation des laboratoires.

- Biais de recueil et d'utilisation de données : l'utilisation de logiciels différents dans chaque laboratoire pour recueillir les données a pu induire des erreurs, de même que la manipulation informatique de milliers de données au moment de leur tri.

- Ignorance des facteurs de risque du cancer du col utérin des patientes incluses : la catégorie socioprofessionnelle, le niveau d'étude, le revenu du foyer, la couverture sociale, les antécédents gynécologiques (âge des premiers rapports sexuels, multiplicité des partenaires sexuels, mode de contraception utilisé, nombre de grossesses), les antécédents personnels de FCU pathologiques, la régularité des FCU antérieurs, la prise d'un traitement hormonal substitutif, le tabagisme actif ou passif et l'état immunitaire, liée à une pathologie ou un traitement.

## **I. Type d'analyse**

Les résultats de notre travail ont été analysés en deux temps avec : une étude descriptive et quantitative, puis une étude de type analyse de survie.

### **1. Une partie descriptive**

Dans une première partie, il s'agissait de décrire nos données avec :

- pour les 4 catégories de patientes définies par leur frottis catégorisant pathologique :
  - o la répartition dans les laboratoires
  - o l'âge au moment du frottis catégorisant
  - o le suivi antérieur
  - o le délai entre les frottis antérieurs pathologiques et les frottis catégorisants
  - o la spécialité du prescripteur du frottis
- pour les patientes dont le suivi antérieur avait été normal : l'estimation du taux de femmes dépistées par frottis après 65 ans (« taux de couverture »)
- pour les patientes dont le suivi antérieur avait été normal et suffisant : leur suivi antérieur
- pour les patientes catégorisées ASCUS avec un suivi antérieur normal et suffisant : le suivi cytologique ultérieur.

**DIAGRAMME DE REPARTITION DES DONNEES AVANT ANALYSE**

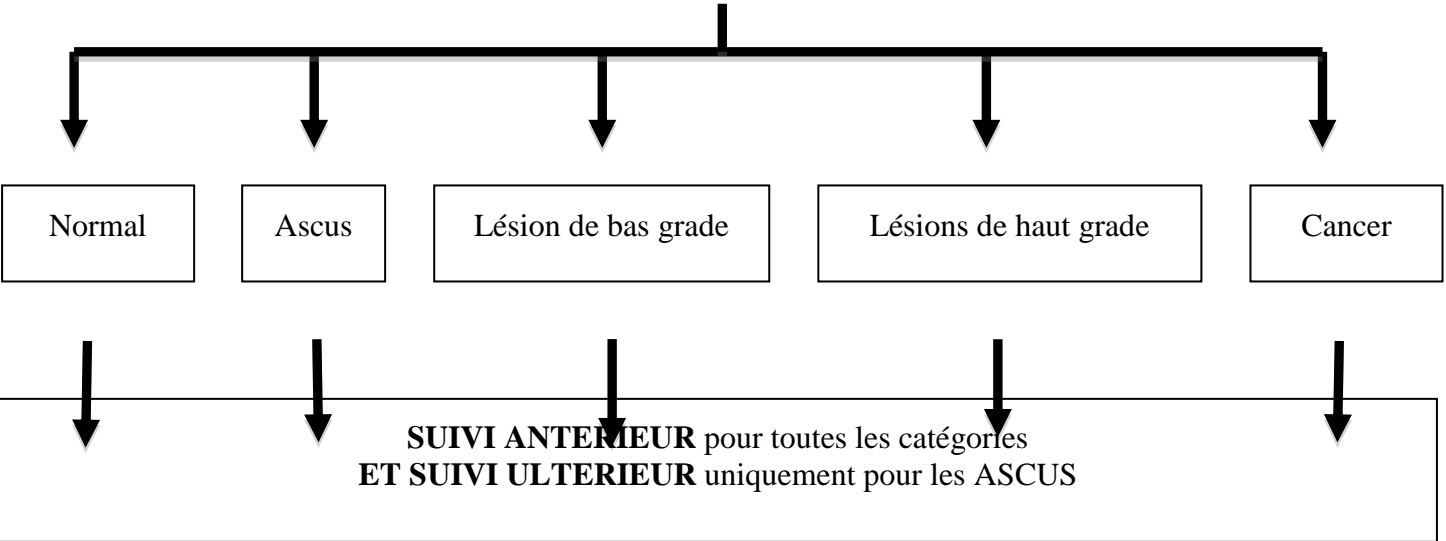
Données totales brutes des 3 laboratoires :  
Frottis réalisés entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008  
et tous les frottis antérieurs entre le 01/01/1999 et le 31/12/2008

Femmes exclues :  
Femmes de moins de 65 ans ou plus de 100 ans entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008, ou n'ayant pas eu de frottis sur cette période.

Femmes incluses :  
Femmes ayant un frottis entre 65 et 100 ans entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008  
OU  
Quel que soit le suivi antérieur

**FCU catégorisant = 1<sup>er</sup> FCU ]  
OU dernier FCU**

**FCU catégorisant = 1<sup>er</sup> FCU pathologique entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008 OU  
dernier FCU normal si tous les FCU étaient normaux**



## 2. Etude de type « Analyse de survie »

En partenariat avec le CIC (Centre d'Investigation Clinique) de Lyon, nous avons analysé l'influence de nos différents paramètres (suivi, âge, prescripteur, laboratoire) sur la fréquence de survenue de lésion.

Pour cela, nous avons inclus les patientes qui avaient eu au moins 2 frottis dont 1 pathologique réalisé après 65 ans entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008.

Il s'agissait d'étude de type « analyse de survie ». Nous avons converti ce modèle d'analyse en « mode événement » soit « 1-survie », c'est-à-dire que nous nous sommes intéressés à la survenue de lésion. Ceci était plus pertinent pour notre étude.

Nous avons utilisé l'estimateur de Kaplan Meier. Les tests du Chi 2 et du log-rank nous ont permis de mesurer la significativité. Le test a été considéré comme significatif si « p » était inférieur à 5% soit  $p < 0,05$ .

Nous avons réalisé pour chaque groupe 4 analyses univariées pour étudier indépendamment 4 paramètres :

- L'âge au moment du diagnostic de la lésion catégorisante
- La régularité du suivi
- La spécialité du prescripteur ayant réalisé le frottis catégorisant
- Le laboratoire

Pour les deux premiers paramètres, nous avons défini les catégories suivantes :

- Pour les **âges au moment du diagnostic**, 2 catégories : 65 à 70 ans inclus et 71 ans et plus. Cette limite de 70 ans correspondait à l'âge médian de notre étude; elle permettait donc de déterminer deux tranches d'âges comparables en terme d'effectif.

*Définition des classes d'âge en fonction de la médiane :*

Valeurs	Minimum	1 <sup>er</sup> Quart	Médiane	Moyenne	3 <sup>ème</sup> Quart	Maximum
Age	65	67	70	70,69	73	100

- Pour **la régularité de suivi**, 4 catégories :

- 1) Suivi régulier tous les ans : c'est-à-dire tous les 12 mois +/- 6 mois, soit 18 mois.
- 2) Suivi régulier tous les 2 à 3 ans : c'est-à-dire tous les 24 à 36 mois +/- 6 mois, soit tous les 18 à 42 mois.
- 3) Suivi régulier supérieur à 3 ans : c'est-à-dire tous les plus de 36 mois +6 mois, soit tous les plus de 42 mois.
- 4) Suivi irrégulier : c'est-à-dire les patientes pour lesquelles les intervalles entre leur frottis n'étaient pas strictement régulier. Elle ne pouvait donc appartenir stricto sensu à aucune des catégories précédentes.

Nous avons ensuite établi un modèle de survie de Cox, multivarié. Ceci permettait de croiser nos résultats d'analyses univariées pour ne faire figurer que les facteurs d'influence les plus pertinents pour chaque catégorie. Pour cela, 3 tests statistiques ont été utilisés :

- Likelihood ratio test
- Wald test
- Score Logrank test

Pour chaque analyse, nous avons étudié la fréquence de détection des lésions dans le temps, sur nos cinq années d'inclusion.

Ainsi :

- le temps « t = 0 mois » correspond au 1<sup>er</sup> janvier 2004
- le temps « t = 60 mois » correspond au 31 décembre 2008

Nous avons réalisé cette analyse pour toutes les lésions confondues, puis pour chaque type de lésion.

## **VI. Matériel et méthodes**

### **A. Recrutement des laboratoires**

L'étude s'est déroulée sur trois sites géographiques déterminés par les laboratoires d'anatomopathologie partenaires :

- *Le Groupement de Recherche Cytologique (GRC), 69760 LIMONEST, Rhône*
- *Le laboratoire d'Annecy, 74370 ARGONAY, Haute-Savoie*
- *Le laboratoire du Mont-Blanc, 74100 ANNEMASSE, Haute-Savoie.*

### **B. Recueil des données**

Nous avons recueilli nos données dans les trois laboratoires sus-cités.

Dans chacun de ses laboratoires, nous avons recueillis les données suivantes :

- La totalité des FCU réalisés chez les femmes de 65 ans et plus entre le 01 /01/2004 et le 31/12/2008, soient cinq années civiles pleines.
- Le nom de chaque patiente, son prénom, sa date de naissance, le code postal du lieu de résidence lors de la réalisation de son FCU
- Le nom du médecin prescripteur
- La date de réalisation du FCU
- Les antécédents des FCU de chaque patiente entre le 01/01/1999 et le 31/12/2008 (le 01/01/1999 était la dernière date accessible parmi les données disponibles dans les bases de données utilisées de manière quotidienne par le laboratoire du GRC. Les données avant cette date ont été stockées dans des archives difficilement accessibles nécessitant l'intervention d'une équipe externe d'informaticiens avec un coût financier élevé).
- Les résultats cytologiques des FCU selon les codes de la classification ADICAP (Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et Anatomie Pathologique).<sup>(27)</sup>

Ces données ont été recueillies selon les méthodes suivantes :

### 1. Au laboratoire du GRC

Nous avons extrait les données informatiques du laboratoire du GRC via le logiciel CYAN. L'extraction a été réalisée par semestre du 01/01/2004 au 31/12/2008. Pour chaque semestre, nous avons sélectionné les données suivantes :

- Le mode de prélèvement : F comme Frottis
- La technique utilisée : C comme Cytologie
- L'organe étudié : GX pour la région cervico-vaginale
- Le diagnostic : selon la classification ADICAP
- Le sexe des patients : F pour Femme
- Les données de la patiente : nom, prénom, date de naissance, adresse
- L'âge au moment de l'examen : de 65 ans inclus à 100 ans inclus
- Les antécédents de la patiente : c'est-à-dire tous les examens réalisés pour cette patiente dans ce laboratoire. Le codage correspondant dans le logiciel était « Compteur examens » et « prélèvement et compteur patient »
- Le nom du médecin prescripteur
- La suppression des doublons
- L'exportation du tableau des diagnostics en version Excel

Nous avons ensuite réorganisé les tableaux Excel ainsi obtenus. Chaque semestre a été rangé par ordre alphabétique du nom des patientes. Puis tous les tableaux des semestres ont été fusionnés en 17 tableaux de « A » à « Z », utilisant ainsi le maximum des capacités d'un tableau Excel. Enfin, chaque tableau a été rangé à son tour par ordre alphabétique selon le nom puis prénom des patientes. Nous avons également trié par ordre chronologique les frottis pour chaque patiente, du plus ancien au plus récent.

A partir de ces tableaux, nous avons supprimé les données inexploitables : les patientes dont le nom et/ou l'âge ne figuraient pas.

## 2. Au laboratoire d'Annemasse

Le logiciel « cACP LOG SYSTEM » a été utilisé pour gérer les données, sa fonction « statistique » avec « requêtes épidémiologiques » plus précisément.

Le programme a permis de sélectionner les examens dans la base de données CRISAP (Centre de Regroupement Informatique et Statistique en Anatomie et cytologie Pathologiques) <sup>(28)</sup> selon les critères suivants :

- Leurs dates de réalisation : du 01/01/1999 à 31/12/2008 inclus.
- Le mode de prélèvement : F comme Frottis
- La technique utilisée : C comme Cytologie
- L'organe étudié : GX pour la région cervico-vaginale
- Le sexe des patients : F pour Femme
- L'exportation de tous les codes ADICAP
- Le code postal des patientes
- L'âge des patientes:
  - de 56 à 100 ans pour les frottis réalisés en 1999
  - de 57 à 100 ans pour les frottis réalisés en 2000
  - de 58 à 100 ans pour les frottis réalisés en 2001
  - de 59 à 100 ans pour les frottis réalisés en 2002
  - de 60 à 100 ans pour les frottis réalisés en 2003
  - de 61 à 100 ans pour les frottis réalisés en 2004
  - de 62 à 100 ans pour les frottis réalisés en 2005
  - de 63 à 100 ans pour les frottis réalisés en 2006
  - de 64 à 100 ans pour les frottis réalisés en 2007
  - de 65 à 100 ans pour les frottis réalisés en 2008

Ces données ont été exportées par le programme sous fichiers en format TEXT.

Nous avons ensuite converti les données sous fichiers EXCEL à l'aide du séparateur de colonnes afin de les organiser dans un unique tableau EXCEL présentant pour chaque ligne un FCU (soit un total de 44745 lignes).

### 3. Au laboratoire d'Annecy

Le logiciel utilisé « APICRIP » a permis d'extraire les données de notre étude grâce à ses modules « statistiques » et recherche d'un « examen pour un code diagnostic donné ».

Le programme a cherché les FCU dans la base de données CRISAP selon les critères suivants:

- La date de naissance des patientes au moment de l'examen
- La date de réception des examens : du 01/01/1999 au 31/12/2008 inclus
- Le diagnostic selon le codage de l'ADICAP : FCG [CE]

Ces données ont été exportées dans des fichiers de format TEXT par quadrimestre, puis converties et réorganisées avec le séparateur de colonnes dans des fichiers EXCEL en tableaux composés pour chaque ligne d'un FCU. Puis les tableaux de chaque quadrimestre ont été fusionnés via le programme EXCEL.

#### **C. Homogénéisation et anonymisation des données**

Nous avons ainsi obtenu 20 tableaux Excel (17 du laboratoire GRC, 1 du laboratoire d'Annemasse, 2 du laboratoire d'Annecy). Nous les avons tous classés selon l'ordre suivant, en 14 colonnes :

- 1) Code du laboratoire : 01 pour GRC, 02 pour Annemasse et 03 pour Annecy
- 2) Date de réalisation du FCU
- 3) Nom du médecin prescripteur (avec 6 caractères correspondant aux 6 premières lettres de son nom)
- 4) Nom de la patiente
- 5) Prénom de la patiente
- 6) Date de naissance de la patiente
- 7) Code postal du lieu de résidence de la patiente
- 8) Ville ou commune de résidence de la patiente
- 9) Résultats du FCU dans les dernières colonnes, selon le code ADICAP

(cf. Annexe D)

## 1. Les codes ADICAP

Les résultats des frottis étaient situés dans les dernières colonnes de nos tableaux et exprimés sous forme de codes, extraits de la classification de l'ADICAP publiée en 2003. Il s'agit d'un thésaurus alphanumérique et mnémonique en langue française, utilisée par de nombreux laboratoires français dont les trois laboratoires de notre étude, afin de pouvoir :

- Accéder rapidement aux lésions et diagnostics d'un patient
- Trouver les examens correspondant à une lésion dans un organe donné
- Organiser la banque de données
- Etablir un registre des pathologies
- Effectuer des études épidémiologiques

La codification ADICAP pour les lésions du col de l'utérus s'exprime sur 8 caractères obligatoires numériques et alphabétiques :

- 1) Mode de prélèvement : F pour Frottis par raclage, brossage, écouvillonnage
- 2) Type de technique : C pour Cytologie par étalement
- 3) et 4) Localisation du prélèvement : GX pour la région cervico-vaginale, GC pour la jonction et l'exocol, GE pour l'endocol
- 5) Zéro, pour faciliter l'exploitation des résultats et uniformiser les données cytologiques par rapport aux autres domaines
- 6) Type de matériel examiné : N pour matériel Normal, H pour matériel de signification fonctionnelle Hormonale, I pour matériel Inflammatoire ou Réactionnel, G pour matériel de Signification indéterminée, D pour matériel Dysplasique, S pour matériel Suspect, C pour matériel Cancéreux primitif, X pour matériel tumoral malin primitif ou secondaire non assuré...
- 7) et 8) Valeurs numériques précisant les variétés de lésions ou les modifications aperçues dans les différents types de matériel

## 2. Tableau d'équivalence entre les codes ADICAP et les catégories BETHESDA

Nous avons répertorié tous les codes ADICAP de nos tableaux de données, puis nous les avons classés dans un tableau EXCEL en fonction du laboratoire et de leur signification. Nous avons ainsi déterminé 28 colonnes, que nous avons côté arbitrairement 0.25, 0.5, et de 1 à 17 comme détaillé dans le tableau ci-dessous :

0.25	Sites non gynécologiques
0.5	Gynécologie hors col
0.5	Caractères généraux
0.5	Particularités liées à la technique de prélèvement
0.5	Cytoponction
0.5	Matériel cellulaire modifié par la thérapeutique
0.5	A contrôler après traitement
0.5	Suivi lésionnel
0.5	Matériel d'un type particulier
0.5	Histologie associée
0.5	Suspect
1	Ininterprétable
2	Normal ou NILM
3	Hormonaux ou ménopausiques
4	Inflammatoires
5	ASCUS
6	ASCH
7	AGC
8	LSIL
9	HSIL
10	CIS
11	Cancer épidermoïde
12	AIS
13	ADK
14	Cancer à cellules indifférenciées
15	Cancer primitif
16	Métastase
17	Leucémie ou lymphome

**Tableau 5** : Tableau d'équivalence entre les codes ADICAP et la classification Bethesda

Puis, dans les tableaux de données brutes, chaque code ADICAP a été remplacé par un nouveau code numérique grâce à l'utilisation d'EXCEL et du logiciel R 2.10.1.

### 3. Simplification des données

Dans nos tableaux de données brutes, certaines étaient inutiles et parfois redondantes. Ainsi par exemple, un même frottis pouvait comporter des cellules inflammatoires et des cellules ASCUS, et être comptés ainsi deux fois dans deux catégories différentes. Nous avons été amenés à simplifier nos données, soit par élimination soit par sélection en fonction du diagnostic principal selon une stratification graduelle des lésions.

- Élimination des informations non nécessaires à notre analyse :

Pour les codes ADICAP des colonnes cotées 0,25, nous avons éliminé la ligne où se trouve le code ADICAP. En effet, ces colonnes correspondent à des données non gynécologiques que

nous avons recueillies fortuitement via les logiciels informatiques des laboratoires. Elles ne nous étaient d'aucun intérêt pour notre étude.

Pour les codes ADICAP des colonnes cotées 0,5 : nous avons éliminé seulement la cellule où se trouve le code ADICAP. En effet, ces colonnes correspondaient à des données gynécologiques au sens large. N'ont été retenues que les données intéressant l'endocol, l'exocol, l'endomètre ou le vagin.

- Stratification graduelle des lésions (cf. Annexe E)

Nous avons classé les résultats des lésions selon un ordre croissant de malignité, pour les cellules malpighiennes et pour les cellules glandulaires. Le résultat retenu pour le frottis était la lésion de plus forte malignité.

1) Pour les cellules malpighiennes

I < Normal < <b>ASC-US</b> < <b>LSIL</b> < <b>ASC-H</b> < <b>HSIL</b> < <b>CIS</b> < <b>CE</b>
--

I = Ininterprétable ou sans valeur  
Normal = NILM, hormonaux, inflammatoires  
CE = Cancer Epidermoïde

**Remarque :**

Nous avons volontairement positionné les lésions ASC-H entre les LSIL et les HSIL, et non entre les ASC-US et les LSIL, afin de les rapprocher des HSIL.

En effet, selon les recommandations de l'ANAES 2002, les ASC-H ne permettent pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut-grade. De plus un frottis ASC-H correspond dans 40% des cas à une lésion histologique de type CIN 1, CIN 2, exceptionnellement à un cancer invasif. En pratique clinique, en cas de lésions ASC-H, il est recommandé de pratiquer une colposcopie d'emblée, tout comme pour les HSIL.

2) Pour les cellules glandulaires

I < NORMAL < AG-US < AGC < AIS < ADK
--------------------------------------

Nous avons ensuite exécuté un programme informatique permettant de comparer les codes ADICAP grâce à leur code numérique, le programme ne retenant que le code numérique le plus élevé soit la lésion la plus grave.

### 3) Pour les autres types de lésions cancéreuses

Nous avons isolé 2 autres types de lésions cancéreuses : cancer à cellules indifférenciées et lymphome ou leucémie. Nous les avons considéré d'une malignité supérieure aux autres lésions pathologiques hors lésions cancéreuses malpighiennes et glandulaires.

#### 4. **Données concernant le médecin prescripteur**

A partir des tableaux de données brutes, nous avons sélectionné la colonne comportant le nom des médecins prescripteurs afin de constituer le répertoire des médecins pratiquant des FCU chez des femmes après 65 ans.

Nous avons cherché pour chaque médecin leur spécialité dans les pages jaunes et sur le site du Conseil National de l'Ordre des Médecins. Les spécialités trouvées étaient : gynécologues, médecins généralistes, oncologues, radiothérapeutes, chirurgiens, biologistes et des spécialités éparses que nous avons intitulé « autres ».

Cependant pour un certains médecins, aucune coordonnée ni spécialité n'a pu être trouvée.

Nous avons attribué à chaque spécialité un code :

- GO : Gynécologue Obstétricien ou Gynécologue médicale
- MG : Médecin généraliste
- O : Oncologue
- C : Chirurgien
- R : Radiothérapeute
- B : Biologiste
- I : Indéterminé (aucune spécialité retrouvée)
- A : Autres

Puis, nous avons transcrit les spécialités de chaque médecin prescripteur selon leur code pour chaque ligne informatique des tableaux de données brutes grâce au logiciel ACCESS, afin d'anonymiser les données et de décrire le suivi de la population.

#### 5. **Anonymisation des données**

Nous avons donc créé deux nouvelles colonnes dans les tableaux de données :

Une première dans laquelle nous avons attribué un numéro pour chaque patiente en n'oubliant pas de différencier la vingtaine d'homonymes grâce à leur date de naissance.

Puis, une deuxième dans laquelle nous avons calculé l'âge de chaque patiente au moment de la réalisation du frottis en utilisant leurs dates de naissance et leurs dates de frottis.

Afin d'être en conformité avec les exigences de la CNIL et respecter le secret professionnel, nous avons anonymisé les données permettant d'identifier les patientes.

Nous avons donc supprimé les colonnes contenant le nom et le prénom de chaque patiente, leur date de naissance, leur code postal et leur adresse.

## **6. Regroupement des frottis par patiente et calculs intermédiaires**

A ce stade, les tableaux de données comprenaient pour chaque ligne un seul frottis avec ses informations spécifiques, une patiente pouvait avoir plusieurs frottis donc plusieurs lignes de données. Le nombre de lignes de frottis étant différent d'une patiente à une autre, il était donc nécessaire de transposer toutes les données concernant les frottis de chaque patiente en **une seule ligne par patiente**, regroupant les données du frottis catégorisant et celles du suivi antérieur.

Nous avons donc repris les données dans de nouveaux tableaux dont chaque ligne correspondait à une seule patiente et dont les quatre premières colonnes étaient les suivantes :

- le code du laboratoire : 1 pour le GRC, 2 pour Annemasse, 3 pour Annecy.
- le code de la patiente.
- l'âge de la patiente au moment de la réalisation de son frottis catégorisant, ainsi nous avons pu connaître l'âge de la patiente au moment de la découverte d'un cancer ou d'une lésion pré-néoplasique.
- la spécialité du médecin prescripteur du frottis catégorisant.

Puis nous avons créé sept nouvelles colonnes intitulées :

- Type de suivi antérieur : Pour chaque patiente, nous avons observé les résultats simplifiés des frottis antérieurs et nous avons codé :
  - I pour Inconnu : si la patiente n'avait aucun frottis antérieur
  - N pour Normal : si les frottis antérieurs étaient tous normaux
  - A pour ASCUS : si parmi les frottis antérieurs, on retrouvait des frottis normaux et au moins un ASCUS (sans autres types de frottis pathologiques)
  - L pour LSIL (ou Bas Grade): si parmi les frottis antérieurs, on retrouvait des frottis normaux et au moins un LSIL (sans autres types de frottis pathologiques)

- H pour Haut Grade : si parmi les frottis antérieurs, on retrouvait des frottis normaux et au moins un frottis Haut Grade (ASCH ou HSIL ou AGC) (sans autres types de frottis pathologiques)

- Période de suivi : Pour chaque patiente, nous avons calculé les intervalles (en mois) entre tous les frottis réalisés (du frottis le plus ancien jusqu'au frottis catégorisant inclus), par soustractions entre leurs dates de réalisation, puis nous les avons additionné afin d'avoir la période de suivi totale en mois.
- Nombre de frottis antérieurs : Les frottis réalisés avant le frottis qui catégorisait la patiente ont été comptabilisés pour chacune d'entre elles.
- Intervalle moyen entre les frottis : Pour chaque patiente, nous avons calculé la moyenne des intervalles entre chaque frottis.

$$\text{Intervalle moyen entre les frottis (en mois)} = \frac{\text{Période de suivi (en mois)}}{\text{Nombre de frottis antérieurs}}$$

- Nombre de FA (ou Frottis/Année) :

$$\text{Frottis Année} = \frac{\text{Nombre de frottis antérieurs}}{\text{Période de suivi (en mois)}} * 12 \text{ mois}$$

- Délai (en mois) entre la première lésion antérieure observée et la lésion du frottis catégorisant : Par soustraction entre la date de réalisation du frottis antérieur comportant une lésion pathologique et la date de réalisation du frottis catégorisant pathologique. Ainsi nous avons étudié le suivi de lésion pathologique (pour les patientes hors du contexte de dépistage).
- Suivi suffisant (lorsque les seuils choisis étaient de **42 mois** pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0.28 FA) : Pour chaque patiente, nous avons côté : 1 si le suivi était suffisant et 0 si le suivi était insuffisant, afin de comptabiliser le nombre de patientes avec un suivi antérieur normal et suffisant
- Suivi suffisant (lorsque les seuils choisis étaient de **66 mois** pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0.18 FA) : Pour chaque patiente, nous avons aussi côté : 1 si le suivi était suffisant et 0 si le suivi était insuffisant.

(cf. Annexe F)

## VII. Résultats de l'étude

### A. Analyse descriptive

#### 1. Données globales

Après le recueil de toutes les données issues des laboratoires, nous avons comptabilisé 236 746 frottis pour un total de 69 210 patientes. Sur la période d'étude, comprise du 01/01/2004 au 31/12/2008, nous avons retenu **90 553** frottis réalisés chez **53 644** femmes de plus de 65 ans.

	Laboratoire GRC	Laboratoire Annemasse	Laboratoire Annecy	Total
Nombre de FCU au total (1999-2008)	152 700	22 637	61 409	236 746
Nombre de FCU dans l'étude (2004-2008)	62 446	8 160	19 933	<b>90 553</b>
Nombre de patientes au total (1999-2008)	36 978	9 755	22 477	69 210
Nombre de patientes dans l'étude (2004-2008)	36 586	5180	11 878	<b>53 644</b>

**Tableau 6** : Détail du nombre de frottis et de patientes, obtenu après extraction des données informatiques, en fonction du laboratoire d'analyse

En étudiant le nombre de frottis récupérés au cours de l'étude, on obtient un taux de FCU pathologiques de 2,04% (n=1848). Ont été considérés comme pathologiques les lésions cytologiques de type ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC et les cancers de type épidermoïde ou glandulaire. Aucune lésion de type AG-US n'a été répertoriée.

Concernant la suite de nos résultats, nous nous sommes intéressés aux patientes plus qu'aux frottis, sachant que ceux-ci peuvent être répétés et source de biais d'interprétation. Ainsi, on constate que 98,55 % des femmes incluses ont eu un ou des frottis normaux (n = 52 869), et que 1,45 % ont présenté un frottis pathologique (n=775).

	Laboratoire GRC	Laboratoire Annemasse	Laboratoire Annecy	Total
<b>Etude (2004-2008)</b>	36 586	5 180	11 878	<b>53 644</b>
<b>Catégorisant</b>	601	68	106	775
Cancer	134	6	44	184
Haut grade	36	27	1	64
Bas grade	49	12	20	81
ASCUS	371	23	41	435
<b>Normal</b>	35 985	5 112	11 772	52 869

**Tableau 7** : Détail du nombre de patientes obtenu après extraction des données informatiques en fonction du type de lésion et du laboratoire d'analyse

## 2. Cancer

Sur la période du 01/01/2004 au 31/12/2008 inclus, 184 patientes ont eu une lésion évocatrice de cancer du col de l'utérus sur leur premier frottis pathologique réalisé après leurs 65 ans. Ceci correspondait à 0,34 % des patientes incluses dans notre étude, tous laboratoires confondus, et à 24,08 % des patientes avec un frottis catégorisant pathologique.

### Répartition cytologique

Le détail des lésions cancéreuses retrouvait 59,3% de cancers épidermoïdes (n=109), 39,7% d'adénocarcinomes (n=73), et 0,5% de cancer indéterminé (n=1) et de lymphome (n=1). Pour les cancers épidermoïdes, on comptait 83,5% de cancer invasif (n=91) et 16,5% de carcinome in situ (n=18). Pour les lésions glandulaires, on retrouvait 93,1% d'adénocarcinome invasif (n=68) et 6,9% d'adénocarcinome in situ (n=5).

### Laboratoire

Parmi ces patientes catégorisées « Cancer », 72,82 % venaient du GRC (n=134, soit 0,4 % des patientes du GRC), 3,1 % du laboratoire d'Annemasse (n=6, soit 0,12 % des patientes du laboratoire d'Annemasse), et 22,6 % du laboratoire d'Annecy (n=44, soit 0,37 % des patientes du laboratoire d'Annecy).

### Age de découverte

L'âge moyen de découverte du frottis catégorisant « Cancer » était de 75,72 ans (écart type : 7,09) et la médiane correspondante était de **75 ans**.

### Selon l'antériorité de suivi :

Pour les patientes ayant eu des antériorités de frottis normaux, l'âge moyen de découverte était de 73,03 ans (écart type : 5,66), la médiane correspondante était de 73 ans.

Pour les patientes dont les antériorités étaient inconnues, l'âge moyen de découverte était de 77,02 ans (écart type : 7,13), la médiane correspondante était de 76 ans.

Pour les 2 patientes ayant eu des antériorités de frottis ASCUS, l'âge moyen de découverte était de 72,5 ans (écart type : 5,5), la médiane correspondante était de 72,5 ans.

Pour les lésions LSIL, 1 seule patiente avait présenté cette lésion avant la lésion cancéreuse à l'âge de 98 ans.

Pour les 4 patientes ayant eu des antériorités de frottis de haut grade, l'âge moyen de découverte était de 74 ans (écart type : 4,3), la médiane correspondante était de 74 ans.

L'âge moyen de découverte suivant le laboratoire était de 74,8 ans pour les patientes suivies au GRC (écart type : 6,7) avec une médiane de 74 ans, de 82 ans pour les patientes suivies au laboratoire d'Annemasse (écart type : 8,9), avec une médiane de 82 ans, et de 77,7 ans pour les patientes suivies au laboratoire d'Annecy (écart type : 7,3), avec une médiane de 77,5 ans.

### Suivi antérieur

Parmi les 184 patientes avec un frottis catégorisant « Cancer », tous laboratoires confondus, nous avons comptabilisé **64,7 %** dont le suivi antérieur était inconnu (n=119, soit 0,22% des patientes de notre étude), **31,5 %** dont les frottis antérieurs étaient normaux (n=58, soit 0,12 % des patientes de notre étude), 1,09 % ont eu parmi leurs frottis antérieurs au moins un ASCUS non contrôlé comme normal ultérieurement (n=2, soit 0,004 % des patientes de notre étude), 0,54 % a eu parmi ses frottis antérieurs au moins un LSIL (n=1, soit 0,002 % des patientes de notre étude) et enfin 2,17 % avec au moins un frottis de haut grade parmi leurs frottis antérieurs (n=4, soit 0,007 % des patientes de notre étude).

Parmi les lésions cancéreuses épidermoïdes, 23% avaient un suivi antérieur normal (n=25), 1,8% un ASCUS (n=2), 0,9% une lésion de bas grade (n=1), 3,7% une lésion de haut grade (n=4) et 70,6% avaient une antériorité inconnue (n=77).

Parmi les lésions cancéreuses glandulaires, 45,2 % avaient un suivi antérieur normal (n=33) et 54,8% avaient une antériorité inconnue (n=40).

Parmi les 58 patientes catégorisées « Cancer » avec des frottis antérieurs normaux, on en comptait 25,6 % venant du GRC (n=50, soit 0,14 % des patientes du GRC), 1 % du laboratoire d'Annemasse (n=2, soit 0,004 % des patientes du laboratoire d'Annemasse), et 3,08 % du laboratoire d'Annecy (n=6, soit 0,011 % des patientes du laboratoire d'Annecy).

La durée moyenne de suivi antérieur était de :

57,36 mois si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 30,06), la médiane correspondante était de 62,5 mois.

86,5 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal à 1 an ce qui était le cas pour les 2 patientes concernées (écart type : 12,5), la médiane correspondante était de 86,5 mois.

111 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un LSIL (écart type : 0), la médiane correspondante était de 111 mois, car il n'existe qu'un seul cas inclus.

55 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un frottis de haut grade (écart type : 45,05), la médiane correspondante était de 45,5 mois.

Le nombre moyen de frottis avant le frottis « Cancer » à plus de 65 ans était de :

2,57 si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 1,7), la médiane correspondante est de 2 frottis antérieurs.

2,5 si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 1,5), la médiane correspondante est de 2,5 frottis antérieur.

6 si les frottis antérieurs comportaient au moins un LSIL (écart type : 0), la médiane correspondante est de 6 frottis antérieurs.

1,5 si les frottis antérieurs comportaient au moins un frottis de haut grade (écart type : 0,5), la médiane correspondante est de 1,5 frottis antérieurs.

La moyenne des intervalles entre les frottis étaient de :

27,44 mois si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 19,53), la médiane correspondante était de 15,5 mois.

58,75 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 40,25), la médiane correspondante était de 58,75 mois.

18,5 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un LSIL (écart type : 0), la médiane correspondante était de 18,5 mois.

30,5 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un frottis de haut grade (écart type : 19,68), la médiane correspondante était de 25,75 mois.

Le nombre de frottis année était de :

0,72 FA si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 0,72) et la médiane correspondante était de 0,55 FA.

0,53 FA si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 0,28) et la médiane correspondante était 0,53 FA.

0,69 FA si les frottis antérieurs comportaient au moins un LSIL (écart type : 0) et la médiane correspondante était de 0,69.

2,38 FA si les frottis antérieurs comportaient au moins un frottis de haut grade (écart type : 0,38) et la médiane correspondante était de 2,38.

Parmi les 58 patientes catégorisées « Cancer » avec des frottis antérieurs normaux :

- Si les seuils définissant un suivi suffisant étaient de 42 mois pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0,28 FA : 96,5% avaient un suivi suffisant (n=56) et 3,5% avaient un suivi insuffisant (n=2).

- Si les seuils définissant un suivi suffisant étaient de 66 mois pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0,18 FA : 100 % avaient un suivi suffisant (n=58) et aucune patiente ne présentait un suivi insuffisant.

### **Délai entre les lésions**

Le délai entre la première lésion antérieure de type ASCUS et la lésion Cancer du frottis catégorisant après 65 ans était en moyenne de 63,5 mois (écart type : 35,5), la médiane correspondante était de 63,5 mois.

Le délai entre la première lésion antérieure de type LSIL et la lésion Cancer du frottis catégorisant après 65 ans était en moyenne de 64 mois (écart type : 0), la médiane correspondante était de 64 mois.

Le délai entre la première lésion antérieure de haut grade et la lésion Cancer du frottis catégorisant après 65 ans était en moyenne de 27,25 mois (écart type : 29,4), la médiane correspondante était de 12 mois.

### **Prescripteurs**

Les prescripteurs des frottis catégorisant Cancer toutes antériorités confondues étaient :

Gynécologue dans 54,35 % des cas (n = 100)

Généraliste dans 19,02 % des cas (n = 35)

Chirurgien dans 0 % des cas (n = 0)

Radiothérapeute dans 0 % des cas (n = 0)

Biologiste dans 0 % des cas (n = 0)

De spécialité indéterminée dans 26,63 % des cas (n = 49)

Chez les patientes aux frottis antérieurs normaux avant leur frottis catégorisant Cancer :

63,8 % étaient suivies par un gynécologue (n = 37)

8,6 % par un généraliste (n = 5)

0 % par un chirurgien (n = 0)

0 % par un radiothérapeute (n = 0)

0 % par un biologiste (n = 0)

27,6 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 16)

Chez les patientes dont les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement :

100 % étaient suivies par un gynécologue (n = 2)

0 % par un généraliste (n = 0)

0 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 0)

Chez les patientes dont les frottis antérieurs comportaient au moins un LSIL :

100 % étaient suivies par un gynécologue (n = 1)

0 % par un généraliste (n = 0)

0 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 0)

Chez les patientes dont les frottis antérieurs comportaient au moins un HSIL :

75% étaient suivies par un gynécologue (n = 3)

0 % par un généraliste (n = 0)

25 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 1)

Chez les patientes aux antécédents de suivi inconnu :

47,9 % étaient suivies par un gynécologue (n = 57)

25,2 % par un généraliste (n = 30)

26,9 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 32)

	Antériorité normale	Antériorité ASCUS	Antériorité LSIL	Antériorité Haut grade	Antériorité inconnue	Total
	<b>n = 58</b>	<b>n = 2</b>	<b>n = 1</b>	<b>n = 4</b>	<b>n = 119</b>	<b>184</b>
<b><u>Laboratoires</u></b>						
GRC	50	2	1	3	78	<b>134</b>
Annemasse	2	0	0	1	3	<b>6</b>
Annecy	6	0	0	0	38	<b>44</b>
<b><u>Prescripteurs</u></b>						
Gynécologue	37	2	1	3	57	<b>100</b>
Généraliste	5	0	0	0	30	<b>35</b>
Indéterminée	16	0	0	1	32	<b>49</b>
Chirurgien	0	0	0	0	0	<b>0</b>
Biologiste	0	0	0	0	0	<b>0</b>
Radiothérapeute	0	0	0	0	0	<b>0</b>
<b><u>Age de découverte</u></b>						
Age moyen (en mois)	73,03 (±5,66)	72,5 (±5,5)	98 (±0)	74 (±4,3)	77,02 (±7,13)	75,72 (±7,09)
<b><u>Suivi antérieur</u></b>						
Durée de suivi (en mois)	57,36 (±30,06)	86,5 (±12,5)	111 (±0)	55 (±45,05)	-	-
Nombre moyen de FCU antérieurs	2,57 (±1,7)	2,5 (±1,5)	6 (±0)	1,5 (±0,5)	-	-
Intervalles moyens (en mois)	27,44 (±19,53)	58,75 (±40,25)	18,5 (±0)	30,5 (±19,68)	-	-
Frottis année	0,72 (±0,72)	0,53 (±0,28)	0,69 (±0)	2,38 (±0,38)	-	-
Seuil à 42 mois Suffisant / Insuffisant	56 / 2	-	-	-	-	-
Seuil à 66 mois Suffisant / Insuffisant	58 / 0	-	-	-	-	-
<b><u>Délai entre lésion et cancer</u></b>						
(en mois)	-	63,5 (±35,5)	64 (±0)	27,25 (±29,4)	-	-

**Tableau 8** : Détails des résultats de la classe Cancer

### 3. Haut grade

Sur la période du 01/01/2004 au 31/12/2008 inclus, 64 patientes ont eu une lésion de Haut grade sur leur premier frottis pathologique réalisé après leurs 65 ans. Ceci correspondait à 0,12 % des patientes incluses dans notre étude, tous laboratoires confondus, et à 8,26 % des patientes avec un frottis catégorisant pathologique.

Dans cette classe, on retrouvait les sous-catégories suivantes : AGC (n = 14), ASCH (n = 33) et HSIL (n = 17).

#### **Laboratoire**

Parmi ces patientes catégorisées « Haut grade », 56,3 % venaient du GRC (n=36, soit 0,09 % des patientes du GRC), 42,2 % du laboratoire d'Annemasse (n=27, soit 0,02 % des patientes du laboratoire d'Annemasse) et 1,5 % du laboratoire d'Annecy (n=1, soit 0,008 % des patientes du laboratoire d'Annecy).

Pour la catégorie AGC (n = 14), on trouvait 28,5 % venant du GRC (n=4, soit 0,01 % des patientes du GRC), 71,5 % du laboratoire d'Annemasse (n=10, soit 0,19 % des patientes du laboratoire d'Annemasse) et aucune patiente du laboratoire d'Annecy.

Pour la catégorie ASCH (n = 33), on comptait 72,7 % venant du GRC (n=24, soit 0,09 % des patientes du GRC), 24,3 % du laboratoire d'Annemasse (n=8, soit 0,15 % des patientes du laboratoire d'Annemasse) et 3 % du laboratoire d'Annecy (n=1, soit 0,008 % des patientes du laboratoire d'Annecy).

Pour la catégorie HSIL (n = 17), on trouvait 47,1 % venant du GRC (n=8, soit 0,02 % des patientes du GRC), 52,9 % du laboratoire d'Annemasse (n=9, soit 0,17 % des patientes du laboratoire d'Annemasse) et aucune patiente du laboratoire d'Annecy.

#### **Age de découverte**

L'âge moyen de découverte du frottis catégorisant « Haut grade » était de 70,55 ans (écart type : 5 ,1) et la médiane correspondante était de 69 ans.

Selon l'antériorité de suivi :

Pour l'ensemble des lésions de Haut grade

Pour les patientes ayant eu des antériorités de frottis normaux, l'âge moyen de découverte était de 69,8 ans (écart type : 4,2), la médiane correspondante était de 68 ans.

Pour les patientes dont les antériorités étaient inconnues, l'âge moyen de découverte était de 74,15 ans (écart type : 6,44), la médiane correspondante était de 73 ans.

Pour les patientes ayant eu des antériorités de frottis ASCUS, l'âge moyen de découverte était de 69,8 ans (écart type : 3,02), la médiane correspondante était de 70 ans.

Aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL.

Pour les patientes ayant déjà eu des antériorités de frottis de haut grade, l'âge moyen de découverte était de 65 ans (écart type : 1), la médiane correspondante était de 65 ans.

L'âge moyen de découverte suivant le laboratoire était de 69,9 ans pour les patientes suivies au GRC (écart type : 4,03) avec une médiane de 69 ans, de 71,5 ans pour les patientes suivies au laboratoire d'Annemasse (écart type : 6,02), avec une médiane de 69 ans, et 1 seule patiente de 66 ans avait été suivie au laboratoire d'Annecy.

Pour la catégorie AGC

L'âge moyen de découverte était de 71 ans (écart type : 5,82), la médiane correspondante était de 69,5 ans, pour cette catégorie.

Pour les patientes ayant eu des antériorités de frottis normaux, l'âge moyen de découverte était de 69,1 ans (écart type : 4,91), la médiane correspondante était de 66 ans.

Pour les patientes dont les antériorités étaient inconnues, l'âge moyen de découverte était de 74,4 ans (écart type : 5,78), la médiane correspondante était de 75 ans.

Aucune patiente de cette catégorie n'avait d'antériorité de frottis ASCUS, LSIL ou de haut grade.

L'âge moyen de découverte suivant le laboratoire était de 70 ans pour les patientes suivies au GRC (écart type : 4,85) avec une médiane de 69 ans, de 71,4 ans pour les patientes suivies au laboratoire d'Annemasse (écart type : 6,12) avec une médiane de 69 ans, et aucune patiente de cette catégorie n'avait été suivie au laboratoire d'Annecy.

### Pour la catégorie ASCH

L'âge moyen de découverte était de 70,7 ans (écart type : 5,21), la médiane correspondante était de 70 ans, pour cette catégorie.

Pour les patientes ayant eu des antécédents de frottis normaux, l'âge moyen de découverte était de 70,12 ans (écart type : 3,98), la médiane correspondante était de 69,5 ans.

Pour les patientes dont les antécédents étaient inconnus, l'âge moyen de découverte était de 80,3 ans (écart type : 6,13), la médiane correspondante était de 80 ans.

Pour les patientes ayant eu des antécédents de frottis ASCUS, l'âge moyen de découverte était de 69,75 ans (écart type : 3,42), la médiane correspondante était de 70,5 ans.

Aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL.

Pour les patientes ayant eu des antécédents de frottis de haut grade, l'âge moyen de découverte était de 65 ans (écart type : 1), la médiane correspondante était de 65 ans.

L'âge moyen de découverte suivant le laboratoire était de 69,6 ans pour les patientes suivies au GRC (écart type : 3,74) avec une médiane de 68,5 ans, de 74,62 ans pour les patientes suivies au laboratoire d'Annemasse (écart type : 6,94) avec une médiane de 73,5 ans, et 1 seule patiente de 66 ans avait été suivie au laboratoire d'Annecy.

### Pour la catégorie HSIL

L'âge moyen de découverte était de 69,9 ans (écart type : 3,8), la médiane correspondante était de 69 ans, pour cette catégorie.

Pour les patientes ayant eu des antécédents de frottis normaux, l'âge moyen de découverte était de 69,7 ans (écart type : 4,12), la médiane correspondante était de 68 ans.

Pour les patientes dont les antécédents étaient inconnus, l'âge moyen de découverte était de 70,2 ans (écart type : 3,65), la médiane correspondante était de 69 ans.

Pour les patientes ayant eu des antécédents de frottis ASCUS, l'âge moyen de découverte était de 70 ans (écart type : 2), la médiane correspondante était de 70 ans.

Aucune patiente de cette catégorie n'avait d'antécédent de frottis LSIL ou de haut grade.

L'âge moyen de découverte suivant le laboratoire était de 70,9 ans pour les patientes suivies au GRC (écart type : 4,25) avec une médiane de 69,5 ans, de 69 ans pour les patientes suivies au laboratoire d'Annemasse (écart type : 3,1) avec une médiane de 68 ans, et aucune patiente de cette catégorie n'avait été suivie au laboratoire d'Annecy.

## Suivi antérieur

### Pour l'ensemble des lésions de Haut grade

Parmi les 64 patientes avec un frottis catégorisant de Haut grade, tous laboratoires confondus, nous en avons comptabilisé 20,3 % dont le suivi antérieur était inconnu (n=13, soit 0,02% des patientes de notre étude), **67,2 %** dont les frottis antérieurs étaient normaux (n=43, soit 0,08% des patientes de notre étude), 9,4 % qui ont eu parmi leurs frottis antérieurs au moins un ASCUS non contrôlé comme normal ultérieurement (n=6, soit 0,01 % des patientes de notre étude), aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL, et 3,1 % avec au moins un frottis de haut grade parmi leurs frottis antérieurs (n=2, soit 0,003% des patientes de notre étude).

Parmi les 43 patientes catégorisées « Haut grade » avec des frottis antérieurs normaux, on en trouvait 69,7% qui avaient eu leur frottis catégorisant au GRC (n=30, soit 0,08% des patientes du GRC), 30,3% du laboratoire d'Annemasse (n=13, soit 0,58% des patientes du laboratoire d'Annemasse), et aucune patiente du laboratoire d'Annecy.

La durée moyenne de suivi antérieur était de :

44,56 mois si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 24,6), la médiane correspondante était de 59 mois.

47 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 17,6), la médiane correspondante était de 52,5 mois.

Aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL.

12 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un frottis de haut grade (écart type : 9), la médiane correspondante était de 12 mois.

Le nombre moyen de frottis avant le frottis de Haut grade après 65 ans était de :

2,2 si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 1,79), la médiane correspondante est de 2 frottis antérieurs.

3,16 si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 1,77), la médiane correspondante est de 2,5 frottis antérieurs.

Aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL.

2 si les frottis antérieurs comportaient au moins un frottis de haut grade (écart type : 1), la médiane correspondante est de 2 frottis antérieurs.

La moyenne des intervalles entre les frottis étaient de :

20,75 mois si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 19,22), la médiane correspondante était de 22 mois.

19,6 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 19,3), la médiane correspondante était de 16,1 mois.

Aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL.

5 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un frottis de haut grade (écart type : 2), la médiane correspondante était de 5 mois.

Le nombre de frottis année était de :

0,75 FA si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 1,69) et la médiane correspondante était de 0,55 FA.

0,99 FA si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 0,66) et la médiane correspondante était de 0,84 FA.

Aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL.

2,86 FA si les frottis antérieurs comportaient au moins un frottis de haut grade (écart type : 1,14) et la médiane correspondante était de 2,86.

Parmi les 43 patientes catégorisées « Haut grade » avec des frottis antérieurs normaux :

- Si les seuils définissant un suivi suffisant étaient de 42 mois pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0,28 FA : 86,4% avaient un suivi suffisant (n=38) et 11,6% avaient un suivi insuffisant (n=5).

- Si les seuils définissant un suivi suffisant étaient de 66 mois pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0,18 FA : 90,7% avaient un suivi suffisant (n=39) et 9,3% avaient un suivi insuffisant (n=4).

#### Pour la catégorie AGC

Parmi les 14 patientes avec un frottis catégorisant AGC, tous laboratoires confondus, nous en avons comptabilisé 35,7% dont le suivi antérieur était inconnu (n=5, soit 0,009% des patientes de notre étude), **64,3%** dont les frottis antérieurs étaient normaux (n=9, soit 0,017% des patientes de notre étude, et aucune d'entre elles n'avait d'antécédent de frottis ASCUS, LSIL ou de haut grade.

Parmi les 9 patientes catégorisées AGC avec des frottis antérieurs normaux, on en trouve 44,4% venant du GRC (n=4, soit 0,01% des patientes du GRC), 55,6% du laboratoire

d'Annemasse (n=5, soit 0,096 % des patientes du laboratoire d'Annemasse), et aucune du laboratoire d'Annecy.

La durée moyenne de suivi antérieur était de 65,9 mois si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 13,8), la médiane correspondante était de 62 mois. Aucune patiente de cette catégorie n'avait d'antériorité de frottis ASCUS, LSIL ou HSIL.

Le nombre moyen de frottis avant le frottis AGC à plus de 65 ans était de 3,55 si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 1,42), la médiane correspondante est de 4 frottis antérieurs. Aucune patiente de cette catégorie n'avait d'antériorité de frottis ASCUS, LSIL ou de haut grade.

La moyenne des intervalles entre les frottis étaient de 24,7 mois si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 20,7), la médiane correspondante était de 17,8 mois. Aucune patiente de cette catégorie n'avait d'antériorité de frottis ASCUS, LSIL ou de haut grade.

Le nombre de frottis année était de 0,67 FA si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 0,27) et la médiane correspondante était de 0,67 FA. Aucune patiente de cette catégorie n'avait d'antériorité de frottis ASCUS, LSIL ou de haut grade.

Parmi les 9 patientes catégorisées AGC avec des frottis antérieurs normaux :

- Si les seuils définissant un suivi suffisant étaient de 42 mois pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0,28 FA : 88,9% avaient un suivi suffisant (n=8) et 11,1 % avaient un suivi insuffisant (n=1).

- Si les seuils définissant un suivi suffisant étaient de 66 mois pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0,18 FA : 88,9% avaient un suivi suffisant (n=8) et 11,1 % avaient un suivi insuffisant (n=1).

#### Pour la catégorie ASCH

Parmi les 33 patientes avec un frottis catégorisant ASCH, tous laboratoires confondus, nous avons comptabilisé 9,1% dont le suivi antérieur était inconnu (n=3, soit 0,006% des patientes de notre étude), **72,7%** dont les frottis antérieurs étaient normaux (n=24, soit 0,04% des patientes de notre étude, 12,1% qui ont eu parmi leurs frottis antérieurs au moins un ASCUS non contrôlé comme normal ultérieurement (n=4, soit 0,02% des patientes de notre étude),

aucune d'entre elles n'avait d'antériorité de frottis LSIL, et 6,1 % avec au moins un frottis de haut grade parmi leurs frottis antérieurs (n=4, soit 0,003 % des patientes de notre étude).

Parmi les 24 patientes catégorisées ASCH avec des frottis antérieurs normaux, on en trouvait 83,3% qui avaient eu leur frottis catégorisant au GRC (n=20, soit 0,05% des patientes du GRC), 16,7% du laboratoire d'Annemasse (n=4, soit 0,008% des patientes du laboratoire d'Annemasse), et aucune patiente du laboratoire d'Annecy.

La durée moyenne de suivi antérieur était de :

53,04 mois si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 23,66), la médiane correspondante était de 60 mois.

47 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 21,2), la médiane correspondante était de 56 mois.

12 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un frottis de haut grade (écart type : 9), la médiane correspondante était de 12 mois.

Le nombre moyen de frottis avant le frottis ASCH à plus de 65 ans était de :

2,58 si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 1,93), la médiane correspondante est de 2 frottis antérieurs.

3 si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 1,22), la médiane correspondante est de 2,5 frottis antérieurs.

Aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL.

2 si les frottis antérieurs comportaient au moins un frottis de haut grade (écart type : 1), la médiane correspondante est de 2 frottis antérieurs.

La moyenne des intervalles entre les frottis étaient de :

25,5 mois si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 16,3), la médiane correspondante était de 23,7 mois.

16,8 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 9,4), la médiane correspondante était de 16,1 mois.

Aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL.

5 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un frottis de haut grade (écart type : 2), la médiane correspondante était de 5 mois.

Le nombre de frottis année était de :

1,07 FA si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 2,3) et la médiane correspondante était de 0,5 FA.

1,07 FA si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 0,69) et la médiane correspondante était de 0,84 FA.

Aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL.

2,86 FA si les frottis antérieurs comportaient au moins un frottis de haut grade (écart type : 1,14) et la médiane correspondante était de 2,86.

Parmi les 24 patientes catégorisées ASCH avec des frottis antérieurs normaux :

- Si les seuils définissant un suivi suffisant étaient de 42 mois pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0,28 FA : 91,7% avaient un suivi suffisant (n=22) et 8,3% avaient un suivi insuffisant (n=2).

- Si les seuils définissant un suivi suffisant étaient de 66 mois pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0,18 FA : 95,8% avaient un suivi suffisant (n=23) et 4,2% avaient un suivi insuffisant (n=1).

#### Pour la catégorie HSIL

Parmi les 17 patientes avec un frottis catégorisant HSIL, tous laboratoires confondus, nous avons comptabilisé 29,4% dont le suivi antérieur était inconnu (n=5, soit 0,009% des patientes de notre étude), **58,8%** dont les frottis antérieurs étaient normaux (n=10, soit 0,02 des patientes de notre étude), 11,7 % qui ont eu parmi leurs frottis antérieurs au moins un ASCUS non contrôlé comme normal ultérieurement (n=2, soit 0,004 % des patientes de notre étude), et enfin aucune n'avait d'antériorité de frottis LSIL ou de haut grade.

Parmi les 10 patientes catégorisées HSIL avec des frottis antérieurs normaux, on en trouve 60% venant du GRC (n=6, soit 0,02% des patientes du GRC), 40% du laboratoire d'Annemasse (n=4, soit 0,08 % des patientes du laboratoire d'Annemasse), et aucune du laboratoire d'Annecy.

La durée moyenne de suivi antérieur était de 68 mois si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 26,14) avec une médiane de 76,5 mois, de 47 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 5) avec une médiane de 47 mois.

Aucune patiente de cette catégorie n'avait d'antériorité de frottis LSIL ou de haut grade.

Le nombre moyen de frottis avant le frottis HSIL à plus de 65 ans était de :

2,4 si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 1,5), la médiane correspondante est de 2 frottis antérieurs.

3,5 si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 2,5), la médiane correspondante est de 2 frottis antérieurs.

Aucune patiente de cette catégorie n'avait d'antériorité de frottis LSIL ou de haut grade.

La moyenne des intervalles entre les frottis étaient de :

36,5 mois si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 22,03), la médiane correspondante était de 29 mois.

25,3 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 16,6), la médiane correspondante était de 25,3 mois.

Aucune patiente de cette catégorie n'avait d'antériorité de frottis LSIL ou de haut grade.

Le nombre de frottis année était de :

0,45 FA si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 0,23) et la médiane correspondante était de 0,42 FA.

0,83 FA si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 0,55) et la médiane correspondante était de 0,83 FA.

Aucune patiente de cette catégorie n'avait d'antériorité de frottis LSIL ou de haut grade.

Parmi les 10 patientes catégorisées HSIL avec des frottis antérieurs normaux :

- Si les seuils définissant un suivi suffisant étaient de 42 mois pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0,28 FA : 80% avaient un suivi suffisant (n=8) et 20% avaient un suivi insuffisant (n=2).

- Si les seuils définissant un suivi suffisant étaient de 66 mois pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0,18 FA : 80% avaient un suivi suffisant (n=8) et 20% avaient un suivi insuffisant (n=2).

### **Délai entre les lésions**

Parmi ces patientes catégorisées « Haut grade » :

Le délai entre la première lésion antérieure de type ASCUS et la lésion Haut grade du frottis catégorisant après 65 ans était en moyenne de 15,5 mois (écart type : 13,3), la médiane correspondante était de 10 mois.

Aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL.

Le délai entre une première lésion antérieure de type Haut grade et la lésion Haut grade du frottis catégorisant après 65 ans était en moyenne de 12 mois (écart type : 9), la médiane correspondante était de 12 mois.

#### Pour la catégorie AGC

Il n'y avait pas de lésion précédant la lésion de type AGC catégorisant après 65 ans.

#### Pour la catégorie ASCH

Le délai entre la première lésion antérieure de type ASCUS et la lésion ASCH du frottis catégorisant après 65 ans était en moyenne de 7,25 mois (écart type : 3,11), la médiane correspondante était de 6,5 mois.

Aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL.

Le délai entre une première lésion antérieure de type Haut grade et la lésion ASCH du frottis catégorisant après 65 ans était en moyenne de 12 mois (écart type : 9), la médiane correspondante était de 12 mois.

#### Pour la catégorie HSIL

Le délai entre la première lésion antérieure de type ASCUS et la lésion HSIL du frottis catégorisant après 65 ans était en moyenne de 32 mois (écart type : 10), la médiane correspondante était de 32 mois.

Aucune patiente de cette catégorie n'avait d'antériorité de frottis LSIL ou de haut grade.

#### **Prescripteurs**

Les prescripteurs des frottis catégorisant de type Haut grade toutes antériorités confondues étaient (n = 64):

Gynécologue dans 76,6 % des cas (n = 49)

Généraliste dans 17,2 % des cas (n = 11)

Chirurgien dans 0 % des cas (n = 0)

Radiothérapeute dans 0 % des cas (n = 0)

Biologiste dans 0 % des cas (n = 0)

De spécialité indéterminée dans 6,2 % des cas (n = 4)

Chez les patientes aux frottis antérieurs normaux avant leur frottis catégorisant « Haut grade » (n=43) :

79,1 % étaient suivies par un gynécologue (n = 34)

11,6 % par un généraliste (n = 5)

0 % par un chirurgien (n = 0)

0 % par un radiothérapeute (n = 0)

0 % par un biologiste (n = 0)

9,3 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 4)

Chez les patientes dont les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (n = 6):

100 % étaient suivies par un gynécologue (n = 6)

0 % par un généraliste (n = 0)

0 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 0)

Aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL.

Chez les patientes dont les frottis antérieurs comportaient au moins une lésion de haut grade (n = 2):

50 % étaient suivies par un gynécologue (n = 1)

50 % par un généraliste (n = 1)

0 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 0)

Chez les patientes aux antécédents de suivi inconnu (n = 13):

61,5 % étaient suivies par un gynécologue (n = 8)

38,5 % par un généraliste (n = 5)

0 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 0)

Pour la catégorie AGC (n = 14) :

Les prescripteurs des frottis catégorisant de type AGC toutes antécédents confondus étaient :

Gynécologue dans 78,6 % des cas (n = 11)

Généraliste dans 14,3 % des cas (n = 2)

Chirurgien dans 0 % des cas (n = 0)

Radiothérapeute dans 0 % des cas (n = 0)

Biologiste dans 0 % des cas (n = 0)

De spécialité indéterminée dans 7,1 % des cas (n = 1)

Chez les patientes aux frottis antérieurs normaux avant leur frottis catégorisant AGC (n = 9):

77,8 % étaient suivies par un gynécologue (n = 7)

11,1 % par un généraliste (n = 1)

0 % par un chirurgien (n = 0)

0 % par un radiothérapeute (n = 0)

0 % par un biologiste (n = 0)

11,1 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 1)

Aucune patiente de cette catégorie n'avait d'antécédent de frottis ASCUS, LSIL ou de haut grade.

Chez les patientes aux antécédents de suivi inconnu (n = 5):

80 % étaient suivies par un gynécologue (n = 4)

20 % par un généraliste (n = 1)

0 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 0).

Pour la catégorie ASCH (n = 33):

Les prescripteurs des frottis catégorisant de type ASCH toutes antécédents confondus étaient:

Gynécologue dans 84,8 % des cas (n = 28)

Généraliste dans 6,1% des cas (n = 2)

Chirurgien dans 0 % des cas (n = 0)

Radiothérapeute dans 0 % des cas (n = 0)

Biologiste dans 0 % des cas (n = 0)

De spécialité indéterminée dans 9,1 % des cas (n = 3)

Chez les patientes aux frottis antérieurs normaux avant leur frottis catégorisant ASCH (n=24) :

83,3 % étaient suivies par un gynécologue (n = 20)

4,2 % par un généraliste (n = 1)

0 % par un chirurgien (n = 0)

0 % par un radiothérapeute (n = 0)

0 % par un biologiste (n = 0)

12,5 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 3)

Chez les patientes dont les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (n = 4):

100 % étaient suivies par un gynécologue (n = 4)

0 % par un généraliste (n = 0)

0 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 0)

Aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL.

Chez les patientes dont les frottis antérieurs comportaient au moins une lésion de haut grade (n = 2):

50 % étaient suivies par un gynécologue (n = 1)

50 % par un généraliste (n = 1)

0 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 0)

Chez les patientes aux antécédents de suivi inconnu (n = 3):

100 % étaient suivies par un gynécologue (n = 3)

0 % par un généraliste (n = 0)

0 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 0)

Pour la catégorie HSIL (n = 17):

Les prescripteurs des frottis catégorisant de type HSIL toutes antécédents confondus étaient:

Gynécologue dans 58,8 % des cas (n = 10)

Généraliste dans 41,2 % des cas (n = 7)

Chirurgien dans 0 % des cas (n = 0)

Radiothérapeute dans 0 % des cas (n = 0)

Biologiste dans 0 % des cas (n = 0)

De spécialité indéterminée dans 0 % des cas (n = 0)

Chez les patientes aux frottis antérieurs normaux avant leur frottis catégorisant HSIL (n = 10):

70 % étaient suivies par un gynécologue (n = 7)

30 % par un généraliste (n = 3)

0 % par un chirurgien (n = 0)

0 % par un radiothérapeute (n = 0)

0 % par un biologiste (n = 0)

0 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 0)

Chez les patientes dont les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (n = 2):

100 % étaient suivies par un gynécologue (n = 2)

0 % par un généraliste (n = 0)

0 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 0)

Aucune patiente n'avait pour antécédent une lésion LSIL ni de haut grade.

Chez les patientes aux antécédents de suivi inconnu (n = 5):

20 % étaient suivies par un gynécologue (n = 1)

80 % par un généraliste (n = 4)

0 % par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n = 0)

	Antériorité normale	Antériorité ASCUS	Antériorité LSIL	Antériorité Haut grade	Antériorité inconnue	<b>Total</b>
	<b>n = 43</b>	<b>n = 6</b>	<b>n = 0</b>	<b>n = 2</b>	<b>n = 13</b>	<b>64</b>
<b><u>Laboratoires</u></b>						
GRC	30	6	0	0	0	<b>36</b>
Annemasse	13	0	0	1	13	<b>27</b>
Annecy	0	0	0	1	0	<b>1</b>
<b><u>Prescripteurs</u></b>						
Gynécologue	34	6	0	1	8	<b>49</b>
Généraliste	5	0	0	1	5	<b>11</b>
Indéterminée	4	0	0	0	0	<b>4</b>
Chirurgien	0	0	0	0	0	<b>0</b>
Biologiste	0	0	0	0	0	<b>0</b>
Radiothérapeute	0	0	0	0	0	<b>0</b>
<b><u>Age de découverte</u></b>						
Age moyen (en années)	69,8 (±4,2)	69,8 (±3,02)	0	65 (±1)	74,15 (±6,44)	70,55 (±5,21)
<b><u>Suivi antérieur</u></b>						
Durée de suivi (en mois)	44,56 (±24,6)	47 (±17,6)	0	12 (±9)	-	-
Nombre moyen de FCU antérieurs	2,2 (±1,79)	3,16 (±1,77)	0	2 (±1)	-	-
Intervalles moyens (en mois)	20,75 (±19,22)	19,6 (±19,3)	0	5 (±2)	-	-
Frottis année	0,75 (±1,69)	0,99 (±0,66)	0	2,86 (±2,86)	-	-
Seuil à 42 mois Suffisant / Insuffisant	38 / 5	-	-	-	-	-
Seuil à 66 mois Suffisant / Insuffisant	39 / 4	-	-	-	-	-
<b><u>Délai entre lésion et cancer</u></b>						
(en mois)	-	15,5 (±13,3)	0	12 (±9)	-	-

**Tableau 9** : Détails des résultats de la classe Haut grade

	Antériorité normale	Antériorité ASCUS	Antériorité LSIL	Antériorité Haut grade	Antériorité inconnue	<b>Total</b>
	<b>n = 9</b>	<b>n = 0</b>	<b>n = 0</b>	<b>n = 0</b>	<b>n = 5</b>	<b>14</b>
<b><u>Laboratoires</u></b>						
GRC	4	0	0	0	0	4
Annemasse	5	0	0	0	5	10
Annecy	0	0	0	0	0	<b>0</b>
<b><u>Prescripteurs</u></b>						
Gynécologue	7	0	0	0	4	<b>11</b>
Généraliste	1	0	0	0	1	<b>2</b>
Indéterminée	1	0	0	0	0	<b>1</b>
Chirurgien	0	0	0	0	0	<b>0</b>
Biologiste	0	0	0	0	0	<b>0</b>
Radiothérapeute	0	0	0	0	0	<b>0</b>
<b><u>Age de découverte</u></b>						
Age moyen (en années)	69,1 (±4,91)	0	0	0	74,4 (±5,78)	71 (±5,82)
<b><u>Suivi antérieur</u></b>						
Durée de suivi (en mois)	65,9 (±13,8)	0	0	0	-	-
Nombre moyen de FCU antérieurs	3,55 (±1,42)	0	0	0	-	-
Intervalles moyens (en mois)	24,7 (±20,7)	0	0	0	-	-
Frottis année	0,67 (±0,27)	0	0	0	-	-
Seuil à 42 mois Suffisant / Insuffisant	8 / 1	-	-	-	-	-
Seuil à 66 mois Suffisant / Insuffisant	8 / 1	-	-	-	-	-
<b><u>Délai entre lésion et cancer</u></b>						
(en mois)	-	0	0	0	-	-

**Tableau 10** : Détails des résultats de la classe AGC

	Antériorité normale	Antériorité ASCUS	Antériorité LSIL	Antériorité Haut grade	Antériorité inconnue	<b>Total</b>
	<b>n = 24</b>	<b>n = 4</b>	<b>n = 0</b>	<b>n = 2</b>	<b>n = 3</b>	<b>33</b>
<b><u>Laboratoires</u></b>						
GRC	20	4	0	0	0	24
Annemasse	4	0	0	1	3	8
Annecy	0	0	0	1	0	1
<b><u>Prescripteurs</u></b>						
Gynécologue	20	4	0	1	3	<b>28</b>
Généraliste	1	0	0	1	0	<b>2</b>
Indéterminée	3	0	0	0	0	<b>3</b>
Chirurgien	0	0	0	0	0	<b>0</b>
Biologiste	0	0	0	0	0	<b>0</b>
Radiothérapeute	0	0	0	0	0	<b>0</b>
<b><u>Age de découverte</u></b>						
Age moyen (en années)	70,12 (±3,98)	69,75 (±3,42)	0	65 (±1)	80,3 (±6,13)	70,7 (±5,21)
<b><u>Suivi antérieur</u></b>						
Durée de suivi (en mois)	53,04 (±23,66)	47 (±21,2)	0	12 (±9)	-	-
Nombre moyen de FCU antérieurs	2,58 (±1,93)	3 (±1,22)	0	2(±1)	-	-
Intervalles moyens (en mois)	23,5 (±16,3)	16,8 (±9,4)	0	5 (±2)	-	-
Frottis année	1,07 (±2,3)	1,07 (±0,69)	0	2,86 (±1,14)	-	-
Seuil à 42 mois Suffisant / Insuffisant	22 / 2	-	-	-	-	-
Seuil à 66 mois Suffisant / Insuffisant	23 / 1	-	-	-	-	-
<b><u>Délai entre lésion et cancer</u></b>						
(en mois)	-	7,25 (±3,11)	0	12 (±9)	-	-

**Tableau 11** : Détails des résultats de la classe ASCH

	Antériorité normale	Antériorité ASCUS	Antériorité LSIL	Antériorité Haut grade	Antériorité inconnue	Total
	<b>n = 10</b>	<b>n = 2</b>	<b>n = 0</b>	<b>n = 0</b>	<b>n = 5</b>	<b>17</b>
<b><u>Laboratoires</u></b>						
GRC	6	2	0	0	0	8
Annemasse	4	0	0	0	5	9
Annecy	0	0	0	0	0	0
<b><u>Prescripteurs</u></b>						
Gynécologue	7	2	0	0	1	10
Généraliste	3	0	0	0	4	7
Indéterminée	0	0	0	0	0	0
Chirurgien	0	0	0	0	0	0
Biologiste	0	0	0	0	0	0
Radiothérapeute	0	0	0	0	0	0
<b><u>Age de découverte</u></b>						
Age moyen (en années)	69,7 (±4,12)	70 (±2)	0	0	70,2 (±3,65)	69,9 (±3,8)
<b><u>Suivi antérieur</u></b>						
Durée de suivi (en mois)	68 (±26,14)	47 (±5)	0	0	-	-
Nombre moyen de FCU antérieurs	2,4 (±1,5)	3,5 (±2,5)	0	0	-	-
Intervalles moyens (en mois)	36,5 (±22,03)	25,3 (±16,6)	0	0	-	-
Frottis année	0,45 (±0,23)	0,83 (±0,55)	0	0	-	-
Seuil à 42 mois Suffisant / Insuffisant	8 / 2	-	-	-	-	-
Seuil à 66 mois Suffisant / Insuffisant	8 / 2	-	-	-	-	-
<b><u>Délai entre lésion et cancer</u></b>						
(en mois)	-	32 (±10)	0	0	-	-

**Tableau 12** : Détails des résultats de la classe HSIL

#### 4. Bas grade

Sur la période du 01/01/2004 au 31/12/2008 inclus, 81 patientes ont eu une lésion LSIL sur leur premier frottis pathologique réalisé après leurs 65 ans. Ceci correspondait à 0,15% des patientes incluses dans notre étude, tous laboratoires confondus, et à 10,49% des patientes avec un frottis catégorisant pathologique.

#### Laboratoire

Parmi ces patientes catégorisées LSIL, on en comptait 60,5% venant du GRC (n=49, soit 0,13% des patientes du GRC), 14,8% du laboratoire d'Annemasse (n=12, soit 0,23% des patientes du laboratoire d'Annemasse), et 24,7% du laboratoire d'Annecy (n=12, soit 0,17% des patientes du laboratoire d'Annecy).

#### Age de découverte

L'âge moyen de découverte du frottis catégorisant LSIL était de 69,23 ans (écart type : 4,18) et la médiane correspondante était de 68 ans.

Il différait peu suivant l'antériorité de suivi :

Pour les patientes ayant eu des antériorités de frottis ASCUS, l'âge moyen de découverte était de 69,5 ans (écart type : 2,59), la médiane correspondante était de 66 ans.

Pour les patientes ayant eu des antériorités de frottis normaux, l'âge moyen de découverte était de 69,04 ans (écart type : 4,05), la médiane correspondante était de 68 ans.

Pour les patientes dont les antériorités étaient inconnues, l'âge moyen de découverte était de 71,5 ans (écart type : 1,5), la médiane correspondante était de 71,5 ans.

Pour les patientes ayant eu des antériorités de LSIL, l'âge moyen de découverte était de 70,8 ans (écart type : 6,49), la médiane correspondante était de 69 ans.

L'âge moyen de découverte suivant le laboratoire était de 69 ans pour les patientes suivies au GRC (écart type : 4,19) avec une médiane de 68 ans, de 69,75 ans pour les patientes suivies au laboratoire d'Annemasse (écart type : 4,47) avec une médiane de 69 ans, et de 69,5 ans pour les patientes suivies au laboratoire d'Annecy (écart type : 3,90) avec une médiane de 69 ans.

## Suivi antérieur

Parmi les 81 patientes avec un frottis catégorisant LSIL, tous laboratoires confondus, nous avons comptabilisé 2,47% dont le suivi antérieur était inconnu (n=2, soit 0,003% des patientes de notre étude), **86,42%** dont les frottis antérieurs étaient normaux (n=70, soit 0,13% des patientes de notre étude), 4,94% qui ont eu parmi leurs frottis antérieurs au moins un ASCUS non contrôlé comme normal ultérieurement (n=4, soit 0,007% des patientes de notre étude), 6,17% avec déjà une antériorité de frottis LSIL (n=5, soit 0,009% des patientes de notre étude), et aucune avec un frottis de haut grade parmi leurs frottis antérieurs.

Parmi les 70 patientes catégorisées LSIL avec des frottis antérieurs normaux, on comptait 64,28% venant du GRC (n=45, soit 0,12% des patientes du GRC), 11,42% du laboratoire d'Annemasse (n=8, soit 0,15% des patientes du laboratoire d'Annemasse) et 25,28% du laboratoire d'Annecy (n=17, soit 0,14% des patientes du laboratoire d'Annecy).

La durée moyenne de suivi antérieur était de :

67,6 mois si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 22,23), la médiane correspondante était de 68,5 mois.

74,75 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 18,71), la médiane correspondante était de 75 mois.

54,6 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un LSIL (écart type : 43,71), la médiane correspondante était de 59 mois.

Le nombre moyen de frottis avant le frottis LSIL à plus de 65 ans était de :

3,41 si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 2,03), la médiane correspondante est de 3 frottis antérieurs.

5,75 si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 4,26), la médiane correspondante est de 4 frottis antérieurs.

3,8 si les frottis antérieurs comportaient au moins un LSIL (écart type : 2,63), la médiane correspondante est de 4 frottis antérieurs.

La moyenne des intervalles entre les frottis étaient de :

26,18 mois si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 18,75), la médiane correspondante était de 19,75 mois.

17,52 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 6,51), la médiane correspondante était de 18,75 mois.

14,11 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un LSIL (écart type : 6,47), la médiane correspondante était de 11,12 mois.

Le nombre de frottis année était de :

0,64 FA si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 0,36) et la médiane correspondante était de 0,60 FA.

0,83 FA si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 0,43) et la médiane correspondante était de 0,65 FA.

1,36 FA si les frottis antérieurs comportaient au moins un LSIL (écart type : 0,71) et la médiane correspondante était de 1,07.

Parmi les 70 patientes catégorisées LSIL avec des frottis antérieurs normaux :

- Si les seuils définissant un suivi suffisant étaient de 42 mois pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0,28 FA : 88,57% avaient un suivi suffisant (n=62) et 11,43% avaient un suivi insuffisant (n=8).

- Si les seuils définissant un suivi suffisant étaient de 66 mois pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0,18 FA : 95,71% avaient un suivi suffisant (n=67) et 4,29% avaient un suivi insuffisant (n=3).

### **Délai entre les lésions**

Le délai entre la première lésion antérieure de type ASCUS et la lésion LSIL du frottis catégorisant après 65 ans était en moyenne de 42,25 mois (écart type : 27,53), la médiane correspondante était de 36,5 mois.

Le délai entre la première lésion antérieure de type LSIL et la lésion LSIL du frottis catégorisant après 65 ans était en moyenne de 29,4 mois (écart type : 32,20) et la médiane correspondante était de 9 mois.

### **Prescripteurs**

Les prescripteurs des frottis catégorisant LSIL toutes antériorités confondues étaient :

Gynécologue dans 60,5% des cas (n=49)

Généraliste dans 16,05% des cas (n=13)

Chirurgien dans 0% des cas (n=0)

Radiothérapeute dans 0% des cas (n=0)

Biologiste dans 1,23% des cas (n=1)

De spécialité indéterminée dans 22,22% des cas (n=18)

Chez les patientes aux frottis antérieurs normaux avant leur frottis catégorisant LSIL :

58,57% étaient suivies par un gynécologue (n=41)

15,72% par un généraliste (n=11)

0% par un chirurgien (n=0)

0% par un radiothérapeute (n=0)

1,42% par un biologiste (n=1)

24,29% par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n=17)

Chez les patientes dont les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement :

75% étaient suivies par un gynécologue (n=3)

25% par un généraliste (n=1)

0% par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n=0)

Chez les patientes dont les frottis antérieurs comportaient au moins un LSIL :

60% étaient suivies par un gynécologue (n=3)

20% par un généraliste (n=1)

20% par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n=1)

Chez les patientes aux antécédents de suivi inconnu :

0% étaient suivies par un gynécologue (n=0)

0% par un généraliste (n=0)

100% par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n=2)

	Antériorité normale	Antériorité ASCUS	Antériorité LSIL	Antériorité Haut grade	Antériorité inconnue	<b>Total</b>
	<b>n = 70</b>	<b>n = 4</b>	<b>n = 5</b>	<b>n = 0</b>	<b>n = 2</b>	<b>81</b>
<b><u>Laboratoires</u></b>						
GRC	45	2	2	-	0	<b>49</b>
Annemasse	8	0	2	-	2	<b>12</b>
Annecy	17	2	1	-	0	<b>20</b>
<b><u>Prescripteurs</u></b>						
Gynécologue	41	3	3	-	0	<b>49</b>
Généraliste	11	1	1	-	0	<b>13</b>
Indéterminée	17	0	1	-	2	<b>18</b>
Chirurgien	0	0	0	-	0	<b>0</b>
Biologiste	1	0	0	-	0	<b>1</b>
Radiothérapeute	0	0	0	-	0	<b>0</b>
<b><u>Age de découverte</u></b>						
Age moyen (en années)	69,04 (±4,05)	69,5 (±4,18)	70,8 (±6,49)	-	71,5 (±1,5)	<b>69,23</b> (±4,18)
<b><u>Suivi antérieur</u></b>						
Durée de suivi (en mois)	67,6 (±22,23)	74,75 (±18,71)	54,6 (±43,71)	-	-	-
Nombre moyen de FCU antérieurs	3,41 (±2,03)	5,75 (±4,26)	3,8 (±2,63)	-	-	-
Intervalles moyens (en mois)	26,18 (±18,75)	17,52 (±6,51)	14,11 (±6,47)	-	-	-
Frottis année	0,64 (±0,36)	0,83 (±0,43)	1,36 (±0,71)	-	-	-
Seuil à 42 mois Suffisant / Insuffisant	62/8	-	-	-	-	-
Seuil à 66 mois Suffisant / Insuffisant	67/3	-	-	-	-	-

**Tableau 13** : Détails des résultats de la classe LSIL

## 5. ASCUS

Sur la période du 01/01/2004 au 31/12/2008 inclus, 435 patientes ont eu une lésion ASCUS sur leur premier frottis pathologique réalisé après leurs 65 ans. Ceci correspondait à 0,81% des patientes incluses dans notre étude, tous laboratoires confondus, et à 56,13% des patientes avec un frottis catégorisant pathologique.

### **Laboratoire**

Parmi ces patientes catégorisées ASCUS, on en comptait 85,29% venant du GRC (n=371, soit 1,04% des patientes du GRC), 5,29% du laboratoire d'Annemasse (n=23, soit 0,1% des patientes du laboratoire d'Annemasse), et 9,42% du laboratoire d'Annecy (n=41, soit 0,35% des patientes du laboratoire d'Annecy).

### **Age de découverte**

L'âge moyen de découverte du frottis catégorisant ASCUS 71,28 ans (écart type : 2,58) et la médiane correspondante était de 69 ans.

Il différait suivant l'antériorité de suivi :

Pour les patientes ayant eu des antériorités de frottis ASCUS, l'âge moyen de découverte était de 68,77 ans (écart type : 3,69), la médiane correspondante était de 67,5 ans.

Pour les patientes ayant eu des antériorités de frottis normaux, l'âge moyen de découverte était de 70,25 ans (écart type : 4,21), la médiane correspondante était de 69 ans.

Pour les patientes dont les antériorités étaient inconnues, l'âge moyen de découverte était de 74,83 ans (écart type : 6,9), la médiane correspondante était de 73,5 ans.

Aucune patiente ne présentait d'antériorité de type LSIL ou Haut grade.

L'âge moyen de découverte suivant le laboratoire était de 70,24 ans pour les patientes suivies au GRC (écart type : 4,24) avec une médiane de 69 ans, de 70,33 ans pour les patientes suivies au laboratoire d'Annemasse (écart type : 4,37) avec une médiane de 69 ans, et de 69,9 ans pour les patientes suivies au laboratoire d'Annecy (écart type : 3,89) avec une médiane de 69 ans.

## Suivi antérieur

Parmi les 81 patientes avec un frottis catégorisant ASCUS, tous laboratoires confondus, nous avons comptabilisé 2,76 % dont le suivi antérieur était inconnu (n= 12, soit 0,022 % des patientes de notre étude), 93,10 % dont les frottis antérieurs étaient normaux (n= 405, soit 0,755 % des patientes de notre étude), 4,14 % qui ont déjà eu parmi leurs frottis antérieurs au moins un ASCUS non contrôlé comme normal ultérieurement (n= 18, soit 0,033 % des patientes de notre étude), et aucune avec un frottis LSIL ou de haut grade parmi leurs frottis antérieurs.

Parmi les 435 patientes catégorisées ASCUS avec des frottis antérieurs normaux, on comptait 85,29 % venant du GRC (n= 371, soit 1,01 % des patientes du GRC), 5,29 % du laboratoire d'Annemasse (n= 23, soit 0,44% des patientes du laboratoire d'Annemasse) et 9,42 % du laboratoire d'Annecy (n= 41, soit 0,34 % des patientes du laboratoire d'Annecy).

La durée moyenne de suivi antérieur était de :

68,05 mois si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 22,86), la médiane correspondante était de 67 mois.

60,33 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 23,48), la médiane correspondante était de 60,5 mois.

Le nombre moyen de frottis avant le frottis LSIL à plus de 65 ans était de :

3,39 si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 1,85), la médiane correspondante est de 4 frottis antérieurs.

4,72 si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 2,08), la médiane correspondante est de 3 frottis antérieurs.

La moyenne des intervalles entre les frottis étaient de :

25,23 mois si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 15,49), la médiane correspondante était de 21 mois.

14,12 mois si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 3,39), la médiane correspondante était de 14,5 mois.

Le nombre de frottis année était de :

0,61 FA si les frottis antérieurs étaient normaux (écart type : 0,28) et la médiane correspondante était de 0,57 FA.

1,05 FA si les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement (écart type : 0,05) et la médiane correspondante était de 0,93 FA.

Parmi les 405 patientes catégorisées ASCUS avec des frottis antérieurs normaux :

- Si les seuils définissant un suivi suffisant étaient de 42 mois pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0,28 FA : 88,15 % avaient un suivi suffisant (n= 357) et 11,85 % avaient un suivi insuffisant (n= 47).

- Si les seuils définissant un suivi suffisant étaient de 66 mois pour l'intervalle moyen entre les frottis et de 0,18 FA : 95,56 % avaient un suivi suffisant (n= 387) et 4,44 % avaient un suivi insuffisant (n= 17).

### **Délai entre les lésions**

Le délai entre la première lésion antérieure de type ASCUS et la lésion ASCUS du frottis catégorisant après 65 ans était en moyenne de 32,21 mois (écart type : 24,37), la médiane correspondante était de 32,21 mois.

### **Prescripteurs**

Les prescripteurs des frottis catégorisant ASCUS toutes antériorités confondues étaient :

Gynécologue dans 84,9% des cas (n= 371)

Généraliste dans 5,26% des cas (n= 23)

Chirurgien dans 0,23% des cas (n= 1)

Radiothérapeute dans 0,23% des cas (n= 1)

Biologiste dans 0% des cas (n= 0)

De spécialité indéterminée dans 9,38% des cas (n= 41)

Chez les patientes aux frottis antérieurs normaux avant leur frottis catégorisant ASCUS :

69,87% étaient suivies par un gynécologue (n= 283)

8,15% par un généraliste (n= 33)

0,25% par un chirurgien (n= 1)

0,25% par un radiothérapeute (n= 1)

0% par un biologiste (n= 0)

21,48% par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n= 87)

Chez les patientes dont les frottis antérieurs comportaient au moins un ASCUS non contrôlé normal ultérieurement :

55,55% étaient suivies par un gynécologue (n= 10)

16,67% par un généraliste (n= 3)

27,78% par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n= 5)

Chez les patientes aux antécédents de suivi inconnu :

33,33% étaient suivies par un gynécologue (n= 4)

25% par un généraliste (n= 3)

41,67% par un médecin dont la spécialité n'a pu être déterminée (n= 5)

	Antériorité normale	Antériorité ASCUS	Antériorité LSIL	Antériorité Haut grade	Antériorité inconnue	Total
	<b>n = 405</b>	<b>n = 18</b>	<b>n = 0</b>	<b>n = 0</b>	<b>n = 12</b>	<b>435</b>
<b><u>Laboratoires</u></b>						
GRC	352	13	0	0	6	<b>371</b>
Annemasse	16	1	0	0	6	<b>23</b>
Annecy	37	4	0	0	0	<b>41</b>
<b><u>Prescripteurs</u></b>						
Gynécologue	283	10	0	0	4	<b>371</b>
Généraliste	33	3	0	0	3	<b>23</b>
Indéterminée	87	5	0	0	5	<b>41</b>
Chirurgien	1	0	0	0	0	<b>1</b>
Biologiste	0	0	0	0	0	<b>0</b>
Radiothérapeute	1	0	0	0	0	<b>1</b>
<b><u>Age de découverte</u></b>						
Age moyen (en années)	70,25 (±4,21)	68,77 (±3,69)	0	0	74,83 (±6,9)	71,28 (±2,58)
<b><u>Suivi antérieur</u></b>						
Durée de suivi (en mois)	68,05 (±22,86)	60,33 (±23,48)	0	0	-	-
Nombre moyen de FCU antérieurs	3,39 (±1,85)	4,72 (±2,08)	0	0	-	-
Intervalles moyens (en mois)	25,23 (±15,49)	14,12 (±3,39)	0	0	-	-
Frottis année	0,614 (±0,28)	1,05 (±0,55)	0	0	-	-
Seuil à 42 mois Suffisant / Insuffisant	357 / 47	-	-	-	-	-
Seuil à 66 mois Suffisant / Insuffisant	387 / 17	-	-	-	-	-

**Tableau 14** : Détails des résultats de la classe ASCUS

## B. Analyse descriptive de la population à antécédents normale (« dépistée »)

### 1. Taux de couverture de femmes dépistées

Le taux de couverture permet de mesurer le taux de dépistage individuel du cancer du col de l'utérus sur l'ensemble de la population drainée par les laboratoires de cytologie.

$$\text{Taux de couverture (en \%)} = \frac{\text{Nb patientes dépistées entre 2004 et 2008 inclus}}{\text{Population cible (données INSEE 2006)}} * 100$$

Le taux de couverture sur 5 ans était donc la proportion de femmes, de 65 ans et plus, ayant eu un frottis catégorisant normal ou pathologique, dans les laboratoires sélectionnés, entre 2004 et 2008 inclus, parmi la population des femmes qui habitaient sur les territoires couverts par les laboratoires. Ces patientes devaient avoir des frottis antérieurs normaux.

Pour les deux laboratoires de Haute-Savoie :

AGE (en années)	65-69	70-74	75-79	80-100	65-100
EFFECTIF DE PATIENTES CATEGORISEES	9757	5694	2640	1135	16918
EFFECTIF DE FEMMES (INSEE 2006)	14771	14209	12399	17924	59303
TAUX DE COUVERTURE DU DEPISTAGE (en %)	66,05	40,07	21,29	6,33	28,52

**Tableau 15** : Taux de couverture du dépistage individuel chez les femmes de plus de 65 ans en Haute-Savoie en fonction de l'âge.

Taux global de couverture du dépistage :

Pour notre étude s'intéressant aux femmes de 65 à 100 ans inclus, entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008 inclus, le taux global de couverture du dépistage était de 28,52% pour la population drainée par les laboratoires de Haute-Savoie.

Entre le 01/01/2004 et 31/12/2008 inclus, l'effectif de femmes ayant eu au moins un FCU dans le cadre du dépistage était de 16 918 femmes.

L'estimation de la population de femmes âgées de plus de 65 ans a été déterminée grâce aux données du recensement de l'année 2006, fournies par l'INSEE. Ces données étaient le reflet de la population entre 2004 et 2008, ce qui correspondait à la période de notre étude.

Ce chiffre a été estimé à 59 303 femmes.

Résultats du taux de couverture en Haute-Savoie en fonction des tranches d'âge :

- Entre 65 et 69 ans inclus : 66,06% (n=9 757 sur une population cible de 14 771 femmes).
- Entre 70 et 74 ans inclus : 40,07% (n=5 694 sur une population cible de 14 209 femmes).
- Entre 75 et 79 ans inclus : 21,29% (n=2 640 sur une population cible de 12 399 femmes).
- Entre 80 et 100 ans inclus : 6,33% (n=1 135 sur une population cible de 17 924 femmes).

Le taux de couverture diminuait avec l'âge, en notant une chute importante dans les tranches d'âge supérieur à 75 ans.

Pour le laboratoire GRC de Limonest :

L'estimation du taux de couverture n'a pu être déterminée, car ce laboratoire n'est pas le seul du département du Rhône pour l'analyse des FCU. Il manquait donc des données pour cette zone géographique.

## **2. Description des femmes à antériorité normale et suffisamment suivies**

Parmi les femmes dépistées et suffisamment bien suivies (avec un intervalle moyen entre les frottis inférieur ou égale à 42 mois et un nombre de FA supérieur ou égale à 0,28):

- 56 femmes présentaient une lésion évocatrice d'un cancer, correspondant à 10,92% de la population pathologique, d'âge médian de 72,5 ans, et suivies à 62,50% par des gynécologues, à 8,93% par des généralistes, à 28,57% par des médecins de spécialité indéterminée.
- 38 femmes avaient une lésion de haut grade, correspondant à 7,41% de la population pathologique, d'âge médian de 68 ans, et suivies à 81,58% par des gynécologues, à 7,90% par des généralistes, à 10,52% par des médecins de spécialité indéterminée.
- 62 femmes ont eu une lésion de bas grade, correspondant à 12,08% de la population pathologique, d'âge médian de 68 ans, et suivies à 59,68% par des gynécologues, à 14,52% par des généralistes, à 24,19% par des médecins de spécialité indéterminée, à 1,61% par des médecins biologistes.
- 357 femmes a développé une lésion ASCUS, correspondant à 69,59% de la population pathologique, d'âge médian de 69 ans, et suivies à 80,50% par des gynécologues, à 6,96% par des médecins généralistes, à 12,26% par des médecins de spécialité indéterminée, à 0,28% par un cancérologue.

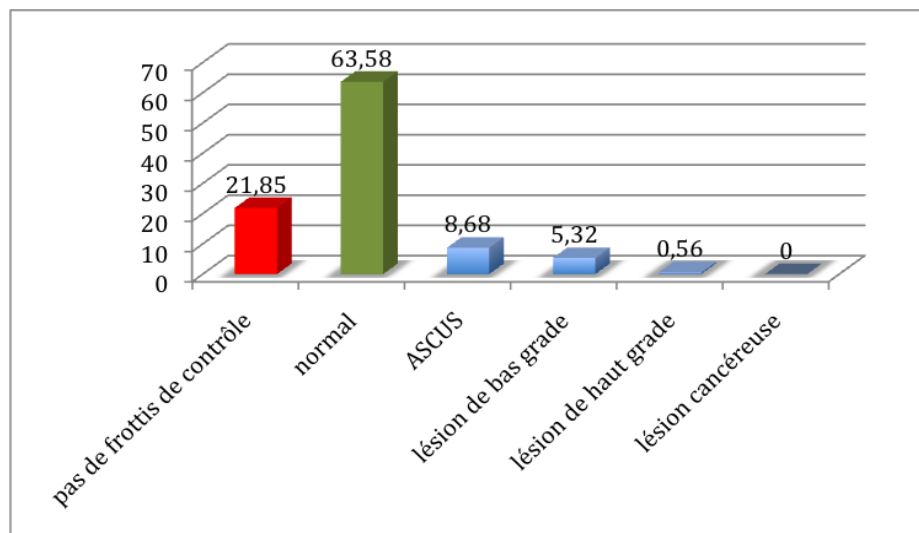
### 3. Description du suivi ultérieur des femmes catégorisées ASCUS avec antécédents normale et suffisamment bien suivies

Étant donnée la fréquence des patientes catégorisées ASCUS parmi la population pathologique, nous nous sommes intéressés à leur suivi ultérieur.

Pour cela, nous avons étudié les **357** femmes à antécédents de suivi normal et suffisant présentant un frottis catégorisant ASCUS et récupéré les résultats des frottis réalisés ultérieurement entre le 01/01/2004 au 31/12/2008.

#### Au frottis de contrôle 6 mois après le frottis catégorisant ASCUS :

- 78 patientes n'avaient pas eu de frottis de contrôle à 6 mois, soit 21,85%
- 227 avaient un frottis de contrôle normal, soit 63,58%
- 31 avaient une lésion ASCUS, soit 8,68%
- 19 avaient une lésion de bas grade, soit 5,32%
- 2 patientes avaient une lésion de haut grade, soit 0,56%
- 0 patiente avec une lésion cytologique de type cancer, soit 0%.

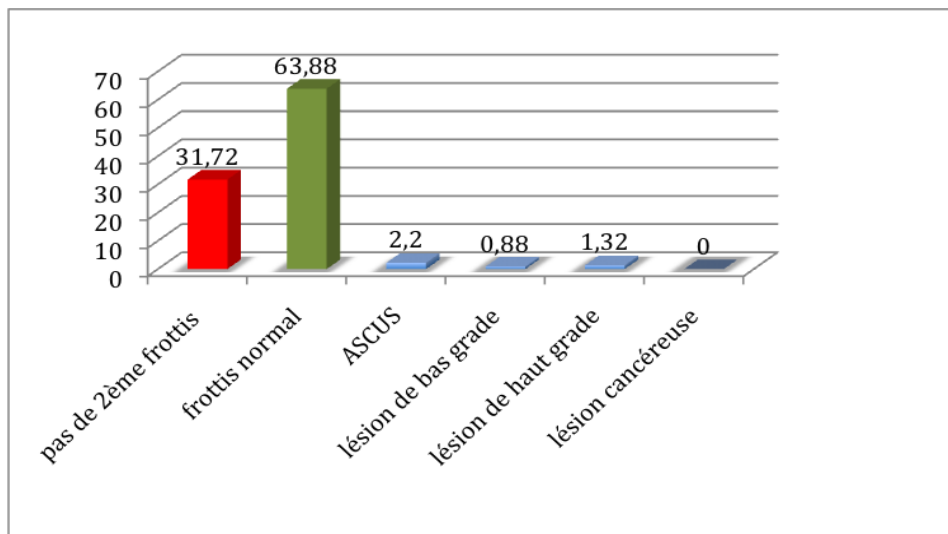


**Graphique 1 :** répartition des premiers frottis de contrôle à 6 mois chez les patientes dépistées ASCUS après 65 ans, entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008, en pourcentage (n=357)

Pour les **227 patientes avec un frottis de contrôle normal à 6 mois**, nous avons étudié le 2<sup>ème</sup> frottis de contrôle réalisé à 12 mois du 1<sup>er</sup> contrôle :

- 72 patientes n'avaient pas eu ce 2<sup>ème</sup> frottis de contrôle, soit 31,72% des patientes ayant eu un premier frottis de contrôle normal

- 145 patientes avaient un frottis normal, soit 63,88% des patientes ayant eu un premier frottis de contrôle normal
- 5 patientes avaient une lésion ASCUS, soit 2,20% des patientes ayant eu un premier frottis de contrôle normal
- 2 patientes avaient une lésion de bas grade, soit 0,88% des patientes ayant eu un premier frottis de contrôle normal
- 3 patientes avaient une lésion de haut grade, soit 1,32% des patientes ayant eu un premier frottis de contrôle normal
- 0 patiente avait une lésion de type cancer, soit 0%



**Graphique 2:** répartition des frottis de contrôle à 12 mois d'un frottis de contrôle normal chez les patientes dépistées ASCUS après 65 ans, entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008, en pourcentage (n=227)

Nous avons donc obtenu **207 patientes antérieurement bien suivies et dépistées ASCUS dont le suivi ultérieur a été strictement celui préconisé par les recommandations, soit 57,98%**. Parmi ces patientes, 145 ont eu des frottis qui se sont normalisés, soit **70,05%**, et 62 ont eu des frottis pathologiques soit **29,95%**.

Par ailleurs parmi les 357 patientes dépistées ASCUS, 78 n'ont pas eu le frottis de contrôle à 6 mois et 72 n'ont pas eu le 2<sup>ème</sup> frottis de contrôle 12 mois après le 1<sup>er</sup> contrôle, soit 42,02% (n=150) des patientes dépistées ASCUS après leur 65 ans. Il n'a été possible de définir leur devenir (prise en charge chirurgicale, suivi insuffisant, perdues de vue...).

Nous avons donc déterminé que le devenir des patientes ASCUS à antécédents normale variait de 40,62 à 82,64% (n=145 à 295) pour avoir deux frottis ultérieurs normaux, tandis que 17,36 à 59,38% (n=62 à 212) auraient au moins un frottis pathologique.

#### **4. Taux de femmes pathologiques parmi la sous population dépistée et suivie selon le rythme d'un frottis tous les 2 à 3 ans**

Pour répondre à notre objectif primaire, nous avons étudié les patientes dépistées et antérieurement bien suivies (selon le rythme d'un frottis tous les 2 à 3 ans avec une tolérance de 6 mois, soit un intervalle strict de 18 à 42 mois).

Nous avons obtenu un sous-groupe de 5 696 femmes, pour lequel il existait un taux de femmes présentant un frottis catégorisant pathologique de 20,2‰ (n=115).

Nous avons ensuite déterminé un taux pour chaque lésion cytologique :

-1,4‰ femmes (n=8, et 6,96% de la population pathologique) présentaient une lésion évocatrice d'un cancer.

-1,57‰ femmes (n=9, et 7,83% de la population pathologique) présentaient une lésion de haut grade.

-2,28‰ femmes (n=13, et 11,3% de la population pathologique) présentaient une lésion de bas grade.

-14,9‰ femmes (n=85, et 73,91% de la population pathologique) présentaient une lésion ASCUS. Nous avons pondéré ce dernier résultat, sachant qu'une majorité de patientes aux frottis ASCUS se normalisait, et qu'on a estimé que 17,36 à 59,38% restaient pathologiques après deux frottis de contrôle à 12 mois d'intervalle. Ainsi, le taux corrigé de ce sous-groupe ASCUS était de 2,6 à 8,9‰ (n=15 à 51).

Nous avons donc estimé que le taux corrigé de femmes présentant un frottis catégorisant pathologique était de **7,9 à 14,2‰** (n=45 à 81), malgré un suivi antérieur normal et régulier.

### **C. Analyse statistique**

Dans cette dernière partie de notre analyse, nous avons pu inclure 19 329 patientes parmi les 53 644 patientes de notre étude. 34 315 patientes n'ont pas pu être intégrées à l'analyse de survie par manque de données concernant leur suivi antérieur. Parmi les patientes incluses dans cette analyse:

- 18 827 patientes n'avaient que des frottis normaux tout au long de leur suivi

- 357 patientes avaient pour 1<sup>ère</sup> lésion pathologique après leurs 65 ans un ASCUS
- 60 patientes avaient pour 1<sup>ère</sup> lésion pathologique après leurs 65 ans une lésion de bas grade
- 35 patientes avaient pour 1<sup>ère</sup> lésion pathologique après leurs 65 ans une lésion de haut grade
- 50 patientes avaient pour 1<sup>ère</sup> lésion pathologique après leurs 65 ans un cancer.

### 1. Toutes lésions confondues

Nous avons d'abord pris en compte tous les types de lésions catégorisantes c'est-à-dire :

- Normale
- ASCUS
- Dysplasie de bas grade : LSIL
- Dysplasie de haut grade : ASCH, HSIL et AGC
- Cancer

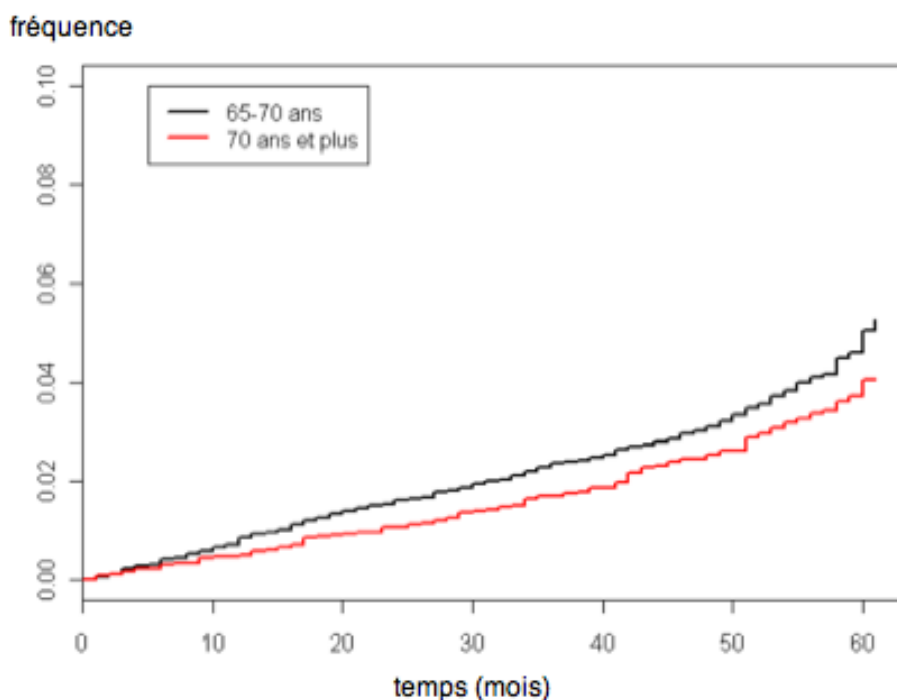
Les analyses ont donc porté sur n = 19 329 patientes.

#### 1) L'âge au moment du diagnostic de la lésion

L'analyse a montré que la fréquence de détection des lésions (toutes lésions confondues) était significativement plus élevée entre 65 et 70 ans qu'après 70 ans ( $p=0,00494 < 0,05$ ).

Paramètre : Age	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
65-70 ans	10859	319/288	p= 0,00494
70 ans et plus	8470	189/220	

**Tableau 16:** données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des lésions (quelle qu'elles soient) en fonction de l'âge. Chi 2 = 0,6 avec 2 degrés de liberté



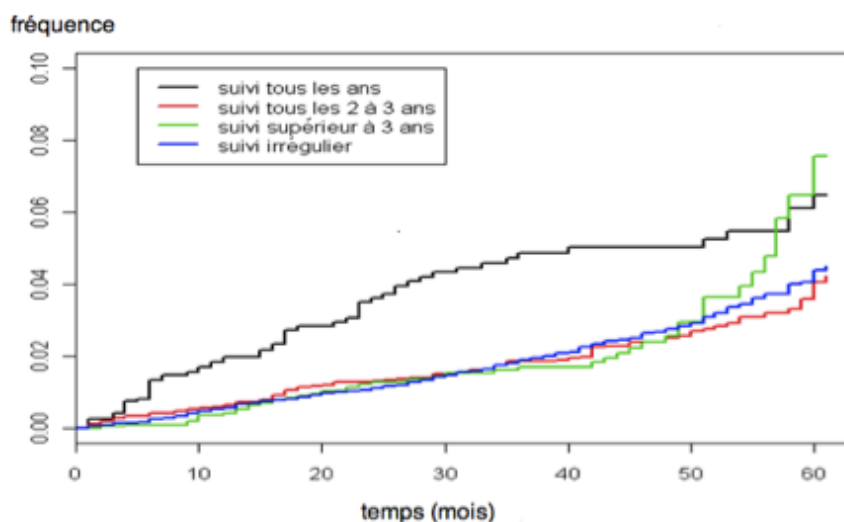
**Graphique 3 :** fréquence de détection des lésions (quelle qu'elles soient) en fonction de l'âge

## 2) La régularité du suivi

L'analyse a montré qu'avec un  $p = 7,17 \cdot 10^{-6}$  ( $<0,05$ ) au moins 1 des suivis était significativement différent des autres. Le graphique ci-dessous montre qu'il s'agit du suivi annuel : les courbes des autres suivis se chevauchent, ce qui n'est pas interprétable en terme d'analyse de survie.

Paramètre : suivi	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
Suivi toutes les ans	1652	62/33,5	$p = 7,17 \cdot 10^{-6}$
Suivi tous les 2 à 3 ans	5696	116/130	
Suivi supérieur à trois ans	2028	45/43,6	
Suivi irrégulier	9953	285/300,9	

**Tableau 17:** données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des lésions (quelle qu'elles soient) en fonction du suivi. Chi 2 = 26,6 avec 3 degrés de liberté



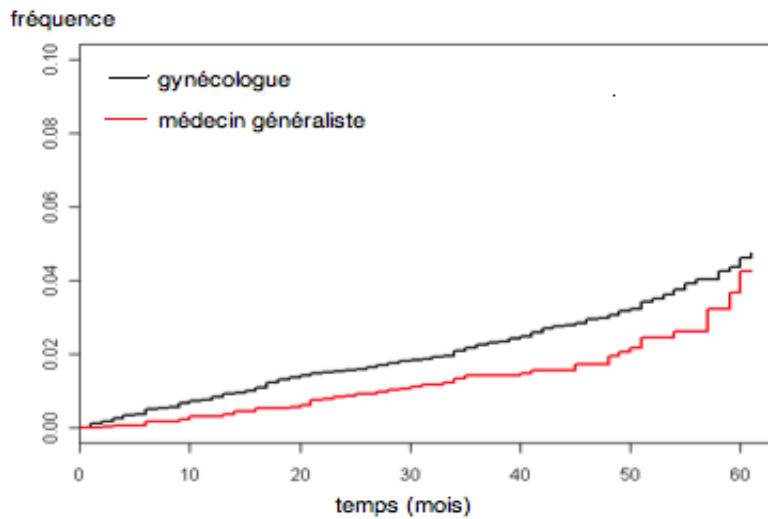
**Graphique 4 :** fréquence de détection des lésions (quelle qu'elles soient) en fonction du suivi

### 3) La spécialité du prescripteur

L'analyse a porté sur 13 942 des 19 184 patientes étant donné que pour 5 242 d'entre elles le prescripteur était de spécialité « indéterminé » ou « autres ». Elle a montré que la fréquence de détection des lésions était significativement différente suivant la spécialité du prescripteur ( $p = 0,00632 < 0,05$ ).

Paramètre : spécialité du prescripteur	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
Gynécologue	10802	327/306,7	p= 0,00632
Généraliste	3140	48/68,3	

**Tableau 18:** données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des lésions (quelle qu'elles soient) en fonction du prescripteur. Chi 2 = 7,5 avec 1 degré de liberté



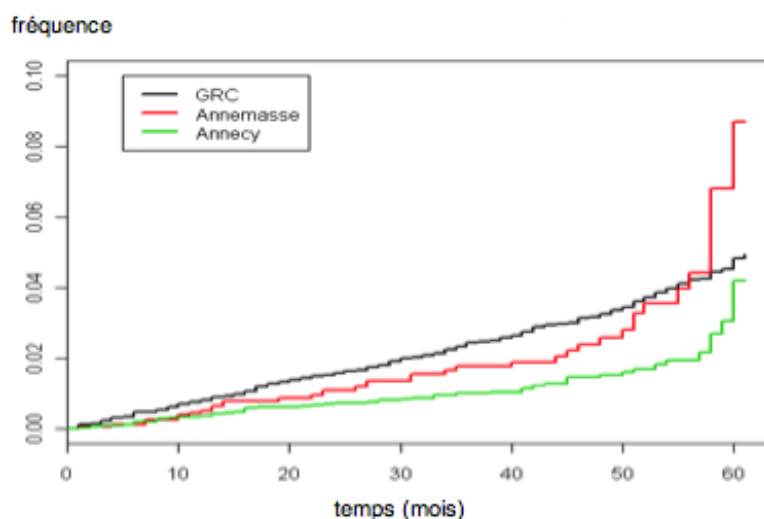
**Graphique 5 :** fréquence de détection des lésions (quelle qu'elles soient) en fonction du prescripteur

#### 4) Le laboratoire

L'analyse a montré qu'il y avait une différence significative de fréquence de survenue de lésion entre les différents laboratoires ( $p = 1,17 \cdot 10^{-5} < 0,05$ ). Cette différence apparaît sur le graphique ci-dessous du fait que les courbes soient parallèles et que l'intervalle entre 2 courbes soient constants.

Paramètre : Laboratoire	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
GRC	13512	416/375,7	$p = 1,17 \cdot 10^{-5}$
Annemasse	1627	38/36,7	
Annecy	4190	54/95,6	

**Tableau 19 :** données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des lésions (quelle qu'elles soient) en fonction du laboratoire. Chi 2 = 22,7 avec 2 degrés de liberté



**Graphique 6 :** fréquence de détection des lésions (quelle qu'elles soient) en fonction du laboratoire

### 5) Analyse multivariée

Les tests statistiques de notre analyse multivariée ont permis d'identifier 2 conclusions statistiquement significatives :

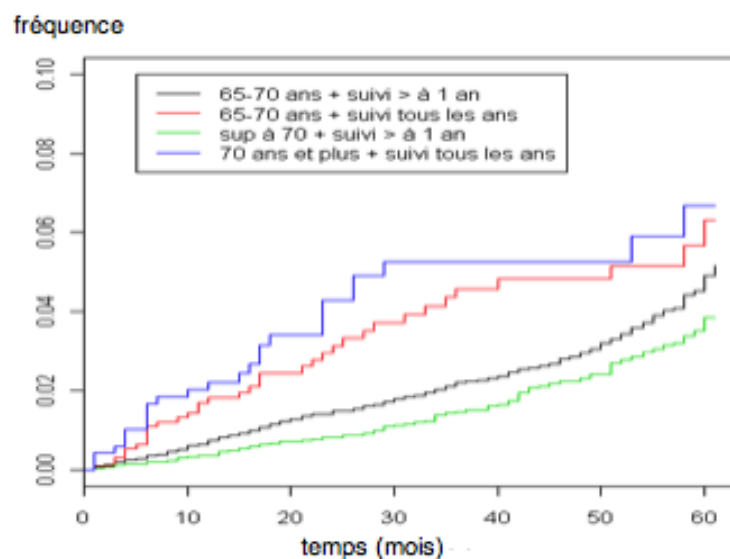
- A suivi égal, les femmes de plus de 70 ans ont un risque plus faible d'avoir une lésion au frottis par rapport aux femmes de 65 à 70 ans : ce risque relatif est en effet de 0,782 avec un intervalle de confiance à [0,6531 ; 0,9362].
- A classe d'âge égale, les patientes du groupe « suivi tous les ans » ont un risque plus élevé d'avoir une lésion au frottis par rapport à celles dont le suivi est autre : ce risque relatif est en effet de 1,946 avec un intervalle de confiance à [1,4909 ; 2,5389]

	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95%
A suivi égal	0,782	0,6531 – 0,9362
A âge égal	1,946	1,4909 – 2,5386

**Tableau 20:** risque relatif de développer une lésion (quelle qu'elle soit), à lésion et âge égal

#### **Tests statistiques :**

- Likelihood ratio test = 28,36 avec 2 degrés de liberté,  $p = 6,952 \cdot 10^{-7}$
- Wald test = 32,08 avec 2 degrés de liberté,  $p = 1,080 \cdot 10^{-7}$
- Score (logrank) test = 33 avec 2 degrés de liberté,  $p = 6,501 \cdot 10^{-8}$



**Graphique 7 :** fréquence des lésions en fonction de l'âge et du type de suivi. Modèle de Cox.

## 2. Cancer

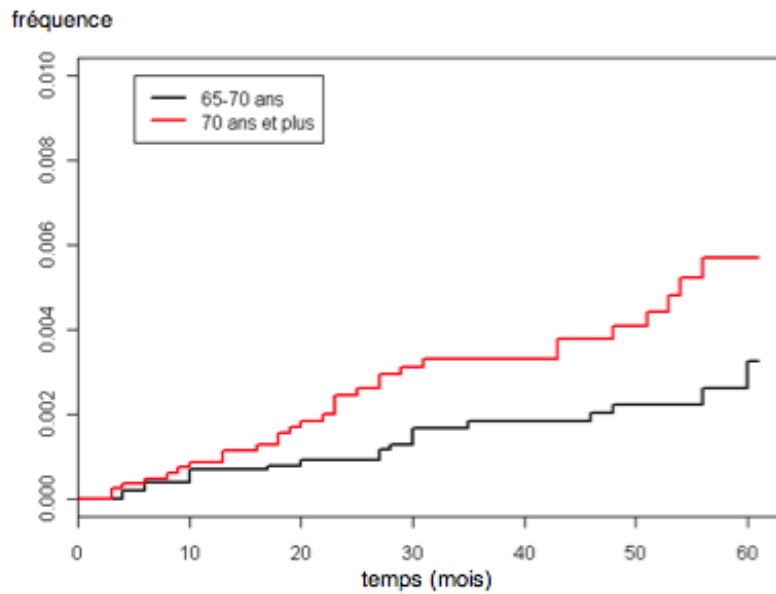
Les analyses ont porté sur n = 18 877 patientes.

### 1) L'âge au moment du diagnostic de la lésion catégorisante

L'analyse a montré que la fréquence de détection des cancers était significativement plus élevée après 70 ans qu'entre 65 et 70 ans ( $p = 0,0183 < 0,05$ ).

Paramètre : âge	Nombre de patientes	Événements Observés/attendus	p (log rank)
65-70 ans	10563	20/28,3	p= 0,0183
70 ans et plus	8314	30/21,7	

**Tableau 21:** données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des cancers en fonction de l'âge. Chi 2 = 25 avec 2 degrés de liberté.



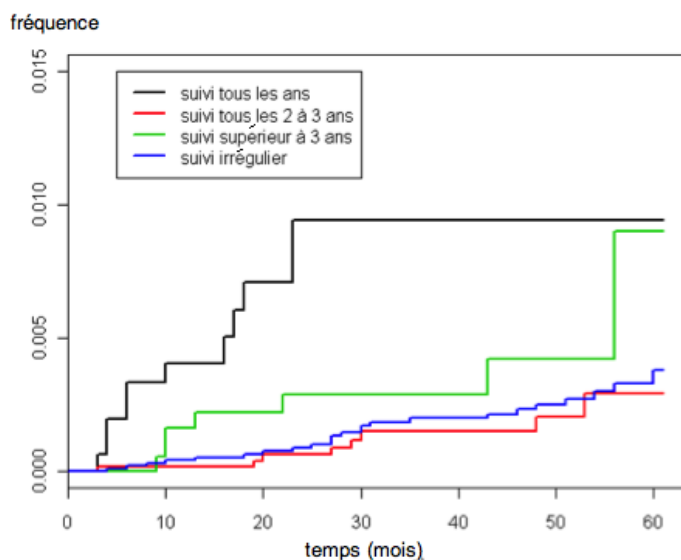
**Graphique 8 :** fréquence de détection des cancers en fonction de l'âge.

## 2) La régularité du suivi

L'analyse a montré que la fréquence de détection de cancer était significativement différente selon le suivi ( $p = 4,81 \cdot 10^{-7} < 0,05$ ). Le graphique montre qu'un suivi annuel détecte plus de cancers.

Paramètre : suivi	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
Suivi tous les ans	1601	11/3,27	$p= 4.81 \cdot 10^{-7}$
Suivi tous les 2 à 3 ans	5589	8/13,2	
Suivi supérieur à trois ans	1990	7/4,47	
Suivi irrégulier	9697	24/29,06	

**Tableau 22:** données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des cancers en fonction du suivi. Chi 2 = 22,6 avec 3 degrés de liberté.



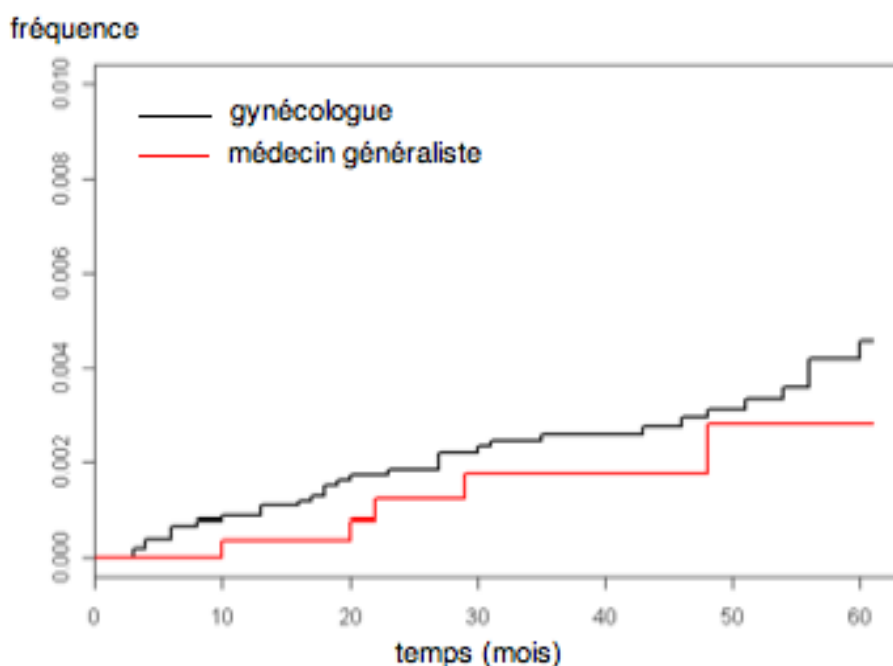
**Graphique 9 :** fréquence de détection des cancers en fonction du suivi.

### 3) La spécialité du prescripteur

L'analyse a porté sur 13 610 des 18 877 patientes étant donné que pour 5 267 d'entre elles le prescripteur était de spécialité « indéterminé » ou « autres ». Elle a montré que la fréquence de détection des cancers n'était pas significativement différente suivant la spécialité du prescripteur ( $p = 0,402 > 0,05$ ).

Paramètre : spécialité du prescripteur	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
Gynécologue	10513	32/30,02	p= 0,402
Généraliste	3097	5/6,98	

**Tableau 23:** données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des cancers en fonction du prescripteur. Chi 2 = 0,7 avec 1 degré de liberté.



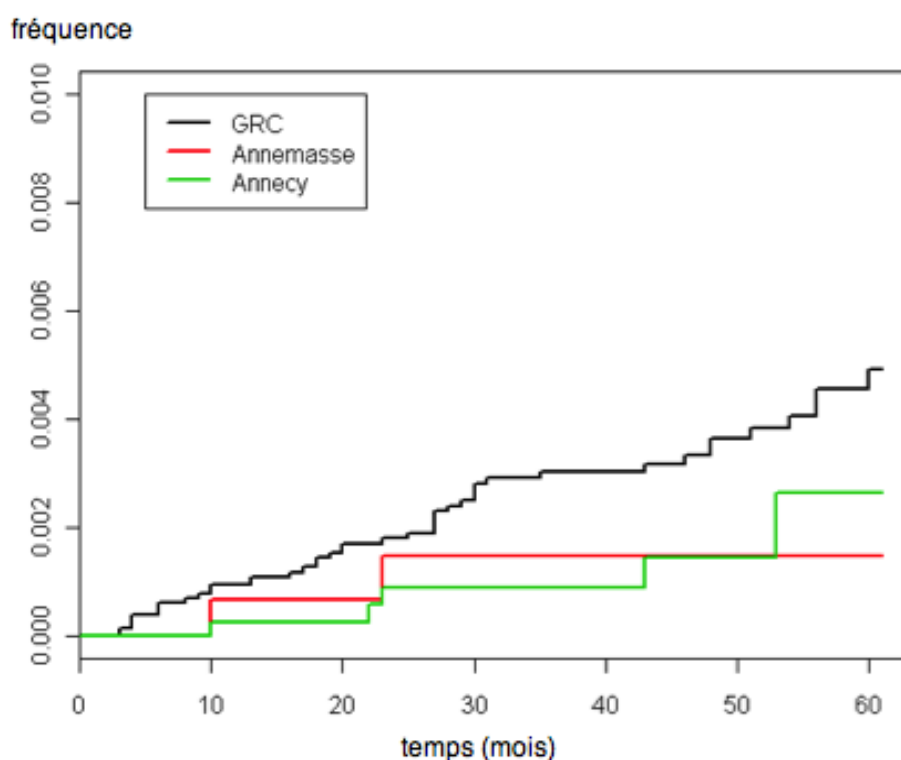
**Graphique 10** : fréquence de détection des cancers en fonction du prescripteur.

#### 4) Le laboratoire

L'analyse a montré qu'il n'y avait pas de différence significative de fréquence de survenue de cancer entre les différentes sous-populations des laboratoires ( $p = 0,114 > 0,05$ ).

Paramètre : laboratoire	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
GRC	13145	43/36,49	p= 0,114
Annemasse	1591	2/3,76	
Annecy	4141	5/9,76	

**Tableau 24**: données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des cancers en fonction du laboratoire. Chi 2 = 4,3 avec 2 degrés de liberté.



**Graphique 11** : fréquence de détection des cancers en fonction du laboratoire.

### 5) Analyse multivariée

Les tests statistiques de notre analyse multivariée ont permis d'identifier 2 conclusions statistiquement significatives :

A suivi égal, les femmes de plus de 70 ans ont un risque **plus élevé** d'avoir un cancer par rapport aux femmes de 65 à 70 ans: ce risque relatif est en effet de 2,018 avec un intervalle de confiance à [1,145 ; 3,556].

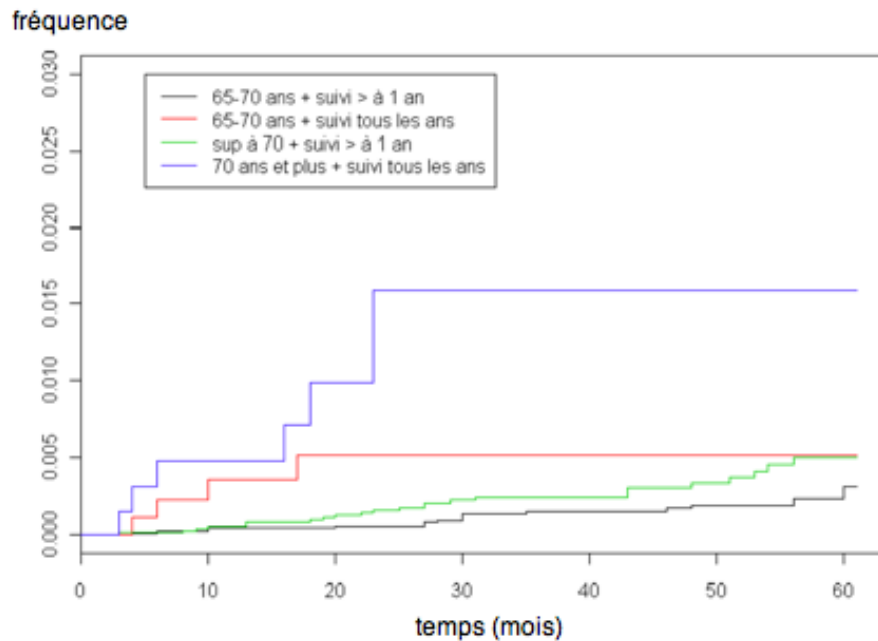
A classe d'âge égale, les patientes du groupe « suivi tous les ans » ont un risque **plus élevé** d'avoir un cancer par rapport à celles dont le suivi est autre : ce risque relatif est en effet de 4,194 avec un intervalle de confiance à [2,143 ; 8,208].

	Risque Relatif	Intervalle de confiance à 95%
A suivi égal	2,018	1,145 – 3,556
A âge égal	4,194	2,143 – 8,208

**Tableau 25**: risque relatif de développer un cancer à suivi et âge égal.

**Tests statistiques :**

- Likelihood ratio test= 18,66 avec 2 degrés de liberté,  $p=8,857 \cdot 10^{-5}$
- Wald test = 22,58 avec 2 degrés de liberté,  $p=1,249 \cdot 10^{-5}$
- Score (logrank) test = 25,66 avec 2 degrés de liberté,  $p=2,678 \cdot 10^{-5}$



**Graphique 12** : fréquence des cancers en fonction de l'âge et du type de suivi. Modèle de Cox.

**3. Dysplasie de haut grade**

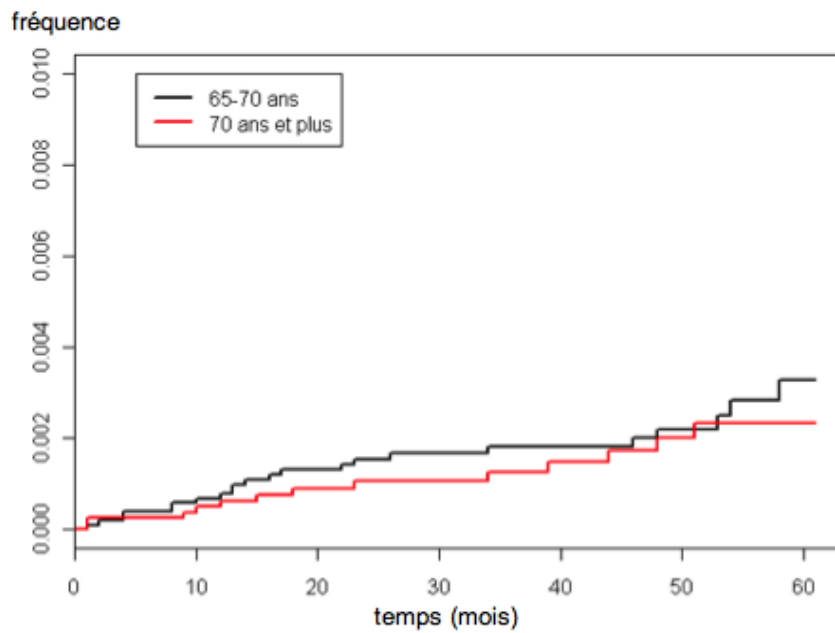
Les analyses ont porté sur n = 18 862 patientes.

1) L'âge au moment du diagnostic de la lésion catégorisante

L'analyse a montré que la fréquence de détection des dysplasies de haut grade n'était pas significativement plus élevée entre 65 et 70 ans qu'après 70 ans ( $p = 0,45 > 0,05$ ).

Paramètre : âge	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
65-70 ans	10565	22/19,8	p= 0,45
70 ans et plus	8297	13/15,2	

**Tableau 26**: données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des lésions de haut grade en fonction de l'âge. Chi 2 = 0,6 avec 1 degré de liberté.



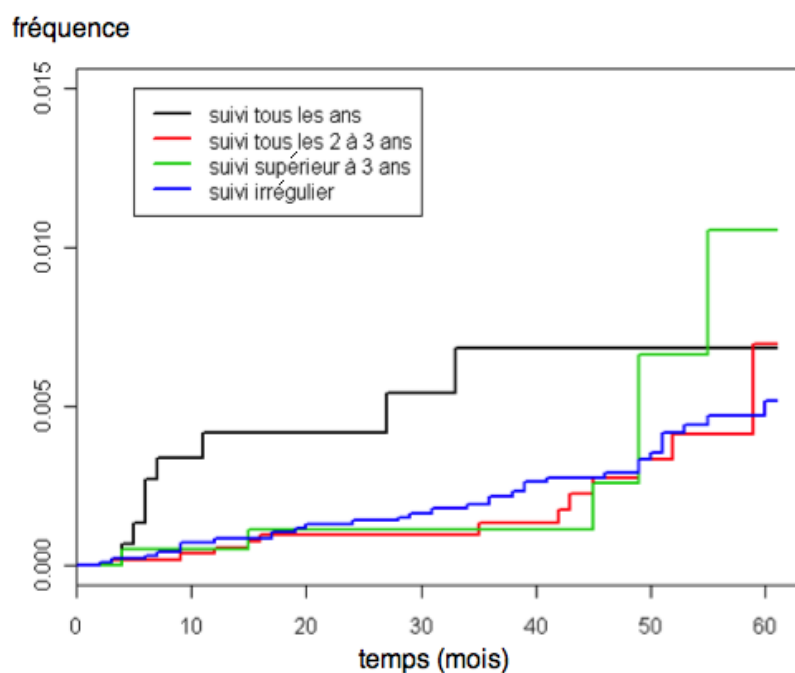
**Graphique 13** : fréquence de détection des lésions de haut grade en fonction de l'âge.

## 2) La régularité du suivi

L'analyse a montré que la fréquence de détection des dysplasies de haut grade n'était pas significativement différente entre les 4 catégories de suivi ( $p = 0,449 > 0,05$ ).

Paramètre : suivi	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
Suivi tous les ans	1594	4/2,39	p= 0,449
Suivi tous les 2 à 3 ans	5590	9/9,35	
Suivi supérieur à trois ans	1988	5/3,17	
Suivi irrégulier	9690	17/20,10	

**Tableau 27**: données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des lésions de haut grade en fonction du suivi. Chi 2 = 2,7 avec 3 degrés de liberté.



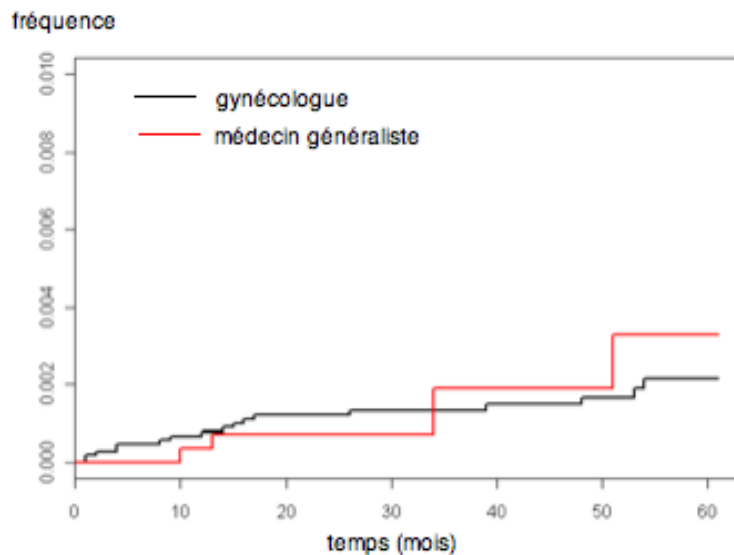
**Graphique 14** : fréquence de détection des lésions de haut grade en fonction du suivi

### 3) La spécialité du prescripteur

L'analyse a porté sur 13 595 des 18 862 patientes étant donné que pour 5 267 d'entre elles le prescripteur était de spécialité « indéterminé » ou « autres ». Elle a montré que la fréquence de détection des dysplasies de haut grade n'était pas significativement différente suivant la spécialité du prescripteur ( $p = 0,529 > 0,05$ ).

Paramètre : spécialité du prescripteur	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
Gynécologue	10498	17/17,65	p= 0,725
Généraliste	3097	5/4,35	

**Tableau 28**: données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des lésions de haut grade en fonction du prescripteur. Chi 2 = 0,1 avec 1 degré de liberté.



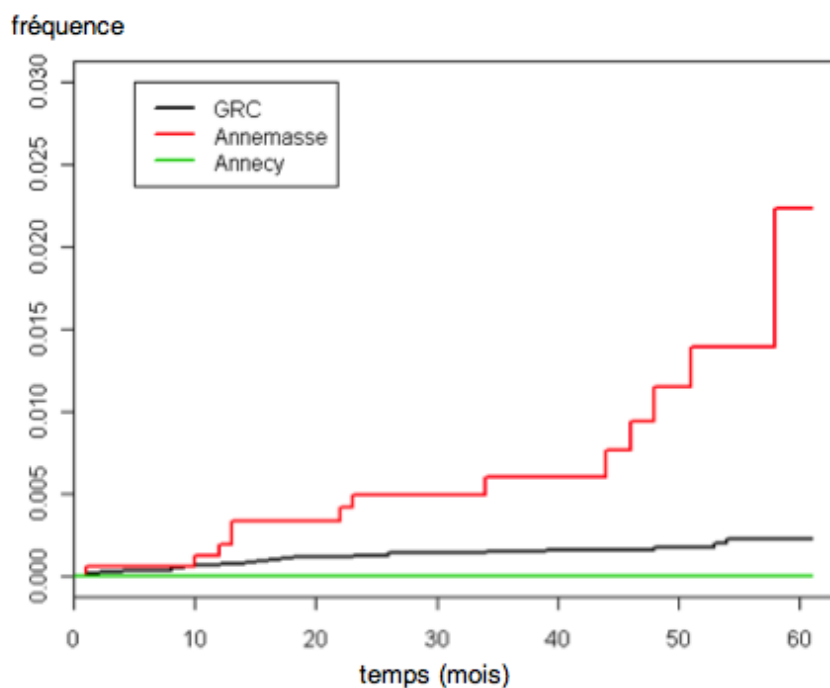
**Graphique 15** : fréquence de détection des lésions de haut grade en fonction du prescripteur

#### 4) Le laboratoire

L'analyse a montré qu'il y avait une différence significative de fréquence de survenue de dysplasie de haut grade entre les différentes sous-populations des laboratoires ( $p = 5,4 \cdot 10^{-11} < 0,05$ ).

Paramètre : laboratoire	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
GRC	13124	22/25,40	$p = 5,4 \cdot 10^{-11}$
Annemasse	1602	13/2,67	
Annecy	4136	0/6,92	

**Tableau 29** : données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des lésions de haut grade en fonction du laboratoire. Chi 2 = 47,3 avec 2 degrés de liberté.



**Graphique 16** : fréquence de détection des lésions de haut grade en fonction du laboratoire

### 5) Analyse multivariée

Les tests statistiques de notre analyse multivariée ont permis d'identifier 2 conclusions statistiquement significatives :

A suivi égal, les femmes de plus de 70 ans n'ont pas de risque significativement différent d'avoir une dysplasie de haut grade par rapport aux femmes de 65 à 70 ans: ce risque relatif est en effet de 0,7749 avec un intervalle de confiance à [0,3902 ; 1,539].

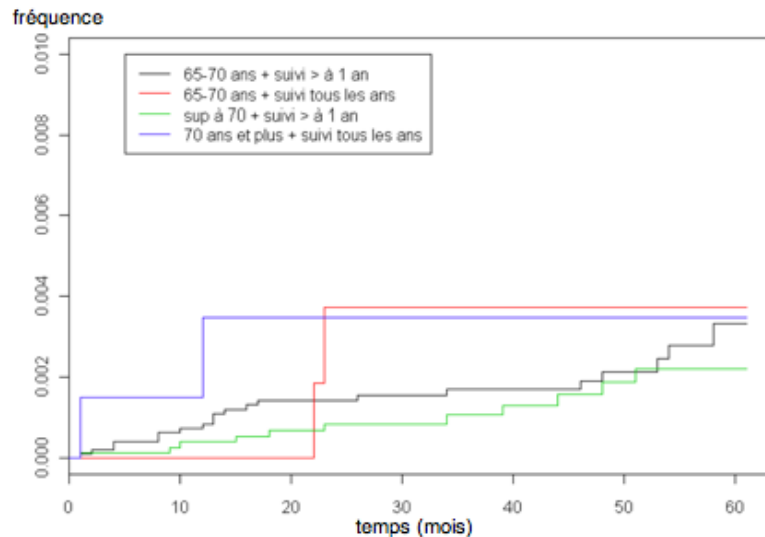
A classe d'âge égale, les patientes du groupe « suivi tous les ans » n'ont pas de risque significativement différent d'avoir une dysplasie de haut grade par rapport à celles dont le suivi est autre : ce risque relatif est en effet de 1,7448 avec un intervalle de confiance à [0,6149; 4,951].

	Risque Relatif	Intervalle de confiance à 95%
A suivi égal	0,7749	0,3902 – 1,539
A âge égal	1,7448	0,6149 – 4,951

**Tableau 30**: risque relatif de développer une lésion de haut grade à suivi et âge égal.

**Tests statistiques :**

- Likelihood ratio test= 1,53 avec 2 degrés de liberté,  $p=0,4657$
- Wald test = 1,67 avec 2 degrés de liberté,  $p=0,4338$
- Score (logrank) test = 1,7 avec 2 degrés de liberté,  $p=0,4264$



**Graphique 17** : fréquence des lésions de haut grade en fonction de l'âge et du type de suivi. Modèle de Cox

**4. Dysplasie de bas grade**

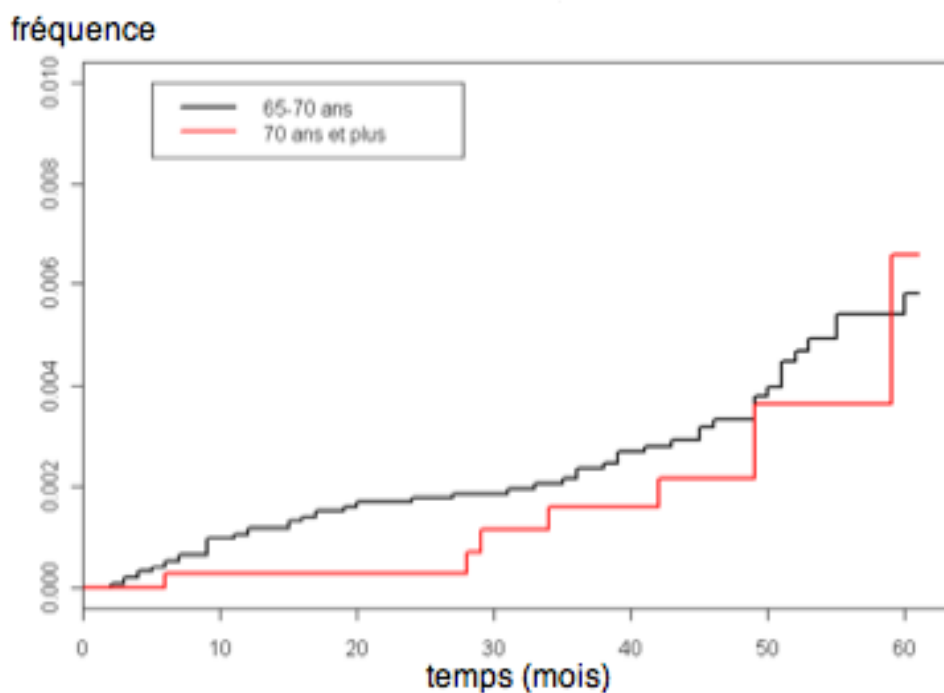
Les analyses ont porté sur  $n = 18\ 887$  patientes.

1) L'âge au moment du diagnostic de la lésion catégorisante

L'analyse a montré que la fréquence de détection des dysplasie de bas grade était significativement plus élevée entre 65 et 70 ans qu'après 70 ans ( $p = 0,037 < 0,05$ ).

Paramètre : âge	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
65-70 ans	10585	42/34	$p= 0,037$
70 ans et plus	8302	18/26	

**Tableau 31**: données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des lésions de bas grade en fonction du laboratoire. Chi 2 = 4,3 avec 1 degré de liberté.



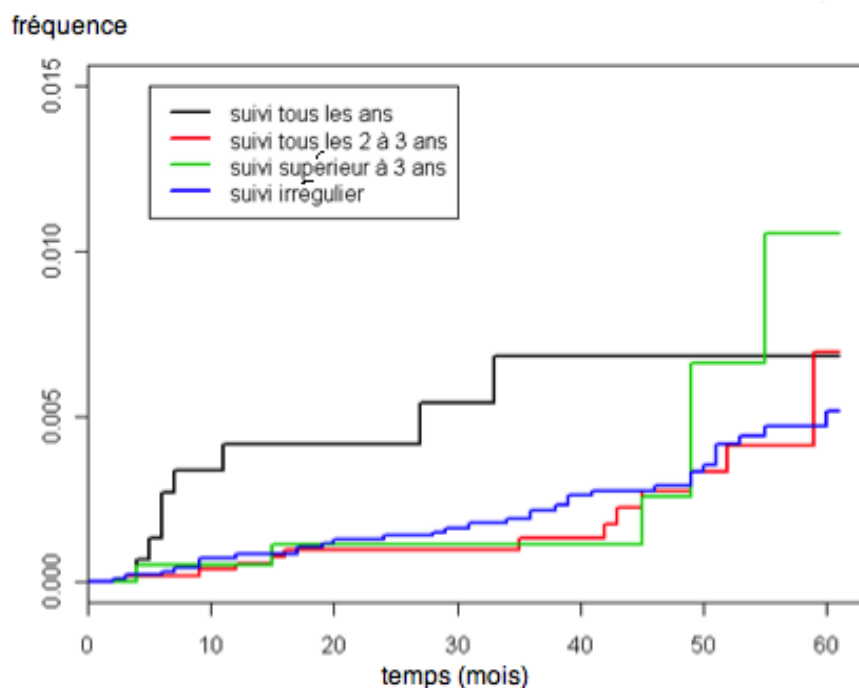
**Graphique 18** : fréquence de détection des dysplasies de bas grade en fonction de l'âge

## 2) La régularité du suivi

L'analyse a montré que la fréquence de détection des dysplasies de bas grade n'était pas significativement différente entre les 4 catégories de suivi ( $p = 0,191 > 0,05$ ).

Paramètre : suivi	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
Suivi tous les ans	1598	8/3,99	p= 0,191
Suivi tous les 2 à 3 ans	5594	13/15,13	
Suivi supérieur à trois ans	1989	6/5,03	
Suivi irrégulier	9706	33/35,86	

**Tableau 32**: données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des lésions de bas grade en fonction du suivi. Chi 2 = 4,7 avec 3 degrés de liberté,  $p = 0,191$



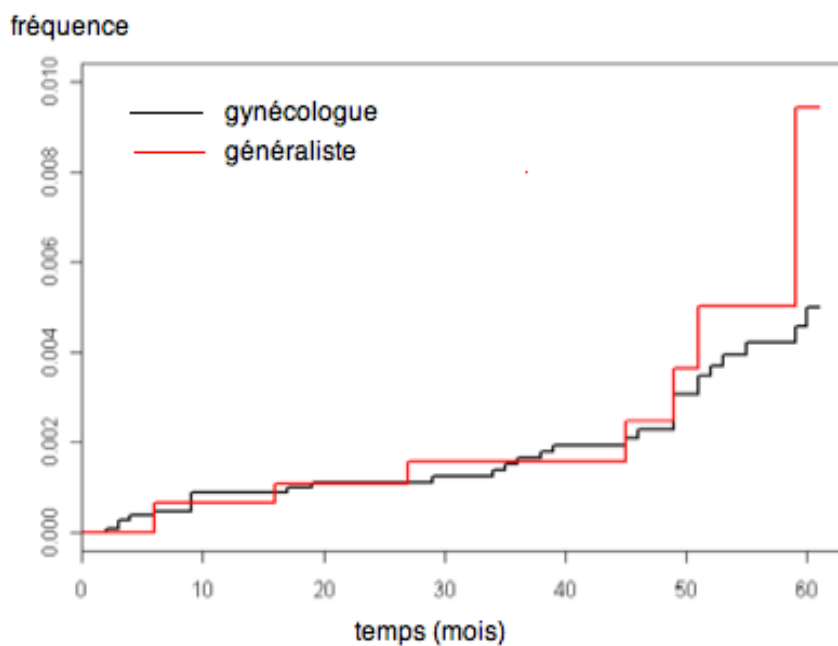
**Graphique 19** : fréquence de détection des dysplasies de bas grade en fonction du suivi

### 3) La spécialité du prescripteur

L'analyse a porté sur 13 611 des 18 887 patientes étant donné que pour 5 276 d'entre elles le prescripteur était de spécialité « indéterminé » ou « autres ». Elle a montré que la fréquence de détection des dysplasies de bas grade n'était pas significativement différente suivant la spécialité du prescripteur ( $p = 0,179 > 0,05$ ).

Paramètre : spécialité du prescripteur	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
Gynécologue	10511	30/31,45	p= 0,529
Généraliste	3100	8/6,55	

**Tableau 33**: données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des lésions de bas grade en fonction du prescripteur. Chi 2 = 0,4 avec 1 degré de liberté



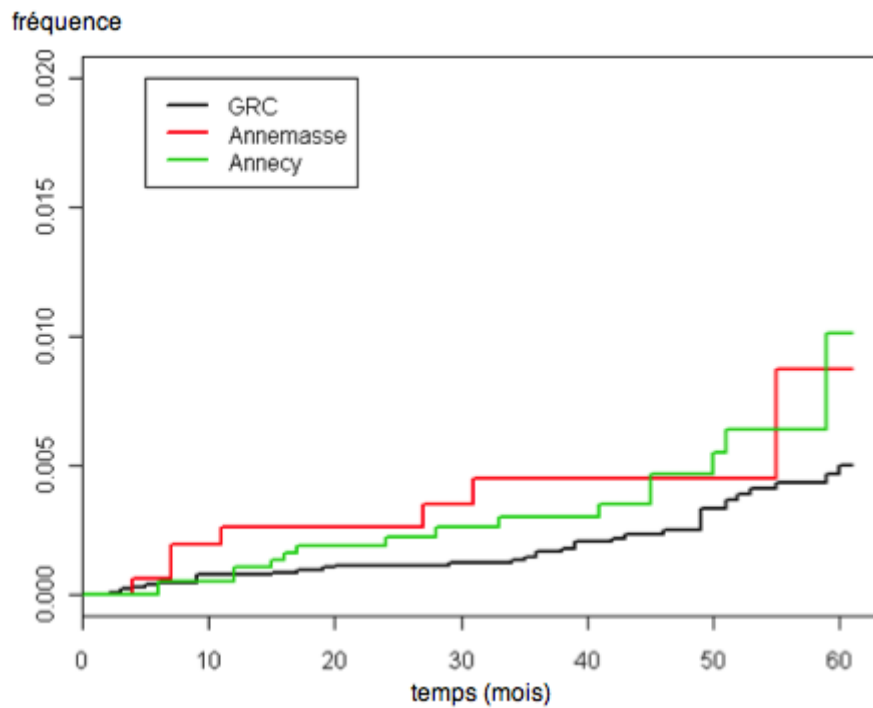
**Graphique 20** : fréquence de détection des dysplasies de bas grade en fonction du prescripteur

#### 4) Le laboratoire

L'analyse a montré qu'il n'y avait pas de différence significative de fréquence de survenue de dysplasie de bas grade entre les différentes sous-populations des laboratoires ( $p = 0,0799 > 0,05$ )

Paramètre : laboratoire	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
GRC	13139	37/44,45	p= 0,0799
Annemasse	1596	7/4,26	
Annecy	4152	16/11,29	

**Tableau 34**: données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection des lésions de bas grade en fonction du laboratoire. Chi 2 = 5,1 avec 2 degrés de liberté



**Graphique 21** : fréquence de détection des dysplasies de bas grade en fonction du laboratoire

### 5) Analyse multivariée

Les tests statistiques de notre analyse multivariée ont permis d'identifier 2 conclusions statistiquement significatives :

A suivi égal, les femmes de plus de 70 ans ont un risque plus faible d'avoir une dysplasie de bas grade par rapport aux femmes de 65 à 70 ans: ce risque relatif est en effet de 0,5678 avec un intervalle de confiance à [0,3267 ; 0,9867].

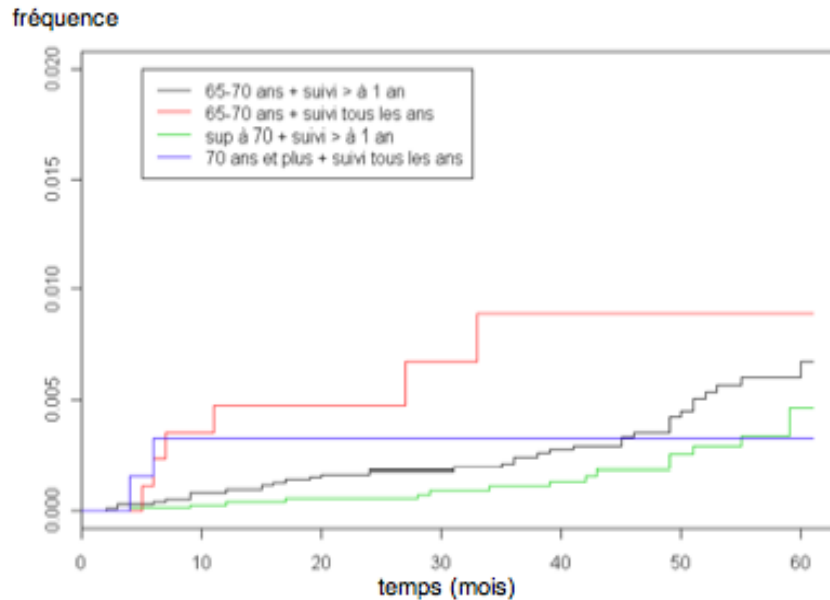
A classe d'âge égale, les patientes du groupe « suivi tous les ans » n'ont pas de risque significativement différent d'avoir une dysplasie de bas grade par rapport à celles dont le suivi est autre : ce risque relatif est en effet de 2,1038 avec un intervalle de confiance à [0,9980; 4,4347].

	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95%
A suivi égal	0,5678	0,3267 – 0,9867
A âge égal	2,1038	0,9980 – 4,4347

**Tableau 35**: risque relatif de développer une lésion de bas grade à suivi égal, et à âge égal

**Tests statistiques :**

- Likelihood ratio test= 7,71 avec 2 degrés de liberté,  $p=0,02123$
- Wald test = 8,11 avec 2 degrés de liberté,  $p=0,01731$
- Score (logrank) test = 8,45 avec 2 degrés de liberté,  $p=0,01466$



**Graphique 22** : fréquence des lésions de bas grade en fonction de l'âge et du type de suivi. Modèle de Cox.

**5. ASCUS**

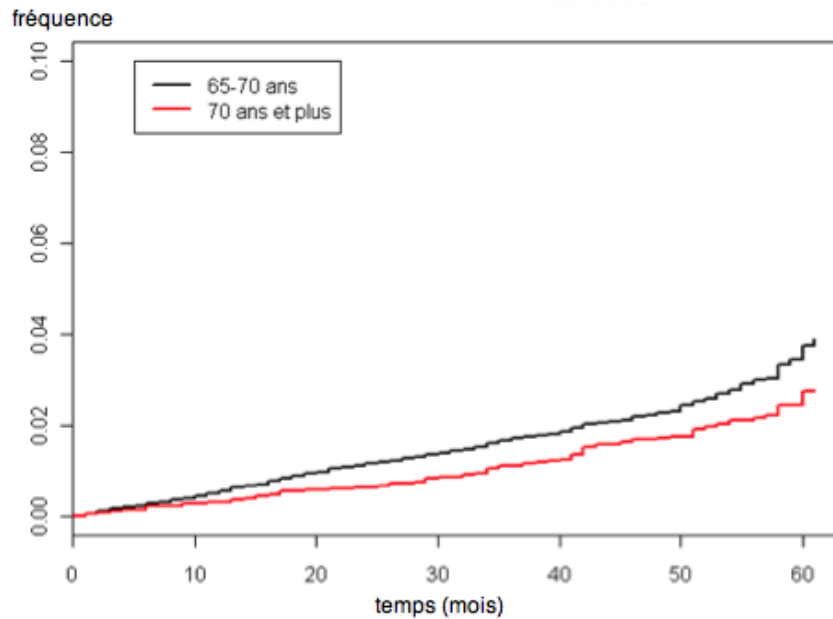
Les analyses ont porté sur n = 19 184 patientes.

1) L'âge au moment du diagnostic de la lésion catégorisante

L'analyse a montré que la fréquence de détection de lésions ASCUS était significativement plus élevée entre 65 et 70 ans qu'après 70 ans ( $p = 0,00139 < 0,05$ ).

Paramètre : Age	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
65-70 ans	10775	232/202	$p= 0,00139$
70 ans et plus	8409	125/155	

**Tableau 36**: données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection ASCUS en fonction de l'âge. Chi 2 = 10.2 avec 1 degré de liberté



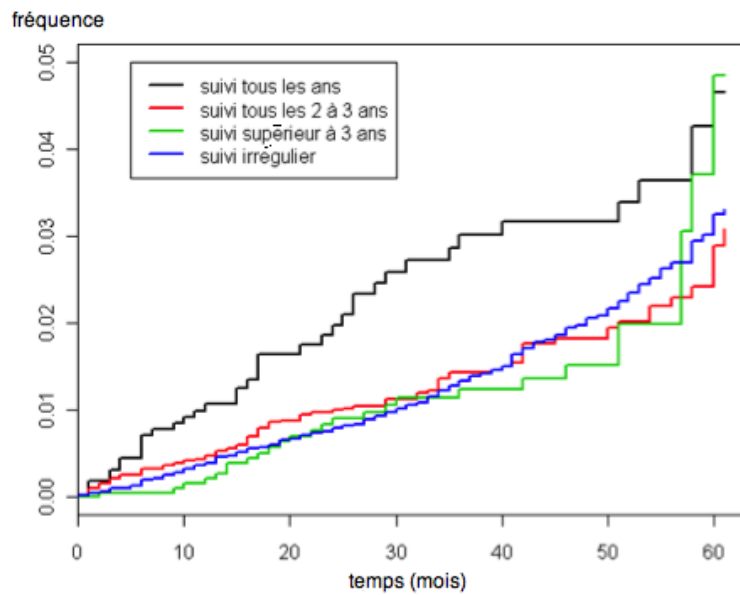
**Graphique 23** : fréquence de détection ASCUS en fonction de l'âge

## 2) La régularité du suivi

L'analyse a montré que la fréquence de détection de lésions ASCUS n'était pas différente pour les catégories «suivi régulier entre 2 et 3 ans », «suivi régulier supérieur à 3 ans », et « suivi irrégulier ». En revanche, cette fréquence était significativement plus élevée lorsque le suivi était annuel ( $p = 0,0104 < 0,05$ ).

Paramètre : suivi	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
Suivi tous les ans	1629	39/23,5	p= 0,0104
Suivi tous les 2 à 3 ans	5666	85/91,2	
Suivi supérieur à trois ans	2010	27 /30,4	
Suivi irrégulier	9879	206/211,9	

**Tableau 37**: données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection ASCUS en fonction du suivi. Chi 2 = 11,3 avec 3 degrés de liberté



**Graphique 24** : fréquence de détection ASCUS en fonction du suivi

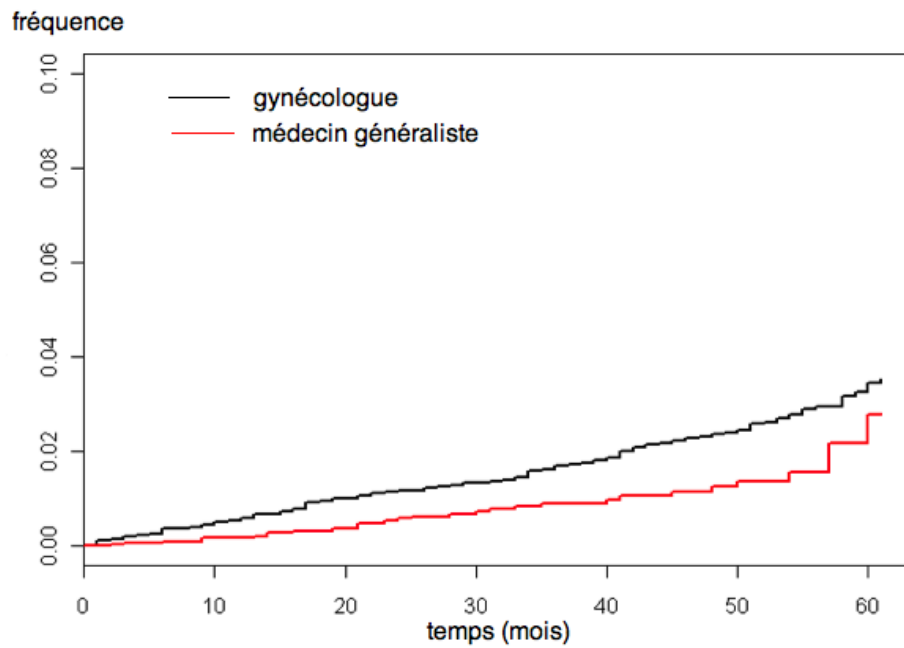
### 3) La spécialité du prescripteur

L'analyse a porté sur 13 845 des 19 184 patientes étant donné que pour 5 339 d'entre elles le prescripteur était de spécialité « indéterminé » ou « autres ». Elle a montré que la fréquence de détection des lésions ASCUS était significativement différente suivant la spécialité du prescripteur ( $p = 0,0193 > 0,05$ ).

Paramètre : spécialité du prescripteur	Nombre de patientes	Evénements Observés/attendus	p (log rank)
Gynécologue	10723	242/222,4	p = 0,0193
Généraliste	3122	30/49,6	

**Tableau 38**: données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection ASCUS en fonction du prescripteur.

Chi 2 = 9,6 avec 1 degré de liberté



**Graphique 25** : fréquence de détection ASCUS en fonction du prescripteur

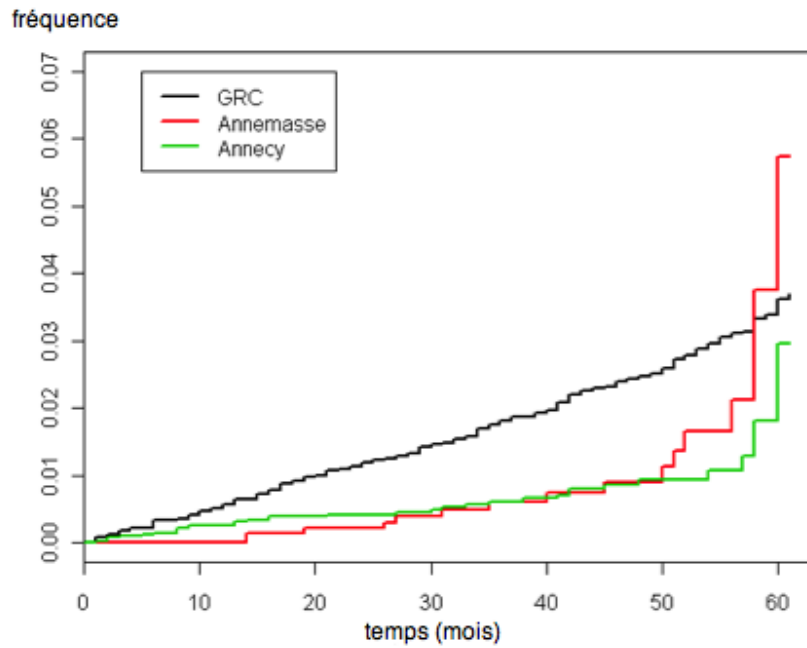
#### 4) Le laboratoire

L'analyse a montré qu'il y avait une différence significative de fréquence de survenue de lésions ASCUS entre les différentes sous-populations des laboratoires ( $p = 6,56 \cdot 10^{-7} < 0,05$ ).

Paramètre : laboratoire	Nombre de patientes	Événements Observés/attendus	p (log rank)
GRC	13410	308/264,4	$p = 6,56 \cdot 10^{-7}$
Annemasse	1605	16/25,6	
Annecy	4169	33/67	

**Tableau 39**: données du test Chi 2 pour comparer la fréquence de détection ASCUS en fonction du laboratoire.

Chi 2 = 28,5 avec 2 degrés de liberté



**Graphique 26** : fréquence de détection ASCUS en fonction du laboratoire

### 5) Analyse multivariée

Les tests statistiques de notre analyse multivariée ont permis d'identifier 2 conclusions statistiquement significatives :

A suivi égal, les femmes de plus de 70 ans ont un risque plus faible d'avoir une lésion ASCUS par rapport aux femmes de 65 à 70 ans: ce risque relatif est en effet de 0,7089 avec un intervalle de confiance à [0,5702 ; 0,8812].

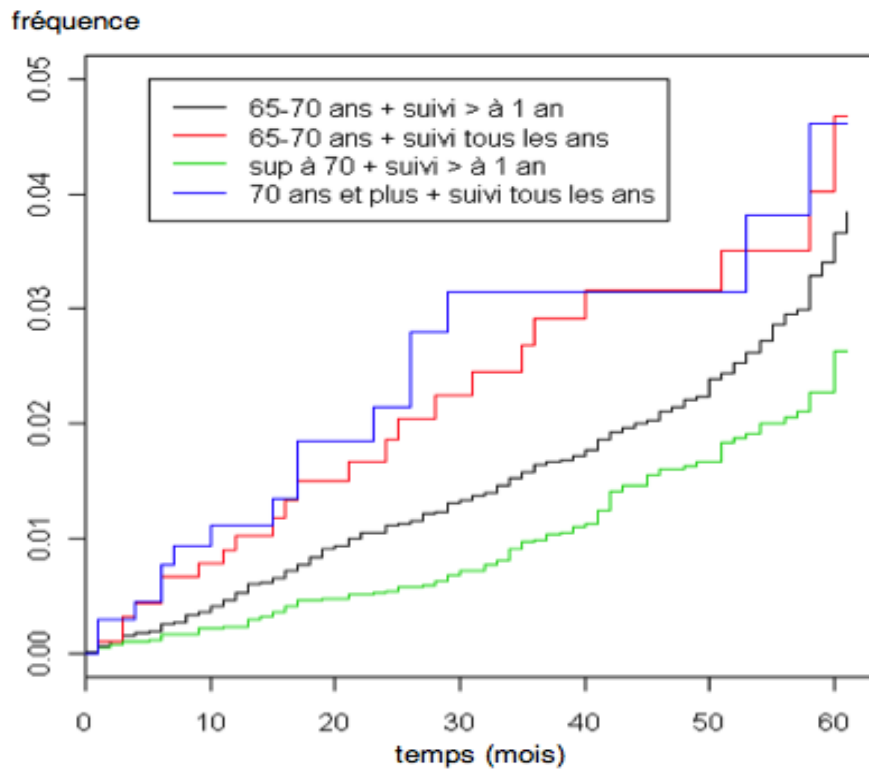
A classe d'âge égale, les patientes du groupe « suivi tous les ans » ont un risque plus élevé d'avoir une lésion ASCUS par rapport à celles dont le suivi est autre : ce risque relatif est en effet de 1,7154 avec un intervalle de confiance à [1,2294 ; 2,3935] .

	Risque Relatif	Intervalle de confiance à 95%
A suivi égal	0,7089	0,5702 – 0,8812
A âge égal	1,7154	1,2294 – 2,3935

**Tableau 40**: risque relatif de développer un ASCUS à suivi et âge égal

#### **Tests statistiques :**

- *Likelihood ratio test*= 19,2 avec 2 degrés de liberté,  $p=6,766 \cdot 10^{-5}$
- *Wald test* = 20,32 avec 2 degrés de liberté,  $p=3,878 \cdot 10^{-5}$
- *Score (logrank) test* = 20,71 avec 2 degrés de liberté,  $p=3,191 \cdot 10^{-5}$



**Graphique 27** : fréquence des ASCUS en fonction de l'âge et du type de suivi. Modèle de Cox.

## **VIII. Discussion**

### **A. Critères de qualité**

A chaque étape de notre étude, nous avons cherché à optimiser la qualité de nos résultats.

#### **1. Assurance qualité des laboratoires de cytologie sélectionnés**

Les trois laboratoires participant à notre étude sont tous membres de l'AFAQAP (Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques), ils ont un souci permanent d'appliquer les recommandations et d'être en conformité avec les normes européennes, françaises et ISO ; ils réalisent régulièrement des évaluations de leurs pratiques professionnelles afin d'assurer une meilleure qualité, rapidité et sécurité à chaque étape des actes cyto-pathologiques.

#### **2. Uniformité des données**

Chaque laboratoire utilise la même référence de codification des résultats, la classification nationale de l'ADICAP, et archive les données selon un même format standard informatique pour le réseau CRISAP Rhône-Alpes. Ce gage de langage et cotation identiques entre laboratoires a permis d'éviter un biais d'interprétation, même si les données provenaient de laboratoires différents.

#### **3. L'atout majeur de notre étude : une réflexion à l'échelle des patientes**

Nous avons tout d'abord étudié les taux de frottis afin de pouvoir les comparer aux données de la littérature. Puis, sachant que plusieurs frottis pouvaient appartenir aux mêmes femmes, avec pour certaines d'entre elles des examens pathologiques répétés (par exemple les ASCUS), nous avons trouvé intéressant de catégoriser les patientes pour avoir une vision claire et apporter des données épidémiologiques à l'échelle des individus.

#### **4. Absence de conflit d'intérêt**

Nous tenons à déclarer n'avoir subi aucune influence et n'avoir reçu aucune subvention ni de la part des laboratoires partenaires, ni de l'industrie pharmaceutique, ni d'un organisme public ou privé.

## **B. Comparaison aux données de la littérature**

Afin d'estimer la fiabilité de nos résultats, nous les avons comparés aux données existantes dans la littérature.

### **1. Taux de frottis sans valeurs ou ininterprétables faible**

Selon le Groupe Technique National <sup>(19)</sup>, le taux de frottis ininterprétables se doit d'être inférieur à 2%. Dans notre étude, le taux de frottis ininterprétables réalisés entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008 inclus était de 1,04%. Sa faible valeur a permis de mettre en évidence que les médecins qui avaient réalisé les frottis et les trois laboratoires qui les traitaient et analysaient avaient une bonne pratique.

### **2. Taux de frottis anormaux**

Selon le Groupe Technique National <sup>(19)</sup>, le taux de frottis anormaux (c'est-à-dire présentant une lésion supérieure ou égale à ASCUS) devrait être inférieur à 4%, pour la tranche d'âge s'étendant de 25 à 65ans en France métropolitaine ; un pourcentage de frottis anormaux plus élevé pourrait signifier une proportion importante de faux positifs.

En 2002, l'étude CRISAP en Ile-de-France <sup>(14)</sup>, montrait que le taux de frottis anormaux variait entre 2,7 et 3,5% dans les tranches d'âge de 25 à 65 ans parmi la population des différents départements. La seule référence, retrouvée pour les femmes de plus de 65 ans, était de 0,7%, observée dans le dépistage organisé en Isère par l'ODLC pour la tranche d'âge des femmes de 66 à 74 ans <sup>(19)</sup>. Dans notre étude, sur la période du 01/01/2004 au 31/12/2008 inclus, ce taux était de 2,04%. Il était comparable aux données du CRISAP en Ile-de-France des tranches d'âges de 25 à 65 ans, mais nettement supérieur au taux de l'ODLC, ce qui pourrait être compréhensible étant donné qu'en Isère le dépistage était organisé : il n'incluait donc aucun suivi de lésions pathologiques, et uniquement des patientes asymptomatiques, à la différence de notre étude.

### **3. Taux de couverture des femmes « dépistées »**

Un taux de couverture de la population cible (65 à 100 ans) dépistée par frottis, a pu être estimé à **28,52%** pour la Haute Savoie, deux des trois laboratoires partenaires étaient les seuls à analyser les frottis cervico-utérins dans ce département. Il diminuait en fonction des

tranches d'âges avec une chute très importante après 75 ans : 66,05% [65-69ans], 40,04% [70-74ans], 21,29% [75-79ans], 6,33% [80-100ans].

Ces valeurs vont dans le sens des chiffres nationaux sur la baisse du taux de couverture avec l'âge. Il est de 60% entre 25 et 49 ans, puis de 47,2% entre 50 à 65 ans et de 35% entre 65 à 69 ans selon les données de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (années 2005 à 2007). Par contre, les taux de Haute-Savoie étaient plus élevés, prenant en compte non seulement les bénéficiaires du régime général mais aussi les assurés des autres régimes, les assurés des organismes privés ainsi que les non assurés.

#### **4. Taux de femmes pathologiques dépistées après 65 ans, et bien suivies tous les 2 à 3 ans avant 65 ans**

Nous avons déterminé un taux pour chaque lésion cytologique :

- 1,4 ‰ femmes présentaient une lésion évocatrice d'un cancer.
- 1,57‰ femmes présentaient une lésion de haut grade.
- 2,28‰ femmes présentaient une lésion de bas grade.
- 14,9‰ femmes présentaient une lésion ASCUS. Nous avons pondéré ce dernier résultat, sachant qu'une majorité des frottis ASCUS se normalisait. Le taux corrigé de ce sous-groupe ASCUS était de 2,6 à 8,9‰.

Le taux corrigé de femmes présentant un frottis catégorisant pathologique était alors de **7,9 à 14,2 ‰**, malgré un suivi antérieur normal et régulier.

Les taux de femmes avec lésions précancéreuses et cancéreuses étaient non négligeables après 65 ans, y compris quand le suivi antérieur avait été régulier et sans antécédent de frottis anormal.

Ces valeurs sont inédites. En effet, nous n'avons trouvé aucune étude pouvant constituer une référence, spécifiquement pour les femmes de plus de 65 ans en France.

### **C. Limites de l'étude**

#### **1. Caractéristiques de la population étudiée**

Un des objectifs de notre étude était d'analyser le type d'anomalies cytologiques découvert après 65 ans dans le cadre du dépistage. Tous les frottis antérieurs devaient être

normaux (ou normalisés après une anomalie ASCUS), et/ou la patiente devait être asymptomatique. Or les informations obtenues par notre recueil étaient incomplètes (caractère symptomatique de la patiente, facteurs de risque, prise en charge avant la date limite d'informatisation des laboratoires, prise en charge hors de nos laboratoires partenaires).

Concernant un de nos objectifs secondaires : l'étude du suivi ultérieur des lésions ASCUS, nous avons rencontré des difficultés pour définir le suivi des femmes ayant eu un frottis catégorisant en fin d'étude. Etant donnée notre période d'étude du 01/01/2004 au 31/12/2008, nous avons 0 à 4 ans de recul après un frottis ASCUS. En effet pour une femme ayant eu un frottis ASCUS après 65 ans en janvier 2004, nous avons la possibilité de récupérer les frottis ultérieurs éventuels de 2004 à 2008 ; en revanche, si le frottis ASCUS avait été réalisé fin 2008, nous ne pouvions récupérer les suivis ultérieurs. Ceci expliquerait en partie pourquoi 29% des femmes catégorisées ASCUS avaient un suivi ultérieur inconnu ou insuffisant.

Une autre explication pouvait être la prise en charge de certaines patientes par prélèvement histologique lors d'une colposcopie ou par conisation, les sortant ainsi du suivi cytologique et donc de notre champ d'analyse.

## **2. Résultats de l'analyse descriptive**

Il existait une variabilité très importante des suivis antérieurs (en termes de durée et de rythme) dans nos sous-populations, ce qui s'est traduit par des écarts types très importants pour les intervalles moyens entre les frottis et les frottis année.

Nous avons constaté qu'il existait un grand nombre de patiente avec un rythme de suivi par frottis suffisant, mais avec pour autant un rythme de suivi irrégulier.

Nous avons recueillis une majorité de patientes avec suivi antérieur inconnu qui, soit étaient effectivement mal suivies, soit étaient bien suivies mais dans des laboratoires non partenaires.

## **3. Inclusion des patientes pour « l'analyse de survie » et résultats de cette analyse**

Nous avons pu définir des biais propres à cette analyse En effet, pour des patientes avec des suivis non strictement réguliers, il a été impossible de les inclure dans une catégorie de suivi défini, ni de les comparer à un autre type de suivi régulier, car elles représentaient un groupe très hétérogène. Certaines de ces patientes avaient cependant parfois un suivi

« suffisant » (c'est-à-dire en moyenne 1 frottis tous les moins de 42 mois), mais n'ont pu être étudiée dans l'analyse de survie.

Par exemple, on ne pouvait pas comparer une femme ayant eu 3 frottis avant son frottis catégorisant, dont les 2 premiers étaient espacés de 12 mois et les 2 derniers de 40 mois, avec une femme ayant eu 3 frottis dont les 2 premiers espacés de 24 mois et les 2 suivants de 28 mois. Pour autant ces 2 patientes avaient eu 3 frottis sur 52 mois, soit en moyenne 1 frottis tous les 17 mois, donc « suffisamment suivie » selon nos critères.

Cependant, notre effectif de femmes étudiées était important (n=5 696), ce qui a rendu l'étude puissante statistiquement. Le risque était donc de conclure à une différence significative là où il n'y en aurait pas.

#### **4. Corrélation entre la cytologie et l'histologie**

En complément de notre analyse, il aurait été intéressant d'obtenir le résultat histologique des patientes pathologiques au niveau cytologique. Ceci nous aurait permis de connaître le taux de frottis faux positifs dans cette tranche d'âge et la valeur prédictive positive pour chaque catégorie pathologique.

#### **D. Fiabilité du dépistage par FCU**

Selon l'OMS, un dépistage de bonne qualité doit utiliser une « épreuve reproductible et fiable ».

Le dépistage reste actuellement fondé sur la réalisation d'un FCU (conventionnel ou en milieu liquide). Par rapport au FCU conventionnel, la cytologie en milieu liquide n'améliore pas de manière nette les performances du test. <sup>(29)</sup> Toutefois, elle a pour principal intérêt de réduire le nombre de frottis ininterprétables, et de permettre la réalisation d'un test pour la détection des HPV sur le même prélèvement, si besoin. Néanmoins, selon la HAS, la mise en œuvre du test pour la détection des HPV en dépistage primaire semble actuellement prématurée.

Par rapport à notre population cible, on peut légitimement s'interroger sur la faisabilité et la fiabilité du dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin après la ménopause. En effet, l'examen peut-être techniquement difficile à réaliser, du fait du rétrécissement du canal cervical, de la sécheresse vaginale et de l'ascension de la zone

jonctionnelle après la ménopause, mais aussi par les polyopathologies associées (rhumatologiques, cardiaques, respiratoires...).

En fait, par l'administration d'œstrogènes, le col s'ouvre et permet la réalisation du FCU. De plus, il semblerait que la valeur prédictive de l'étude cytologique des FCU soit indépendante de l'âge, mais varie plus en fonction des lésions observées. <sup>(9,10)</sup>

## **E. Continuer à dépister après 65 ans : pourquoi et comment ?**

### **1. Etendre le dépistage au delà de 65 ans : pour ou contre ?**

Plusieurs études <sup>(30,31,32)</sup>, s'opposent à la poursuite des FCU au-delà de 65 ans et proposent parfois même un âge limite de dépistage à 50 ans pour des femmes ayant eu un suivi adéquat (1 frottis tous les 3 ans) et sans anomalies jusque-là.

Deux études britanniques ont étudié la prévalence des lésions cancéreuses du col utérin, dans des régions géographiques définies, selon l'âge des patientes. Pour l'anglaise de Cruickshank *et al.*, le taux de prévalence était faible (0,59‰ pour le groupe entier et 0,11‰ pour le groupe de femmes au suivi adéquat). <sup>(30)</sup> Dans l'écossaise de Van Wijngaarden, les femmes âgées de plus de 50 ans ne représentaient que 3,26% (n=26) des cancers découverts, et 0% des cancers découverts malgré un suivi adéquat. <sup>(31)</sup> Une étude du CHU de Lille a obtenu des résultats similaires, où 2,6% (n=37) des patientes ayant présenté un cancer du col étaient âgées de plus de 50 ans, et seulement 0,2% avait eu suivi adéquat. <sup>(32)</sup>

De ces résultats, il apparaît que ce sont les femmes mal suivies ou non suivies qui sont concernées par le cancer du col après 50 ans, et les conclusions des auteurs ont été qu'il n'était pas justifié de poursuivre les frottis de dépistage après 50 ans, si le suivi avait été adéquat et normal.

Cependant, d'autres études font le constat de lésions cancéreuses fréquentes chez les femmes âgées <sup>(33)</sup> et souvent à des stades inaccessibles au traitement curatif. Ainsi, en France, Brun *et al.* <sup>(34)</sup> rapportent que les femmes âgées sont diagnostiquées, le plus souvent, à des stades avancés de la maladie et affirment qu'une amélioration des pratiques du dépistage dans cette population pourrait diminuer l'incidence et la mortalité. Chen *et al* montrent également dans une étude rétrospective taïwanaise sur 3 678 cas de cancers invasifs du col utérin que les patientes les plus âgées présentent des stades FIGO plus avancés de la maladie (p<0,0001). <sup>(35)</sup> De même, au Japon, d'après Ioka *et al*, les femmes âgées de plus de 65 ans présentent des

stades plus tardifs au diagnostic et ont un pronostic plus péjoratif probablement lié à une sous-utilisation du FCU. <sup>(36)</sup> Enfin, deux exemples européens vont également dans ce sens : en Finlande, où le dépistage organisé a débuté en 1963, l'incidence des cancers invasifs est plus élevée chez les femmes âgées de 55 à 84 ans que chez les femmes âgées de 24 à 54 ans. <sup>(37)</sup> Au Royaume-Uni, l'incidence du cancer invasif a diminué de façon significative entre 1975 et 1994 chez les femmes âgées de 50 à 65 ans, mais pas chez les femmes de plus de 65 ans. Quant à la mortalité, elle a également diminué de façon significative chez les femmes âgées de 50 à 65 ans, et seulement une tendance vers la réduction de la mortalité a été constatée chez les femmes âgées de 65 à 85 ans. <sup>(38)</sup>

Parallèlement, dans une étude publiée en 2008, Fox KV *et al.* montrent une corrélation entre la date du dernier FCU et le stade de la maladie. <sup>(39)</sup> **L'augmentation de la durée par rapport au dernier FCU est corrélée à un stade plus avancé au diagnostic** ( $p < 0,001$ ). Ainsi, les auteurs concluent que continuer le dépistage de routine du cancer du col utérin chez les patientes âgées pourrait contribuer à détecter des stades plus précoces de la maladie.

Pour évaluer l'intérêt du dépistage en terme de santé publique et la fréquence optimale de suivi après 65 ans, nous avons confronté nos résultats aux critères de dépistage définis par l'OMS en 1970 et revus par l'ANAES en 2004. <sup>(40)</sup>

Un des critères de qualité d'un dépistage défini par l'OMS <sup>(41)</sup> consiste en ce que « la recherche des cas soit continue et ne soit pas considérée comme une opération exécutée une fois pour toutes. ». **Tout l'intérêt d'un dépistage réside en effet dans sa continuité, tant que le risque est jugé important.**

a. Un taux de lésions cancéreuses non négligeable

Comme les données antérieures de la littérature <sup>(13,14)</sup>, notre étude a montré que **le taux de cancer du col après 65 ans n'était pas négligeable**. En effet, nous avons pu décrire un taux de patientes ayant présenté un frottis catégorisant pathologique de 1,42% dont 24,08% présentaient une lésion évocatrice d'un cancer du col, soit 3,4‰ patientes de notre étude.

Par ailleurs dans notre étude, le nombre médian de frottis avant le frottis évocateur de cancer, quand les frottis antérieurs étaient normaux ( $n=58$ , soit 0,11% des patientes incluses), était de 2. **Le risque de lésion cancéreuse serait donc non négligeable après 65 ans, même après 2 frottis antérieurs normaux dans les 10 années précédentes.**

Enfin, dans notre population de plus de 65 ans, **l'âge médian de découverte de ces lésions cancéreuses** quelle que soit l'antériorité de suivi était de 75 ans, et **de 72,5 ans quand le suivi antérieur avait été normal et suffisant**. Ceci serait un argument pour poursuivre le dépistage jusqu'à 70 voire 75 ans chez les femmes antérieurement bien suivies.

b. Des lésions pré-néoplasiques décelables par frottis

Selon l'OMS, le dépistage est intéressant si « la maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique. » On sait que c'est effectivement le cas pour le cancer du col de l'utérus avec les lésions de bas grade et haut grade dont l'évolution naturelle est relativement lente (de 5 à 15 ans). Notre étude a montré que l'incidence de ces lésions pré-néoplasiques était non négligeable après 65 ans : 0,12% de patientes avec une lésion de haut grade (soit 8,4% des patientes avec des cytologies pathologiques) et 0,15% avec une lésion de bas grade (soit 10,6% des patientes avec des cytologies pathologiques).

Nos résultats ont également montré qu'il y avait une baisse significative de la fréquence des lésions de bas grade après 70 ans quand le suivi antérieur avait été normal. Et pour les lésions de bas et haut grades l'âge médian était de 68 ans (quelle que soit l'antériorité de suivi). Ceci serait un argument pour poursuivre le dépistage au moins jusqu'à 70 ans, afin de prendre en charge des patientes à un stade préneoplasique.

c. Un rapport bénéfice/risque favorable du traitement

On sait d'après la littérature que la survie à cinq ans du cancer du col de l'utérus passe de 66% entre 65 et 74 ans à 38% après 75 ans. <sup>(1,19)</sup>

La prise en charge thérapeutique des lésions pré-néoplasiques du col est chirurgicale avec conisation voire hystérectomie. Les effets indésirables sont rares : risque hémorragique, infectieux et douloureux, et risques propres à toute anesthésie.

Au vue du bénéfice sur la morbi-mortalité, le traitement semble donc garder un bon rapport bénéfice/risque après 65 ans.

## 2. Rythme de suivi et coût/efficacité du dépistage

### a. Quel rythme de suivi et pour quel coût ?

L'OMS précise que dans le cadre d'un dépistage « le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) ne doit pas être disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux. »<sup>(39)</sup>

En terme de santé publique, le rythme de suivi optimal après 65 ans serait celui qui permettrait de diminuer la morbi-mortalité et d'augmenter le nombre d'années de vie de bonne qualité, avec un bon rapport coût/efficacité. Selon une étude américaine, la poursuite des FCU après 65 ans, avec le rythme d'un frottis triennal ferait baisser la mortalité à 5 ans de 63%.<sup>(42)</sup>

Toutefois, la poursuite d'un tel dépistage a un coût pour la société et l'assurance maladie. Il n'est pas facile de le déterminer précisément, car il comprend de nombreux paramètres dont les principaux sont : la consultation chez le prescripteur, l'analyse par l'anatomo-cytopathologiste, le matériel utilisé pour réaliser le frottis, le coût engendré par la prise en charge des lésions pathologiques.

En 2007, en France, le coût annuel total du dépistage (tous âges confondus) a été estimé à 335,6 millions d'euros, dont 196,5 millions d'euros pris en charge par l'assurance maladie. Le coût de prise en charge des frottis anormaux représentait environ 6 % du coût total et celui du traitement des dysplasies environ 8 %.<sup>(43)</sup> Il reste à déterminer le coût spécifique d'une poursuite du dépistage au-delà de 65 ans. Dans une étude américaine<sup>(44)</sup>, une simulation utilisant un modèle de Markov a estimé le coût du dépistage, du diagnostic et du traitement du cancer du col utérin après 65 ans. La cohorte hypothétique comptait près d'un million d'individus. D'après ces résultats, l'étude a montré que le coût par année de vie sauvée était de 2 254\$ avec un suivi triennal et de 7 345\$ pour un suivi annuel. Par contre, elle montrait qu'en poursuivant le dépistage chez des femmes de 65 à 109 ans à antécédents réguliers et normale, le coût augmenterait à 33 572\$ par année de vie sauvée, et pourrait s'avérer peu rentable.

Devant ces estimations, on peut s'interroger sur les moyens techniques et humains pour optimiser le dépistage en terme de coût, tout en diminuant de façon optimale la morbi-mortalité du cancer du col chez ces patientes.

Notre étude a donc tenté de définir un rythme de suivi optimal. Notre analyse a mis en évidence que les suivis réguliers annuels, tous les 2 à 3 ans, et réguliers tous les plus de 3 ans

étaient aussi efficaces (ou non significativement différents) pour détecter les lésions de bas grade et lésions de haut grade. **Il semblerait donc qu'un dépistage régulier tous les 3 ans ou plus, soit suffisant après 65 ans pour prendre en charge des lésions pré-néoplasiques, avec le minimum de nouvelles lésions dans l'intervalle.**

b. Suivi annuel : inutilement anxiogène et coûteux ?

Par ailleurs, notre étude a montré que le suivi annuel mettait en évidence plus de lésions ASCUS et cancers, la différence n'était pas statistiquement significative pour les lésions de bas et haut grade. Ce résultat paraît en fait logique : « plus on cherche, plus on trouve ».

Ceci s'explique particulièrement bien pour les lésions ASCUS, puisqu'on sait qu'elles augmentent avec l'âge, étant donné que les frottis sont de moins bonne qualité. Dans notre étude, 58,9% des patientes ayant un frottis pathologique avaient un frottis catégorisant ASCUS. Dans l'étude du CRISAP Ile-de-France de 2005, 44,8% des frottis pathologiques réalisés après 65 ans étaient des frottis ASCUS. <sup>(14)</sup> Or on peut s'interroger sur l'intérêt de dépister un plus grand nombre d'ASCUS. Nous avons pu estimer grâce à nos données que ce type de lésion se normaliserait dans 40,62 à 82,64% (2 frottis ultérieurs normaux à 12 mois d'intervalle). Les données du dépistage organisé sur l'Isère entre 2003 et 2004 avec des patientes de 50 à 74 ans retrouvent 95,6% des frottis ASCUS « innocenté par un examen complémentaire » de type frottis de contrôle, test HPV ou histologie. <sup>(45)</sup>

La détection d'un très grand nombre de lésion ASCUS pourrait donc être inutilement anxiogène pour les patientes, et représenterait un surcoût non justifié pour la société.

On peut également s'interroger concernant les lésions pré-néoplasiques découvertes après 65 ans. Concernant les lésions de bas grade, on sait d'après la littérature <sup>(46)</sup> que seuls 10% de ce type de lésions évoluent vers un grade plus élevé, environ 1% vers un cancer invasif et 55% régressent. Concernant les lésions de haut grade, environ 20% évoluent vers un grade plus élevé, 5% vers un cancer épidermoïde invasif et 45% régressent. Ceci renvoie à la notion de « pseudo-maladie » soulevée par H. Gilbert Welch <sup>(47)</sup>, remettant en question l'intérêt de certains dépistages. Il met en garde contre les sur-diagnostic de lésions à potentiel évolutif cancéreux. Ne risque-t-on pas d'être plus néfaste en engendrant anxiété et prise en charge à effets secondaires notables alors que beaucoup de ces lésions pourraient rester silencieuses ou régressées ?

c. Un suivi tous les 3 à 5 ans ?

Les données de la littérature concernant la fréquence optimale de dépistage entre 25 et 65 ans sont en faveur d'un dépistage tri-annuel : en effet, la réduction du risque d'incidence du cancer du col dans cette population est de 93,3% si le suivi est annuel, 92,5% si le suivi est bi-annuel, 91,2% si le suivi est tri-annuel et chute à 83,6% et 64,1% si le suivi est tous les 5 et 10 ans. <sup>(48)</sup>

Certains auteurs notent qu'un dépistage tous les cinq ans entre 55 à 69 ans offrirait une protection satisfaisante, en terme de diminution du risque de survenue d'un cancer, de 83% versus 87% en cas de dépistage annuel. <sup>(49)</sup>

**Il serait intéressant d'étudier une population de femmes dont le rythme de suivi serait de 3 à 5 ans, pour juger du bénéfice et des risques de ces pratiques.**

**3. Dépistage au-delà de 65 ans : acceptable ? réalisable ?**

S'il semblerait qu'un dépistage après 65 ans soit intéressant en terme de santé publique, est-ce réalisable en pratique ?

a. Un dépistage acceptable par la population ?

L'OMS recommande que « le test utilisé soit acceptable pour la population. » Le frottis cervico-utérin est un examen de dépistage facile à exécuter pour un praticien entraîné. Il s'intègre dans l'examen gynécologique classique. Il est admis que ce test est acceptable pour une population de femmes de 25 à 65 ans. Actuellement les dépistages organisés des cancers du colon et du sein touchent la population jusqu'à 74 ans. Dans ce contexte, il paraîtrait envisageable que les patientes admettent que le dépistage du cancer du col soit plus tardif. De plus, notre étude montre que de nombreuses femmes (53 644 patientes sur 5 ans dans notre étude) continuent à consulter leur médecin pour un frottis régulier, alors que les recommandations actuelles les en dispensent. Elles sont majoritairement asymptomatiques (dans notre étude, 52 784 frottis étaient faits dans le cadre d'un dépistage). Elles répondent donc favorablement à la proposition de poursuite du dépistage par leur médecin.

Cependant l'extension du dépistage peut rencontrer plusieurs obstacles: de la part des patientes et des médecins.

Concernant les patientes, les freins évoqués dans la littérature sont <sup>(46,50)</sup>:

- Le détachement du suivi gynécologique par les patientes une fois la période de procréation et menstruations terminée : « organe sans activité, donc sans danger »
- La méconnaissance du cancer du col de l'utérus, moins médiatisé que d'autres cancers féminins (cancer du sein)
- La pudeur de la patiente face à un examen évoqué comme « intrusif et gênant, d'autant que le test est prélevé par un homme »
- La difficulté d'accès au test pour certaines populations: démographie médicale insuffisante, coûts élevés (déplacements, consultation si le médecin exerce en secteur 2, ou refuse la CMU).
- L'anxiété générée par des frottis répétés lorsque le résultat est ininterprétable ou ASCUS - nombreux après la ménopause-, avec une difficulté à comprendre la signification de ce type de résultat. Ainsi un résultat anormal ponctuel peut freiner la participation ultérieure au dépistage.

On peut également émettre d'autres hypothèses :

- La difficulté à réaliser un examen gynécologique chez une femme plus âgée parfois difficile à installer, du fait de douleurs
- L'inconfort de l'examen au speculum après la ménopause avec sécheresse vaginale

L'Institut National du Cancer s'intéresse actuellement à tous ses obstacles. Il travaille également sur un projet de dépistage par auto-prélèvement vaginal à domicile pour la recherche et le géotypage d'HPV oncogènes, qui remplacerait le frottis au cabinet. <sup>(51)</sup>

#### b. Un dépistage gérable par les professionnels de santé ?

Concernant les médecins non gynécologues, certains obstacles au dépistage –quel que soit l'âge de la patiente- sont connus et décrits dans la littérature. <sup>(46)</sup>

- Manque de temps
- Nécessité d'une formation initiale
- Nécessité de matériel adapté : table avec étriers ou suffisamment large, éclairage adapté, speculum, spatules
- Acte non valorisé financièrement car inclus dans une cotation de consultation simple.

Plusieurs solutions pourraient être envisagées : sensibiliser les médecins à l'intérêt du dépistage par frottis, formation médicale initiale à la pratique du test, diversifier les lieux et la qualité des préleveurs (médecins généralistes, laboratoire d'analyses), valorisation financière de l'acte « frottis » (cotation intéressante ou intégration au CAPI, Contrat d'Amélioration des Pratiques professionnelles).

Cependant pourrait-on pour autant élargir le dépistage à une population de plus de 65 ans, en terme de moyen humain ? Actuellement, la majorité des frottis est réalisée par des gynécologues libéraux ou hospitaliers <sup>(46)</sup>. Hors leur densité sur le territoire français est plus inégale que celle des médecins généralistes. Ceci génère une inégalité d'accès au dépistage entre les départements. Les experts évaluent qu'entre 800 et 1000 frottis par an sont réalisés par les gynécologues, et qu'il faudrait donc théoriquement 3 gynécologues pour 10 000 femmes pour pouvoir au moins couvrir l'ensemble de la population des 25 à 65 ans tous les 3 ans. Ce chiffre est loin d'être atteint dans de nombreux départements (Annexe G). <sup>(46)</sup>

Ceci souligne l'importance de diversifier les moyens d'accès au dépistage, notamment en impliquant de manière forte les médecins généralistes. Ces derniers ont de plus un accès privilégié aux différentes classes socio-économiques, notamment les plus défavorisées.

Il faudrait également évaluer et donner les moyens financiers et humains aux laboratoires d'anatomo-pathologie afin de pourvoir à cette extension du dépistage.

## **F. Vers un dépistage optimisé**

### **1. Dépistage organisé ?**

Actuellement en France, le dépistage du cancer du col de l'utérus repose sur un dépistage dit « individuel » : les patientes ayant un suivi gynécologique se voient proposer par leur médecin un frottis, théoriquement selon le rythme défini par la HAS. En pratique, notre étude montre que de nombreux frottis sont réalisés en dehors de ces recommandations à un rythme plus soutenu que tous les 3 ans, et après 65 ans en dehors d'un dépistage de « rattrapage ».

Dans ce contexte, le nombre de frottis annuel actuellement réalisé en France est estimé à 6 millions (en incluant les frottis en milieu hospitalier). <sup>(46)</sup> Certains auteurs expliquent que ce volume de frottis suffirait à couvrir théoriquement la quasi-totalité de la population éligible,

alors qu'il couvre environ 55% de la population <sup>(52)</sup> : ceci souligne le fait qu'une partie de la population est « sur-dépistée », alors qu'une autre partie n'est pas suivie.

Ne pourrait-on pas optimiser le dépistage en l'organisant, à l'instar du Danemark, de la Finlande ou de la Suède. Cela nécessiterait des moyens financiers et humains supplémentaires, et l'adhésion des médecins et des laboratoires. Il serait utile de mettre alors en place des systèmes d'information performants pour : lister les patientes, coder les lésions de façon uniforme sur le territoire, mettre à jour les dossiers en fonction des résultats des frottis et de la prise en charge des frottis pathologiques. Ceci pourrait permettre de convoquer les patientes en fonction de leur suivi antérieur et réduire les inégalités de suivi parmi la population cible. <sup>(53)</sup> Ce qui pourrait rendre le dépistage plus efficace, sous réserve que les patientes répondent à la convocation. En effet, on note que dans les quatre départements français pilotes pour le dépistage organisé du cancer du col, le taux de couverture était de 52,6 à 71% selon les départements. <sup>(18)</sup>

## **2. Dépistage individualisé ?**

Certaines instances recommandent d'adapter les stratégies de dépistage aux facteurs de risque individuels, et en fonction de l'état cognitif, du degré d'autonomie, de l'espérance de vie et du bénéfice espéré pour la patiente. <sup>(54)</sup> C'est le cas de *l'American Geriatrics Society* qui a récemment évoqué un dépistage régulier jusqu'à 70 ans voire au delà selon les « circonstances individuelles ». <sup>(55)</sup>

Ces facteurs évoqués seraient le tabac, l'activité sexuelle risquant de nouvelles expositions à l'HPV <sup>(56)</sup>, l'immunodépression par le virus du sida, un antécédent de lésion intra-épithéliale de haut grade ou de traitement pour un cancer du col, un syndrome lympho prolifératif, une greffe d'organe, et la prise de corticoïdes au long cours. <sup>(57)</sup>

## **IX. Conclusion**

Les résultats de notre étude seraient donc en faveur de la poursuite du dépistage jusqu'à l'âge de 70 ans au moins, voire même 75 ans. L'extension à cette classe d'âge serait à envisager dans une démarche globale d'optimisation du dépistage du cancer du col de l'utérus en France.

Afin de compléter ces données, il pourrait être intéressant par la suite d'étudier de façon prospective des cohortes de patientes de plus de 65 ans dépistées par frottis avec pour seule variable le rythme de réalisation de ceux-ci. Il faudrait également corréler les données cytologiques aux données histologiques.

Finalement, notre travail permet d'envisager plusieurs pistes pour optimiser le dépistage. Compte tenu du nombre important de patientes au suivi antérieur inconnu ou non suivies, on pourrait tout d'abord sensibiliser d'avantage les médecins à l'importance du dépistage régulier avant 65 ans, et en particulier les médecins généralistes qui ont accès à une plus large partie de la population, notamment les classes socio-économiques défavorisées. Nous levons ensuite la question de la nécessité d'un dépistage organisé pour toucher au mieux les populations cibles, et de ses modalités. Enfin, nous envisageons la mise en place d'un dépistage individualisé, en particulier chez les femmes les plus âgées, en fonction de l'âge physiologique de la patiente et de ses facteurs de risque.

## **X. Conclusion pour la faculté**

Les recommandations françaises concernant le dépistage du cancer du col de l'utérus préconisent d'arrêter le dépistage après 65 ans, si les deux derniers frottis réalisés à trois ans d'intervalle ont été normaux. Or, le taux de frottis pathologique est semblable avant et après 65 ans (soit 2 à 3% des frottis totaux), et un tiers des cancers est découvert après cette limite d'âge. Nous avons donc voulu savoir s'il existait un intérêt à poursuivre les frottis de dépistage après 65 ans.

L'objectif primaire de notre étude était d'étudier la fréquence des lésions cytologiques chez les femmes âgées de plus de 65 ans dont le rythme de suivi antérieur avait été normal et suffisant, selon les recommandations. Nos objectifs secondaires étaient de décrire toutes les patientes présentant des lésions pathologiques ainsi que leur rythme de suivi antérieur, et d'observer le devenir des patientes aux frottis catégorisés ASCUS, qui sont les plus fréquents des anomalies cytologiques.

Nous avons réalisé une étude rétrospective et multicentrique. Le recueil de données provenait de trois laboratoires d'anatomopathologie de la région Rhône-Alpes. Nous avons étudié une population de femmes de 65 à 100 ans pour lesquelles un frottis a été réalisé entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008. Nous avons décrit leur suivi antérieur depuis le 01/01/1999. Nous avons utilisé un modèle d'analyse de survie (converti en mode « événement », soit « 1-survie ») pour étudier la prévalence des lésions en fonction de l'âge de la patiente, du laboratoire, de la spécialité du prescripteur et de la régularité du suivi. Nous avons utilisé l'estimateur de Kaplan Meier, ainsi que les tests du Chi 2 et du log-rank, avec un risque  $\alpha$  défini à 0,05.

Nous avons recueilli un total de 236 746 frottis dont **90 553** réalisés chez **53 644** femmes de plus de 65 ans entre le 01/01/2004 et le 31/12/2008, dont 2,04% (n=1848) étaient pathologiques. Ont été considérés comme pathologiques les lésions cytologiques de type ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC et les cancers de type épidermoïde ou glandulaire). Aucune lésion de type AG-US n'a été répertoriée.

Nous avons pu estimer un taux de couverture de la population cible (65 à 100 ans) dépistée par frottis, approximatif de **28,5%** pour la Haute Savoie, car nos deux laboratoires partenaires étaient les seuls à analyser les frottis cervico-utérins dans ce département. Cette valeur va dans le sens des chiffres nationaux sur la baisse du taux de couverture avec l'âge. Il

est de 60% entre 25 et 49 ans, puis de 47,2% entre 50 à 65 ans et de 35% entre 65 à 69 ans selon les données de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (années 2005 à 2007).

Le taux de frottis sans valeur ou ininterprétables était de **1,43%** des frottis totaux, reflet d'une pratique de bonne qualité de la part des médecins réalisant les frottis et des laboratoires sélectionnés dans notre étude.

Les frottis pouvant être répétés en fonction des antécédents cytologiques, nous avons choisi d'étudier les patientes plus que les frottis pour nos calculs et taux, dans le but d'éviter des variations artificielles de nos résultats. Nous avons donc défini un taux de patientes ayant présenté un frottis catégorisant pathologique, qui est de 1,42% (n=764) dans notre étude. Parmi celles-ci, 24,08% présentaient une lésion évocatrice d'un cancer du col (n=184 et 0,34% de toutes les patientes), 8,38% une lésion de haut grade (n=64 et 0,12% de toutes les patientes), 10,6% une lésion de bas grade (n=81 et 0,15% de toutes les patientes), et 56,94% une lésion ASCUS (n=435 et 0,81% de toutes les patientes).

Nous avons regroupé dans le groupe « cancer » les anomalies cytologiques évocatrices d'un carcinome infiltrant ou d'un carcinome in situ quel que soit leur typage histologique. L'étude de ce groupe a permis d'établir que le suivi antérieur de ces femmes avait été inconnu à 64,67% (n=119) et normal à 31,52% (n=58). Parmi les patientes à antécédent normale, 96,5% (n=56) avaient eu des frottis à une fréquence moyenne suffisante (inférieure ou égale à 42 mois soit 3 ans et 6 mois). Le détail des lésions cancéreuses retrouve 59,3% de cancers épidermoïdes (n=109), 39,7% d'adénocarcinomes (n=73), et 0,5% de cancer indéterminé (n=1) et de lymphome (n=1). Pour les cancers épidermoïdes, on compte 83,5% de cancer invasif (n=91) et 16,5% de carcinome in situ (n=18). Parmi eux, 23% avaient un suivi antérieur normal (n=25), 1,8% un ASCUS (n=2), 0,9% une lésion de bas grade (n=1), 3,7% une lésion de haut grade (n=4) et 70,6% avaient une antécédent inconnue (n=77). Pour les lésions glandulaires, on retrouve 93,1% d'adénocarcinome invasif (n=68) et 6,9% d'adénocarcinome in situ (n=5). Parmi eux, 45,2 % avaient un suivi antérieur normal (n=33) et 54,8% avaient une antécédent inconnue (n=40).

Dans le bras « lésions de haut grade », le suivi antérieur avait été normal à 67,2% (n=43). Parmi les patientes à antécédent normale, 88,37% (n=38) avaient eu des frottis à une fréquence moyenne suffisante. Nous avons regroupé dans cette sous catégorie les lésions HSIL, AGC et ASC-H en raison de leur potentielle malignité et leur prise en charge clinique.

L'étude du groupe des lésions de bas grade a permis d'établir que le suivi antérieur de ces femmes avait été normal à 86,42% (n=70). Parmi les patientes à antécédent normale, 88,57%

(n=62) avaient eu des frottis à une fréquence moyenne suffisante (inférieure ou égale à 42 mois = 3 ans et 6 mois).

Dans le bras « ASCUS », le suivi antérieur avait été normal à 93,1% (n=405). Parmi les patientes à antériorité normale, 88,15% (n=357) à une fréquence moyenne suffisante.

Étant donnée la fréquence de ces lésions, nous avons étudié le suivi ultérieur cytologique de ces **357** femmes : 57,98% (n=207) ont eu un suivi connu (selon les recommandations : 1 frottis de contrôle 6 mois après la lésion initiale, suivi d'un deuxième à 12 mois d'intervalle si le premier frottis de contrôle était normal) et pour 42,02% (n=150) il n'a été possible de définir leur devenir (prise en charge chirurgicale, suivi insuffisant, perdues de vue...). Nous avons donc déterminé que le devenir des patientes ASCUS à antériorité normale variait de 40,62 à 82,64% (n=145 à 295) pour avoir deux frottis ultérieurs normaux, tandis que 17,36 à 59,38% (n=62 à 212) auraient au moins un frottis pathologique.

Pour répondre à notre objectif primaire, nous avons étudié de façon plus spécifique les patientes dépistées et antérieurement bien suivies (selon le rythme d'un frottis tous les 2 à 3 ans avec une tolérance de 6 mois, soit un intervalle strict de 18 à 42 mois). Nous avons obtenu un sous-groupe de **5 696** femmes, pour lequel il existait un taux de femmes présentant un frottis catégorisant pathologique de 20,2‰ (n=115). Nous avons ensuite déterminé un taux pour chaque lésion cytologique; pour le groupe cancer, il était de **1,4 ‰ femmes** (n=8, et 6,96% de la population pathologique), 1,57‰ pour les lésions de haut grade (n=9, et 7,83% de la population pathologique), 2,28‰ pour les lésions de bas grade (n=13, et 11,3% de la population pathologique) et 14,9‰ pour les ASCUS (n=85, et 73,91% de la population pathologique). Nous avons pondéré ce dernier résultat, sachant qu'une majorité des frottis ASCUS se normalise, et qu'on estime que 17,36 à 59,38% restent pathologiques après deux frottis de contrôle à 12 mois d'intervalle. Ainsi, le taux corrigé de ce sous-groupe ASCUS était de 2,6 à 8,9‰ (n=15 à 51, soit 13,04 à 44,35% de la population pathologique). Nous avons donc estimé que le taux de femmes présentant un frottis catégorisant pathologique était de **7,9 à 14,2 ‰** (n=45 à 81), malgré un suivi antérieur normal et régulier.

L'étude de type « analyse de survie » a montré qu'un suivi régulier annuel permettait de détecter plus de lésions qu'un suivi tous les 2 à 3 ans ou plus ( $p=7,17 \cdot 10^{-6}$ ). Cette différence était significative pour les lésions ASCUS ( $p=0,01$ ) et cancer ( $p=4,8 \cdot 10^{-5}$ ). En revanche, notre analyse a mis en évidence que les suivis réguliers annuels ou tous les 2 à 3 ans ou tous les plus de 3 ans, étaient aussi efficaces (ou non significativement différents) pour détecter les lésions de bas grade ( $p=0,191$ ) et lésions de haut grade ( $p=0,449$ ).

Par ailleurs, notre étude a mis en évidence qu'il y avait significativement plus de lésions ASCUS ( $p=0,001$ ) et bas grade ( $p=0,037$ ) entre 65 et 70 ans qu'après 70 ans. La différence n'était pas significative pour les lésions de haut grade ( $p=0,45$ ). Il y a par contre significativement plus de cancers après 70 ans qu'entre 65 et 70 ans ( $p=0,018$ ).

En conclusion, notre étude a montré qu'il existait un taux de lésions précancéreuses et cancéreuses non négligeables après 65 ans, y compris quand le suivi antérieur avait été régulier et sans antécédent de frottis anormal. Tout type de lésions confondues, elles étaient plus fréquentes entre 65 et 70 ans.

L'âge médian de découverte des cancers était de 75 ans toutes antériorités confondues, et de 72,5 ans pour les femmes dépistées et suffisamment bien suivies. On sait d'après la littérature que la survie à cinq ans du cancer du col de l'utérus passe de 66% entre 65 et 74 ans à 38% après 75 ans. Ces deux arguments sont en faveur de la poursuite des frottis de dépistage jusqu'à 70 ans au moins.

Le suivi annuel a permis de détecter plus de lésions, ce qui semble logique : « plus on cherche, plus on trouve ». Cependant ce rythme représente un coût pour la société et n'améliorerait pas la morbi-mortalité des patientes. D'autant que les lésions les plus fréquemment retrouvées étaient des lésions ASCUS, ce qui peut être pourvoyeur d'anxiété et de iatrogénie, alors qu'une partie non négligeable de ces atypies cellulaires se normaliserait. Par ailleurs, nous avons montré que la détection de lésions de bas et haut grades était équivalente que le suivi soit annuel, régulier tous les 2 à 3 ans ou régulier supérieur à 3 ans. Il serait intéressant d'étudier une population de femmes dont le rythme de suivi serait de 3 à 5 ans, pour juger du bénéfice et des risques de ces pratiques.

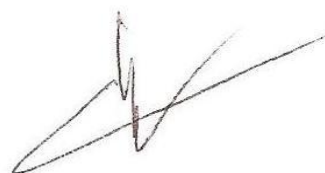
Notre travail permet d'envisager plusieurs pistes pour optimiser le dépistage du cancer du col de l'utérus. Compte tenu du nombre important de patientes au suivi antérieur inconnu ou non suivies après 65 ans, on pourrait sensibiliser les médecins à l'importance du dépistage avant 65 ans et en particulier les médecins généralistes qui ont accès à une plus large partie de la population, notamment les classes socio-économiques défavorisées. On pourrait également rechercher et définir précisément des facteurs de risque pour tendre vers un dépistage individualisé après 65 ans.

Pour un projet de recherche ultérieur, il pourrait être intéressant d'évaluer de façon prospective des cohortes de patientes dépistées par frottis avec pour seule variable le rythme

de réalisation de ceux-ci. Il faudrait alors corrélér les données cytologiques aux données histologiques pour éviter les biais liés au frottis.

Lyon, le 1/09/2010

Le Président de la thèse  
Pr Patrice MATHEVET



Vu et permis d'imprimer

Vu : Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Lyon-Est

Vu : Pour Le Président de l'Université  
Le Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales,

Professeur Jérôme ETIENNE

Professeur François-Noël GILLY

## **XI. Références bibliographiques**

Pour cette recherche bibliographique, nous avons recherché les guides de pratique clinique, les synthèses méthodiques, ainsi que les essais randomisés, les études de cohorte, les études cas-témoins et les études historiques publiées. Nous avons interrogé les sommaires des principales revues internationales, des Current Contents Clinical Medicine, des bulletins de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), mais aussi des bases de données BML, Medline, NGC (National Guideline Clearinghouse), Pubmed, The Cochrane Library, et enfin des sites internet des organismes suivants : AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), CRUK (Cancer Research UK), HAS (Haute Autorité de la Santé), NCI (National Cancer Institute), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), NIH (National Institutes of Health), USPSTF (US Preventive Services Task Force).

1. Duport N, Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Institut national de veille sanitaire. 2008 : 47p
2. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int. J. Cancer.* 1998 Fév 9;75(4):536-545.
3. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Borrás J, et al. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2000 Mai 1;86(3):429-435.
4. Remontet L, Belot A, Bossard N. Tendances de l'incidence et de la mortalité par cancer en France et projections pour l'année en cours : méthodes d'estimation et rythme de production. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 2009 Oct ; 38 : 405-408.
5. Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, Benhamou E, Chérié-Challine L et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Institut national de veille sanitaire. 2008.
6. Hemminki K, Li X, Mutanen P. Age-incidence relationships and time trends in cervical cancer in Sweden. *Eur. J. Epidemiol.* 2001; 17(4):323-328.
7. Cervical Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Globocan, IARC. 2010.
8. Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. HAS. 2006.
9. Dépistage du cancer du col de l'utérus. L'état de santé de la population en France : indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique. Rapport DREES 2007 ; 48 :168-169.

10. Dépistage et incidence du cancer du col de l'utérus. Institut national de veille sanitaire. 2009.
11. Renaud R. Conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin. XXXIIème Congrès de la Fédération des Gynécologues et Obstétriciens de la langue française. Lille 5-6-7-8 septembre 1990. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1990, 19 :1-16
12. Loi de financement de la sécurité sociale 2010. Rapport chiffré. 2010 : 86-89
13. Flori M, Dupraz C, Erpeldinger S, Le Goaziou MF. Frottis du col de l'utérus chez les femmes de plus de 65 ans Étude descriptive rétrospective réalisée sur une année. La revue du praticien. 2009, 59 (10):29-32
14. Bergeron C, Cartier I, Guldner L, Lassalle M, Savignoni A, Asselain B. Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical, Ile-de-France, enquête Crisap 2002. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2005 Jan ; 2 :5-8.
15. Syrjänen KJ. Biology of human papillomavirus (HPV) infections and their role in squamous cell carcinogenesis. Med. Biol. 1987; 65(1):21-39.
16. Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1996 Mar; 65(1):45-53.
17. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women. N Engl J Med. 1998 Fév 12; 338(7):423-428.
18. Duport N, Serra D. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus Guide du format des données et définitions des indicateurs de l'évaluation épidémiologique. Institut national de veille sanitaire. 2009 Fev.
19. Evaluation des programmes de dépistage des cancers : Evaluation du programme de dépistage du cancer du col de l'utérus. Institut national de veille sanitaire. 2006 Oct.
20. Monsonégo J. Infections à papillomavirus: État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. 2006 : 245p
21. Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. J. Natl. Cancer Inst. 2008 Mai 7; 100(9):622-629.
22. Gaffikin L, Lauterbach M, Blumenthal P. Performance of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: A qualitative summary of evidence to date. Obstetrical & Gynecological Survey. 2003 Aug; 58(8):543-550.
23. VIA method of cervical cancer prevention: literature review. Prevention international: no cervical cancer. 2009.
24. Cervical cancer: new validated practical knowledge. American board of pathology. 2009.

25. Rapport de la démographie française : espérance de vie en 2009. Institut national de la statistique et des études économiques. 2010.
26. Rapport de la démographie française : espérance de vie en bonne santé en 2009. Institut national de la statistique et des études économiques. 2010.
27. ADICAP - Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et Anatomopathologie. [<http://www.adicap.asso.fr/>].
28. Crisap Île-de-France - Centre de Regroupement Informatique et Statistique des données d'Anatomie et cytologie Pathologiques [<http://www2.crisapif.org/>].
29. Cartier I. Frottis conventionnel *versus* frottis en milieu liquide : les deux techniques ont des performances équivalentes, revue de la littérature valide les résultats d'une étude de la Société Française de Cytologie et les recommandations de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé). Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2006; 35 (4):321-323
30. Cruickshank M et al. The case for stopping cervical screening at age 50. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1997; 104 (5):586-589.
31. Van Wijngaarden WJ, Duncan ID. Rationale for stopping cervical screening in women over 50. BMJ. 1993 Avr, 306 (6883):967-971.
32. Orazi G, Bogaert E, Vinatier D, Querleu D, Leroy JL. Should cytological screening for cervical cancer be stopped after menopause?. Contraception, fertilité, sexualité (1992). 1999 Dec; 27(12):833-6.
33. Rebolj M, Van Ballegooijen M, Lynge E, Looman C, Essink-Bot ML, Boer R, Habbema D. Incidence of cervical cancer after several negative smear results by age 50: prospective observational study. BMJ 2009;338:b1354
34. Brun JL, Stoven-Camou D, Trouette R, Lopez M, Chene G, Hoeke C. Survival and prognosis of women with invasive cervical cancer according to age. Gynecology & oncology. 2003 Nov;91(2):395-401
35. Chen RJ, Lin YH, Chen CA, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY. Influence of histology type and age on survival rates for invasive cervical carcinoma in Taiwan. Gynecology & oncology. 1999 May; 73(2): 184-90.
36. Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Influence of age on cervical cancer survival in Japan. Japanese journal of clinical oncology. 2005 Aug;35(8):464-9.
37. Anttila A, Pukkala E, Soderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. International journal of cancer. 1999 Sep 24; 83(1):5965.
38. Walker JJ, Brewster D, Gould A, Raab GM. Trends in incidence of and mortality from invasive cancer of the uterine cervix in Scotland (1975-1994). Public health. 1998 Nov; 112(6):373-8.

39. Fox KV, Shah CA, Swisher EM, Garcia RL, Mandel LS, Gray HJ, et al. An evaluation of cervical cancer in women age sixty and over. *Gynecology & oncology*. 2008 Apr; 109(1):538
40. Wilson JMG, Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève: Organisation mondiale de la santé; 1970.
41. OMS. Principes sur le dépistage du cancer. [[www.who.int](http://www.who.int) ].
42. Fletcher A, Screening for cancer of the cervix in elderly women. *Lancet*.1990 Jan 13; 335(8681):97-9.
43. Bergeron C, Cohet C, Bouée S, Lorans C, Rémy V. Coût du dépistage et de la prise en charge des lésions précancéreuses du col de l'utérus en France. *Gynécologie obstétrique & fertilité* 2006 ; 34 (11):1036-1042
44. Fahs CM, Mandelblatt J, Schechter C, Muller C. Cost Effectiveness of Cervical Cancer Screening for the Elderly. *Annals of internal medicine*, 1992; 117 (6): 520-527
45. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, évaluation épidémiologique de 4 départements pilote, Institut national de veille sanitaire. 2007.
46. Etat des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France. Institut national du Cancer. 2007.
47. Welch G.H, Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why. 2004.
48. Hakama M., Miller A.B, Day N.E. Screening for Cancer of the Uterine Cervix. IARC Press, Lyon. 1986.
49. Sasieni P et coll, Benefit of cervical screening at different ages : evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer*. 2003
50. Cervix cancer screening. IARC (International Agency for Research on Cancer). 2005.
51. Etat des lieux du dépistage du cancer du col. Institut national du Cancer. 2010.
52. Rousseau A, Boyet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Evaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance Maladie. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2002 Mai; 19:81-83
53. Strander B, At what age should cervical screening stop?. *BMJ*. 2009; 338:b809
54. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA*. 2001 Jun 6; 285(21):2750-6.
55. Screening for cervical carcinoma in older women. American Geriatrics Society. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001 May; 49(5):655-7.

56. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*. 1999 Sep; 189(1):12-9.
57. Cervical screening: a clinical practice guideline. Cancer care, Ontario. 2005.

## **XII. Annexes**

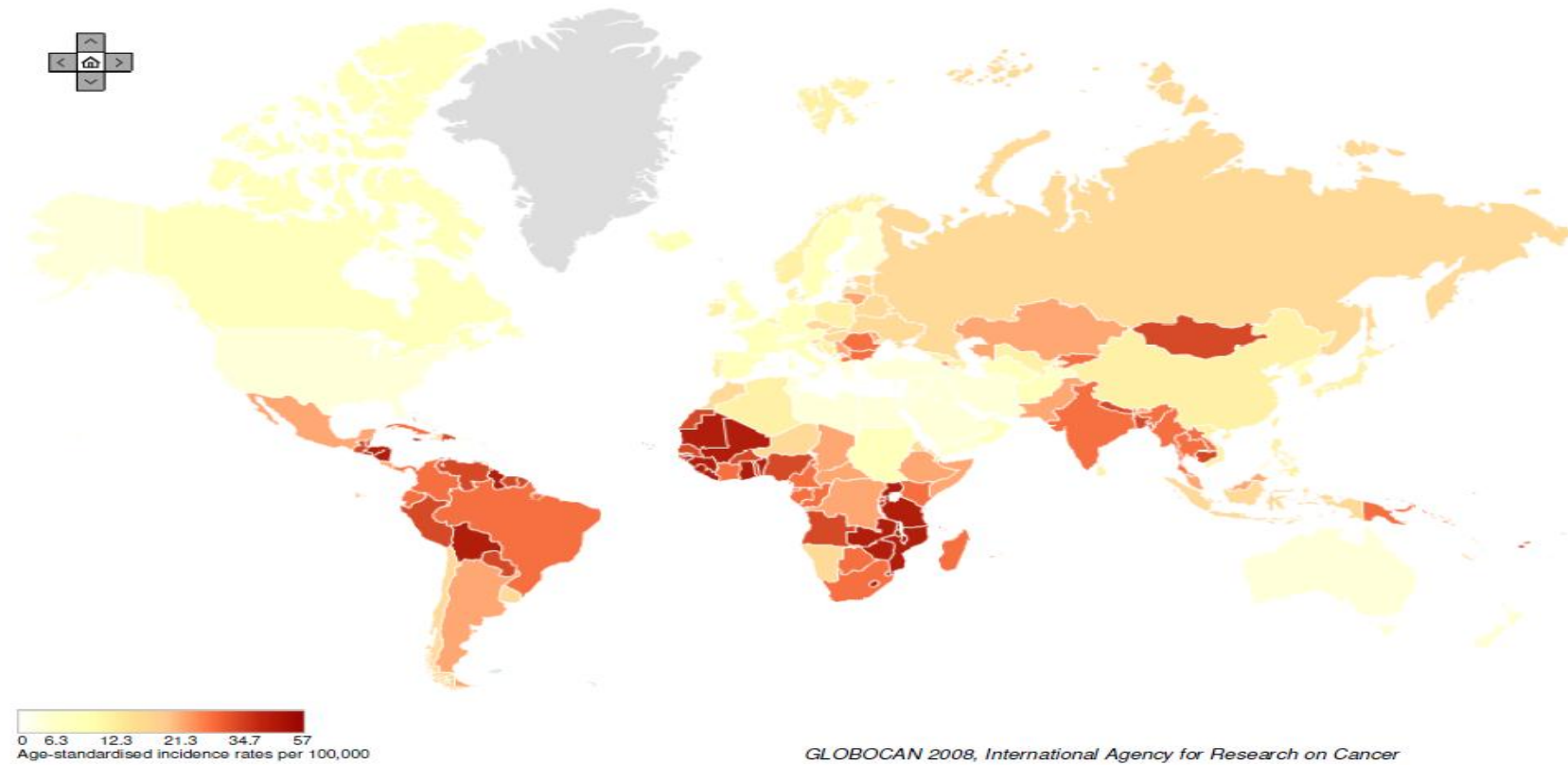
### **A. Détail du travail de thèse**

	<b>Anne Lise LEMAY</b>	<b>Xavier GUY</b>	<b>Raphaël MEYER</b>
Présentation	+	+	+
Résumé	+	+	+
Table des matières			+
Introduction	+		++
Histoire naturelle du cancer du col			+
Lésions cytologiques et histologiques			+
Protocole de Recherche	+	+	+
Recherche des laboratoires	+	+	+
Recueil des données	+	+	+
Fusion des données	+	+	
Homogénéisation des données	+	+	
Thesaurus codes ADICAP	+	+	
Recherche spécialités des prescripteurs	+	+	+
Analyse descriptive	+	++	+

Analyse de type « survie »	++		
Discussion	+	+	+
Conclusion	+	+	+
Relecture	+	+	+
Iconographie			+
Tableaux et graphiques	+	+	+
Résumé en anglais			+

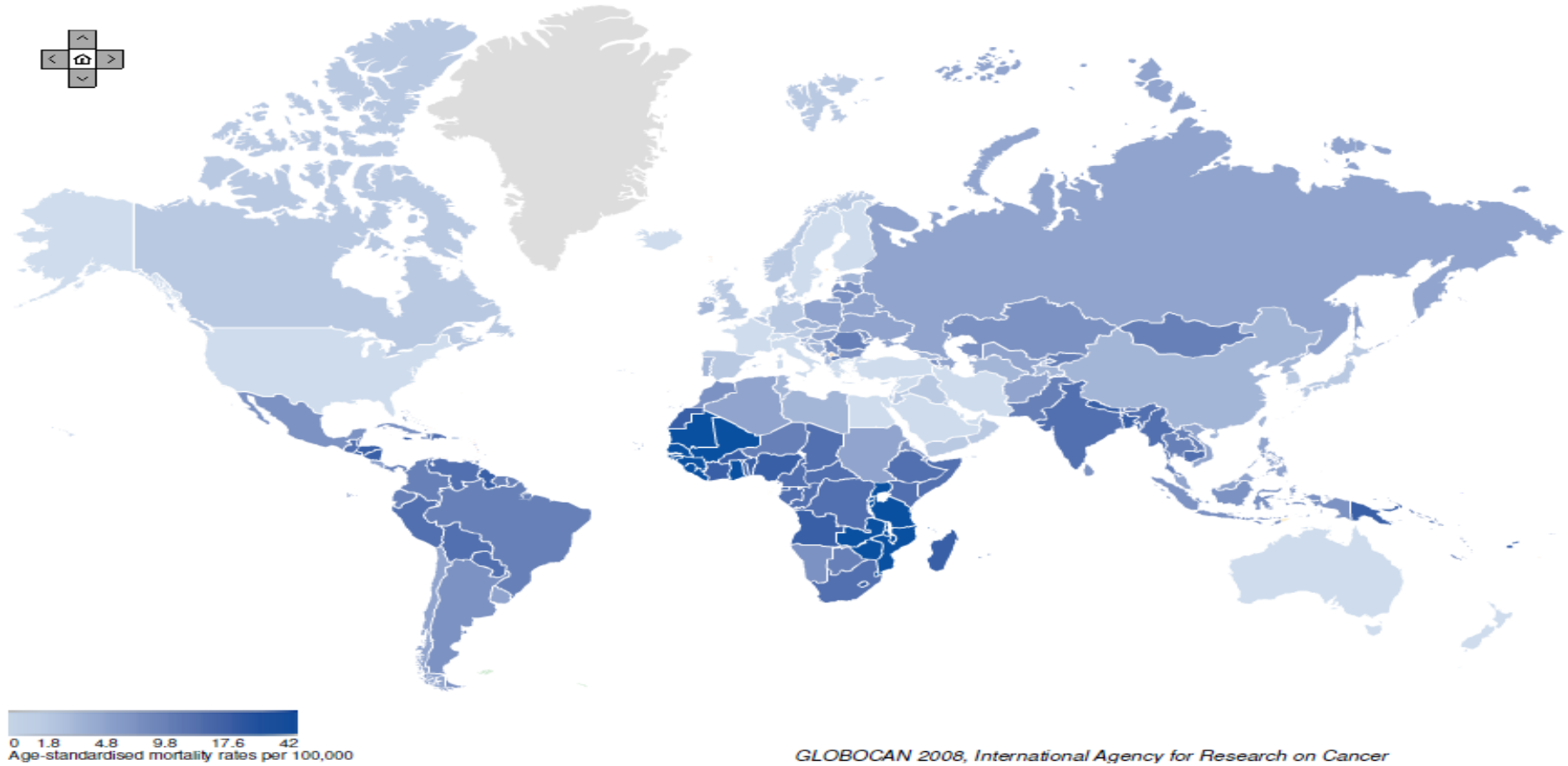
## B. Incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde en 2008

### ▲ Cervical Cancer Incidence Worldwide in 2008



### C. Mortalité liée au cancer du col de l'utérus dans le monde en 2008

#### ▲ Cervical Cancer Mortality Worldwide in 2008



**D. Exemple de données, après le recueil et réorganisation**

CODE LABO	DATE FCU	PRESCRIPTEUR	NOM	PRENOM	DATE DE NAISSANCE	CODE POSTAL	LIEU DE RESIDENCE	RESULTAT	RESULTAT	RESULTAT	RESULTAT	RESULTAT
1	20080406	BONOT	Mme Z	A.	19321111	69200	Villeneuve	FCGX0Y11	FCGX0G12	FCGX0P10	FCGX0N16	FCGX0H42
1	20050728	BONOT	Mme Z	A.	19321111	69200	Villeneuve	FCGX0N30	FCGX0H02	FCGX0Y12	FCGX0N00	FCGX0P10
1	20040615	BONOT	Mme Z	A.	19321111	69200	Villeneuve	FCGX0R40	FCGX0D11			
1	20040115	BONOT	Mme Z	A.	19321111	69200	Villeneuve	FCGX0Y12	FCGX0D11	FCGX0P10	FCGX0N30	FCGX0H06
1	20031115	BONOT	Mme Z	A.	19321111	69200	Villeneuve	FCGX0S00	FCGX0R24	FCGX0P50	FCGX0I00	FCGX0Y11
2	20060215	CHAPPA	Mme X	B.	19451104	74300	Eaux Vives	FCGX0Y11	FCGX0N00	FCGX0P10	FCGX0N30	FCGX0H44
2	20000215	CHAPPA	Mme X	B.	19451104	74300	Eaux Vives	FCGX0Y11	FCGX0H44			
2	20021215	PAGUE	Mme Y	C.	19530605	74140	Annemasse	FCGX0I70				
3	20050919	CARILL	Mme V	D.	19470322	74240	Beaumont	FCGX0H44	FCGX0N00	FCGX0P10	FCGX0N30	
3	20040415	CARILL	Mme V	D.	19470322	74240	Beaumont	FCGX0H42	FCGX0Y11			
3	20020115	CARILL	Mme V	D.	19470322	74240	Beaumont	FCGX0N00	FCGX0H02			

*(Les données sont à titre d'exemple, elles ont été modifiées dans ce tableau afin de respecter le secret professionnel)*

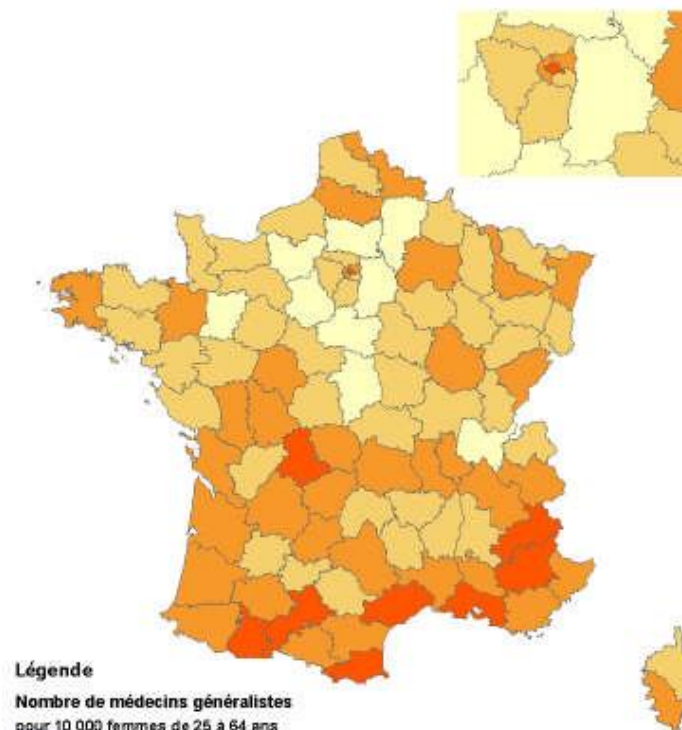
**E. Stratification graduelle des résultats des frottis : équivalence entre les codes du thésaurus et les codes de simplification**

	CELLULES MALPIGHIENNES			CELLULES GLANDULAIRES		
	CLASSIFICATION BETHESDA	CODE THESAURUS	CODE POUR LA SIMPLIFICATION DU RESULTAT	CLASSIFICATION BETHESDA	CODE THESAURUS	CODE POUR LA SIMPLIFICATION DU RESULTAT
AUTRES CANCERS	LYMPHOME	17	15	-	-	-
	METASTATIQUE	16	14	-	-	-
	CANCER PRIMITIF	15	13	-	-	-
	CANCER A CELLULES INDIFFERENCIEES	14	12	-	-	-
CANCERS	SCC	11	9	ADK	13	11
	CIS	10	8	AIS	12	10
DYSPLASIES MODEREES A SEVERES	HSIL	9	6	AGC	7	7
	ASCH	6	5	-	-	-
DYSPLASIES LEGERES	LSIL	8	4	-	-	-
ATYPIES	ASCUS	5	3	-	-	-
NORMAUX	INFLAMMATOIRES	4	2	INFLAMMATOIRES	4	2
	HORMONAUX	3	2	HORMONAUX	3	2
	NILM	2	2	NILM	2	2
SANS VALEUR	ININTERPRETABLE	1	1	ININTERPRETABLE	1	1

**F. Exemple d'une partie des données des tableaux finaux**

Code labo	Code patiente	Age	Prescripteur	Resultat FCU CAT.	ANTERIORITE	DUREE DE SUIVI	Nb FCU ANT.	INTERVALLE MOYEN	F/A	DELAI LAP1-LC	S.Suffisant(S=42mois0,28FA)	S.Suffisant(S=66mois0,18FA)
2	181	88	GO	3	I	0	0	0,00	0,00		-	-
2	2220	79	GO	3	I	0	0	0,00	0,00		-	-
2	1562	76	GO	3	N	80	2	40,00	0,30		1	1
2	2161	66	MG	3	N	71	1	71,00	0,17		0	0
2	2342	75	GO	3	N	102	2	51,00	0,24		0	1
2	2707	68	GO	3	N	101	7	14,43	0,83		1	1
2	2866	74	GO	3	N	60	2	30,00	0,40		1	1
2	2918	65	GO	3	N	19	1	19,00	0,63		1	1
2	3245	65	MG	3	N	39	3	13,00	0,92		1	1
2	6056	66	GO	3	N	68	3	22,67	0,53		1	1
1	20789	67	GO	3	A	81	7	11,57	1,04	65	-	-
1	24197	76	I	3	A	61	3	20,33	0,59	31	-	-
1	24777	66	GO	3	A	48	3	16,00	0,75	21	-	-

## G. Répartition des gynécologues et généralistes en France en 2006



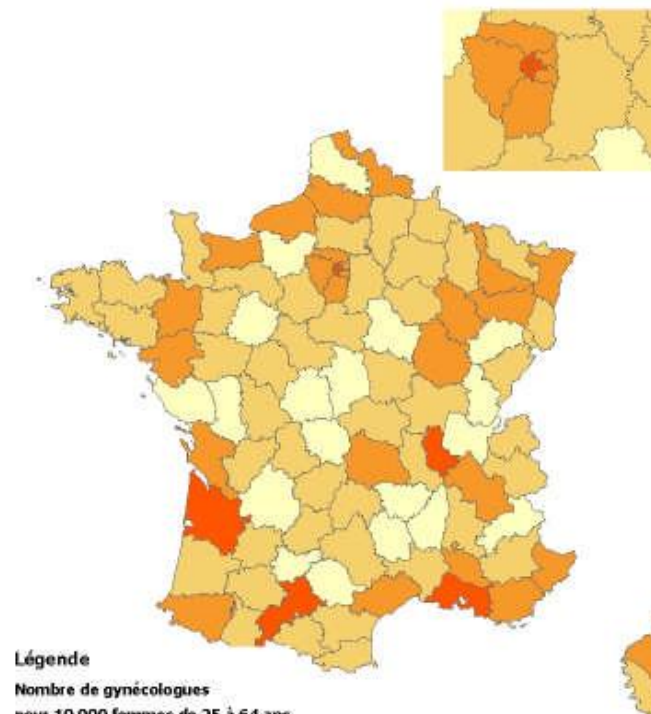
### Légende

**Nombre de médecins généralistes  
pour 10 000 femmes de 25 à 64 ans**

- inférieur à 50
- de 50 à 60
- de 60 à 70
- plus de 70

Source :  
Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement  
Ministère de la santé et des solidarités  
CRES - répertoire ADELI - Novembre 2006  
INSEE - Estimations de population, 2005

Traitement & infographie :  
INCA, 2007 - Observatoire des cancers



### Légende

**Nombre de gynécologues  
pour 10 000 femmes de 25 à 64 ans**

- inférieur à 3
- de 3 à 4
- de 4 à 5
- supérieur à 5

Source :  
Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement  
Ministère de la santé et des solidarités  
CRES - répertoire ADELI - Novembre 2006  
INSEE - Estimations de population, 2005

Traitement & infographie :  
INCA, 2007 - Observatoire des cancers

### **XIII. Résumé en anglais**

**Anne Lise LEMAY, Xavier GUY, Raphael MEYER**

Is there any interest in continuing smear screening for cervical cancer of the uterus in women after age 65? Retrospective study on a population of 53,644 women in France 2004-2008

Nbr: 157 p. 3 pic. 40 tab. 27 graph. 7 annex.

Medical Thesis: Lyon 2009 No.

#### **SUMMARY**

##### Background:

In the population of women above 65, we find a similar rate of pathological smears than women before age 65, and one third of cervical cancers are discovered after this age limit. French guidelines allow women to cease having smear test at the age of 65, providing they have had two consecutive negative smears.

##### Aim:

To study the frequency of pathological smears in the group of women aged over 65 with a normal and sufficient background, according to the guidelines. Analyze the smear results and the former follow up of a population of women aged 65 and over. To determine whether there is an interest to continue the smear screening after age 65.

##### Methods:

This is a retrospective multicenter study based on collecting data from three pathology laboratories of the region Rhone-Alpes. We study a population of women 65 and older with smear that have been made between 01/01/2004 and 31/12/2008, and monitoring from 01/01/1999.

##### Results:

Precancerous lesions and cervical cancer can be discovered after 65-years-old despite an adequate former follow up. The estimated rate of these women for having a pathological smear is about 7.9 to 14.2 % and 1.2 % for cancer.

##### Conclusion:

This suggests that pursuing the smears until age 70, at least, can be interesting. Our study attempts to identify a reasonable strategy to organize it, considering the medical and financial issues.

#### **KEYWORDS**

SCREENING  
ELDERLY WOMEN AFTER 65  
SMEAR TEST  
CERVICAL CANCER

#### **JURY :**

**CHAIRMAN:**

Professor Patrice MATHEVET

**MEMBERS:**

Professor Jean Pierre DUBOIS

Associate Professor Alain MOREAU

Assistant Professor Eric PIATON

Doctor Marie FLORI

Doctor Joëlle DEPARDON

**DEFENSE DATE:** September 21, 2010

#### **ADDRESSES OF THE AUTHORS:**

**Anne Lise LEMAY,**

9 bis rue de la Fraternité, 01000 Bourg-en-Bresse – aliselemay@yahoo.fr

**Xavier GUY,**

62, rue Voltaire, 01220 Divonne-les-Bains – xavierguymedecin@gmail.com

**Raphaël MEYER,**

37 rue saint Gervais, 69008 Lyon – meyerraphael@hotmail.com