

*Maladies chroniques  
et traumatismes*

# Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus

Etat des connaissances

Rédigé par Nicolas Duport

<b>1. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus</b>	<b>2</b>
<b>2. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus</b>	<b>4</b>
2.1. L'infection à papillomavirus humain (HPV)	4
2.2. Lésions histologiques cervicales	6
<b>3. Le dépistage du cancer du col de l'utérus en France</b>	<b>7</b>
3.1. Le dépistage individuel (ou spontané)	9
3.2. Le dépistage "organisé"	10
3.2.1. Organisation en Alsace	10
3.2.2. Organisation en Isère	10
3.2.3. Organisation en Martinique	10
<b>4. Références bibliographiques</b>	<b>12</b>

# Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus

## Etat des connaissances

### Glossaire

#### Anomalies cytologiques :

- AGC : atypies des cellules glandulaires  
AIS : adénocarcinome *in situ*  
ASC-H : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade  
ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (l'ancienne dénomination ASCUS regroupait les ASC-US et les ASC-H)  
HSIL : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade  
LSIL : lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade

#### Lésions histologiques :

- AIS : adénocarcinome *in situ*  
CIN 1 : néoplasie cervicale intraépithéliale de bas grade  
CIN 2 : néoplasie cervicale intraépithéliale intermédiaire (souvent regroupée avec les CIN 3)  
CIN 3 : néoplasie cervicale intraépithéliale de haut grade, ne peut être dissociée d'un carcinome épidermoïde *in situ*

#### Autres termes :

- FCU : frottis cervico-utérin  
HPV : papillomavirus humain

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie d'origine infectieuse. Il est au deuxième rang des cancers féminins dans le monde, principalement dans les pays en voie de développement, en termes d'incidence et de mortalité. Dans les pays industrialisés, l'amélioration des conditions d'hygiène et de vie et l'apparition, il y a une cinquantaine d'années, d'un test de dépistage, le frottis cervico-utérin (FCU), a permis de faire chuter l'incidence et la mortalité de ce cancer. Candidat idéal au dépistage par son évolution lente et l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables, il s'agit d'un cancer pouvant potentiellement devenir, en France, une maladie rare. Cependant, il reste une proportion non négligeable de femmes se faisant encore peu ou pas dépister.

## 1. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus

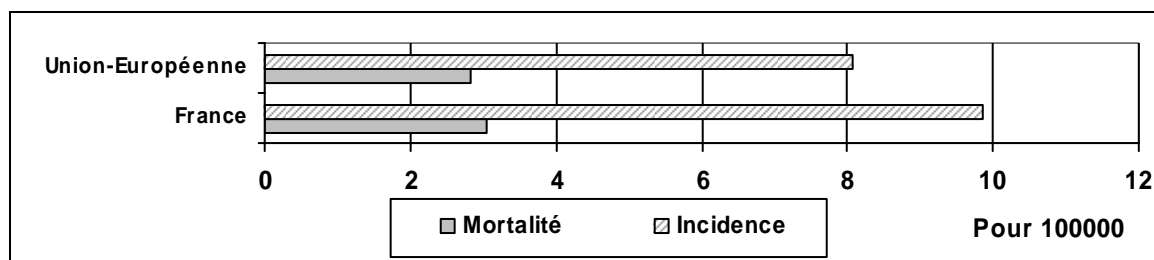
Dans le Monde, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer féminin en termes d'incidence avec 493 000 nouveaux cas et de mortalité avec 274 000 décès estimés en 2002 [1].

Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays, au bénéfice des pays industrialisés, 83 % des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. Le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) varie de 2,5 (Israël) à 55,0 (Zimbabwe) cancers invasifs pour 100 000 femmes selon les pays [2].

Dans l'Union Européenne, en 2004, il a été estimé à 30 400 le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus (neuvième cancer féminin) et à 13 500 le nombre de décès (douzième position) dus à ce cancer [3]. En Europe, en 1998, le cancer du col de l'utérus était le huitième cancer féminin en nombre de nouveaux cas [4].

La situation est hétérogène selon les pays. Le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) varie de 4,0 (Finlande) à 12,9 (Autriche) cancers invasifs pour 100 000 femmes selon les pays. La France figure parmi les pays européens (Europe de l'Ouest) ayant une incidence élevée, mais la mortalité reste peu différente de la moyenne européenne (figure 1).

Figure 1 : Incidence et mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) – Europe (Standardisation sur la population mondiale) [4]



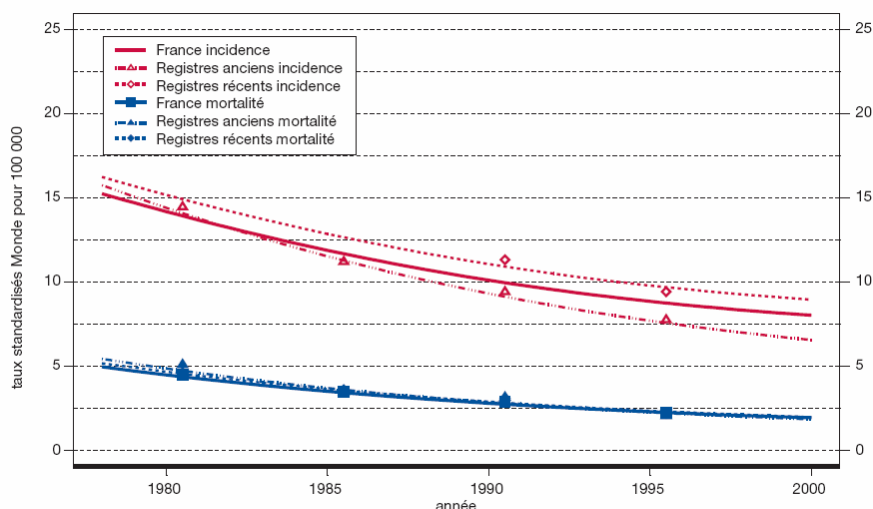
Cependant, il est nécessaire de rester prudent quant à l'interprétation de ces données qui sont liées aux modes de recensement des cas de cancer (registres nationaux dans certains pays, registres départementaux dans d'autres et absence de registre pour certains) et également aux politiques et pratiques différentes concernant le dépistage.

En France, le cancer du col de l'utérus est le huitième cancer féminin en nombre de nouveaux cas, avec 3 387 cas estimés en 2000, avec un intervalle de confiance à 95 % de [2 874–3 900] et le septième, lorsque l'on considère le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) qui était, en 2000, de 8,0 pour 100 000 femmes [5].

En 2002 le cancer du col de l'utérus était au quinzième rang des décès féminins par cancer avec 904 décès et au treizième rang, si l'on considère le taux de mortalité standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) qui est de 1,7 pour 100 000 femmes [6]. Cependant, le pronostic de ces cancers reste sombre : la survie relative à 5 ans, en France, est de 67,8 % [7].

Le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer entre 1978 et 2000 avec un taux annuel moyen de décroissance de 2,88 %. Dans le même temps, la mortalité a diminué en moyenne de 4,44 % par an (figure 2).

Figure 2 : Tendances chronologiques des taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) – France (standardisation sur la population mondiale) [6]



### Limite des estimations

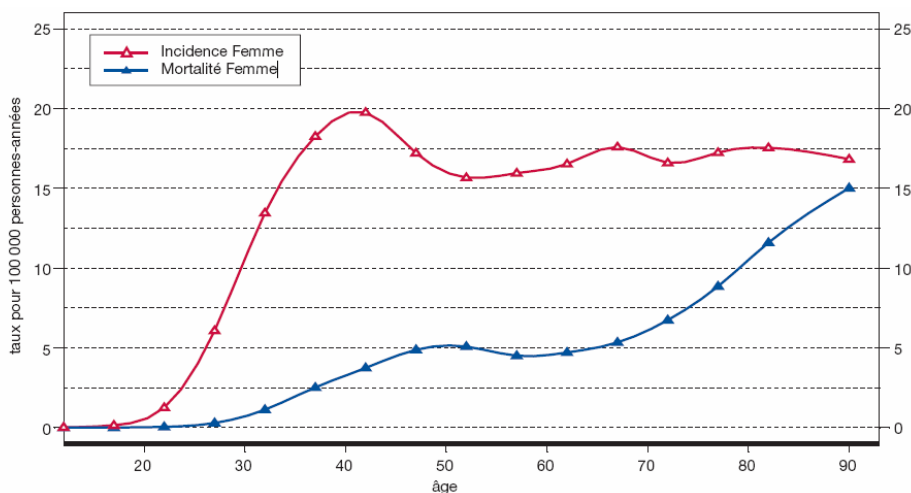
La notification des décès par cancer de l'utérus dans les certificats de décès enregistrés au Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) est peu précise. En effet, le décès par cancer de l'utérus peut être codé d'après la classification internationale des maladies selon trois modalités : décès par cancer du col de l'utérus, décès par cancer du corps de l'utérus ou décès par cancer de l'utérus sans autre information (SAI). D'après les données nationales de mortalité, 60 % des décès par cancer de l'utérus sont notifiés comme cancer de l'utérus SAI [6,8].

Pour le calcul de l'incidence des cancers du col et du corps de l'utérus, le Réseau Francim des registres du cancer réaffecte les décès par cancer de l'utérus SAI sur ces deux localisations selon leur répartition par tranche d'âge observée dans les pays européens, d'après la méthode de Jensen *et al.* [6,8] qui est une estimation sur l'ensemble des Etats membres de la communauté européenne. Une étude sur la concordance entre la répartition des cancers du col et du corps, parmi les "cancers de l'utérus, sans autre indication" notifiés par la base nationale des causes de décès et les données des registres du cancer, est en cours.

La médiane d'âge lors du diagnostic du cancer du col de l'utérus est de 51 ans [5,6].

En 2000, la répartition par âge de l'incidence des cancers du col utérin indique une fréquence croissante de cette pathologie à partir de 20 ans avec un pic chez les femmes de 40 ans, les taux atteignant 20 cas pour 100 000, suivi d'une diminution jusqu'à 50 ans. L'incidence se stabilise alors autour de 17 cas pour 100 000 jusqu'aux âges les plus élevés. La mortalité est très faible chez les femmes de moins de 70 ans (moins de 5 décès pour 100 000 femmes) ; elle augmente ensuite régulièrement pour atteindre 15 décès pour 100 000 chez les femmes de 85 ans et plus (figure 3).

Figure 3 : Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2000 (courbes transversales) du cancer du col de l'utérus – France (Taux bruts) [6]



Les courbes transversales de l'âge ne reflètent pas le risque qu'une femme subit tout au long de sa vie, car ce risque pour le cancer du col a diminué de façon importante au cours des générations. Ainsi, lorsqu'on compare en 2000 le risque d'une femme âgée de 90 ans, c'est-à-dire née en 1910, à celui d'une femme âgée de 50 ans, c'est-à-dire née en 1950, deux éléments interviennent : la différence d'âge mais également la différence entre deux générations qui n'ont pas le même niveau de risque (le risque de décès d'une femme née en 1910 est supérieur, pour un âge donné, à celui d'une femme née en 1950). Si on considère la variation du risque auquel est exposé une femme selon son âge (appelé effet longitudinal de l'âge), on observe que le risque d'incidence augmente avec l'âge jusqu'à 40 ans et diminue ensuite, et que le risque de décès augmente jusqu'à 50 ans pour également diminuer ensuite.

**Ce qu'il faut retenir sur l'épidémiologie du cancer du col utérin**

- **Huitième cancer féminin en France pour le nombre de cas incidents avec près de 3400 cas estimés en 2000. Le pic d'incidence est à 40 ans.**
- **Quinzième cancer féminin en France pour le nombre de décès avec près de 1000 décès en 2000. Le pic de mortalité est à 50 ans.**
- **L'âge médian lors du diagnostic en France est de 51 ans.**

## 2. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

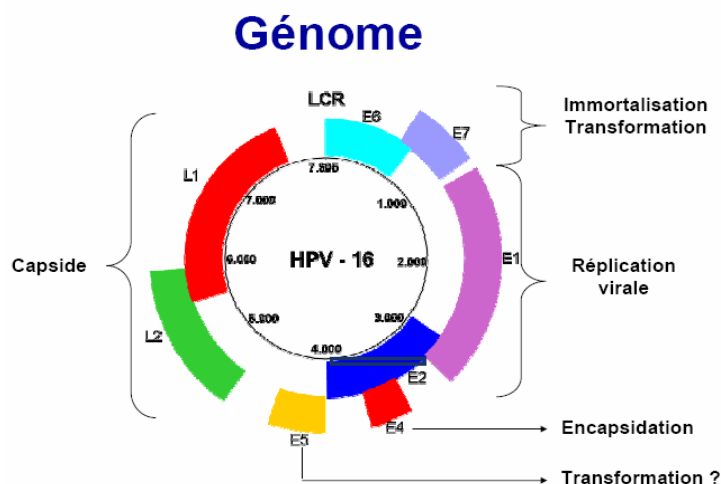
Le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie d'origine infectieuse à évolution lente qui met plus de dix ans à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus humain oncogène à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection [9-14].

### 2.1. L'INFECTION À PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)

Les papillomavirus humain ou HPV (*Human Papilloma Virus*) sont des virus nus (sans enveloppe) de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) dont le génome est constitué d'ADN double brin de 8 000 paires de bases environ, avec un seul brin codant et trois régions génomiques. La région L (Late) code pour les protéines de structure L1 et L2 composant la capside. La région E (Early) code pour 7 protéines non structurales E1-E7. La dernière région, non codante, contient les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication et de la transcription (figure 4).

Il existe un peu plus de 120 génotypes différents qui se distinguent en fonction de leur tropisme (cutané ou muqueux), de leur propriété biologique et de leur potentiel oncogénique (bas risque ou haut risque). Ils infectent les cellules germinales de la couche basale des épithéliums malpighiens [11,15].

Figure 4 : Organisation du génome d'un papillomavirus humain (génotype 16) [11,16]



L'infection génitale par un HPV est une des infections sexuellement transmissibles (IST) les plus répandues chez les femmes jeunes sexuellement actives. Le nombre de nouvelles infections génitales par un HPV dans le monde est estimé à 30 millions par an. Il est estimé que 50 à 75 % des femmes de 15 à 44 ans sont ou ont été exposées aux HPV [11,17].

L'infection persistante à HPV à haut risque oncogène est considérée comme la cause du cancer du col utérin [9,18]. Ce virus est transmis par contact sexuel, souvent lors des premiers rapports ; la prévention de la transmission est très difficile : les méthodes de contraception dites de barrière (préservatif par exemple) ne sont que partiellement efficaces [11,19-22] car le virus peut être présent sur la plupart de la zone anogénitale (y compris sur des zones non protégées par le préservatif) et il peut demeurer infectieux pendant des années.

Il existe plus de 50 génotypes d'HPV pouvant infecter la sphère ano-génitale sur plus de 120 existants [15,23] ; seuls 18 sont considérés à fort potentiel oncogène pour le col utérin dont 12 de façon bien établie [15,23]. Parmi ceux-ci, 8 génotypes (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58) sont impliqués dans 95 % des cancers du col utérin [15,23]. Les génotypes 16 et 18 sont responsables dans les pays occidentaux d'un peu plus de 70 % des cancers du col utérin [9,24,25], ce qui explique qu'ils aient été choisis comme cible pour les vaccins anti-HPV. Ce chiffre correspond à l'estimation de la zone « Amérique du Nord – Europe », puisque nous ne disposons pas, en France, de données de distribution nationales des génotypes des HPV.

L'infection persistante à HPV oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant : moins de 5 % des femmes infectées par HPV 16 développeront un cancer du col utérin au cours de leur vie [15,18,26] ; par ailleurs, il n'existe pas de définition consensuelle de la persistance : en général elle est définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle [9,10,12]. Dans la plupart des cas, en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV sont transitoires et s'accompagnent de la disparition des anomalies cytologiques et histologiques qu'elles avaient pu induire [10,12,27,28]. En effet, la clairance virale (élimination de l'infection virale) des HPV est assez rapide et fréquente, en moyenne 70 % des infections disparaissent en 12 mois et 90 % en 24 mois [14,26,29].

Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection ou sont des cofacteurs de la carcinogenèse (modérés en comparaison de l'infection persistante à HPV oncogène). Ils peuvent être subdivisés en trois catégories :

#### → **les facteurs environnementaux ou exogènes**

De nombreux facteurs exogènes ont été identifiés : l'utilisation au long court ( $\geq 5$  ans) de contraceptifs oraux, le tabagisme actif ( $> 15$  cigarettes par jour) ou passif, l'existence d'autres IST, en particulier à *Chlamydia trachomatis* ou à *Herpes simplex virus* de type 2, l'existence d'un déficit immunitaire acquis (infection VIH, transplantation d'organes...) [9,11,14,15,22,30].

Récemment, des facteurs nutritionnels ont également été évoqués, mais le seul qui semble le plus probablement impliqué est une concentration plasmatique élevée en homocystéine (marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folates, en l'absence de tout déficit enzymatique) [15,30]. En revanche, un régime riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le cancer du col utérin [15].

#### → **les cofacteurs viraux**

Les cofacteurs viraux sont en rapport avec l'infection à HPV : une infection avec un HPV de génotype 16 voire 18 (les deux génotypes les plus virulents), une charge virale élevée (en particulier s'il s'agit du génotype 16) [9,11,14,15,22,30], une infection par certains variants viraux à plus haut risque au sein d'un même génotype (exemple du HPV 16 E6-350G) [31].

#### → **les facteurs endogènes (propres à l'individu)**

Les facteurs endogènes correspondent à certains facteurs génétiques en rapport notamment avec le groupe de gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain qui code, pour les protéines présentatrices d'antigène de surface, le système HLA (*human leukocyte antigen*) (par exemple, expression de l'allèle HLA-DQB1\*0301 seul ou combiné avec l'allèle HLA-DRB1\*0401). Certaines hormones endogènes (nombre de grossesses, statut ménopausique) sont également impliquées, de mêmes que les capacités de réponse immunitaire propres à l'individu (déficits immunitaires constitutionnels) [9,11,14,15,22,30].

En revanche, l'âge du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, l'historique des IST et toute autre caractéristique de la vie sexuelle ne sont pas considérés comme des facteurs favorisant la persistance de l'infection HPV ou comme des cofacteurs de la carcinogenèse, mais plutôt comme des facteurs de risque d'infection par les HPV.

Un vaccin recombinant dirigé contre les papillomavirus humains (HPV) génotypes 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®, développé par le laboratoire MERCK) a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne fin septembre 2006. Un deuxième vaccin recombinant dirigé contre les génotypes 16 et 18 (Cervarix®, développé par le laboratoire GSK) est actuellement en cours d'examen à l'EMEA (European Medicine Agency) .

Avec une couverture vaccinale de 100 %, ils pourraient théoriquement prévenir un peu plus de 70 % des cancers du col utérin qui ne sont actuellement pas évités par le dépistage par frottis du col (et 90 % des condylomes acuminés pour le

Gardasil®) [32-36]. D'après le laboratoire fabricant le Cervarix®, l'adjuvant du vaccin favoriserait des réactions croisées avec d'autres génotypes oncogènes [35].

Ces vaccins paraissent être une solution intéressante de prévention primaire (à un stade plus précoce que le dépistage, puisque la vaccination permet d'éviter l'apparition de lésion précancéreuse, tandis que le dépistage permet de détecter les lésions précancéreuses et cancéreuses).

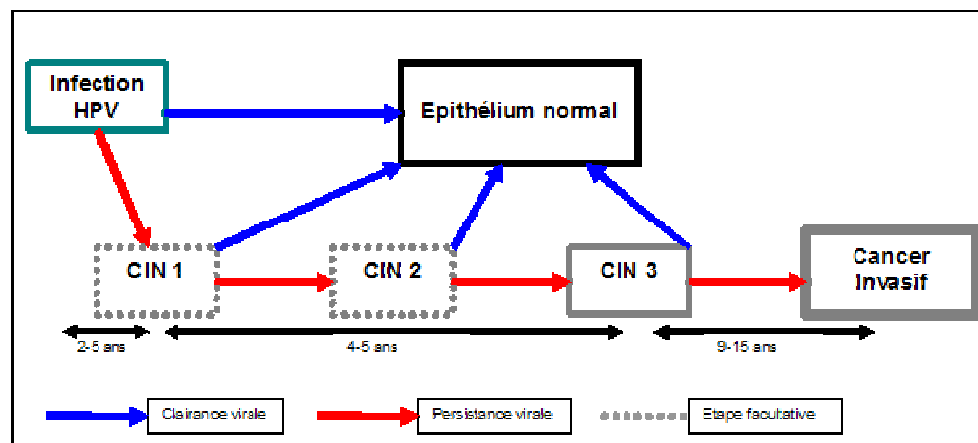
### **Ce qu'il faut retenir sur l'infection à papillomavirus humain (HPV)**

- **Probablement, l'infection sexuellement transmise la plus répandue dans le monde.**
- **La persistance de l'infection par un des 8 génotypes à haut risque oncogène sur les 50 pouvant infecter la sphère génitale est le facteur de risque majeur du cancer du col utérin.**
- **L'infection à HPV est le plus souvent transitoire : le virus devient indétectable dans 70 % des cas à 1 an et dans 90 % des cas à 2 ans.**
- **Deux vaccins anti-HPV pour les génotypes oncogènes 16 et 18 seront mis sur le marché français dans les mois qui viennent.**

## 2.2. LÉSIONS HISTOLOGIQUES CERVICALES

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (figure 5) comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses (les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN), faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène, dont certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif [9-11,13].

Figure 5 : Histoire naturelle (histologique) de l'infection à HPV



Pour chaque lésion cervicale précancéreuse, il existe une probabilité de régression (de 32 à 57 % en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal, accompagnant la clairance virale et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé, y compris pour les carcinomes *in situ* assimilés aux CIN 3 (tableau 1) [27]. La clairance virale signifie que les tests ne détectent plus l'ADN viral, cependant, les connaissances actuelles ne nous permettent pas de dire avec certitude que le virus a complètement disparu ou qu'il est plutôt dans un état latent indétectable [12].

Tableau 1 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN [27]

Lésion	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN 1	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN 2	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN 3	32 %	< 56 %	-	> 12 %

Actuellement, l'incidence des lésions histologiques (CIN 2 et 3 notamment) n'est pas connue en France. La surveillance, d'un point de vue épidémiologique, des néoplasies cervicales intra-épithéliales de haut grade (CIN 2-3), devenues actuellement plus fréquentes que les cancers invasifs, est un des indicateurs d'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus.



### **Ce qu'il faut retenir sur les lésions histologiques cervicales**

- **Le cancer invasif du col de l'utérus met au moins 15 ans à se développer après une infection à HPV à haut risque oncogène.**
- **Toute lésion cancéreuse, et même un CIN 3, a une probabilité non négligeable (de 32 à 57 % selon la lésion) de régresser spontanément.**

## **3. Le dépistage du cancer du col de l'utérus en France**

Le cancer du col de l'utérus est un bon candidat au dépistage d'après les dix critères nécessaires à la mise en place d'un programme de dépistage définis par Wilson et Jungner en 1968 [37]. Il constitue notamment une menace évitable pour la santé publique, son histoire de la maladie est bien connue et passe par plusieurs phases précancéreuses dépistables, il existe des tests de dépistage acceptables par la population et des tests de diagnostic ainsi que différentes stratégies de traitement disponibles.

Le test de dépistage de référence des lésions cancéreuses et précancéreuses du col utérin repose sur un examen cytologique : le FCU. La procédure décrite en 1943 par Papanicolaou consiste à prélever des cellules du col de l'utérus [38]. Le matériel prélevé est ensuite étalé et fixé sur une lame, dans le cas d'un frottis dit conventionnel ou mis en suspension dans un flacon contenant un liquide de conservation dans le cas d'un frottis en phase liquide (aussi appelé frottis en couche mince). Ces prélèvements sont ensuite interprétés dans un laboratoire d'anatomo-cyto-pathologie, qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie cytologique éventuelle.

L'interprétation du FCU par les anatomo-cyto-pathologistes se base actuellement sur le système de Bethesda 2001 [39]. Selon ce système, un compte rendu de frottis doit comporter trois parties. La première partie témoigne du caractère interprétable du frottis. La seconde partie rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes (par ordre de gravité croissante : ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, carcinome épidermoïde) et/ou glandulaires (AGC, AIS, adénocarcinome invasif). La troisième partie peut apporter des recommandations et des précisions.

En France, il est recommandé aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un FCU tous les 3 ans après deux frottis normaux à 1 an d'intervalle. Ces recommandations s'appuient sur la conférence de consensus de Lille de 1990 [40] et sur des publications successives de l'Anaes [41,42]. Dans certaines situations épidémiologiques particulières à risque majoré de cancer du col de l'utérus (précocité des rapports sexuels essentiellement), il est possible de commencer ce dépistage à partir de 20 ans.

En cas de frottis anormal (présence d'anomalies cytologiques), il est nécessaire de réaliser des tests diagnostiques accompagnés souvent d'un examen histologique (FCU de contrôle, colposcopie-biopsie, curetage de l'endocol, conisation diagnostique, test HPV, biopsie). Les arbres décisionnels en fonction des anomalies cytologiques sont publiés par l'Anaes [41].

Il n'existe pas de données nationales sur les anomalies cytologiques. En revanche, certaines données locales sont disponibles.

En Île-de-France, en 2002, le Centre de regroupement informatique et statistique de données d'anatomo-cyto-pathologie en Île-de-France (CrisapIF) a réalisé une étude descriptive sur 247 440 frottis (tableau 2 et figure 7) [43].

Dans les deux départements alsaciens, en 2005, la structure de gestion en charge du dépistage organisé du cancer du col utérin a réalisé une étude descriptive sur les 115 660 frottis et 71 820 frottis réalisés en 2004 respectivement dans le Bas-Rhin et le Haut-Rhin [44].

Dans le Doubs, en 2004, l'Observatoire régional de la santé (ORS) de Franche-Comté a réalisé une évaluation de l'activité de la structure de gestion en charge du dépistage organisé de 1993 à 2001. Les chiffres complets les plus récents portant sur 115 396 frottis, nombre de frottis réalisés lors de la troisième campagne (la dernière campagne étant incomplète) [45].

L'étude du CrisapIF montre que 3,0 % (n=7 477) des FCU présentaient une anomalie cytologique en Île-de-France en 2002. En 2004, ils étaient 4,8 % dans le Bas-Rhin (n=5 552) et 4,7 % (n=3 376) dans le Haut-Rhin à présenter des anomalies cytologiques. Dans le Doubs, la dernière campagne complète (1999-2001) retrouvait 3,0 % de frottis anormaux (n=3 440). Rien n'indique que ces résultats puissent être extrapolés au reste de la France, mais ils sont en accord avec les chiffres généralement annoncés par les experts concernant les populations régulièrement dépistées.

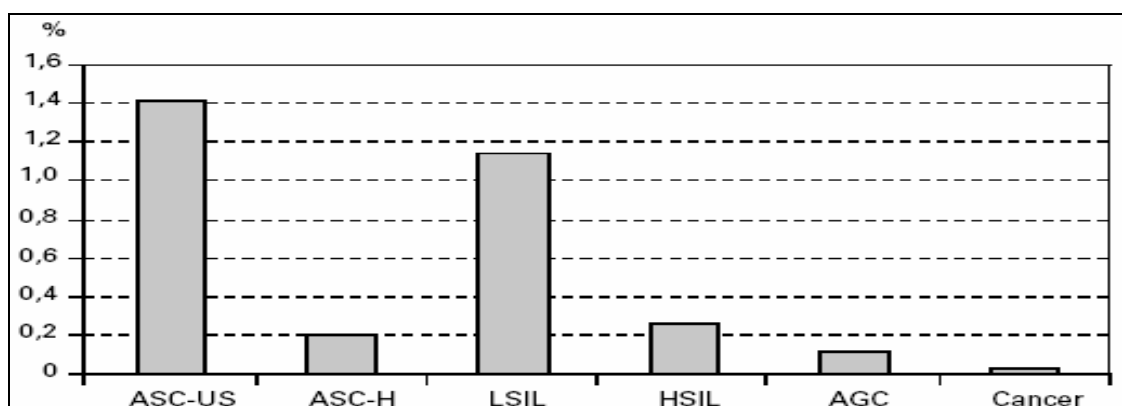
La répartition des anomalies cytologiques parmi les frottis anormaux dans l'étude du CrisapIF est présentée par classe d'âge dans le tableau 2. La figure 7 présente la répartition des anomalies cytologiques parmi tous les frottis réalisés.

Tableau 2 : Répartition des anomalies cytologiques par classe d'âge en Île-de-France en 2002 selon le système Bethesda 2001 parmi les frottis anormaux dans l'étude [43]

	ASC-US N ( %)	ASC-H N ( %)	AGC N ( %)	LSIL N ( %)	HSIL N ( %)	Cancer N ( %)	Total
≤25	438 (39,0)	8 (0,7)	27 (2,4)	595 (52,9)	56 (5,0)	1 (0,1)	1 125
26-35	934 (39,7)	40 (1,7)	119 (5,1)	1003 (42,7)	249 (10,6)	7 (0,3)	2 352
36-45	949 (46,4)	67 (3,3)	110 (5,4)	652 (31,9)	260 (12,7)	8 (0,4)	2 046
46-55	644 (51,0)	69 (5,5)	76 (6,0)	360 (28,5)	102 (8,1)	11 (0,9)	1 262
56-65	202 (45,2)	34 (7,7)	33 (7,4)	121 (27,0)	38 (8,4)	19 (4,2)	447
>65	99 (44,8)	14 (6,2)	24 (10,8)	37 (17,0)	22 (9,8)	25 (11,3)	221
Non connu	14 (58,3)	1 (4,2)	2 (8,3)	3 (12,5)	4 (16,7)	0	24
<b>Total</b>	<b>3 280 (43,4)</b>	<b>233 (3,1)</b>	<b>391 (5,2)</b>	<b>2 771 (37,1)</b>	<b>731 (9,8)</b>	<b>71 (0,9)</b>	<b>7 477</b>

**ASC-US** : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; **ASC-H** : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade ; **LSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ; **HSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ; **AGC** : atypies des cellules glandulaires.

Figure 6 : Pourcentage d'anomalies cytologiques diagnostiquées en Île-de-France en 2002 selon le système de Bethesda 2001 parmi les frottis de l'étude [43]



**ASC-US** : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; **ASC-H** : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade ; **LSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ; **HSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ; **AGC** : atypies des cellules glandulaires.

Le tableau 3 présente la synthèse de plusieurs études ayant recherché de l'ADN viral systématiquement pour chaque frottis réalisé [46-50]. La proportion de tests HPV positifs selon le type d'anomalies cytologiques découvertes y est décrite. Un test HPV recherche de l'ADN viral des HPV à haut risque oncogène. Il existe une corrélation entre la sévérité de l'anomalie cytologique et la proportion de tests positifs pour un HPV de type oncogène. Ce tableau est une synthèse de cinq études françaises. Plus l'anomalie cytologique est de grade élevé, plus la probabilité de retrouver de l'ADN viral augmente. Parallèlement, plus l'anomalie cytologique est de grade élevé, plus la probabilité d'avoir une lésion histologique du col utérin augmente également.

Tableau 3 : Proportion de tests HPV à haut risque oncogène positifs en regard des anomalies cytologiques

Résultat du FCU	Proportion de test HPV (oncogènes) positif
Frottis « normal »	3 à 20 %
ASC-US	25 à 56 %
LSIL	29 à 86 %
HSIL	82 à 100 %
Carcinome <i>in situ</i>	Proche de 100 %

**ASC-US** : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; **LSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ; **HSIL** : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ; **AGC** : atypies des cellules glandulaires ; **AIS** : adénocarcinome *in situ*. Source laboratoire Pasteur – Cerba.

### **Ce qu'il faut retenir sur le dépistage du cancer du col utérin**

- **Repose sur un test cytologique : le FCU.**
- **Recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans selon un rythme triennal, après deux FCU négatifs à 1 an d'intervalle.**
- **Tout frottis anormal doit être suivi d'investigations diagnostiques en fonction du résultat de la cytologie.**
- **Plus l'anomalie cytologique est de grade élevé, plus la probabilité de retrouver de l'ADN viral augmente.**

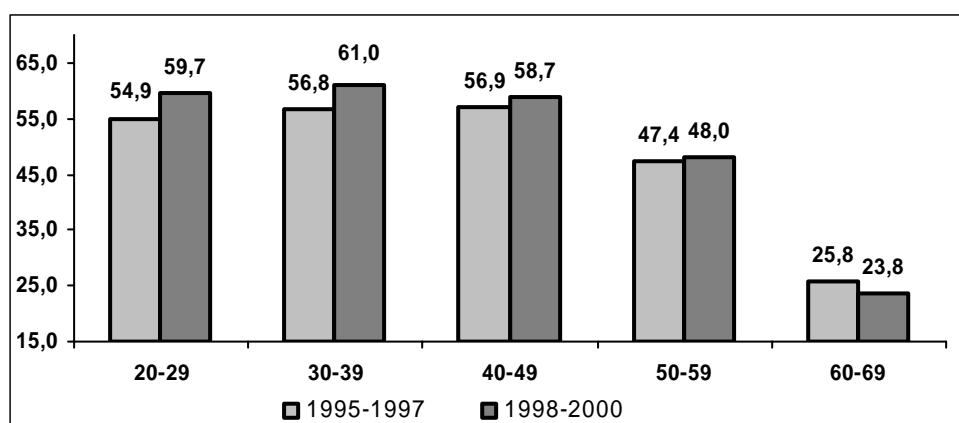
## **3.1. Le dépistage individuel (ou spontané)**

Le dépistage individuel du cancer du col de l'utérus est une pratique bien développée en France. Le nombre annuel de FCU réalisés en médecine libérale est donné par la liquidation des actes de l'assurance maladie. Nous disposons des chiffres de l'année 2000 chez les femmes de 20 à 69 ans. En 2000, 5 405 402 FCU ont été remboursés par les trois principaux régimes de l'assurance maladie (CnamTS, Canam et MSA). Ce nombre de frottis rapporté à la population féminine de cette tranche d'âge permet de calculer un taux d'activité moyen annuel de 27 frottis pour 100 femmes de 20 à 69 ans résidant sur le territoire français (DOM y compris). Sur 3 ans, cela correspondrait à un taux d'activité de 81 frottis pour 100 femmes si toutes les femmes ne faisaient qu'un seul frottis en 3 ans. Ce n'est pas le cas, puisque plus de 50 % d'entre elles les réalisent avec un intervalle inférieur ou égal à 2 ans [51].

Il est à noter que ce volume de frottis remboursé annuellement ne tient pas compte de l'activité hospitalière. D'avis d'experts, la proportion de FCU réalisés en milieu hospitalier est d'environ 15 %.

L'estimation du taux de couverture, correspondant à la proportion de femmes ayant réalisé un FCU sur trois ans, est effectuée sur l'échantillon permanent des assurés sociaux (Epas) de la CnamTS. Le taux a été calculé pour deux périodes de trois années 1995-1997 et 1998-2000. Ils portent sur des femmes de 20 à 69 ans. Le taux de couverture est passé de 51,5 % pour la première période à 53,6 % pour la seconde. La distribution de la couverture par tranche d'âge montrait des taux supérieurs à 60 % pour la période 1998-2000 chez les femmes de 20 à 49 ans. Pour la même période (1998-2000), la couverture chutait à 48 % pour les femmes de 50 à 59 ans puis à 24 % pour les femmes de 60 à 69 ans (figure 7). Plus de 40 % des femmes de l'Epas n'avaient pas eu de remboursement de frottis en 3 ans et 34 % n'avaient pas eu de remboursement de frottis en 6 ans [51].

**Figure 7 : Taux de couverture du frottis cervical chez les femmes de 20 à 69 ans sur deux périodes de 3 ans (Epas – CnamTS) [51]**



Si le taux de couverture est un indicateur pertinent, le rythme de frottis par femme l'est également. Parmi les femmes ayant réalisé au moins deux frottis en 6 ans (1995-2000), 52,7 % d'entre elles les ont réalisés avec un intervalle inférieur ou égal à 2 ans et 7,2 % avec un intervalle inférieur ou égal à 1 an, soit à un rythme supérieur aux recommandations actuelles en France (tous les 3 ans) [51].

### **Ce qu'il faut retenir sur le dépistage individuel du cancer du col utérin**

→ **Le nombre de FCU remboursés par l'assurance maladie sur 3 ans permettrait de couvrir la quasi-totalité des femmes de la tranche d'âge cible du dépistage du cancer du col de l'utérus.**

#### **MAIS**

→ **Le taux de couverture moyen (tous âges) sur 3 ans n'a pas dépassé les 55 % sur deux périodes de trois ans entre 1995 et 2000.**

– **plus de 40 % des femmes n'ont pas fait de frottis en 3 ans ;**

– **plus de 34 % des femmes n'ont pas fait de frottis en 6 ans.**

## **3.2. Le dépistage "organisé"**

En France, depuis les années 1990, 5 départements ont mis en place un dépistage dit "organisé" du cancer du col de l'utérus. Il s'agit d'initiatives locales étant donné qu'il n'y avait pas de cahier des charges national opposable contrairement aux autres dépistages (sein et côlon-rectum). Chaque structure de gestion a donc adopté une organisation (mode d'invitation, recueil des frottis, tranches d'âges...) différente (tableau 4) [45,52-57].

En 2006, seules trois structures de gestion organisent le dépistage du cancer du col de l'utérus : l'Isère, l'Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin) et la Martinique, le Doubs ayant stoppé son programme depuis fin 2004.

### **3.2.1. ORGANISATION EN ALSACE**

En Alsace, le programme a démarré en 1994 dans le Bas-Rhin et en 2001 dans le Haut-Rhin. Seules les femmes de 25 à 65 ans n'ayant pas effectué un FCU dans les trois ans sont invitées par la structure de gestion.

La base de données d'invitation est construite à partir des fichiers transmis par les caisses d'assurance maladie. La structure de gestion croise ensuite ces fichiers avec la base anatomo-cyto-pathologique qu'elle a constituée à partir des anatomo-cyto-pathologistes alsaciens et d'une majorité de ceux qui traitent les frottis alsaciens en dehors de la région. Le croisement de ces deux sources d'information est mis à jour régulièrement (1 à 2 fois par mois) dans la base de données de la structure de gestion. Cela permet de savoir si une femme a effectué un frottis dans les trois dernières années et d'en connaître le résultat. Cette structure de gestion a élaboré avec un informaticien un logiciel "propriétaire" pour gérer sa base de données. La population cible est estimée à 480 000 (Alsace) : 286 000 dans le Bas-Rhin, 194 000 dans le Haut-Rhin.

### **3.2.2. ORGANISATION EN ISÈRE**

En Isère, le programme a démarré en 1991. Dès l'origine du projet, les partenaires locaux du dépistage ont proposé la prise en charge d'une consultation de dépistage proposant le dépistage des cancers du sein, du côlon-rectum et du col de l'utérus. Cette consultation de dépistage, intitulée "*Rendez-vous santé +*", s'adressait initialement aux femmes (et aux hommes pour le dépistage du cancer colorectal) de 50 à 69 ans tous les 2,5 ans. Actuellement, la structure de gestion invite tous les deux ans les femmes (et les hommes) de 50 à 74 ans. Le but de cette stratégie d'invitation est d'avoir une population cible déjà concernée par les autres campagnes de dépistage et de s'appuyer sur le médecin généraliste pour élargir l'offre des "préleveurs de frottis" qui, en France, sont massivement représentés par les gynécologues.

La base de données d'invitation est construite à partir des fichiers transmis par les caisses d'assurance maladie. Ces fichiers concernent toutes les assurées ou ayant-droits appartenant à tous les régimes d'assurance maladie du département. Tous les cabinets d'anatomo-cyto-pathologie participent à ce programme et retournent à la structure de gestion une fiche de résultat pour chaque patiente du dépistage organisé. La population cible de ce dépistage est estimée à environ 140 000 femmes.

### **3.2.3. ORGANISATION EN MARTINIQUE**

En Martinique, le programme a démarré en 1991. Les femmes de 20 à 65 ans sont invitées tous les 3 ans par l'assurance maladie. Il a été décidé de commencer le dépistage dès 20 ans, compte tenu du risque plus précoce de cancer du col en Martinique (lié à la précocité des rapports sexuels). Sur une campagne de 3 ans, les femmes de 50 à 65 ans sont invitées la première année, les femmes de 35 à 49 ans la deuxième année et les femmes de 20 à 34 ans la troisième année. Les frottis réalisés dans le cadre du dépistage organisé sont pris en charge à 100 % (consultation et frottis).

Pour construire sa base de données, la structure de gestion reçoit les résultats de frottis du dépistage individuel et les lames de frottis du dépistage organisé qu'elle envoie au laboratoire en charge de leur lecture. La population cible de ce dépistage est estimée à environ 120 000 femmes.

Tableau 4 : Les 5 départements ayant mis en place un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus

	<b>Isère</b>	<b>Martinique</b>	<b>Bas-Rhin (67) / Haut-Rhin (68)</b>	<b>Doubs</b>
Ancienneté du programme	1991	1991	67 : 1994 ; 68 : 2001	1993-2004
Effectif / pop. Cible (2005)	137 000	120 000	480 000	150 000
Tranches d'âge / pop. cible	50-74 ans	20-65 ans	25-65 ans	25-65 ans
Modalité d'invitation	- Invitation tous les 2 ans de toutes les femmes - Suivi des positifs	- Invitation tous les 3 ans de toutes les femmes - Recueil de tous les FCU avec suivi des positifs	- Invitation des femmes n'ayant pas réalisé un FCU au cours des 3 dernières années - Recueil de tous les FCU avec suivi des positifs	Seules les femmes ayant déjà réalisé un frottis sont concernées

Un cahier des charges (document de travail) rédigé par le groupe technique national pour le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus est en ligne depuis juillet 2006 sur le site de la Société française de cytologie clinique : [http://www.s-f-cc.org/CC\\_DOcancercol\\_v2.pdf](http://www.s-f-cc.org/CC_DOcancercol_v2.pdf)

Une première évaluation conjointe du dépistage organisé est actuellement en cours à l'Institut de veille sanitaire (InVS) sur les données des quatre départements en activité en 2006.

**Ce qu'il faut retenir sur le dépistage organisé du cancer du col utérin**

- **Présent actuellement dans quatre départements : Bas-Rhin et Haut-rhin, Isère, Martinique.**
- **Les modalités d'organisation diffèrent d'un département à l'autre : il s'agit d'initiatives locales.**
- **Une évaluation est en cours à l'InVS.**

## 4. Références bibliographiques

- (1) Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, Mortality and Prevalence worldwide. IARC CancerBase No.5 version 2.0 Lyon: IARC Press, editor. 2004.
- (2) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents, vol. VIII. Lyon: IARC Scientific Publications No. 155 IARC; 2002.
- (3) Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8.
- (4) Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1998. 1999. IARC CancerBase No.4, version 5.0. Lyon: IARC Press.
- (5) Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003 Feb;51(1 Pt 1):3-30.
- (6) Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. 2003.
- (7) Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska LM, Carli PM, Faivre J, *et al.* EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94-results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:V61-V118.
- (8) Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 1990;26(11-12):1167-256.
- (9) IARC. IARC handbooks of cancer prevention: cervix cancer screening. Lyon: 2005.
- (10) Monsonogo J. [Cervical cancer prevention: the impact of HPV vaccination]. *Gynecol Obstet Fertil* 2006 Mar;34(3):189-201.
- (11) Monsonogo J. Infections à papillomavirus. Etat des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Paris: Springer; 2006.
- (12) Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S42-S51.
- (13) Hantz S, Alain S, Denis F. [Human papillomavirus prophylactic vaccines: stakes and perspectives]. *Gynecol Obstet Fertil* 2006 Jul;34(7-8):647-55.
- (14) Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005 Mar;32 Suppl 1:S16-S24.
- (15) Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006 Aug 21;24S3:S1-S10.
- (16) Agius G. Infection à papillomavirus du cancer du col de l'utérus. 2006. Ref Type: Personal Communication
- (17) Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005 Sep;15(5):727-46.
- (18) 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. *J Pathol* 1999 Sep;189(1):12-9.
- (19) Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Clifford GM, *et al.* Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 Feb;15(2):326-33.
- (20) Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, *et al.* Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006 Jun 22;354(25):2645-54.
- (21) Burchell AN, Winer RL, de SS, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S52-S61.
- (22) Cox JT. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006 Feb;18 Suppl 1:s5-s13.
- (23) Munoz N, Bosch FX, de SS, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003 Feb 6;348(6):518-27.

- (24) Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de SS, Hammouda D, *et al.* Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004 Aug 20;111(2):278-85.
- (25) Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S26-S34.
- (26) Riethmuller D, Schaal JP, Mouglin C. [Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus]. *Gynecol Obstet Fertil* 2002 Feb;30(2):139-46.
- (27) Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993 Apr;12(2):186-92.
- (28) Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, *et al.* Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003 Sep 3;95(17):1336-43.
- (29) Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998 Feb 12;338(7):423-8.
- (30) Orth G. Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspectives dans le domaine de la prévention de ce cancer. In: Blanc B, editor. *Le dépistage du cancer du col de l'utérus*. Springer; 2005, p 15-33.
- (31) Grodzki M, Besson G, Clavel C, Arslan A, Franceschi S, Birembaut P, *et al.* Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350G variant. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 Apr;15(4):820-2.
- (32) Lowndes CM, Gill ON. Cervical cancer, human papillomavirus, and vaccination. *BMJ* 2005 Oct 22;331(7522):915-6.
- (33) Lehtinen M, Paavonen J. Vaccination against human papillomaviruses shows great promise. *Lancet* 2004 Nov 13;364(9447):1731-2.
- (34) Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. *N Engl J Med* 2006 Mar 16;354(11):1109-12.
- (35) Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, *et al.* Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006 Apr 15;367(9518):1247-55.
- (36) Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol* 2004 Apr;2(4):343-7.
- (37) Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968 Oct;65(4):281-393.
- (38) Papanicolaou GN, Traut HF. *Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear*. New York, The Commonwealth Fund 1943.
- (39) Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, *et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002 Apr 24;287(16):2114-9.
- (40) Fédération des Gynécologues et Obstétriciens de Langue Française. Conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin, Lille 5-6-7-8 septembre 1990. Recommandations. *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 1990;19:1-16.
- (41) Anaes. *Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal - Actualisation 2002*. 2002.
- (42) Anaes. *Evaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus*. 2004 May.
- (43) 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. Île-de-France, enquête Crisap, 2002. *BEH* 2005;2:5-6.
- (44) Association EVE. *Association EVE. Rapport d'activité, Exercice 2005*. 2005.
- (45) Ventura-Martins C, Woronoff AS, Hochart A, Gagey S, en collaboration avec l'APCC25. *Evaluation de la campagne de dépistage du cancer du col de l'utérus dans le Doubs, 1993-2004*. 2005 May.

- (46) Beby-Defaux A, Bourgoïn A, Ragot S, Battandier D, Lemasson JM, Renaud O, *et al.* Human papillomavirus infection of the cervix uteri in women attending a Health Examination Center of the French social security. *J Med Virol* 2004 Jun;73(2):262-8.
- (47) Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, Nazeyrollas P, *et al.* Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer* 2004 May 4;90(9):1803-8.
- (48) Boulanger JC, Sevestre H, Bauville E, Ghighi C, Harlicot JP, Gondry J. [Epidemiology of HPV infection]. *Gynecol Obstet Fertil* 2004 Mar;32(3):218-23.
- (49) Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, Bettinger D, Schaal JP, Carbillet JP, *et al.* Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 1999 Sep;8(3):157-64.
- (50) Dalstein V, Riethmuller D, Sautiere JL, Pretet JL, Kantelip B, Schaal JP, *et al.* Detection of cervical precancer and cancer in a hospital population; benefits of testing for human papillomavirus. *Eur J Cancer* 2004 May;40(8):1225-32.
- (51) Rousseau A, Bohet P, Merliere 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. *BEH* 2002;19:81-3.
- (52) Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. [EVE, a regional campaign for the screening of cervical cancer. Organization, 7-years results and perspectives]. *Presse Med* 2003 Oct 11;32(33):1545-51.
- (53) Briollais L, Feyler A, Ossondo M, Dorival MJ, Le Mab G. Dispositifs d'évaluation d'une campagne de dépistage du cancer du col de l'utérus : réflexions à partir de l'expérience martiniquaise. 2000 May. Numéro hors série.
- (54) Gautier CP, Monnet E, Meslans Y. Campagne de dépistage des cancers du col de l'utérus dans le Doubs : Bilan des 3 premières années du programme pilote. 2000 May. Numéro hors série.
- (55) Fender M, Schaffer P, Dellenbach P. Le dépistage du cancer du col de l'utérus dans le Bas-Rhin : bilan de quatre ans et demi de campagne EVE. 2000 May. Numéro hors série.
- (56) Garnier A, Exbrayat C, Marron J, Winckel P, Bolla M. Programme de dépistage simultané du cancer du sein, du col utérin, et colon-rectum destiné aux femmes de 50 à 69 ans en Isère. 2000 May. Numéro hors série.
- (57) Schaffer P, Sancho-Garnier H, Fender M, Dellenbach P, Carbillet JP, Monnet E, *et al.* Cervical cancer screening in France. *Eur J Cancer* 2000 Nov;36(17):2215-20.



