

Dépistage du cancer du col: étalement fin, test HPV ou PAP?

Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003;326:733-7.

Analyse: F. Smeets

RÉSUMÉ

Question clinique

La cytologie sur étalement fin et la détection de l'Human Papillomavirus (HPV) sont-elles supérieures au frottis classique pour le dépistage du cancer du col?

Contexte

De nouveaux tests de dépistage comme le prélèvement cytologique en milieu liquide avec l'étalement fin (en couche mince, monocouche), en association éventuelle avec la détection de l'HPV sont plus coûteux que le frottis classique. Il n'est pas évident qu'ils permettent un meilleur dépistage du cancer du col.

Population de l'étude

Deux groupes sont inclus dans cette étude: le premier à haut risque, de 828 femmes référées pour colposcopie après frottis anormal (moyenne d'âge de 37,8 ans (ET 11,6 ans)) et un deuxième, à bas risque, de 1 757 femmes se présentant pour un dépistage de routine dans deux centres universitaires français, ainsi que dans deux pratiques privées (moyenne d'âge de 33,3 ans (ET 11,1)). Dans le second groupe, 5% des femmes avaient déjà présenté un frottis anormal.

Protocole d'étude

Dans cette étude transversale, un frottis classique est d'abord prélevé par un gynécologue dans les deux groupes. Le matériel excédentaire est ensuite utilisé pour un étalement en couche mince et la pratique d'un test HPV. Toutes les femmes bénéficient également d'une colposcopie complétée, en cas d'anomalie, par une ponction et une histologie. Les pathologistes ne sont pas au courant (sont dits aveugles) du contexte clinique et classifient les frottis classiques et les étalements en couche mince séparément, et en cinq catégories: «néga-tif», «atypical squamous cells/glandular cells of undetermined significance» (ASCUS/AGUS), «low grade

squamous intraepithelial lesions» (LSIL), «high grade squamous intraepithelial lesions» (HSIL) et «carcino-me invasif». Les constatations de la colposcopie sont réparties en quatre catégories: «colposcopie normale ou biopsie négative», «néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN) de grade I», «CIN de grade II et III » et «carci-nome invasif». La variance interobservateur est calculée sur base des chiffres d'un échantillon de la population de l'étude (30%).

Mesure des résultats

Les critères suivants sont calculés: **sensibilité, spécificité, rapport de vraisemblance positif et négatif (LR+/-), variation interobservateur** (valeur kappa) et proportion de prélèvements suboptimaux (en fonction de la classification de Bethesda) ou de prélèvements en fonction des trois méthodes de recherche différentes avec colposcopie et histologie comme **test de référence**.

Résultats

La proportion de frottis optimaux est plus élevée pour les frottis classiques (91%) que pour les étalements en couche mince (87%). D'après les auteurs, la sensibilité et la spécificité des premiers sont également supérieures pour la détection des ASCUS/AGUS (*ndlr: mais les intervalles de confiance se recouvrent!*). Pour les lésions de bas grade (LSIL), seule la sensibilité est significativement meilleure. Pour la détection des lésions de haut grade (HSIL), aucune différence n'est observée entre frottis classiques et étalement en couche mince (*voir tableau 1*). La sensibilité et la spécificité de tests systématiques pour le HPV-ADN (sérotypes à risque élevé) sont significativement inférieures à celles d'un frottis classique ou d'un étalement en couche mince. L'association d'un étalement en couche mince avec un test HPV-ADN montre une spécificité signifi-



Tableau 1: Sensibilité, spécificité et rapports de vraisemblance (LR +/-) du frottis classique et de la cytologie en étalement fin pour la détection des ASCUS/AGUS, LSIL et HSIL, dans le groupe des femmes se présentant pour un dépistage de routine (population à risque faible).

		Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)	LR +/-
ASCUS/AGUS	Classique	72 (63 à 80)	94 (93 à 95)	11,49 / 0,30
	Étalement fin	66 (56 à 75)*	91 (90 à 93)**	7,47 / 0,38
LSIL	Classique	59 (49 à 68)	97 (97 à 98)	22,10 / 0,42
	Étalement fin	53 (43 à 63) †	96 (95 à 97) ††	14,54 / 0,49
HSIL	Classique	51 (36 à 67)	99 (99 à 100)	67,53 / 0,49
	Étalement fin	51 (36 à 67) ††	99 (98 à 99) ††	43,25 / 0,49

*p<0,05; **p<0,001; † p<0,001; †† p=0,07; ‡ p=0,12; †† p=0,16

cativement inférieure et une sensibilité identique à celles d'un frottis classique. La convergence interobservateur est «bonne» pour les frottis classiques ($kappa=0,69$; IC à 95% 0,64 à 0,74) et «modérée» pour la cytologie en étalement fin ($kappa=0,57$; IC à 95% 0,52 à 0,63).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent à la moindre fiabilité de la cytologie en étalement fin pour le dépistage du cancer du

col, celui-ci donnant plus de résultats faux-positifs et faux-négatifs que le frottis classique.

Financement

Le financement provient du Ministère de la Santé français et de l'Association pour le cancer.

Conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt n'est mentionné par les auteurs.

DISCUSSION

Méthodologie: correction en fonction des biais

Cette étude utilise une technique de fragmentation de l'échantillon prélevé (split sample) qui est d'abord étalé sur une lame de verre pour un test classique (PAP) et le matériel restant est dilué dans un liquide à partir duquel un étalement en couche mince et une recherche de HPV sont réalisés. Grâce à ce processus, l'efficacité de chaque technique dans la mise en évidence de lésions est déterminée et comparée. En réalisant ceci simultanément, les auteurs évitent le **biais du choix de l'outil de mesure** (work-up bias) qui caractérisait d'autres études. Cette technique du «split sample» est possible, car 80 à 90% du matériel cellulaire restent présents sur l'outil de prélèvement après la réalisation d'un frottis classique, ce qui permet de réaliser un étalement en couche mince correct^{1,2}. Les éventuels biais de prélèvement existant lors du split-sample sont pris en compte par un nouveau calcul dans un sous-groupe de 1 785 femmes (69%) chez lesquelles le matériel était encore suffisant pour rechercher le HPV. Suivant les auteurs, les résultats étaient concordants avec ceux du groupe complet.

Fragmentation de l'échantillon versus prélèvement avec dilution immédiate

En dehors des études utilisant le «split-sample», d'autres ont été publiées avec un prélèvement «direct-to-vial». Dans celles-ci, soit un prélèvement Papanicolaou classique, soit un prélèvement en milieu liquide avec étalement en couche mince était réalisé. Dans l'étude prospective, randomisée d'*Obwegeser et coll.*³, 997 femmes bénéficient d'un frottis classique et 1 002 femmes d'un prélèvement avec brosse cervicale et ThinPrep test® à partir duquel le laboratoire réalise un étalement en couche mince. Les résultats diagnostiques cytologiques en termes de lésions de bas ou de haut grades ne sont pas significativement différents. Dans le groupe ThinPrep test®, un nombre plus élevé de frottis suboptimaux (5,5% versus 2,5% dans le groupe PAP clas-

sique) est observé, et de même pour les frottis de mauvaise qualité (1,4% versus 0%). Les auteurs expliquent la qualité technologique élevée du frottis classique par la meilleure technique de prélèvement: instructions claires données aux médecins: avant tout prélèvement, éliminer le mucus et les cellules exfoliées du col au moyen d'un tampon cellulosique, ensuite effectuer le prélèvement avec une spatule de Szalay sous contrôle colposcopique. Cette spatule est plus étroite et plus haute que celle d'Ayre et peut être introduite plus profondément dans le canal cervical. D'après les auteurs, elle pourrait remplacer l'association spatule d'Ayre-Cytobrosse. Les auteurs comparent leurs données avec celles de deux autres études suisses et affirment que leurs résultats avec un frottis PAP classique sont au moins aussi bons que ceux obtenus avec des étalements fins³.

Dans leur méta-analyse, *Bernstein et coll.* arrivent à d'autres conclusions¹. Ils incluent 25 études prospectives (huit «direct-to-vial» et 17 «split-sample») pour pouvoir comparer la qualité du prélèvement et le diagnostic cytologique des étalements en couche mince et des frottis classiques. *Bernstein et coll.* concluent à une meilleure qualité de prélèvement et à la découverte de plus de lésions LSIL avec l'étalement en couche mince (ThinPrep®). Aucune différence significative pour la détection de lésions ASCUS/AGUS n'est observée dans les études «direct-to-vial», mais bien dans les études «split-sample» (avec davantage de lésions dans les étalements en couche mince). La détection de lésions de haut grade (HSIL) n'est significativement pas différente entre les deux techniques dans les études «split-sample», mais bien dans les études «direct-to-vial» (voir tableau 2). Les auteurs interprètent cette différence comme étant due à la technique de prélèvement, donnant trop peu de cellules pour un diagnostic dans la méthode de fragmentation. Ils concluent que la technique d'étalement en couche mince améliore le diagnostic de LSIL et de HSIL.

Tableau 2: Synthèse de l'incidence de HSIL dans la méta-analyse de Bernstein et coll.¹

Etudes	Année	Étalement fin HSIL	(%)	Classique HSIL	(%)	Odds ratio (OR)	IC à 95%
Direct-to-vial	98/2 000	1 094/154 380	0,71	925/311 175	0,30	2,26	2,06-2,47
Split-sample bêta	1 991/99	1 214/67 484	1,80	1 124/67 484	1,66	1,09	1,00-1,18
Split-sample 2000	1 995/99	542/49 119	1,10	478/49 199	0,97	1,14	1,00-1,29

La découverte de davantage de lésions LSIL n'est certes pas un avantage, ces lésions disparaissant généralement spontanément et évoluant rarement (1%) en lésions invasives⁴. Dans un processus de dépistage, ceci entraîne plus d'insécurité: «vous avez un frottis anormal!». Parmi les études «direct-to-vial», c'est celle de Weintraub (l'étude la plus importante dans la méta-analyse de Bernstein) qui est la plus marquante⁵. Dans une population suisse à bas risque (n=169 074), la détection de HSIL est cinq fois plus importante par technique d'étalement en couche mince (0,5%) versus PAP test classique (0,1%). Obwegeser et coll. mentionnent dans leur publication³ des données non publiées

d'une population importante de femmes (n=172 315) présentant, malgré un mode de prélèvement correct, autant de HSIL dans les techniques de frottis classiques et d'étalement mince (environ 0,5%).

Dans plusieurs pays dont l'Australie⁶ et les E.U.⁷, des publications ont été faites cette année, concluant à une insuffisance de preuve pour préférer la cytologie en étalement en couche mince par rapport au PAP test classique, malgré l'absence, entre autres, d'études indépendantes, bien construites, comparant la cytologie en couche mince (ThinPrep[®], AutoCyte PREP[®]), mais aussi d'autres nouvelles technologies (PAPNET[®], AutoPap[®]) à un gold standard (colposcopie ou histologie).

CONCLUSIONS



Cette étude montre que le dépistage du cancer du col au moyen d'un étalement en couche mince est moins fiable que s'il est réalisé par un frottis Papanicolaou classique. D'autres études et une méta-analyse arrivent à des résultats différents. Nous manquons de preuve sur les coûts et bénéfices de ce prélèvement en couche mince. La RBP de la WVVH pour le dépistage du cancer du col qui recommande la technique classique de frottis reste donc d'actualité⁸.

Références

- Bernstein S, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-bases cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: A meta-analysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:308-17.
- Bourgain C. Het baarmoederhalsuitstrijkje: conventionele of dunnelaagtechniek? *Folia Diagnostica* 2000;9:8-13.
- Obwegeser J, Brack S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap test with the conventional Pap test, including follow-up of HSIL cases. *Acta Cytol* 2001;45:709-14.
- Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000;151:1158-71.
- Weintraub J, Morabia A. Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer. *Diagn Cytopathol* 2000;22:52-9.
- Australian Medical Services Advisory Committee (MSAC). Liquid based cytology for cervical screening. Conclusions and recommendation. Assessment report 2001. Ref 12a:59-62. <http://www.msac.gov.au>
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer: Recommendations and Rationale. *Am Fam Physician* 2003;April 15. <http://www.aafp.org/afp/20030415/us.html>
- Smeets F, De Deken L, Baeten R, Govaerts F. Cervixkankerscreening. WVVH-Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2002,31:275-95. <http://www.wvvh.be> (downloads).

Analyse coût/bénéfice de la détection de l'HPV dans le dépistage du cancer du col

- Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002; 287(18): 2372-81.
- Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA* 2002; 287(18): 2382-90.

Analyse: R. Crott

RÉSUMÉ

Question clinique

Quel est le bénéfice clinique attendu au niveau de la population cible de différentes stratégies de détection de dépistage systématique du cancer cervical? Quel est

le coût de chaque stratégie pour la collectivité et pour le système des soins de santé? Quelle politique de dépistage systématique du cancer cervical peut-on en déduire?

