

## Cytologie en phase liquide dans le cadre d'un dépistage primaire du cancer du col utérin : une étude multi-centrique\*

J. Monsonégo<sup>1\*\*</sup>, A. Autillo-Touati<sup>2</sup>, C. Bergeron<sup>3</sup>, R. Dachez<sup>4</sup>, J. Liaras<sup>5</sup>, J. Saurel<sup>6</sup>, L. Zerat<sup>7</sup>, P. Chatelain<sup>8</sup>, C. Mottot<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Institut Alfred Fournier, 25, boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris, France ; <sup>2</sup>Laboratoire Bio-cellulaire, Faculté de Médecine Nord, boulevard Pierre-Dramard, 13916 Marseille, France ; <sup>3</sup>Laboratoire Pasteur Cerba, Saint-Ouen L'Aumône, France ; <sup>4</sup>LCL Laboratoire Claude Lévy, Département de Pathologie, 78, avenue de Verdun, 94200 Ivry sur Seine, France ; <sup>5</sup>Laboratoire GRC, 1, rue Louis-Guérin, 69626 Villeurbanne, France ; <sup>6</sup>Laboratoire IHCP, ZA du Limancet, 114-116, avenue Léon-Blum, 33495 Le Bouscat, France ; <sup>7</sup>Laboratoire Lavergne-Victor Hugo, 33, avenue Victor-Hugo, 75116 Paris, France ; <sup>8</sup>Phoenix International France, 6, avenue de la Cristallerie, 92316 Sèvres, France ; <sup>9</sup>Centre Georges François Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21034 Dijon, France

(Accepté le 23 juillet 2001)

### Résumé

L'objectif de cette étude a été de comparer la technique de cytologie en milieu liquide « ThinPrep® » à la méthode conventionnelle dite de Papanicolaou pour le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus. Six structures d'Anatomie et Cytologie Pathologiques et 35 Gynécologues ont participé à cette étude. 5428 patients ont réuni les critères d'inclusion. La lecture initiale de la lame ThinPrep® a permis de détecter 29 % en plus de cas d'Ascus (Atypies cytologiques de nature mal définie) et 39 % de lésions pavimenteuses intra-épithéliales (SIL) qu'elles soient de Bas Grade ou de Haut Grade par rapport aux frottis conventionnels ( $P=0,001$ ) réparties en 50 % de lésions de Bas Grade (LSIL) et 18 % de lésions de Haut Grade (HSIL). Après relecture de 145 cas de LSIL+ (LSIL, HSIL, Cancer) par un expert et le panel des Cytopathologistes confirmant ce diagnostic, 18 % de plus avait été détectés initialement par ThinPrep. Le « ThinPrep® Pap Test™ » est plus précis que le frottis conventionnel et peut ainsi optimiser l'efficacité du dépistage primaire du cancer du col.

© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**cancer screening / cervical cancer / cervical smears / CIN / HPV / ThinPrep cytology**

### Summary – Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening : a multi-centre study.

The aim of this six-centre, split-sample study was to compare ThinPrep® fluid-based cytology to the conventional Papanicolaou smear. Six Cytopathology laboratories and 35 Gynaecologists participated. 5428 patients met the inclusion criteria. Each cervical sample was used first to prepare a conventional Pap smear, then the sampling device was rinsed into a PreservCyt® vial, and a ThinPrep slide was made. Screening of slide pairs was blinded. On initial screening, 29 % more ASCUS and 39 % more low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) and more severe lesions (LSIL+ ) were detected on the ThinPrep slides than on the conventional smears ( $p=0,001$ ). Independent and consensus review confirmed 145 LSIL+ diagnoses ; of these, 18 % more had been detected initially on the ThinPrep slides than on the conventional smears ( $p=0,041$ ). The ThinPrep Pap Test is more accurate than the conventional Pap Test and has the potential to optimize the effectiveness of primary cervical cancer screening. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**cancer du col / CIN / cytologie ThinPrep / dépistage du cancer / frottis cervical / HPV**

\*Cet article est une adaptation de la publication parue dans le *British Journal of Cancer* [1].

\*\*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : admin@eurogin.com (J. Monsonégo).

Le cancer invasif du col utérin est évitable lorsque les lésions précurseurs sont détectées et traitées à temps. La cytologie cervicale est utilisée depuis plus de 50 ans, et on a prouvé qu'il s'agissait du principal outil pour se protéger contre cette maladie [2]. L'impact du dépistage cytologique a été démontré, au cours des dix dernières années, par la réduction progressive de l'incidence et de la mortalité par cancer invasif du col dans les pays développés [3, 4].

Il est donc important, lorsque l'on propose un dépistage du cancer du col à chaque femme, de s'assurer que la méthode utilisée est la plus efficace possible. Ces dernières années, l'efficacité du frottis conventionnel a fait l'objet d'une attention importante. Une récente méta-analyse sur l'efficacité du frottis conventionnel a montré une variabilité significative du taux des faux négatifs [5]. Les cellules anormales peuvent aussi ne pas être détectées à cause de la qualité médiocre du prélèvement [6].

La cytologie en milieu liquide « ThinPrep® » a été développée pour remplacer la méthode conventionnelle de préparation des frottis cervicaux. Elle a obtenu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) pour son utilisation clinique aux États-Unis en mai 1996. Autant lors des essais cliniques que dans la pratique courante, le ThinPrep®Pap Test™ a montré, de plusieurs façons, une plus grande performance que le frottis conventionnel : une augmentation significative de la détection des lésions intraépithéliales de bas grade et de haut grade ainsi qu'une augmentation significative des prélèvements satisfaisants [7-19].

Cette étude, menée en France, a été la première évaluation officielle, de grande ampleur, multi-laboratoires de la méthode ThinPrep®Pap Test™ en Europe.

## MÉTHODES

### Organisation de l'étude

Six laboratoires français ont participé à cette étude (*tableau I*) ; chacun de ces laboratoires recevait de 5 à 8 gynécologues participants à l'étude les prélèvements cervicaux des patientes. Au total 35 gynécologues ont participé à cette étude.

De mars 1998 à septembre 1998 les patientes ont été recrutées, parmi la clientèle des gynécologues participants, selon les critères d'inclusion : patiente âgée d'au moins 18 ans, se soumettant régulièrement au dépistage du cancer du col, et ayant signé volontairement son consentement éclairé. Les patientes étaient exclues de

l'étude si elles n'avaient plus de col de l'utérus ou si le col ne pouvait pas être vu par le clinicien.

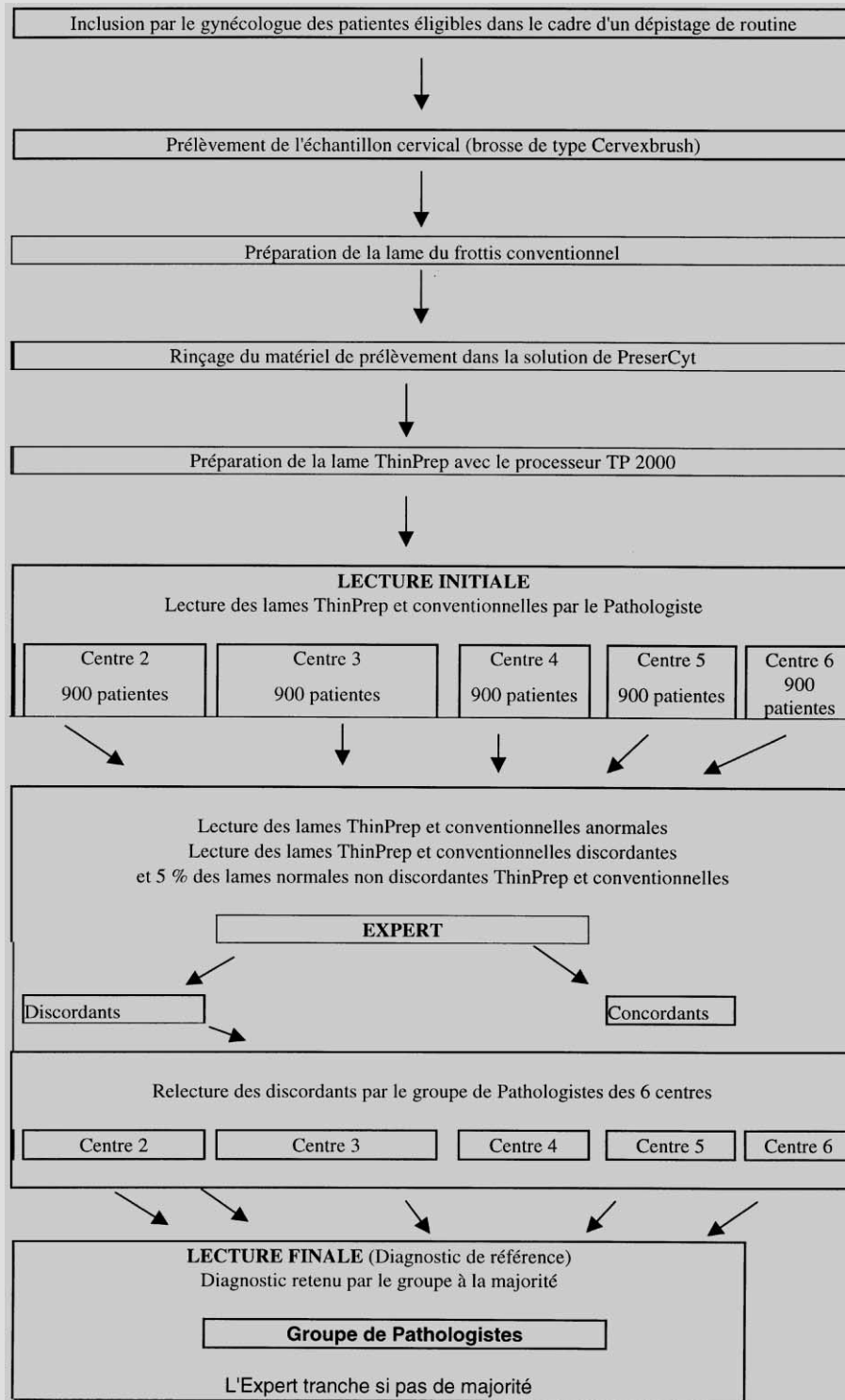
Sur un total de 5 782 patientes incluses, 354 ont été exclues de l'analyse. Ceci laissait 5 428 patientes incluses chez lesquelles il y avait un frottis conventionnel et une lame ThinPrep® pour la lecture initiale, réalisant ainsi l'objectif statistique fixé de 900 patientes par laboratoire.

### Prélèvement et traitement de l'échantillon

Lors de la consultation, l'examen gynécologique a été pratiqué de façon habituelle. Le prélèvement cervical a été fait à l'aide d'un Cervex Brush (Cervex brush, Rovers B.V., Oss, The Netherlands) selon la méthode dite du « prélèvement partagé ». Le frottis conventionnel a été étalé en premier, puis le matériel cellulaire resté sur l'instrument de prélèvement a été rincé dans un flacon contenant un liquide fixateur : le PreserCyt® (Cytoc Corporation, Boxborough, MA, USA). Le frottis conventionnel, le flacon et les documents anonymisés concernant la patiente ont été adressés au laboratoire de cytopathologie où l'automate ThinPrep 2000 (Cytoc Corporation, Boxborough, MA, USA) a été utilisé pour préparer une lame à partir du flacon. Cet appareil homogénéise le prélèvement, aspire un nombre contrôlé de cellules sur un filtre à usage unique puis transfère les cellules sur une lame de verre.

Dans chaque laboratoire, le protocole de lecture a été organisé de manière à ce que le frottis conventionnel et la lame ThinPrep de chaque patiente soient lus de façon habituelle mais séparément. Une fois la lecture initiale complète, le diagnostic obtenu sur les deux lames a été corrélé par une société chargée du monitoring de l'étude (Phoenix International France, Sèvres, France). Toutes les lames appariées ayant une discordance diagnostique ( $n = 206$ ), toutes les lames appariées ayant une concordance diagnostique de lésion ASCUS et plus ( $n = 101$ ) et 5 % des cas normaux concordants, choisis de façon aléatoire ( $n = 272$ ), ont été adressés à un expert cytopathologiste indépendant (C.M.) pour relecture, utilisant de nouveau un protocole de lecture en « aveugle ». Après la relecture par l'expert, les six investigateurs ont travaillé en panel afin de revoir les lames positives et discordantes mais aussi les cas dont le diagnostic initial avait été surestimé par l'expert ( $n = 335$ ). Le diagnostic final du panel a été établi suivant la décision de la majorité.

À la fin de la lecture initiale, 52 cas ont été exclus de l'analyse statistique parce qu'une ou les deux lames étaient insatisfaisantes pour l'évaluation, 5 376 lames

**Tableau I.** Schéma de l'étude.

**Tableau II.** Caractéristiques des six laboratoires participants et de leurs patientes

| Centre | Nombre de frottis/an | Nombre de gynécologues | Nombre de patientes incluses (a) | Moyenne des âges (SD) | % de patientes ménopausées | % de frottis anormaux avant l'étude (b) | % de LSIL+ avant l'étude (c) | % de LSIL+ de cette étude |
|--------|----------------------|------------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------|---|------------------------------|---------------------------|
| A      | 200,000              | 8                      | 906                              | 41 (12,8)             | 23,1%                      | 8,7                                     | 5,2                          | 2,0                       |
| B      | 20,000               | 6                      | 906                              | 38 (11,8)             | 16,4%                      | 11,3                                    | 8,6                          | 2,1                       |
| C      | 56,773               | 5                      | 909                              | 40 (12,8)             | 22,7%                      | 14,2                                    | 5,9                          | 1,2                       |
| D      | 100,000              | 5                      | 908                              | 42 (12,7)             | 25,4%                      | 8,8                                     | 7,3                          | 1,8                       |
| E      | 4,000                | 5                      | 899                              | 40 (12,6)             | 22,9%                      | 13,1                                    | 5,1                          | 1,1                       |
| F      | 70,000               | 6                      | 900                              | 44 (13,2)             | 28,2%                      | 13,8                                    | 10,6                         | 1,2                       |
| Total  | N/A                  | 35                     | 5428                             | 41 (12,8)             | 23,1%                      | 11,6                                    | 7,1                          | 1,6                       |

(a) Patientes qui réunissaient les critères d'inclusion/exclusion et avec les deux frottis conformes ; (b) taux cumulé d'anomalies détectées avant l'étude ; (c) diagnostic final cumulé (après relecture par le Pathologiste) de LSIL+ sur frottis conventionnels.

ont été retenues pour l'analyse des données de la lecture initiale. L'expert a rejeté, après sa relecture cinq cas où une ou les deux lames étaient pour lui inadéquates, ramenant ainsi le nombre de cas analysables pour le diagnostic de référence à 5 371.

### Analyses statistiques

Pour l'analyse statistique, la comparaison des taux de détection des lésions entre les deux méthodes de préparation est déterminée statistiquement par le test de McNemar (deux séries appariées) et le test de Stewart-Maxwell (trois séries appariées).

## RÉSULTATS

Le *tableau II* montre les caractéristiques principales des six laboratoires participant ainsi que celles de leurs patientes. Le nombre de frottis examinés par an et par laboratoire variait de 4 000 à 200 000. Les groupes de

patientes ont été sensiblement comparables d'un centre à un autre. La moyenne d'âge des patientes était de 41 ans et environ 23 % étaient post-ménopausées.

Le *tableau III* montre les résultats de la lecture initiale en aveugle du frottis conventionnel et de la lame ThinPrep pour chaque cas. 50 % de cas en plus de LSIL ont été détectés sur les lames ThinPrep ( $n = 99$ ) comparées au frottis conventionnel ( $n = 66$ ), et 18 % de cas en plus de HSIL ont été diagnostiqués (33 ThinPrep / 28 conventionnel). Si on additionne les LSIL, les HSIL et les carcinomes il y eut une augmentation significative de 39 % dans la détection des LSIL et des lésions plus sévères par la méthode ThinPrep ( $p > 0,001$ ).

Lors de la lecture initiale, les cas d'ASCUS sont majorés de 29 % sur les lames ThinPrep ( $n = 115$ ) par rapport aux frottis conventionnels ( $n = 89$ ). Le rapport ASCUS/SIL a été plus bas pour la technique ThinPrep ( $115 / 132 = 0,87:1$ ) qu'en méthode conventionnelle ( $89 / 94 = 0,95:1$ ) ; de même, le rapport ASCUS/AGUS / LSIL a été plus bas en ThinPrep ( $116 /$

**Tableau III.** Résultats de la lecture initiale ThinPrep versus Frottis conventionnels selon la Classification de Bethesda.

|                 |                       | Frottis conventionnels |       |      |      |      |                       |                |       |
|-----------------|-----------------------|------------------------|-------|------|------|------|-----------------------|----------------|-------|
|                 |                       | Négatif                | ASCUS | AGUS | LSIL | HSIL | Carcinome Epidermoïde | Adénocarcinome | Total |
| <b>ThinPrep</b> | Négatif               | 5069                   | 40    | 5    | 9    | 4    | 0                     | 0              | 5127  |
|                 | ASCUS                 | 73                     | 32    | 1    | 7    | 2    | 0                     | 0              | 115   |
| <b>Pap Test</b> | AGUS                  | 0                      | 0     | 1    | 0    | 0    | 0                     | 0              | 1     |
|                 | LSIL                  | 38                     | 14    | 0    | 46   | 1    | 0                     | 0              | 99    |
|                 | HSIL                  | 4                      | 3     | 0    | 4    | 21   | 1                     | 0              | 33    |
|                 | Carcinome Epidermoïde | 0                      | 0     | 0    | 0    | 0    | 0                     | 0              | 0     |
|                 | Adénocarcinome        | 0                      | 0     | 0    | 0    | 0    | 0                     | 1              | 1     |
|                 | Total                 | 5184                   | 89    | 7    | 66   | 28   | 1                     | 1              | 5376  |

ASCUS : cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée ; AGUS : cellules glandulaires atypiques de signification indéterminée ; LSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ; HSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.

**Tableau IV.** Corrélations entre le diagnostic initial établi par la méthode ThinPrep et le frottis conventionnel dans les cas où le diagnostic de référence était positif.

| (a) Cas avec un diagnostic de référence de lésion de bas grade ou plus  |                    |                              |              |       |
|---|--------------------|------------------------------|--------------|-------|
|   |                    | <i>Frottis conventionnel</i> |              |       |
|   |                    | Négatif/ASCUS/AGUS           | LSIL+        | Total |
| ThinPrep  | Négatif/ASCUS/AGUS | 29                           | 16           | 45    |
| Pap Test  | LSIL+              | 31                           | 69           | 100   |
|   | Total              | 60                           | 85           | 145   |
| Test de McNemar $p = 0,041$ cas de LSIL+ détectés initialement par ThinPrep = $100/145 = 69,0\%$ ; cas de LSIL+ détectés initialement par Frottis conventionnels = $85/145 = 58,6\%$ ; rapport TP/FC des diagnostics initiaux positifs confirmés = $100/85 = 1,18$ . Note : le diagnostic de référence est établi après relecture par l'expert et le panel de tous les cas dont le diagnostic initial était non-négatifs plus 5 % des cas négatifs concordants. |                    |                              |              |       |
| (b) Cas avec un diagnostic de référence d'ASCUS/AGUS ou plus  |                    |                              |              |       |
|   |                    | <i>Frottis conventionnel</i> |              |       |
|   |                    | Négatif                      | ASCUS/AGUS + | Total |
| ThinPrep  | Négatif            | 13                           | 27           | 40    |
| Pap Test  | ASCUS/AGUS +       | 66                           | 124          | 190   |
|   | Total              | 79                           | 151          | 230   |
| Test de McNemar $p = 0,001$ cas d'ASCUS+ détectés initialement par ThinPrep = $190/230 = 82,6\%$ ; cas d'ASCUS + détectés initialement par frottis conventionnels = $151/230 = 65,7\%$ ; rapport TP/FC des diagnostics initiaux positifs confirmés = $190/151 = 1,26$ .   |                    |                              |              |       |

99 = 1,17) qu'en conventionnel (96 / 66 = 1,45). À la suite de la relecture, 145 cas ont été retenus avec un diagnostic de référence de LSIL ou plus sévère (LSIL + ). Le *tableau IVa* montre la corrélation des deux diagnostics cytologiques initiaux des 145 cas confirmés cytologiquement de LSIL+. Le diagnostic initial sur ThinPrep a été LSIL+ dans 69 % de ces cas (100/145) ; ce qui était proportionnellement plus important de 18 % par rapport aux frottis conventionnels originalement diagnostiqués comme lésion LSIL+ ( $85/145 = 59\%$  ;  $p = 0,041$ ). Une analyse similaire (*tableau IVb*), cette fois pour les 230 cas où le diagnostic de référence était ASCUS ou lésions plus sévères (ASCUS + ), a montré elle aussi une augmentation significative du taux de détection par la méthode ThinPrep ( $190/230 = 83\%$ ) qu'avec le frottis conventionnel ( $151/230 = 66\%$  ;  $p = 0,001$ ).

Les résultats en ce qui concerne les prélèvements satisfaisants lors de la lecture initiale sont résumés dans le *tableau V*. La proportion de lames « satisfaisantes (SAT) » a été légèrement plus élevée en méthode conventionnelle (91 %) qu'en technique ThinPrep® (87 %). Les raisons pour que les lames préparées par les deux méthodes soient considérées comme « non satisfaisantes (UNSAT) » ou « satisfaisantes mais limitées par (SBLB)... », étaient clairement différentes. Il y eut plus de frottis conventionnels que de lames ThinPrep® jugées « limitées par la présence de sang » (110/3), par une inflammation importante (37/11), par l'épaisseur du

frottis (20/0), par des artéfacts de dessiccation (10/1). Par contre, il y eut plus de lames ThinPrep® que de frottis conventionnels qui ont été « limités par » un manque de représentativité de la composante glandulaire endocervicale (642/315).

## DISCUSSION

Cette étude, la première évaluation multi-laboratoires, officielle, de grande envergure, de la méthode de cytologie en milieu liquide ThinPrep® en Europe, aboutit au moment où la politique concernant la santé des femmes et les avancées technologiques dans le domaine de la cytologie cervicale se développent toutes deux très rapidement. L'objectif de la participation maximum des femmes adultes dans un dépistage des lésions du col, a été réalisé à des degrés variés dans différents pays [20]. En Europe, le rythme généralement accepté du dépistage est d'un frottis tous les trois ans environ [3, 20]. Étant donné que le taux de faux négatifs en frottis conventionnels est plus important que ce que l'on pouvait supposer, une méthode, qui augmenterait de façon significative l'exactitude du résultat d'un frottis avec une augmentation du coût par test, pourrait être plus rentable que l'alternative consistant à dépister les femmes plus fréquemment. Dans cette étude, les lésions précancéreuses ont été significativement mieux détectées sur les lames ThinPrep® que sur le frottis conventionnel. En dépistage de routine, 50 % de plus de lésions de bas

**Tableau V.** Prélèvements satisfaisants pour le diagnostic initial, comparaison entre les frottis conventionnels et ThinPrep.

|  | <i>Frottis conventionnels</i> |        | <i>ThinPrep</i> |        |
|--|-------------------------------|--------|-----------------|--------|
|  | n                             | %      | n               | %      |
| Nombre de patientes  | 5428                          | 100,00 | 5428            | 100,00 |
| <i>Satisfaisant pour évaluation (SAT)</i>                  | 4914                          | 90,53  | 4726            | 87,07  |
| <i>Satisfaisant pour évaluation mais limité par (SBLB)</i> | 488                           | 8,99   | 673             | 12,40  |
| Artéfacts de dessiccation                                  | 10                            | 0,18   | 1               | 0,02   |
| Frottis trop épais   | 20                            | 0,37   | 0               | 0,00   |
| Absence de cellule endocervicale ou de métaplasie          | 315                           | 5,80   | 642             | 11,83* |
| Cellules malpighiennes en nombre limité                    | 29                            | 0,53   | 21              | 0,39   |
| Présence gênante de sang                                   | 110                           | 2,03   | 3               | 0,06*  |
| Phénomènes inflammatoires gênant                           | 37                            | 0,68   | 11              | 0,20*  |
| Absence de cellule   | 1                             | 0,02   | 1               | 0,02   |
| Cytolyse   | 6                             | 0,11   | 3               | 0,06   |
| Autres   | 3                             | 0,06   | 1               | 0,02   |
| <i>Non satisfaisant pour évaluation (UNSAT)</i>            | 26                            | 0,48   | 29              | 0,53   |
| Artéfacts de dessiccation                                  | 0                             | 0,00   | 0               | 0,00   |
| Frottis trop épais   | 0                             | 0,00   | 0               | 0,00   |
| Absence de cellule endocervicale ou de métaplasie          | 5                             | 0,09   | 11              | 0,20   |
| Cellules malpighiennes en nombre limité                    | 4                             | 0,07   | 19              | 0,35   |
| Présence gênante de sang                                   | 19                            | 0,35   | 5               | 0,09   |
| Phénomènes inflammatoires gênant                           | 7                             | 0,13   | 0               | 0,00   |
| Absence de cellule   | 0                             | 0,00   | 4               | 0,07   |
| Cytolyse   | 2                             | 0,04   | 1               | 0,02   |
| Autres   | 0                             | 0,00   | 1               | 0,02   |

Test de Stewart-Maxwell pour les 3 catégories principales SAT,SBLB, UNSAT :  $p < 0,001$  ; \* Test de McNemar,  $p < 0,001$ .  
 Note : dans les catégories SBLB et UNSAT une lame peut avoir plusieurs facteurs limitant.

grade LSIL et 18 % de plus de lésions de haut grade HSIL ont été détectées ; en regroupant les LSIL et les lésions plus sévères, il y eut une augmentation significative de la détection (39 %) avec la méthode ThinPrep ( $p > 0,001$ ). De nombreuses études récentes sont unanimement d'accord sur le fait que la méthode ThinPrep® permet une meilleure détection des lésions intra-épithéliales SIL [7-16, 18, 19].

Parce que c'était la première évaluation multi-laboratoires en Europe de la Méthode ThinPrep®, le protocole d'étude a été élaboré de façon similaire à ceux qui furent utilisés dans les essais cliniques américains ; comprenant un Cervex Brush comme instrument de prélèvement, un « prélèvement partagé » pour chaque patiente, une lecture en double aveugle et une relecture par un expert indépendant [7]. Les résultats furent comparables à ceux des essais cliniques américains : 18 % d'augmentation des LSIL+ en routine ( $p > 0,001$ ), confirmés par la relecture de l'expert indépendant.

Depuis que cette étude a été initiée, la méthode ThinPrep® a été largement adoptée en pratique courante, en utilisant la méthode dite « direct au flacon » qui consiste à rincer directement la brosse dans le flacon

alors que la technique du « prélèvement partagé » sépare le prélèvement en deux. Quatre études, dans lesquelles l'activité de routine a été convertie totalement à la méthode ThinPrep® en « direct to vial », ont comparé la performance du frottis conventionnel provenant de l'activité des mêmes praticiens l'année avant la reconversion à la méthode ThinPrep® [12-15]. Elles ont montré une augmentation significative de 66 % de la détection des lésions de bas grade ( $p > 0,001$ ), de 57 % dans les lésions de haut grade ( $p > 0,001$ ) et une diminution de 32 % des ASCUS ( $p > 0,001$ ).

Dans notre étude, la performance d'un dépistage primaire a été évaluée en utilisant la relecture d'un expert indépendant, car il n'était pas possible d'évaluer la compétence des 35 gynécologues investigateurs en ce qui concerne la pratique des colposcopies avec prises biopsiques. Les performances de cette technique auraient été difficiles à interpréter à cause de la grande variabilité attendue des résultats [21, 22]. Pour les 145 cas relus et confirmés de lésion de bas grade ou plus sévère, il y eut une augmentation de 18 % dans la détection de ces lésions par rapport à la lecture initiale des lames en ThinPrep® ( $p > 0,041$ ). La vérification histologique des

diagnostics cytologiques chez les patientes ayant des anomalies n'a pas été faite dans cette étude, car il aurait été difficile à mettre en œuvre un examen colposcopique avec biopsies dans le cadre d'un dépistage de masse. Toutefois, il existe des données publiées provenant de quatre études « direct to vial » où la corrélation cyto-histologique a été faite [13-16]. Lorsque ces données sont associées, la valeur prédictive positive (VPP) d'un diagnostic de lésion de bas grade est de 76 % que ce soit en ThinPrep ou en conventionnel. En ce qui concerne les lésions de haut grade, la VPP est de 88 % pour la méthode ThinPrep® et de 90 % en frottis conventionnel, lorsque l'on regroupe les LSIL et les HSIL la VPP est de 80 % pour les deux méthodes [13-16]. Le fait, que la valeur prédictive positive d'une lésion intra-épithéliale soit maintenue, lorsque la méthode ThinPrep® est utilisée, signifie que l'augmentation significative du diagnostic cytologique de SIL par cette méthode est une augmentation réelle de détection des lésions confirmées par biopsies.

Cette étude a montré en ThinPrep une augmentation de 30 % des ASCUS par rapport au conventionnel. Ce résultat est en accord avec une autre étude en « Split sample » [9] et plusieurs études où des populations différentes de cliniciens et de patientes ont été comparées dans des groupes test [8, 14, 17], par contre cette constatation est en contradiction avec l'essai clinique américain et la plupart des études « direct to vial » publiées [7, 12-15, 17, 18]. Il est très difficile d'interpréter la signification de ces résultats ; le terme d'ASCUS n'est pas aisément utilisé par les cytologistes français – la classification de Bethesda et la nette différence des critères cytologiques en méthode ThinPrep® étaient nouveaux pour certains pathologistes de notre étude. Dans les autres études, le nombre d'ASCUS était soit augmenté [10, 11], soit diminué [13, 17] avec la méthode ThinPrep®, toutefois, il est admis que l'expérience aidant, le taux d'ASCUS diminue dans le temps avec ThinPrep®. Le rapport ASCUS/LSIL, indicateur global des performances d'un dépistage, a été diminué avec la méthode ThinPrep de 1,45/1 à 1.17/1. Ces deux rapports indiquent que le taux d'ASCUS n'a pas été surestimé car ils étaient compris dans la fourchette admise d'une bonne pratique de la cytologie, [10-19]. Cependant, un diagnostic d'ASCUS a un impact en terme de santé publique. Les études sur la relecture de biopsies soulignent l'importance du diagnostic d'ASCUS dans la détection générale des lésions de haut grade : si on prend isolément les patientes qui ont une cytologie d'ASCUS, 7 %

d'entre elles sont en fait porteuses d'une lésion de haut grade [23], mais si on examine une population, soumise à un dépistage, et parce que la prévalence des ASCUS est plus importante que les autres catégories (LSIL/HSIL), il a été montré qu'environ 40 % des lésions de haut grade, confirmées histologiquement, étaient précédées d'un diagnostic cytologique d'ASCUS [23].

Dans notre étude, le nombre de lames « satisfaisantes mais limitées par... » du sang, une inflammation, l'épaisseur du frottis ou des artefacts de dessiccation, a été beaucoup plus bas avec la méthode ThinPrep®, mais il y eut plus de lames où la composante de la zone de jonction était absente. Ces résultats ont déjà été notés dans d'autres études faites en « prélèvements partagés » [7, 17]. Un autre facteur, qui peut avoir influencé ces résultats, est l'utilisation pour cette étude de la Cervex brush ; la combinaison d'une spatule et d'une cyto-brush aurait certainement permis de mieux prélever la composante endocervicale. Les publications, étudiant les performances de l'automate ThinPrep 2000, particulièrement celles en « direct to vial », montrent une augmentation des prélèvements satisfaisants et une diminution des cas satisfaisants mais limités par... [7, 10, 13-19].

En Grande Bretagne, le National Institute for Clinical Excellence (NICE) du National Health Service (NHS) a commencé une évaluation du coût / efficacité de la cytologie en milieu liquide dans le dépistage des lésions du col. Les coûts de cette nouvelle technologie comprennent le prix de l'automate et le prix par test des consommables. En contre partie, il faudra prendre en considération le bénéfice de l'augmentation significative de l'efficacité et de la justesse de la méthode (moins de patientes reconvoquées pour prélèvements inadéquates et maintien d'un dépistage tous les trois ans grâce à la baisse significative des faux négatifs). Une meilleure détection des lésions précoces diminuera ainsi le nombre des traitements lourds et coûteux nécessaires dans les stades tardifs, invasifs ou létaux.

Autre bénéfice de la méthode ThinPrep® : les cellules qui restent dans le flacon et peuvent être utilisées pour des examens complémentaires (HPV et autres agents pathogènes) sans avoir à reconvoquer la patiente [24]. Le test HPV est dorénavant déjà appliqué pour la détection plus efficace de lésions significatives sous-jacentes chez des patientes présentant des atypies mineures ou des lésions de bas grade en cytologie [25], mais aussi dans le dépistage primaire en association avec la cytologie.

## CONCLUSION

Cette étude, comme les autres sur ThinPrep® Pap Test™, a montré une augmentation significative de la détection des lésions malpighiennes intra-épithéliales du col utérin. En routine, lorsque la totalité du prélèvement est mise dans le flacon, le taux de détection des lésions intra-épithéliales ainsi que le nombre de prélèvements satisfaisants sont beaucoup plus importants que ceux obtenus dans les études dites « en prélèvements partagés ». Le ThinPrep® Pap Test™ est un défi intéressant en santé publique ; en améliorant la qualité du prélèvement et en réduisant la probabilité de faux négatifs cytologiques, il permet une détection et un traitement plus précoce des lésions précancéreuses du col sans imposer pour autant un changement de fréquence du dépistage.

## COLLABORATIONS

L'étude a été organisée de façon indépendante et gérée par un contrat de recherche avec Phoenix International (Sèvres, France). Les investigateurs étaient directeurs de six laboratoires français de cytopathologie privés ou publics qui avaient été sélectionnés tant pour leurs expertise et leurs indépendance que pour leurs investissements dans le domaine de la cytopathologie en France. Les patientes étaient recrutées et prélevées par 35 co-investigateurs cliniciens. Cette étude a été subventionnée par Cytoc Corporation.

## REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à tous les cliniciens qui ont collaboré à cette étude :

D. Benmoura, J. Champion, J.-L. Chiche, J. Cohen, M. Jourdan, Ch. Lafond, D. Leger, J.-L. Mergui, Ch. Recours Nguyen, D. Stolla, A. Chabert, M.-O. Coste, C. Decaudin, J. Derrien, M.-C. Dulucq-Casalegno, C. Guillet, Ch. Lavagna-Maurice, F. Lavieille, M. Marien, Ch. Paquet, S. Vercambre, D. Didi-Pige, N. Fournier, N. Galland, M. Gaulier-Dessoit, I. Heard, B. Juan Bringuay, F. Lévy, C. Coulon, M. Monfort, A. Maarek, N. Khebichat-Costa, G. Robert, M.-A. Curtay-Rageul. Nous aimerions remercier aussi P. Chatelain et A. Rakotomanga (Phoenix International) qui furent respectivement responsables de l'organisation de cette étude et de la gestion des données.

## RÉFÉRENCES

- 1 Monsonégo J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, et al. Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening : a multi-centre study. *Br J Cancer* 2001 ; 84 : 360-6.
- 2 Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection : a triumph and a tragedy. *JAMA* 1989 ; 261 : 737-43.
- 3 Stenkvist B, Bergstrom R, Eklund G, Fox CH. Papanicolaou smear screening and cervical cancer : what can you expect ? *JAMA* 1984 ; 252 : 1423-6.
- 4 Weidmann C, Schaffer P, Hedelin G, et al. L'incidence du cancer du col de l'utérus régresse régulièrement en France. *Bull Epid Hebd* 1998 ; 5 : 17-9.
- 5 Evidence Report/Technology Assessment Number 5 : Evaluation of Cervical Cytology. Agency for Health Care Policy and Research. US department of Health and Human Services AHCPR Pub. n° 99-E010.
- 6 Weintraub J. The coming revolution in cervical cytology : a pathologist's guide for the clinician. *Références en Gynécologie Obstétrique* 1997 ; 5 : 1-6.
- 7 Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL. Comparison of conventional Papanicolaou smears and fluid-based thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 278-84.
- 8 Linder J, Zahniser D. The ThinPrep Pap Test : a review of clinical studies. *Acta Cytol.* 1997 ; 41 : 30-8.
- 9 Roberts JM, Gurley AM, Thurlow JK, Bowditch R, Lavery CRA. Evaluation of the ThinPrep Pap Test as an adjunct to the conventional Pap smear. *Med J Aust.* 1997 ; 167 : 466-9.
- 10 Bolick DR, Hellman DJ. Laboratory implementation and efficacy assessment of the ThinPrep cervical cancer screening system. *Acta Cytol.* 1998 ; 42 : 209-13.
- 11 Corkill M, Knapp D, Hutchinson ML. Improved accuracy for cervical cytology with the ThinPrep method and the endocervical brush-spatula collection procedure. *Lower Genital Tract Disease* 1998 ; 2 : 12-6.
- 12 Dupree WB, Suprun HZ, Beckwith DG, Shane JJ, Lucente V. The promise and risk of a new technology : the Lehigh Valley Hospital's experience with liquid-based cervical cytology. *Cancer* 1998 ; 84 : 202-7.
- 13 Papillo JL, Zarka MA, StJohn TK. Evaluation of the ThinPrep Pap Test in clinical practice : a seven-month, 16,314 case experience in northern Vermont. *Acta Cytol* 1998 ; 42 : 203-8.
- 14 Carpenter AB, Davey DD. ThinPrep® Pap Test™ : performance and biopsy follow-up in a university hospital. *Cancer (cancer Cytopathol)* 1999 ; 87 : 105-12.
- 15 Diaz-Rosario LA, Kabawat SE. Performance of a fluid-based thin layer Pap smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an out-patient screening population in New England. *Arch Pathol Lab Med* 1999 ; 123 : 817-21.
- 16 Guidos BJ, Selvaggi SM. Use of the ThinPrep® Pap Test™ in clinical practice. *Diagn Cytopathol* 1999 ; 20 : 70-3.
- 17 Wang T-Y, Chen H-S, Yang Y-C, Tsou M-C. Comparison of fluid-based thin-layer processing and conventional Papanicolaou methods for uterine cervical cytology. *J Formos Med Assoc.* 1999 ; 98 : 500-5.
- 18 Yeoh GPS, Chan KW, Lauder I, Lam MB. Evaluation of the ThinPrep Papanicolaou test in clinical practice : 6 month study of 16541 cases with histological correlation in 220 cases. *HKMJ* 1999 ; 5 : 233-9.
- 19 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.
- 20 Fender M, Schaffer P, Dellenbach P. Peut-on et faut-il organiser le dépistage du cancer du col de l'utérus en France ? *J Gynaecol Obstet Biol Reprod* 1998 ; 27 : 683-91.



- 21 Sellors JW, Nieminen P, Vesterinen E, Paavonen J. Observer variability in the scoring of colpophotographs. *Obstet Gynecol.* 1990 ; 76 : 1006-8.
- 22 Hopman EH, Voorhost FJ, Kenemans P, Meijer CJLM, Helmerhorst TJM. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol.* 1995 ; 58 : 206-9.
- 23 Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 73-6.
- 24 Sherman ME, Shiffman MH, Lorincz AT, et al. Cervical specimens collected in liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillary human papillomavirus testing. *Cancer (cancer Cytopathol)* 1997 ; 81 : 89-97.
- 25 Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, et al. Identifying women with cervical neoplasia using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999 ; 281 : 1605-10.