

Quel type de frottis utiliser ?

Quel avenir pour le typage?

JL Mergui

Hôpital Tenon Paris

Dépistage du cancer du col

Situation en France

- **Dépistage : Initiative individuelle**
- **Basée sur le frottis :**
 - 5 à 6 millions / an
 - Frottis convent. : 80 %. Frottis sus. liq. : 20 %
 - Rythme : tous les 1 à 3 ans, de 20 à 65 ans
- **Taux de couverture estimée : 70-80 % ---> réel = 60%**
- **Fréquence des anomalies cytologiques / an = 3 à 5%**
 - **ASCUS : 2.5 % = 150 000** . **H.SIL : 0.8 % = 50 000**
 - **L.SIL : 1.8 % = 110 000** . **K : 0.08 % = 4 000**

Monde = 500 000 K col / an

Comment annoncer?

Comment annoncer les résultats et expliquer à la patiente ,à son entourage:

*les lésions précurseurs: CIN ou Dysplasies...nécessité d'un langage commun : Bethesda

-qu'est-ce qu'un précurseur ?

3 grades de lésions pré-cancéreuses (CIN I-II-III)
filiation incertaine,potentiel évolutif différent
durée d'évolution est lente (+/- 10 ans)
guérison quasi certaine (sans séquelles)
évaluation colposcopique & biopsique
éviter de parler de cancer (devant une CIN 1 à 25 ans)

Comment annoncer?

-quelles sont les causes:

- # infection à HPV
(nécessaire /pas suffisante)
- # transmission sexuelle
(ancienne à l'âge de 16-25 ans ,puis latence)
- # examen du (des) partenaire(s):
intérêt non scientifiquement démontré
pas d'influence sur les récives

Comment annoncer?

-quelles sont les conséquences :

thérapeutiques

- type du traitement ou choix de la surveillance
- conséquences du Tt sur :
fertilité, mode d'accouchement, sexualité

surveillance prolongée et régulière

psychologiques : (conséquences sur la vie du couple ++++)

- portage chronique du virus: impression de « souillure »
- « punition » activité sexuelle passée
- suspicion sur le partenaire
- inhibition ou suspicion du partenaire

Histoire des frottis chez les femmes ayant un cancer du col

- 55 à 65 % : **N'ont jamais eu de dépistage ou des frottis trop espacés:**
 - **compliance**
- 20 à 40 % : **Frottis à un rythme régulier de 1 à 3 ans.**
 - **sensibilité**
- < 5 % : **Prise en charge inadéquate après frottis anormal.**
 - **Non prise en compte des recommandations**

- *Enquête Nationale Eurogin 1995, échantillon de 1 200 gynécologues*
- *Sung Hy et al. Cancer, 2000, 88-9*
- *Shy K et al. Obstet. Gynecol. 1989 ; 74 (6)*
- *Kinney W. et al. Obstet. Gynecol. 2001, 97 (4)*

Limites du frottis de dépistage

- Faux-Faux négatifs : 1.5 à 25 %.
Anomalies présentes mais non détectées sur la lame.
- Vrai-Faux négatifs: 5 à 20%
 - **pas d'anomalie présente sur la lame mais lésion présente sur le col**
- Faux positifs : 5 à 10 %.
Anomalies « rapportées » sur la lame mais non présentes sur le col.
- Résultats ambigus : 3 à 8 %.

Hutchinson ML et al. Am. J. Clin. Path. 1994 : 101

• *Fahey MT et al. Am. J. Epidem. 1995 : 14*

• *Schiffman M. et al. J. Lower Genit. Tract Dis. 1996 : 2*

Limites du frottis de dépistage

Taux de faux négatifs 22%

89% sampling error

11% interpretation error

Ejersbo D. & al. Ugeskr laeger Jun 2003

Limites du frottis de dépistage: comment les améliorer ?

Amélioration de la technique de prélèvement:

éviter les cotons montés

Amélioration de la technique de recueil:

milieu liquide récolte plus de cellules ?

Sensibilité dépend de la richesse du prélèvement

	SS pour LGSIL +	
>5000 Cell	100%	
<5000 Cell	82,9%	p<0.001

Studeman KD & al. Acta Cytol 2003 Jul-Aug

Limites du frottis de dépistage: comment les améliorer ?

Amélioration de la technique de prélèvement:

éviter les cotons montés

Amélioration de la technique de recueil:

milieu liquide récolte plus de cellules ?

Amélioration de la lecture:

spots plus aisés à lire?

moins de contamination de la lame?

moins de FCV inadéquats?

cellules endocervicales ???

Possibilité d'adjoindre d'autres tests sans reconvoction

Frottis couche mince

Année	Auteur	Nb. Cas	ASCUS	L.SIL	H.SIL
2001	Non publié	10 226	-	+64.7 %	+60 %
2000	Weintraub	39 864	+52 %	3.41 OR	1.86 OR
2000	Monsonego	5 600	29 %	50 %	18 %
			€15 % (ASCUS/L.SIL)		
1999	Diaz Rosario	56 339	€39 %	72 %	103 %
1998	Carpenter	2 727	€45 %	57 %	26 %
1999	Guidos	9 583	70 %	287 %	233 %
1998	Dupres	19 351	€18 %	43 %	33 %
1998	Papillo	8 541	€22 %	88 %	55 %

Frottis couche mince

satisfaction

FC 91%

ML 87%

<u>ASC-US</u>	SS	SP
FC	72	91
ML	66	90
<u>LGSIL</u>		
FC	59	97
ML	53	96
<u>HGSIL</u>		
FC	51	99
ML	51	99

Coste J. & al.

BMJ 2003 July

Frottis couche mince

Meta-analyse

		SS	SP
	FC	68	79
thinprep	ML	76	86

Abufala O.

gynecol oncol 2003 July

Et la Colposcopie ?

Valeur de la colposcopie?

correlation exacte **37%**
correlation à 1 degré **75%**

PPV devant une lésion de TAG2 **80%**
NPV devant une lésion bénigne **68%**

SS colpo Dg >CIN1 **89%**
SP **52%**
SS colpo Dg CIN3 **56%!!!!**

Massad LS & al.

gynecol oncol 2003 Jun

Quelle est l'attitude aux USA?

Enquête auprès des membres de l'ACOG

94% des gyneco commencent les FCV à 18 ans

74% continuent Ad Vitam

80% utilisent un milieu liquide

83% disent recourir au typage HPV devant un ASC-US

Typage HPV

***Triage (sélection) des anomalies cytologiques mineures**
-Comment envisager l'attitude clinique ?

***Aide à la décision thérapeutique:**
-traitement des CIN1?

***Aide à la surveillance post-opératoire**

***Dépistage primaire:**
adapter le rythme des FCV,
diminuer les faux négatifs ???

Typage HPV

Quelles sont les méthodes disponibles en routine ?

Hybrid capture II (HCII)

PCR

La méthode influence t'elle le résultat ?

N=596

PCR+ 25,1%

HCII+ 22,7%

Muller & Al. Cancer Epidemiol biomark Prev. 2001

Typage HPV

Les milieux liquidiens influencent-ils les résultats?

A priori non

	HCII
Abbott	14%
Cityc	13,1%
Seroa	16%
Shandon	16,6%

JC BOULANGER Juin 2003

Prévalence dans la pop. générale

Auteurs	N	Méthode	% positifs
<u>Amiens2003</u>	<u>3832</u>	<u>HC II</u>	<u>14.3%</u>
Healey 2001	1290	HC II	26%
<u>Clavel 2001</u>	<u>7932</u>	<u>HC II</u>	<u>15.3%</u>
Hererro 2000	8554	HC II	11%
Sellors 2000	1004	HC II	9.6%
Wright 2000	1415	HC II	17%
Hildesheim 2001	989	HC II	9.8%
<u>Reithmuller</u>	<u>596</u>	<u>HC II</u>	<u>22.7%</u>
<u>1999</u>		<u>PCR</u>	<u>25.1%</u>
Thomas Cox 1996		PCR	11.9%
Fairley1994	298	PCR self test	11.9%
Giuliano 2001	2319	PCR	14.4%
WOMACK 2000	2206	HC II	42.7%
Zimbabwe			

Prévalence dans la pop. générale

Age	% HR Positifs
20/24	16.6%
<u>25/29</u>	<u>18.9%</u>
30/34	13.5%
35/39	15.6%
40/44	14%
45/49	12.5%
50/54	13.4%
55/59	8.2%
60/64	8%
TOTAL	14.3%

Prévalence dans la pop. générale

CONSOMATION TABAC	%HPV HR
0	12.5
< 5 cig./j.	15.7
5-15 cig./j.	18.9
15-20 cig/j.	20
> 20 cig./j.	23.2

Typage HPV

***Triage (sélection) des anomalies cytologiques mineures**
-Comment envisager l'attitude clinique ?

***Aide à la décision thérapeutique:**
-traitement des CIN1

***Aide à la surveillance post-opératoire**

***Dépistage primaire:**
adapter le rythme des FCV,
diminuer les faux négatifs???

Attitude vis à vis des FCV de bas grade: Colposcopie?

	PATIENTS	CYTOLOGY	HISTOLOGY CIN 2 & 3	
			n	%
TAYLOR, 1993	263	Low grade	40	15,2
DIBONITO, 1993	96	Low grade	15	15,6
KIRKEGAARD, 1994	591	Low grade	191	32,3
WRIGHT et al, 1995	217	low grade	39	18,0
MAYEAUX et al, 1995	337	Low grade	75	22,3
ROLAND et al, 1995	292	Low grade	63	21,6
SHAFI et al, 1995	280	Low grade	132	47,1
LONKY et al, 1995	672	Low grade	72	10,7
TOTAL	2748		627	22,8

**Frottis de bas grade : 10,7% à 47,1% de CIN 2-3
Moyenne = 22,8%**

80% HPV positifs (pas de rôle discriminant du typage)

	PATIENTS	CYTOLOGY	HISTOLOGY CIN 2 & 3	
	n		n	%
TAYLOR, 1993	191	ASCUS*	12	6,3
WIDRA, 1994	124	ASCUS	6	4,8
WRIGHT, 1995	181	ASCUS	11	6,1
MAYEAUX, 1995	17	ASCUS	3	17,6
SHAFI, 1995	67	ASCUS	21	31,3
LONKY, 1995	782	ASCUS	38	4,9
SLAWSON	122	ASCUS	15	12,3
TOTAL	1484	total	106	7,1

* ASCUS atypical squamous cell of undetermined significance

ASCUS : 4,8% à 31,3% de CIN 2-3

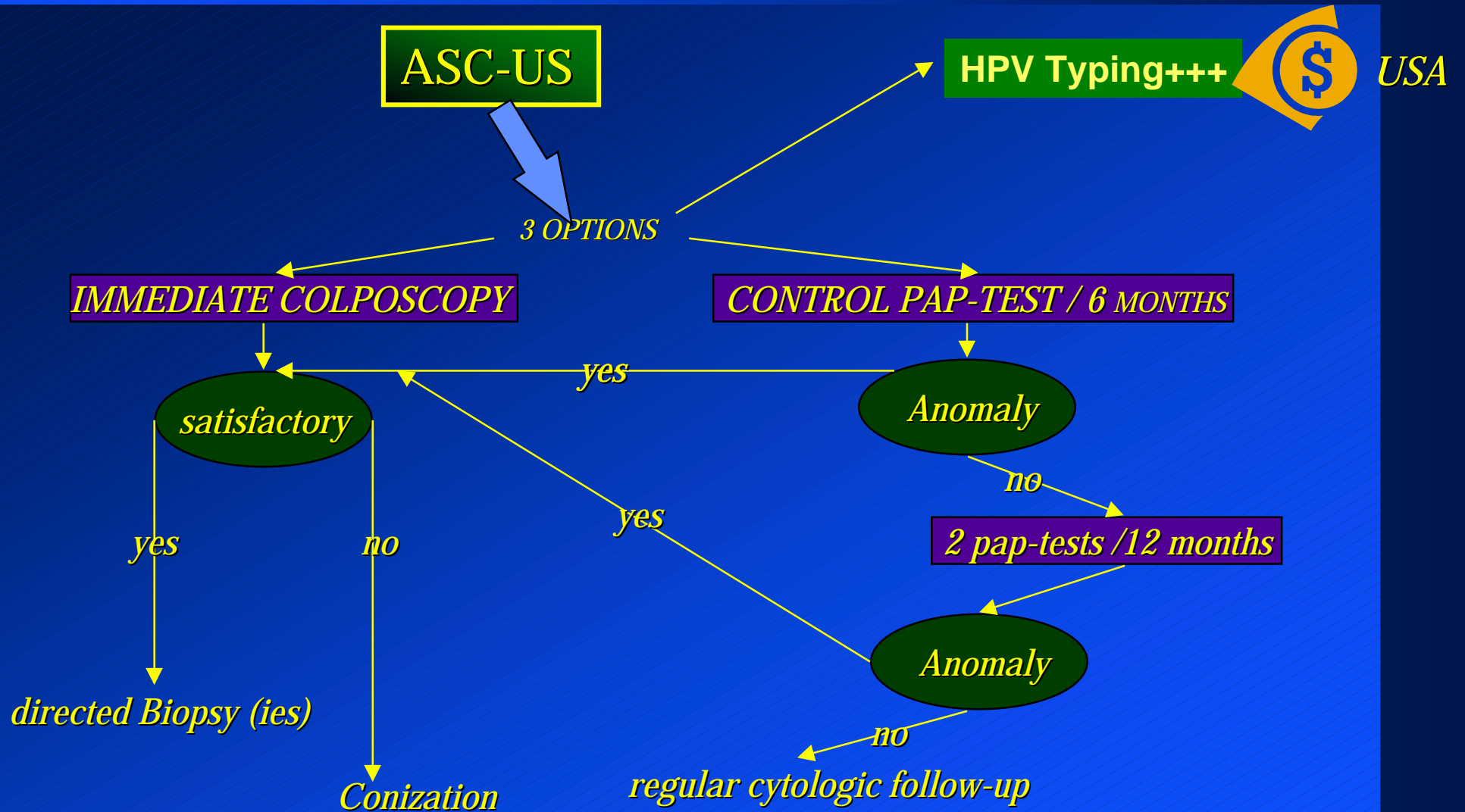
Moyenne = 7,1%

Correlations cyto-histologiques

biopsy	Neg	Vag/vulv	CIN1	CIN2-3	ADK	Kinv.	total
Cyto							
ASCUS	1689/64%	8	678	232/ 8,8%	2	1	2621
Ascus React	273/82,5%	0	41	14/4,2%	0	0	331
Ascus Neop	91/54,8%	1	45	28/17%	0	1	166
LGSIL	761/42%	23/1,3%	662	325/18%	2	2	1784
HGSIL	79/30%	1	51	123/47%	2	4	260
AGUS	40/62%	0	18	4	1	1	64

Lonky NM & coll Am J Obstet Gynecol 1999;181;560-6

guidelines for colposcopy



Recommandations pour la prise en charge d'un FCV anormal

3ème option : le typage HPV:

-avantages:

VPN est excellente et reproductible?

Sélection des tests positifs adressés en colpo

avec une plus forte prévalence de lésions histo

Surtout pour les ASC-US (prévalence faible des lésions)

-inconvénients:

un test HPV positif sans lésion colpo peut-être anxiogène

les tests HPV ne sont pas pris en charge par la SS

augmente en France le coût de la prise en charge

Is HPV Typing useful?

	ASCUS	HPV neg.	HPV positive	Total
Biopsy				
Total		134(68,7%)	61(31,3%)	195
Normal		98(78,4%)	27(21,6%)	125(64%)
CIN1		35(63,6%)	20(36,4%)	55(28%)
CIN2-3		1(6,7%)	14(93,3%)	15(8%)
OR Adjust		1	110,08	
HC Type II				

Is HPV Typing usefull?

HC Type II	SS	93%
	SP	74%
	NPV	99,3%
	<u>PPV</u>	<u>23%</u>

Cyto ASCUS	US\$/CIN2-3
Colpo system	4875
HPV HR +	4809
HPV HR+/liquid based	4307

Is HPV Typing usefull?

	COLPO	HPV+	HPV+LIQUID BASED
N COLPO	195	67	67
N CIN2-3	15	14 (93%)	14(93%)
COUT USA \$	4875	4809	4307
<i>COUT France E.</i>	<i>550</i>	<i>1400</i>	<i>1050</i>
COLPO=45 Euro	HPV TYPING=50 E.+20 E.CS	HPV Liquid based= 50E.	

Le typage HPV?

essentiellement un problème de coût

SS HPV Test > Cyto conv. ou milieu liquide

HPV DNA + CYTO 100% SS VPN100%

HPV DNA X2 Neg. > 3X Cyto Neg.

Lorincz AT & Richardt R. Arch Pathol Lab Med 2003 Aug.

Le typage HPV?

essentiellement un problème de coût

ALTS

ASC-US

**SS HPV = SS Colpo
50% colpo en moins**

LGSIL

inutile

ASC-H

inutile

Schiffman M. & Al

Arch Pathol Lab Med 2003 Aug.

Le typage HPV?

essentiellement un problème de coût

ASC-US

	SS	% colpo pratiquées
HPV+	92%	50%
2 FCV +	82%	63,5%

Le typage HPV?

essentiellement un problème de coût et d'âge

ASC-US/HPV+	<30ans	> 30ans
SS	92	84
SP	22	59

Typage HPV

***Triage (sélection) des anomalies cytologiques mineures**
-Comment envisager l'attitude clinique ?

***Aide à la décision thérapeutique:**
-traitement des CIN1

***Aide à la surveillance post-opératoire**

***Dépistage primaire:**
adapter le rythme des FCV,
diminuer les faux négatifs???