



**Technology Assessment Unit
et
Direction de l'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé**

**ADOPTION DE LA CYTOLOGIE
EN MILIEU LIQUIDE :
ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE**

**Document préparé par : Alain Lapointe
Lonny Erickson
James Brophy**

Juin 2008

Ce rapport a été réalisé par le Technology Assessment Unit (TAU) du Centre universitaire de santé McGill et la Direction de l'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (DETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Par

Alain Lapointe, Lonny Erickson et James Brophy

Approuvé et adopté par le comité directeur conjoint TAU – DETMIS :

Luc Amendola, Juliana Arnoldo, André Bonnici, Josée Breton, James Brophy, Jean-Marie Dumesnil, Pierrette Gervais, Christian Janicki, John Johnston, , Georges Kasparian, Maurice McGregor, Gary Pেকেles, Judith Ritchie, Gary Stoopler

Le comité directeur remercie les docteurs Manon Auger, Marie-Hélène Mayrand et Yvan Boivin pour leur participation comme consultants experts

Le présent document a été élaboré afin d'assister les décideurs du Centre hospitalier de l'Université de Montréal et du Centre Universitaire de Santé McGill. Nous vous invitons à l'utiliser et nous souhaitons fortement que les utilisateurs potentiels nous tiennent informés de ses impacts sur leur prise de décision.

Adresse courriel :

maurice.mcgregor@mcgill.ca

james.brophy@mcgill.ca

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire exécutif.....	5
Executive summary	7
Avant-propos	9
Introduction	9
Description des différentes technologies.....	10
Recherche de la littérature pertinente	11
Résultats.....	12
1. Ronco G et al ²⁰ (2007). Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial.....	12
2. Arbyn MB et al ¹⁷ (2008). Liquid Compared With Conventional Cervical Cytology. A Systematic Review and Meta-Analysis.....	13
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ¹⁶ (2008). Liquid-Based Techniques for Cervical Cancer Screening: Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis.	15
Coûts impliqués	17
Discussion.....	18
Recommandation.....	19
Références	20
Appendice A.....	22
Appendice B	23
Appendice C	24
Appendice D.....	25

Sommaire exécutif

L'incidence du cancer du col utérin au Canada est environ 8 femmes par 100 000 et l'infection au « human papillomavirus » (HPV) en est la principale cause. Presque 95% des cancers du col utérin et 75 à 95% des lésions précancéreuses montrent un résultat positif au test ADN du HPV.

Historiquement, le dépistage des cellules pouvant évoluer vers un cancer du col utérin s'est fait à partir du test de Papanicolaou, familièrement appelé « Pap test » et ce, depuis plus de 50 ans. Plus récemment, la cytologie en milieu liquide fut développée de façon à augmenter le nombre de cellules récupérées lors du prélèvement et à faciliter la préparation des lamelles pour la lecture. Ceci donna lieu à de nombreux articles dans le but d'évaluer son efficacité clinique ou son coût-efficacité.

Encore plus récemment, le développement de tests permettant d'identifier l'ADN du HPV, utilisés comme dépistage premier ou comme triage pour les cytologies équivoques, offrent de nouvelles possibilités pour la mise en place d'un programme de dépistage au niveau provincial.

Comparativement à la cytologie conventionnelle, la cytologie en milieu liquide implique aussi un prélèvement de cellules sur le col utérin des patientes à l'aide d'une brosse cervicale spéciale, mais contrairement à la technique classique, les cellules recueillies sont déposées dans un contenant hermétique où se trouve déjà un liquide de conservation. Ce contenant est par la suite envoyé dans un laboratoire équipé pour produire la lamelle correspondante.

Les avantages potentiels de la cytologie en milieu liquide mentionnés par les fabricants sont de permettre une meilleure collecte des cellules, une préparation plus uniforme des lamelles pouvant entraîner moins de rejets de lamelles inadéquates, et aussi de faciliter la lecture de ces lamelles. Un autre avantage est la possibilité de faire des tests HPV à partir de la préparation ayant servi à la confection des lamelles, lors de cas nécessitant un nouveau test. Le désavantage majeur de cette technique est le coût élevé des tests pour un laboratoire de cytopathologie.

De façon à évaluer les impacts cliniques et économiques de remplacer la cytologie conventionnelle par la cytologie en milieu liquide, une revue de la littérature fut faite à partir de Pubmed, INAHTA, Google et autres sources d'information pour identifier les évaluations technologiques, les revues systématiques ou les études randomisées comparant la sensibilité, la spécificité et le coût-efficacité de la cytologie en milieu liquide. Les données spécifiques découlant des tests cytologiques des laboratoires du CHUM et du CUSM furent aussi obtenues.

Sensibilité et spécificité

Les évidences cliniques des études les plus récentes nous suggèrent que la cytologie en milieu liquide a une sensibilité augmentée de 6% et une spécificité diminuée d'environ 4% par rapport à la cytologie conventionnelle. Ces différences ne sont pas statistiquement significatives.

Impact budgétaire

En ce qui concerne le CUSM, considérant un volume annuel d'environ 54 000 tests en cytologie conventionnelle, l'adoption de la cytologie en milieu liquide aurait un impact financier additionnel d'environ 284 000\$ annuellement. Pour le CHUM, le volume annuel d'environ 88 000 tests entraînerait un déboursé additionnel de l'ordre de 462 000\$.

Coût-efficacité

Cette dépense additionnelle ne se traduirait pas par une augmentation des diagnostics précancéreux mais permettrait à un nombre restreint de femmes dont les tests sont anormaux, soit 3 520 au CHUM et 1 620 au CUSM, d'éviter une seconde visite pour un prélèvement pour un test HPV. Le prix à payer pour éviter cette seconde visite est de 130\$ et 175\$ par patiente pour le CHUM et le CUSM, respectivement, et représente le seul bénéfice additionnel clairement associé à l'introduction de cette technologie.

Discussion

Les évidences fondées sur les études robustes les plus récentes nous montrent qu'il n'y a aucune différence cliniquement significative au niveau de la sensibilité et de la spécificité de la cytologie en milieu liquide et de la cytologie conventionnelle et que l'adoption de la cytologie en milieu liquide n'entraîne pas une diminution substantielle du nombre de lamelles inadéquates. Par contre, les auteurs reconnaissent l'avantage de faire d'autres tests à partir de la préparation initiale de la cytologie en milieu liquide, tels les tests HPV.

Selon l'*Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé* (ACMTS), « les évidences suggèrent que les stratégies de dépistage aux 2 ans impliquant un triage HPV, AVEC OU SANS cytologie en milieu liquide, représentent le meilleur usage des ressources disponibles pour le dépistage du cancer du col utérin ».

Recommandation

Si l'on prend en considération les bénéfices cliniques marginaux et l'augmentation importante du budget associé à l'introduction de la cytologie en milieu liquide par rapport à la cytologie conventionnelle, l'*Unité conjointe d'évaluation des technologies* du CUSM et du CHUM recommande que ces institutions **N'ADOPTENT PAS** la cytologie en milieu liquide sur une base clinique régulière, en ce moment.

Executive summary

In Canada, the estimated incidence of cervical cancer is 8 per 100,000. The principal cause of these cancers is infection by the human papillomavirus (HPV) and 75% to 95% of high-grade precancerous lesions are associated with a positive HPV DNA test.

Historically, screening for pre-cancerous cells or other cells associated with uterine cervical cancer has been carried out using the Papanicolaou, or “Pap” test. To increase the number of cells collected during a Pap smear and to facilitate the preparation of slides for interpretation, liquid-based cytology (LBC) was developed and numerous papers have been published on the sensitivity or cost-effectiveness of this technique.

Recently, HPV DNA testing was developed as a primary screening procedure or as triage when the results of primary screening are equivocal. This technique opens new possibilities for the installation of a screening program in Quebec.

Compared to conventional cytology (CC), LBC still involves collection of cervical cells with a special brush but instead of smearing cells on a glass slide as in CC, they are placed in a sealed container filled with a preservative fluid. This container is then sent to a laboratory appropriately equipped to produce a slide.

The potential advantages of LBC mentioned by the manufacturers are better cell collection giving more uniform slides, a lower rate of unsatisfactory specimens and easier histologic interpretation. Another advantage is that HPV testing can be performed on the fluid remnant after cytologic examination, thus obviating the need for a patient visit when a second test is necessary. A major disadvantage of this technique is the higher costs for cytopathology laboratories.

To evaluate the health and economic impact of switching to the systematic use of LBC instead of CC, a literature review was performed from Pubmed, INAHTA, Google and others sources of information to identify HTAs, systematic reviews and clinical random studies on sensibility, specificity and cost-effectiveness of LBC. Data on current usage and costs were obtained from the two hospitals.

Sensitivity and specificity

Based on clinical evidence from recent studies it is estimated that LBC is approximately 6% more sensitive and 4% less specific than CC. These differences are not statistically significant.

Budget impact

For the MUHC switching completely to LBC for current cytology tests would need a budget increase of approximately \$284,000 annually given about 54,000 tests per year. For the CHUM, the budget increase would be around \$462,000 annually for a volume of about 88,000 tests per year.

Cost-effectiveness

This extra spending would not lead to any increase in pre-cancer diagnoses. However, it would remove the necessity for a second hospital visit for the purpose of HPV testing for an estimated 3,520 at the CHUM and 1,620 women at the MUHC. Each such visit would cost \$130 and \$175 at the CHUM and the MUHC, respectively.

Discussion

Evidence from the most recent robust studies demonstrate no statistically significant differences in sensibility and specificity between CC and LBC. The adoption of liquid-based cytology has not been convincingly shown to diminish the number of unsatisfactory specimens. On the other hand, most authors recognize that HPV testing can be performed from the fluid remnant of the cytologic evaluation.

According to the *Canadian Agency on Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, “the evidence suggests that two-year screening strategies using HPV triage, with or without LBC, represents the best use of resources for cervical cancer screening”.

Recommendation

Due to the marginal clinical benefits of liquid based cytology and the major cost increase with the adoption of this technology compared to standard Pap smear testing, the Joint *Technology Assessment Unit* of MUHC and CHUM recommends that both institutions NOT switch to the systematic use of liquid-based cytology at this time.

Adoption de la cytologie en milieu liquide : Évaluation technologique

Avant-propos

La demande de cette évaluation nous a été faite par la D^{re} Françoise P. Chagnon, directrice des services professionnels du Centre universitaire de santé McGill (CUSM), qui adressait au Technology Assessment Unit (TAU) de cette institution les questions suivantes : 1) qu'elle serait l'impact financier, pour le laboratoire de cytopathologie du CUSM, de remplacer la cytologie conventionnelle par la cytologie en milieu liquide et 2), quelle est la position du Ministère face au déploiement de cette technologie au Québec ?

Puisque que le CUSM et le CHUM ont une direction conjointe en évaluation des technologies et que la cytologie en milieu liquide est un sujet tout à fait pertinent pour le CHUM, il fut décidé que la rédaction d'un *Rapport d'évaluation* toucherait aussi au fonctionnement du laboratoire de cytopathologie du CHUM.

Ce document présente ainsi les résultats d'une revue rapide de la littérature en regard de la sensibilité, de la spécificité et du coût-efficacité de la cytologie en milieu liquide.

Introduction

L'incidence du cancer du col utérin au Canada est environ 8 femmes par 100 000 et l'infection au « human papillomavirus » (HPV) en est la principale cause². Presque 95% des cancers du col utérin et 75 à 95% des lésions précancéreuses montrent un résultat positif au test ADN du HPV². Aux États-Unis, la plupart des jeunes femmes sont infectées par un HPV après quelques années de vie sexuelle active², mais la plupart de ces infections disparaissent spontanément après 1 an (70%) ou 2 ans (90%)¹.

Historiquement, le dépistage des cellules pouvant évoluer vers un cancer du col utérin s'est fait à partir du test de Papanicolaou, familièrement appelé « Pap test » et ce, depuis plus de 50 ans¹¹. Plus récemment, la cytologie en milieu liquide fut développée de façon à augmenter le nombre de cellules récupérées lors du prélèvement et à faciliter la préparation des lamelles pour la

lecture. Ceci donna lieu à de nombreux articles dans le but d'évaluer son efficacité clinique ou son coût-efficacité ^{2-7, 11-18, 20, 21}.

Encore plus récemment, le développement de tests permettant d'identifier l'ADN du HPV, utilisés comme dépistage premier ou comme triage pour les cytologies équivoques, offrent de nouvelles possibilités pour la mise en place d'un programme de dépistage au niveau provincial ^{2, 4, 7-11, 15-18, 21}.

Description des différentes technologies

La cytologie conventionnelle

C'est la méthode de dépistage la plus commune pour détecter les changements précancéreux du col utérin. Suite au « Pap test » qui consiste à recueillir des cellules du col avec une spatule ou une brosse cervicale et à les transférer sur une lamelle, celle-ci est ensuite colorée dans un laboratoire privé ou celui d'un centre hospitalier, puis lue au microscope par les cytologistes pour identifier les cellules anormales ².

Si une anomalie est détectée, la lamelle est revue par un cytopathologiste pour confirmation du diagnostic et s'il y a lieu, la patiente est alors transférée à un(e) gynécologue pour coloscopie et biopsie.

Les avantages de la cytologie conventionnelle résident en un coût unitaire peu élevé ainsi qu'une utilisation très répandue. Par contre, celle-ci nécessite une dextérité importante de la part du personnel clinique pour produire une lamelle adéquate qui se prêtera bien à la lecture par microscope. Notons enfin qu'un pourcentage de cellules se retrouvent à la poubelle avec la spatule ou la brosse cervicale et que la présence de sang ou de mucus sur la lamelle peut nuire à sa lecture.

La cytologie en milieu liquide

La cytologie en milieu liquide implique aussi un prélèvement de cellules sur le col utérin des patientes à l'aide d'une brosse cervicale spéciale, mais contrairement à la technique classique, les cellules recueillies sont déposées dans un contenant hermétique où se trouve déjà un liquide de conservation. Ce contenant est par la suite envoyé dans un laboratoire équipé pour produire la lamelle correspondante ².

Actuellement, l'on retrouve sur le marché deux approches différentes de cytologie en milieu liquide pour produire une lamelle, soit la technique ThinPrep (FDA 1996) ¹³, utilisée par le laboratoire de cytopathologie du CUSM, et la technique SurePath (FDA 1999), que l'on retrouve au laboratoire de cytopathologie du CHUM. Ces laboratoires n'utilisent pas la cytologie en milieu liquide de façon routinière mais plutôt sur une base hebdomadaire avec un débit d'environ 50 lamelles par semaine, respectivement.

Les avantages potentiels de la cytologie en milieu liquide sont de permettre une meilleure collecte des cellules, une préparation plus uniforme des lamelles entraînant moins de rejets de lamelles inadéquates, et aussi de faciliter la lecture de ces lamelles. Un autre avantage est la possibilité de faire des tests HPV à partir des cellules provenant de la préparation ayant servi à la confection des lamelles, lors de cas nécessitant un rappel de la patiente.

Le désavantage majeur de cette technique est le coût élevé des tests pour un laboratoire de cytopathologie. Mentionnons enfin que cette technique est peu répandue et nécessite une formation pour le personnel faisant les prélèvements.

Il est à noter que la cytologie en milieu liquide et la cytologie conventionnelle nous permettent d'identifier principalement trois (3) types de cellules anormales précancéreuses comme suit :

- ASCUS : "atypical squamous cells of undetermined significance"
- LSIL : "low-grade squamous intraepithelial lesions"
- HSIL : "high-grade squamous intraepithelial lesions"

Très rarement, des cellules cancéreuses seront identifiées. Le pourcentage respectif de la présence de ces types de cellules est présenté à l'Appendice B.

Les tests HPV

Les tests HPV (parfois appelés HPV DNA) concernent les génotypes connus pour être oncogènes². La seule méthode reconnue par le FDA pour le test HPV est le test Hybrid Capture (HCII).

Les objectifs visés par ces tests sont^{2, 18} :

- Augmentation de la sensibilité des tests de dépistage premiers lorsque couplés aux tests Pap (cytologie conventionnelle ou cytologie en milieu liquide) ou utilisés seuls.
- Amélioration du management des femmes avec cellules équivoques.
- Suivi de l'efficacité des traitements en regard du cancer du col utérin.

Malgré une sensibilité augmentée par rapport aux tests Pap « cytologie conventionnelle » ou « cytologie en milieu liquide », la spécificité du test HPV est inférieure à ces deux techniques^{2, 18, 21}.

Recherche de la littérature pertinente

Pour répondre à notre interrogation sur la pertinence de remplacer la cytologie conventionnelle par la cytologie en milieu liquide, une revue de la littérature fut faite à partir de Pubmed, INAHTA, Google et autres sources d'information en utilisant une combinaison des mots clés « LBC – Pap – HPV – review - HTA ». Sans spécifier de date de départ, cette revue s'étend jusqu'au mois de novembre 2007 et comprend les articles publiés en français et en anglais.

Des échanges avec les Drs Manon Auger (directrice du laboratoire de cytopathologie, CUSM), Marie-Hélène Mayrand (gynécologue, CHUM) et Yvan Boivin (responsable de l'École de cytopathologie Liliane et David Stewart, CHUM) nous ont aussi permis d'identifier les publications les plus récentes mais aussi, les données spécifiques de chaque laboratoire en regard des tests cytologiques.

Résultats

La revue de la littérature a ainsi mis en lumière :

- 1 étude randomisée de qualité²⁰
- 3 évaluations technologiques^{2, 5, 6}
- 5 revues systématiques et méta-analyses^{3, 11, 16-18}

Dans le but de circonscrire l'information la plus pertinente et de ne pas alourdir le texte, seules les études les plus récentes sont décrites ci-après.

1. Ronco G et al²⁰ (2007). Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial.

Cette étude italienne randomisée fut menée dans 9 centres de dépistage pour le cancer du col utérin au cours des années 2002-2003, chez les femmes âgées de 25 à 64 ans.

Suite à un protocole stricte de randomisation, 22 466 femmes furent orientées vers la cytologie conventionnelle et 22 708 femmes, vers la cytologie en milieu liquide. Dans les deux cas, lorsque des cellules anormales étaient détectées, les patientes étaient référées pour un examen colposcopique avec biopsie.

Résultats

- L'Appendice A présente la proportion d'échantillons inadéquats pour les deux types de cytologies.
 - Le pourcentage de femmes avec un échantillon inadéquat est réduit de façon significative avec la cytologie en milieu liquide.
- L'Appendice B résume les pourcentages de cellules anormales identifiées à partir des deux types de cytologies.
 - Pour les cellules anormales ASCUS/AGUS, le pourcentage de cellules identifiées est plus grand avec la cytologie en milieu liquide. Ce pourcentage est plus grand pour les femmes âgées entre 25 et 34 ans ($p = 0.0199$) (1.92; 95% CI (1.56 – 2.36)) que pour les femmes âgées de 35 à 60 ans (1.44; 95% CI (1.27 – 1.64)).
- Aucune augmentation de la sensibilité fut notée pour les néoplasies épithéliales de grade 2 (les précurseurs réels du cancer du col) et plus entre

la cytologie en milieu liquide et la cytologie conventionnelle à partir des points de transition des cellules ASCUS ou LSIL.

Discussion

- Par rapport à la cytologie conventionnelle, la cytologie en milieu liquide comme méthode de dépistage du cancer du col utérin montra une augmentation significative de sensibilité en regard des cellules néoplasiques intraépithéliales de grade 1 (CIN 1), mais non pour les lésions de grade 3 (CIN 3) et plus.

Rappelons que les cellules de type CIN 1 sont les moins à risque et sont généralement éliminées par le système immunitaire.

Par contre, les cellules de type CIN 3 impliquent une dysplasie sévère pouvant englober plus des 2/3 de l'épithélium.

- Une réduction marquée de lamelles inadéquates fut notée avec la cytologie en milieu liquide.
- Malgré une sensibilité accrue, la spécificité de la cytologie en milieu liquide est inférieure à celle de la cytologie conventionnelle, due à un taux plus élevé de cas anormaux mais sans augmentation du taux de néoplasies intraépithéliales cervicales démontrées à l'histologie.

Conclusion

- En se basant sur les données obtenues, les auteurs concluent que l'avantage principal de remplacer la cytologie conventionnelle par la cytologie en milieu liquide est une réduction du nombre de lamelles inadéquates.
- D'autres avantages sont une diminution du temps de lecture par les cytopathologistes ainsi que la possibilité d'utiliser le même échantillon pour effectuer un test HPV (human papillomavirus) ou d'autres tests moléculaires.

2. Arbyn MB et al ¹⁷ (2008). Liquid Compared With Conventional Cervical Cytology. A Systematic Review and Meta-Analysis.

Cette revue systématique et méta-analyse porte seulement sur les articles publiés entre les mois de janvier 1991 et mai 2007, y compris l'étude ci-haut mentionnée, comparant la cytologie conventionnelle et la cytologie en milieu liquide où tous les résultats furent comparés à ceux obtenus par coloscopie et biopsie, techniques de référence pour une évaluation non-biaisée.

Deux types d'études furent considérées. Premièrement, les études dites concomitantes où à partir d'un seul prélèvement, une lamelle pour cytologie conventionnelle est préparée et le matériel restant est placé dans un contenant scellé avec un fixatif pour la préparation ultérieure d'une lamelle.

Occasionnellement, deux prélèvements furent faits chez la même patiente au lieu d'un seul. Enfin, les études à « deux cohortes » ont aussi été incluses où les échantillons pour les deux types de cytologie furent pris à partir de populations séparées mais similaires.

Un diagnostic positif était établi à partir des paliers de diagnostics cytologiques correspondant aux cellules ASCUS+, LSIL+ et HSIL+.

Résultats

- L'étude permet d'identifier 126 articles découlant de 109 études. Par contre, seulement 9 rapports rencontraient les critères strictes de comparaison avec les résultats obtenus par coloscopie et biopsie.
- L'Appendice C présente les valeurs de sensibilité, de spécificité et de « diagnostic odd ratio » pour les cytologies conventionnelle et en milieu liquide.
 - Les valeurs de sensibilité pour la cytologie conventionnelle sont légèrement inférieures à celles de la cytologie en milieu liquide, mais de façon non-significative statistiquement.
 - En ce qui concerne la spécificité, les valeurs trouvées sont presque similaires.
- L'Appendice D résume la sensibilité et la spécificité de la cytologie en milieu liquide par rapport à la cytologie conventionnelle pour les néoplasies intraépithéliales cervicales de grade 2+.
 - Globalement, la cytologie en milieu liquide est légèrement plus sensible que la cytologie conventionnelle, mais de façon non-significative, pour détecter les néoplasies de grade 2+ (rapports variant de 1.03 à 1.05).
 - De même, la spécificité des deux types de cytologie est similaire pour les paliers HSIL+ et LSIL+. Par contre, la cytologie en milieu liquide est statistiquement inférieure à celle de la cytologie conventionnelle pour le palier ASC-US+.

Discussion

- La pondération des données provenant de design robuste n'a révélé aucune différence statistiquement significative au niveau de la sensibilité et de la spécificité de la cytologie en milieu liquide et de la cytologie conventionnelle, à l'exception d'une spécificité légèrement inférieure de la cytologie en milieu liquide pour les cellules de types ASC-US+.
- Les auteurs soulignent que les cytotechnologistes et les pathologistes préfèrent la cytologie en milieu liquide pour une plus grande facilité de la lecture microscopique des lamelles à cause d'une couche plus uniforme des cellules épithéliales. Ils mentionnent ainsi une réduction d'environ 30% du temps de lecture d'une lamelle, observée dans une étude précédente²². Enfin, il faut souligner que ces lamelles se prêtent très bien à une lecture automatisée.
- Un avantage additionnelle de la cytologie en milieu liquide est la possibilité de faire d'autres tests, tel le test HPV, à partir des cellules supplémentaires provenant de la préparation initiale.
- Les auteurs démontrent aussi que l'adoption de la cytologie en milieu liquide n'entraîne pas une diminution substantielle du nombre de lamelles inadéquates.

Conclusion

- Les auteurs concluent en mentionnant que la pondération des résultats des différentes études indiquent que la cytologie en milieu liquide n'est pas plus sensible ou spécifique que la cytologie conventionnelle et que ces résultats sont consistants, quel que soit le design des études, l'environnement clinique ou le type de cytologie en milieu liquide.

3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ¹⁶ (2008). Liquid-Based Techniques for Cervical Cancer Screening: Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis.

Cette parution récente de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et le coût-efficacité de la cytologie en milieu liquide vs la cytologie conventionnelle comme méthode de dépistage du cancer du col utérin chez les femmes âgées de 15 ans et plus.

Les bases de données appropriées furent consultées pour les articles publiés entre les mois de novembre 2002 et juin 2006 où les résultats de sensibilité, de spécificité et de qualité des échantillons étaient comparés.

Résultats

- La meta-analyse des données provenant de 68 114 femmes démontrent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative au niveau de la sensibilité et de la spécificité entre la cytologie conventionnelle et la cytologie en milieu liquide. Les auteurs mentionnent ainsi que la différence moyenne de sensibilité et de spécificité de la cytologie en milieu liquide par rapport à la cytologie conventionnelle est de 6,4% (95% CI : -6,5%; 18,8%) et de 4,0% (95% CI : -19,8%; 10,6%), respectivement.
- Les données de 47 études concomitantes (i.e. un échantillon utilisé pour les deux types de préparation) ont démontré que les résultats sont, à toutes fins pratiques, identiques. À partir de la cytologie en milieu liquide, environ 1% de plus de lamelles furent identifiées « LSIL » comparées à la cytologie conventionnelle.
- De même, considérant 31 études comparant 2 cohortes distinctes, 1% de plus de lamelles furent identifiées « LSIL » à partir de la cytologie en milieu liquide, comparativement à la cytologie conventionnelle.
- En moyenne, un peu moins de lamelles inadéquates furent attribuées à la cytologie en milieu liquide comparativement à la cytologie conventionnelle, mais les résultats étaient variables parmi les 66 études participantes.
- Comparativement à la stratégie « cytologie répétée » pour le management des résultats avec cellules ASCUS, la stratégie de triage impliquant le test HPV se traduit par une augmentation de la sensibilité de 7% et une spécificité identique.
- Le triage HPV, couplé à une stratégie de dépistage basée sur la cytologie conventionnelle ou en milieu liquide, était une option plus efficace pour le

management des résultats ASCUS avec des intervalles de une, deux ou trois années. Cette approche réduisait les consultations pour colposcopie, l'incidence du cancer du col utérin ainsi que la mortalité.

- Pour une propension à payer (« willingness-to-pay ») de 50 000\$ et plus par année de vie ajoutée, un dépistage basé sur la cytologie en milieu liquide avec triage HPV est préféré, comparativement à un dépistage basé sur la cytologie conventionnelle avec triage HPV. Par contre, un dépistage impliquant la cytologie conventionnelle et un triage HPV est favorisé par rapport à un dépistage basé sur la cytologie en milieu liquide et un triage HPV pour une propension à payer inférieure à 50 000\$ par année de vie ajoutée.
- Les projections budgétaires en regard du remplacement de la cytologie conventionnelle par la cytologie en milieu liquide montrèrent que les coûts additionnels impliqués pour la province de Québec pourraient varier entre 14,2M\$ et 14,6 M\$ par année.
- Correspondant au remplacement de la cytologie conventionnelle par la cytologie en milieu liquide, les auteurs mentionnent qu'un dépistage fait aux 2 ans entraînerait une augmentation d'environ 48% des consultations pour colposcopie.

Discussion

- Les évidences cliniques nous suggèrent qu'il n'y a aucune différence statistique au niveau de la sensibilité et de la spécificité entre la cytologie conventionnelle et en milieu liquide. Par rapport à la cytologie conventionnelle, la cytologie en milieu liquide montre une sensibilité augmentée de 6% et une spécificité diminuée d'environ 4% pour les divers paliers cytologiques.
- Les modèles utilisés nous suggèrent aussi qu'au cours de la vie d'une femme, le triage par tests HPV couplé à une ou l'autre des stratégies de dépistage cytologique, réduit les coûts et améliore le bilan de santé.
- La comparaison des différentes stratégies de dépistage et de triage nous montre que le dépistage annuel fait à partir de la cytologie conventionnelle ou en milieu liquide est toujours plus coûteux et moins efficace que lorsque couplé avec un triage HPV.

Conclusion

- En conclusion, d'un point de vue économique, une stratégie de dépistage aux 2 ans avec un triage HPV, avec ou sans la cytologie en milieu liquide, représente la meilleure utilisation des ressources dédiées au dépistage du cancer du col utérin.

Coûts impliqués

Selon les données obtenues du laboratoire de cytopathologie du CUSM, environ 54 000 tests de cytologie conventionnelle sont faits, annuellement. Pour le CHUM, le nombre de ces tests se chiffrent à environ 88 000 par année.

Pour ces centres hospitaliers, le coût d'un test cytologique conventionnel varie entre 0,50\$ et 1\$. Par comparaison, le coût d'un test cytologique en milieu liquide se situe entre 5,00\$ et 7,00\$.

Si l'on prend les valeurs moyennes de ces coûts, le montant additionnel requis au CUSM pour réaliser la transition vers la cytologie en milieu liquide est :

$$54\ 000 \times (6,00 - 0,75) = 283\ 500\$$$

Pour le CHUM, l'augmentation budgétaire requise serait :

$$88\ 000 \times (6,00 - 0,75) = 462\ 000\$$$

Ainsi, l'adoption de la cytologie en milieu liquide comme méthode de dépistage premier du cancer du col utérin nécessiterait un budget annuel additionnel d'environ **284 000\$ pour le CUSM** et de **462 000\$ pour le CHUM**.

Il est certain que la préparation des lamelles selon la technique de la cytologie en milieu liquide peut entraîner une diminution du temps de lecture pour l'interprétation de ces lamelles¹⁷ et par conséquent, une augmentation de la productivité des cytologistes. Mais il n'est pas facile de traduire directement cette augmentation de productivité par une économie salariale dans une réalité hospitalière.

Par contre, dans un contexte de retraite anticipée de cytologistes d'expérience et de rareté de nouvelles ressources en cytologie, la donne est différente et une toute nouvelle réflexion se doit d'être faite quant à l'utilisation de la cytologie en milieu liquide. Cependant, il sera nécessaire de voir une diminution d'environ 4 cytologistes au CUSM et 7 au CHUM avant d'équilibrer le budget pour les dépenses additionnelles associées à cette technologie.

Une récente étude menée au CUSM évalua les coûts impliqués en regard de l'adoption de la cytologie en milieu liquide et des tests HPV selon trois (3) scénarios²³ : 1) le status quo où la cytologie conventionnelle est utilisée de façon routinière ainsi que la cytologie en milieu liquide avec le volume actuel; 2) l'adoption de la cytologie en milieu liquide de façon routinière ainsi que les tests HPV lors de diagnostics ASCUS; 3) le maintien de l'utilisation de la cytologie conventionnelle et l'ajout de la cytologie en milieu liquide et du test HPV lors de diagnostics ASCUS.

Le budget additionnel requis découlant de l'adoption du scénario 2 par rapport au status quo fut évalué à 283 935\$ pour la deuxième année et les années subséquentes; pour le scénario 3, l'impact budgétaire calculé est d'environ 65 600\$.

Discussion

Ayant été développée pour améliorer la détection des cellules anormales pouvant entraîner le cancer du col utérin, la cytologie en milieu liquide ne semble pas s'imposer comme une technologie pouvant remplacer la cytologie conventionnelle dans un contexte de dépistage premier ^{16, 17, 20}. Un récent éditorial s'interrogeait sur le fait que cette technologie ait été adoptée par plusieurs sans que l'on ait évalué au préalable les bénéfices pour les laboratoires et les risques pour les patients ¹⁹.

À la question « Est-ce que la cytologie en milieu liquide, combinée aux tests HPV pour le management des résultats ASCUS, diminue l'incertitude et le taux de colposcopies comparé à la cytologie conventionnelle, répétée ou elle aussi combinée aux tests HPV ? », cet éditorial ajoutait que la réponse n'est certainement pas « oui » !

En fait, les évidences fondées sur les études robustes les plus récentes nous montrent qu'il n'y a aucune différence significative au niveau de la sensibilité et de la spécificité de la cytologie en milieu liquide et de la cytologie conventionnelle et que l'adoption de la cytologie en milieu liquide n'entraîne pas une diminution substantielle du nombre de lamelles inadéquates. Par contre, les auteurs reconnaissent l'avantage de faire d'autres tests à partir de la préparation initiale de la cytologie en milieu liquide, tels les tests HPV.

Il est intéressant de noter que le récent rapport de l'*Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)* ¹⁶ souligne que « le triage HPV réduit les coûts et améliore le bilan de santé lorsque couplé avec l'une ou l'autre des technologies cytologiques de dépistage ». Il s'ensuit que l'adoption de la cytologie en milieu liquide n'est pas la seule avenue pour améliorer le dépistage du cancer du col utérin au CUSM et au CHUM.

Toujours selon ce rapport, « les évidences suggèrent que les stratégies de dépistage aux 2 ans impliquant un triage HPV, AVEC OU SANS cytologie en milieu liquide, représentent le meilleur usage des ressources disponibles pour le dépistage du cancer du col utérin ».

En ce qui concerne le CUSM, considérant un volume annuel d'environ 54 000 tests en cytologie conventionnelle, l'adoption de la cytologie en milieu liquide aurait un impact financier additionnel d'environ 284 000\$, annuellement. Pour le CHUM, le volume annuel d'environ 88 000 tests se traduirait par un impact de l'ordre de 462 000\$. Cette dépense additionnelle ne se traduirait

pas par une augmentation des diagnostics précancéreux mais permettrait à un nombre restreint de femmes dont les tests sont anormaux, soit 1 620 au CUSM et 3 520 au CHUM, d'éviter une seconde visite pour un prélèvement pour un test HPV. Le prix à payer pour éviter cette seconde visite est environ 175\$ et 130\$ par patiente pour le CUSM et le CHUM, respectivement, et représente le seul bénéfice additionnel clairement associé à l'introduction de cette technologie.

Suite à une étude²³ menée au CUSM visant l'évaluation de l'impact budgétaire de l'adoption de la cytologie en milieu liquide sur une base routinière, les auteurs conclurent de même à un impact financier de l'ordre de 284 000\$ et recommandèrent, entre autres, le status quo quant à l'adoption de cette technologie. Par contre, le troisième scénario de cette étude où il est proposé d'utiliser la cytologie en milieu liquide et le test HPV lors de diagnostics ASCUS est quelque peu étonnant car seul, le test HPV serait indiqué en présence de cellules équivoques, sans un second prélèvement pour un test cytologique en milieu liquide.

Enfin, il est à noter que le Ministère de la santé et des services sociaux ne semble pas avoir pris position concernant le déploiement de la cytologie en milieu liquide au Québec (communications personnelles de Mesdames Lola Couturier et Mélanie Cavanagh, MSSS). Par contre, la mise en place d'un programme organisé de dépistage du cancer du col utérin au Québec pourrait maximiser le bilan de santé des participantes, indépendamment de la méthode de dépistage qui serait choisie.

Recommandation

Si l'on prend en considération les bénéfices cliniques marginaux et l'augmentation importante du budget associé à l'introduction de la cytologie en milieu liquide par rapport à la cytologie conventionnelle, l'Unité conjointe d'évaluation des technologies du CUSM et du CHUM recommande que ces institutions **N'ADOPTENT PAS** la cytologie en milieu liquide sur une base clinique régulière, en ce moment.

Références

Cytologie en milieu liquide

1. Lippman A, Melnychuk R, Shimmin CBJ, Boscoe M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ* 2007; vol. 177, Commentary.
2. Noorani HZ, Brown A, Skidmore B, Stuart GCE. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *CCOHTA*, November 2003.
3. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *HTA* 2004; vol. 8, No. 20.
4. Bidus MA, Maxwell GL, Kulasingam S, Rose GS, Elkas JC, Chernofsky M, Myers ER. Cost-effectiveness analysis of liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *Obs & Gyn* 2006; 107:997-1005.
5. Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment. The use of liquid based cytology (LBC) and conventional pap smear (CPS) for cervical screening in Denmark. 2005.
6. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Liquid-based cervical cytology. Technology Assessment Report 2003.
7. Pham B, Krahn M, McLachlin M et al. Liquid-based cytology for cervical cancer screening in Canada: a cost-effectiveness and cost utility analysis. 29th Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making, October 20-24, 2007.
8. National Health Service (NHS). Human Papilloma Virus (HPV). Cancer Screening Programmes.
9. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *A J Obs & Gyn*. October 2007; 346-355.
10. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus. *JOGC* 2007; 29:S1-S56.
11. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *The Lancet* 2006; 367:122-132.
12. NICE. Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. TA69, October 2003.
13. Nance KV. Evolution of Pap Testing at a Community Hospital – A Ten Year Experience. *Diag Cyto* 2007; 35:148-153.
14. Colgan TJ, McLachlin CM, Cotterchio M, Howlett R, Seidenfeld AM, Mai VM. Results of the Implementation of Liquid-Based Cytology – SurePath in the Ontario Screening Program. *Cancer Cytopathol* 2004; 102:362-367.
15. McLachlin CM, Mai V, Murphy J, Fung Kee Fung M, Chambers A et al. Cervical Screening: A Clinical Practice Guideline. Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario, May 20, 2005.
16. CADTH. Liquid-Based Techniques for Cervical Cancer Screening: Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. Issue 103, February 2008.

17. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsh P, Siebers AG, Bulten J. Liquid Compared With Conventional Cervical Cytology. A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet & Gyn* 2008; 111:167-177.
18. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; S3/78-S3/89.
19. Sawaya GF. Evidence-Based Medicine Versus Liquid-Based Cytology. Editorials. *Obs & Gyn* 2008; 111:2-3.
20. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335:28.
21. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjosé S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006; S3/171-S3/177.
22. Arbyn M, Abarca M. Is liquid based cytology an effective alternative for the conventional pap smear to detect cervical cancer precursors ? A systematic review and meta-analysis. Report no. 10. Brussels, Belgium: Scientific Institute of Public Health; 2003.
23. Yuen P, Tan P, Stoopler G. Impact Study of Introducing New Clinical and Diagnostic Cervical Cancer Screening Tools at the MUHC. Internal study, February 2007.

Appendice A

POURCENTAGE DES FEMMES AYANT UN ÉCHANTILLON INADÉQUAT *

Échantillon inadéquat	Cytologie conventionnelle (n = 22 466)	Cytologie en milieu liquide (n = 22 708)	Fréquence relative** (95% CI)
Inflammation	2.15 (483)	0.44 (100)	0.21 (0.17 – 0.25)
Autre	1.96 (440)	2.13 (483)	1.09 (0.96 – 1.23)
Total	4.11 (923)	2.57 (583)	0.62 (0.56 – 0.69)***

* : Ronco G et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology : overall results of new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. BMJ 2007; 335:28-34.

** : Rapport des pourcentages entre la cytologie en milieu liquide et la cytologie conventionnelle.

*** : $p < 0.029$ pour les femmes âgées entre 25 et 34 ans (0.53 (95% CI : 0.44 – 0.63))

*** : réduction moins importante pour les femmes âgées de 35 à 60 ans (0.67 (95% CI : 0.59 – 0.76))

Appendice B

POURCENTAGE DES CELLULES ANORMALES PAR TYPE DE CYTOLOGIE *

Type de cellules **	Cytologie conventionnelle (n = 22 466)	Cytologie en milieu liquide (n = 22 708)	Fréquence relative*** (95% CI)
ASCUS/AGUS	2.29 (514)	3.59 (815)	1.57 (1.41 – 1.75)
LSIL	1.26 (283)	2.32 (527)	1.84 (1.60 – 2.13)
HSIL	0.26 (58)	0.41 (92)	1.57 (1.13 – 2.18)

* : Ronco G et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology : overall results of new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. BMJ 2007; 335:28-34.

** : ASCUS : Atypical squamous cells of undetermined significance

** : AGUS : Atypical glandular cells of undetermined significance

** : LSIL : Low-grade squamous intraepithelial lesions

** : HSIL : High-grade squamous intraepithelial lesions

*** : Rapport des pourcentages entre la cytologie en milieu liquide et la cytologie conventionnelle.

*** : Pour les cellules ASCUS/AGUS, $p=0.0199$ pour les femmes âgées entre 25 et 34 ans.

Appendice C

SENSIBILITÉ, SPÉCIFICITÉ ET “DIAGNOSTIC ODDS RATIO” POUR LA CYTOLOGIE CONVENTIONNELLE ET LA CYTOLOGIE EN MILIEU LIQUIDE *

Type **	Sensibilité (%) (95% CI)	Spécificité (%) (95% CI)	OR (95% CI)
Cyt. en milieu liquide			
HSIL+	57.1 (46.3 - 67.2)	97.0 (93.8 - 98.6)	42.9 (20.6 - 89.2)
LSIL+	79.1 (70.1 - 86.0)	78.8 (69.8 - 85.7)	14.1 (7.7 - 25.7)
ASC-US+	90.4 (82.5 - 95.0)	64.6 (50.1 - 76.8)	17.3 (8.9 - 33.5)
Cyt. conventionnelle			
HSIL+	55.2 (45.5 - 64.7)	96.7 (95.6 - 97.5)	36.2 (21.2 - 61.9)
LSIL+	75.6 (66.5 - 83.0)	81.2 (71.9 - 88.0)	13.4 (7.1 - 25.4)
ASC-US+	88.2 (80.2 - 93.2)	71.3 (58.3 - 81.6)	18.5 (9.8 - 35.0)

* : Arbyn et al. Liquid Compared With Conventional Cervical Cytology. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstet & Gyn* 2008; 111:167-177.

** : HSIL+ : High-grade squamous intraepithelial lesion or worse

** : LSIL+ : Low-grade squamous intraepithelial lesion or worse

** : ASC-US+ : Atypical squamous cells of undetermined significance or worse

Appendice D

SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ DE LA CYTOLOGIE EN MILIEU LIQUIDE P.R. À LA CYTOLOGIE CONVENTIONNELLE POUR LES NÉOPLASIES INTRAÉPITHÉLIALES CERVICALES DE GRADE 2 + *

**	Sensibilité relative			Spécificité relative		
	Estimé pondéré (95% CI)	Nbre d'études	P	Estimé pondéré (95% CI)	Nbre d'études	P
HSIL+	1.05 (0.95 - 1.16)	9	0.109	0.99 (0.98 - 1.01)	8	0.001
LSIL+	1.03 (0.96 - 1.11)	9	0.027	0.97 (0.94 - 1.01)	8	<0.001
ASC-US+	1.03 (0.97 - 1.09)	7	0.002	0.91 (0.84 - 0.98)	6	<0.001

* : Arbyn et al. Liquid Compared With Conventional Cervical Cytology. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstet & Gyn* 2008; 111:167-177.

** : HSIL+ : High-grade squamous intraepithelial lesion or worse

** : LSIL+ : Low-grade squamous intraepithelial lesion or worse

** : ASC-US+ : Atypical squamous cells of undetermined significance or worse