



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Université Claude Bernard  Lyon 1

UFR DE MEDECINE LYON EST

**ANNÉE**

**2017 N° 211**

**ANALYSE DE 478 FROTTIS CERVICO-UTERINS  
ININTERPRETABLES REALISES EN 2015 DANS LE  
DEPARTEMENT DE L'ISERE**

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le 26 septembre 2017  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Céline Durand  
Née le 01 février 1989 à Sainte-Foy-Les-Lyon (69)

**Sous la direction du Professeur Flori Marie et du Docteur Garnier Anne**

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de	Pierre COCHAT
Coordination des Etudes Médicales	
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND

## Secteur Santé

UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA Et
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

## Secteur Sciences et Technologie

UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI UFR de
Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE Et

Observatoire de Lyon  
Supérieure du Professorat  
de l'Education (ESPE)

Directrice : Isabelle DANIEL Ecole  
Directeur : Alain MOUGNIOTTE Et

## Faculté de Médecine Lyon Est

### Liste des enseignants 2016/2017

#### Professeurs des Universités – Praticiens

#### Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

#### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie

Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Première classe**

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie Générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie Générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie

Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde

### Classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie Générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie Générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie Générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale



Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

### Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Lezilliant	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

### Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

### Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

## Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

## Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers**  
**Seconde classe**

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

**Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

## Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

### **A mon président de jury,**

Monsieur le *Professeur LETRILLIART*,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci de l'attention que vous avez portée à mon travail dès le départ, en me proposant de m'accompagner et en m'aidant à trouver un directeur de thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

### **Aux membres du jury,**

Monsieur le *Professeur HUISSOUD*,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de toute ma considération.

Et un grand merci,

Au *Docteur Anne GARNIER* ainsi qu'au *Professeur Marie FLORI* qui ont toutes deux accepté de diriger cette thèse. Merci de l'attention que vous avez portée à ce travail, et pour votre disponibilité. Je vous suis sincèrement reconnaissante pour tous les conseils que vous m'avez prodigués.

*Aux cabinets d'anatomo-pathologie,*

Merci de m'avoir accueilli dans vos locaux et d'avoir permis la réalisation de ce travail. Merci également pour votre disponibilité.

Merci également,

A *Cécile Olicard*, cadre à l'ODLC, qui m'a accompagné et s'est toujours montrée très disponible pour ce travail de thèse.

A tous les médecins que j'ai pu croiser et qui ont pris le temps de m'enseigner et de me transmettre leur amour pour la médecine.

Et aux équipes soignantes qui ont été un véritable soutien, et auprès de qui j'ai beaucoup appris.

### **A mes proches,**

Merci à mes parents et à ma famille qui m'ont accompagné et ont été un soutien sans faille tout le long de mes études. Vous avez cru en moi, et cela a été le moteur de ma réussite.

Merci à Aurélien de m'avoir accompagné au cours de ces deux dernières années, et surtout de m'avoir supporté dans ces moments de stress.

Merci à mes amis de longue date, spécialement à Carole, Aurélie et Camille, d'avoir suivi toute cette aventure médicale, et de continuer à supporter mes anecdotes. Vous avez été d'un réel soutien, merci d'avoir été là !

Merci enfin à tous mes amis co-internes avec qui j'ai passé de supers années d'internat (dédicace spéciale pour l'internat de Valence). De beaux souvenirs et de franches rigolades...

Et enfin, merci à tous ceux présents aujourd'hui pour conclure ces longues études !

## **ABREVIATIONS**

<b>ADICAP</b>	Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologique
<b>CHU</b>	Centre Hospitalo-Universitaire
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>DREES</b>	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
<b>FCU</b>	Frottis cervico-utérin
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HPV</b>	Papillomavirus humain
<b>InVS</b>	Institut de Veille Sanitaire
<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings
<b>NILM</b>	Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy
<b>ODLC</b>	Office De Lutte contre le Cancer
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé

# Table des matières

ABREVIATIONS .....	15
INTRODUCTION .....	18
MATERIELS ET METHODE .....	23
1. Objectifs.....	23
2. Hypothèse .....	23
3. Définitions .....	23
4. Population .....	24
5. Facteurs étudiés .....	25
6. Recueil des données.....	26
7. Respect de la confidentialité .....	27
8. Echantillon de comparaison .....	27
9. Analyse statistique .....	27
10. Recherche bibliographique .....	28
11. Les biais possibles.....	28
11.1. Biais concernant la méthodologie retenue .....	28
11.2. Biais en lien avec le recueil des données par l'ODLC.....	29
11.3. Biais lié au dépistage organisé.....	29
11.4. Biais d'information et d'encodage.....	30
RESULTATS.....	31
1. Recueil auprès des cabinets d'anatomo-cytopathologie .....	31
2. Répartition des frottis en fonction du cabinet.....	32
2.1. Population de frottis ininterprétables.....	32
2.2. Echantillon de référence .....	33
3. Age de la population .....	34
3.1. Répartition des frottis ininterprétables en fonction des catégories d'âge .....	34
3.2. Répartition des frottis dans l'échantillon de référence en fonction de l'âge.....	35
3.3. Comparaison de la répartition des frottis en fonction de la catégorie d'âge .....	36
3.4. Comparaison de l'âge moyen des 2 groupes.....	36
4. Répartition des frottis en fonction du préleveur .....	37
4.1. Population de frottis ininterprétables.....	37
4.2. Echantillon de référence .....	38
4.3. Comparaison de l'interprétabilité du frottis en fonction du préleveur .....	38
5. Type de milieu utilisé.....	39



5.1.	Comparaison entre le milieu conventionnel et les milieux liquides .....	39
5.2.	Comparaison des milieux liquides SurePath® et ThinPrep® .....	40
6.	Contexte de réalisation des frottis ininterprétables .....	41
6.1.	Antécédents de frottis pathologiques.....	41
6.2.	Causes d'ininterprétabilité .....	41
7.	Suivi des frottis ininterprétables .....	42
7.1.	Taux et délai de contrôle de la population des frottis ininterprétables .....	42
7.2.	Répartition en fonction du préleveur.....	44
7.3.	Analyse des résultats des frottis de contrôle .....	44
	DISCUSSION .....	46
1.	Les facteurs immuables.....	46
1.1.	Age de la patiente .....	46
1.2.	Antécédents.....	47
2.	L'organisation des soins pour une amélioration des pratiques .....	48
2.1.	Rôle du préleveur .....	48
2.2.	Cabinet d'anatomo-cytopathologie .....	49
2.3.	Milieu liquide utilisé .....	50
2.4.	Rôle de l'organisme gérant le dépistage organisé .....	51
3.	Suivi des patientes.....	52
4.	Limites de l'étude .....	54
5.	Forces de l'étude .....	54
5.1.	Première approche en France .....	54
5.2.	Contribution à l'amélioration des pratiques .....	55
6.	Ouvertures.....	55
	CONCLUSION .....	57
	BIBLIOGRAPHIE.....	60
	ANNEXE 1 .....	63
	ANNEXE 2 .....	64

## INTRODUCTION

Le cancer du col restait au quatrième rang des cancers chez la femme dans le monde en termes d'incidence avec environ 528 000 cas estimés en 2012. Il a provoqué, en 2012, près de 266 000 décès.(1) Il était la première cause de mortalité féminine par cancer dans les pays en voie de développement.(2)

En France, le cancer du col de l'utérus était le 11ème cancer chez la femme par sa fréquence. Il s'agissait également de la 12ème cause de décès par cancer chez la femme.(3) L'âge moyen au diagnostic était de 51 ans et l'âge moyen au décès 64 ans en 2012.(4)

Ce cancer est le premier à être reconnu par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme étant attribuable en majeure partie à une infection virale par un ou plusieurs papillomavirus humains (HPV). À ce jour, une vingtaine d'HPV a été identifiée comme étant à l'origine du cancer. Les plus fréquemment en cause en Europe de l'Ouest sont les HPV de génotypes 16 et 18, responsables de près de 70 % de ces cancers. L'infection génitale par un HPV est l'infection sexuellement transmissible virale la plus fréquente en population générale et survient surtout avant 30 ans, même si les infections plus tardives ne sont pas rares. Dans la plupart des cas, elle est asymptomatique et disparaît spontanément en un à deux ans sans provoquer de lésions. La persistance de l'infection par des HPV à haut risque oncogène peut entraîner la formation de lésions précancéreuses dans un délai d'environ 5 ans. Ces lésions précancéreuses peuvent régresser ou progresser vers un cancer dans un délai de 5 à 20 ans.(5)

Les chiffres du cancer du col sont en constante diminution depuis les années 1980 grâce au dépistage individuel par frottis cervico-utérin. La mise en place et la généralisation de ce dépistage permet de détecter les lésions cervicales à un stade souvent précoce et donc de les traiter. Il s'adresse aux femmes françaises âgées de 25 à 65 ans. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant le dépistage du cancer du col de l'utérus sont de faire un frottis tous les 3 ans, chez les femmes âgées de 25 ans à 65 ans, après deux premiers frottis normaux à un an d'intervalle. Le premier frottis doit être réalisé dès l'âge de 25 ans. L'interprétation des frottis cervico-vaginaux est classifiée selon le système de Bethesda, dernièrement actualisé en 2014.(6)

Cependant, une faible proportion de femmes respecterait ces recommandations. Le taux de couverture du FCU en France (départements d'Outre-mer inclus), défini comme un frottis en 3 ans, était estimé à 58,5% entre 2007 et 2009. Ce taux variait selon l'âge : de 67,1 % entre 35 et 44 ans, il chutait très rapidement en-dessous de 50% après 55 ans.(7) A noter, un taux de couverture de 45,7 % avant 25 ans (donc hors recommandation). La proportion de femmes pour lesquelles l'intervalle recommandé de 3 ans entre deux FCU était strictement respecté a été estimé à 7,9 % de la population des 25-65 ans.(8)

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) estimait, qu'en 2015 (selon les projections), 2797 femmes seraient nouvellement atteintes, et 1092 femmes mourraient dans la même année. Cette mortalité serait plus importante dans la catégorie des 15-49 ans et 50-64 ans. Le cancer du col est donc un cancer de la femme jeune.(9) Concernant le pronostic, ce dernier reste sombre malgré les progrès médicaux. La survie ne s'améliore pas vraiment depuis les années 1980. Entre 1989 et 2004, elle était de : 87 % à 1 an, 66 % à 5 ans et 59 % à 10 ans.(4)

En Europe du Nord, certains pays ont déjà opté pour la mise en place d'un dépistage organisé : Danemark dès 1973, Finlande à la fin des années 1990, Norvège en 1995. Plusieurs études ont montré une baisse de l'incidence des cancers du col de l'utérus dans ces pays. Avec la mise en place du dépistage organisé, des taux de couverture supérieurs à 80% ont été observés notamment en Angleterre, en Islande et dans certaines régions de la Suède et du Danemark.(9)

C'est dans ce contexte, qu'en 2010, un dépistage organisé a été initié dans quelques départements français. Dès les années 1990, cinq départements avaient déjà testé différentes organisations de dépistage. Mais l'année 2010 a été marquée par l'expérimentation d'un protocole commun dans 13 départements représentant 13,4% de la population cible. L'objectif étant d'inciter et relancer les femmes qui ne participent pas spontanément au dépistage individuel. Dans chacun de ces départements, un organisme est chargé du recueil exhaustif des résultats, quel que soit leur origine (dépistage organisé ou individuel). Cette expérimentation est pilotée par la Direction générale de la santé et co-financée par l'Institut national du cancer.(5)

Le département de l'Isère a été l'un des premiers départements, avec l'Alsace (Bas et Haut-Rhin) et la Martinique, à participer à ce programme. En Isère, le dépistage organisé est coordonné par l'Office De Lutte contre le Cancer (ODLC). Ce dernier travaille en collaboration avec les organismes d'assurance maladie et les cabinets d'anatomo-pathologie afin d'obtenir une base de données la plus exhaustive possible concernant le dépistage du cancer du col de l'utérus. Le dernier rapport concernant le dépistage organisé dans les 13 départements pilotes montre un taux de couverture de la population cible à 62,3% avec une part attribuable au dépistage organisé de 10,8%.<sup>(5)</sup>

Ces résultats encourageants vont dans le sens du troisième plan cancer français 2014-2019 qui prévoit la généralisation, au niveau national, du dépistage organisé. L'objectif est de réduire l'incidence et le nombre de décès par cancer du col de l'utérus de 30 % à 10 ans en améliorant le taux de couverture du FCU. <sup>(10)</sup>

Devant la généralisation du dépistage, il apparaît donc primordial que le dépistage de ce cancer, donc la méthode du frottis, soit la plus performante possible. En effet, de par son évolution lente et l'existence de multiples lésions précancéreuses, le cancer du col est un candidat idéal pour le dépistage. Pourtant, malgré l'amélioration des techniques et du matériel de prélèvement, il existe toujours des frottis qualifiés d'ininterprétables. Le taux de ces frottis est variable dans la littérature, mais stagne autour de 1-2% depuis de nombreuses années.<sup>(9)</sup>

Actuellement, environ 60% des femmes en France ont un suivi régulier d'après les préconisations de la HAS, ce qui représente un volume de 5,4 millions de frottis par an. Parmi ces femmes, 108 000 auront donc un frottis ininterprétable ne permettant pas un dépistage du cancer du col de l'utérus. Elles devront effectuer un nouveau frottis à 3 mois du premier, risquant ainsi un retard diagnostique. Par ailleurs, ces frottis ininterprétables, outre le gaspillage des ressources, peuvent être une source de stress pour les patientes concernées.

Cela représente un coût économique non-négligeable à la veille de la généralisation du dépistage au niveau national. En effet, d'après les simulations établies par la HAS en 2010, le coût actuel des frottis ininterprétables est estimé à 8,4 millions d'euros (3,2 millions d'euros assumés par la sécurité sociale, et 5,2 millions d'euros supportés par la société). Avec la mise

en place du dépistage organisé, la HAS estime que le coût des frottis ininterprétables serait réduit à 2,3 millions d'euros (900 000 euros assumés par la sécurité sociale, et 1,4 millions d'euros supportés par la société). La HAS s'appuie, pour ces estimations, sur le fait qu'il est admis, sans qu'il soit formellement prouvé, que le dépistage organisé permet une réduction du taux de frottis ininterprétables.(9)

Les facteurs liés à l'ininterprétabilité d'un frottis sont suspectés mais loin d'être clairement identifiés. Certains, comme la méthode utilisée (technique conventionnelle ou couche mince) pour la réalisation du frottis ont déjà fait l'objet de nombreuses études. Ainsi, dès 2006, une revue de la littérature, publiée dans la revue *The Lancet* concluait que le frottis en phase liquide n'était pas meilleur en termes de performance (sensibilité, spécificité) que le frottis conventionnel sur lame.(11) D'autres articles, plus récents, montraient une légère suprématie du milieu liquide par rapport au milieu conventionnel.(12–16) Pourtant, le frottis en phase liquide est de plus en plus utilisé par les laboratoires malgré son coût supérieur pour ces derniers (nécessité d'avoir le matériel adéquat). Par contre, il semblerait que les performances de la phase liquide varient selon la technique en phase liquide utilisée (ThinPrep®, SurePath®...).(17–19)

Certains articles rapportent également une corrélation entre l'âge de la patiente et l'ininterprétabilité. Ainsi, une femme ménopausée ou en péri-ménopause aurait plus de chances d'avoir un frottis ininterprétable.(19,20) Il en serait de même pour les femmes présentant un antécédent de radiothérapie pelvienne et/ou chimiothérapie systémique.(21) Cependant, sur ces facteurs-là, les études demeurent peu nombreuses et présentent des résultats contradictoires. Ainsi, le lien entre l'âge et l'ininterprétabilité n'a pas été clairement démontré dans une autre étude réunissant les données de 2 essais contrôlés randomisés.(22)

Les études sur le sujet se focalisent principalement sur la méthode de frottis utilisée et les autres facteurs restent peu explorés : influence du préleveur, du cabinet d'anatomocytologie... Pourtant, l'amélioration des performances du dépistage est conditionné par la qualité du prélèvement.(5)

Par ailleurs, il apparaît dans plusieurs études que l'ininterprétabilité d'un frottis est plus souvent corrélée à des anomalies cytologiques et histologiques. Les femmes ayant un frottis ininterprétable seraient plus susceptibles d'avoir une biopsie, ainsi que des résultats anormaux à cette dernière.(19,20)

Dans ce contexte-là, il paraissait intéressant d'étudier ces facteurs à travers les frottis ininterprétables réalisés dans un département pilote du dépistage organisé. Ainsi, ce dernier permettait d'atteindre un taux de participation au dépistage supérieur au taux national et donc d'obtenir d'un échantillon de la population cible plus représentatif. La question étant de savoir s'il existait des facteurs modifiables pouvant être corrélés à l'interprétabilité d'un frottis et si oui lesquels.

## **MATERIELS ET METHODE**

Il s'agissait d'une étude rétrospective, quantitative et descriptive, avec une partie comparative.

### **1. Objectifs**

L'objectif principal était l'identification de facteurs modifiables afin de diminuer le taux de frottis ininterprétables.

L'objectif secondaire de cette thèse était d'étudier si le devenir de ces frottis était conforme aux recommandations.

Le but étant une amélioration des pratiques.

### **2. Hypothèse**

L'identification de facteurs modifiables permettrait de diminuer le taux de frottis ininterprétables.

### **3. Définitions**

D'après la classification internationale de Bethesda, ré-actualisée pour la dernière fois en 2014, un frottis est considéré comme ininterprétable lorsqu'il présente l'un des critères suivants :

- un problème matériel usuel (pas d'étalement, lame brisée ou non étiquetée) ;
- couverture de moins de 10 % de la lame par des cellules malpighiennes (exocervicales) ;
- toute situation où plus de 70 % des cellules épithéliales (endocervicales) ne

sont pas interprétables parce que masquées par du sang, une inflammation, des superpositions cellulaires, des contaminations ou des artefacts.

Si le frottis est ininterprétable, l'anatomo-pathologiste doit préciser la cause et éventuellement l'accompagner de recommandations pour améliorer la qualité du prochain prélèvement.(23)

Concernant la prise en charge de ces frottis, le suivi est considéré comme conforme aux recommandations de la HAS si ce dernier est refait à 3 mois.(8)

## 4. Population

Le travail a été effectué à partir de la base de données 2015 de l'ODLC basé en Isère. Cet organisme est chargé par les pouvoirs publics de coordonner les programmes de dépistage organisé des cancers dont celui du cancer du col de l'utérus en Isère. Le cahier des charges national de ce dépistage prévoit le recueil des données concernant le dépistage (individuel ou organisé) de ce cancer.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- femmes résidant en Isère en 2015 ;
- âgées de 25 à 65 ans ;
- ayant réalisé un frottis cervical entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2015 dont le résultat est connu de l'ODLC ;
- transmission possible des données entre la caisse d'Assurance-maladie de la patiente et l'ODLC.

Il existait deux principaux types de critères d'exclusion au programme de dépistage organisé du col :

- ceux qualifiés de « temporaire » : refus du geste, refus de la patiente de transmettre ces données à l'ODLC, déménagement, FCU récent.
- ceux qualifiés de « définitifs » : décès de la patiente, antécédents de cancer du col



de l'utérus, prélèvement impossible, hystérectomie totale.

Ces informations étaient connues à travers le contenu des fiches de renseignements médicaux retournées par les femmes à l'ODLC. (Annexe 1)

## 5. Facteurs étudiés

Pour chaque frottis, les données suivantes étaient collectées :

- le praticien : médecin généraliste, gynécologue, ou sage-femme ;
- cabinet d'anatomo-cytopathologie ayant réalisé l'interprétation ;
- technique utilisée : lame, frottis en phase liquide et procédé utilisé
- catégorie d'âge
- contexte du frottis : dépistage, contrôle, dépistage sur points d'appels (signes fonctionnels ou clinique)
- antécédents de frottis pathologiques (hormis cancer) : présence ou absence
- délai avant nouveau frottis de contrôle

La spécialité de chaque médecin a été précisée à l'aide du site *pagesjaunes.fr*.

Les catégories d'âge étaient ainsi définies :

- catégorie 1 : âge < 25 ans ;
- catégorie 2 : âge compris entre 25 et 34 ans inclus ;
- catégorie 3 : âge compris entre 35 et 44 ans inclus ;
- catégorie 4 : âge compris entre 45 et 54 ans inclus ;
- catégorie 5 : âge compris entre 55 et 65 inclus ;
- catégorie 6 : âge > 65 ans.

## 6. Recueil des données

Le recueil des données s'est fait auprès de 7 cabinets qui collaboraient avec l'ODLC en 2015. Un contact, par téléphone ou par courrier électronique, a été établi avec chacun de ces cabinets pour obtenir leur accord concernant le recueil des données. L'entretien téléphonique consistait à leur présenter brièvement le sujet de cette thèse. Un engagement était fait concernant la préservation de l'anonymat des données.

L'ODLC a ensuite procédé, au travers de ces fichiers de données, à une extraction des informations concernant les frottis ininterprétables et établi des listes pour chaque cabinet. Le résultat des frottis est classé par l'ODLC selon la classification de Bethesda, à partir de la codification ADICAP (Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologique). Cette dernière a construit un thésaurus de codage de la cytologie et de l'histologie. Chaque compte-rendu de frottis est codé en fonction des résultats qu'il contient. Plusieurs codes ADICAP se rapportent à un frottis ininterprétable (frottis hémorragique, frottis purulent, frottis non-satisfaisant...).

Ces listes m'ont été transmises par courrier électronique. Les données étaient transmises de manière anonymisées : chaque patiente était identifiée par son numéro de lame.

Les données ont ensuite été collectées :

- soit par un déplacement directement au laboratoire si ce dernier avait plus de 10 frottis ininterprétables pour l'année 2015.
- soit en leur demandant une transmission des comptes-rendus pour les frottis ininterprétables s'il avait moins ou 10 frottis ininterprétables.

L'ensemble de ces données était consigné dans un tableau de type Excel sur la suite bureautique Microsoft Office. Les données étaient classées par laboratoire. Ce tableau contenait 7 variables qui représentaient chacun des facteurs décrits ci-dessus. Par ailleurs, il était consigné également la cause d'ininterprétabilité du frottis et le délai avant un nouveau frottis si ce dernier avait été réalisé dans le même cabinet que le précédent.

## **7. Respect de la confidentialité**

Les données recueillies ont uniquement été utilisées dans le but de cette étude avec respect du secret professionnel. Ce recueil a été réalisé dans le respect du contrat de l'ODLC établi avec la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Un contrat de confidentialité a été passé avec chacun des cabinets. (Annexe 2)

Les résultats ont été anonymisés : chaque patiente était identifiée par un numéro de lame ainsi que la date de réalisation du frottis. Les cabinets ont également été anonymisés.

## **8. Echantillon de comparaison**

Concernant l'analyse des données, l'ODLC dispose d'un échantillon de frottis, réalisé chaque année, par tirage aléatoire. Cet échantillon est représentatif de l'ensemble des frottis réalisés sur l'année (dépistage individuel et organisé). Il est notamment utilisé par l'organisme afin de réaliser leur rapport d'activité. Cet échantillon permet ainsi de disposer de la spécialité du préleveur, celle-ci n'étant pas importée automatiquement.

Pour l'année 2015, l'échantillon se composait de 880 patientes ayant réalisé un frottis entre le 01/01/2015 et le 31/12/2015. Par rapport à la représentativité, la taille minimale de l'échantillon a été calculée avec une marge d'erreur de 5% et un intervalle de confiance de 95%. Elle était exactement de 323 frottis. L'ODLC a élargi en incluant 880 frottis.

Cet échantillon permet de pouvoir comparer les résultats de ce travail concernant le laboratoire, le préleveur et la patiente.

## **9. Analyse statistique**

Les outils statistiques tels que la fréquence, la moyenne, l'écart-type ou la médiane ont été utilisés pour l'analyse des résultats, avec un intervalle de confiance (IC) à 95%.

Les tests statistiques utilisés étaient le test t de Student et le test du Chi-2, à l'aide du site *biostatgv.fr*, avec un seuil de significativité retenu strictement inférieur à 5% ( $p < 0,05$ ).

## 10. Recherche bibliographique

Afin de pouvoir comparer les résultats, une recherche bibliographique s'est effectuée en plusieurs parties. Sur Pubmed®, la recherche s'est portée sur l'association des termes MeSH suivants : « unsatisfactory rates » associé à « cytology cervical » ; « unsatisfactory rates » associé à « pap test » ou « smear » en limitant la recherche initiale aux articles parus après le 1er janvier 2006 (datant de moins de 10 ans). Parallèlement, une recherche a également été menée sur la librairie Cochrane en utilisant les mêmes associations.

Secondairement, la bibliographie de chaque article a été analysée, et certains articles ont donc été intégrés par ce biais à cette bibliographie.

Sur les sites institutionnels, les liens et articles concernant le dépistage des cancers, le cancer du col et son état des lieux ont été analysés.

Sur le SUDOC, la recherche a concerné les mots clés « frottis », « ininterprétable », ou « frottis », « interprétabilité », et « réalisation ».

A partir de l'ensemble de ces recherches, une bibliographie a été établie.

## 11. Les biais possibles

### 11.1. Biais concernant la méthodologie retenue

L'un des premiers biais concerne la méthode d'analyse retenue. En effet, une étude cas-témoin semblait plus appropriée mais nécessitait un temps de travail et une mobilisation de ressources humaines compliqués à mettre en œuvre. Le but de ce travail est d'essayer de mettre en évidence un possible lien entre les facteurs décrits plus haut, et le caractère ininterprétable d'un frottis. L'étude comparative, menée pour certains facteurs, peut

permettre de mettre en évidence une tendance. Il s'agit donc d'une première approche, pouvant ensuite servir de base à d'autres travaux sur la question.

La partie comparative présente également une limite. Afin de pouvoir comparer la population de frottis ininterprétables à l'échantillon de référence, les 5 frottis ininterprétables contenus dans l'échantillon de référence posaient problème. En effet, le but de ce travail était de mettre en évidence une éventuelle différence entre les frottis interprétables et les non-interprétables. L'échantillon de référence contenant des frottis ininterprétables, cette comparaison était compliquée d'un point de vue biostatistique. Devant le faible nombre de frottis ininterprétables dans l'échantillon (5 sur 880 frottis, soit 0.57%), ces frottis ont été écartés de l'échantillon. La représentativité de l'échantillon utilisée n'est donc pas parfaite.

#### 11.2. Biais en lien avec le recueil des données par l'ODLC

L'ODLC m'indiquait le biais suivant : la participation globale à 1 an aux invitations 2015 ne pouvait être obtenue que fin 2016 puisqu'environ 20 000 invitations ont été envoyés en novembre 2015. Or, le recueil des données a été effectué à partir de septembre 2016 donc il est possible que des frottis ininterprétables ne soient pas inclus.

#### 11.3. Biais lié au dépistage organisé

Dans la mesure où l'amélioration de la qualité est un objectif explicite de toutes les campagnes organisées et que des actions visant à améliorer celles-ci doivent faire partie des programmes (qualité de l'interprétation du test : formation de l'anatomo-pathologiste (y compris évaluation des pratiques professionnelles [EPP] et formation professionnelle continue), compte-rendu standardisé, archivage), on peut penser que la participation au dépistage organisé constitue un biais.... Cependant, les actions actuellement mises en œuvre dans le département de l'Isère portent davantage sur l'organisation des invitations, le recueil, et l'évaluation que sur des programmes concrets d'amélioration de la qualité. (9)

#### 11.4. Biais d'information et d'encodage

Les informations concernant les patientes provenaient uniquement du compte-rendu de leur FCU. Elles ont donc été communiquées au laboratoire par le prescripteur, via la fiche d'informations jointe avec le frottis. Le laboratoire rentre ensuite ces informations dans la partie haute du compte-rendu des frottis. Les feuilles de renseignement remplies par le préleveur sont, par la suite, souvent détruites. Dans de rares cas, la feuille de renseignement de l'ODLC était jointe au compte-rendu. Ces informations peuvent donc être incomplètes, selon la rigueur avec laquelle la fiche de renseignement jointe au FCU a été remplie.

Par ailleurs, la liste de frottis ininterprétables a été établie à partir des frottis considérés comme ininterprétable d'après la classification ADICAP. Des erreurs d'encodage sont possibles, classant des frottis interprétables en ininterprétables et inversement.

## RESULTATS

### **1. Recueil auprès des cabinets d'anatomo-cytopathologie**

Ce recueil a été réalisé de septembre 2016 à janvier 2017 dans 7 cabinets répartis dans le département de l'Isère (5 cabinets), du Rhône et de la Savoie (1 cabinet chacun). Le taux de participation des cabinets était de 87,5%. En effet, un cabinet n'a pas donné suite à mes sollicitations.

Afin d'être le plus exhaustif possible, l'analyse a porté sur la quasi-totalité des frottis ininterprétables relevés par l'ODLC en 2015. Lors de l'extraction des résultats à partir de la base de données, réalisée en septembre 2016, les frottis ininterprétables pour l'année 2015 étaient au nombre de 505. Le cabinet non-répondeur représentait 27 FCU ininterprétables. Mon recueil a donc porté sur 478 frottis, soit 94,6% du total.

Le taux d'ininterprétables variait de 0,12% à 1,48% selon les cabinets, avec une moyenne à 0,73%. Lors du recueil, 39 éléments ont été écartés car ces résultats n'étaient pas ceux de frottis ininterprétables : 6 éléments pour le cabinet 1, 1 pour le cabinet 2, 8 pour le cabinet 3, 1 pour le cabinet 5, 10 pour le cabinet 6 et 13 pour le cabinet 7. Ces éléments étaient, pour la plupart, des frottis classés NILM. Le codage ADICAP était donc erroné.

**Tableau 1 : nombre de frottis ininterprétables après recueil, par cabinet**

Cabinet	Nombre initial de FCU ininterprétables	Ecartés suite au recueil	Nombre réel de frottis ininterprétables
1	89	6	83
2	17	1	16
3	32	0	32
4	13	8	5
5	4	1	3
6	205	10	195
7	118	13	105
Total	478	39	439

## 2. Répartition des frottis en fonction du cabinet

### 2.1. Population de frottis ininterprétables

Les cabinets 1,2 et 6 possèdent le taux de frottis ininterprétables le plus élevé, au-delà de la moyenne. A contrario, le cabinet 4 présente un taux de frottis ininterprétables presque nul.



**Tableau 2 : taux de frottis ininterprétables corrigé après recueil**

Cabinet	Nombre total frottis en 2015	Taux initial d'ininterprétables (en %)	Taux corrigé (en %)
1	9656	0,92%	0,86%
2	1828	0,93%	0,88%
3	8418	0,38%	0,38%
4	10513	0,12%	<b>0,05%</b>
5	1189	0,34%	0,25%
6	13883	1,48%	<b>1,40%</b>
7	18964	0,62%	0,55%
Total	64451	0,73%	<b><u>0,62%</u></b>

Après correction, le taux d'ininterprétables diminue à 0,62%, la minimale étant 0,05% (cabinet 4), la maximale 1,40% (cabinet 6).

## 2.2. Echantillon de référence

L'échantillon de référence a été réalisé par l'ODLC et est représentatif de la population générale de frottis collectés par l'organisme pour l'année 2015.

Concernant la répartition des frottis dans l'échantillon de référence, l'activité du cabinet 7 est la plus élevée (29,03% des frottis), suivi par le cabinet 6 (22,74%) et le cabinet 4 (17,03%). L'activité des cabinets 2 et 5 est très faible (respectivement 2,40 et 1,83%). 73 frottis (8,34 %) proviennent de cabinets n'ayant eu aucun frottis ininterprétable au cours de l'année 2015, ou bien du cabinet n'ayant pas donné suite à mes sollicitations.

**Tableau 3 : répartition des frottis réalisés en 2015, par cabinet, au moment de la réalisation de l'échantillonnage**

Cabinet	Echantillon		Nombre global		Valeur p
	Nombre de frottis	Proportion (%)	Nombre de frottis	Proportion globale (%)	
1	51	5,83	3568	5,69	0,39
2	21	2,40	1776	2,83	0,08
3	112	12,8	8374	13,35	0,57
4	149	17,03	10484	16,71	0,18
5	16	1,83	1171	1,87	0,75
6	199	22,74	13757	21,93	0,08
7	254	29,03	18786	29,94	0,34
Autres	73	8,34	4818	7,68	0,14
Total	875	100%	62734	100%	

L'implication des cabinets dans le dépistage organisé est donc très variable d'un cabinet à un autre. Il n'existe pas de différence significative concernant la répartition de l'activité propre à chaque cabinet entre l'échantillon et le nombre total de frottis comptabilisés pour l'année 2015.

### 3. Age de la population

#### 3.1. Répartition des frottis ininterprétables en fonction des catégories d'âge

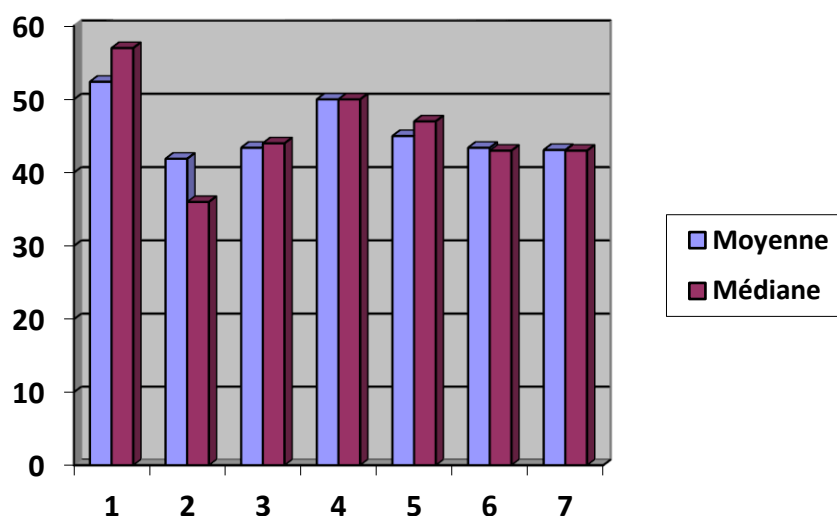
L'âge moyen des patientes était 45,9 ans avec un écart-type de 12,2 années, et une médiane à 44 ans.

Les frottis ininterprétables étaient répartis assez similairement entre les catégories d'âge entrant dans les recommandations. Cependant, le nombre de frottis ininterprétables était légèrement plus élevé pour la catégorie 5 (116 frottis) et la catégorie 2 (114 frottis). Suivaient ensuite la catégorie 3 (105 frottis) et la catégorie 4 (95 frottis). A noter que les

catégories 1 (2 frottis) et 6 (7 frottis) représentaient des frottis réalisés hors recommandations.

Le cabinet 1 possédait la moyenne d'âge la plus élevée à 52,4 ans avec un écart-type à 12,4 années, et une médiane à 57 ans. A l'inverse, le cabinet 2 possédait la moyenne d'âge la plus faible à 41,9 années avec un écart-type à 13,7 années, et une médiane à 36 ans.

**Figure 1 : âge moyen et médian des patientes ayant eu un frottis ininterprétable en 2015, en fonction des cabinets**



### 3.2. Répartition des frottis dans l'échantillon de référence en fonction de l'âge

L'âge moyen des patientes était de 44,3 ans avec un écart-type de 11,2 années, et une médiane à 43,7 ans.

Les frottis de l'échantillon étaient répartis principalement au niveau de la catégorie 3 (233 frottis), de la catégorie 4 (226 frottis) et de la catégorie 2 (225 frottis). Le nombre de frottis diminuait fortement avec l'âge, la catégorie 5 (âge compris entre 55 et 65 ans inclus) se composant seulement de 175 frottis. A noter toujours, une part minoritaire de frottis réalisés hors-recommandation classés dans les catégories 1 (3 frottis) et 6 (13 frottis).

### 3.3. Comparaison de la répartition des frottis en fonction de la catégorie d'âge

En dehors des catégories hors-recommandations, c'est-à-dire les catégories 1 et 6, les frottis se répartissaient assez similairement dans les différentes catégories d'âge, que ce soit dans le groupe des frottis ininterprétables ou dans l'échantillon de référence.

**Tableau 4 : répartition des frottis par catégorie d'âge**

	Frottis ininterprétables (N=439)	Echantillon de référence (N=875)	Valeur p
< 25 ans	2	3	0,75
25-34 ans inclus	114	225	0,94
35-44 ans inclus	105	233	0,41
45-54 ans inclus	95	226	0,19
55-65 ans inclus	116	175	<b>0,04</b>
> 65 ans	7	13	0,88

Seule la catégorie 5 (55-65 ans inclus) montrait une différence statistiquement significative, avec un nombre de frottis ininterprétables plus élevé que la moyenne générale ( $p=0,04$ ).

### 3.4. Comparaison de l'âge moyen des 2 groupes

L'analyse de l'âge moyen des 2 groupes à l'aide du test t de Student révélait une différence statistiquement significative ( $p<0,001$ ). L'âge moyen de la population des frottis ininterprétables était donc significativement plus élevé.

#### 3.4.1. Comparaison de l'âge moyen par cabinet

L'analyse de l'âge moyen dans les principaux cabinets de notre étude montrait une

différence statistiquement significative pour le cabinet 1. L'âge apparaissait significativement plus élevé dans le groupe frottis ininterprétable par rapport à l'échantillon de référence pour ce cabinet. Les autres cabinets ne montraient pas de différence significative lorsqu'ils étaient analysés individuellement. Par contre, l'analyse globale de ces 7 cabinets révélait une différence statistiquement significative ( $p < 0,001$ ). Ces données sont résumées dans le tableau 5.

**Tableau 5 : moyenne d'âge par cabinet, dans le groupe frottis ininterprétable et l'échantillon de référence**

	Age moyen Echantillon (années)	Age moyen Frottis ininterprétables (années)	Valeur p
1	46,1	52,4	<b>0,003</b>
2	35,8	41,9	0,13
3	44,7	43,4	0,61
4	45,1	50,0	0,41
5	47,1	47,0	0,99
6	43,1	43,4	0,82
7	44,2	43,1	0,40
Moyenne des 7 cabinets	43,7	45,9	<b>&lt;0,001</b>

## 4. Répartition des frottis en fonction du préleveur

### 4.1. Population de frottis ininterprétables

Sur les 439 frottis, plus de la moitié (244 frottis soit 55,6%) ont été réalisés par un gynécologue-obstétricien. Suivaient ensuite les médecins généralistes avec 170 frottis (38,7%) et les sages-femmes avec 25 frottis (5,7%).

#### 4.2. Echantillon de référence

Une grande majorité de ces frottis étaient réalisés par des gynécologues-obstétriciens (647 frottis soit 73,94%), suivis par les médecins généralistes avec 195 frottis (22,29%) et loin derrière par les sages-femmes avec 30 frottis (3,43%). 3 frottis (0,34%) étaient réalisés par une spécialité autre (chirurgien notamment).

#### 4.3. Comparaison de l'interprétabilité du frottis en fonction du préleveur

La différence observée dans la qualité du frottis était statistiquement significative lorsque le préleveur était gynécologue-obstétricien ou médecin généraliste. En revanche, pour la catégorie « autres » (incluant les sages-femmes), la différence rapportée n'était pas statistiquement significative ( $p=0,13$ ).

**Tableau 6 : répartition des frottis en fonction du préleveur**

	Interprétables (n=875)	Ininterprétables (n=439)	Valeur p
Gynécologue- obstétricien	647 (73,94%)	244 (55,6%)	<b>0,002</b>
Médecin généraliste	195 (22,29%)	170 (38,7%)	<b>&lt;0,001</b>
Autres	33 (3,77%)	25 (5,7%)	0,13

*La catégorie Autres comprend les sages-femmes, les chirurgiens, et les médecins de laboratoire réalisant les frottis.*

##### 4.3.1. Comparaison des médecins généralistes et des gynécologues-obstétriciens

Le taux de frottis ininterprétables le plus élevé (55,6%) était retrouvé avec les gynécologues-obstétriciens. Cette différence était statistiquement significative ( $p<0,001$ ) en comparaison avec le résultat des médecins généralistes (38,7%).

#### 4.3.2. Comparaison des médecins généralistes et de la catégorie autres

La différence observée entre les frottis ininterprétables relevant du médecin généraliste et ceux de la catégorie « autres » n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,94$ ).

## 5. Type de milieu utilisé

Tous les cabinets, à l'exception d'un, n'utilisaient qu'un seul type de milieu. Les cabinets 1 et 2 utilisaient le milieu liquide ThinPrep<sup>®</sup>, tandis que les cabinets 3,4 et 7 avaient recours au milieu liquide SurePath<sup>®</sup>. Le cabinet 5 utilisait encore la technique conventionnelle (frottis sur lame). Le cabinet 6 utilisait soit la technique conventionnelle, soit le milieu liquide SeroA<sup>®</sup>.

Le taux de frottis ininterprétables le plus faible était retrouvé dans le cabinet 4 utilisant le milieu liquide SurePath<sup>®</sup> (taux à 0,05%). Suivaient ensuite le cabinet 5 utilisant le milieu conventionnel (0,25%), puis les cabinets 3 et 7 utilisant le milieu SurePath<sup>®</sup> (respectivement 0,38% et 0,55%). Les taux des cabinets utilisant le milieu ThinPrep<sup>®</sup> étaient parmi les plus élevés (0,86% et 0,88%).

Concernant le cabinet 6, 88 frottis ininterprétables (45,1%) ont été réalisés sur lame et 107 frottis (54,9%) relevaient de la méthode liquide SeroA<sup>®</sup>. Son taux d'ininterprétables à 1,40% était le plus élevé.

### 5.1. Comparaison entre le milieu conventionnel et les milieux liquides

Cette comparaison a été menée en excluant le cabinet 6. Pour ce cabinet, l'information concernant le type de milieu utilisé pour chaque frottis dans l'échantillon de référence n'était pas disponible. Le taux de frottis ininterprétable moyen était de 0,54% pour les cabinets utilisant uniquement un milieu liquide. Le cabinet 5 utilisant la méthode conventionnelle avait un taux d'ininterprétables à 0,25%.

**Tableau 7 : répartition des frottis en fonction du milieu d'étude utilisé**

	Population interprétable (N=603)	Population ininterprétable (N=244)
Milieu liquide	587 (97,3%)	241 (98,8%)
Lame	16 (2,7%)	3 (1,2%)

Dans la population de frottis interprétables retenue (exclusion du laboratoire 6), presque la totalité des frottis (97,3%) avaient été réalisés à l'aide d'un milieu liquide.

Dans la population de frottis ininterprétables, 98,8% des frottis ininterprétables avaient été réalisés en milieu liquide.

Statistiquement, la différence observée entre les 2 milieux n'était pas significative ( $p=0,2$ ). Le nombre de frottis conventionnel semblant trop faible pour mettre en évidence l'existence d'une différence.

## 5.2. Comparaison des milieux liquide SurePath® et ThinPrep®

La comparaison suivante a été menée exclusivement avec les données des cabinets 1, 2, 3, 4 et 7 qui utilisaient uniquement l'un des deux milieux.

Le taux de frottis ininterprétable moyen était de 0,33% pour les cabinets utilisant le milieu SurePath® contre 0,87% pour les cabinets utilisant ThinPrep®. Cette différence était statistiquement significative ( $p < 0,001$ ).



**Tableau 8 : répartition des frottis en fonction du milieu liquide utilisé**

	Nombre de frottis ininterprétables	Nombre de frottis interprétables	Valeur p
SurePath	142 (58,9%)	515 (87,7%)	<b>0,001</b>
ThinPrep	99 (41,1%)	72 (12,3%)	<b>&lt;0,001</b>
Total	241	587	

## 6. Contexte de réalisation des frottis ininterprétables

359 frottis (81,8%) étaient réalisés dans le cadre d'un dépistage simple sans points d'appel clinique. Seulement 13 (3%) frottis étaient qualifiés de frottis de contrôle, c'est-à-dire réalisés suite à un frottis anormal. 37 frottis (8,4%) ont été réalisés sur points d'appels cliniques (signes fonctionnels et/ou constatation anormale à l'examen clinique). 30 frottis (6,8%) ne comportaient aucun renseignement sur le contexte de réalisation.

### 6.1. Antécédents de frottis pathologiques

266 patientes (60,6%) ayant eu un frottis ininterprétable en 2015 n'avaient aucun antécédent de frottis pathologiques. 52 patientes (11,8%) avaient au moins un antécédent de frottis pathologique. 121 frottis (27,6%) ne comportaient aucune information concernant un éventuel frottis pathologique dans le passé.

### 6.2. Causes d'ininterprétabilité

La cause majeure d'ininterprétabilité était la cellularité exocervicale insuffisante (75,4%). Les autres causes étaient représentées en plus faible proportion.

**Tableau 9 : causes de l'ininterprétabilité par ordre décroissant**

Causes	Patientes (n=439)
Cellularité exocervicale insuffisante	331 (75,4%)
Inflammation	42 (9,6%)
Hémorragie masquant les cellules	40 (9,1%)
Problème matériel	21 (4,8%)
Cytolyse	5 (1,1%)

## 7. Suivi des frottis ininterprétables

### 7.1. Taux et délai de contrôle de la population des frottis ininterprétables

Seuls les frottis de contrôle réalisés au sein du même laboratoire que le premier frottis ont pu être intégré à cette analyse.

**Tableau 10 : suivi des frottis ininterprétables dans leur totalité**

	Patientes (n=439)
Contrôlé : délai	204 (46,5%)
- Inférieur ou égal à 3 mois	60
- 4-6 mois inclus	43
- 7-12 mois inclus	71
- > 12 mois	30
Non-renseigné	235 (53,5%)

Pour 235 frottis ininterprétables (53,5%), il n'existait pas de frottis de contrôle réalisé dans le délai préconisé par l'HAS. L'âge moyen de ces patientes non-contrôlées était de 45,1 ans, avec une médiane à 44 ans et un écart-type à 12,1 années.

204 frottis (46,5%) avaient bénéficié d'un contrôle suite à un frottis ininterprétable.

La plupart des frottis de contrôle avaient été réalisés dans un délai de 7 à 12 mois inclus (34,8%). Les frottis réalisés dans le délai préconisé par la HAS étaient au nombre de 60 (soit 29%). La majorité des frottis de contrôle (71 %) avaient été réalisés en-dehors du délai recommandé.

**Tableau 11 : caractéristiques du suivi en fonction du préleveur**

Délai de contrôle :	Frottis (n= 204)
- Gynécologue	125 (61,3%)
▪ Inférieur ou égal à 3 mois	30
▪ 4-6 mois inclus	29
▪ 7-12 mois inclus	44
▪ > 12 mois	22
- Médecin généraliste	66 (32,3%)
▪ Inférieur ou égal à 3 mois	25
▪ 4-6 mois inclus	11
▪ 7-12 mois inclus	23
▪ > 12 mois	7
- Autres	13
▪ Inférieur ou égal à 3 mois	5
▪ 4-6 mois inclus	3
▪ 7-12 mois inclus	4
▪ > 12 mois	1

A noter également, 8 frottis réalisés dans un délai inférieur à 1 mois pour les médecins généralistes, et 3 pour les gynécologues-obstétriciens.

## 7.2. Répartition en fonction du préleveur

Parmi les frottis non-contrôlés, 119 (50,6%) avaient été réalisés par un gynécologue ; 104 (44,3%) par un médecin généraliste ; et 12 (5,1%) par une sage-femme.

En ce qui concerne les frottis contrôlés, 125 frottis (61,3%) avaient été réalisés par un gynécologue, suivis par les médecins généralistes (66 frottis, 32,3%) et les sages-femmes (13 frottis, 6,4%).

38% des frottis contrôlés par un médecin généraliste étaient réalisés dans le délai préconisé par la HAS, contre 24% pour les gynécologues-obstétriciens. Cette différence était statistiquement significative ( $p = 0,04$ ).

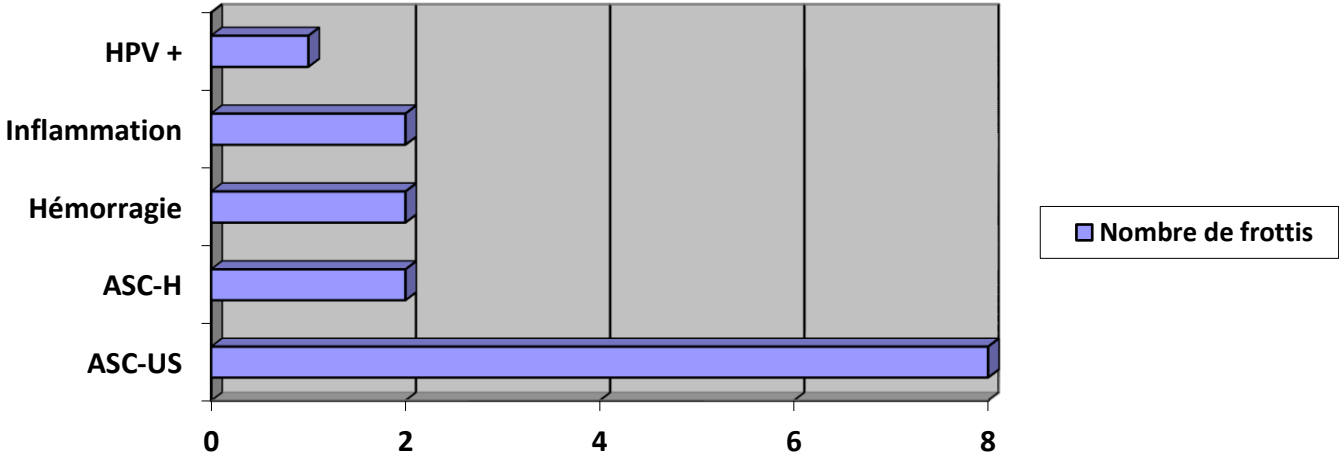
## 7.3. Analyse des résultats des frottis de contrôle

147 (72%) étaient revenus normaux. 32 frottis (15,7%) étaient qualifiés de normaux mais atrophiques. 10 frottis (4,9%) étaient revenus de nouveau ininterprétable. 15 frottis (7,4%) étaient anormaux (y compris la catégorie ASC-US) nécessitant une surveillance rapprochée ou d'emblée des examens complémentaires.

Parmi les 15 frottis revenus anormaux, le délai moyen de contrôle du frottis était de 10,3 mois avec un écart-type de 5,2 mois, et une médiane à 11 mois. Le contrôle le plus précoce avait été effectué à 2 mois, le plus tardif 20 mois après le premier frottis.

L'analyse détaillée de ces frottis anormaux montrait une prédominance de frottis ASC-US avec 7 résultats. Un frottis était classé ASC-US mais à la limite du frottis ASC-H d'après l'anatomo-pathologiste. Suivaient ensuite les frottis toujours ininterprétables pour les causes suivantes : hémorragie (2 frottis), inflammation et atrophie (2 frottis). 2 frottis étaient classés ASC-H. Enfin, un frottis était contrôlé positif au virus HPV. Ce dernier frottis était réalisé dans le cadre du suivi après traitement d'une lésion de bas grade par laser.

Figure 1 : caractéristiques des frottis anormaux, dans les suites d'un frottis ininterprétable



## **DISCUSSION**

Les données du programme de dépistage organisé en Isère montraient un taux de FCU ininterprétables de 0,62% dans cette analyse, contre 1 à 2% habituellement connu pour le dépistage individuel. Ce travail était en faveur d'un impact du dépistage organisé sur une réduction du taux de frottis ininterprétables.

L'amélioration des pratiques, le milieu d'analyse, et le préleveur apparaissaient comme des points pertinents afin de réduire ce taux.

Le risque principal du frottis ininterprétable était un retard diagnostique, avec un taux plus important de frottis positifs parmi les frottis de contrôle (7,4% vs 5,75%). (24)

### **1. Les facteurs immuables**

#### 1.1. Age de la patiente

L'âge des patientes ayant un frottis ininterprétable était significativement plus élevé que l'âge de la population participant au dépistage organisé. En analysant plus en détails, la catégorie des 55-65 ans inclus avait plus de risques d'avoir un frottis ininterprétable ( $p=0,04$ ). L'une des explications possibles est celle de l'atrophie tissulaire en lien avec la carence hormonale engendrée par la ménopause.

En termes d'épidémiologie des cancers du col utérin, l'âge moyen au diagnostic est de 51 ans, et l'âge moyen au décès de 64 ans en 2012.(4) Parallèlement, le taux de couverture des 55-65 ans chute à 48.7 %.(2) Le rapport d'activité 2016 de l'ODLC montrait également un taux de dépistage plus faible pour les femmes ayant un âge supérieur ou égal à 55 ans.(24)

Cette catégorie est donc moins dépistée, et plus à risque de frottis ininterprétables. Les deux éléments associés peuvent engendrer un retard diagnostique. Pour rappel, le cancer invasif du col de l'utérus est une pathologie d'origine virale qui met environ 25 ans à se développer en passant par différents grades histologiques précancéreux. En France, le pic de prévalence de l'infection par HPV se situe autour de 20-24 ans (environ 20%).(9)

Une étude réalisée aux États-Unis a inclus des patientes âgées de 18 à 81 ans. Les auteurs expliquaient, qu'en cas de frottis ininterprétable, il était conseillé de réaliser un nouveau frottis dans un délai de 2-4 mois. Cependant, beaucoup de patientes étaient perdues de vue dans ce délai. Or, l'étude montrait que le taux de frottis ininterprétables était significativement plus élevé chez les femmes présentant une lésion cancéreuse comparées aux femmes ayant une lésion précancéreuse (3,1% vs 0,8%,  $p < 0,01$ ).<sup>(25)</sup> Une autre étude, toujours menée aux États-Unis, montrait que les femmes ayant un frottis ininterprétable avaient plus fréquemment des frottis de contrôle anormaux, et étaient plus susceptibles d'avoir une biopsie. De plus, l'incidence des biopsies anormales dans ce contexte était plus élevée comparée à l'incidence du groupe contrôle.<sup>(19)</sup>

## 1.2. Antécédents

Dans notre échantillon, 60,6% des patientes ayant eu un frottis ininterprétable en 2015 n'avaient aucun antécédent de frottis pathologique. Près d'une femme sur 10 (11,8%) avait au moins eu, dans le passé, un frottis pathologique. Malheureusement, ces chiffres sont probablement faussés par le fait qu'environ 27% des frottis analysés ne comportaient aucune information sur les antécédents gynécologiques de la patiente.

Le remplissage de la fiche d'information apparaît comme un point à améliorer auprès des préleveurs. Dans cette optique-là, l'ODLC a mis en place une fiche standardisée sous la forme de cases à cocher. Cela permet, en limitant le temps passé par le préleveur à remplir la fiche, d'améliorer le recueil d'information. Cette fiche sera généralisée avec le dépistage organisé. Elle contribuera également à l'amélioration des pratiques, l'anatomo-pathologiste étant mieux renseigné sur les antécédents de la patiente. (Annexe 1)

## 2. L'organisation des soins pour une amélioration des pratiques

### 2.1. Rôle du préleveur

La qualité du frottis était influencée par le préleveur. Ainsi, il apparaissait que le nombre de frottis ininterprétables était significativement plus élevé parmi ceux prélevés par les gynécologues-obstétriciens par rapport à ceux prélevés par les médecins généralistes. Le nombre de frottis réalisés par les sages-femmes restait marginal et ne permettait pas d'établir une comparaison avec les autres préleveurs. Cependant, le nombre de frottis réalisé par les sages-femmes était en augmentation dans le département isérois : 2,95% en 2015, contre 2,50% en 2014. (24)

La littérature est assez pauvre et contradictoire concernant ce sujet. Une étude, réalisée aux États-Unis, montrait une faible variabilité du taux d'ininterprétables en fonction des préleveurs : 0,13% pour les médecins de famille contre 0,25% pour les gynécologues-obstétriciens.(19) Toujours aux États-Unis, une étude de cohorte menée par l'équipe de Cole faisait état d'un taux d'ininterprétables 2,17 fois plus élevés chez les non-gynécologues par rapport aux gynécologues.(26)

Ces différents résultats sont de portée limitée. D'une part, à cause du type d'étude (cohorte rétrospective) et, d'autre part, du fait des préleveurs étudiés. En effet, aux États-Unis, des auxiliaires paramédicaux sont amenés à réaliser des frottis, situation qui n'existe pas en France. Ces préleveurs ont été inclus dans la catégorie des « non-gynécologues » concernant la dernière étude citée plus haut. Quant à la première étude, elle ne mentionne pas l'expérience des préleveurs. Ainsi, la catégorie gynécologue-obstétricien peut rapporter les résultats d'un interne comme d'un chef expérimenté.

Ce travail constitue donc une première approche de la question en France, et d'autres études ciblées sur le sujet pourraient être intéressantes. En effet, la patientèle varie d'un médecin à un autre et peut constituer un biais.



## 2.2. Cabinet d'anatomo-cytopathologie

La première constatation faite dans ce travail était la variabilité du taux d'ininterprétables en fonction des cabinets d'anatomo-cytopathologie. Ce taux variait de 0,05% à 1,40% selon les cabinets. Plusieurs pistes peuvent être envisagées pour expliquer cette variabilité.

La première piste concerne les caractéristiques socio-économiques du cabinet. Chaque cabinet a une patientèle différente. Ce travail rapporte les résultats de 5 cabinets libéraux, et de 2 laboratoires hospitaliers (dont un universitaire). Ainsi, si on se penche sur la variable âge, par exemple, la moyenne d'âge minimale est de 35,8 ans (cabinet 2) et la maximale de 47,1 ans (cabinet 5). Cette différence d'âge peut influencer, tout comme d'autres variables : niveau socio-économique, antécédents gynécologiques...

Deuxièmement, le travail de recueil et donc de lecture des comptes-rendus, m'a permis de constater que les cabinets n'utilisaient pas tous avec la même rigueur la classification de Bethesda. Cette dernière était bien employée dans chaque cabinet, mais la version utilisée pouvait varier d'un cabinet à un autre. Par ailleurs, les causes d'ininterprétabilité mentionnées dans les comptes-rendus n'étaient pas forcément des causes rapportées par la classification.

Pour rappel, la classification de Bethesda, dernièrement actualisée en 2014, définit comme suit, les frottis ininterprétables :

- un problème matériel usuel (pas d'étalement, lame brisée ou non étiquetée)
- couverture de moins de 10 % de la lame par des cellules malpighiennes ;
- toute situation où plus de 70 % des cellules épithéliales ne sont pas interprétables parce que masquées par du sang, une inflammation, des superpositions cellulaires, des contaminations ou des artefacts.

Quelques cabinets utilisaient encore la version antérieure de Bethesda, datant de 2001, et comportant une catégorie intermédiaire « frottis satisfaisant mais limité ». Or, cette catégorie a été supprimée pour limiter les confusions. Par ailleurs, l'absence de cellules endocervicales reste un sujet controversé. La présence de cellules endocervicales constitue un

critère de qualité du prélèvement. Cependant, l'absence de cellules endocervicales ne constitue pas, à elle seule, un critère de non-interprétabilité. Elle doit être mentionnée dans le compte-rendu. Le clinicien reste le seul juge de la nécessité ou non de répéter l'examen.(6)

Cette hétérogénéité des résultats se retrouvent également pour les frottis positifs ou normaux.(24) Une autre explication possible à ces résultats hétérogènes peut être une erreur d'encodage avec la codification ADICAP. Ainsi, des frottis peuvent être faussement classés par l'ODLC dans une catégorie suite à une codification erronée.

### 2.3. Milieu liquide utilisé

Ce travail de thèse montrait l'importance du milieu utilisé. Ainsi, les cabinets 3, 4 et 7 utilisaient le milieu liquide SurePath® et présentaient des taux de frottis ininterprétables très faibles. A l'inverse, les cabinets utilisant le milieu liquide ThinPrep® avaient un taux de frottis ininterprétables plus élevé que la moyenne générale.

Cette différence se retrouve également dans la littérature. Une méta-analyse réalisée en janvier 2012 montrait une supériorité de la méthode SurePath® concernant la réduction des frottis ininterprétables, comparé à ThinPrep® (RR 0,44, IC 95 : 0,25-0,77, p<0,004).(17)

D'autres études allaient également en ce sens. Une étude de cohorte rétrospective montrait notamment un taux d'ininterprétables à 0,3 % avec SurePath® contre 1,1% pour ThinPrep®, et 1% pour la méthode conventionnel (p=0,05).(18) Une autre étude réalisée en 2009 aux Etats-Unis faisait même mention d'un taux de frottis ininterprétables à 0,23% avec SurePath®, assez proche de nos résultats dans ce travail.(19)

L'une des clés, pour expliquer la différence de résultats entre ces deux milieux liquides, est de se pencher sur le processus de recueil. Lors du recueil avec SurePath®, l'extrémité de la brosse est désadaptable et doit être placée dans le flacon. Tandis qu'avec ThinPrep®, cette brosse est simplement trempée et secouée dans le milieu liquide, avant d'être jetée hors du flacon. On peut donc comprendre que SurePath® ait un meilleur rendement cellulaire car l'ensemble de l'échantillon est conservé dans le flacon.(27)

Pourtant, ce travail montrait également que le taux de frottis ininterprétables pouvait être faible, voire quasi-nul, en utilisant la méthode conventionnelle. En effet, le laboratoire 5 présente un taux d'ininterprétables à 0,25%. Une méta-analyse menée par l'équipe de Davey, publiée en 2006 dans la revue *The Lancet*, montrait une différence seulement à 0,17% (IC95% : -0,98%-0,37%) en faveur du frottis liquide. Cette différence permettait aux auteurs de conclure à l'absence de différence notable après analyse de plus d'un million de frottis. Cependant, cette méta-analyse retenait seulement 5 articles considérés comme « à haut niveau de preuves » et concluait à la nécessité de mener des études contrôlées randomisées à grande échelle sur le sujet.(11)

Dans les suites de cet article, plusieurs essais contrôlés ont été menés et ont montré une légère suprématie du milieu liquide comparé au milieu conventionnel en termes de réduction du nombre de frottis ininterprétables. En ce qui concerne les performances (sensibilité, spécificité) des 2 tests, aucune différence notable n'a été relevée.(12–16)

En approfondissant la question, il semblerait surtout que le frottis en couche mince offre un intérêt pour les cabinets d'anatomo-cytopathologie ayant un taux d'ininterprétables élevé avec la méthode conventionnelle. Ainsi, la méta-analyse menée par l'équipe de Arbyn explique, par exemple, qu'au Royaume-Uni, le taux d'ininterprétables variait de 9 à 10% selon les régions avant l'introduction du milieu liquide. Et qu'ainsi, l'introduction du milieu liquide a permis de constater une réelle diminution du nombre d'ininterprétables (taux autour de 1-2% actuellement).(28)

#### 2.4. Rôle de l'organisme gérant le dépistage organisé

Le dépistage organisé intègre des dispositifs d'évaluation ainsi que des démarches d'assurance-qualité à tous les niveaux : population, préleveur, cabinet d'anatomo-cytopathologie. Ces interventions se font par le biais des organismes chargés du dépistage comme l'ODLC. Il contribue donc à l'amélioration et à l'harmonisation des pratiques.

Par exemple, concernant une possible erreur d'encodage comme citée précédemment, les organismes de gestion travaillent en lien avec les cabinets afin d'assurer une meilleure prise en main de la codification ADICAP. Dans ce travail, 39 frottis (8,2%) sur 505

ont été écartés pour erreur d'encodage. La gestion par un organisme « central » apparaît donc importante pour l'amélioration des pratiques.

Ces différentes étapes peuvent donc constituer l'une des explications à la réduction du taux de frottis ininterprétables dans le programme de dépistage organisé.

### **3. Suivi des patientes**

Au moins 53,5% des frottis ininterprétables n'avaient pas eu de contrôle réalisé dans l'année suivant le premier frottis. Ce résultat doit être modéré par le fait que seuls les frottis de contrôle réalisés dans le même cabinet que le premier frottis ont été pris en compte. En effet, si le frottis de contrôle avait été réalisé dans un cabinet différent du premier, le résultat n'a pas pu être récupéré pour ce travail. Cependant, on peut émettre l'hypothèse que la plupart des frottis de contrôle sont réalisés par le même cabinet. Les patientes retournent généralement chez le même médecin pour réaliser leur frottis. Et ce dernier travaille souvent avec un seul cabinet d'anatomo-cytopathologie.

Sur les 204 frottis ayant bénéficié d'un contrôle, seuls 29% (60 frottis) avaient été réalisés dans les 3 mois suivants le premier frottis. Le collège national des gynécologues-obstétriciens français a établi le délai de contrôle entre 1 à 3 mois, un contrôle plus précoce pouvant aboutir à un prélèvement pauci-cellulaire d'après eux.(29) La HAS mentionne, dans ces recommandations datant de 2013, que le frottis doit être recontrôlé dans les 3 mois.(6)

11 frottis ont été contrôlés dans un délai inférieur à 1 mois, mais un seul était qualifié d'atrophique. Le nombre de frottis réalisés précocement est beaucoup trop faible pour pouvoir conclure sur la pertinence du délai d'un mois avant un nouveau frottis.

Concernant le délai de contrôle en fonction du préleveur, 24% des frottis réalisés par les gynécologues-obstétriciens respectaient le délai préconisé, contre 38% pour les médecins généralistes. La plupart des frottis de contrôle fait par les gynécologues-obstétriciens étaient

prélevés dans un délai de 7-12 mois inclus (35%). Cela peut s'expliquer, par l'hypothèse suivante : les patientes consultent annuellement leur gynécologue-obstétricien alors qu'elles se rendent plus facilement chez le médecin généraliste. Une autre explication possible est celle de la difficulté rencontrée à mobiliser de nouveau les patientes pour leur frottis de contrôle. Certains frottis sont réalisés lorsque les patientes se rendent chez leur médecin pour une toute autre demande, comme par exemple, un début de grossesse. La consultation n'est pas dédiée à la réalisation du frottis mais permet de faire le point sur la situation et de le réaliser si cela est nécessaire. Ces femmes peuvent être plus difficile à reconvoquer.

La grande majorité (87,2%) de ces frottis de contrôle était normaux, en incluant les frottis atrophiques. 7,4% étaient qualifiés d'anormaux en incluant la catégorie ASC-US. Il n'existe pas de données nationales permettant d'établir une comparaison. Cependant, des études ont été menées en Ile-de-France, dans le Bas et le Haut-Rhin ainsi que dans le Doubs. Elles montraient un taux de frottis anormaux oscillant entre 3% (Ile-de-France) et 4,8% (Bas-Rhin).(30) Le rapport de l'ODLC datant de 2016, concernant les frottis de 2015, rapportait un taux de frottis positifs à 5,75%.(24) Le taux de frottis contrôlés anormaux était donc plus élevé dans notre travail.

Le délai moyen de ces frottis de contrôle anormaux était à 10,3 mois. Le risque de retard diagnostique est donc non-négligeable. L'explication peut être en lien avec le préleveur (retard de convocation de la patiente) ou avec la patiente (risque perdue de vue). A noter qu'en cas de frottis ininterprétable réalisé dans le cadre d'une invitation au dépistage par l'ODLC, l'organisme envoie un courrier au médecin et une nouvelle invitation à la patiente. Cela permet de limiter le risque d'oubli et de perdue de vue.

## 4. Limites de l'étude

Cette étude est une étude de cohorte rétrospective. Idéalement, afin de pouvoir comparer en limitant les biais, une étude cas-témoin aurait été plus adaptée. Cependant, lors du début du travail, les facteurs en lien avec l'ininterprétabilité étaient mal identifiés ou sujet à caution. La réalisation d'une étude cas-témoin nécessitait l'identification préalable de ces facteurs. Par ailleurs, il s'agissait d'un travail de grande ampleur nécessitant la mobilisation notamment de biostatisticiens.

De plus, le principal problème des études rétrospectives est la perte d'information. Dans ce cas, l'absence de la fiche d'information devant être systématiquement remplie et jointe au frottis a pu fausser les résultats. Une étude prospective avec, en préambule, un rappel de la nécessité de remplir la fiche, aurait pu limiter ce biais. L'idéal serait que chaque frottis soit accompagné de la fiche de renseignements de l'ODLC. Chaque étude est limitée par l'implication des préleveurs. Par ailleurs, la patiente peut omettre de signaler ces antécédents pour diverses raisons : oubli, barrière de la langue, ...

Enfin, il est important de noter que certains résultats de femmes sont exclus de cette analyse. Les motifs d'exclusion (temporaires ou définitifs) étaient décrits dans la partie matériels et méthode. Pour l'année 2015, le nombre de frottis exclus était de 5933 dont 97 femmes ayant refusé la transmission de leur résultat à l'ODLC.

## 5. Forces de l'étude

### 5.1. Première approche en France

Ma recherche sur les différentes bases de données n'a retrouvé aucune étude menée en France sur les frottis ininterprétables. Au niveau international, j'ai pu recenser une trentaine d'articles pertinents sur le sujet. Ce travail constitue donc une première approche sur l'ininterprétabilité des frottis en France. Il peut servir de base pour un travail ultérieur, de type cas-témoin, ciblant des facteurs en particulier. Sa force réside également dans son caractère multicentrique avec la participation de 7 cabinets sur un total de 8 cabinets

travaillant régulièrement avec l'ODLC et ayant eu des frottis qualifiés d'ininterprétables en 2015.

## 5.2. Contribution à l'amélioration des pratiques

La réduction de l'ininterprétabilité est en lien avec l'amélioration des pratiques. En effet, ce travail confirme une réduction des frottis ininterprétables avec la mise en place du dépistage organisé. Les organismes du dépistage organisé, comme l'ODLC, travaillent activement à l'harmonisation et à l'amélioration des pratiques en rencontrant les divers protagonistes. Ce travail de terrain constitue probablement une partie de l'explication à ces bons résultats. L'identification de facteurs supplémentaires, comme l'utilisation d'un milieu liquide en particulier, permet, elle aussi, une amélioration des résultats. L'idéal serait d'atteindre une absence complète de frottis ininterprétables.

## 6. Ouvertures

L'amélioration des pratiques pourrait être abordée sous un autre angle. Au lieu d'analyser les frottis ininterprétables, il serait intéressant d'étudier les frottis interprétables dépourvus de cellules endocervicales. Il existe un code ADICAP spécifique à ces frottis. Une étude prospective, dans un ou plusieurs laboratoires, comparant différentes variables serait un complément à mon travail. Comme défini par la HAS, la présence de cellules endocervicales est un critère de qualité du prélèvement. Une analyse de la pratique entre médecin généraliste, gynécologue-obstétricien et sage-femme semble pertinente.

De plus, la place de chaque préleveur dans le dépistage organisé est une question intéressante à étudier. Les femmes concernées par le dépistage organisé reçoivent une lettre les informant de la possibilité de réaliser leur dépistage auprès de leur médecin traitant, de leur gynécologue-obstétricien ou de leur sage-femme. La place de chacun peut être modifiée, la question étant de savoir si le médecin généraliste aurait une place plus importante dans le dépistage organisé.

Même si le frottis en phase liquide n'a pas démontré de performances supérieures au frottis conventionnel, ce travail montre que son utilisation est de plus en plus étendue. Au vu des résultats présentés, il pourrait être intéressant de mener une étude prospective comparant les deux milieux liquides les plus utilisés actuellement : ThinPrep® et SurePath®. Comme décrit plus haut, une méta-analyse réalisée en 2012 a montré une légère supériorité du milieu SurePath® en termes de réduction des frottis ininterprétables.(17)

Afin d'argumenter ce résultat auprès des cabinets d'anatomo-pathologie, il pourrait être intéressant d'établir une comparaison, sur un mode prospectif, dans le cadre du dépistage organisé. Si la différence entre les deux milieux est statistiquement significative, l'utilisation préférentielle d'un milieu liquide pourrait être recommandée. Par ailleurs, cela pourrait provoquer un élan de recherche des sociétés produisant les milieux liquides pour améliorer leur performance actuelle.



## **CONCLUSION**

De part son évolution lente, le cancer du col de l'utérus est un candidat idéal au dépistage. Pourtant, le taux de couverture en France était estimé à 58,5% entre 2007 et 2009. Le pronostic reste sombre avec une survie moyenne de 66% à 5 ans, et un âge moyen au diagnostic de 51 ans. Le dépistage individuel montre des limites. Les hautes instances publiques, comme la HAS, visent un taux de couverture de la population cible autour de 80% avec la généralisation du dépistage organisé.

La mise en place du dépistage organisé doit s'accompagner d'une amélioration des pratiques pour une efficacité optimale. Quant à la réalisation du frottis, la technique doit être la plus performante possible. En France, la littérature estime entre 1 et 2% le taux de frottis ininterprétables, soit environ 55 à 110 000 frottis ininterprétables annuels. En dehors du coût économique et du gaspillage des ressources, le frottis ininterprétable nécessite de reconvoquer la patiente.

L'objectif principal de cette étude était l'identification de facteurs modifiables afin de diminuer le taux de frottis ininterprétables. L'objectif secondaire de cette thèse était d'étudier si le suivi de ces frottis était conforme aux recommandations.

Nous avons réalisé une étude rétrospective, quantitative, multicentrique, descriptive avec une partie comparative. Cette étude s'est faite en collaboration avec l'ODLC, organisme qui gère le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans le département de l'Isère. Ce dernier m'a fourni la liste anonymisée de la population de frottis ininterprétables réalisés du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2015 dans le département de l'Isère. Le recueil de données a été fait par analyse directe de différentes variables rapportées dans les comptes-rendus de frottis, au sein des cabinets d'anatomo-pathologie. Concernant l'analyse de certaines variables, cette population a été comparée à un échantillon de référence représentatif de la population générale des frottis isérois réalisés en 2015. Cet échantillon de frottis est réalisé chaque année par l'ODLC. L'organisme sélectionne les individus par tirage aléatoire avec un intervalle de confiance de 95%, soit pour l'année 2015 au moins 323 frottis. En pratique, l'ODLC a établi un

échantillon de 880 frottis (dont 5 ininterprétables). Ces derniers ont été retirés de l'analyse afin d'établir une comparaison entre frottis qualifié d'interprétable et frottis ininterprétable.

Au total, 7 cabinets sur 8 ayant eu des frottis ininterprétables en 2015, situés en Isère ou limitrophes de l'Isère, ont accepté de collaborer. Cela représentait 439 frottis ininterprétables soit presque 95% du nombre total de ces frottis. Le taux moyen de frottis ininterprétables était de 0,62% mais variait de 0,05 à 1,40% selon les cabinets. L'âge moyen était significativement plus élevé (45,9 ans vs 44,3 ans,  $p < 0,001$ ) dans la population d'ininterprétable par rapport à l'échantillon de référence.

Aucune différence entre le milieu liquide et le milieu conventionnel n'a pu être montrée du fait d'un nombre trop faible de frottis réalisés en milieu conventionnel. Le milieu liquide SurePath® présentait de meilleurs résultats en terme d'ininterprétabilité comparé à ThinPrep® (0,33% vs 0,87%,  $p < 0,001$ ). Le taux de frottis ininterprétables était significativement plus élevé lorsque le préleveur était médecin généraliste par rapport à gynécologue (46,57% vs 27,38%,  $p < 0,001$ ). La cause majeure d'ininterprétabilité était une cellularité exocervicale insuffisante (75,4%).

Moins d'un frottis sur deux (46,5%) a bénéficié d'un contrôle dans l'année qui a suivi, et 28% des frottis seulement dans le délai préconisé par la HAS (38% réalisés par un médecin généraliste et 24% pour les gynécologues-obstétriciens,  $p = 0,04$ ). Parmi les frottis contrôlés, 15 (7,4%) étaient anormaux, avec un délai de contrôle moyen de 10,3 mois.

Concernant l'amélioration des pratiques, le rôle du cabinet d'anatomo-pathologie semble fondamental, les taux de frottis ininterprétables variant de 0,05 à 1,40% selon le cabinet. Cette hétérogénéité de taux se retrouve également dans les taux de frottis positifs ou normaux. Un organisme comme l'ODLC a un rôle primordial dans l'amélioration de la qualité en rencontrant les divers protagonistes et en contribuant à leur formation. Il conviendrait aussi d'améliorer le suivi et le contrôle des frottis ininterprétables.

Un travail similaire mené sur les frottis interprétables mais dépourvus de cellules endocervicales serait intéressant. La présence de cellules endocervicales constitue aussi un

critère de qualité du frottis. Leur analyse permettrait d'aborder l'amélioration des pratiques sous un autre angle. Un codage ADICAP spécifique est prévu pour ces frottis permettant leur identification.

Il serait également intéressant d'évaluer la place des différents professionnels de santé dans le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, notamment celle des médecins généralistes et des sages-femmes.

Bien que ce travail soit limité par le schéma de l'étude, son point fort demeure l'analyse de la quasi-totalité des frottis ininterprétables d'un département sur l'année 2015. Il suggère que les organismes de gestion comme l'ODLC auront une place primordiale pour l'amélioration des pratiques et de la qualité du dépistage.


## BIBLIOGRAPHIE

1. International Agency for Research on Cancer. Fact Sheets by Cancer [Internet]. Globocan 2012 : Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2015. Disponible sur: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
2. InVS. INVS | Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus – Etat des connaissances – Actualisation 2008 [Internet]. Disponible sur : [http://www.invs.sante.fr/publications/2008/cancer\\_col\\_uterus\\_2008/](http://www.invs.sante.fr/publications/2008/cancer_col_uterus_2008/)
3. InVS. Cancer du col de l'utérus / Données par localisation / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. Santé Publique France. 2017. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-col-de-l-uterus>
4. Institut national du cancer. Quelques chiffres - Cancer du col de l'utérus [Internet]. 2016. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Quelques-chiffres>
5. Duport N, Beltzer N. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus Evaluation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans les quatre départements pérennes et les neuf départements expérimentaux. Expérimentation 2010-2014. Santé publique France ; 2016.
6. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus - Référentiel de pratiques [Internet]. 2013. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus)
7. DREES. L'état de santé de la population en France : suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique [Internet]. 2011. Disponible sur : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat\\_sante-population\\_2011.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat_sante-population_2011.pdf)
8. Haute Autorité de Santé. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France [Internet]. 2010. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france)
9. Argumentaire HAS Dépistage CCU version finale 17-10-10 - argumentaire\_recommandations\_depistage\_cancer\_du\_col\_de\_luterus.pdf [Internet]. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/argumentaire\\_recommandations\\_depistage\\_cancer\\_du\\_col\\_de\\_luterus.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/argumentaire_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf)

10. Institut national du cancer. Plan cancer 2014-2019 [Internet]. 2014. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-cancer-2014-2019>
11. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology : a systematic review. *Lancet Lond Engl.* 14 janv 2006;367(9505):122-32.
12. Angstetra D, Tait T, Tan J, Symonds I. Should liquid-based cytology be performed prior to colposcopy ? A comparison of the accuracy, unsatisfactory rates and cost in a tertiary referral setting. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* déc 2009;49(6):681-4.
13. Siebers AG, Klinkhamer PJJM, Vedder JEM, Arbyn M, Bulten J. Causes and relevance of unsatisfactory and satisfactory but limited smears of liquid-based compared with conventional cervical cytology. *Arch Pathol Lab Med.* janv 2012;136(1):76-83.
14. 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.* 7 juill 2007;335(7609):28.
15. Beerman H, van Dorst EBL, Kuenen-Boumeester V, Hogendoorn PCW. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol.* Mars 2009;112(3):572-6.
16. Sykes PH, Harker DY, Miller A, Whitehead M, Neal H, Wells JE, et al. A randomised comparison of SurePath liquid-based cytology and conventional smear cytology in a colposcopy clinic setting. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* oct 2008;115(11):1375-81.
17. Fontaine D, Narine N, Naugler C. Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms : a review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2012;2(2):e000847.
18. Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, Clayton AC, Souers R, Fatheree LA, et al. Practices of participants in the college of american pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med.* Mars 2010;134(3):331-5.
19. Alsharif M, McKeon DM, Gulbahce HE, Savik K, Pambuccian SE. Unsatisfactory SurePath liquid-based Papanicolaou tests : causes and significance. *Cancer.* 25 févr 2009;117(1):15-26.
20. Selvaggi SM. Factors contributing to high ThinPrep® Pap test unsatisfactory rates in an academic medical center laboratory. *Diagn Cytopathol.* Mai 2014;42(5):380-3.
21. Lu C-H, Chang C-C, Ho ES-C, Chen S-J, Lin S-J, Fu T-F, et al. Should adequacy criteria in cervicovaginal cytology be modified after radiotherapy, chemotherapy, or hysterectomy ? *Cancer Cytopathol.* 25 déc 2010;118(6):474-81.

22. Castle PE, Bulten J, Confortini M, Klinkhamer P, Pellegrini A, Siebers AG, et al. Age-specific patterns of unsatisfactory results for conventional Pap smears and liquid-based cytology: data from two randomised clinical trials. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* Août 2010;117(9):1067-73.
23. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *Acta Cytol.* 2015;121-32.
24. Garnier A, Ollicard C, Chevallier J. Rapport de l'ODLC : analyse de l'activité de 2015. Office De Lutte contre le Cancer ; 2016.
25. Zhao L, Wentzensen N, Zhang RR, Dunn ST, Gold MA, Wang SS, et al. Factors associated with reduced accuracy in Papanicolaou tests for patients with invasive cervical cancer. *Cancer Cytopathol.* Septembre 2014;122(9):694-701.
26. Cole ME, Milam MR, Scott TA, Jones HW. Inadequate screening in patients evaluated by nongynecologists for cervical cancer : a case control analysis. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2008;198(5):e48-50.
27. Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG, Naber SK, Matthijsse SM, van Ballegooijen M, et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control CCC.* janv 2016;27(1):15-25.
28. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* janv 2008;111(1):167-77.
29. Gondry J, Sevestre H, Denoual I, Boulanger J-C. Conduite à tenir devant un frottis anormal. In: *Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique.* Collège National des Gynécologues-Obstétriciens de France; 1998.
30. Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus : état des connaissances. *InVS;* 2007.

Annexe 1 : fiche de renseignements de l'ODLC



**OFFICE DE LUTTE CONTRE LE CANCER**  
19, chemin de la Claye - CS 70139  
38244 MESTRAN Cedex - Tel 04 76 41 29 37  
www.odlc.org

**Dépistage du cancer du COL DE L'UTÉRUS : de 25 à 65 ans**

Etiquette à utiliser par le pathologiste

17 1602 010 / 290001

Identification du prescripteur

Medecin gynécologue, généraliste, sage-femme

Identification du médecin traitant

Identification de la patiente

Identification de la patiente

**Fiche Frottis**

**A remplir par la patiente**  
si le frottis de dépistage n'est pas à réaliser (1)

J'ai déjà pratiqué un frottis du col de l'utérus le :  /  /  (jour / mois / année)

Je ne fais pas de frottis pour les raisons suivantes :

J'ai été opérée (hystérectomie totale)

Autres raisons \_\_\_\_\_

**A remplir par le praticien**  
lors de la consultation

Je ne réalise pas de frottis cervical (1) de dépistage pour les motifs suivants :

Exclusion temporaire

frottis rébarb  /  /  (jour / mois / année)

autres \_\_\_\_\_

Exclusion définitive

antécédent personnel de cancer du col utérin

hystérectomie totale (ablation du col)

prélèvement impossible ou injustifié

autres \_\_\_\_\_

Ligne directe pour toute information  
**04 76 41 43 36**

**(1) Envoyer cette fiche à l'ODLC**

**(2) Envoyer cette fiche au pathologiste avec le prélèvement, ou remettez-la à la patiente avec sa prescription**

Je réalise (ou je prescris) un frottis cervical de dépistage ce jour (2)

Date de prélèvement \_\_\_\_\_  urgent  normal

Date du dernier frottis \_\_\_\_\_ Années de naissance \_\_\_\_\_

Statut hormonal - contraception \_\_\_\_\_ Examen clinique \_\_\_\_\_

Dernières règles le \_\_\_\_\_  col normal  col lésé

grossesse  post partum  zone rouge péri-urétrale

contraception orale  DIU  col inflammatoire

ménopause  THM  col hémorragique

hystérectomie sub-totale  col leucoplasique

autre \_\_\_\_\_  autre \_\_\_\_\_

Antécédents pathologie du col utérin

non connus  aucun

aucun antécédent  leucorrhées

ASC-US \_\_\_\_\_  microscopies

ASC-H \_\_\_\_\_  métrorragies

AGC (AGUS) \_\_\_\_\_  métrorragies

condyrome \_\_\_\_\_ autre \_\_\_\_\_

lésion de bas grade \_\_\_\_\_

lésion de haut grade \_\_\_\_\_

Indication du frottis

frottis de dépistage systématique

autre \_\_\_\_\_

Traitement éventuel

laser  conisation  conisation  conisation

Date de fin de traitement \_\_\_\_\_

Autres antécédents \_\_\_\_\_

Mode(s) de prélèvement

spatule d'Ayre

cytopon

cervex brush

Dans le cadre du programme, les résultats du frottis seront transmis aux praticiens mentionnés ci-dessus et à l'ODLC

63

DURAND  
(CC BY-NC-ND 2.0)

***Annexe 2 : Copie du contrat de confidentialité***

**CONTRAT DE CONFIDENTIALITE**

A ... le ...,

Je, soussignée Céline DURAND, née le 01/02/1989, s'engage à respecter le secret professionnel dans le recueil et la gestion des données recueillies dans le cabinet d'anatomocytologie de ....., situé (adresse), dans le cadre de sa thèse.

Ces données seront uniquement utilisées dans le cadre de cette étude.

Céline DURAND

(signature)



Nom, prénom du candidat : *Durand Céline*

## CONCLUSIONS

De part son évolution lente, le cancer du col de l'utérus est un candidat idéal au dépistage. Pourtant, le taux de couverture en France était estimé à 58.5% entre 2007 et 2009. Le pronostic reste sombre avec une survie moyenne de 66% à 5 ans, et un âge moyen au diagnostic de 54 ans. Le dépistage individuel montre des limites. Les hautes instances publiques, comme la HAS, visent un taux de couverture de la population cible autour de 80% avec la généralisation du dépistage organisé.

La mise en place du dépistage organisé doit s'accompagner d'une amélioration des pratiques pour une efficacité optimale. Quant à la réalisation du frottis, la technique doit être la plus performante possible. En France, la littérature estime entre 1 et 2% le taux de frottis ininterprétables, soit environ 55 à 110 000 frottis ininterprétables annuels. En dehors du coût économique et du gaspillage des ressources, le frottis ininterprétable nécessite de reconvoquer la patiente.

L'objectif principal était l'identification de facteurs modifiables afin de diminuer le taux de frottis ininterprétables. L'objectif secondaire de cette thèse était d'étudier si le suivi de ces frottis était conforme aux recommandations.

Il était intéressant d'identifier des facteurs modifiables liés à l'ininterprétabilité. Nous avons réalisé une étude rétrospective, quantitative, multicentrique, descriptive avec une partie comparative. Cette étude s'est faite en collaboration avec l'ODLC, organisme qui gère le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans le département de l'Isère. Ce dernier m'a fourni la liste anonymisée de la population de frottis ininterprétables réalisés du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2015 dans le département de l'Isère. Le recueil de données a été fait par analyse directe de différentes variables rapportées dans les comptes-rendus de frottis, au sein des laboratoires d'anatomopathologie. Concernant l'analyse de certaines variables, cette population a été comparée à un échantillon de référence représentatif de la population générale des frottis isérois réalisés en 2015. Cet échantillon de frottis est réalisé chaque année par l'ODLC. L'organisme sélectionne les individus par tirage aléatoire avec un intervalle de confiance de 95%, soit pour l'année 2015 au moins 323 frottis. En pratique, l'ODLC a établi un échantillon de 880 frottis (dont 5 ininterprétables). Ces derniers ont été retirés de l'analyse afin d'établir une comparaison entre frottis qualifié d'interprétable et frottis ininterprétable.

Au total, 7 laboratoires sur 8 ayant eu des frottis ininterprétables en 2015, situés en Isère ou limitrophes de l'Isère, ont accepté de collaborer. Cela représentait 439 frottis ininterprétables, soit presque 95% du nombre total de ces frottis. Le taux moyen de frottis ininterprétables était de 0,62% mais variait de 0,05 à 1,40% selon les laboratoires. L'âge moyen était significativement plus élevé (45,9 ans vs 44,3 ans,  $p < 0.001$ ) dans la population d'ininterprétable par rapport à l'échantillon de référence.

Aucune différence entre le milieu liquide et le milieu conventionnel n'a pu être montrée du fait d'un nombre trop faible de frottis réalisés en milieu conventionnel. Le milieu liquide SurePath® présentait de meilleurs résultats en terme d'ininterprétabilité comparé à ThinPrep® (0.33% vs 0.87%,  $p < 0.001$ ). Le taux de frottis ininterprétables était significativement plus élevé lorsque le préleveur était gynécologue par rapport à médecin généraliste (55.6% vs 38.7%,  $p < 0.001$ ). La cause majeure d'ininterprétabilité était une cellularité exocervicale insuffisante (75.4%).

Moins d'un frottis sur deux (46.5%) a bénéficié d'un contrôle dans l'année qui a suivi, et 28% des frottis seulement dans le délai préconisé par la HAS (38% réalisés par un médecin généraliste et 24% pour les gynécologues-obstétriciens,  $p = 0,04$ ). Parmi les frottis contrôlés, 15 (7,4%) étaient anormaux, avec un délai de contrôle moyen de 10,3 mois.

Concernant l'amélioration des pratiques, le rôle du laboratoire d'anatomo-pathologie semble fondamental, les taux de frottis ininterprétables variant de 0.05 à 1.40% selon le laboratoire. Cette hétérogénéité de taux se retrouve également dans les taux de frottis positifs ou normaux. Un organisme comme l'ODLC a un rôle primordial dans l'amélioration de la qualité en rencontrant les divers protagonistes et en contribuant à leur formation. Il conviendrait aussi d'améliorer le suivi et le contrôle des frottis ininterprétables.

Un travail similaire mené sur les frottis interprétables mais dépourvus de cellules endocervicales serait intéressant. La présence de cellules endocervicales constitue aussi un critère de qualité du frottis. Leur analyse permettrait d'aborder l'amélioration des pratiques sous un autre angle. Un codage ADICAP spécifique est prévu pour ces frottis permettant leur identification.

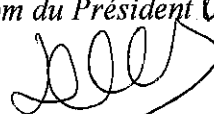
Il serait également intéressant d'évaluer la place des différents professionnels de santé dans le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, notamment celle des médecins généralistes et des sages-femmes.

Bien que ce travail soit limité par le schéma de l'étude, son point fort demeure l'analyse de la quasi-totalité des frottis ininterprétables d'un département sur l'année 2015. Il suggère que les organismes de gestion comme l'ODLC auront une place primordiale pour l'amélioration des pratiques et de la qualité du dépistage.

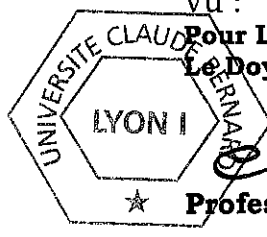
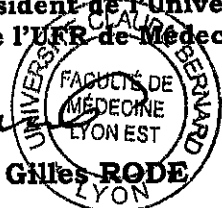
**Le Président de la thèse,**

Nom et Prénom du Président *Jean-Marie LÉTRICHER*

Signature



Vu :

**Pour Le Président de l'Université**  
**Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est**  
  
*Gilles Rode*  
**Professeur Gilles RODE**

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 11 JUL. 2017

**Durand Céline**

**ANALYSE DE 478 FROTTIS CERVICO-UTERINS ININTERPRETABLES REALISES EN 2015 DANS LE DEPARTEMENT DE L'ISERE**

---

**RESUME**

**Introduction** : Les frottis ininterprétables représentent 1 à 2% des frottis réalisés en France. Il est admis que le dépistage organisé permet de réduire ce taux sans cause identifiée réelle. L'objectif principal de cette thèse était d'identifier des facteurs modifiables liés à l'ininterprétabilité. L'objectif secondaire était d'évaluer le suivi de ces frottis.

**Méthode** : il s'agissait d'une étude rétrospective quantitative menée sur la population de frottis ininterprétables réalisés du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2015 dans le département de l'Isère et collectés dans la base de données de l'ODLC (Office De Lutte contre le Cancer), organisme chargé du dépistage organisé dans ce département. Le recueil de données a été fait par analyse directe de différentes variables rapportées dans les comptes-rendus, au sein des cabinets d'anatomo-pathologie. Cette population de frottis ininterprétables a été comparée à un échantillon de référence représentatif de la population générale des frottis isérois réalisés en 2015. **Résultats** : Au total, 7 cabinets ont collaboré, représentant 439 frottis ininterprétables sur une population totale de 64 451 frottis. Le taux moyen d'ininterprétables par laboratoire était de 0,62% mais variait de 0,05 à 1,40 % . L'âge moyen des patients était significativement plus élevé (45,9 ans vs 44,3 ans,  $p < 0,001$ ) dans la population d'ininterprétables par rapport à l'échantillon de référence. Les facteurs suivants étaient associés à un nombre plus élevé de frottis ininterprétables : milieu liquide ThinPrep comparé à SurePath (0,87% vs 0,33%,  $p < 0,001$ ), gynécologue par rapport à médecin généraliste (55,6% vs 38,7%,  $p < 0,001$ ). 46,5% des frottis ont bénéficié d'un contrôle. Seul 28% des frottis ont été contrôlés dans le délai préconisé par la HAS.

**Conclusion** : La réalisation du frottis par le médecin généraliste, ainsi que l'utilisation du milieu liquide SurePath sont associés à un nombre plus faible de frottis ininterprétables.

---

**MOTS CLES** : frottis cervico-utérins, ininterprétable, dépistage organisé, cancer du col de l'utérus, amélioration des pratiques.

---

**JURY**

Président : Monsieur le Professeur Laurent Letrilliart

Membres : Madame le Professeur Marie Flori

Monsieur le Professeur Cyril Huissoud

Madame le Docteur Anne Garnier

---

**DATE DE SOUTENANCE : le 26 septembre 2017**

**ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR**

**21 avenue Félix Rozier 26400 Crest**

**VOTRE EMAIL** : celine.durand89@gmail.com