

RÔLE DE LA CYTOLOGIE URINAIRE DANS LE DÉPISTAGE DES LÉSIONS UROTHÉLIALES

DUCHÊNE L (1), DAVENNE E (1), LIFRANGE F (1), DETREMBLEUR N (1), DELPORTE G (1),
WALTREGNY D (2), DELVENNE PH (1)

RÉSUMÉ : La cytologie urinaire est une technique utilisée depuis longtemps dans la détection des lésions urothéliales tumorales de haut grade. Depuis 2016, la classification «The Paris System» a révolutionné ce domaine en introduisant une terminologie standardisée largement adoptée par les cytopathologistes et les urologues. Dans cet article, nous expliquons cette classification et discutons de son impact sur la prise en charge clinique des lésions urothéliales, ainsi que son rôle dans la prévention secondaire de ces lésions.

MOTS-CLÉS : *Cytologie urinaire - The Paris System - Lésions urothéliales*

URINARY CYTOLOGY FOR THE DETECTION OF UROTHELIAL LESIONS

SUMMARY : Urine cytology is a long-used technique for the detection of high grade neoplastic urothelial lesions. Since 2016, «The Paris System» classification has revolutionized this field by introducing a standardized terminology widely adopted by cytopathologists and urologists. In this article, we explain this classification and discuss its impact on the clinical management of patients with urothelial lesions, as well as its role in the secondary prevention of these lesions.

KEYWORDS : *Urinary cytology - The Paris System - Urothelial lesions*

INTRODUCTION

La cytologie urinaire est une technique consistant à rechercher la présence de cellules néoplasiques en analysant microscopiquement les caractéristiques morphologiques de cellules urothéliales, récoltées à partir d'une urine miccionnelle ou instrumentée.

L'idée est loin d'être neuve, la technique ayant été mise au point notamment par le Dr G. Papanicolaou en 1945. Cependant, l'absence de standardisation dans son interprétation a longtemps limité son usage clinique. Il a été observé une grande variabilité entre pathologistes, et la notion d'urine «atypique» a pris des significations différentes en fonction des institutions. Tout ceci a pu engendrer une faible lisibilité/utilité pour le clinicien dans sa pratique.

En 2013, lors du 18^{ème} congrès de l'«International Academy of Cytology», un groupe de cytopathologistes et urologues se sont associés pour discuter de ces problèmes. Trois ans plus tard, une classification a vu le jour, «The Paris System» (TPS) (1). Celle-ci a tout d'abord réaffirmé le rôle premier de la cytologie urinaire, qui est celui de la détection des néoplasies urinaires de haut grade. Son but principal était de standardiser l'approche de la cytologie urinaire et de diminuer le taux d'urines dites «atypiques». Cette classification a remporté un franc succès et a été largement adop-

tée. Une seconde version a été publiée en 2022, tenant compte des nombreux articles écrits à son sujet (2).

LÉSIONS UROTHÉLIALES DE BAS GRADE

La détection des lésions urothéliales de haut grade est donc le rôle premier de la cytologie urinaire. La raison principale est qu'elle est peu efficace pour détecter les lésions de bas grade (3). En effet, ces lésions présentent généralement un niveau minimal d'atypies cellulaires, ce qui rend difficile leur différenciation des cellules urothéliales normales ou dégénérées. La seule image permettant son diagnostic est celle d'un fragment urothélial associé à un axe fibro-vasculaire, mais ces fragments sont plus souvent retrouvés dans des urines instrumentées (où la possibilité de détachement mécanique de l'urothélium par fragments est plus élevée). Il a donc été décidé dans le TPS 2022 de retirer la catégorie LGUN («Low-Grade Urothelial Neoplasia») et de l'incorporer dans la catégorie NHGUC («Negative for High Grade Urothelial Carcinoma»).

D'autres raisons appuient la disparition de cette catégorie de la classification. Premièrement, la différence d'impact clinique entre les lésions de bas et haut grades, puisque les premières possèdent un potentiel de récurrence locale, mais beaucoup plus rarement un potentiel invasif et métastatique. Ensuite, les LGUN présentent souvent un aspect papillaire rendant leur diagnostic et leur suivi urologique plus simples, au contraire des lésions de haut grade telles que les carcinomes *in situ* (CIS) (3, 4).

(1) Service d'Anatomie et Cytologie pathologique, CHU Liège, Belgique.

(2) Service d'Urologie, CHU Liège, Belgique.

La cytologie urinaire ne peut donc pas répondre à la question «y a-t-il une lésion cliniquement significative ?» mais bien à la question «cette lésion est-elle potentiellement maligne ?».

THE PARIS SYSTEM 2.0

La classification actuelle contient cinq catégories (2) : négatif pour un carcinome urothélial de haut grade («Negative for High Grade Urothelial Carcinoma», NHGUC), cellules urothéliales atypiques («Atypical Urothelial Cells», AUC), suspect pour un carcinome urothélial de haut grade («Suspicious for High Grade Urothelial Carcinoma», SHGUC), carcinome urothélial de haut grade («High Grade Urothelial Carcinoma», HGUC) et, enfin, non contributif (Figure 1). Il existe aussi une catégorie supplémentaire pour les lésions tumorales non urothéliales et les lésions diverses. Un algorithme diagnostique permet de classer chaque cytologie en fonction de critères cytologiques (rapport nucléo-

cytoplasmique, densité et aspect de la chromatine, contours nucléaires) et numériques, tout en intégrant le contexte clinique (Figure 2).

Bien que la réalité des cytologies urinaires soit parfois plus nuancée et que certains cas puissent se trouver à la limite de ces critères, ceux-ci n'ont presque pas changé depuis la première version du TPS, prouvant leur robustesse et leur pertinence dans la détection des lésions de haut grade 2.

Chacune de ces catégories est associée à un risque de malignité de haut grade («Risk Of High-grade Malignancy», ROHM). Celui-ci exprime la probabilité de l'existence d'une lésion histologique de haut grade chez le patient en fonction de la catégorie diagnostique attribuée à sa cytologie (Tableau 1). Le TPS 1.0 utilisait comme valeur statistique le plus traditionnel risque de malignité («Risk Of Malignancy», ROM), dans lequel étaient également incluses les lésions de bas grade. Il a néanmoins été décidé qu'au vu de la focalisation de la cytologie urinaire sur la détection des lésions de haut grade, il était plus logique et cohérent de calculer le ROHM 4.

Figure 1. Exemples représentatifs de préparations cellulaires cytologiques pour différentes catégories du TPS. A et B : NHGUC : «Negative for High Grade Urothelial Carcinoma» (urine normale (A) et réactionnelle (B)). C : AUC : «Atypical Urothelial Cells» (cellules urothéliales atypiques). D : HGUC : «High Grade Urothelial Carcinoma» (carcinome urothélial de haut grade)

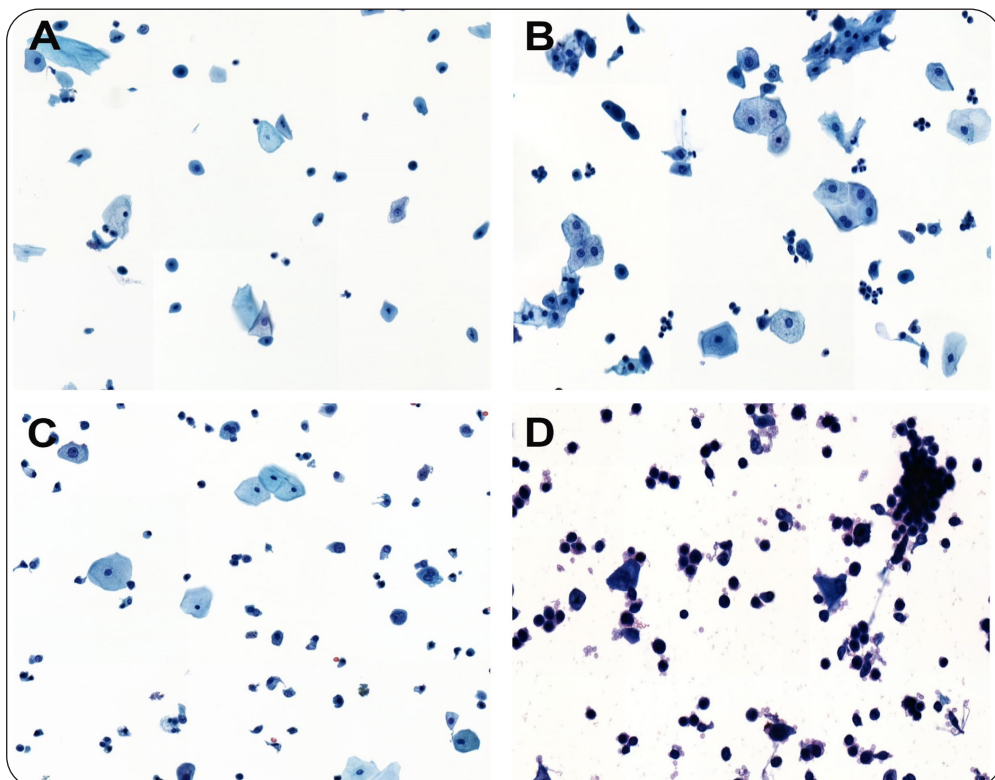


Figure 2. Algorithme diagnostique d'une cytologie urinaire

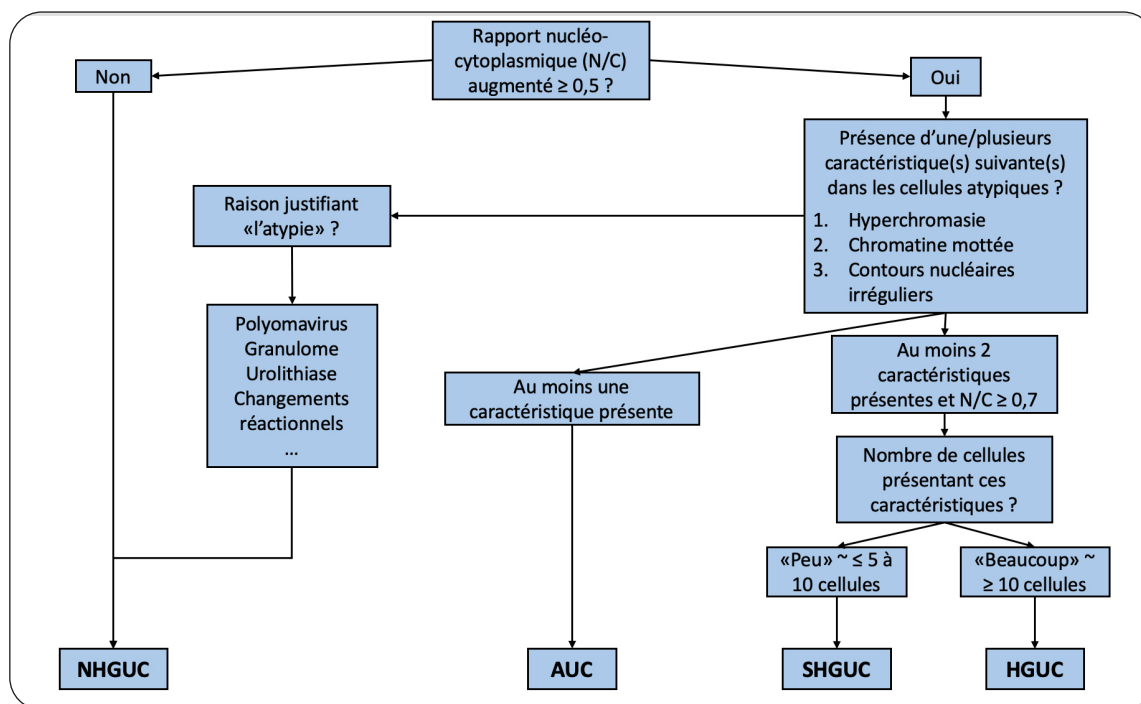


Tableau I. Fréquence des catégories du TPS associées à leur risque de malignité pour une lésion de haut grade

Catégorie diagnostique	Fréquence	ROHM
Non contributif / non adéquat	0 - 5 %	0 - 16 %
NHGUC	70 - 90 %	8 - 24 %
AUC	5 - 15 %	24 - 53 %
SHGUC	0,5 - 3 %	59 - 94 %
HGUC	0,1 - 3 %	76 - 100 %

L'implémentation de cette classification a fortement contribué à diminuer le nombre de cas «suspects» ou «atypiques», passant d'une catégorie quelque peu «fourre-tout» à une catégorie précise (AUC), associée à une fréquence et un ROHM déterminés (2).

ASPECTS QUALITATIFS

La qualité des échantillons urinaires est évidemment d'une grande importance pour la lecture des cytologies. Les volumes actuels recommandés (4) dans les urines mictionnelles

sont de 25 ou 30 ml pour les urines récupérées selon la technique utilisée par le laboratoire («ThinPrep/SurePath»). Pour les urines instrumentées, un seuil de 20 cellules/champ au fort grossissement («High Power Field», HPF) est souhaité, même si cela reste acceptable entre 10-20 cellules/HPF malgré une limitation de l'analyse au vu de la faible cellularité.

Le domaine de l'adéquation des prélèvements urinaires reste un champ d'études dans lequel il existe peu de données concrètes, et d'autres recherches sont nécessaires pour mettre en relation des notions de volume/cellularité des urines avec d'autres facteurs, notamment les techniques de récolte de ces urines.

INDICATIONS ET PRISE EN CHARGE CLINIQUE

Les indications de réalisation d'une cytologie urinaires incluent l'évaluation d'un patient symptomatique (hématurie et symptômes irritatifs), le bilan initial d'une néoplasie suspectée ou le suivi d'un patient traité pour un cancer urothélial. Le prélèvement d'une urine mictionnelle ou instrumentée dépend du contexte clinique.

En ce qui concerne le bilan initial d'un patient symptomatique, le rôle de la cytologie est

controversé. Les guidelines de l'«American Society of Urology/Society of Urodynamics», «Female Pelvic Medicine & Urogenital reconstruction (AUA/SUFU)» (5) ne recommandent pas l'utilisation de la cytologie dans la mise au point initiale d'un patient symptomatique, mais lui laissent une place dans le bilan d'une symptomatologie récurrente, notamment chez les patients à risque de CIS.

Le rôle de la cytologie dans le suivi des patients oncologiques traités est plus important, surtout dans le cas de lésions des voies urinaires supérieures, urétrales, du col ou de la paroi antérieure de la vessie, plus difficiles à contrôler en cystoscopie standard. C'est également le cas pour un antécédent de CIS. Selon les guidelines de l'«American Society of Urology/Society of Urologic Oncology» (AUA/SUO) (6), la surveillance de ces patients traités doit s'effectuer selon une approche de risque stratifié selon le grade tumoral, le stade, la multifocalité, la taille... La cytologie est recommandée en complément de la cystoscopie pour les patients à risque moyen ou élevé de récurrence, selon un calendrier précis. Depuis l'application du TPS et la diminution du nombre de cas répondeurs «atypiques», la cytologie est également utile pour la surveillance des patients ayant subi une cystectomie totale avec dérivation urinaire, car elle peut amener des informations précoces avant qu'une récurrence ne devienne radiologiquement visible ou symptomatique. Une récurrence au niveau du segment intestinal est extrêmement rare, mais une investigation des voies urinaires supérieures ou de l'urètre prostatique devrait être réalisée si une urine revient positive chez ces patients (4).

Selon le TPS 2022, les conditions bénignes telles que les changements réactifs/inflammatoires, infectieux ou encore lithiasiques sont classées dans la catégorie NHGUC. Un diagnostic d'AUC présente un ROHM augmenté par rapport à la première catégorie (NHGUC), car ce diagnostic signifie la présence de cellules urothéliales anormales qu'aucun élément clinique connu du pathologiste ne permet d'expliquer (4). Un tel résultat, dans le contexte d'une symptomatologie récurrente d'un patient avec symptomatologie urinaire persistante, ou chez un patient à risque de carcinome urothélial, doit donc encourager la réalisation d'un bilan clinique et radiologique à la recherche d'une lésion. La réalisation de biopsies à l'aveugle est controversée, mais peut permettre de mettre en évidence un CIS non suspecté cliniquement (4).

À un diagnostic de SHGUC ou HGUC sur cytologie correspond une même prise en charge clinique, celle d'un bilan exhaustif pour chercher

l'origine de ces cellules, au vu du RHOM élevé pour ces 2 catégories.

Les cancers urothéliaux peuvent présenter une variation histologique de leur morphologie (squameuse, glandulaire), rendant le diagnostic différentiel avec un carcinome primitif non urothélial de la vessie difficile, voire presque impossible à faire sur cytologie seule. Au vu du potentiel plus agressif de ces tumeurs, un diagnostic histologique par biopsie est indispensable en cas de suspicion cytologique d'une telle entité (4).

VOIES URINAIRES SUPÉRIEURES

Le TPS 2022 aborde plus largement que son prédécesseur la question des néoplasies des voies urinaires supérieures («Upper Urinary Tract», UUT) (2-4). Certaines caractéristiques cytologiques peuvent être différentes par rapport aux voies inférieures. Dans une urine mictionnelle, les cellules ont plus de chance de prendre un aspect dégénératif, tandis que les échantillonnages d'urine instrumentée peuvent montrer plus d'artéfacts. Les urines instrumentées restent toutefois supérieures aux urines mictionnelles pour la détection de carcinomes urothéliaux de l'UUT. La récolte d'une urine instrumentée peut également permettre de cibler la zone d'échantillonnage urinaire (droite *versus* gauche), pouvant apporter une information précieuse sur la localisation d'une potentielle lésion.

Un diagnostic de HGUC sur une cytologie de l'UUT doit toujours être fait avec prudence et réservé aux cas tout à fait conformes aux critères. En effet, la confirmation par biopsie n'est pas toujours possible dans ces localisations peu aisées d'accès. Une seconde lecture du cas par un autre pathologiste est souhaitée. Si une cytologie tombe dans la catégorie d'un SHGUC, un dialogue avec l'urologue est nécessaire concernant le niveau de suspicion pour une néoplasie.

PRÉVENTION ET DÉPISTAGE

La cytologie urinaire est particulièrement utile dans la prévention secondaire du cancer des voies urinaires, avec la surveillance des patients ayant des antécédents de lésions néoplasiques. Son rôle est d'autant plus important pour exclure des récurrences dans des zones moins aisées d'accès en cystoscopie (col, paroi antérieure...). Elle est, par contre, moins efficace pour déceler les lésions urothéliales de bas grade. Étant donné

que la majorité des néoplasies urothéliales diagnostiquées rentrent dans cette dernière catégorie, sa valeur en tant que test de dépistage et de prévention primaire est suboptimale.

CONCLUSION

La cytologie urinaire est une technique peu coûteuse et la plupart du temps non invasive. Elle a récemment gagné en précision et lisibilité de diagnostic grâce aux avancées de standardisation dans le domaine. Malgré certaines limites, son utilisation à bon escient en association à d'autres examens urologiques peut donner des informations précieuses au clinicien. Une communication entre les différents acteurs concernés est essentielle pour optimiser son potentiel diagnostique. La classification TPS ne manquera certainement pas d'évoluer dans le futur pour tenter de surmonter les écueils et les défis diagnostiques actuels.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: the quest to develop a standardized terminology. *Acta Cytol* 2016;**60**:185-97.
2. Wojcik EM, Kurtycz DFI, Rosenthal DL. We'll always have Paris The Paris System for Reporting Urinary Cytology 2022. *J Am Soc Cytopathol* 2022;**11**:62-6.
3. Christofidis K, Moulavasilis N, Fragkiadis E, et al. Diagnosis of low-grade urothelial neoplasm in the era of the second edition of the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Diagnostics (Basel)* 2023;**13**:2625.
4. Wojcik EM, Kurtycz DFI, Rosenthal DL, editors. *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*. 2nd edition. Berlin:Springer;2022.
5. Barocas DA, Boorjian S, Alvarez RD, et al. Microhematuria: AUA/SUFU Guidelines. *J Urol* 2020;**204**:778-86.
6. Chang SS, Boorjian S, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol* 2016;**196**:1021-9.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Duchène L, Service d'Anatomie et Cytologie pathologique, CHU Liège, Belgique.

Email : Loic.duchene@chuliege.be