

Améliorer les résultats cliniques grâce au co-testing cytologie - HPV

Frauenärzte vom Bruderwald, à Bamberg (Allemagne), a mis en place un protocole de co-testing en 2020, conformément au nouveau programme national de dépistage. Cette évolution a potentiellement renforcé les performances de détection des anomalies cellulaires et des cancers du col de l'utérus par rapport à la cytologie seule.

Ce cabinet de groupe, spécialisé en gynécologie obstétrique, assure une prise en charge complète de la santé des femmes, du diagnostic au traitement, incluant le dépistage des cancers. Il rassemble 10 gynécologues et fonctionne sur quatre sites, au service des patientes de la région de Bamberg.

Avant 2020, l'Allemagne s'appuyait sur une stratégie de dépistage opportuniste : les femmes de 20 ans et plus se voyaient proposer une cytologie, avec un test du papillomavirus humain (HPV) réalisé en triage en cas d'anomalie cytologique. En 2020, conformément au reste du pays, Frauenärzte vom Bruderwald est passé à un programme de dépistage du cancer du col de l'utérus dépendant de l'âge : les femmes de 20 à 34 ans bénéficient d'une cytologie annuelle avec test HPV de triage, tandis que les femmes de 35 ans et plus se voient

proposer tous les trois ans un co-testing associant cytologie et dépistage HPV.

Jusqu'à la mise en œuvre de ce nouveau protocole, le laboratoire utilisait la méthode classique d'examen des frottis cervicaux au microscope. Cette approche, particulièrement chronophage, nécessitait l'intervention de cytolecteurs expérimentés pour analyser manuellement chaque lame, limitant le nombre d'échantillons traitables quotidiennement. L'introduction du co-testing a fortement augmenté la charge de travail liée aux tests HPV, incitant l'équipe à se tourner vers des solutions d'automatisation et des outils de pathologie digitale de dernière génération afin de rationaliser ses processus.



« Nous observons une augmentation des néoplasies cervicales intraépithéliales de grade 3, qui correspondent au stade le plus élevé de cellules précancéreuses, et le co-testing me permet d'offrir davantage de sécurité à mes patientes, contribuant à prévenir de nombreux cas de cancer à l'avenir. »

Dr Martina Hoffmann, gynécologue

Le co-testing : le point de vue des cliniciens

Le recours au co-testing à partir de 35 ans vise à identifier plus précocement les patientes présentant des lésions précancéreuses de haut grade, offrant ainsi une sécurité diagnostique et réduisant potentiellement les cas de cancer du col de l'utérus. Le virus HPV est fréquemment détecté chez les femmes plus jeunes et, dans la majorité des cas, l'infection régresse spontanément sans provoquer de pathologie cervicale. Une nouvelle infection à HPV chez une femme de plus de 35 ans n'augmente pas nécessairement le risque de maladie cervicale, mais une infection persistante devient un signal fort de risque de progression vers une lésion de haut grade ou un cancer. Dr Justine Dokoupil détaille le protocole appliqué au cabinet : « Si la cytologie est normale mais que le test HPV est positif, nous mettons en place une surveillance

rapprochée – avec un nouveau test un an plus tard – ou une clarification par colposcopie si nécessaire. Si la cytologie et le test HPV sont tous deux positifs, la patiente est adressée d'emblée pour une colposcopie. »

« Pour la patiente, rien ne change : nous réalisons le frottis habituel et nous effectuons le co-testing sur le même prélèvement. »

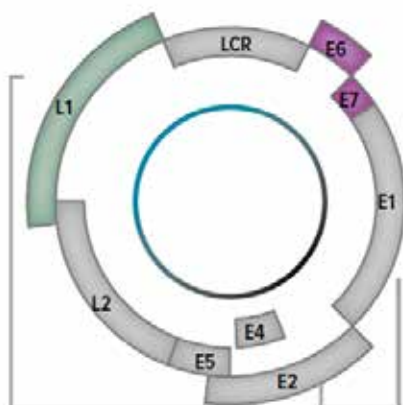
Dr Martina Hoffmann, gynécologue

La plus grande spécificité des tests HPV basés sur l'ARN messager (ARNm) représente un progrès important par rapport aux tests basés sur l'ADN. La spécificité moindre des tests ADN se traduit par un nombre plus élevé de colposcopies et d'exams de suivi potentiellement non nécessaires.^{1,2} À l'inverse, la très bonne spécificité du dépistage HPV par ARNm permet d'identifier des sous types à haut risque, en particulier les types 16 et 18, plus fortement associés aux lésions de haut grade et aux cancers. Cela présente un avantage important : des patientes avec un frottis cytologique normal, qui auparavant auraient pu passer entre les mailles du filet, sont désormais signalées par un test HPV positif et orientées beaucoup plus tôt vers des examens complémentaires.

Plusieurs études ont montré que le dépistage basé sur l'ARNm permet d'identifier à la fois la présence et l'activité des infections à HPV à haut risque,¹¹ notamment les types 16, 18 et 45, qui présentent un potentiel carcinogène élevé.^{5,12} Le test Aptima HPV de Hologic cible l'activité oncogénique du virus HPV en détectant l'expression de l'ARNm E6/E7,¹³ marqueur des infections les plus susceptibles d'évoluer vers une lésion cliniquement significative.^{11,6} Il est complété par le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype, qui permet un génotypage ciblé des types 16, 18 et 45, associés à jusqu'à 94 % des adénocarcinomes cervicaux liés à l'HPV.¹⁴

Pourquoi cibler E6/E7

Intégration du virus HPV



Au cours du processus d'intégration du virus, des délétions peuvent survenir

L'ADN circulaire du génome viral s'ouvre lors de son insertion dans le génome de la cellule hôte

- L'ADN de l'HPV doit se linéariser pour s'intégrer à l'ADN humain.
- La région L1 peut être délétée.
- Les tests HPV ciblant uniquement la région L1 s'exposent à un risque de résultats faussement négatifs.¹

Exemple, pour le génotype 16 de l'HPV

Le co-testing : le point de vue du laboratoire

Le programme de dépistage dépendant de l'âge a imposé une réorganisation profonde du flux de travail au laboratoire. Dr Justine Dokoupil précise : « Nous avons besoin d'un système capable de gérer de grands volumes d'échantillons et de réaliser à la fois la cytologie et le test HPV à partir d'un seul prélèvement. C'est la raison pour laquelle nous avons opté pour les tests ThinPrep®

Pap et Aptima HPV de Hologic. Nous avons également déployé la technologie Genius pour l'analyse cytologique en 2024, ce qui a représenté une avancée majeure. Nos systèmes réalisent les co-testing en parallèle et les flux de travail sont harmonisés et rationalisés, ce qui allège considérablement notre charge quotidienne. »

La solution Hologic globale pour la santé cervicale



Une automatisation de bout en bout

Les échantillons destinés à la cytologie seule ou au co-testing avec HPV sont recueillis dans des flacons ThinPrep Pap Test contenant un milieu de cytologie en phase liquide approuvé par la FDA. Les flacons, identifiés par code barres, sont ensuite placés dans le système automatisé de gestion de liquides Tomcat®, qui prélève un aliquot pour la réalisation automatisée du test HPV sur le système Panther®. Sandra Nusch, technicienne de laboratoire médical, décrit l'impact sur le flux : « Après la calibration quotidienne, nous chargeons les réactifs et jusqu'à 120 échantillons sur le système Panther. Le traitement est beaucoup plus rapide qu'auparavant, le flux est davantage standardisé – tout est numérisé et tracé – et nous pouvons recharger des échantillons en continu tant qu'il reste des réactifs. »

Pour le dépistage cytologique, le flacon ThinPrep est placé dans l'Autoloader ThinPrep 5000, qui prépare les lames qui sont ensuite colorées puis analysées via le système Genius Digital Diagnostics. Maria Eichfelder, technicienne de laboratoire médical, souligne le gain organisationnel : « Le système Genius analyse un échantillon en deux minutes et, en le faisant tourner la nuit, nous avons tous les résultats prêts à être revus le matin. L'équipe

peut commencer immédiatement à examiner et valider les images des cellules signalées comme cliniquement pertinentes, et confirmer les cellules identifiées comme négatives. Les résultats sont ensuite validés et transmis avant de passer au dossier suivant. Cela nous laisse davantage de temps pour intégrer le contexte clinique et l'histoire médicale de la patiente, ce qui constitue une étape supplémentaire importante dans le cadre du programme de dépistage dépendant de l'âge. »

« Le recours à une technologie numérique de pointe – plutôt qu'à des procédures manuelles fastidieuses qui exigent de passer des heures penché sur un microscope – représente l'avenir de la cytologie. L'interprétation finale reste du ressort d'un cytologiste expérimenté, mais le système Genius est constant dans ses performances et signale immédiatement les anomalies suspectes. Je ne voudrais plus me passer aujourd'hui de l'imagerie digitale. »



Maria Eichfelder

Conclusion

Le dépistage basé sur l'HPV – qu'il soit utilisé seul ou en combinaison avec la cytologie – a démontré une meilleure performance de détection que la cytologie seule,¹⁵⁻¹⁸ et le test HPV en stratégie isolée est désormais la méthode privilégiée recommandée par les sociétés savantes européennes et américaines.¹⁹⁻²¹ La mise en place du co-testing pour le dépistage du col de l'utérus a entraîné une augmentation des volumes d'échantillons à traiter dans les laboratoires de cytologie, y compris à Frauenärzte

vom Bruderwald. En s'appuyant sur l'automatisation, la cytologie digitale et l'intelligence artificielle, cette structure a pu absorber l'augmentation de charge de travail, rationaliser le parcours de dépistage et réduire le risque d'erreur humaine. In fine, cela se traduit par une amélioration tangible de la qualité de prise en charge des patientes, en limitant à la fois les faux positifs et les diagnostics manqués.

Pour en savoir plus sur la transformation de vos programmes de dépistage du cancer grâce au système Genius Digital Diagnostics, veuillez consulter : www.hologic.fr

  Hologic BV, Da Vincilaan 5, 1930 Zaventem, Belgium. NB Number wherever applicable.

Diagnostic Solutions | Hologic.fr | france@hologic.com

References: 1. Morris BJ. Cervical human papillomavirus screening by PCR: advantages of targeting the E6/E7 region. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(11):1171-1177. doi:10.1515/CCLM.2005.203 2. de Sanjose S, Quint WG V, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1048-1056. doi:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8 3. Coutlée F, Ratnam S, Ramanakumar A V, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Canada. *J Med Virol.* 2011;83(6):1034-1041. doi:10.1002/jmv.22081 4. Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, et al. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(7):475-487. doi:10.1093/jnci/djn510 5. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer.* 2012;131(10):2349-2359. doi:10.1002/ijc.27485 6. Cuschieri KS, Whitley MJ, Cubie HA. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence - implications for cervical disease progression and monitoring. *J Med Virol.* 2004;73(1):65-70. doi:10.1002/jmv.20062 7. Iftner T. HPV screening: DNA- versus RNA-based HPV Tests. Accessed November 19, 2024. <https://www.hpworld.com/articles/hpv-screening-dna-versus-rnabased-hpv-tests/> 8. Haedicke J, Iftner T. Human papillomaviruses and cancer. *Radiother Oncol.* 2013;108(3):397-402. doi:10.1016/j.radonc.2013.06.004 9. Hologic. Aptima HPV brochure. https://www.hologic.com/sites/default/files/2023-02/PB-00221-EUR-EN_Rev_001 - Aptima HPV Brochure - Final.pdf 10. Haedicke J, Iftner T. A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. *Journal of Clinical Virology.* 2016;76:S40-S48. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.10.027 11. Tinelli A, Leo G, Pisanò M, et al. HPV viral activity by mRNA-HPV molecular analysis to screen the transforming infections in precancer cervical lesions. *Curr Pharm Biotechnol.* 2009;10(8):767-771. doi:10.2174/138920109789978739 12. Tjalma WA, Fiander A, Reich O, et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer.* 2013;132(4):854-867. doi:10.1002/ijc.27713 13. Hologic. Aptima HPV assay [package insert]. AW-12820 003. https://www.hologic.com/sites/default/files/2019-12/AW-12820_003_01.pdf 14. Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, et al. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(7):475-487. doi:10.1093/jnci/djn510 15. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD008587. doi:10.1002/14651858.CD008587.pub2 16. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F88-99. doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.095 17. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189-197. doi:10.1016/j.ygyno.2014.11.076 18. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;320(7):687-705. doi:10.1001/jama.2018.10400 19. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research.* 2015;1:22-31. doi:https://doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.006 20. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):321-346. doi:10.3322/caac.21628 21. Liang LA, Einzmann T, Franzen A, et al. Cervical Cancer Screening: Comparison of Conventional Pap Smear Test, Liquid-Based Cytology, and Human Papillomavirus Testing as Stand-alone or Cotesting Strategies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(3):474-484. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-1003

Le système Genius Digital Diagnostics, lorsqu'il est utilisé avec l'algorithme Genius Cervical AI, est indiqué pour faciliter le dépistage du cancer du col de l'utérus sur des lames ThinPrep Pap Test pour détecter la présence de cellules atypiques, de néoplasies du col de l'utérus, y compris de ses lésions précurseurs (lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade, lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade), et de carcinomes ainsi que de toutes les autres catégories cytologiques, y compris l'adénocarcinome, définies dans le document intitulé The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Le système Genius Digital Diagnostics peut également être utilisé avec des lames de microscope ThinPrep non gynécologiques et des lames de microscope ThinPrep UroCyte pour fournir une image numérique de l'intégralité du spot cellulaire pour le dépistage. Le système Genius Digital Diagnostics comprend l'imageur numérique Genius, le serveur de gestion des images Genius et la station de lecture Genius. Le système permet de créer et de visualiser des images numériques des lames en verre ThinPrep analysées qui, autrement, pourraient être visualisées manuellement par microscopie optique conventionnelle. Il incombe à un pathologiste qualifié d'utiliser les procédures et les mesures de protection appropriées afin de s'assurer de la validité de l'interprétation des images obtenues à l'aide de ce système. Classe : Dispositif médical de diagnostic in vitro de Classe C. Fabricant : Hologic, Inc. Lire attentivement les instructions figurant dans le manuel d'utilisation.

Le Système Panther est un système intégré de test de l'acide nucléique permettant d'automatiser complètement l'ensemble des étapes nécessaires à la réalisation des tests Aptima® depuis le traitement des échantillons jusqu'à la réduction des données en passant par l'amplification et la détection. Le Système Panther Fusion est un système intégré de test multiplex cliniques de diagnostic in vitro (IVD), entièrement automatisé. Il est en mesure d'effectuer des tests sur les acides nucléiques, du traitement des échantillons à l'amplification, la détection et le traitement des données. Le Système Panther Fusion prend en charge le traitement des tests qui utilisent les technologies de détection des acides nucléiques tels que la « Polymerase Chain Reaction » (PCR), la « reverse transcription PCR » (RT-PCR), la PCR en temps réel, la « Transcription Mediated Amplification » (TMA) et la TMA en temps réel, ou d'autres technologies similaires. Le traitement de l'échantillon et les étapes de capture de l'acide nucléique, ainsi que des tests en TMA® sont effectués sur le système Panther. Le Panther System avec le module Panther Fusion est dénommé Panther Fusion System ; il peut être utilisé pour effectuer des tests PCR et RT-PCR. Classe : Dispositif médical de diagnostic in vitro de Classe A. Fabricant : Hologic, Inc. Lire attentivement les instructions figurant dans le manuel d'utilisation.

CS-00417-FRA-901 Rev 001 © 2025 Hologic, Inc. Tous droits réservés. Hologic, Genius™, ThinPrep® UroCyte® et les logos associés sont des marques commerciales et/ou des marques déposées d'Hologic, Inc. et/ou de ses filiales aux États-Unis et/ou dans d'autres pays. Ces informations sont destinées aux professionnels de santé. Elles ne doivent pas être considérées comme des sollicitations ni faire la promotion de produits lorsque ces activités sont interdites. Pour obtenir des informations spécifiques concernant les produits disponibles à la vente dans un pays donné, contacter le représentant Hologic local ou écrire à france@hologic.com.

Les points de vue et opinions exprimés par des tiers leur appartiennent en propre et ne reflètent pas nécessairement ceux de Hologic.