



Le dual-staining va-t-il révolutionner la cytologie ?

Christine BERGERON – Laboratoires CERBA – 95066 Cergy-Pontoise

L'infection de l'épithélium malpighien du col utérin par un papillomavirus humain (HPV) à haut risque est le plus souvent latente et ne produit pas de modifications morphologiques. L'infection à HPV peut aussi être associée avec l'expression spécifique des gènes viraux : l'infection productive correspond à l'expression des gènes tardifs (L1 et L2) permettant la construction des virions. L'infection productive est caractérisée par la présence de koilocytes dans les cellules superficielles et intermédiaires et sa traduction cytologique est la « lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade » (LSIL), selon le Système de Bethesda. L'infection transformante est caractérisée par l'expression des gènes précoces E6 et E7 dans les couches basales qui conduit à une instabilité chromosomique et à des troubles du cycle cellulaire. L'infection transformante est caractérisée par des anomalies nucléaires marquées dans les cellules basales de l'épithélium malpighien et sa traduction cytologique est la « lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade » (HSIL) selon le Système de Bethesda.

La protéine p16 est un biomarqueur moléculaire qui témoigne de l'expression du gène E7 au cours d'une infection par un HPV à haut risque. Au niveau moléculaire, le gène de la protéine du rétinoblastome (pRb) est lié à E2F qui bloque l'activation du cycle cellulaire par un mécanisme de phosphorylation. La surexpression de la p16 est liée à une interférence entre l'expression du gène E7 et le gène pRb qui conduit à la libération d'E2F ; cette libération aboutit à un important rétrocontrôle négatif sur la répression de la transcription du gène de la p16. La surexpression de la p16 est le reflet indirect de l'expression du gène E7.

La recherche de la surexpression de la p16 peut se faire par des techniques d'immunocytochimie en utilisant un anticorps spécifique et des lames obtenues à partir de prélèvements cytologiques en milieu liquide. Cette recherche de la p16 a été associée à celle d'un facteur de prolifération le Ki67 dans une même cellule (appelée dual-staining) pour identifier de manière plus spécifique les infections transformantes.

Un petit nombre de patientes avec un diagnostic cytologique d'ASC-US ou de LSIL présente une infection transformante (CIN 2+) sur la biopsie sous colposcopie. La détection par immunocytochimie de la p16 associée à un facteur de prolifération Ki67 sur des frottis diagnostiqués ASC-US ou LSIL a permis d'obtenir une sensibilité comparable et une meilleure spécificité que le test HPV pour diagnostiquer un CIN 2+ (1,2).

Cette meilleure spécificité du dual-staining permet de proposer cette approche en alternative au test HPV après un diagnostic ASC-US surtout chez les femmes jeunes et après un diagnostic LSIL où la spécificité du test HPV est mauvaise pour sélectionner les patientes nécessitant une colposcopie. Cette approche réduira le nombre de patientes nécessitant une colposcopie, diminuera l'anxiété des patientes et le coût de la prise en charge de ces diagnostics.

Bibliographie

1 Roelens, J., Reuschenbach, M., von Knebel Doeberitz et al. *p16INK4a immunocytochemistry versus human papillomavirus testing for triage of women with minor cytologic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. Cancer Cytopathol* 2012, 120: 294-307.

2 Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M et al for the PALMS Study Group. *Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. Cancer Cytopathol.* 2015, 123:373-381.