

WID[®]-easy

Test épigénétique pour la détection du
cancer de l'endomètre

**labor
team**

Chez 90 % des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre, le principal symptôme est l'apparition de saignements inhabituels. Mais dans 3 % des cas seulement, le cancer de l'endomètre peut être identifié comme la cause des saignements péri- et postménopausiques [1]. La ligne directrice actuelle S3 [2] recommande la réalisation de procédures subjectives telles que l'examen clinique, la cytologie et l'échographie transvaginale pour établir le diagnostic différentiel des cancers de l'endomètre en présence de saignements inhabituels [3]. L'échographie transvaginale présente une valeur prédictive positive très faible, de 4,9 % [4]. Il en résulte que la plupart des femmes subissant une intervention chirurgicale à visée diagnostique n'ont en fait pas de cancer de l'endomètre.

Le test WID®-easy offre la possibilité d'améliorer cette situation et d'obtenir très rapidement un diagnostic. Ce test présente une sensibilité comparable à celle de l'échographie transvaginale, mais réduit de 94 % le taux de faux positifs.

Mis à part le cancer du sein, le cancer de l'endomètre est la tumeur maligne gynécologique la plus fréquente [2] et son incidence est en rapide augmentation, notamment celle des cancers non endométrioïdes du corps utérin [5] de pronostic plus défavorable et encore plus difficiles à détecter à l'échographie [6]. En Suisse, environ 950 nouveaux cas de cancer de l'endomètre sont détectés chaque année. Il n'existe à ce jour aucun procédé de dépistage établi pour ce type de cancer.

Le cancer du corps utérin est la tumeur maligne gynécologique pour laquelle le retard de diagnostic a les conséquences les plus dramatiques sur le taux de survie [7]. Un diagnostic précoce et précis du cancer de l'endomètre est donc d'une importance décisive.

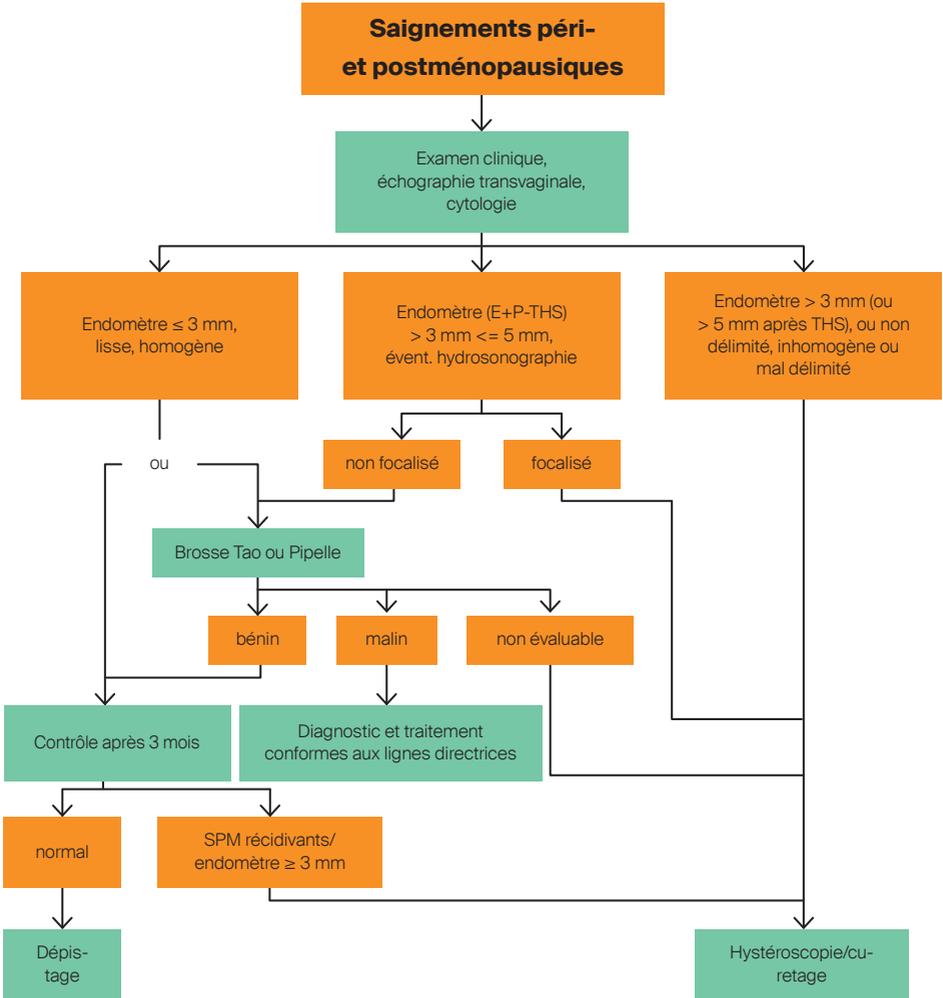


Le principal facteur de risque du cancer de l'endomètre est une concentration élevée prolongée d'œstrogènes. Les femmes présentant des troubles du cycle, une ménopause tardive, n'ayant pas eu d'enfants ou recevant certains traitements hormonaux substitutifs ont un risque accru de présenter un cancer de l'endomètre. Par ailleurs, le surpoids, l'hypertension artérielle ou le diabète de type 2 augmentent le risque tumoral. Il est connu que l'obésité accroît la production d'œstrogènes. Il n'est pas clairement établi à ce jour si les phyto-œstrogènes (substances de type œstrogéniques présentes dans certains aliments) sont associés à un risque accru. Mais il est certain qu'un traitement hormonal contenant exclusivement des œstrogènes augmente le risque.

Taux élevé de faux positifs avec les moyens diagnostiques utilisés jusqu'ici

La ligne directrice actuelle S3 [2] recommande la réalisation de procédures subjectives et basées sur l'expérience, telles que l'examen clinique, la cytologie et l'échographie transvaginale, pour exclure ou confirmer le diagnostic de cancer de l'endomètre en présence de saignements anormaux.

Réduction de **94 %** du
taux de faux positifs par
rapport à l'échographie



Algorithme diagnostique actuel en cas de saignements péri- ou postménopausiques selon la ligne directrice S3 [2]. E, œstrogènes / œstrogènes ; P, progestatifs de synthèse; THS, traitement hormonal substitutif ; SPM, saignements postménopausiques

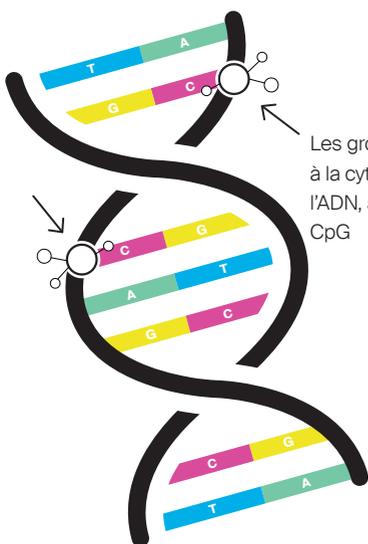
La sensibilité de la cytologie pour détecter le cancer de l'endomètre est insuffisante ; elle s'élève à 45 % chez les femmes symptomatiques [8] et à 26 % seulement chez les femmes asymptomatiques qui ont réalisé un test Pap jusqu'à trois ans avant le diagnostic [3].

L'échographie transvaginale mesure l'épaisseur de l'endomètre, une épaisseur supérieure à 3 mm étant considérée comme pathologique chez les femmes postménopausées. Les taux de détection sont différents chez les femmes caucasiennes («white») (89,5 %) et les femmes afro-américaines («black») (51,1 %) [9]. La spécificité de cette mesure varie entre 25,7 % [9] et 42,1 % [10] et sa valeur prédictive positive n'est que de 4,9 % à 7,3 % [4, 10]. En outre, la capacité de l'échographie à détecter les cancers séreux de l'endomètre est particulièrement mauvaise, car environ 25 % de ces carcinomes agressifs ne s'accompagnent pas d'une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre [5].

Cela signifie que de nombreuses femmes subissant une intervention chirurgicale à visée diagnostique ne présentent pas de cancer. Dans ce contexte, le développement d'un test visant à améliorer le diagnostic du cancer de l'endomètre est d'une grande importance. Ce test doit être facile à réaliser, permettre des évaluations automatisées objectives et rapides, présenter une sensibilité comparable à celle de l'échographie tout en offrant une spécificité beaucoup plus élevée.

Analyse épigénétique pour la détection du cancer de l'endomètre

Le test WID-qEC (**W**omen's Cancer **I**dentification utilizing **q**uantitative **P**CR for **E**ndometrial **C**ancer, appelé aussi test WID®-easy) a été développé par le groupe de recherche du Prof. Dr Martin Widschwendter dans plusieurs universités et instituts renommés (University College London (UCL), Institut Karolinska de Suède, Institut EUTOPS de l'Université d'Innsbruck). À cet effet, la méthylation de l'ADN de 850 000 segments d'ADN connus sous le nom de dinucléotides CpG a été évaluée dans 716 frottis cervico-vaginaux. L'analyse de cette immense quantité de données, comprenant plus de 600 millions de points de données, a permis d'identifier deux régions dans les gènes *ZSCAN12* et *GYPC*. Ces régions présentent une méthylation accrue en présence d'un



ADN méthylé
● Méthylation



cancer de l'endomètre, mais ne sont pas méthylées en l'absence de celui-ci [11].

Le statut de méthylation de ces régions géniques peut être déterminé à l'aide d'une PCR en temps réel, en utilisant le gène de référence *COL2A1* pour la normalisation.



Pour réaliser le test WID®-easy, un frottis cervico-vaginal de la patiente est tout d'abord envoyé au laboratoire, où, après extraction de l'ADN et traitement au bisulfite, une PCR quantitative est effectuée pour déterminer le statut de méthylation des régions concernées des gènes *ZSCAN12* et *GYPC*.

Nette amélioration de la spécificité grâce à WID®-easy

Cette nouvelle procédure de test permet de réduire considérablement les résultats faux positifs fréquemment observés lors de l'échographie. Les résultats d'études sur WID®-easy sont convaincants, car le test permet un meilleur diagnostic et un traitement plus précoce des patientes et une réduction des interventions et dépenses de santé inutiles.

L'étude réalisée avec plus de 700 frottis cervicaux a montré que le test épigénétique offrait une sensibilité comparable à celle de l'échographie, mais présentait une spécificité significativement supérieure à l'évaluation échographique qualitative. Dans les cohortes étudiées ici, le dépistage des cancers de l'endomètre ne semblait pas dépendre de l'histologie, du

grade, du stade, de l'âge, de l'ethnicité ni du statut ménopausique. Les stades précoces du cancer de l'endomètre ainsi que les cancers non endométrioïdes peuvent être dépistés avec fiabilité grâce à WID®-easy. Les cancers sévères de l'endomètre, en particulier, peuvent être identifiés avec une sensibilité de 97 % [11]. En outre, la sensibilité du test WID®-easy est nettement supérieure à celle de la cytologie et les cancers endocervicaux peuvent également être détectés plus facilement [12].

Dans une autre étude, ce test a été validé dans une cohorte de femmes âgées de ≥ 45 ans et présentant des saignements anormaux. Sur 474 femmes symptomatiques, 400 ont accepté de participer à cette étude. L'échographie transvaginale seule a été probante chez 62 % des patientes, tandis que 38 % des patientes ont nécessité des examens d'imagerie supplémentaires. Un bilan histologique a été recommandé chez 47 % des participantes de l'étude et un cancer a été diagnostiqué chez 3 % des femmes. Le test WID®-easy a présenté une sensibilité de 91 % et une spécificité élevée, de 97 %, tandis que l'échographie avait une sensibilité de 91 % et une faible spécificité, de 46 %. Il est intéressant de noter que deux cas de cancer n'ont pas été dépistés par l'hystéroscopie et le curetage (ils ne l'ont été ultérieurement que par l'hystérectomie ou la biopsie d'une métastase hépatique), tandis que le test WID-qEC était positif [4].

WID®-easy et ses avantages

WID®-easy présente une sensibilité comparable à celle de l'échographie transvaginale, mais réduit de 94 % le taux de résultats faux positifs.

- Résultat clair
- Diagnostic rapide
- Fiabilité élevée

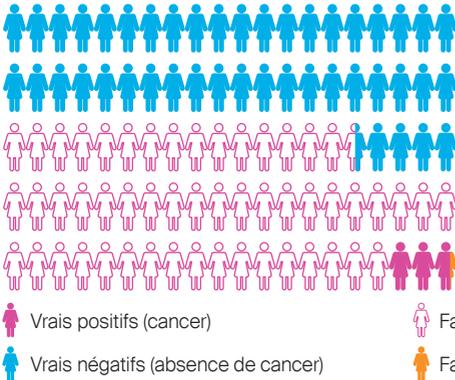
(sensibilité de 91 %, spécificité de 97 %)

Comparaison de l'EG avec le test WID®-easy

En résumé, il s'avère que pour 100 femmes âgées de ≥ 45 ans consultant pour des saignements anormaux, chez lesquelles les directives actuelles sont prises en compte et un diagnostic échographique optimal est réalisé, environ 56 femmes doivent subir une chirurgie à visée diagnostique pour identifier 3 cas de cancer. En revanche, lors de l'utilisation du test WID®-easy, seules 6 femmes environ présentant un résultat positif au test doivent subir une intervention chirurgicale diagnostique pour identifier ces 3 cas de cancer. Par conséquent, le taux de résultats faux positifs est réduit de 94 % avec le test WID®-easy

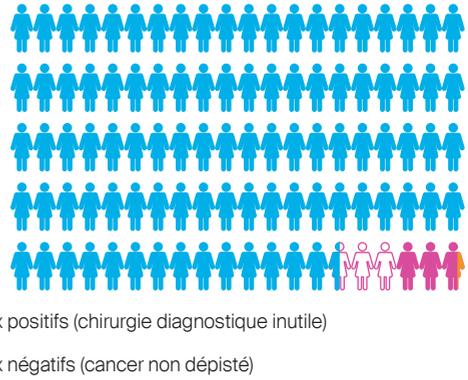
Échographie

Plus de 50 % de faux positifs



WID®-easy

Moins de 3 % de faux positifs



Performance de l'échographie (épaisseur de l'endomètre > 3 mm) et du test WID®-easy chez 100 femmes âgées de ≥ 45 ans, consultant pour des saignements anormaux (adapté d'après Evans *et al.* 2023 [4]).

Indications du test WID[®]-easy et mesures recommandées

L'évaluation de toutes les données disponibles à ce jour montre que le test WID[®]-easy est indiqué chez les femmes (≥ 45 ans) présentant des saignements anormaux. Les femmes ayant un test WID[®]-easy positif doivent se soumettre le plus rapidement possible à un examen histologique afin de ne pas retarder inutilement un éventuel traitement nécessaire. Les femmes ayant un test WID[®]-easy négatif peuvent bénéficier dans un premier temps d'un traitement conservateur et être surveillées par échographie. Si nécessaire, un nouveau test WID[®]-easy peut également être envisagé.

Informations fournies par les résultats

Selon le statut de méthylation, le rapport d'analyse de laboratoire sera commenté différemment. Le résultat fourni par le laboratoire peut être «anormal» ou «normal», «anormal» plaidant en faveur de la présence d'un cancer de l'endomètre et «normal» en faveur de son absence.

Comme tout test médical, le test WID[®]-easy n'offre pas une sécurité à 100 %. Un résultat anormal ne signifie pas toujours la présence d'un cancer : selon Evans *et al.* [4], moins de 3 cas sur 100 étaient des faux positifs. Et un résultat normal ne signifie pas toujours l'absence de cancer : selon Evans *et al.* [4], moins de 1 cas sur 100 était des faux négatifs.

Numéro de profil	20574, demande y compris déclaration de consentement*
Prix	CHF 420.70, prestation obligatoire**
Matériel	frottis des sécrétions du pourtour du col utérin et du fornix postérieur, kit de test M900264
Durée de l'analyse	7 jours ouvrables

*Avant d'effectuer un diagnostic génétique, il est nécessaire que la patiente bénéficie d'un conseil génétique et reçoive des informations complètes sur la procédure. En outre, une déclaration de consentement écrite pour les analyses génétiques doit être fournie conformément à la loi sur l'analyse génétique humaine (LAGH) en vigueur.

** En règle générale, la caisse d'assurance maladie prend en charge les coûts du test. Il est toutefois possible que la caisse maladie refuse de prendre en charge les coûts dans le cadre de l'assurance de base et/ou d'éventuelles assurances complémentaires. Dans ce cas, le patient doit assumer les frais lui-même.

Instructions pour le prélèvement

À noter

Un échantillon des sécrétions du pourtour du col utérin et du fornix postérieur du vagin doit être prélevé sous forme de frottis (kit de test M900264). Le prélèvement d'échantillon pour le test WID®-easy se fait :

- sans utilisation de lubrifiant.
- sans nettoyage préalable du vagin, car l'ADN tumoral se trouve dans les sécrétions vaginales.
- avant le prélèvement d'échantillon pour un autre test, p. ex. pour un frottis Pap.
- avant l'introduction d'une autre substance dans le vagin ou à proximité du col utérin, p. ex. de l'acide acétique pour l'inspection visuelle (IVA).
- avant l'échographie transvaginale.
- ou au plus tôt trois jours après ces procédures.

Contrairement au prélèvement du frottis Pap, il est important de ne pas

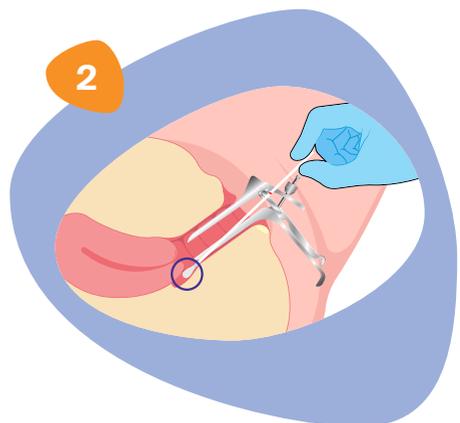
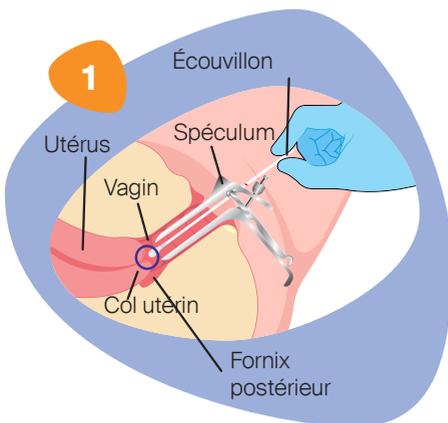
frotter vigoureusement le col utérin avec le matériel de prélèvement d'échantillon (le but n'est pas de récolter des cellules cervicales), mais de prélever les sécrétions du pourtour du col utérin et du fornix postérieur du vagin.

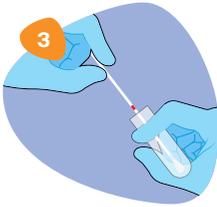
Pour ne pas avoir d'ADN étranger dans l'échantillon, il faut renoncer à tout rapport sexuel non protégé 24 h avant le prélèvement.

Les conditions limitant le passage de l'ADN tumoral de la cavité utérine au vagin, comme les polypes ou les myomes endocervicaux volumineux, peuvent compromettre la sensibilité du test.

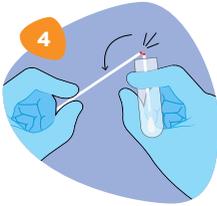
Instructions

-
- 1) Introduisez le spéculum pour visualiser le col utérin et le fornix postérieur.
 - 2) Introduisez l'écouvillon dans le vagin et prélevez tout d'abord un échantillon dans la région vaginale supérieure, si possible sans toucher le col utérin (Fig. 1).
 - 3) Maintenez l'écouvillon dans cette position et tournez-le lentement une fois sur 360 degrés (pendant 2 à 3 secondes).
-
- 4) Introduisez l'écouvillon dans le fornix postérieur du vagin (Fig. 2).
 - 5) Maintenez ici aussi l'écouvillon dans cette position et tournez-le lentement sur 360 degrés pendant 2 à 3 secondes.
 - 6) Retirez l'écouvillon du vagin.
-





- 7) Dévissez le capuchon du tube eNAT®.
- 8) Insérez l'écouvillon dans le tube jusqu'à ce que le point de rupture (repère rouge) atteigne le niveau de l'ouverture du tube (Fig. 3).



- 9) Pliez la tige de l'écouvillon à un angle de 180 degrés afin de la rompre au niveau du point de rupture, en éloignant le tube de votre visage (Fig. 4).
Si nécessaire, tournez prudemment la tige de l'écouvillon pour faciliter sa rupture. Jetez la partie supérieure de l'écouvillon.



- 10) Remettez le capuchon sur le tube et fermez-le bien (Fig. 5).
- 11) Mélangez le tube 10 fois en le renversant à 180 degrés et conservez l'échantillon en position verticale, à température ambiante, pendant au moins 5 minutes.
- 12) Conservez l'échantillon au maximum 48 h à température ambiante avant de l'envoyer au laboratoire.

Bibliographie

- (1) Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018; 178(9):1210-1222. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2820>
- (2) Emons G, Steiner E, Vordermark D, Uleer C et al. Endometrial Cancer. Guideline of the DGGG, DKG and DKH (S3-Level, AWMF Registry Number 032/034-OL, September 2022). Part 1 with recommendations on the epidemiology, screening, diagnosis and hereditary factors of endometrial cancer, geriatric assessment and supply structures. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2023; 83(8):919-962. <https://doi.org/10.1055/a-2066-2051>
- (3) Frias-Gomez J, Tovar E, Vidal A, Murgui L, Ibáñez R, Peremiquel-Trillas P, Paytubi S, Baixeras N, Zanca A, Ponce J, Pineda M, Brunet J, de Sanjosé S, Bosch FX, Matias-Guiu X, Alemany L, Costas L; Screenwide Team. Sensitivity of cervical cytology in endometrial cancer detection in a tertiary hospital in Spain. *Cancer Med.* 2021; 10(19):6762-6766. <https://doi.org/10.1002/cam4.4217>
- (4) Evans I, Reisel D, Jones A, Bajrami A, Nijjar S, Solangon SA, Arora R, Redl E, Schreiberhuber L, Ishaq-Parveen I, Rothärmel J, Herzog C, Jurkovic D, Widschwendter M. Performance of the WID-qEC test versus sonography to detect uterine cancers in women with abnormal uterine bleeding (EPI-SURE): a prospective, consecutive observational cohort study in the UK. *Lancet Oncol.* 2023; 24(12):1375-1386. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00466-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00466-7)
- (5) Kiff JM, Williams-Weisenberger M, Spellacy D, Garg B, Munro EG, Bruegl AS. Ultrasonographic evaluation of endometrial stripe thickness is insufficient to rule out uterine serous carcinoma. *Cancer Causes Control.* 2023; 34(12):1133-1138. <https://doi.org/10.1007/s10552-023-01759-y>
- (6) Clarke MA, Devesa SS, Harvey SV, Wentzensen N. Hysterectomy-corrected uterine corpus cancer incidence trends and differences in relative survival reveal racial disparities and rising rates of nonendometrioid cancers. *J Clin Oncol.* 2019; 37(22):1895-1908. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00151>

- (7) Sud A, Torr B, Jones ME, Broggio J, Scott S, Loveday C, Garrett A, Gronthoud F, Nicol DL, Jhanji S, Boyce SA, Williams M, Riboli E, Muller DC, Kipps E, Larkin J, Navani N, Swanton C, Lyratzopoulos G, McFerran E, Lawler M, Houlston R, Turnbull C. Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(8):1035-1044. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30392-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30392-2)
- (8) Frias-Gomez J, Benavente Y, Ponce J, Brunet J, Ibáñez R, Peremiquel-Trillas P, Baixeras N, Zanca A, Piulats JM, Aytés Á, Matias-Guiu X, Bosch FX, de Sanjosé S, Alemany L, Costas L; Screenwide Team. Sensitivity of cervico-vaginal cytology in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathol.* 2020; 128(11):792-802. <https://doi.org/10.1002/cncy.22266>
- (9) Doll KM, Romano SS, Marsh EE, Robinson WR. Estimated performance of transvaginal ultrasonography for evaluation of postmenopausal bleeding in a simulated cohort of black and white women in the US. *JAMA Oncol.* 2021; 7(8):1158-1165. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1700>
- (10) Long B, Clarke MA, Morillo ADM, Wentzensen N, Bakkum-Gamez JN. Ultrasound detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2020; 157(3):624-633. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.032>
- (11) Herzog C, Marín F, Jones A, Evans I, Reisel D, Redl E, Schreiberhuber L, Paytubi S, Pelegrina B, Carmona Á, Peremiquel-Trillas P, Frias-Gomez J, Pineda M, Brunet J, Ponce J, Matias-Guiu X, de Sanjosé S, Alemany L, Olaitan A, Wong M, Jurkovic D, Crosbie EJ, Rosenthal AN, Bjørge L, Zikan M, Dostalek L, Cibula D, Sundström K, Dillner J, Costas L, Widschwendter M. A simple cervicovaginal epigenetic test for screening and rapid triage of women with suspected endometrial cancer: validation in several cohort and case/control sets. *J Clin Oncol.* 2022; 40(33):3828-3838. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00266>
- (12) Schreiberhuber L, Herzog C, Vavourakis CD, Redl E, Kastner C, Jones A, Evans I, Zikan M, Cibula D, Widschwendter P, Pfau K, Math B, Seewald M, Amory S, Obrist P, Widschwendter M. The WID-qEC test: Performance in a hospital-based cohort and feasibility to detect endometrial and cervical cancers. *Int J Cancer.* 2023; 152(6):1269-1274. <https://doi.org/10.1002/ijc.34275>



labor team w ag

Blumeneggstrasse 55
9403 Goldach
+41 71 844 45 45
info@team-w.ch
www.laborteam.ch