

Enfin le génotypage pourrait avoir un intérêt comme critère d'inclusion des adolescentes et jeune femme à une vaccination prophylactique mais également dans la surveillance des femmes vaccinées.

Mode de prélèvement

La recherche d'une infection à HPV est principalement motivée par le résultat équivoque du dernier frottis. Selon la technique employée lors de ce frottis, la patiente devra ou non être reconvoquée.

■ **Suite à un frottis conventionnel** : le test HPV sera réalisé sur un échantillon cervical obtenu lors d'un nouveau prélèvement.

■ **Suite à un frottis en couche mince** : la recherche d'HPV est rétrospective, elle sera réalisée à partir du milieu liquide ayant servi au frottis. Le laboratoire conserve habituellement le prélèvement pendant plusieurs mois. Dans ce cas, pas de nouveau prélèvement nécessaire.

Indications du test

Devant un résultat de frottis : frottis équivoque de signification indéterminée (ASCUS)

Il oriente la conduite à tenir :

■ **HPV -** : ceci exclut une dysplasie avec une valeur prédictive négative de 98 %. Les patientes n'auront pas besoin de bilan complémentaire. Leur suivi cytologique reprend un rythme normal.

■ **HPV +** : les patientes seront suivies comme pour une dysplasie (colposcopie + biopsie).

La répétition de l'examen (entre 8 et 16 mois) peut se justifier en cas de positivité du premier examen ou dans le cas de surveillance de patientes immunodéprimées.

Nomenclature

Papillomavirus humains (HPV) oncogènes – Détection du génome viral (ADN) : **B140** (réf. 4127)

Remboursement limité à la situation de frottis équivoque (Journal officiel du 14 janvier 2004, modification du remboursement JO du 8 Janvier 2009).

La vaccination

Deux vaccins préventifs sont actuellement disponibles, le vaccin quadrivalent Gardasil® (laboratoires Merck) conférant une protection contre les HPV 6, 11, 16, 18 et le vaccin bivalent Cervarix® (laboratoires GSK) conférant une protection contre les HPV 16, 18. Ces deux vaccins n'ont aucune efficacité thérapeutique démontrée sur des lésions existantes et ne protègent pas les femmes déjà infectées. Des recommandations ont été émises par le comité technique des vaccinations et le conseil supérieur d'hygiène dans un avis rendu le 9 mars 2007.

http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/cshpf/a_mt_090307_papillomavirus.pdf

Références

- Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal, Actualisation 2002 (ANAES)
- Papillomavirus humains (Editions TEC&DOC, 2003) Chap. 16 : Cytologie cervico-utérine en milieu liquide (R. Dachez, E. Lefort-Mossé), Chap. 18 : Nouvelles approches de prise en charge en colposcopie (J. Monsonogo).
- Roger Dachez, Le cancer du col, Que-sais-je ?, PUF, 2008.

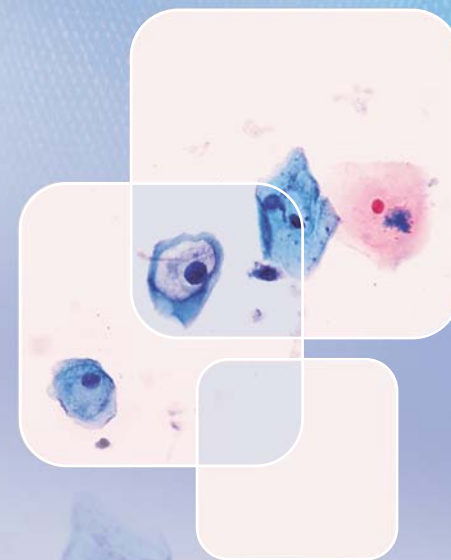
Contacts

- **Anne EBEL**
anne.ebel@biomnis.com
- **Véronique JACOMO**
veronique.jacomo@biomnis.com
- **Pierre FOURNIER**
pierre.fournier@biomnis.com

Biomnis

19 av. Tony Garnier ■ 69007 LYON ■ Tél. : 04 72 80 10 10
78 av. de Verdun ■ 94200 IVRY-SUR-SEINE ■ Tél. : 01 49 59 16 16
www.biomnis.com

Le point sur...



Human papillomavirus et dépistage du cancer du col

05-6-MARS 2015

Le cancer du col de l'utérus

■ Il se situe au 1^{er} ou 2^e rang des cancers chez la femme, selon les pays. Il est responsable de près de **1 % de la mortalité féminine totale dans le monde**.

■ On compte chaque année, **en France**, 3600 nouveaux cas de carcinomes infiltrants et **1000 décès**. L'âge moyen de survenue se situe **entre 45 et 55 ans** (exceptionnel avant 25 ans).

■ Le cancer infiltrant est précédé de transformations cellulaires (= dysplasies = lésions intraépithéliales) que l'on peut dépister par un frottis cervico-utérin et guérir, car diagnostiqué à un stade non infiltrant. L'intervalle entre la première transformation cellulaire et le cancer invasif est en moyenne de **13 ans**. Il s'agit donc d'un **cancer évitable**.

HPV (Human PapillomaVirus)

■ HPV est retrouvé dans 99,7 % des cancers invasifs du col. HPV est la condition nécessaire mais non suffisante à l'apparition d'un cancer du col.

■ Parmi 120 génotypes d'HPV, on distingue les HPV dits à haut risque oncogénique (high-risk HPV ou HR-HPV) et les HPV dits à bas risque oncogénique (low-risk HPV ou LR-HPV). A l'heure actuelle 15 HPV à haut risques sont associés au cancer du col utérin (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) et 3 HPV sont considérés comme potentiellement à haut risque (HPV26, 53 et 66). Le HPV 16 est le type prédominant dans presque toutes les régions du monde, suivi par le HPV 18 qui est très fréquent surtout en Asie du Sud Est.

■ La contamination se fait par voie sexuelle. La prévalence de l'infection à HPV varie avec l'âge avec un pic entre 20 et 30 ans où elle atteint 20 % de la population (elle est <10 % après 35 ans). Ces infections à HPV sont transitoires et régressent dans 60 à 80 % des cas en 6 à 14 mois. Ce sont les **infections persistantes** qui conduisent aux lésions précancéreuses et aux cancers invasifs.

■ En l'absence du virus chez une femme, le risque de cancer du col est minime. Ainsi, la **valeur prédictive négative** de la recherche d'HPV est proche de 100 %.

■ Le test HPV apparaît ainsi comme un complément diagnostique de la cytologie de dépistage.

Le frottis : l'examen du dépistage

■ L'examen cytologique d'un prélèvement cellulaire provenant de la zone de transformation, à la jonction endocol-exocol, demeure **l'examen de référence pour le dépistage du cancer du col**.

■ Il existe deux techniques de réalisation du frottis :

■ **Le frottis conventionnel** (Papanicolaou) : les cellules cervicales prélevées au moyen d'une spatule d'Ayre et/ou d'une brosse **sont étalées sur une lame en verre**.

■ **Le frottis en couche mince** (cytologie en milieu liquide) : les cellules recueillies **sont dispersées dans un liquide de conservation**, par agitation à l'intérieur d'un flacon. La préparation des lames fait ensuite appel, selon la technique choisie, à une filtration, une centrifugation ou une décantation. Selon l'ANAES, cette technique réduit le nombre de frottis non interprétables et permet l'utilisation du matériel résiduel pour d'autres méthodes diagnostiques, dont la recherche d'HPV.

Les résultats du frottis

(interprétation selon le système de Bethesda-2001)

■ **Ininterprétable** : la qualité de l'échantillon n'est pas satisfaisante pour l'évaluation (trop inflammatoire, trop hémorragique, peu cellulaire, mal fixé, ...).

■ **Normal** : frottis sans atypie suspecte de dysplasie.

■ **Présence d'une lésion de haut grade** comprenant les dysplasies moyennes, sévères et carcinome in situ (CIS).

■ **Présence d'une lésion de bas grade** : infection à HPV (condylome) avec ou sans dysplasie légère.

■ **Equivoque** : frottis avec atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US) et/ou ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade (ASC-H).

Le test HPV

Techniques de détection

■ Pas de culture, ni de sérologie.

■ **Méthodes moléculaires** : ce sont les seules méthodes disponibles en routine pour mettre en évidence une infection à HPV. Les troussees disponibles, à l'heure actuelle, existent sous différents formats :

■ **La détection en pool ou agrégat** : ces méthodes permettent de détecter l'ADN de 13 HR-HPV soit par d'hybridation en phase liquide (test Hybrid Capture-2[®] HR) soit par PCR (test AmpliCor[®], Roche Diagnostics). Récemment, une nouvelle trousse diagnostique basée sur la méthode TMA (Transcription-Mediated Amplification) permet la détection simultanée des transcrits E6/E7 de 14 HPV à haut risque (APTIMA HPV[®] Assay). Le résultat obtenu par ces méthodes indique la présence (ou l'absence) d'un HR-HPV sans préciser le ou les génotype(s) identifié(s). En pratique clinique, l'intérêt de la détection en pool de 13 HR-HPV les plus fréquents a été largement démontré, en particulier dans le tri des frottis ASC-US, dans la surveillance post-traitement des lésions de haut grade et en dépistage primaire.

■ **Le génotypage** : en cas de détection positive, il permet d'identifier précisément le ou les types d'HPV en cause. Ces méthodes largement basées sur la PCR permettent le typage d'un ensemble plus ou moins large (5 à 15) HPV à haut risque (Roche Linear Array, Roche Diagnostics - INNO-LiPA HPV Genotyping, Innogenetics - PapilloCheck[®], Greiner Bio-One - PreTect[®] HPV Proofer, NorChip & BioMérieux).

Une solution intermédiaire consiste à réaliser simultanément le génotypage des HPV 16 et 18 tout en conservant une détection en pool pour les autres HR-HPV (RealTime HPV DNA Test, Abbott). Si les méthodes de génotypage représentent des outils séduisants en pratique clinique (identification de la présence ou de la persistance d'un HPV plus agressif tels que les HPV16/18 sur un ou sur plusieurs prélèvements successifs), leur utilisation en routine nécessite de définir des algorithmes décisionnels dans le cadre du dépistage (dépistage primaire ou combiné) ainsi que dans le suivi des lésions précancéreuses du col.