

Dépistage du cancer du col de l'utérus et diagnostic des infections à papillomavirus

Massimo Bongiovanni, Roland Sahli

Références complètes, tables 1, 2

1. zur Hausen H: **Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account.** *Virology* 2009, **384**(2):260-265.
2. Schiffman M, Castle PE: **The promise of global cervical-cancer prevention.** *N Engl J Med* 2005, **353**(20):2101-2104.
3. Stanley MA: **Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus.** *Clin Microbiol Rev* 2012, **25**(2):215-222.
4. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I: **Human papillomavirus molecular biology and disease association.** *Rev Med Virol* 2015, **25** Suppl 1:2-23.
5. **Les génotypes des papillomavirus humains dans les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus en Suisse au début des programmes cantonaux de vaccination: l'étude CIN3+plus** [<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/infektionskrankheiten/hpv/hpv-cin3plusplus-studie.pdf.download.pdf/hpv-cin3plusplus-studie-fr.pdf>]
6. **Cancer en Suisse - Mortalité** [<http://www.nicer.org/fr/statistiques-atlas/incidence-du-cancer/>]
7. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J *et al*: **Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older.** *Int J Cancer* 2009, **124**(3):516-520.
8. Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J, Cuschieri K, Kocjan BJ, Poljak M: **Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening?** *Clin Microbiol Infect* 2015, **21**(9):817-826.
9. Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M, Pawlita M, Geraets D, Heard I, Gheit T *et al*: **VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays.** *J Clin Virol* 2016, **76** Suppl 1:S14-S21.
10. Castle PE, Glass AG, Rush BB, Scott DR, Wentzensen N, Gage JC, Buckland J, Rydzak G, Lorincz AT, Wacholder S: **Clinical human papillomavirus detection forecasts cervical cancer risk in women over 18 years of follow-up.** *J Clin Oncol* 2012, **30**(25):3044-3050.
11. Jacot-Guillarmod M, Pasquier J, Greub G, Bongiovanni M, Ahtari C, Sahli R: **Impact of HPV vaccination with Gardasil® in Switzerland.** *BMC Infectious diseases*, In Press..
12. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, McNamee K, Garefalakis M, Phillips S, Cummins E *et al*: **Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study.** *Lancet Infect Dis* 2014, **14**(10):958-966.
13. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S: **Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination.** *Vaccine* 2006, **24** Suppl 3:S3/171-177.
14. Manos M, Y T, Wright DK, Lewis AJ, Broker TR, Wolinsky SM: **The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses.** In: *Cancer cells. Volume 7*, edn. Edited by Mark Furth RP, Inc., New York; Melvyn Greaves, Institute of Cancer Research, London: CSHL; 1989: 209-214.

15. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlee F, Hildesheim A, Schiffman MH, Scott DR, Apple RJ: **Improved amplification of genital human papillomaviruses.** *J Clin Microbiol* 2000, **38**(1):357-361.
16. Kleter B, van Doorn LJ, ter Schegget J, Schrauwen L, van Krimpen K, Burger M, ter Harmsel B, Quint W: **Novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of anogenital human papillomaviruses.** *Am J Pathol* 1998, **153**(6):1731-1739.
17. de Roda Husman AM, Walboomers JM, van den Brule AJ, Meijer CJ, Snijders PJ: **The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR.** *J Gen Virol* 1995, **76**(Pt 4):1057-1062.
18. Estrade C, Menoud PA, Nardelli-Haeffliger D, Sahli R: **Validation of a low-cost human papillomavirus genotyping assay based on PGMY PCR and reverse blotting hybridization with reusable membranes.** *J Clin Microbiol* 2011, **49**(10):3474-3481.
19. Combes JD, Guan P, Franceschi S, Clifford GM: **Judging the carcinogenicity of rare human papillomavirus types.** *Int J Cancer* 2015, **136**(3):740-742.
20. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ: **Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.** *N Engl J Med* 2003, **348**(6):518-527.
21. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J: **Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses.** *Vaccine* 2006, **24 Suppl 3**:S3/78-89.
22. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Folicaldi S, Gillio-Tos A *et al*: **Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial.** *J Natl Cancer Inst* 2006, **98**(11):765-774.
23. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlee F, Franco EL, Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study G: **Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer.** *N Engl J Med* 2007, **357**(16):1579-1588.
24. Clad A, Reuschenbach M, Weinschenk J, Grote R, Rahmsdorf J, Freudenberg N: **Performance of the Aptima high-risk human papillomavirus mRNA assay in a referral population in comparison with Hybrid Capture 2 and cytology.** *J Clin Microbiol* 2011, **49**(3):1071-1076.
25. Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, Gadag V, Holloway G, Bartellas E, Kum N *et al*: **Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer.** *J Clin Microbiol* 2011, **49**(2):557-564.
26. Haedicke J, Iftner T: **A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay.** *J Clin Virol* 2015.
27. Guo YL, You K, Geng L, Qiao J: **Clinical Performance of APTIMA Human Papillomavirus (HPV) 16 18/45 mRNA Genotyping Testing for the Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 (CIN3) or Cancer in a Select Group of Chinese Women.** *Pathol Oncol Res* 2016, **22**(3):549-554.
28. Bulk S, Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, Boeke AJ, Verheijen RH, Snijders PJ, Meijer CJ: **Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months.** *Int J Cancer* 2007, **121**(2):361-367.
29. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG *et al*: **Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer.** *N Engl J Med* 2007, **357**(16):1589-1597.
30. Heideman DA, Hesselink AT, Berkhof J, van Kemenade F, Melchers WJ, Daalmeijer NF, Verkuijten M, Meijer CJ, Snijders PJ: **Clinical validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes.** *J Clin Microbiol* 2011, **49**(11):3983-3985.
31. Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, Apple R, Gutkunst K, Wright TL, Group AHS: **High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study.** *Am J Clin Pathol* 2011, **135**(3):468-475.

32. Rao A, Young S, Erlich H, Boyle S, Krevolin M, Sun R, Apple R, Behrens C: **Development and characterization of the cobas human papillomavirus test.** *J Clin Microbiol* 2013, **51**(5):1478-1484.
33. Hesselink AT, Meijer CJ, Poljak M, Berkhof J, van Kemenade FJ, van der Salm ML, Bogaarts M, Snijders PJ, Heideman DA: **Clinical validation of the Abbott RealTime High Risk HPV assay according to the guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for cervical screening.** *J Clin Microbiol* 2013, **51**(7):2409-2410.
34. Cornall AM, Poljak M, Garland SM, Phillips S, Tan JH, Machalek DA, Quinn MA, Tabrizi SN: **Anyplex II HPV28 detection and Anyplex II HPV HR detection assays are highly concordant with other commercial assays for detection of high-risk HPV genotypes in women with high grade cervical abnormalities.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017, **36**(3):545-551.
35. Hesselink AT, Sahli R, Berkhof J, Snijders PJ, van der Salm ML, Agard D, Bleeker MC, Heideman DA: **Clinical validation of Anyplex II HPV HR Detection according to the guidelines for HPV test requirements for cervical cancer screening.** *J Clin Virol* 2016, **76**:36-39.
36. Jung S, Lee B, Lee KN, Kim Y, Oh EJ: **Clinical Validation of Anyplex II HPV HR Detection Test for Cervical Cancer Screening in Korea.** *Arch Pathol Lab Med* 2016, **140**(3):276-280.
37. Cuschieri K, Geraets D, Cuzick J, Cadman L, Moore C, Vanden Broeck D, Padalko E, Quint W, Arbyn M: **Performance of a Cartridge-Based Assay for Detection of Clinically Significant Human Papillomavirus (HPV) Infection: Lessons from VALGENT (Validation of HPV Genotyping Tests).** *J Clin Microbiol* 2016, **54**(9):2337-2342.
38. Einstein MH, Smith KM, Davis TE, Schmeler KM, Ferris DG, Savage AH, Gray JE, Stoler MH, Wright TC, Jr., Ferenczy A *et al*: **Clinical evaluation of the cartridge-based GeneXpert human papillomavirus assay in women referred for colposcopy.** *J Clin Microbiol* 2014, **52**(6):2089-2095.
39. Estrade C, Sahli R: **Comparison of Seegene Anyplex II HPV28 with the PGMY-CHUV Assay for Human Papillomavirus Genotyping.** *J Clin Microbiol* 2014, **52**(2):607-612.
40. Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L, Molijn A, Sastrowijoto S, ter Schegget J, Lindeman J, ter Harmsel B, Burger M, Quint W: **Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus.** *J Clin Microbiol* 1999, **37**(8):2508-2517.
41. van Hamont D, van Ham MA, Bakkers JM, Massuger LF, Melchers WJ: **Evaluation of the SPF10-INNO LiPA human papillomavirus (HPV) genotyping test and the roche linear array HPV genotyping test.** *J Clin Microbiol* 2006, **44**(9):3122-3129.
42. Barzon L, Militello V, Pagni S, Palu G: **Comparison of INNO-LiPA genotyping extra and hybrid capture 2 assays for detection of carcinogenic human papillomavirus genotypes.** *J Clin Virol* 2012, **55**(3):256-261.
43. Castle PE, Porras C, Quint WG, Rodriguez AC, Schiffman M, Gravitt PE, Gonzalez P, Katki HA, Silva S, Freer E *et al*: **Comparison of two PCR-based human papillomavirus genotyping methods.** *J Clin Microbiol* 2008, **46**(10):3437-3445.
44. Gravitt PE, Schiffman M, Solomon D, Wheeler CM, Castle PE: **A Comparison of Linear Array and Hybrid Capture 2 for Detection of Carcinogenic Human Papillomavirus and Cervical Precancer in ASCUS-LSIL Triage Study.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, **17**(5):1248-1254.

Table 1. Distribution des infections incidentes à HPV observées dans nos laboratoires de 1999 à 2015 (n = 8039 patientes, dont 5082 positives)

Génotype [§]	Nombre d'observations	Proportion (%) [*]	Proportion relative cancer/normal [§]	Risque	Vaccin
16	814	10.5	22.5	H	Cervarix®, Gardasil®, Gardasil-9®
51	518	6.7	1.2	H	
52	401	5.2	3.3	H	Gardasil-9®
31	361	4.7	3.6	H	Gardasil-9®
58	300	3.9	5.1	H	Gardasil-9®
39	257	3.3	2.1	H	
56	254	3.3	1.3	H	
59	252	3.3	3.0	H	
18	247	3.2	13.8	H	Cervarix®, Gardasil®, Gardasil-9®
45	187	2.4	8.1	H	Gardasil-9®
73	189	2.4	1.8	H	
35	145	1.9	4.0	H	
68	136	1.8	1.5	H	
33	119	1.5	7.1	H	Gardasil-9®
82	81	1.0	1.3	H	
69	3	0.0	1.4	H	
26	16	0.2	4.2	I	
53	644	8.3	0.5	B	
42	374	4.8	0.2	B	
66	356	4.6	0.5	B	
6	252	3.3	0.5	B	Gardasil®, Gardasil-9®
44	189	2.4	0.2	B	
70	187	2.4	0.3	B	
54	152	2.0	0.6	B	
11	54	0.7	0.5	B	Gardasil®, Gardasil-9®
40	38	0.5	0.1	B	
Autres (n = 30)	1200	15.5	NA	NA	
Total	7726 [‡]	100	NA	NA	

[§] : les génotypes ont été déterminés à l'aide d'un test à large spectre en réflex à la cytologie (PGMY-CHUV[18]) ; * : Proportion parmi l'ensemble des HPV détectés ; [§] : Combes et al. [19]; B: bas risque; H: haut risque; I : risque indéterminé ; NA: non applicable ; [‡] : ce nombre est supérieur à celui des patientes positives en raison des infections multiples et de l'analyse de plusieurs échantillons à des moments différents pour certaines d'entre elles. HPV26, 53 et 66 ont été placés phylogénétiquement dans le groupe à haut risque probable [20]. Hormis HPV26 au vu de sa proportion relative dans les cas de cancers vs. normaux qui est supérieure à celle de virus à haut risque établis, nous estimons les deux autres à bas risque car ils sont très fréquents dans la population (HPV53, 2^{ème} et HPV66, 7^{ème}) et présentent un risque oncogène (0.5) similaire à celui d'HPV6 et 11 (prototypes des virus à bas risque).

Table 2. Méthodes représentatives utilisées pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, l'épidémiologie, la caractérisation de tumeurs et le suivi des patient-e-s

Méthode	Producteur / Distributeur	Marquage	Emploi clinique	Echantillon	Génotypes	Détermination des génotypes	Cible	Références
A. Dépistage du cancer du col de l'utérus								
Hybridation en solution, amplification du signal								
digene HC2 High-Risk HPV DNA Test	Qiagen	FDA/CE	Dépistage primaire ou en réflex de la cytologie, Comparateur pour la validation clinique	Frottis	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	HR groupés	ADN viral	[21-23]
Transcription Mediated Amplification (TMA)								
APTIMA	Gen-Probe/Hologic	FDA	Dépistage primaire ou en réflex de la cytologie	Frottis	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	HR groupés	ARN, E6/E7	[24-26]
APTIMA HPV16 18/45	Gen-Probe/Hologic	FDA	En réflex d'un test APTIMA positif	Frottis	16, 18/45	OUI	ARN, E6/E7	[26, 27]
PCR conventionnelle semi-quantitative								
GP5+/6+ EIA	NA	NA	Dépistage primaire ou en réflex de la cytologie, Comparateur pour la validation clinique	Frottis	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	HR groupés, OUI si hybridation réverse	ADN L1	[7, 28, 29]
PCR en temps réel, multiplex								
COBAS HPV test	Roche	FDA	Dépistage primaire ou en réflex de la cytologie	Frottis	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	16, 18 et HR groupés	ADN L1	[8, 30-32]
ABBOTT HPV	ABBOTT	CE	Dépistage primaire ou en réflex de la cytologie	Frottis	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	16, 18 et HR groupés	ADN L1	[8, 33]
Anyplex™ HR	Seegene/Bühlmann	CE	Dépistage primaire ou en réflex de la cytologie	Frottis	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	OUI	ADN L1	[34-36]
Xpert HPV	Cepheid/Axonlab	CE	Dépistage primaire ou en réflex d'un résultat cytologique anormal	Frottis	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	16, 18/45 et HR groupés	ADN E6/E7	[37, 38]
B. Détermination des génotypes (épidémiologie, caractérisation de tumeurs, suivi des patient-e-s)								
PCR en temps réel, multiplex								
Anyplex™ HPV28	Seegene/Bühlmann	CE	En réflex d'un résultat cytologique atypique; caractérisation de tumeurs	Frottis, FFPE	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 66, 68, 69, 70, 73, 82	OUI	ADN L1, MY ?	[34, 39]
PCR conventionnelle suivie d'hybridation réverse								
INNO-LiPA HPV genotyping extra	Fujirebio	CE	Caractérisation de tumeurs	FFPE, Frottis	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 69/71, 70, 73, 74, 82	OUI	ADN L1 SPF	[40-42]
Linear Array	Roche	CE	En réflex d'un résultat cytologique atypique; caractérisation de tumeurs	Frottis, FFPE	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89, 82(IS39)	OUI	ADN L1 PGMY	[41, 43, 44]

HR : haut risque ; FFPE : échantillon fixé et inclus dans la paraffine ; E6/E7 et PGMY : voir légende de la Figure 1 ; NA : non applicable