



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED · **2021**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

16 & 17 septembre - ASIEM, Paris

www.congres-biomedj.fr

HPV : nouvelle place du biologiste dans le dépistage du CCU

Hélène Péré

(Hôpital Européen G. Pompidou/Université de Paris)

Cancer du col



- Monde: 570.000 nx cas/an (80% PED), 250 à 300.000 décès/an

3000 nouveaux cas par an

11^e cause de cancer
chez la femme



1100 décès par an

12^e cancer le plus meurtrier
chez la femme

Moyens de prévention

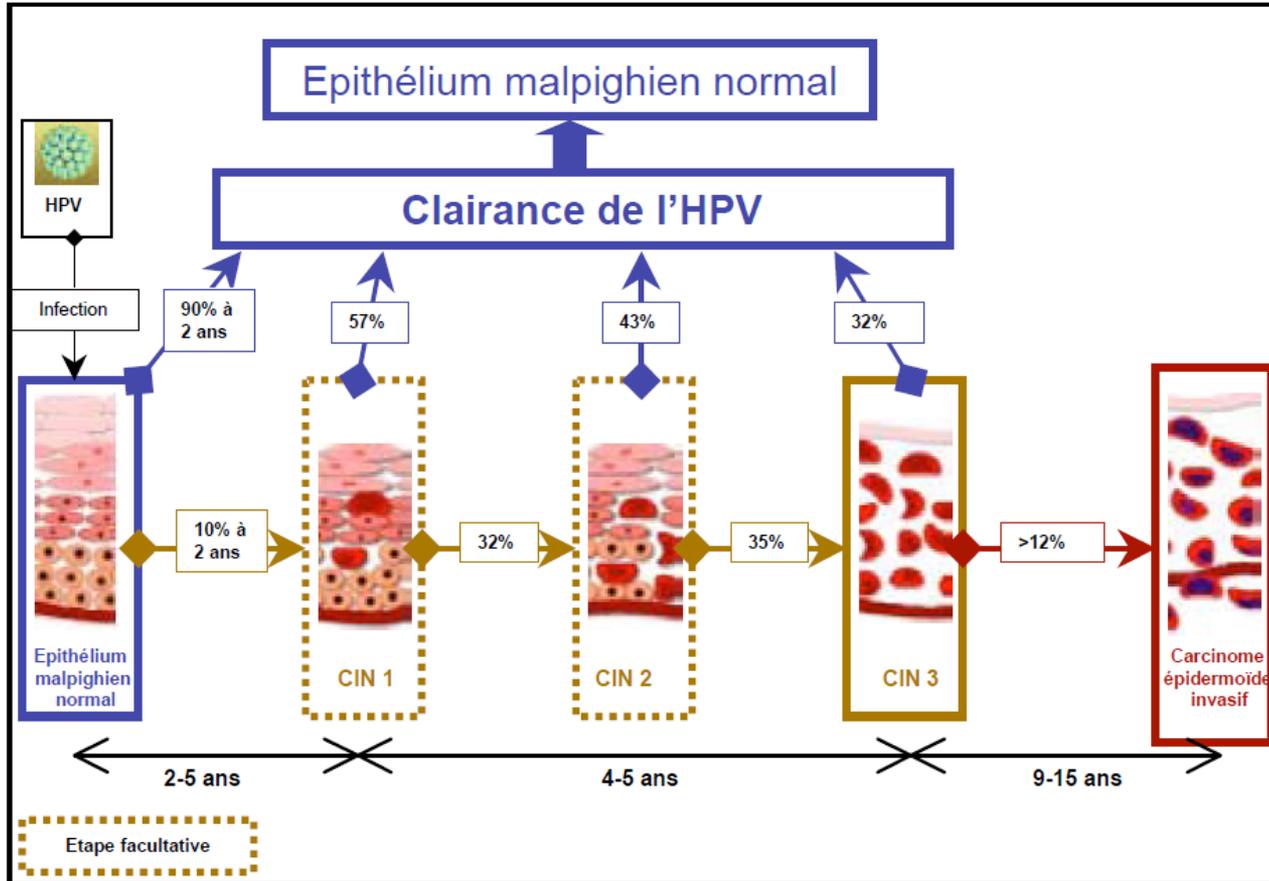
Vaccination et **dépistage**

Populations cibles

Vaccination : jeunes filles de **11** à **14** ans

Dépistage : femmes de **25** à **65** ans

Histoire de la cancérogénèse HPV induite : Exemple du cancer du col



Dépistage Cancer du Col en France



- Fondée sur les recommandations Françaises de la Haute Autorité de la Santé (HAS) de 2010
- **Un dépistage cytologique à partir d'un frottis cervico-utérin tous les 3 ans de 25 à 65 ans, après 2 tests normaux à 1 an d'intervalle**
- Taux de couverture de dépistage par frottis cervico-utérin : **61 %** (2010 - 2014)
- **Recommandations INCa 2016 : « Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie anormale »**, algorithmes de prise en charge et suivi

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS
**CONDUITE À TENIR
DEVANT UNE
FEMME AYANT
UNE CYTOLOGIE
CERVICO-UTÉRINE
ANORMALE**

 **INSTITUT
NATIONAL
DU CANCER**



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED 2021
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE
LA BIOLOGIE MÉDICALE



15 mars 2019

DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

ORGANISATION ET MISE EN PLACE
DU PROGRAMME DE DÉPISTAGE
ORGANISÉ



**PARTIE 2
LE DÉPISTAGE**

LA SURVENUE D'UN CCU : LES FAILLES POSSIBLES

ABSENCE OU MAUVAIS DÉPISTAGE DANS L'INTERVALLE RECOMMANDÉ

- > Refus du dépistage par la femme
- > Pas de proposition de dépistage pendant une consultation
- > Femmes sans contact avec un professionnel de santé

70%



20%

PRISE EN CHARGE INADÉQUATE

- > Absence ou mauvaise confirmation diagnostique après un résultat anormal
- > Absence ou mauvaise prise en charge après confirmation diagnostique

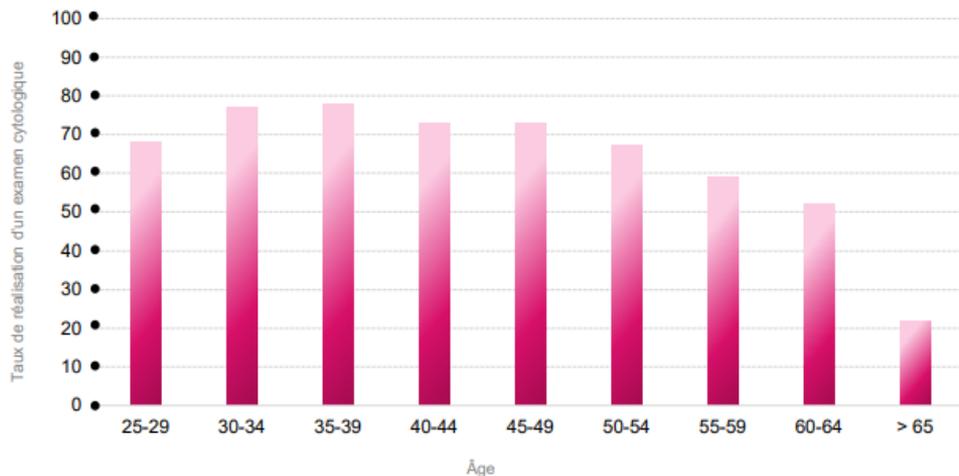
10%

MAUVAISE PERFORMANCE DU DÉPISTAGE

- > Qualité du prélèvement
- > Qualité de l'interprétation cytologique

**PARTIE 2
LA POPULATION CIBLE**

40 % DES FEMMES DE 25 À 65 ANS NE SE FONT PAS OU PAS ASSEZ RÉGULIÈREMENT DÉPISTER



Le dépistage est moins fréquent à partir de 50 ans, en lien avec l'arrêt du suivi gynécologique, alors que l'âge moyen lors du diagnostic est de 51 ans.

 Source : SNDS-DCIR 2014-2017, Insee - Estimation de population au 1^{er} janvier 2017; Traitement INCa, 2018



HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SYNTHÈSE DE LA RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE

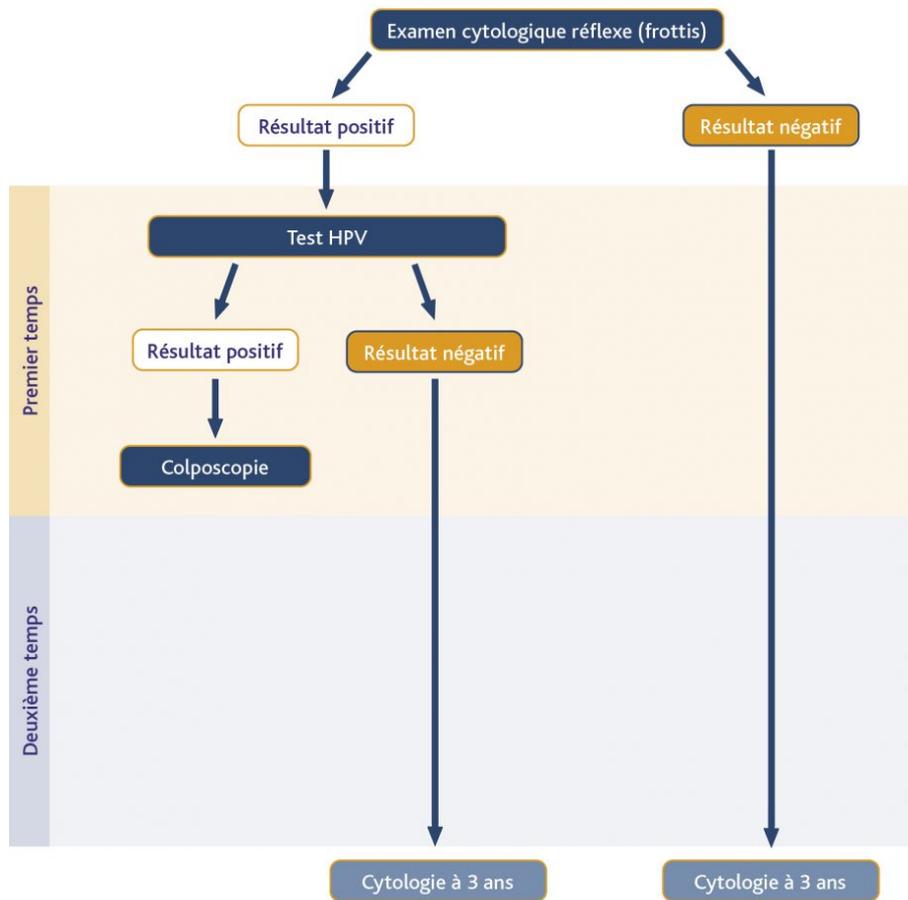
Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67

Juillet 2019

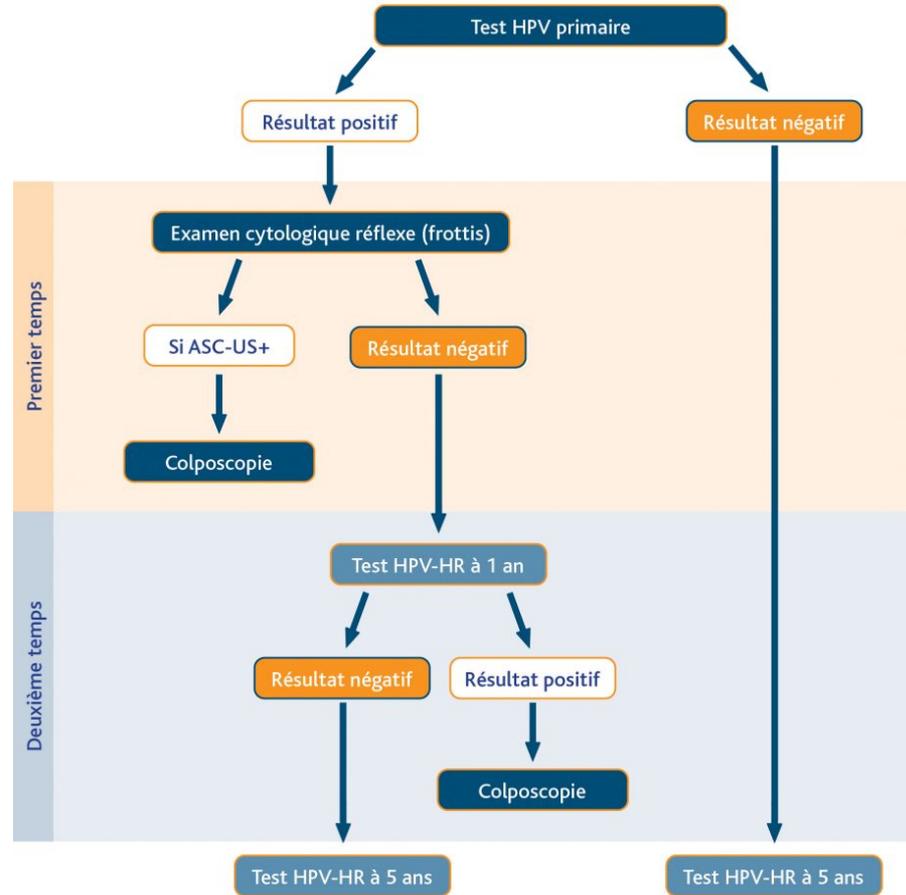
Contexte épidémiologique

- Près de 3 000 nouveaux cas de cancers invasifs en France et plus de 1 000 décès chaque année.
- Trois quarts des cas diagnostiqués chez des femmes jeunes, âgées de 25 à 64 ans.
- Un taux de couverture du dépistage insuffisant (~60%).

Nouvelles recommandations dépistage CCU 25-30 ans



Nouvelles recommandations dépistage CCU A partir de 30 ans





Les Biologistes
Médicaux

BIO MED 2021
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE
LA BIOLOGIE MÉDICALE

SEPTEMBRE 2019

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

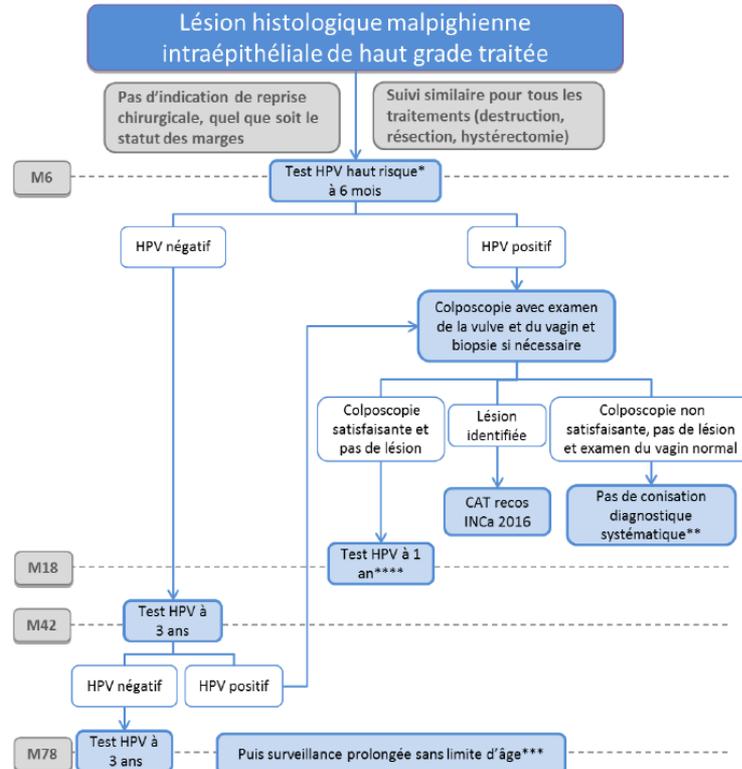
/Synthèse

SURVEILLANCE POST- THÉRAPEUTIQUE DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES DU COL DE L'UTÉRUS

Nouvelles recommandations : Surveillance CIN2+



ARBRE 2 : SURVEILLANCE DES PATIENTES TRAITÉES POUR UNE LÉSION HISTOLOGIQUE MALPIGHIENNE INTRAÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE





HPV non cultivable ; techniques moléculaires +++

- ✓ 1974: hybridation moléculaire révèle de nombreux génotypes d'HPV
- ✓ 1983 : HPV16 et 18 retrouvés dans 70% des cancers du col
- ✓ 90's: supériorité prouvée des tests moléculaires par rapport à la cytologie (sensibilité et VPN)
- ✓ 1999: Test Hybrid Capture®2 approuvé par FDA pour le suivi des ASCUS
- ✓ 2003: Association cytologie + test HC2 en routine pour le suivi des femmes >30 ans approuvé par FDA
- ✓ 2004: remboursement en France du test moléculaire pour triage des ASCUS

HPV au laboratoire :

Classification selon le risque oncogène



	Groupe	Type	Commentaires
HPV HR	1	16	Le plus carcinogène
	1	18 , 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66	Preuves épidémiologiques suffisantes dans le cancer du col de l'utérus
	2A probable	68	Immortalisation (ME180). Preuves limitées dans le cancer du col de l'utérus
	2B possible	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Preuves limitées
HPV BR	3	6, 11	Non carcinogènes

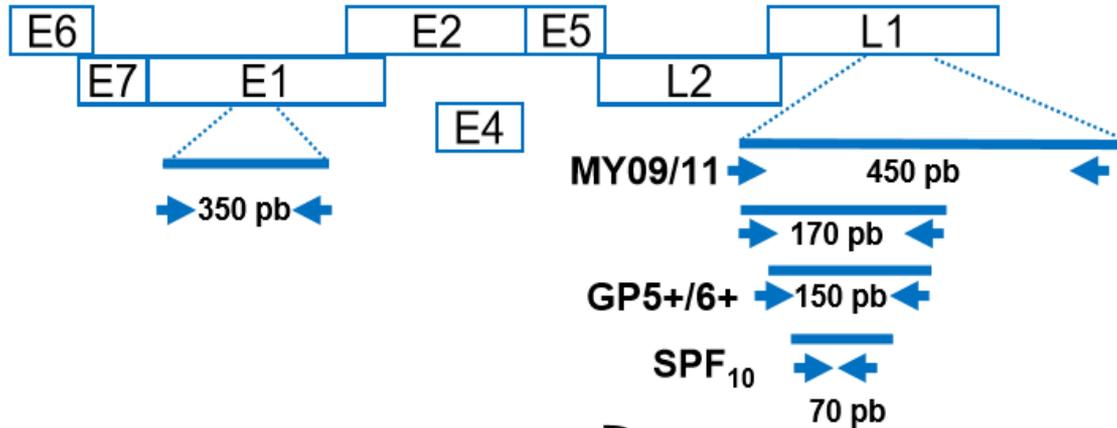
(Bouvard, 2009)

HPV au laboratoire:

Différentes types de tests...Reposant sur différentes technologies



• L'ADN viral



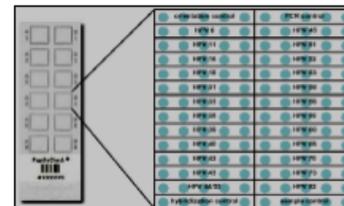
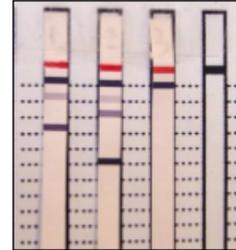
• Les ARN viraux

- E6/E7

• La protéine virale E6

Infections
« à risque »

- Amplification de signal
- Amplification de cible (PCR)
- PCR temps réel
- Génotypage
 - Bandelettes
 - Puces ADN
 - Microbilles
- Cartouches embarquées



HPV au laboratoire:

Validation clinique des tests HPV



- **Dépistage : patientes à risque**

- **Validation clinique**

- Sensibilité → CIN2+
- Sensibilité au moins 90% /hc2
- Spécificité au moins 98% /hc2
- Meijer *et al.* Int J Cancer 2009

- **Diagnostic virologique**

- **Validation analytique**

- Sensibilité
- Spécificité
- Répétabilité
- Reproductibilité

Tests HPV validés pour le dépistage du CCU (Amplification du signal; PCRs)



- Entièrement validés (multiple études)
HC2 & GP5+/6+-EIA
Abbott RT hrHPV; Cobas 4800; BD Oncolarity;
PapilocCheck; Anyplex II Hr; Risk HPV assay
- Entièrement validé (1 étude)
Xpert HPV; Linear Array (13hr types)
- Partiellement validés
 - GP5+/6+ PCR-LMNX (reproductibilité)
 - Cervista (spécificité inconsistente)
 - RIATOL qPCR (E6/E7) (pas de reproductibilité inter-laboratoire)



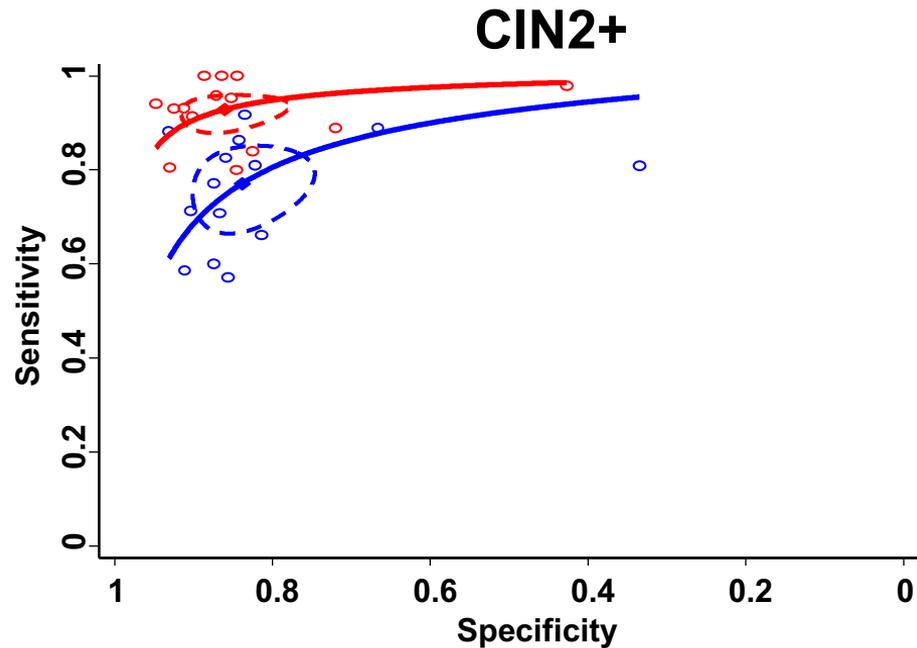
Performances des tests HPV sur autoprélèvement

Intérêt dans le dépistage organisé du CCU

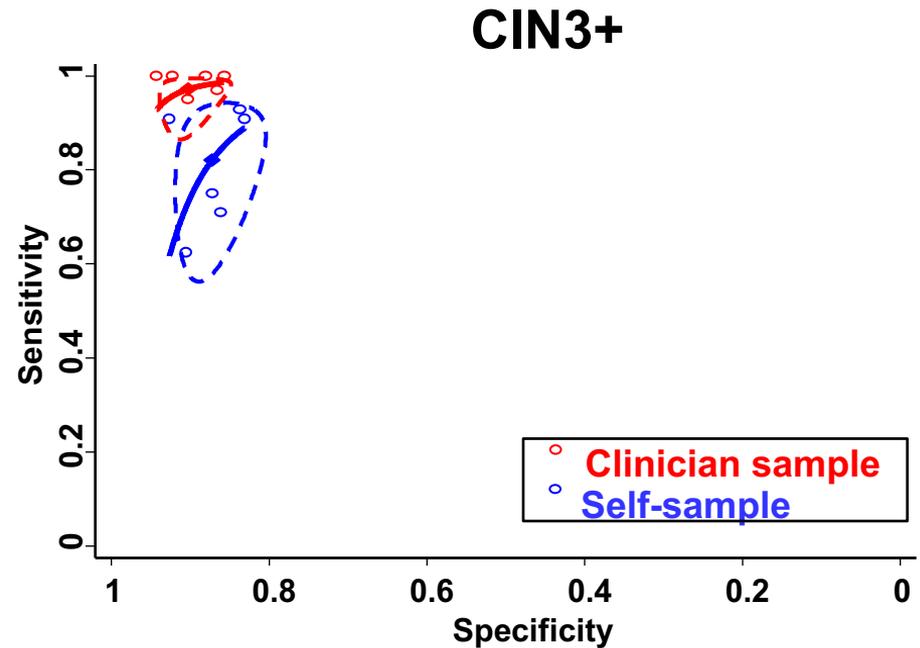
+++

Comparaison performances FCU/APV

Tests amplification du signals (HC2, Cervista)



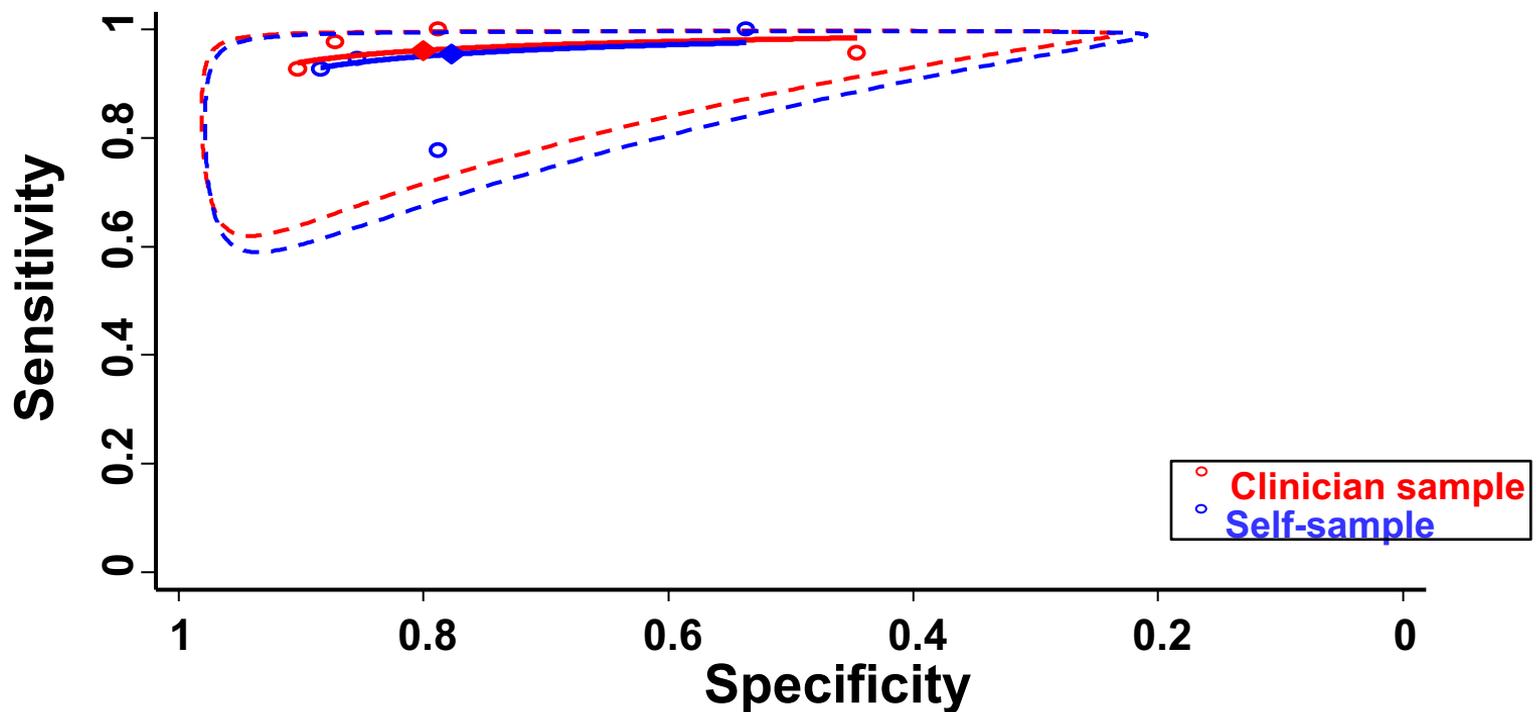
Sensi: 0.93 (CI 0.89-0.96); Speci: 0.86 (CI 0.81-0.90)
Sensi: 0.77 (CI 0.69-0.82); Speci: 0.84 (CI 0.77-0.88)



Sensi: 0.96 (CI 0.94-0.97); Speci: 0.90 (CI 0.88-0.92)
Sensi: 0.77 (CI 0.67-0.85); Speci: 0.87 (CI 0.85-0.89)

Comparaison performances FCU/APV

Tests PCR validés



Sensi: 0.96 (CI 0.91-0.98); Speci: 0.79 (CI 0.60-0.90)

Sensi: 0.96 (CI 0.89-0.99); Speci: 0.79 (CI 0.65-0.89)

Comparaison performances relatives FCU vs APV selon test HPV utilisé-Outcome *(CIN2+)



Test	Number of studies	Relative sensitivity	Relative specificity
SA-hrHPV Tests:			
HC2	22	0.85 (0.81-0.89)*	0.96 (0.94-0.97)*
Cervista	1	0.76 (0.70-0.83)*	0.95 (0.94-0.99)*
careHPV	7	0.84 (0.76-0.92)*	1.00 (0.99-1.00)
Validated PCR-hrHPV Tests:			
GP5+/6+ PCR-EIA	6	0.94 (0.88-1.02)	1.09 (0.96-1.22)
Linear Array†	2	1.00 (0.93-1.07)	1.11 (1.00-1.23)
HPV DNA Chip	1	1.03 (0.89-1.19)	0.88 (0.55-1.42)
Abbott RealTime hrHPV test†	3	1.00 (0.93-1.08)	0.98 (0.88-1.09)*
MALDI-TOF	1	1.00 (0.95-1.05)	0.98 (0.97-0.99)*
Cobas-4800†	3	0.98 (0.94-1.02)	0.93 (0.86-1.01)
SPF10-DEIA	4	0.97 (0.91-1.02)	0.97 (0.92-1.02)
Modified GP5+/6+-Luminex	1	0.96 (0.75-1.24)	0.94 (0.67-1.33)
HPV Risk	1	0.95 (0.82-1.11)	1.04 (0.68-1.61)
GP5+/6+-LMNX	1	1.00 (0.86-1.16)	1.11 (0.75-1.64)
Xpert	1	1.15 (0.85-1.56)	0.90 (0.73-1.10)
hrHPV mRNA Test:			
APTIMA†	3	0.69 (0.52-0.92)	0.97 (0.92-1.02)



- Sensibilité similaire et spécificité légèrement diminuée avec les tests HPV PCR validés cliniquement
- Diminution significative de la sensibilité sur APV avec tests d'amplification du signal (HC2, cHPV, Cervista) ou test ARN (APTIMA)
- Pas de milieu et conditions de stockage préconisés

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Décision du 4 mars 2020 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie

NOR : SSAU2007870S

« Infection à Papillomavirus humains (HPV) oncogènes :

Pour les codes nomenclature 0024, 0031, 4127 et 4509, le compte rendu doit préciser la nature, le mode de prélèvement (réalisé par un professionnel de santé ou autoprélèvement), ainsi que les génotypes recherchés, en conformité avec les recommandations de la Haute Autorité de santé et de l'Institut national du cancer en vigueur. La technique employée doit être cliniquement validée et être utilisée avec un milieu de prélèvement validé pour la technique.

En cas d'autoprélèvement, seules des techniques validées dans cette utilisation et comprenant un contrôle interne cellulaire doivent être employées.

Par dépistage organisé, on entend dépistage défini dans un programme national de santé au sens de l'article L. 1411-6 du code de la santé publique et répondant au cahier des charges correspondant à la thématique publié par arrêté ministériel.

Par dépistage individuel, on entend dépistage ne s'inscrivant pas dans un programme national de santé au sens de l'article L. 1411-6 du code de la santé publique, mais dont la pertinence, la population cible, les indications et conditions de réalisation font l'objet de recommandations de la Haute Autorité de santé.

Art. 1^{er}. – Au sous-chapitre 19 : **MICROBIOLOGIE MÉDICALE PAR PATHOLOGIE** de la nomenclature des actes de biologie médicale prévue à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, telle qu'elle a été définie par la décision de l'UNCAM du 4 mai 2006 modifiée, sont introduits le libellé 4127, initialement inscrit au sous-chapitre 16-02, ainsi modifié, et le libellé 4509 ainsi créé :

4127	<p>Détection du génome des HPV à haut risque, par une technique moléculaire dans le cadre du dépistage individuel et du suivi du cancer du col de l'utérus :</p> <p>1. Indications de prise en charge chez les femmes de moins de 30 ans, après une cytologie cervico-utérine anormale :</p> <ul style="list-style-type: none">- Cytologie avec atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US).- Cytologie avec anomalie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'éliminer une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H).- Contrôle à M12 après une cytologie avec lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL) initiale suivie d'une colposcopie normale.- Cytologie avec atypie des cellules glandulaires (AGC) initiale. <p>2. Indications de prise en charge chez les femmes de 30 ans à 65 ans :</p> <ul style="list-style-type: none">- en l'absence de cytologie cervico-utérine (examen cytologique) de dépistage préalable,- trois ans après la dernière cytologie cervico-utérine de dépistage avec un résultat normal,- puis tous les cinq ans dès lors que le résultat du test précédent était négatif ; en cas de résultat positif du test HPV suivi d'une cytologie cervico-utérine avec un résultat normal, la recherche d'HPV est réitérée après un an ; si cette nouvelle recherche est négative, un test HPV sera réalisé cinq ans après. <p>3. En suivi de traitement</p>	B 100
4509	<p>Détection du génome des HPV à haut risque, par une technique moléculaire dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.</p> <p>Indication : selon l'arrêté en vigueur relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus</p>	B 100

Au chapitre 1 : **ACTES D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES** de la nomenclature des actes de biologie médicale prévue à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, telle qu'elle a été définie par la décision de l'UNCAM du 4 mai 2006 modifiée, le libellé 0024 est modifié et le libellé 0031 est créé :

«

0024	Détection du génome des papillomavirus humains oncogènes dans le cadre d'un dépistage individuel Indication : selon les recommandations de bonnes pratiques Formation spécifique : formation à la biologie moléculaire Environnement spécifique : à réaliser dans les mêmes conditions que celles des laboratoires d'analyse de biologie médicale	B 100
0031	Détection du génome des papillomavirus humains oncogènes dans le cadre d'un dépistage organisé Indication : selon l'arrêté en vigueur relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus Formation spécifique : formation à la biologie moléculaire Environnement spécifique : <ul style="list-style-type: none">– conformément au cahier des charges défini par l'arrêté en vigueur relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus– à réaliser dans les mêmes conditions que celles des laboratoires d'analyse de biologie médicale	B 100



Merci pour votre attention!