Article original

Ann Biol Clin 2011 ; 69 (3) : 303-9

Enquête sur les pratiques de détection et de génotypage des papillomavirus humains dans les laboratoires de microbiologie en France en 2009

Investigation on HPV DNA detection and genotyping practices used in French laboratories in 2009

Isabelle Heard[1]
Michel Favre[2]
Valentine Fihman[1]

[1] Centre national de référence des HPV, Institut Pasteur, Paris
<isabelle.heard@pasteur.fr>

[2] Centre national de référence des HPV, Institut Pasteur, Unité GPCH, Paris

Résumé. *Objectifs.* Décrire l'activité et les conditions de détection des HPV dans les laboratoires de microbiologie. *Méthodologie.* Enquête au moyen d'un questionnaire auprès des services de microbiologie des centres hospitaliers universitaires (CHU) de la métropole et des DOM et des centres hospitaliers régionaux (CHR) ayant une activité dédiée à la recherche des HPV ainsi que de deux laboratoires du secteur privé recevant des échantillons cliniques de l'ensemble du territoire métropolitain et des DOM. *Résultats.* Les résultats de cette première étude réalisée en France montrent des volumes d'activité dédiée à la détection des HPV très variables d'un laboratoire à l'autre (moins de 200 à plus de 10 000 par an). Parmi les indications cliniques de détection, la première est la présence d'anomalies au frottis de type ASC-US (atypies cellulaires de signification indéterminée). Elle représente la moitié des détections effectuées. Seulement la moitié des laboratoires analyse au moins une partie des prélèvements dans des conditions conformes au guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale. Ces laboratoires sont ceux qui ont la plus grosse activité dédiée à la détection des HPV. *Conclusion.* Des recommandations concernant les conditions de réalisation des tests de détection des HPV devraient être élaborées afin d'améliorer la qualité des résultats et d'être en mesure d'incorporer ce test dans les outils de dépistage des cancers dus aux HPV.

Mots clés : *détection des HPV, milieux de transport*

Abstract. The French National reference Laboratory for Human papillomavirus (HPV) performed in 2009 a national study in order to review the methods used to detect and identify HR HPV genotypes in microbiology laboratories. Results from this study show a great diversity in volumes of samples treated in laboratories. Among clinical indications, the most frequent is a result of ASC-US at a Pap smear. This indication in the only one covered by the National Public Insurance System and is mostly performed in laboratories from private sector. Other indications mainly correspond to research programs and are performed in public Hospitals. This study allowed also to review the adequacy between the liquid based cytology samples and the assays used for direct detection of HR HPV or identification of the genotypes present in the sample. The right tests were not carried in the right solution storage according to the recommendations from different HPV testing assays. National recommendations should be elaborated in order to improve the performance of the test used.

Key words: *detection of HPV, transport media*

Article reçu le 31 août 2010,
accepté le 26 novembre 2010

doi:10.1684/abc.2011.0577

Tirés à part : I. Heard

Pour citer cet article : Heard I, Favre M, Fihman V. Enquête sur les pratiques de détection et de génotypage des papillomavirus humains dans les laboratoires de microbiologie en France en 2009. *Ann Biol Clin* 2011 ; 69(3) : 303-9 doi:10.1684/abc.2011.0577

Il n'existe pas actuellement de données qui permettent de décrire l'activité liée à la détection des papillomavirus humains (HPV) dans les laboratoires de microbiologie français. La seule indication de détection des HPV rentrant dans le cadre défini par la nomenclature des actes de biologie médicale et donnant donc droit à remboursement est l'existence d'anomalies au frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus de type ASC-US (atypies cellulaires de signification indéterminée) [1]. Cette indication, qui augmente régulièrement tous les ans, représentait en France en 2008 environ 86 500 prélèvements (extrapolation des données de remboursement de la CNAMTS à l'ensemble des régimes d'assurance-maladie, http://www.ameli.fr).

En France, le dépistage du cancer du col repose actuellement seulement sur le frottis de dépistage. Cependant de nombreuses études sont en cours pour évaluer le bénéfice de la détection des HPV pour augmenter la sensibilité du test de dépistage tout en conservant une spécificité élevée [2]. Il est possible que dans les années à venir, la détection des HPV fasse partie des examens de dépistage et soit prescrite plus fréquemment. Cet examen, qui était jusqu'à très récemment réservé aux laboratoires de microbiologie, peut être réalisé dans les laboratoires d'anatomopathologie depuis septembre 2009 [3].

L'une des missions du Centre national de référence des HPV (CNR HPV) créé en novembre 2008 à l'Institut Pasteur est de développer un réseau des laboratoires pratiquant des examens virologiques dans le domaine des HPV, dans le but de mettre en place une base de données nationale et de recenser les méthodes utilisées dans ces laboratoires.

Une étude a été réalisée à la suite d'une réunion organisée par le CNR HPV en février 2009 avec les principaux laboratoires de microbiologie hospitaliers ou du secteur privé impliqués dans la détection des HPV. Il avait alors été décidé qu'une étude permettant de savoir « Qui fait quoi ?» dans le domaine de la détection des HPV en France était nécessaire. L'objectif était d'obtenir une description de l'activité des laboratoires de microbiologie dans ce domaine, tant pour ce qui concerne la nature des échantillons reçus et les milieux de transport cellulaire, que pour les techniques utilisées et de connaître les indications de cet examen.

Méthodologie

L'étude a été réalisée entre février et juillet 2009. Un questionnaire a été adressé à l'ensemble des services de microbiologie des centres hospitaliers universitaires (CHU) de la métropole et des DOM ainsi qu'à ceux des centres hospitaliers régionaux (CHR) ayant une activité dédiée à la recherche des HPV. Un institut privé de cancérologie (Institut Curie) et deux laboratoires d'analyses de biologie médicale du secteur privé qui reçoivent des prélèvements de l'ensemble du territoire et des DOM (laboratoires Cerba et Biomnis) ont également participé à l'étude. Un courrier présentant le CNR, ses missions et expliquant les objectifs de l'enquête leur a été adressé. L'enquête proprement dite était jointe en format papier. Il était demandé de répondre par voie postale. Un total de 43 laboratoires a été interrogé, 35 CHU, cinq CHR, l'Institut Curie et les deux laboratoires d'analyses médicales du secteur privé. En l'absence de réponse dans un délai de un mois, les chefs de service des laboratoires étaient contactés par téléphone pour leur présenter succinctement le CNR et les objectifs de l'enquête. Un nouveau questionnaire était adressé à la demande. Les laboratoires de biologie médicale de proximité n'ont pas été interrogés dans le cadre de cette première enquête.

Le volume de prélèvements traités dans chaque laboratoire est approximatif, certains laboratoires ayant donné un effectif total de prélèvements et d'autre un pourcentage de leur activité.

Les milieux liquides de conservation des cellules prélevées peuvent être soit des milieux de transport spécifiques aux analyses virologiques, soit des milieux de transport cellulaire pour la réalisation du frottis. Ces derniers milieux ne peuvent être utilisés à des fins de diagnostic virologique que s'ils ont été validés pour ce contexte. En effet, chaque fabricant valide un ou plusieurs milieux pour chaque trousse et ne certifie l'efficacité de sa technique que dans certaines conditions de réalisation et en particulier de conservation des échantillons avant réalisation des tests.

L'évaluation des conditions dans lesquelles les tests de détection/génotypage étaient pratiqués au regard du Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale (GBEA) [4] a été effectuée en créant une variable composite. Celle-ci prend en compte la validation CE des liquides de conservation des cellules pour la cytologie et pour la virologie, ainsi que la validation de ces milieux par les fabricants de trousses de détection et de génotypage utilisées dans chaque laboratoire. On a ainsi distingué :

– les laboratoires qui reçoivent des échantillons dans des milieux liquides ayant un marquage CE pour la cytologie et/ou la virologie et ayant également été validés pour les trousses de détection/génotypage utilisées ;

– les laboratoires qui reçoivent des échantillons dans des milieux liquides ayant un marquage CE pour la cytologie et/ou la virologie mais n'ayant pas été validés pour les trousses de détection/génotypage utilisées ;

– les laboratoires qui reçoivent des échantillons dans des milieux liquides n'ayant pas de marquage CE pour la cytologie et la virologie et qui n'ont pas été validés pour les trousses de détection/génotypage utilisées ;

– enfin, le cas particulier des laboratoires utilisant la trousse INNO-LiPA (Innogenetics) pour la détection des HPV. En effet, le seul liquide actuellement recommandé par le

fabricant est le liquide Surepath (BD) alors que jusqu'à très récemment le liquide ThinPrep (Hologic) était également validé.
Lorsqu'un laboratoire recevait plus d'un milieu de conservation cellulaire et/ou utilisait plus d'une trousse de détection/génotypage des HPV, il était considéré comme réalisant les tests dans de bonnes conditions dès lors qu'il y avait compatibilité pour au moins une trousse et un liquide de conservation cellulaire.

Résultats

Les 43 laboratoires ont répondu au questionnaire. Parmi eux, 35 ont rapporté avoir une activité dans le domaine de détection et/ou du génotypage des HPV. Ils se répartissent en 27 CHU, cinq CHR, l'Institut Curie et les deux laboratoires du secteur privé. La répartition géographique des laboratoires est présentée sur la *figure 1*.
L'activité des 35 laboratoires pratiquant la détection des HPV est représentée sur la *figure 2*. Neuf laboratoires de CHU ou CHR ont une activité très faible de détection des HPV, traitant moins de deux cents prélèvements par an. L'activité dédiée aux HPV est modérée pour 16 laboratoires qui pratiquent la détection des HPV pour un volume de prélèvements allant de 200 à 1 000 prélèvements par an. Huit laboratoires ont une activité importante et effectuent entre 1 000 et 10 000 détections par an. Parmi ces laboratoires, ce sont ceux des CHU de Reims et de Besançon qui ont l'activité la plus importante. Enfin, les deux laboratoires du secteur privé effectuent chacun plus de 20 000 détections d'HPV par an. Le volume total d'échantillons traités annuellement est d'environ 78 000 prélèvements, près de 60 % des prélèvements (46 000, soit 59 %) étant traités par les deux laboratoires du secteur privé et le reste par l'ensemble des centres hospitaliers.
Les différentes indications cliniques de détection des HPV et le nombre de laboratoires pratiquant chacune d'entre elles sont décrits dans la *figure 3*. À l'exception d'un laboratoire (Institut Curie), la première indication rapportée par l'ensemble des laboratoires interrogés est un frottis de type ASC-US. Le volume de prélèvements traités pour cette indication est de plus de 47 000/an dont un peu plus de 37 000 réalisés par les deux laboratoires du secteur privé et le reste dans les services des centres hospitaliers. Cette indication représente le seul motif de détection des HPV pour cinq laboratoires. Tous les autres laboratoires pratiquent également la détection des HPV dans d'autres indications. Parmi celles-ci, la plus fréquente est la présence d'autres anomalies au frottis (lésions intraépithéliales de bas grade ou de haut grade). Elle est rapportée par 21 laboratoires. Cinq laboratoires participent à des programmes de recherche pour l'évaluation de nouvelles stratégies de dépistage du cancer du col et évaluent l'intérêt du dépistage primaire combiné associant la cytologie et la virologie sur un total d'environ 18 000 prélèvements. Un laboratoire

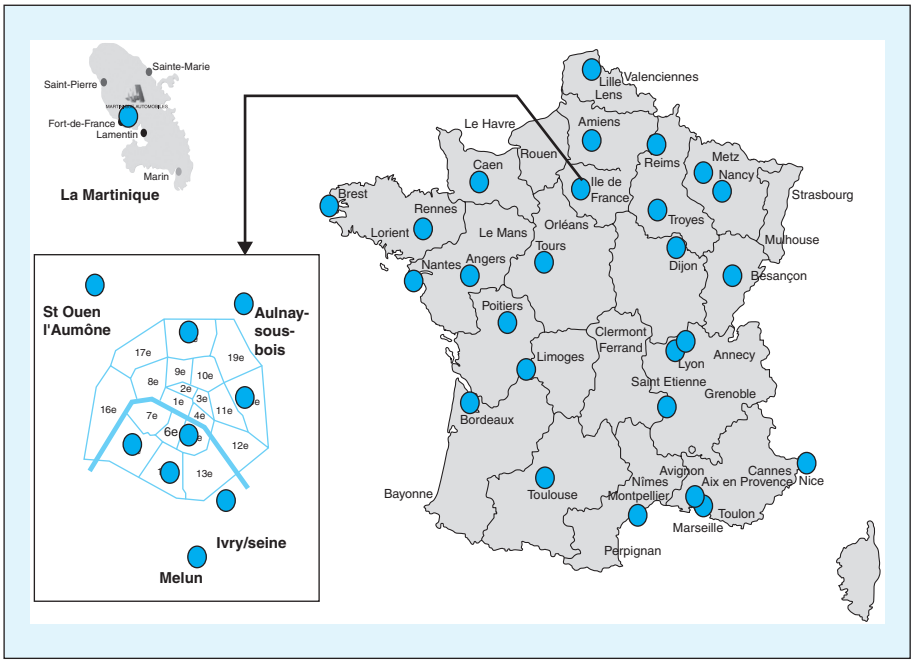

Figure 1. Répartition géographique des laboratoires ayant répondu à l'enquête.

déclare évaluer les capacités de la détection des HPV dans les urines pour le dépistage du cancer du col de l'utérus. Cinq laboratoires pratiquent la détection des HPV dans le cadre de programmes d'aide à la conduite thérapeutique après une conisation. La recherche des HPV dans d'autres sites anatomiques est effectuée par17 laboratoires. Quinze laboratoires participent à des programmes de détection et génotypage des HPV dans le cas de cancers ORL. La recherche des HPV est également effectuée par sept laboratoires en cas de lésions du canal anal, en particulier chez des personnes infectées par le VIH et par cinq laboratoires dans des tumeurs ou lésions cutanées. Enfin, tous les laboratoires participent à l'évaluation de nouvelles trousses de génotypage.

La détection des HPV se fait exclusivement sur des cellules conservées dans un milieu liquide pour 14 laboratoires. Elle se fait soit sur cellules soit sur des biopsies dans 20 laboratoires (58 %). L'Institut Curie ne reçoit que des prélèvements biopsiques. Différents milieux de transport ont été cités. Le milieu le plus utilisé est le milieu ThinPrep : il

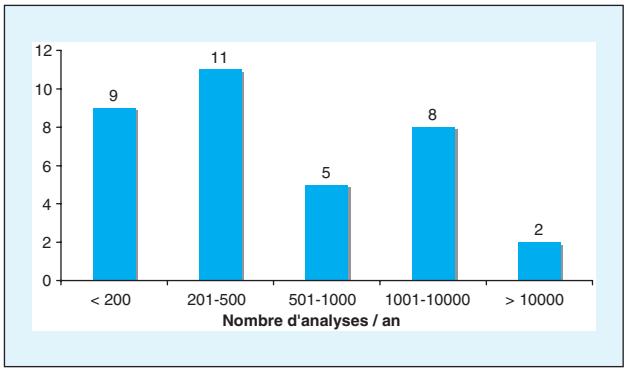

Figure 2. Répartition du nombre d'analyses effectuées par an pour la détection des HPV.

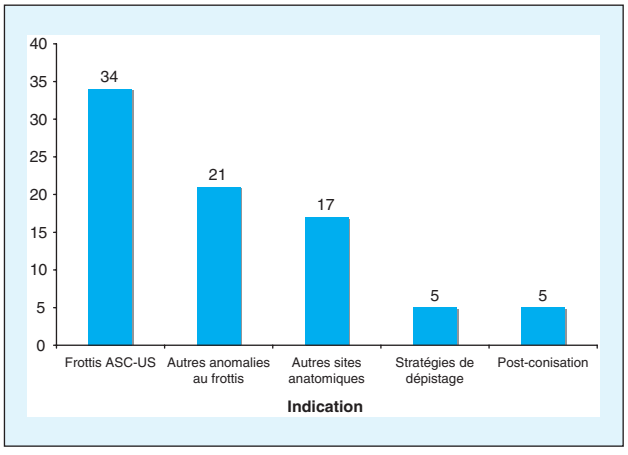

Figure 3. Indications retenues pour les détection/génotypage des HPV dans les différents laboratoires.

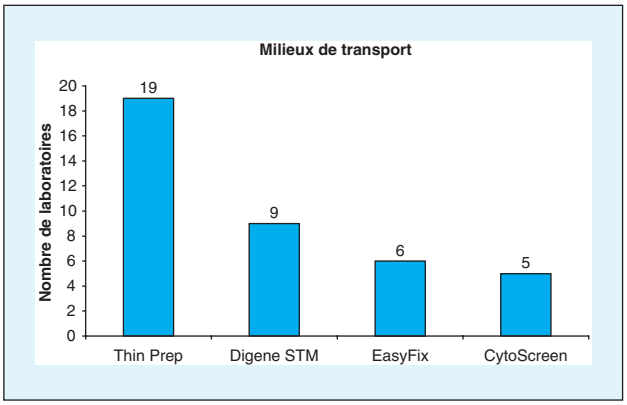

Figure 4. Principaux milieux liquides reçus dans les laboratoires de virologie.

est utilisé par 19 laboratoires (54 %) (*figure 4*). Les autres milieux les plus utilisés sont le milieu liquide Digene STM (Qiagen), qui est utilisé par neuf laboratoires (26 %), le liquide Easyfix (Labonord), utilisé par six laboratoires et le liquide Cytoscreen (SeroA), utilisé par 5 laboratoires. Du sérum physiologique est accepté par deux laboratoires (pour l'un des deux, c'est le seul milieu de transport rapporté) et du PBS par un laboratoire qui l'accepte exclusivement. Plus de deux milieux liquides sont acceptés par neuf laboratoires. Parmi eux, cinq laboratoires ont rapporté recevoir les deux types de liquides : commercialisés et « maison ».

L'extraction de l'ADN est le plus souvent effectuée avec la trousse Qiagen (dans 14 laboratoires). Les autres trousses fréquemment utilisées sont EasyMAg, Biomérieux (10 laboratoires) et MagnaPure, Roche (9 laboratoires). Sept laboratoires disposent d'au moins deux techniques d'extraction de l'ADN. Une technique « maison » est utilisée par cinq laboratoires.

La stratégie de recherche des HPV oncogènes peut consister soit en une détection seule de l'infection sans identification du/des génotypes, soit d'emblée en un génotypage, soit enfin être réalisée en deux étapes avec une détection suivie d'un génotypage des HPV en cas d'infection.

La stratégie la plus fréquemment mise en place est la deuxième : pour 18 laboratoires (54 %), la recherche des HPV consiste d'emblée en un génotypage, sans étape préalable de détection d'une infection par les HPV oncogènes. La stratégie combinée est réalisée dans 15 laboratoires (43 %) et seulement deux laboratoires ne pratiquent qu'une détection des HPV oncogènes.

L'Institut Curie ne pratique la détection et le génotypage que dans le cas de lésions précancéreuses et de cancers du col et de cancers ORL.

Le *tableau 1* présente le nombre de laboratoires réalisant chacune de ces techniques ainsi que le nombre d'échantillons traités pour la détection et/ou le génotypage des HPV rapporté par les biologistes. La technique de

Tableau 1. Techniques utilisées pour la détection et le génotypage des HPV.

Techniques de détection/génotypage	Nombre de laboratoires	Nombre d'échantillons traités
Détection :	17 (48 %)	65 000
HC2	8	49 000
Autres techniques	9	16 000
Génotypage :	33 (94 %)	12 000
INNO-LiPA	20 (61 %)	-
Papillocheck®	5 (15 %)	-
Linear array	5 (15 %)	-
Autres techniques	3 (9 %)	-

Plusieurs techniques peuvent être disponibles dans chaque laboratoire

détection la plus utilisée est la trousse d'Hybrid Capture 2 (HC2). Les autres techniques utilisées sont la PCR consensus, la RT-PCR, ainsi que les trousses Amplicor (Roche) et HPV Consensus (Argene). Au moins deux techniques différentes sont utilisées dans 3 laboratoires. La trousse HC2 est utilisée pour détecter les HPV pour environ 49 000 prélèvements. Les 33 laboratoires qui pratiquent le génotypage des HPV analysent environ 12 000 prélèvements par an. Parmi les 8 trousses utilisées pour le génotypage, c'est la trousse INNO-LiPA (Innogenetics) qui est utilisée le plus fréquemment (20 laboratoires, 61 %). Les autres trousses sont LinearArray (Roche) et Papillocheck (Greiner bio-one) utilisées chacune dans cinq laboratoires (15 %). Un séquençage des produits de PCR est pratiqué dans 6 laboratoires. Au moins deux techniques sont utilisées dans neuf laboratoires.

Le *tableau 2* présente l'activité des laboratoires au regard des conditions de réalisation des tests. Il ne porte que sur 33 laboratoires car un laboratoire ne recevait que des biopsies

Tableau 2. Répartition des laboratoires et des volumes de prélèvements traités en fonction des milieux et des trousses utilisés pour la détection et/ou le génotypage des HPV.

Liquides de conservation cellulaires	Nombre de laboratoires (%)	Nombre total d'échantillons traités
Marquage CE pour la cytologie ou la virologie et compatibilité avec les trousses HPV	16 (49)	68 335
Marquage CE du liquide pour la cytologie et la virologie mais non-compatibilité avec les trousses HPV	3 (9)	6 990
Absence de marquage CE et non-compatibilité avec les trousses HPV	6 (18)	3 740
Marquage CE pour la cytologie et la virologie sans compatibilité avec la trousse Innolipa	8 (24)	2 520

(Institut Curie) et un laboratoire n'a pas répondu à cette question. Environ la moitié des laboratoires (49 %) analysent des prélèvements recueillis dans des milieux ayant un marquage CE pour la cytologie et/ou pour la virologie et étant validés pour au moins une des trousses utilisées. Ces laboratoires sont ceux qui ont la plus grosse activité et traitent environ 68 000 prélèvements par an. Dans la mesure où cinq d'entre eux acceptent plusieurs milieux et utilisent plusieurs trousses de génotypage, il n'est pas possible de connaître avec précision le nombre de prélèvements analysés dans les conditions de validation correcte.

Trois laboratoires utilisent des liquides ayant un marquage CE mais non validés avec leurs trousses de détection et six laboratoires reçoivent exclusivement des liquides sans marquage CE ni validation avec leurs trousses de détection. Enfin, 8 des 20 laboratoires utilisant la trousse INNO-LiPA ne reçoivent pas de prélèvements conservés dans le liquide Surepath et ne peuvent donc être considérés comme utilisant un liquide compatible avec leurs trousses de détection ou de génotypage. Au total 17 laboratoires, dont l'activité est modérée et correspond à 17 % de l'ensemble des prélèvements, réalisent la détection des HPV sans être dans le cadre du guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale.

Discussion

Cette étude portant sur l'activité HPV dans les laboratoires de virologie hospitaliers et privés français montre que les volumes d'activité sont très variables d'un laboratoire à l'autre : le nombre de prélèvements traités annuellement varie de moins de 200 à plus de 10 000. L'activité de l'ensemble des laboratoires hospitaliers est inférieure à celle des deux laboratoires du secteur privé ayant une activité portant sur des prélèvements issus de tout le territoire. Cependant, cette étude ne rend pas compte de l'activité des laboratoires de biologie médicale du secteur privé recevant des prélèvements à l'échelle d'une ville ou d'une région.

Comme attendu, les indications de détection des HPV sont dominées par l'existence d'anomalies au frottis de type ASC-US. Il s'agit en effet de la seule indication rentrant dans le cadre défini par la nomenclature des actes de biologie médicale et donnant donc droit à remboursement. La détection du génome viral (ADN) des HPV oncogènes par hybridation moléculaire, avec ou sans amplification génique sur cellules du frottis cervico-utérin figure à la nomenclature des actes de biologie médicale depuis janvier 2004 (Arrêté du 30 décembre 2003 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale, *Journal officiel* du 14 janvier 2004). Cette indication représentait en France en 2008 environ 86 500 prélèvements (extrapolation des données de

remboursement de la CNAMTS à l'ensemble des régimes d'assurance-maladie, http://www.ameli.fr). Les données de notre étude permettent d'estimer la répartition des tests HPV entre les trois secteurs que sont le secteur privé à recrutement national, le secteur hospitalier et le secteur privé de ville : compte tenu du nombre de tests remboursés, environ 1/3 des prélèvements seraient adressés au secteur hospitalier et 2/3 au secteur privé. Au sein de celui-ci, le secteur de ville analyse environ 15 % des prélèvements et le reste est analysé par les deux laboratoires ayant une activité portant sur des prélèvements issus de tout le territoire.

En France, le dépistage du cancer du col repose actuellement seulement sur le frottis de dépistage. Cependant, de nombreuses études sont en cours pour évaluer le bénéfice de la détection des HPV pour augmenter la sensibilité du test de dépistage tout en conservant une spécificité élevée [2]. Cinq laboratoires français participent à des études qui devraient permettre d'évaluer l'intérêt de telles nouvelles stratégies de dépistage. Alors que les recommandations de la Haute autorité de santé ne sont pas en faveur de la détection des HPV en cas de lésions de bas grade ou de haut grade [1], on remarque cependant que celle-ci est effectuée dans 21 laboratoires.

Des études récentes ont montré que certains cancers de la cavité orale étaient dus à une infection par les HPV avec une prévalence de l'HPV16 plus importante encore que dans le cancer du col [5]. Le fait que ces cancers aient probablement un pronostic différent pourrait justifier de procéder au génotypage des HPV dans ces tumeurs [6]. Dans le cadre de programmes de recherche, 15 laboratoires ayant participé à l'enquête reçoivent des prélèvements de la cavité orale à des fins de génotypage des HPV. La connaissance de cette activité dans les laboratoires pourrait faciliter un recueil national de données dans cette pathologie afin d'améliorer les connaissances épidémiologiques et virologiques dans ce domaine.

Alors qu'aucune recommandation de prise en charge des patients ne repose sur un génotypage, 18 laboratoires hospitaliers, soit plus de la moitié des laboratoires ayant répondu à l'enquête, pratiquent d'emblée un génotypage des HPV et sont donc en mesure de connaître la distribution des génotypes à haut risque présents au niveau du col de l'utérus. On remarquera que ces laboratoires ont une activité modérée à faible. Il serait intéressant de savoir sous quelle forme les résultats sont rendus aux cliniciens ayant prescrit la recherche des HPV : « présence d'HPV oncogènes » sans plus, ou énumération du ou des HPV mis en évidence. Dans cette dernière éventualité, les conséquences pratiques pour la prise en charge et l'impact psychologique pour les patients de la connaissance du ou des génotypes détectés devraient être évalués.

Si tous les laboratoires reçoivent des liquides de conservation cellulaire ayant un marquage CE, quatre des neuf laboratoires acceptant plusieurs milieux de conservation cellulaire reçoivent également des liquides « maison ». Ces liquides ont été développés, notamment pour des raisons de coût des liquides commercialisés au regard de la cotation du frottis de dépistage, par les anatomopathologistes pour la réalisation des frottis en milieu liquide. Ils ne répondent pas à la directive européenne 98/79/CE concernant les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. En effet, dans une récente mise au point sur le statut des produits utilisés en anatomie et cytologie pathologique, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), rappelle que les milieux de conservation et de transport destinés au diagnostic *in vitro* doivent être marqués CE [7]. La réalisation des tests HPV par biologie moléculaire étant un acte de biologie médicale, elle doit être exécutée dans le cadre du guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale. Lorsqu'elle est faite sur des liquides « maison », elle n'est pas conforme au GBEA et met en cause la qualité du résultat. En effet, ces liquides peuvent contenir des composants susceptibles de dégrader l'ADN viral ou d'interférer avec les techniques d'amplification de séquences utilisées pour la détection et/ou le génotypage des HPV. Un résultat qui serait rendu comme négatif du fait de la présence de tels composants dans le liquide de transport cellulaire conduirait à ne renouveler le frottis qu'un an après (HAS), alors qu'un test HPV positif est associé à un risque trois fois plus élevé d'avoir une lésion précancéreuse [8]. Ainsi, un faux négatif pourrait donc conduire à n'explorer que un an plus tard une femme qui serait porteuse d'une lésion précancéreuse et devrait avoir une conisation du fait du risque de cancérisation.

Depuis quelques mois, les laboratoires d'anatomopathologie peuvent effectuer la détection des HPV dans l'indication qui correspond aux recommandations de bonnes pratiques Anaes 2002 (frottis ASC-US) dans le cadre d'une formation spécifique à la biologie moléculaire et dans un environnement spécifique, c'est-à-dire dans les mêmes conditions que celles des laboratoires d'analyse de biologie médicale [8]. Pour ce faire, les laboratoires d'anatomopathologie devront se placer dans des conditions conformes au GBEA et en particulier utiliser des liquides de transport cellulaire ayant un marquage CE.

La détection des HPV doit également être faite sur des milieux qui ont été validés par les fabricants des trousses de détection ou de génotypage. Si l'on considère le marquage CE des liquides et leur validation, seulement la moitié des laboratoires (49 %) analysent leurs prélèvements dans les conditions validées par le fournisseur. Lorsque ces conditions ne sont pas réunies, c'est le plus souvent parce que le liquide de suspension cellulaire à partir duquel la détection des HPV est effectuée n'est pas validé pour les trousses utilisées.

Conclusion

Cette étude présente pour la première fois l'activité de détection des HPV dans les laboratoires de microbiologie hospitaliers et d'une partie du secteur privé français. Des atypies cellulaires de signification indéterminée au frottis sont la cause de 60 % des examens, les autres indications étant essentiellement liées à des programmes de recherche. La presque intégralité des laboratoires utilise une technique qui pourrait permettre de décrire les génotypes de HPV haut risque détectés. Près de la moitié des laboratoires de microbiologie pratiquent la détection des HPV haut risque dans des conditions qui ne sont pas conformes au GBEA, soit que les liquides de transport cellulaire n'aient pas de marquage CE, soit qu'ils ne soient pas validés par les trousses de détection et/ou de génotypage utilisées. Cette situation doit être améliorée car elle pose le problème de la qualité du résultat du test de détection. Des recommandations concernant les conditions de réalisation des tests de détection des HPV devraient être élaborées. Cela permettrait d'améliorer la qualité des résultats et d'être en mesure d'incorporer ce test dans les outils de dépistage des cancers dus aux HPV.

Remerciements. Pr G Agius, CHU de Poitiers. Pr H Agut, GHPS, Paris. Dr S Alain, CHU de Limoges. Pr P André, CHU de Lyon. Dr F Berteloot, CHU de Lille. Dr JB Bour, CHU de Dijon. Dr R Césaire, CHU de Fort de France. Dr S Cha-Minjolle, CHU de Rennes. Pr C Clavel, CHU de Reims. Dr M Coste-Burel, CHU de Nantes. Dr P Coursaget, Faculté de Pharmacie, Tours. Dr P de Crémoux et Dr X SastreGarau, Institut Curie, Paris. Dr R Dachez, Laboratoire Biomnis, Paris. Dr C Delamare, CHU de Metz-Thionville. Dr GA Denoyel, Laboratoire Biomnis, Lyon. Dr A Ducancelle, CHU d'Angers. Dr V Giordanengo, CHU de Nice. Dr A Goudeau, CHU de Tours. Dr J Gozlan, Hôpital Saint-Antoine, Paris. Pr E Janky, CHU de Pointe-à-Pitre. Dr V Jarlier, Hôpital Charles Foix-Jean Rostand, Ivry-sur-Seine. Dr A Kara, Centre Hospitalier de Melun. Dr E Lagier, Hôpital d'Aix-en-Provence. Dr C Le Pendeven& Dr P Soussan, Hôpital Tenon, Paris. Dr L Maisonneuve, Centre Hospitalier d'Aulnay-sous-Bois. Dr F Meier, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris. Dr Y Mekki, CHU de Lyon. Dr F Moreau-Benaoudia, CHU de Troyes. Pr C Mougin, CHU de Besançon. Dr C Pannier, CHU d'Amiens. Dr C Pasquier, CHU de Toulouse. Dr JM Pawlotsky, Hôpital Henri Mondor, Créteil. Dr C Payan, CHU de Brest. Dr JC Petit, Hôpital Saint-Antoine, Paris. Pr H Peigue-Lafeuille, CHU de Clermont-Ferrand. Dr S Pillet, CHU de Saint-Etienne. Dr JD Poveda, Laboratoire Cerba, Paris. Dr L Roncin, CHU de Bordeaux. Dr C. Ronsin, Laboratoire Biomnis, Paris. Pr F Rozenberg, Hôpital Cochin-Saint Vincent de Paul, Paris. Dr JM Seigneurin, CHU de Grenoble. Dr A Si Mohamed, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris. Pr F Simon, Hôpital Saint-Louis, Paris. Dr C Tamalet, Hôpital de la Timone, Marseille. Pr A Vabret, CHU de Caen. Pr P Vande Perre, CHU de Montpellier. Dr V Venard, CHU de Nancy.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

1. Anaes. Recommandations pour la pratique clinique : conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. Paris : Anaes, 2002. http://www.has-sante.fr.

2. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, *et al*. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 249-57.

3. Modification de la nomenclature des actes d'anatomie et de cytologie pathologique. *Journal officiel* du 19 septembre 2009, article III-4.

4. Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale. Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale (Journal officiel du 11 décembre 1999) modifié par arrêté du 26 avril 2002 (*Journal officiel* du 4 mai 2002).

5. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004 ; 31 : 744-54.

6. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, *et al*. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 407-20.

7. Afssaps. Mise au point sur le statut des produits utilisés en anatomie et cytologie pathologique selon la directive européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (Mai 2008). Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux, Département Surveillance du Marché. Unité Evaluation et Contrôle du Marché. DIV. G. Le Brun. Paris : Afssaps, 2008.

8. Moore G, Fetterman B, Cox JT, Poitras N, Lorey T, Kinney W, *et al*. Lessons from practice : Risk of CIN 3 or cancer associated with an LSIL or HPV-positive ASC-US screening result in women aged 21 to 24. *J Low Genit Tract Dis* 2010 ; 14 : 97-102.