

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**TOME XXV
publié le 6.12.2001**



*VINGT-CINQUIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2001*

Intérêt et indications du typage viral HPV

J.-CH. BOULANGER*, PH. NAEPELS, H. SEVESTRE,
S. NAJAS, J. GONDROY, J.-PH. HARLICOT
(Amiens)

On sait depuis plus d'un siècle que le cancer du col est une maladie sexuellement transmise mais, il n'y a pas si longtemps, on pensait encore que l'agent causal était l'herpès virus simplex. Depuis la démonstration de l'effet cytopathique du *papilloma virus* humain (HPV) par Alexandre Meisels il y a 25 ans, les connaissances du mécanisme de la cancérogenèse cervicale ont largement progressé. Il est unanimement admis maintenant que l'HPV est la cause essentielle du cancer du col. Le risque de cancer du poumon pour un fumeur est multiplié par 15 ou 16; celui de CIN et de cancer du col est multiplié par 12 à 710 par l'HPV (18, 28, 45). Le cancer du col devient donc le premier cancer solide viro-induit.

L'HPV est également impliqué dans les cancers et les lésions intra-épithéliales du vagin, de la vulve et du canal anal mais aussi du pénis chez le partenaire masculin.

On imagine donc les applications qui en découlent et nous allons tenter d'en faire le point. Si elles ont tardé à se mettre en place, c'est à cause des problèmes rencontrés au départ avec des méthodes de mise en évidence difficiles à mettre en œuvre, de

* CHU – 124 rue Camille Desmoulins – 80054 AMIENS CEDEX

sensibilité très mauvaise et de spécificité insuffisante, ils ont rendu les premiers résultats décevants, et les praticiens, dont nous sommes, très sceptiques.

1. RAPPEL DU RÔLE PATHOGÈNE DE L'HPV

Les HPV sont des virus de petite taille (45-55 nm), à ADN non enveloppé, composés de 72 capsomères, appartenant à la famille des *Papovaviridae*. Le génome est une molécule d'ADN double brin super-enroulé et compte environ 7 900 paires de bases ; il peut être sous forme linéaire ou circulaire (34).

Au cours de ces 20 dernières années, plus de 120 génotypes d'HPV ont été identifiés. Ils sont classés en fonction de leur tropisme et de leur potentiel oncogène. Un certain nombre sont associés aux lésions cutanées, une quarantaine infectent les muqueuses ano-génitales. Parmi ceux-ci, certains sont dits à bas risque ou à faible potentiel oncogène : 6, 11, 42, 43, 44, retrouvés dans les condylomes génitaux.

D'autres sont à fort potentiel oncogène, impliqués dans la carcinogenèse du col utérin ; HPV à haut risque : 16, 18, 45, 46 ou à risque intermédiaire : 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58, 66...

Les études épidémiologiques ont montré l'association de ces HPV au cancer du col et, à mesure que les tests de dépistage sont devenus plus sensibles, il est apparu que les cancers HPV négatif que l'on estimait encore à 15 % il y a 10 ans, n'existaient peut-être pas. En effet, les derniers chiffres de F.X. Bosch retrouvent l'HPV dans 99,8 % des cancers, si bien que l'on considère actuellement l'HPV comme la condition nécessaire du cancer du col utérin (55).

Les HPV ont un tropisme cutanéomuqueux dirigé surtout vers les épithéliums malpighiens où ils provoquent des proliférations bénignes ou malignes. La réplication de l'ADN viral se fait sous différentes formes et plusieurs évolutions sont possibles :

- Le virus reste au niveau des cellules basales à l'état quiescent, non répliqué : l'épithélium est apparemment sain sans aucun effet cytopathogène (phase de latence) ;
- Le virus latent se multiplie sans s'intégrer dans le génome de la cellule (phase de multiplication virale, source de contamination). Cette multiplication entraîne l'apparition de koilocytes et détermine des troubles de la maturation de l'épithélium ;

– L'ADN viral peut s'intégrer dans le génome de la cellule basale indifférenciée entraînant alors une transformation du génome de la cellule qui intervient dans la carcinogenèse.

2. MOYENS DE DÉTECTION DES HPV

Les critères cytologiques et anatomopathologiques de l'infection à HPV sont bien connus mais ils ne sont ni suffisamment sensibles ni spécifiques pour servir de moyen de détection du virus.

Il n'existe pas de système de culture de cellules épithéliales ayant un degré de différenciation approprié pour la réplication in vitro de ces virus.

Les tests sérologiques restent encore du domaine de la recherche.

Les premières études faisaient appel à la microscopie électronique et à l'immunohistochimie (immunoperoxydase). Ces méthodes peu sensibles ont été abandonnées au profit des techniques de biologie moléculaire.

Le principe de ces méthodes consiste à détecter l'ADN viral (génomique de l'HPV) soit sur suspension cellulaire ou coupe histologique sans extraction préalable, c'est l'hybridation in situ, soit après une étape d'extraction de l'ADN contenu dans le prélèvement : hybridation in vitro.

Plusieurs méthodes ont été proposées : *Southern Blot* très spécifique, longtemps méthode de référence, *Dot Blot*, *Northern Blot*. Il s'agit de méthodes complexes difficiles à mettre en œuvre.

L'évolution actuelle est à l'utilisation de :

– *La PCR*, méthode d'amplification génique, est la technique de détection de l'HPV la plus récente. Elle consiste à amplifier préalablement une séquence spécifique de l'ADN viral cible. Le produit d'amplification est ensuite hybridé avec une oligosonde marquée. La très grande sensibilité et la spécificité de la PCR en font une méthode de choix pour le diagnostic des infections à HPV. Toutefois, en raison des risques de contamination, il faut une grande prudence dans les manipulations et dans l'interprétation des résultats positifs.

– *L'hybridation en phase liquide : Hybrid Capture (HC)*, méthode de réalisation simple, rapide, reproductible, est applicable en routine à de grandes séries. Une trousse commercialisée

par la firme Digene, et actuellement Abbot, permet la détection en microplaque d'ADN viral dans les cellules du frottis cervical. Elle utilise des sondes ARN capables de mettre en évidence 18 types d'HPV : 5 à bas risque (6, 11, 42, 43, 44) et 13 à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68).

La première version de ce test était de sensibilité insuffisante. La version actuelle, HC II, a maintenant un seuil de détection abaissé à 0,2 pg d'ADN d'HPV.

Ces deux méthodes faciles à mettre en œuvre sont accessibles en pratique quotidienne et permettent des recherches qualitatives mais aussi quantitatives.

– *Qualitatives* : en PCR, les amorces utilisées peuvent correspondre, ou bien à des amorces consensus pour le diagnostic de groupe, ou bien à des séquences spécifiques pour le diagnostic de type.

Avec HC II, on peut rechercher soit les HPV à haut risque oncogène, soit les HPV à bas risque, soit les deux. En fait, la majorité des équipes, pour des problèmes de coût, se contentent de rechercher les HPV à haut risque sans les individualiser car il n'est pas indispensable pour le diagnostic de connaître le type d'HPV en cause.

Le tableau I précise les types d'HPV rencontrés en pathologie cervicale et le tableau II précise la fréquence de l'association de plusieurs types.

– *Quantitatives* : il apparaît que l'appréciation de la charge virale est d'un grand intérêt. Elle peut être évaluée par PCR et s'exprime en pg/ml.

HC n'est pas réellement une méthode quantitative mais il est possible d'apprécier la charge virale en comparant le résultat

Tableau I
Types d'HPV rencontrés
en pathologie cervicale (4)

HPV 16	50 %
HPV 18	14 %
HPV 45	8 %
HPV 31	5 %
Autres	16 %
Négatif	7 %

Tableau II
Fréquence de l'association
de types d'HPV
en pathologie cervicale (20)

1 type	34 %
2 types	24 %
3 types	13 %
4 types	10 %
5 types	3 %
6 types	2 %
Négatif	14 %

INTÉRÊT ET INDICATIONS DU TYPAGE VIRAL HPV

individuel d'un test mesuré sur un luminomètre à la valeur seuil. Elle s'exprime en RLU (*Relative Light Unit*).

Avant de voir les applications cliniques de la recherche d'HPV, il est indispensable d'étudier l'incidence du portage viral.

3. RAPPEL ÉPIDÉMIOLOGIQUE

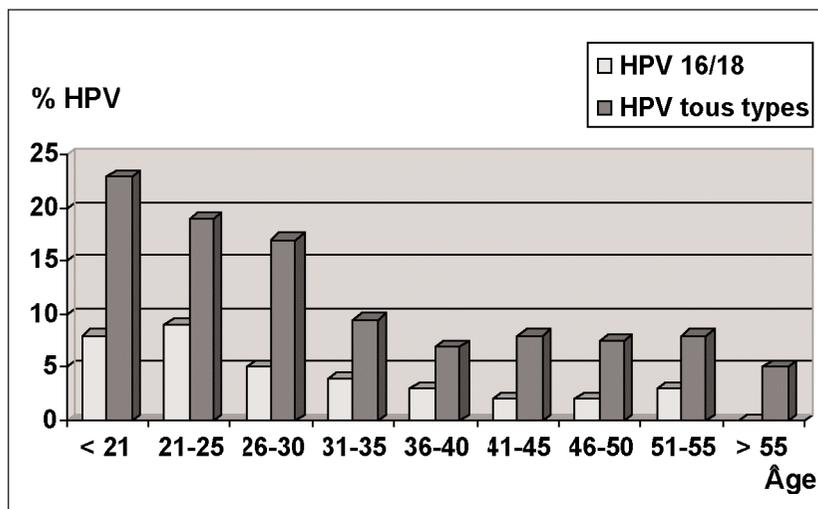
L'infection à HPV est très fréquente mais très peu de femmes feront les transformations cellulaires qui risquent de les conduire au cancer.

La présence d'HPV chez les femmes varie entre 1 et 48 % selon les populations.

Plusieurs études ont montré un pic de prévalence de l'HPV chez la femme jeune vers 20 ans puis une diminution importante avec l'âge (Figure 1) (33).

En fait la récente étude de Clavel (8) donne, avec HC II, des résultats différents car ces auteurs trouvent plus de 11 %

Figure 1
Prévalence de l'HPV par PCR en fonction de l'âge (Melkert) (33)



de portage d'HPV oncogène après 40 ans dans leur série (Tableau III).

Tableau III
Prévalence de l'infection à HPV/âge (Clavel) (8)

Âge	Nombre de femmes	HPV	
		Nombre	%
< 20	418	84	20,1 %
21-30	1843	435	23,6 %
31-40	2076	289	13,9 %
41-50	1925	235	12,2 %
51-60	1014	110	10,8 %
> 60	656	61	9,3 %
Total	7932	1214	15,3 %

Dans une étude que nous avons menée l'année dernière avec la même technique, non encore publiée, les chiffres sont tout à fait comparables (Tableau IV). Ceci s'explique au moins en partie par les méthodes de détection utilisées. Rappelons que la nouvelle version d'HC détecte 13 HPV oncogènes.

Tableau IV
Répartition par classe d'âge (Amiens 2001)

Âge	Nombre de femmes	HPV	
		Nombre	%
15-19	13	2	15,38
20-24	356	55	15,45
25-29	429	93	21,68
30-34	425	66	15,53
35-39	394	68	17,26
40-44	443	63	14,22
45-49	438	55	12,56
50-54	335	43	12,84
55-59	197	21	10,66
60-64	89	8	8,99
Total	3119	474	15,20

INTÉRÊT ET INDICATIONS DU TYPAGE VIRAL HPV

Ces chiffres sont ceux observés dans la population générale. Dans certaines conditions, HIV +, prostituées, les chiffres atteignent 50 % (17, 23).

Quoi qu'il en soit, même si cette infection est fréquente, le risque de cancer est faible puisque l'on admet actuellement que le risque pour une femme de faire un cancer du col au cours de sa vie est de 1,2 %. Les évaluations comparant la prévalence de l'HPV et l'incidence du cancer du col permettent de conclure qu'au maximum 3 % des femmes HPV + développeront un cancer. Ceci s'explique par la durée du portage de l'HPV. 80 % des infections sont transitoires. Or ce sont les infections persistantes qui favorisent la dysplasie et peuvent conduire au cancer.

Ho et Nobbenhuis (20, 36) ont étudié respectivement 608 et 405 femmes par prélèvements répétés tous les 4 à 6 mois pendant 3 ans. Pour celles qui sont négatives à l'inclusion et deviennent positives en cours d'étude, le virus disparaît en moyenne en 8 mois pour Ho et 6 mois pour Nobbenhuis. Pour Ho, c'est moins de 6 mois dans 31 % des cas, 6 à 12 mois dans 39 % et 12 à 18 mois pour 11 %.

En cas de pathologie cervicale, le portage d'HPV est étroitement lié à sa gravité comme l'indique le tableau V emprunté à Koutski.

Tableau V
HPV + /cytologie

Normal	3,4 %
Very mild dysplasia	25,8 %
Mild dysplasia	67,8 %
Moderate dysplasia	83,6 %
Severe dysplasia	94,6 %
CIS – invasive cancer	91,7 % (11/12)

4. LES INDICATIONS POTENTIELLES DE LA RECHERCHE D'HPV ONCOGENES SONT NOMBREUSES

Nous allons en faire le point. Il faut préciser que nous nous sommes limités dans notre recherche bibliographique aux publications postérieures à 1999 donc utilisant l'HC II et les dernières adaptations en matière de PCR, considérant que les résultats avec les techniques antérieures étaient entachés d'erreurs (la sensibilité pour la détection des hauts grades était pour Cuzick de 74 % avec HC I, 95 % avec HC II).

4.1. Dépistage

La recherche d'HPV peut avoir un intérêt en dépistage.

C'est une indication qui est sûrement intéressante. L'idée est venue de l'école hollandaise après une première étude portant sur 18 cancers invasifs après frottis normal : dans 16 cas, la recherche d'HPV était positive (54). Toutes les études récentes montrent que, si l'absence de frottis de dépistage est le facteur de risque principal de cancer du col, le pourcentage de cancers invasifs survenant chez les femmes correctement dépistées augmente régulièrement (30 à 40 % dans les études les plus récentes) (39). Ce sont les cancers d'intervalle, liés soit à un frottis faux négatif, soit peut-être à un cancer plus agressif. Les études de Wallin, Ylitalo montrent la présence d'HPV dans les frottis 10 ans avant que n'apparaisse un cancer in situ ou invasif (56, 59).

L'intérêt du typage en dépistage a été testé par plusieurs équipes.

Les principaux résultats récents sont dans le tableau VI.

Tableau VI
Détection de CIN2-3 et cancers par le typage viral

	N	HPV				Cytologie			
		Se	Sp	VPP	VPN	Se	Sp	VPP	VPN
Cuzick 1999	2988	95,2				85,7			
Womack 2000	2140	81	62	19	97	44,3			
Schneider 2000	4761	89,4	93,9	35,8	99,6				
Schiffman 2000	8554	88,4				77,7	94,2		
Clavel * 2001	2281	100	87,3	14,2	100	68,1	95,3	23,5	99,3
Clavel * 2001	5651	100	85,6	9,3	100	87,8	93,1	15,7	99,8

* 2 cohortes : 2281 cytologies conventionnelles – 5651 cytologies en phase liquide
Se = sensibilité ; Sp = spécificité
VPP = Valeur prédictive positive ; VPN = Valeur prédictive négative

La dernière étude de Schiffmann est particulièrement intéressante car il ne s'agit pas de la comparaison de la performance du dépistage par typage par rapport au frottis dont on sait les faux négatifs. C'est réellement la performance du dépistage par rapport à l'incidence exacte des lésions de haut grade et des cancers (46).

En effet, cette étude menée au Costa Rica sur plus de 8000 femmes a réalisé un *screening* parfait, puisque dans tous les cas étaient effectués un examen clinique, un frottis, un typage viral, une cervicographie et, lorsque l'un de ces examens était anormal, une coloscopie. Notons que dans cette étude la sensibilité du frottis était largement inférieure au typage puisque de 77,7 %.

Walboomers et Meijers ont émis l'hypothèse qu'un dépistage tous les 8 à 10 ans associant frottis et recherche d'HPV serait plus efficace qu'un frottis tous les 3 à 5 ans, avec en plus 5 autres avantages : moins de prélèvements, moins de patientes référées, moins de traitements inutiles, moins d'erreurs de *screening* et enfin moindre coût. Cette hypothèse n'a pas encore été confirmée pour valider un tel espacement du dépistage mais, dès maintenant, on peut déjà y trouver un intérêt en réduisant les faux négatifs des frottis.

La sensibilité est donc, sinon parfaite, très satisfaisante, supérieure à celle du frottis. Rappelons que la méta-analyse de Fahey rassemblant 62 études de dépistage cytologique retrouve pour le frottis des sensibilités variant de 11 à 99 %, avec une moyenne de 58 %.

Mais tous les résultats du dépistage par typage viral ne sont pas aussi favorables. En effet, si le taux d'HPV oncogène + dans les lésions de haut grade est de 100 % pour Clavel, il est de 97 % pour Leroy, 90 % dans notre étude, 81,6 % pour Riethmuller et 80 % pour J. Ritter. Les chiffres de la Société française de cytologie clinique publiés récemment (9) sont difficilement comparables car ne séparant pas bas grade et haut grade, ils affichent une sensibilité de 77 %. Mais toutes les séries insistent sur l'intérêt de la valeur prédictive négative voisine de 100 %. 100 % pour Clavel, 99,6 % pour Schneider, 97 % pour Womack (8, 47, 57).

L'écueil est représenté par la spécificité et surtout la faible valeur prédictive positive, inférieure à celle de la cytologie.

Si l'on se base sur l'étude épidémiologique réalisée en Picardie, il faudrait reconvoquer pour coloscopie tous les HPV oncogènes positifs, c'est-à-dire 21 % entre 25 et 30 ans. C'est bien entendu impossible.

Il y a pour y remédier deux solutions :

- Ne tenir compte de la présence d'HPV que chez la femme au-delà de 35 ans ;
- Se baser sur la charge virale.

L'utilisation chez la femme au-delà de 35 ans a été proposée par Cuzick et l'équipe de Walboomers. C'est tout à fait

rationnel si l'on se rappelle la fréquence en fonction de l'âge dans la série de Melkert. Les chiffres sont similaires pour Cuzick : portage de 4,5 % dans la population de plus de 35 ans.

Mais, dans les séries françaises, le portage ne descend pas de façon aussi importante avec l'âge. Ainsi dans notre série, c'est encore 15 % entre 35 et 45 ans, 12 % entre 45 et 60 et encore 9 % au-delà de 60 ans. Ainsi, il n'y a pas après 30 ans d'amélioration de la valeur prédictive positive pour Clavel.

L'utilisation de la charge virale paraissait plus appropriée. Plusieurs études le démontrent.

– Celle de Cuzick qui étudie trois *cut off* différents : 1, 2 et 4 pg/ml. La sensibilité pour détecter les lésions de haut grade est identique avec, bien entendu, une valeur prédictive positive bien différente comme l'indique le tableau VII (11).

– Celle de Clavel qui note une diminution de la sensibilité passant de 97,6 à 87,8 % restant tout de même, dans son étude,

Tableau VII

Sensibilité pour détection des HG et + / charge virale (Cuzik)

	HG	≥ CIN3	VPP pour HG
HC II 1 pg	95,2	100	17,1
HC II 2 pg	95,2	100	27
HC II 4 pg	95,2	100	28,1

supérieure à celle de la cytologie par étalement, égale à celle de la cytologie en phase liquide avec une amélioration de la spécificité, de la valeur prédictive positive et une valeur prédictive négative qui reste voisine de 100 % (8).

– Celle de Woomack qui a étudié des *cut off* très différents de 1 à 500 pg/ml. Dans cette étude, la sensibilité n'est que de 81 %. On va bien entendu tomber à des valeurs inacceptables, encore que la valeur prédictive négative reste satisfaisante (57).

Dans notre étude, nous avons séparé les résultats en charge virale faible, moyenne ou forte. Le tableau VIII indique leur répartition en fonction de l'âge. Malheureusement, dans notre expérience, la sensibilité pour la détection des hauts grades était diminuée par 2 si l'on ne considérait que les charges élevées.

Tableau VIII

Répartition des charges virales en fonction de l'âge (Amiens 2001)

	< 35 ans	> 35 ans
Portage moyen	17 %	12,9 %
Ratio faible	10,6 %	8,7 %
Ratio moyen	3,9 %	2 %
Ratio fort	2,5 %	2,9 %

Au total, l'intégration au dépistage du typage viral semble intéressante avec les techniques actuelles mais tous les problèmes ne sont pas résolus, on ne peut utiliser une technique qui sélectionne 15 % de la population.

Il reste trois points à élucider.

- **Faudrait-il proposer la recherche de l'HPV en dépistage seul ou couplé au frottis?** L'association du dépistage par typage viral à la cytologie classique améliore encore si besoin la sensibilité qui devient proche de 100 %, mais diminue encore de façon beaucoup trop considérable la spécificité. L'attitude la plus séduisante est celle proposée par l'équipe hollandaise : association cytologie et recherche d'HPV, mais avec augmentation considérable de l'intervalle entre deux vagues de dépistage puisqu'ils parlent de 8 à 10 ans. Mais cette proposition n'est pas encore validée.

Si les études sur la charge virale s'affinent, on pourra peut-être envisager le dépistage par la recherche d'HPV seul surtout chez la femme de plus de 35 ans ou 40 ans, mais il n'en est pas question pour l'instant d'autant que les habitudes de dépistage cytologique sont très ancrées tant chez les femmes que chez les gynécologues.

- **L'application au dépistage dans les pays en voie de développement** : la recherche de l'HPV est probablement, avec les techniques actuelles, plus facile à mettre sur pied qu'un dépistage cytologique puisqu'il s'agit, si l'on utilisait *Hybrid capture*, de techniques automatisées, d'apprentissage rapide sans commune mesure avec la formation de cyto-techniciens. Chris Sherlaw a calculé ce que serait la rentabilité d'un seul dépistage par typage viral sur la réduction de l'incidence du cancer invasif comparé au dépistage cytologique. Les résultats sont indiqués dans le tableau IX.

Tableau IX

Réduction de l'incidence cumulée du cancer invasif du col
à la suite d'un seul dépistage à un âge donné (50)

Couverture 80 %	Frottis	HPV
Âge 35 – 44	26 %	30 %
Âge 30 – 49	25 %	29 %
Âge 30 – 59	23 %	26 %
Âge 20 – 64	21 %	24 %

• Auto-prélèvements

Avec le dépistage par la recherche d'HPV, plusieurs auteurs ont eu l'idée d'étudier ce que seraient les résultats d'auto-prélèvements. Ceci n'est pas révolutionnaire puisque l'idée a déjà été lancée avec le dépistage cytologique. Plusieurs études dans la littérature ont étudié la sensibilité des auto-prélèvements ; la première en date est l'*Hamilton Study* qui montre que, par un écouvillonnage vaginal, la sensibilité pour la détection des lésions de haut grade est voisine du prélèvement endocervical fait par un médecin. Sellors trouve également des chiffres satisfaisants. Les résultats sont beaucoup moins bons pour Wright. Les chiffres sont donnés dans le tableau X.

• **Le dernier intérêt en dépistage est la sélection de population à risque** comme le montrent les études rétrospectives et prospectives.

– Étude rétrospective d'Ylitalo qui étudie 2 081 frottis prélevés chez 478 femmes avant qu'elles ne présentent un cancer in situ et 1 754 frottis réalisés chez 608 contrôles (59).

Tableau X

Sensibilité par auto-prélèvement
pour la détection des lésions de haut grade

	Prélèvement cervical	Auto-prélèvements		
		Vaginal	Vulvaire	Urinaire
Hamilton Study	98	95	78	
Sellors	98,3	86,2	62,1	44,8
Wright	83,9	66,1		

Chez les femmes qui présenteront un cancer in situ, la présence d'HPV est notée 13 ans et plus avant le diagnostic alors que les frottis sont normaux. 25 % des femmes HPV +, qui ont une charge virale élevée, développeront un cancer in situ dans les 15 ans.

– Étude rétrospective de K.L. Wallin (56) qui fait des constatations analogues dans les frottis de 118 femmes qui présenteront un cancer invasif.

– Étude prospective de Rozendaal (45) : cet auteur a suivi pendant 4 ans 1985 femmes à frottis normal :

- 5 % d'entre elles étaient HPV + : elles développeront un CIN3 dans 8 % des cas ;

- 95 % de ces femmes étaient HPV – : elles ne développeront un CIN3 que dans 0,05 % des cas (l'odd ratio est de 116).

Ces publications montrent l'intérêt de l'hypothèse de Wal-boomers et de Meijer. Il y aurait intérêt à coupler le typage viral au frottis au-delà de 35 ans, ce qui permettrait :

– De réduire les faux négatifs du dépistage en réalisant une colposcopie chez les femmes frottis négatifs, HPV oncogène positif ;

– De sélectionner une population à haut risque : femmes frottis négatif, HPV oncogène positif et colposcopie normale : le dépistage devrait être poursuivi de façon rapprochée ;

– De sélectionner une population à bas risque : frottis normal, HPV oncogène négatif, où le dépistage pourrait être considérablement espacé ;

– Enfin, arrêter le dépistage à partir de 65 ans voire de 60 ans chez les femmes HPV négatif.

4.2. Le triage des anomalies cytologiques mineures est l'indication principale aux USA.

C'est un problème fréquent et important.

Fréquent : aux États-Unis, on estime rencontrer annuellement 1 000 000 de frottis de bas grade et 2 000 000 de frottis ASCUS (35). En France, c'est respectivement 75 000 et 150 000 (3).

Important : en effet, ces anomalies cytologiques mineures correspondent en moyenne, dans 30 % des cas lorsqu'il s'agit de bas grade et dans 10 % des cas lorsqu'il s'agit d'ASCUS, à des lésions de haut grade et même exceptionnellement à des cancers invasifs (25). C'est la circonstance de 60 % des lésions de haut grade (25). Pour les détecter, il y a 3 possibilités :

– Une colposcopie immédiate. C'est de l'avis unanime le *gold standard* : elle a la meilleure sensibilité. On lui reproche sa pauvre spécificité qui est génératrice de biopsies et de traitements inutiles.

– Le frottis de contrôle après 3 à 6 mois expose à un retard inacceptable dans les exceptionnelles lésions invasives. Certes les lésions invasives sont rares (0 à 4 %) et le travail comportant le nombre de cas le plus important est celui de Manos qui ne relève qu'un cas sur 995 ASCUS (32). Mais il est tout de même très gênant de ne faire le diagnostic que 6 mois plus tard sur un frottis de contrôle franchement positif, en supposant qu'il le devienne.

– C'est la raison pour laquelle on a proposé dans cette indication le *typage viral*. De nombreux essais cliniques ont été réalisés, ces dernières années, comparant les performances respectives de ces trois prises en charge : colposcopie d'emblée, répétition des frottis ou typage viral ; performances non seulement en termes de sensibilité et de spécificité mais aussi de coût, tout au moins aux USA, quand on sait le prix de la colposcopie alors que le typage viral y est à peu près au prix de la cytologie. L'avantage majeur est que cette recherche peut se faire sans reconvoquer la patiente quand on utilise la cytologie en phase liquide puisqu'il reste le plus souvent du matériel après réalisation de l'étude cytologique.

Les résultats des études les plus récentes sont indiqués dans le tableau XI. La sensibilité pour la détection des lésions de haut grade et cancer s'est considérablement améliorée avec l'affinement des méthodes de recherche.

Dans une revue de la littérature effectuée par Baldauf en 1999, la sensibilité moyenne pour la détection des lésions de haut grade et des cancers était de 73 % et la moyenne des VPN était de 88 % (1). Il s'agissait de travaux de 1993 à 1998.

- Détection CIN3

Les études postérieures à 1999 que nous avons colligées montrent une moyenne de sensibilité à 91 % et de VPN de 98,65 %, donc la capacité de détection est devenue meilleure que celle de la cytologie pour un coût finalement moindre puisqu'il n'est pas nécessaire de reconvoquer les patientes.

Son utilisation en pratique quotidienne présentait à nos yeux deux inconvénients :

– dans la littérature de ces dernières années, nombre de publications faisaient état de cancers invasifs où la recherche d'HPV

INTÉRÊT ET INDICATIONS DU TYPAGE VIRAL HPV

Tableau XI
Fiabilité de détection des HG et cancers invasifs

Auteur Année	Nb cas	Type	Typage immédiat			Répétition frottis : HG			Répétition frottis : \geq ASCUS								
			Se	Sp	VPP	VPN	Se	Sp	VPP	VPN	Se	Sp	VPP	VPN			
Lin* 2000	119	Ascus + LG	100	64,8	66,7	100											
Lytwin 2000	159	Ascus + LG	87,5	50,6	15,2	97,6	11,1	95,2	25	88,2	55	15	89				
Bergeron 2000	267	LG	93	44							100	45					
Fait 2000	277	LG	88,2	94,7													
Bergeron 2000	111	Ascus	83	62							66	71					
Solomon 2001	3488	Ascus	95,9	19,6	19,6	98,9	34,8		58,1	92	85	16,7	95,8				
* Détection CIN3																	

était négative que ce soit par PCR ou par HC I – elles ont été colligées par Kaufmann (24). À notre connaissance c'est exceptionnel dans les séries récentes avec les modifications des techniques : 0/12 pour Schiffman, 1/9 pour Schneider, 0/10 pour Clavel, mais les séries sont encore trop courtes pour pouvoir l'affirmer.

– le second demeure : c'est le manque de spécificité étant donné la fréquence du portage d'HPV chez la femme jeune et surtout sa fréquence considérable dans les lésions de bas grade. En cas de frottis ASCUS, c'est plus d'une femme sur deux qui sera envoyée en colposcopie mais on peut dire aussi que c'est seulement une femme sur deux. En cas de frottis de bas grade, l'intérêt est mineur car 80 % seront HPV HR +.

4.3. Surveillance du col traité

Après traitement des lésions précancéreuses du col utérin, les récurrences ne sont pas rares. C'est, en ce qui concerne les récurrences *in situ*, 3 % après conisation *in sano*, 38 % après conisation non *in sano* et, pour les récurrences invasives, moins de 1 % après conisation *in sano*, 2 à 3 % après conisation non *in sano*. La surveillance post-traitement est donc indispensable par colposcopie et cytologie. Là encore, on a proposé le recours au typage viral.

Les premiers travaux étaient extrêmement favorables et on pensait détenir le moyen idéal de surveillance post-thérapeutique. En effet, la sensibilité et la spécificité étaient parfaites comme le montrent les chiffres d'Elfgren et de Chua (7, 13) rapportés dans le tableau XII. Malheureusement, deux études françaises non encore publiées portant sur un nombre de cas

Tableau XII
Récurrences après traitement

Auteur	Nombre cas	Récurrence		Guérison	
		n HPV+	%	n HPV+	%
Elfgren	23	4/4	100	0/19	0
Chua	48	25/26	96	0/22	0
Ritter	51	8/14	57	29/37	78
Leroy	205	26/31	83,9	67/201	33,3
Nagai	56	5/11	45,5	0/45	0
Jain	79	32/44	72	0/35	0

beaucoup plus important sont discordantes pour la spécificité (Ritter et Leroy) et une de ces études affiche en outre une sensibilité largement insuffisante (Ritter).

Ces différences viennent peut-être de la technique de détection de l'HPV employée : PCR ou *Hybrid Capture*. Mais l'étude de Leroy et celle de Ritter ont été effectuées avec le même test *Hybrid Capture II*. Il n'est peut-être pas aussi reproductible qu'on le dit.

Il est donc difficile de conclure : on peut tout de même dire qu'à part la série de Ritter, la recherche d'HPV a une VPN intéressante et, dans l'étude de Jain il n'y a aucune récurrence dans 10 cas de conisation non *in sano* avec typage négatif (22).

L'utilisation rigoureuse de ces tests permettra peut-être d'avoir un outil performant qui serait particulièrement précieux dans cette indication.

En effet après traitement, il y a un nombre non négligeable de sténoses du col qui interdisent la surveillance colposcopique, limitent parfois la qualité de la surveillance cytologique et le typage viral, s'il était finalement validé, nous serait très précieux.

4.4. Pronostic

La recherche d'HPV peut avoir un intérêt pronostic dans les cancers invasifs et dans les lésions précancéreuses.

- **Cancer invasif**

Riou en 1990 avait montré le pronostic défavorable des cancers invasifs HPV négatif. À stade égal, l'apparition de métastases semblait plus précoce et la survie sans récurrence diminuée (42). En fait, avec l'amélioration des techniques de détection du DNA viral, tous les cancers invasifs sont HPV +.

Rose en 1955 notait les caractères péjoratifs des cancers HPV 18 +. Ceci a été confirmé récemment par l'équipe de Curie sur une série de 297 cancers invasifs, 150 patientes étaient HPV 16 +, 31 HPV 18 + et 14 avaient un HPV de risque intermédiaire. Les taux de survie à 5 ans sont respectivement de 58, 38 et 100 % (30).

- **Lésions précancéreuses**

Quel que soit leur grade, les lésions de néoplasie intraépithéliale cervicale peuvent régresser, progresser ou rester quiescentes. Le tableau XIII emprunté à Ostor montre les chiffres moyens de la littérature.

Tableau XIII
Évolution des CIN (suivi de 2 à 7 ans) (Ostor)

	Régression %	Persistence %	Progression vers CIS %	Progression vers invasion %
CIN1	57	32	11	1
CIN2	43	35	22	5
CIN3	32	56	–	> 12

Le typage viral serait un critère pronostique intéressant dans les lésions de haut grade s'il pouvait sélectionner les cas qui passeront rapidement à l'invasion, ou au contraire ceux qui n'évolueront pas.

Peu de choses on été écrites sur la progression des lésions de haut grade vers le cancer invasif. Dans l'étude de Gaarenström aucune progression vers le cancer invasif n'a été notée, mais le recul maximum de cette étude n'était que de 42 mois (16).

Walboomers rappelle que les lésions à HPV 18 seraient plus agressives que les lésions HPV 16.

Les seules aggravations documentées dans les lésions de haut grade sont des extensions en surface selon Remminck et une progression de CIN2 en CIN3, mais on connaît l'appréciation subjective de ces lésions (16, 40).

• **Argument pronostique dans les lésions de bas grade**

La littérature des années 94-95 comportait des données très discordantes, certains notant des progressions dans des lésions HPV + (16, 40) d'autres exactement le contraire (12, 19). On ne retrouve pas ces résultats discordants dans les travaux récents utilisant les nouvelles techniques de détection de l'HPV.

Le diagnostic de CIN1 est peu reproductible et la variation inter-observateur (voire intra-observateur) y est maximale (Tableau XIV).

L'opinion qui prévaut actuellement est que les CIN1 HPV – vont régresser spontanément, peut-être parce qu'il s'agit de diagnostics en excès.

Tableau XIV. Variation inter-observateur dans le diagnostic anatomopathologique (21)

Histologie vs normal	Agrément %
CIN1	40
CIN2	64
CIN3	96
Cancer invasif	100
Agrément au hasard	25

5. SUIVI DES FEMMES PRÉSENTANT DES COLS ÉQUIVOQUES

Nous avons vu les problèmes posés par les frottis ASCUS. Ce ne sont pas les seuls. L'étude de l'histoire cytologique des femmes présentant un cancer invasif retrouve non rarement des frottis inflammatoires ou des frottis non représentatifs, sans cellules endocervicales.

Dans ce cas, on recourt souvent à la colposcopie qui règle fréquemment le problème car le col est rigoureusement normal ou significativement anormal. Mais il existe malheureusement des colposcopies non concluantes (car la jonction squamo-cylindrique, plus ou moins haute dans l'endocol, n'est pas visible ou car le col est sténosé) et des colposcopies équivoques – la classique réaction blanche à l'acide acétique n'est pas spécifique de CIN mais peut être en rapport avec une hyperacanthose métaplasique ou inflammatoire. Même l'aspect de base ou de mosaïque peut se rencontrer dans de banales métaplasies inflammatoires.

Ce manque de spécificité rend compte de l'anxiété que l'on peut rencontrer chez les patientes mais aussi chez leur gynécologue, génératrice de biopsies et de traitements intempestifs. C'est là qu'il est intéressant de se souvenir de la VPN de la recherche d'HPV voisine de 100 %.

Tous les problèmes ne seront pas résolus pour autant puisque, selon l'âge, 10 à 25 % des femmes sont HPV +.

6. CONCLUSION

Le typage viral suscite un grand intérêt en pathologie cervicale. Il est encore difficile d'accès car non remboursé et onéreux.

Mais si les premiers travaux donnaient des résultats souvent discordants ayant entraîné un certain degré de scepticisme parmi les cliniciens, l'évolution récente est considérable. Depuis ces trois dernières années, l'amélioration des techniques de détection en fait un outil fiable dont les indications potentielles sont nombreuses :

- dépistage ;
- triage des anomalies cytologiques mineures ;

- surveillance des cols traités ;
- pronostic.

Son emploi est limité par la fréquence du portage de l'HPV dans la population. Néanmoins, il nous semble devoir devenir rapidement incontournable en pratique quotidienne.

INTÉRÊT ET INDICATIONS DU TYPAGE VIRAL HPV

Résumé

Il est maintenant démontré que l'HPV est la cause du cancer du col utérin.

Plus de 120 types d'HPV ont été identifiés, certains à faible potentiel oncogène sont dits à bas risque, d'autres à fort potentiel oncogène à haut risque et retrouvés dans pratiquement 100 % des lésions de haut grade et des cancers invasifs du col utérin.

Les méthodes de détection ont été pendant longtemps difficiles à mettre en œuvre, de sensibilité et de spécificité insuffisantes, faisant douter de l'intérêt pratique de leur utilisation.

Depuis ces dernières années sont apparues des méthodes de détection simples à mettre en œuvre, sensibles et spécifiques : leurs utilisations potentielles sont nombreuses.

L'analyse de la littérature de ces dernières années permet d'entrevoir plusieurs indications :

– en dépistage primaire du cancer du col, associées au classique frottis voire seul ;

– dans la sélection de populations à risque où le dépistage devrait être poursuivi annuellement et a contrario de populations à bas risque où le dépistage pourrait être considérablement espacé voire stoppé à partir d'un certain âge ;

– dans le triage des anomalies cytologiques mineures, qui sont excessivement fréquentes en pratique quotidienne et posent des problèmes difficiles de conduite à tenir ;

– dans la surveillance du col traité.

Il existe au moins deux obstacles à la diffusion de la recherche d'HPV :

– le coût, car cette recherche, actuellement non remboursée est relativement onéreuse. L'accumulation des publications témoignant de son intérêt finira par faire évoluer ce problème ;

– l'incidence élevée de son portage dans la population, qui limite sa valeur prédictive positive. L'appréciation de la charge virale sera peut-être la solution.

Bibliographie

1. Baldauf JJ, Ritter J, Conduite à tenir devant un frottis de bas grade. *Contra Fertilitas* 1999; 27 (4): 1-6.
2. Bergeron C. HPV testing in women with mild cytologic atypia. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 821-27.
3. Bergeron C. HPV testing and minor cytologic atypia. HPV 2000, Barcelona, abstract n°36.
4. Bosch FX, and al. Prevalence of HPV in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Nat Cancer Inst* 1995; 87: 796-802.
5. Boulanger JC, Jarry-Tossou V, Henri-Desailly I. Intérêt du typage viral en pathologie cervicale. In *L'évaluation en gynécologie*. Masson (ed). 1995: 127-134.
6. Boulanger JC, Gondry J. Indications actuelles et futures du typage viral. *JTA*, Punta Cana, Janvier 2001.
7. Chua KL, Se B, Hjerpe A. Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 108-13.
8. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Maujeanjan C, Lorenzato M, Nazeyrollas P, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. HPV testing in primary screening for the detection of high grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001; 84: 1616-23.
9. Coste P. Comparaison de l'efficacité de la technique monocouche ThinPrep, associée ou non à la recherche d'HPV, et du frottis conventionnel pour le dépistage des lésions du col utérin. *Méthodologie et résultats préliminaires*. Communication orale. Société Française de Cytopathologie, Amiens, 17 Mai 2001.
10. Cox JT. Clinical role of HPV testing. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1996; 23 (4): 811-851.
11. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, Lorincz A, Chan WK, Kransz T, Soutter P. HPV testing in primary screening for older women. *Br J Cancer* 1999; 81 (3): 554-58.
12. Downey GP, Bavin PJ, Deery RSA., Crow J, Griffiths PD, Emery VC, Walker PG. Relation between human papillomavirus type 16 and potential for progression of minor-grade cervical disease. *The Lancet*. 1994; 344, august 13: 432-435.
13. Elfgrén K, Bistoletti P, Dillner L, Walboomers JMM, Meijer CJLM, Dillner J. Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 937-42.
14. Fahey MF, Irwing L, Macaskill P. Meta analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995; 141 (7): 680-86.
15. Fait G, Kupferminc MJ, Daniel Y, Geva E, Ron IG, Lessing JB, Bar-Am A. Contribution of HPV testing by hybrid capture on the triage of women with repeated abnormal papsmears before colposcopy referral. *Gynecol Oncol* 2000; 79 (2): 177-80.
16. Gaarenstroom KN, Melkert P, Walboomers JMM, Van Den Brule AJC, Van Bommel PJF, Meyer CJLM, Voorhorst FJ, Kenemans p, Helmerhorst TJM. Human Papillomavirus DNA and genotypes: prognostic factors for progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4: 73-78.
17. Hameed M, Fernandes H, Skurnick J, Moore D, Kloser P, Heller D. Human papillomavirus typing in HIV-positive women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9 (2): 89-93.
18. Herrero R, Hildesheim A, Bratte C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J. A population based study of HPV infections and cervical neoplasia in rural Costa-Rica. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92: 464-74.
19. Hirschowitz L, Raffle AE, Mackenzie E, Hughes AO. Long term follow up of women with borderline cervical smear test results: effects of age and viral infection on progression to high grade dyskaryosis. *BMJ* 1992; 304, 9 May: 1209-1212.
20. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New Engl J Med* 1998; 338 (7): 423-28.

21. Ismail SM, Colcough AB, Dinnen JC. Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. *Br Med J* 1989; 298: 707-710.
22. Jain S, Tseng CJ, Horng SG, Soong YK, Pao CC. Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 177-80.
23. Juarez-Figueroa LA, Wheeler CM, Uribe-Salas FJ, Conde-Glez CJ, Zampilpa-Mejia LG, Garcia-Cisneros S, Hernandez-Avila M. Human papillomavirus: a highly prevalent sexually transmitted disease agent among female sex workers from Mexico city. *Sex Transm Dis* 2001; 28 (3): 125-30.
24. Kaufman RH, Adam E. Is human papillomavirus testing of value in clinical practice? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (5): 1049-53.
25. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998; 91 (6): 973-6.
26. Koutski L. Communication orale. Economic and clinical implications of HPV testing. Genève – February 2001.
27. Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. HPV DNA testing for cervical cancer screening in low resources setting – HC I *J Nat Cancer Inst* 2000; 92 (10): 818-825.
28. Liaw KL, Glass AG, Manos MM, Greer CE, Scott DR, Sherman M, Wacholder S, Rush BB, Cadell DM, Lawler P, Tabor D, Schiffman M. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (11): 954-60.
29. Lin CT, Tseng CJ, Lai CH, Hsueh S, Huang HJ, Law KS. HR HPV DNA detection by hybrid capture an adjunction test for mild-moderate cytologic smears > or = 50 years of age. *J Reprod Med* 2000; 45 (4): 345-350.
30. Lombard I, Vincent-Salomon A, Validire P, Zafrani B, de la Rochefordière A, Clous K, Favre M, Pouillart P, Sastre-Garais X. HPV genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. *J Clinical Oncology* 1998; 16 (8): 2613-19.
31. Lytwyn A, Sellors JW, Mahony JB, Daya D, Chapman W, Ellis N, Roth P, Lorincz AT, Gafni A. Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial. *CMAJ* 2000; 163 (6): 701-7.
32. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Sheh-Ngai J, Kurman RJ, Ransley JE, Feterman BJ, Hartinger JS, McIntosh KM, Pawlick GF, Hiatt RA. Identifying women with cervical neoplasia. Using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999; 281 (17): 1605-10.
33. Melkert PWJ, Hopman E, Van Den Brule ACJ, Risse EKJ, Van Diest PJ, Bleker OP, Helmerhorst T, Schipper MEI, Meurer CJLM, Walboomers JMM. Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 1993; 53: 919-923.
34. Mougou Ch, Humbey O, Gay C, Riethmuller D. Papillomavirus humains cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999; 29: 13-20.
35. Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 2000; 79 (2): 294-9.
36. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EKJ, Van der Linden HC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CLM. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequence for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354, 20-25.
37. Ostor A. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-192.
38. Poljak M, Brencic A, Seme K, Vince A, Marin IJ. Comparative evaluation of first and second generation digene hybrid capture assays for detection of human papillomaviruses associated with high or intermediate risk for papillomaviruses associated with high or intermediate risk for cervical cancer. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (3).
39. Reid R, Cox JT. HPV testing major advance or scientific hoax. In: *Intraepithelial*

- neoplasia of the lower genital tract. Luesley DM, Jordan J, Richart RM. London - Churchill Livingstone 1999, p 197-220.
40. Remmink AJ, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Risse KJ, Meijer CJLM, Kenemans P. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995; 61 (3): 306-11.
41. Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, Bettinger D, Schaal JP, Carbillet JP, Lassabe C, Arveux P, Seilles E, Mougín C. Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. *Diagnostic Molecular Pathology* 1999; 8 (3): 152-64.
42. Riou G, Favre M, Jeannel D, Bourhis J, Le doussal V, Orth G. Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. *Lancet* 1990; 335: 1171-1174.
43. Ronnet BM, Manos MM, Ransley JE, Fetterman BJ, Kinney WK, Hurley LB, Ngai JS, Kurman RJ, Sherman ME. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): cytopathologic features, histopathologic results, and human papillomavirus DNA detection. *Hum Pathol* 1999; 30 (7): 816-25.
44. Rose RR, Thompson CH, Simpson JM, Jarret CS, Elliott PM, Tattersall MHN, Dalrymple C, Cossart Y. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid as a prognostic indicator in early-stage cervical cancer: a possible role for type 18. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1461-8.
45. Rozendaal L, Walboomers JM, Van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ, Van Ballegooijen M; Meijer CJ. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int Cancer* 1996; 68 (6): 766-9.
46. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, Alfaro M, Hutchinson M, Morales J, Greenberg MD, Lorincz AT. HPV DNA testing in cervical cancer screening. Results from women in a high-risk province of Costa-Rica. *JAMA* 2000; 283 (1): 87-93.
47. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Lustritz S, Kuhne-Heid R, Nindl I, Muller B, Hairtins J, Duret M. Screening for high-grade CIN and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 2000; 89: 529-534.
48. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, Lorincz A, Dalby DM, Janjusevic V, Keller JL. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2000; 163 (5): 503-8.
49. Sellors JW, Lorincz AT, Mahony JB, Mielzynska I, Lytwyn A, Roth P, Howard M, Chong S, Daya D, Chapman W, Chernesky M. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *CMAJ* 2000, 163 (5): 513-8.
50. Sherlaw-Johnson C, Gallivan S. Evaluating cervical cancer screening programmes for developing countries. *Int J Cancer* 1997; 72: 210-216.
51. Shlay JC, Dunn T, Byers T, Baron AE, Douglas JM. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 410-16.
52. Solomon D, Schiffman M, Tarone B. Cytology and HPV testing compared to colposcopy for management of ASCUS and LSIL: cross-sectional enrollment results from ALTS. *HPV 2000, Barcelona, Abstract n° 035.*
53. Solomon S, Schiffman M, Tarone B. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93 (4): 252-3.
54. Walboomers JMM, De Roda Husman AM, Snijders PJF, Stel HV, Risse EKJ, Helmerhorst TJM, Voorhorst FJ, Meijer CJLM. Human papillomavirus in false negative archival cervical smears: implications for screening for cervical cancer. *J Clin Pathol* 1995; 48: 728-32.

INTÉRÊT ET INDICATIONS DU TYPAGE VIRAL HPV

55. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer world-wide. *Journal of Pathology* 1999; 189: 12-19.
56. Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, Hallmans G, Dillner J. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341 (22): 1633-38.
57. Womack SD, Chirenje ZM, Beu-monthal PD, Gaffikini L, Mc Grath JA, Chipato T, Ngwalle E, Shah KV. Evaluation of a HPV assay in cervical screening in Zimbabwe. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 207 (1): 38-38.
58. Wright TC, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000; 283 (1): 81-6.
59. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM, Magnusson PKE, Andersen PK, Ponten J, Adami HO, Gyllensten UB, Melbye M. *The Lancet* 2000; 355: 2194-98.