

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

ADN Papillomavirus

14HPV1

avril 2014

Détection du génome viral du Papillomavirus

Octobre 2016

Elisabeth FRANCOIS-BURG (ANSM)
Isabelle HEARD (CNR papillomavirus - Institut Pasteur- Paris)
Beatrix COCHAND-PRIOU (Hôpital Cochin - Paris)
Jean-Pierre BELLOCQ (CHRU - Strasbourg)

Expédition	17 mars 2014
Clôture	14 avril 2014
Edition des comptes rendus individuels	15 septembre 2014
Paramètres contrôlés/Echantillons	Détection du génome viral du papillomavirus Panel A : 14HPA1, 14HPA2, 14HPA3, 14HPA4, 14HPA5 et/ou Panel B : 14HPB1, 14HPB2, 14HPB3, 14HPB4, 14HPB5
Nombre de laboratoires concernés*	81
Nombre de laboratoires participants**	80

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer les analyses concernées par l'envoi

**Laboratoires ayant répondu avant la date de clôture de l'opération.

Résumé de l'opération

Les objectifs de l'opération de contrôle 14HPV1 étaient de :

- réaliser une enquête auprès des laboratoires sur les conditions pré-analytiques de réalisation du test de détection : milieux de transport et techniques d'extraction utilisés,
- contrôler la capacité des laboratoires à détecter les génotypes 16 et 18 à différentes concentrations,
- faire un état des lieux du format des résultats rendus au clinicien.

Le CNR HPV, l'AFAQAP et l'ANSM ont réalisé en commun cette opération de Contrôle National de Qualité des examens de recherche du génome viral de papillomavirus (HPV).

Le nombre de laboratoires concerné par cette opération a été de 81 : 62 laboratoires de biologie médicale et 19 laboratoires d'anatomo-cytopathologie.

Deux panels de 5 échantillons ont été constitués afin de tenir compte d'une part de la nécessité d'utiliser un milieu spécifique pour le test Qiagen Hybrid capture 2 (HC2) et, d'autre part, des différences de limite de détection des HPV et en particulier du HPV 16 (5000 copies pour le test HC2 contre moins de 500 copies pour les autres tests).

En complément de cette opération, les laboratoires devaient répondre à un questionnaire dans lequel il leur était demandé de mentionner le ou les milieux de transport utilisés, le réactif d'extraction utilisé ainsi que le réactif de détection ou de génotypage.

Les résultats de cette opération de contrôle ont montré 11 résultats faussement négatifs (concernant 5 laboratoires) avec le panel A, ainsi qu'un faux négatif et deux faux positifs (concernant 2 laboratoires) avec le panel B.

En ce qui concerne le rendu des résultats aux cliniciens, cette opération a mis en évidence l'hétérogénéité des informations transmises.

Panels d'échantillons

Panel A HPV: 14HPA1, 14HPA2, 14HPA3, 14HPA4, 14HPA5

Panel B HPV: 14HPB1, 14HPB2, 14HPB3, 14HPB4, 14HPB5

Définition des échantillons

Les laboratoires ont reçu un panel de 5 échantillons :

- panel A pour les utilisateurs du réactif Qiagen Hybrid Capture 2 (HC2),
- panel B pour les autres réactifs.

Les panels étaient constitués de cellules en suspension dans un milieu PreservCyt (4 mL pour le panel A, 1 mL pour le panel B) prêt à l'emploi.

Cette préparation spécifique (panel A) pour le réactif Qiagen Hybrid Capture 2 (HC2) a été réalisée en raison de la spécificité du milieu de transport utilisable et de la différence de sensibilité de ce réactif par rapport aux autres. La définition des échantillons des deux panels est décrite dans le tableau I.

tableau I – Définition des échantillons des panels A et B

Nom	Définition panel A	Copies HPV/75 mL
14HPA1	Présence d'HPV oncogène (HPV16)	5 000
14HPA2	Présence d'HPV oncogène (HPV16)	15 000
14HPA3	Absence d'HPV oncogène	0
14HPA4	Présence d'HPV oncogène (HPV18)	25 000
14HPA5	Présence d'HPV oncogène (HPV18)	125 000
Nom	Définition panel B	Copies HPV/mL
14HPB1	Présence d'HPV oncogène (HPV16)	10 000
14HPB2	Absence d'HPV oncogène	0
14HPB3	Présence d'HPV oncogène (HPV18)	12 500
14HPB4	Présence d'HPV oncogène (HPV16 et 18)	25 000 (HPV16) + 25 000 (HPV18)
14HPB5	Présence d'HPV oncogène (HPV16 et 18)	10 000 (HPV16) + 400 000 (HPV18)

Analyse des résultats

Les laboratoires devaient indiquer sur le bordereau-réponse :

- le résultat qualitatif (négatif ou positif),
- si recherché, le ou les génotypes détectés
- le résultat rendu au clinicien

Une enquête préalable a été réalisée auprès de laboratoires de biologie médicale pour connaître leur activité concernant la détection des HPV.

Sur les 81 laboratoires concernés par l'opération, un laboratoire n'a pas répondu, deux laboratoires n'ont pas pu fournir de résultats (l'un pour incident de livraison et l'autre pour échantillons non conformes)

Parmi les participants, huit laboratoires ont utilisés deux techniques :

- cinq laboratoires ont reçu les deux panels (A et B)
- trois laboratoires ont utilisé deux techniques différentes sur le panel B.

Réactifs utilisés par les participants

Les réactifs utilisés sont présentés dans les tableaux II et III.

Depuis la dernière opération réalisée en 2011, trois nouveaux tests ont été utilisés lors de cette opération de contrôle CEPHEID Xpert HPV Assay, SEEGENE Anyplex II HPV 28 et GEN-PROBE Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ce dernier ayant été utilisé par un laboratoire en complément du test GEN-PROBE Aptima HPV Assay.

tableau II – Répartition des combinaisons des réactifs utilisés par les 78 laboratoires

Nom réactif n°1	Nom réactif n°2	Nombre utilisateurs
1 réactif		70
ROCHE Cobas 4800 HPV Test	/	19
QIAGEN HC2 High Risk HPV DNA Test	/	12
GREINER BIO ONE Papillocheck	/	11
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	/	11
ABBOTT RealTime High risk HPV	/	7
PCR Maison	/	4
GEN-PROBE Aptima HPV assay	/	2
CEPHEID Xpert HPV Assay	/	1
GENOMICA Clart HPV2	/	1
HOLOGIC Cervista HPV HR (Third Wave Technologies)	/	1
SEEGENE Anyplex II HPV 28	/	1
2 réactifs		8
ABBOTT RealTime High risk HPV	INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	1
GEN-PROBE Aptima HPV assay	GEN-PROBE Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	1
ROCHE Cobas 4800 HPV Test	ROCHE Linear array HPV genotyping test	1
QIAGEN HC2 High Risk HPV DNA Test	GREINER BIO ONE Papillocheck	1
QIAGEN HC2 High Risk HPV DNA Test	INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	4
TOTAL		78

tableau III – Réactifs utilisés en fonction du principe de la technique et de sa finalité

Finalité du test	Nombre d'utilisateurs	Amplification du signal de l'hybride	Amplification de séquences virales
Détection du génome viral HPV			
GEN-PROBE Aptima HPV assay	3		X
HOLOGIC Cervista HPV HR (Third Wave Technolo.)	1	X	
QIAGEN HC2 High Risk HPV DNA Test	17	X	
PCR Maison	4		X
Détection/génotypage partiel du génome viral HPV			
ABBOTT RealTime High risk HPV	8		X
CEPHEID Xpert HPV Assay	1		X
GEN-PROBE Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	1		X
ROCHE Cobas 4800 HPV Test	20		X
Génotypage séquence HPV			
GENOMICA Clart HPV2	1		X
GREINER BIO ONE Papillocheck	12		X
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	16		X
ROCHE Linear array HPV genotyping test	1		X
SEEGENE Anyplex II HPV 28	1		X
Total	86		

Résultats qualitatifs

1- Panel A

Lors de cette opération du Contrôle National de Qualité de détection du génome viral de l'HPV, 17 laboratoires, utilisant la trousse QIAGEN HC2 High Risk HPV DNA Test, ont effectué la détection de l'ADN HPV sur les 5 échantillons du panel A.

Concernant ces 5 échantillons 14HPA1, 14HPA2, 14HPA3, 14HPA4 et 14HPA5, les pourcentages de réponses acceptables sont respectivement de 73,3% (11/15), 92,9% (13/14), 100% (16/16), 66,7% (10/15) et 93,3% (14/15). Les résultats des laboratoires sont regroupés dans le tableau IV.

tableau IV – Détail des réponses des participants avec les échantillons du panel A :

Echantillons	Résultats des laboratoires		
	Résultat positif	Résultat négatif	Absence de conclusion
14HPA1*	11	4	
14HPA2*	13	1	1
14HPA3**		16	
14HPA4*	10	5	
14HPA5*	14	1	

Les cellules bleutées correspondent aux réponses attendues

* : deux laboratoires sans résultats pour échantillon non conforme

** : un laboratoire sans résultat pour échantillon non conforme

Pour les résultats faussement négatifs : les 5 laboratoires ont utilisé des lots différents de la trousse QIAGEN. Les signaux donnés par les laboratoires (signal échantillon et seuil de positivité) sont en accord avec les résultats négatifs transmis.

Un laboratoire n'a rendu que des résultats négatifs sur tous les échantillons.

Un laboratoire n'a pas donné de conclusion, ni d'information sur les signaux obtenus (signal échantillon et seuil de positivité) pour l'échantillon 14HPA2.

2- Panel B

Lors de cette opération du Contrôle National de Qualité de détection de l'ADN HPV, 66 laboratoires ont effectué la détection du génome viral de l'HPV sur les 5 échantillons du panel B (14HPB1 à 14HPB5). Trois laboratoires ont utilisé deux techniques différentes.

Les pourcentages de réponses acceptables sont respectivement de 98,5% (66/67), 97% (65/67), 100% (68/68), 100% (68/68) et 100% (68/68) pour ces 5 échantillons.

Les résultats des laboratoires sont regroupés dans les tableaux V à IX. Les cellules bleutées correspondent à la réponse attendue.

tableau V - échantillon 14HPB1 / Détection du génome viral de l'HPV: réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Nombre d'utilisateurs	Résultat positif	Résultat négatif
ABBOTT RealTime High risk HPV	8	8	
CEPHEID Xpert HPV Assay	1	1	
GREINER BIO ONE Papillocheck	12	12	
GENOMICA Clart HPV2	1	1	
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	16	16	
GEN-PROBE Aptima HPV assay	3	3	
GEN-PROBE Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	1	1	
ROCHE Cobas 4800 HPV Test	19	19	
ROCHE Linear array HPV genotyping test	1	1	
PCR Maison	4	3	1
SEEGENE Anyplex II HPV 28	1	1	
Total	67	66	1

Deux laboratoires : l'un utilisant le réactif HOLOGIC Cervista HPV HR, l'autre le réactif ROCHE Cobas 4800 HPV test n'ont pas donné de résultat pour non-conformité de l'échantillon

tableau VI - échantillon 14HPB2 / Détection du génome viral de l'HPV: réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Nombre d'utilisateurs	Résultat positif	Résultat négatif
ABBOTT RealTime High risk HPV	8		8
CEPHEID Xpert HPV Assay	1		1
GREINER BIO ONE Papillocheck	12		12
GENOMICA Clart HPV2	1		1
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	16		16
GEN-PROBE Aptima HPV assay	3		3
GEN-PROBE Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	1		1
ROCHE Cobas 4800 HPV Test	19	1	18
ROCHE Linear array HPV genotyping test	1		1
PCR Maison	4	1	3
SEEGENE Anyplex II HPV 28	1		1
Total	67	2	65

Deux laboratoires : l'un utilisant le réactif HOLOGIC Cervista HPV HR, l'autre le réactif ROCHE Cobas 4800 HPV test n'ont pas donné de résultat pour non-conformité de l'échantillon

tableau VII - échantillon 14HPB3 / Détection du génome viral de l'HPV: réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Nombre d'utilisateurs	Résultat positif	Résultat négatif
ABBOTT RealTime High risk HPV	8	8	
CEPHEID Xpert HPV Assay	1	1	
GREINER BIO ONE Papillocheck	12	12	
GENOMICA Clart HPV2	1	1	
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	16	16	
GEN-PROBE Aptima HPV assay	3	3	
GEN-PROBE Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	1	1	
ROCHE Cobas 4800 HPV Test	20	20	
ROCHE Linear array HPV genotyping test	1	1	
PCR Maison	4	4	
SEEGENE Anyplex II HPV 28	1	1	
Total	68	68	0

Un laboratoire utilisant le réactif HOLOGIC Cervista HPV HR n'a pas donné de résultat pour non-conformité de l'échantillon

tableau VIII - échantillon 14HPB4 / Détection du génome viral de l'HPV: réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Nombre d'utilisateurs	Résultat positif	Résultat négatif
ABBOTT RealTime High risk HPV	8	8	
CEPHEID Xpert HPV Assay	1	1	
GREINER BIO ONE Papillocheck	12	12	
GENOMICA Clart HPV2	1	1	
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	16	16	
GEN-PROBE Aptima HPV assay	3	3	
GEN-PROBE Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	1	1	
ROCHE Cobas 4800 HPV Test	20	20	
ROCHE Linear array HPV genotyping test	1	1	
PCR Maison	4	4	
SEEGENE Anyplex II HPV 28	1	1	
Total	68	68	0

Un laboratoire utilisant le réactif HOLOGIC Cervista HPV HR n'a pas donné de résultat pour non-conformité de l'échantillon

tableau IX - échantillon 14HPB5 / Détection du génome viral de l'HPV: réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Nombre d'utilisateurs	Résultat positif	Résultat négatif
ABBOTT RealTime High risk HPV	8	8	
CEPHEID Xpert HPV Assay	1	1	
GREINER BIO ONE Papillocheck	11	11	
GENOMICA Clart HPV2	1	1	
HOLOGIC Cervista HPV HR (Third Wave Technologies)	1	1	
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	16	16	
GEN-PROBE Aptima HPV assay	3	3	
GEN-PROBE Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	1	1	
ROCHE Cobas 4800 HPV Test	20	20	
ROCHE Linear array HPV genotyping test	1	1	
PCR Maison	4	4	
SEEGENE Anyplex II HPV 28	1	1	
Total	68	68	0

Un laboratoire utilisant le réactif GREINER BIO ONE Papillocheck n'a pas donné de résultat pour non-conformité de l'échantillon

Sur les cinq échantillons, on constate un faux négatif sur l'échantillon 14HPB1 et deux faux positifs sur l'échantillon 14HPB2 concernant deux laboratoires : l'un utilisant une PCR maison, l'autre utilisant le réactif ROCHE Cobas 4800 HPV Test.

Résultats de l'identification des HPV

Dans le cadre de ce contrôle, la capacité des laboratoires à détecter les génotypes 16 et 18 à différentes concentrations a été étudiée. Pour cela, il était demandé aux laboratoires : « Si recherché, indiquer en clair le ou les génotypes détectés ». Le réactif de détection, GEN-PROBE Aptima HPV assay, ne permettant pas de distinguer les 14 génotypes détectables par ce test, n'a pas été étudié.

1- Panel A

En ce qui concerne le réactif QIAGEN HC2 High Risk HPV DNA Test, 10 utilisateurs n'ont rien indiqué dans la colonne génotype, 3 ont précisé HPV négatif ou positif selon l'échantillon et 2 ont précisé la liste des génotypes potentiellement détectés par le réactif.

2- Panel B

Les résultats obtenus sur le panel B sont présentés dans les tableaux X à XIII.

L'échantillon 14HPB1, contenant uniquement de l'ADN HPV16, a été identifié par tous les laboratoires sauf un (98.4 % de bonnes réponses). Ce laboratoire, utilisant une PCR maison, a rendu, au niveau de la détection, un résultat négatif avec cet échantillon et n'a donc, de façon cohérente, pas indiqué de génotype.

tableau X - échantillon 14HPB1 (HPV16) / Identification du génome viral de l'HPV: réponses des participants selon le réactif utilisé.

Réactifs	Nombre d'utilisateurs	Génotype rendu par les laboratoires
ABBOTT RealTime High risk HPV	8	HPV 16
CEPHEID Xpert HPV Assay	1	/
GREINER BIO ONE Papillocheck	12	HPV 16
GENOMICA Clart HPV2	1	HPV 16
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	16	HPV 16
GEN-PROBE Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	1	HPV 16
ROCHE Cobas 4800 HPV Test	19	HPV 16
ROCHE Linear array HPV genotyping test	1	HPV 16
PCR Maison	2	HPV 16
PCR Maison	1	/
PCR Maison	1	Négatif
SEEGENE Anyplex II HPV 28	1	HPV 16
Total	64	

Parmi les 64 résultats, un laboratoire utilisant le réactif CEPHEID Xpert HPV Assay n'a pas précisé le génotype détecté et un autre laboratoire utilisant une PCR maison et ayant détecté la présence d'HPV a répondu « négatif » au niveau du génotype.

L'échantillon 14HPB2 ne contenait pas d'HPV oncogène.

Parmi les 64 réponses, 62 laboratoires (96.9%) ont donné la réponse attendue.

Deux laboratoires, l'un utilisant le réactif ROCHE Cobas 4800 HPV Test, l'autre une PCR maison ont détecté un HPV oncogène et ont rendu un génotype : HPV 18 pour le premier laboratoire, HPV haut risque positif pour le second.

L'échantillon 14HPB3 contenait uniquement de l'HPV 18.

tableau XI - échantillon 14HPB3 (HPV 18) / Identification du génome viral de l'HPV: réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Nombre d'utilisateurs	Génotype rendu par les laboratoires
ABBOTT RealTime High risk HPV	8	HPV 18
CEPHEID Xpert HPV Assay	1	/
GREINER BIO ONE Papillocheck	12	HPV 18
GENOMICA Clart HPV2	1	HPV 18
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	8	HPV 18
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	8	HPV 18 + HPV 39
GEN-PROBE Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	1	HPV 18/45
ROCHE Cobas 4800 HPV Test	20	HPV 18
ROCHE Linear array HPV genotyping test	1	HPV 18
PCR Maison	2	HPV 18
PCR Maison	1	/
PCR Maison	1	HPV 18 + HPV 16
SEEGENE Anyplex II HPV 28	1	HPV 18
Total	65	

Parmi les 16 laboratoires utilisant le réactif INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra et ayant rendu un génotype, 8 ont indiqué avoir détecté l'HPV 18 seul et 8 ont mentionné l'HPV 39 en plus de l'HPV 18. Dans ces derniers cas, les génotypes rendus ont été les suivants : « 18, 39 » ou « 18, (39) » ou « HPV 18 (+ possible HPV 39) » ou « HPV18- (HPV39) » ou « HPV 18 et HPV 39 » ou « HPV18+/- HPV39 »

Un laboratoire utilisant une PCR maison a indiqué avoir détecté de l'HPV 16 en plus de l'HPV 18.

L'échantillon 14HPB4 contenait un mélange d'HPV 16 et d'HPV 18.

tableau XII – échantillon 14HPB4 (HPV16 + HPV18) / Identification du génome viral de l'HPV: réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Nombre d'utilisateurs	Génotype rendu par les laboratoires
ABBOTT RealTime High risk HPV	8	HPV 16 + 18
CEPHEID Xpert HPV Assay	1	/
GREINER BIO ONE Papillocheck	10	HPV 16 + 18
GREINER BIO ONE Papillocheck	2	HPV 16
GENOMICA Clart HPV2	1	HPV 16 + 18
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	8	HPV 16 + 18
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	8	HPV 16 + 18 + (39)
GEN-PROBE Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	1	HPV 16 + HPV 18/45
ROCHE Cobas 4800 HPV Test	20	HPV 16 + 18
ROCHE Linear array HPV genotyping test	1	HPV 16 + 18
PCR Maison	2	HPV 16 + 18
PCR Maison	1	/
PCR Maison	1	HPV 16
SEEGENE Anyplex II HPV 28	1	HPV 16 + 18
Total	63	

Parmi les 16 utilisateurs du réactif INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra, 8 laboratoires ont indiqué avoir détecté l'HPV 39 en plus de l'HPV 16 et 18. Dans ces cas, les génotypes rendus ont été les suivants : « 16, 18,39 » ou « 16, 18, (39) » ou « HPV16, HPV18 (+ possible HPV39) » ou « HPV16, HPV18 et HPV39 » ou « HPV16, HPV18 (HPV39) » ou « 16HR, 18HR et 39HR ».

Trois laboratoires (deux utilisant GREINER BIO ONE Papillocheck et un utilisant une PCR maison) n'ont mentionné que l'HPV16.

L'échantillon 14HPB5 contenait un mélange d'HPV 16 et d'HPV 18.

tableau XIII - échantillon 14HPB5 (HPV 16+18) / Identification du génome viral de l'HPV: réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Nombre d'utilisateurs	Génotype rendu par les laboratoires
ABBOTT RealTime High risk HPV	8	HPV 16 + 18
CEPHEID Xpert HPV Assay	1	/
GREINER BIO ONE Papillocheck	11	HPV 16 + 18
GENOMICA Clart HPV2	1	HPV 16 + 18
HOLOGIC Cervista HPV HR (Third Wave Technologies)	1	HPV présent parmi HPV 18-39-45-59-68
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	8	HPV 16 + 18
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	8	HPV 16 + 18 + (39)
GEN-PROBE Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	1	HPV 16 + HPV 18/45
ROCHE Cobas 4800 HPV Test	20	HPV 16 + 18
ROCHE Linear array HPV genotyping test	1	HPV 16 + 18 ; HPV 51
PCR Maison	3	HPV 16 + 18
PCR Maison	1	/
SEEGENE Anyplex II HPV 28	1	HPV 16 + 18

Parmi les 16 utilisateurs du réactif INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra, 8 laboratoires ont indiqué avoir détecté l'HPV 39 en plus de l'HPV 16 et 18 comme pour l'échantillon précédent 14HPB4.

Résultats rendus au clinicien

L'objectif de ce contrôle était aussi d'obtenir une description du libellé des résultats rendus au clinicien. Le tableau XIV précise en fonction du réactif les réponses telles qu'elles devraient être rendues au clinicien conformément à la nomenclature des actes de biologie médicale.

tableau XIV – réponse au clinicien selon le réactif utilisé

ABBOTT RealTime High risk HPV	Présence ou absence d'HPV oncogène (HPV recherchés : 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-66-68)
CEPHEID Xpert HPV Assay	Présence ou absence d'HPV oncogène (HPV recherchés : 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-66-68)
GREINER BIO ONE Papillocheck	Présence ou absence d'HPV oncogène (HPV recherchés : 6-11-16-18-31-33-35-39-40-42-43-44/55-45-51-52-53-56-58-59-66-68-70-73-82)
GENOMICA Clart HPV2	Présence ou absence d'HPV oncogène (HPV recherchés : 6-11-16-18-26-31-33-35-39-40-42-43-44-45-51-52-53-54-56-58-59-61-62-66-68-70-71-72-73-81-82-83-84-85-89)
HOLOGIC Cervista HPV HR	Présence ou absence d'HPV oncogène (HPV recherchés : 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-66-68)
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	Présence ou absence d'HPV oncogène (HPV recherchés : 6-11-16-18-26-31-33-35-39-40-43-44-45-51-52-53-54-56-58-59-66-68-69-70-71-73-74-82)
GEN-PROBE Aptima HPV assay	Présence ou absence d'HPV oncogène (HPV recherchés : 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-66-68)
QIAGEN HC2 High Risk HPV DNA Test	Présence ou absence d'HPV oncogène (HPV recherchés : 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-68)
ROCHE Cobas 4800 HPV Test	Présence ou absence d'HPV oncogène (HPV recherchés : 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-66-68)
ROCHE Linear array HPV genotyping test	Présence ou absence d'HPV oncogène (HPV recherchés : 6-11-16-18-26-31-33-35-39-40-42-45-51-52-53-54-55-56-58-59-61-62-64-66-67-68-69-70-71-72-73(MM9)-81-82(MM4)-83(MM7)-84(MM8)-IS39-CP6108)
SEEGENE Anyplex II HPV 28	Présence ou absence d'HPV oncogène (HPV recherchés : 6-11-16-18-26-31-33-35-39-40-42-43-44-45-51-52-53-54-56-58-59-61-66-68-69-70-73-82)
PCR Maison	Présence ou absence d'HPV oncogène (mentionner la liste des HPV recherchés)

1- Panel A

Les réponses fournies au clinicien pour les échantillons 14HPA1 à 14HPA5 sont présentées dans le tableau XV. Les réponses des laboratoires ayant donné un résultat négatif au niveau de la conclusion pour les échantillons positifs apparaissent en grisé.

Pour les échantillons positifs 14HPA1, 14HPA2, 14HPA4 et 14HPA5, les résultats exploitables obtenus avec le réactif QIAGEN HC2 High Risk HPV DNA Test ont donné lieu à différents formats de rendu des résultats au clinicien.

Sur l'ensemble des libellés exploitables (49), près de 55% (27) sont conformes à la nomenclature publiée au JO du 14 janvier 2004 : les laboratoires indiquent positif et/ou que le prélèvement contient de l'HPV à haut risque. Dans le cadre du rendu des résultats au clinicien, certaines terminologies sont peu adaptées : positivité faible, résultat positif avec un ratio, présence du génome.

Pour l'échantillon négatif du panel A (14HPA3), on note des expressions telles que « résultat négatif », « absence d'HPV oncogènes », « recherche d'HPV à haut risque négative », « 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-68 », « génome non détecté », « aucun type d'HPV de haut risque détecté ».

tableau XV – Présentation des résultats rendus au clinicien sur le panel A

14HPA1 (HPV16)	14HPA2 (HPV16)	14HPA3 (Négatif)	14HPA4 (HPV18)	14HPA5 (HPV18)
Présence du génome	Présence du génome	Génome non détecté	Génome non détecté	Présence du génome
présence de papillomavirus HPV	présence de papilloma virus HPV	absence de papilloma virus HPV	présence de papilloma virus HPV	présence de papilloma virus HPV
HPV NEGATIF	HPV POSITIF	HPV NEGATIF	HPV NEGATIF	HPV POSITIF
Hybrid Capture: positif (seuil de 5000 copies HPV / échantillon)	Hybrid Capture: positif (seuil de 5000 copies HPV / échantillon)	Hybrid Capture: négatif (seuil de 5000 copies HPV / échantillon)	Hybrid Capture: positif (seuil de 5000 copies HPV / échantillon)	Hybrid Capture: positif (seuil de 5000 copies HPV / échantillon)
16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 et 68	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 et 68	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 et 68	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 et 68	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 et 68
Recherche d'HPV à haut risque positive	Recherche d'HPV à haut risque positive	Recherche d'HPV à haut risque négative	Recherche d'HPV à haut risque positive	Recherche d'HPV à haut risque positive
présence d'ADN HPV à haut risque à taux faible		Absence de détection d'ADN HPV à haut risque	présence d'ADN HPV à haut risque à taux faible	Présence d'ADN HPV à haut risque
TEST POSITIF Présence de génome de Papilloma virus humain potentiellement oncogène. Ce test répond uniquement en terme de risque mais ne donne pas d'information sur l'existence ou pas d'une lésion ni sur un type de lésion.	TEST POSITIF Présence de génome de Papilloma virus humain potentiellement oncogène. Ce test répond uniquement en terme de risque mais ne donne pas d'information sur l'existence ou pas d'une lésion ni sur un type de lésion.	TEST NEGATIF Absence de génome de Papilloma virus humain à haut risque oncogène, selon l'état actuel des connaissances et les génotypes recherchés.	TEST POSITIF Présence de génome de Papilloma virus humain potentiellement oncogène. Ce test répond uniquement en terme de risque mais ne donne pas d'information sur l'existence ou pas d'une lésion ni sur un type de lésion.	TEST POSITIF Présence de génome de Papilloma virus humain potentiellement oncogène. Ce test répond uniquement en terme de risque mais ne donne pas d'information sur l'existence ou pas d'une lésion ni sur un type de lésion.
Présence d'HPV oncogènes.	Présence d'HPV oncogènes.	Absence d'HPV oncogènes.	Présence d'HPV oncogènes.	Présence d'HPV oncogènes.
résultat positif avec un ratio de 2,52 (valeur faible)	résultat positif avec un ratio de 8,13	résultat négatif	résultat positif avec un ratio de 2,10 (valeur faible)	résultat positif avec un ratio de 8,65
Négatif; Absence de virus HPV à Haut Risque (informations techniques: le test HPV est réalisé avec la technique d'hybridation moléculaire Hybrid-capture II Digène sonde HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Contrôles positif et négatif	idem	idem	idem	idem
PRESENCE HPV HIGH RISK	PRESENCE HPV HIGH RISK	ABSENCE HPV HIGH RISK	PRESENCE HPV HIGH RISK	PRESENCE HPV HIGH RISK
PRESENCE HPV HAUT RISQUE	PRESENCE HPV HAUT RISQUE	ABSENCE HPV HAUT RISQUE	PRESENCE HPV HAUT RISQUE	PRESENCE HPV HAUT RISQUE
<i>Analyse non réalisée.</i>	<i>Analyse non réalisée.</i>	ADN d'HPV HR non détecté dans l'échantillon analysé	<i>Analyse non réalisée.</i>	<i>Analyse non réalisée.</i>
POSITIVITE FAIBLE	POSITIVITE FAIBLE	NEGATIF	POSITIVITE FAIBLE	POSITIVITE MOYENNE
aucun type d'HPV de haut risque détecté	présence d'un HPV de haut risque	aucun type d'HPV de haut risque détecté	aucun type de HPV de haut risque détecté	présence d'un HPV de haut risque

2- Panel B

Les réponses fournies au clinicien sont présentées dans le tableau XVI. Les réponses des laboratoires ayant donné un résultat autre que celui attendu apparaissent en grisé.

On observe une diversité du format des résultats rendus au clinicien parmi les réponses exploitables provenant des résultats obtenus avec les 15 réactifs différents. Ces réponses peuvent être regroupées pour les échantillons positifs du panel B en 3 catégories. Seules les 12 réponses de la catégorie 1 sont conformes à la nomenclature des actes de biologie médicale publiée au JO du 14 janvier 2004.

- **Catégorie 1** (12 réponses, soit 17,4 %) : les utilisateurs indiquent la présence d'ADN HPV à haut risque et ne précisent pas le type.
- **Catégorie 2** (49 réponses, soit 71 %) : les réponses précisent le type 16, 18 ou 16 et 18 en fonction de l'échantillon et indiquent le plus souvent au clinicien que le prélèvement contient de l'HPV à haut risque.
- **Catégorie 3** (8 réponses, soit 11,6 %) : absence d'information ou information inappropriée.

Pour l'échantillon négatif (14HPB2) du panel B, on note des expressions telles que : négatif, absence d'ADN de papillomavirus, absence d'HPV HR, absence HPV oncogène, aucun des 14 génotypes d'HPV oncogène n'a été détecté, absence de détection d'un HPV apparenté aux amorces et sondes utilisées, absence de papillomavirus, 16 Neg - 18 Neg - Autres Neg, cible génomique non détectée,

tableau XVI – Présentation des résultats rendus au clinicien sur les échantillons du panel B

14HPB1 (HPV16)	14HPB2 (Négatif)	14HPB3 (HPV18)	14HPB4 (HPV16+18)	14HPB5 (HPV16+18)
HPV 16 détecté		HPV 18 détecté	HPV 16 et 18 détectés	HPV 16 et 18 détectés
PRESENCE HPV HR	ABSENCE HPV HR	PRESENCE HPV HR	PRESENCE HPV HR	PRESENCE HPV HR
HPV16: positif. Présence d'un HPV apparenté aux HPV considérés à risque oncogène.	Absence de détection d'un papillomavirus humain apparenté aux sondes utilisées	HPV18 positif. Présence d'un HPV apparenté aux HPV considérés à risque oncogène.	HPV16 positif, HPV18 positif. Présence d'un HPV apparenté aux HPV considérés à risque oncogène.	HPV16 positif, HPV18 positif. Présence d'un HPV apparenté aux HPV considérés à risque oncogène.
présence d'HPV génotype 16	absence de détection d'HPV haut risque	présence d'HPV génotype 18	présence d'HPV génotype 16 et 18	présence d'HPV génotype 16 et 18
Recherche HPV 16 Positive	Recherche HR- HPV Négative	Recherche HPV 18 Positive	Recherche HPV 16 et 18 Positive	Recherche HPV 16 et 18 Positive
HPV 16		HPV 18	HPV 16 HPV 18	HPV 16 HPV 18
Présence d'un HPV 16 considéré comme potentiellement oncogène	Absence de détection d'un HPV apparenté aux amorces et sondes utilisées	Présence d'un HPV18 considéré comme potentiellement oncogène	Présence d'un HPV16 et d'un HPV18 considérés comme potentiellement oncogènes	Présence d'un HPV16 et d'un HPV18 considérés comme potentiellement oncogènes
PRESENCE D HPV 16	absence d'HPV à haut risque	PRESENCE D HPV 18	présence d'HPV 16 et d' HPV 18	présence d'HPV 16 et d'HPV 18
HPV16	HPV NEGATIF	HPV18	HPV 16 HPV 18	HPV 16 HPV 18
Présence d'HPV HR de génotype HPV16	Absence d'HPV HR	Présence d'HPV HR de génotype HPV18	Présence d'HPV HR de génotype HPV16 et HPV18	Présence d'HPV HR de génotype HPV16 et HPV18
présence d'HPV oncogène de génotype 16	absence HPV oncogène	présence d'HPV de génotype 18	présence d'HPV oncogènes de génotypes 16 et 18	présence d'HPV oncogènes de génotypes 16 et 18
HPV haut risque: Positif en HPV 16; HPV bas risque : Génome non détectable	HPV haut risque: Génome non détectable; HPV bas risque: génome non détectable	HPV haut risque: Positif en HPV 18; HPV bas risque : Génome non détectable	HPV haut risque: Positif en HPV 16; HPV bas risque : Génome non détectable	HPV haut risque: Positif en HPV 16 et HPV 18; HPV bas risque : Génome non détectable
HPV16 haut risque	HPV Négatif	HPV18 haut risque	HPV16 haut risque	HPV16 et HPV18 haut risque
Présence HPV haut risque	Absence HPV	Présence HPV haut risque	Présence HPV haut risque	Présence HPV haut risque
génotype à haut risque: type HPV 16 détecté, génotype à bas risque: aucun	absence d'ADN de papillomavirus	génotype à haut risque: type HPV 18 détecté, génotype à bas risque: aucun	génotype à haut risque: Type HPV 16 détecté, type HPV 18 détecté; génotype à bas risque: aucun	
HPV oncogène type 16		HPV oncogène type 18	HPV oncogène 16-18	HPV oncogène 16-18
Présence d'HPV 16 de haut risque considéré comme potentiellement oncogène.	Absence d'HPV oncogène de haut risque	Présence d'HPV 18 de haut risque considéré comme potentiellement oncogène.	Présence d'HPV16 et d'HPV18 de haut risque considérés comme potentiellement oncogènes.	Présence d'HPV 16 et d'HPV18 de haut risque considérés comme potentiellement oncogènes.
présence d'ADN d'HPV (souche 16)	absence de détection d'ADN d'HPV	présence d'ADN d'HPV (souche18)	présence d'ADN d'HPV (souches 16, 18)	présence d'ADN d'HPV (souches 16, 18)
PRESENCE D'HPV A HAUT RISQUE ONCOGENE (HPV 16 +)	ABSENCE D'HPV A HAUT RISQUE ONCOGENE	PRESENCE D'HPV A HAUT RISQUE ONCOGENE (HPV 18 +)	PRESENCE D'HPV A HAUT RISQUE ONCOGENE (HPV 16 +)	PRESENCE D'HPV A HAUT RISQUE ONCOGENE (HPV 16 +)
Présence d'HPV oncogène (HPV16)	Absence d'HPV détectable avec la trousse PPC	Présence d'HPV oncogène (HPV18)	Présence d'HPV oncogène (HPV16 et 18)	Présence d'HPV oncogène (HPV16 et 18)
présence de HPV16 (HPV haut risque)		présence de HPV18 (HPV haut risque)	présence de HPV16 et HPV 18 (HPV haut risque)	présence de HPV16 et HPV 18 (HPV haut risque)
paucicellulaire	paucicellulaire	paucicellulaire	paucicellulaire	présence d'un HPV oncogène parmi 18-39-45-59-68
HR	aucun HPV détecté	HR	HR	HR
Présence de papillomavirus oncogène(s). Génotypage : présence d'HPV16.	Absence de papillomavirus	Présence de papillomavirus oncogène(s). Génotypage : présence d'HPV18 et coinfection possible avec HPV39.	Présence de papillomavirus oncogène(s). Génotypage : présence d'HPV16, d'HPV18 et coinfection possible avec HPV39.	Présence de papillomavirus oncogène(s). Génotypage : présence d'HPV16, d'HPV18 et coinfection possible avec HPV39.

Identification du génome HPV16 de haut risque dans ce prélèvement	Négatif	Identification du génome HPV18 de haut risque dans ce prélèvement	Identification de plusieurs génotypes HPV dans ce prélèvement: HPV de haut risque 16 et HPV de haut risque 18. Une co-infection par le virus HPV39 de haut risque ne peut être écartée.	Identification de plusieurs génotypes HPV dans ce prélèvement: HPV de haut risque 16 et HPV de haut risque 18. Une co-infection par le virus HPV39 de haut risque ne peut être écartée.
Présence d'HPV à Haut Risque oncogène	Absence d'HPV à Haut Risque oncogène	Présence d'HPV à Haut Risque oncogène	Présence d'HPV à Haut Risque oncogène	Présence d'HPV à Haut Risque oncogène
16		18	16, 18	16, 18
génotype HPV à haut risque, type 16	recherche de Papillomavirus humain négative	génotype HPV à haut risque, type 18 ; possible présence associée de génotype HPV à haut risque, type 39	génotype HPV à haut risque, type 16 ; génotype HPV à haut risque, type 18 ; possible présence associée de génotype HPV à haut risque, type 39	génotype HPV à haut risque, type 16 ; génotype HPV à haut risque, type 18 ; possible présence associée de génotype HPV à haut risque, type 39
Détection d'HPV 16	Pas d'HPV détecté	Détection d'HPV 18	Détection d'HPV 16, HPV 18	Détection d'HPV 16, HPV 18
Présence d'un HPV Haut risque selon classif Munoz & al	Cible génomique non détectée	Présence d'un HPV Haut risque selon classif Munoz & al	Présence d'un HPV Haut risque selon classif Munoz & al	Présence d'un HPV Haut risque selon classif Munoz & al
Présence d'un HPV 16 considéré comme potentiellement oncogène	Absence de détection d'un HPV apparenté aux amorces et sondes utilisées	Présence d'un HPV18 considéré comme potentiellement oncogène	Présence d'un HPV16 et d'un HPV18 considérés comme potentiellement oncogènes	Présence d'un HPV16 et d'un HPV18 considérés comme potentiellement oncogènes
HPV16 / Présence d'un HPV de haut risque	Détection d'ADN d'HPV négative	HPV18 / Présence d'un HPV de haut risque	HPV16, HPV 18 / Présence de 2 HPV de haut risque	HPV16, HPV 18 / Présence de 2 HPV de haut risque
génotype 16 Haut Risque		génotype 18 et 39 Haut Risque	16HR, 18HR et 39HR	16HR, 18HR et 39HR
Présence d'HPV à haut risque oncogène : HPV-16	HPV non détecté parmi les génotypes recherchés	Présence d'HPV à haut risque oncogène : HPV-18 (et présence possible de HPV-39)	Présence d'HPV à haut risque oncogène : HPV-16 et HPV-18 (et présence possible de HPV-39)	Présence d'HPV à haut risque oncogène : HPV-16 et HPV-18 (et présence possible de HPV-39)
Présence de HPV 16 (HR)	Absence de HPV. Validé: absence d'inhibiteurs	Présence de HPV 18 et 39 (HR)	Présence de HPV 16, 18 et 39 (HR)	Présence de HPV 16, 18 et 39 (HR)
Présence d'HPV à haut risque (génotype HPV16)	Absence d'HPV à haut risque et à bas risque (génotypes recherchés : liste)	Présence d'HPV à haut risque (génotype HPV18)	Présence d'HPV à haut risque (génotypes HPV 16 et 18)	Présence d'HPV à haut risque (génotypes HPV 16 et 18)
résultats détaillés et classés par niveaux de risques	résultats détaillés et classés par niveaux de risques	résultats détaillés et classés par niveaux de risques	résultats détaillés et classés par niveaux de risques	résultats détaillés et classés par niveaux de risques
HPV16	ADN d'HPV non détecté	HPV18 (la présence d'HPV39 ne peut pas être exclue)	HPV16, HPV18 (la présence d'HPV39 ne peut pas être exclue)	HPV16, HPV18 (la présence d'HPV39 ne peut pas être exclue)
Recherche d'HPV à haut risque positive.	Recherche d'HPV à haut risque négative.	Recherche d'HPV à haut risque positive.	Recherche d'HPV à haut risque positive.	Recherche d'HPV à haut risque positive.
(4) + (5) + (6) + (7)	(4) + (5) + (6) + (7)	(4) + (5) + (6) + (7)	(4) + (5) + (6) + (7)	(4) + (5) + (6) + (7)
Dépistage positif (haut risque)	Dépistage négatif	Dépistage positif (haut risque)	Dépistage positif (haut risque)	Dépistage positif (haut risque)
présence d'HPV oncogène de type 16	Aucun des 14 génotypes d'HPV oncogène n'a été détecté	présence d'HPV oncogène de type 18	présence d'HPV oncogène de type 16 + type 18	présence d'HPV oncogène de type 16 + type 18
HPV 16 Présence-HPV 18 absence-HPV autres absence	HPV 16 absence-HPV 18 absence-HPV autres absence	HPV 16 absence-HPV 18 présence-HPV autres absence	HPV 16 présence-HPV 18 présence-HPV autres absence	HPV 16 présence-HPV 18 présence-HPV autres absence
HPV16, Haut risque oncogène.	Absence de détection de virus à haut risque oncogène parmi panel de virus détectés par la technique	HPV18, Haut risque oncogène.	HPV16+18, Haut risque oncogène.	HPV16+18, Haut risque oncogène.
HPV 16 positif, HPV 18 et autres HPV du panel à Haut risque négatif	HPV du panel à Haut risque positif, HPV 16 et 18 négatifs	HPV 18 positif, HPV 16 et HPV du panel à haut risque négatif	HPV 16 et 18 positifs, HPV du panel à haut risque négatif	HPV 16 et 18 positifs, HPV du panel à haut risque négatif
Présence d'HPV oncogènes type 16	Absence d'HPV oncogènes	Présence d'HPV oncogènes type 18	Présence d'HPV oncogènes type 16 et 18	Présence d'HPV oncogènes type 16 et 18

16 Pos - 18 Neg - Autres Neg	16 Neg - 18 Neg - Autres Neg	16 Neg - 18 Pos - Autres Neg	16 Pos - 18 Pos - Autres Neg	16 Pos - 18 Pos - Autres Neg
HPV 16 positif	détection négative	Détection HPV HR 18 positive	Détection HPV HR 16 et 18 positive	Détection HPV HR 16 et 18 positive
Quantité insuffisante	Quantité insuffisante	recherche positive pour HPV18	recherche positive pour HPV16 et 18	recherche positive pour HPV16 et 18
Positif pour HPV16, Négatif pour HPV18 et autres HPV à risques.	Négatif pour HPV16, 18 et autres HPV à risques.	Positif pour HPV18, Négatif pour HPV16 et autres HPV à risques.	Positif pour HPV16, 18 et Négatif pour autres HPV à risques.	Positif pour HPV16, 18 et Négatif pour autres HPV à risques.
HPV POSITIF TYPE 16	HPV NEGATIF	HPV POSITIF TYPE 18	HPV POSITIF TYPE 16 ET 18	HPV POSITIF TYPE 16 ET 18
Recherche Positive	Recherche Négative	Recherche positive	Recherche Positive	Recherche Positive
Présence d'HPV oncogène	Absence d'HPV oncogène	Présence d'HPV oncogène	Présence d'HPV oncogène	Présence d'HPV oncogène
Présence de Papillomavirus à haut risque	Absence de détection de Papillomavirus à haut risque parmi les 14 génotypes recherchés	Présence de Papillomavirus à haut risque	Présence de Papillomavirus à haut risque	Présence de Papillomavirus à haut risque
HPV 16 pos, 18 neg, autres HR nég	HPV 16 neg, 18 neg, autres HR nég	HPV 16 neg, 18 pos, autres HR nég	HPV 16 pos, 18 pos, autres HR nég	HPV 16 pos, 18 pos, autres HR nég
Présence d'un HPV16 à haut risque oncogène	Absence d'HPV à haut risque oncogène	Présence d'un HPV18 à haut risque oncogène	Présence d'un HPV16 à haut risque oncogène et d'un HPV18 à haut risque oncogène	Présence d'un HPV16 à haut risque oncogène et d'un HPV18 à haut risque oncogène
HPV POSITIF	HPV NEGATIF	HPV POSITIF	HPV POSITIF	HPV POSITIF
Présence d'HPV haut risque sérotype 16	absence d'HPV haut risque	présence d'HPV haut risque sérotype 18	présence d'HPV haut risque sérotypes 16 et 18	présence d'HPV haut risque sérotypes 16 et 18
Résultat positif (HPV 16)	Résultat négatif	Résultat positif (HPV 18)	Résultat positif (HPV16) Résultat positif (HPV 18)	Résultat positif (HPV16) Résultat positif (HPV 18)
PRESENCE D'ADN HPV ONCOGENE de type 16 après étude en PCR	ABSENCE D'ADN HPV ONCOGENE après étude en PCR	PRESENCE D'ADN HPV ONCOGENE de type 18 après étude en PCR	PRESENCE associée D'ADN HPV ONCOGENE 16 et 18 après étude en PCR	PRESENCE associée D'ADN HPV ONCOGENE 16 et 18 après étude en PCR
Présence d'HPV oncogènes 16	Absence d'HPV oncogène	Présence d'HPV oncogènes 18	Présence d'HPV oncogènes 16 et 18	Présence d'HPV oncogènes 16 et 18
HPV Type 16 - 5,2 log	Négatif	HPV Type 18 - 6,4 log	HPV Type 16 et 18 - 6,3 log	HPV Type 16 et 18 - 7,5 log
Human papillomavirus type 16	Négatif	Human papillomavirus type 18	Coinfection par Human papillomavirus type 16 et 18	Coinfection par Human papillomavirus type 16 et 18
HPV -	HPV 18	co-infection HPV 16 et 18	HPV 16	co-infection HPV 16 et 18
Examen mettant en évidence la présence d'ADN d'HPV humain oncogène	Examen ne mettant pas en évidence la présence d'ADN d'HPV humain oncogène appartenant au panel recherché.	Examen mettant en évidence la présence d'ADN d'HPV humain oncogène	Examen mettant en évidence la présence d'ADN d'HPV humain oncogène	Examen mettant en évidence la présence d'ADN d'HPV humain oncogène
Génotype HPV 16 positif		Génotype HPV 18/45 positif	Génotype HPV 16 et 18/45 positifs	Génotype HPV 16 et 18/45 positifs
Présence de papillomavirus à haut risque oncogène	Absence de papillomavirus oncogène	Présence de papillomavirus à haut risque oncogène	Présence de papillomavirus à haut risque oncogène	Présence de papillomavirus à haut risque oncogène
Technique : Cobas 4800 Roche Diagnostics, PCR en temps réel, sonde TAQMAN. Détection des génotypes : 16, 18, haut risque (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68). DETECTION POSITIVE POUR LE HAUT RISQUE 16.	Technique : Cobas 4800 Roche Diagnostics, PCR en temps réel, sonde TAQMAN. Détection des génotypes : 16, 18, haut risque (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68). DETECTION NEGATIVE POUR LES VIRUS TESTES.	Technique : Cobas 4800 Roche Diagnostics, PCR en temps réel, sonde TAQMAN. Détection des génotypes : 16, 18, haut risque (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68). DETECTION POSITIVE POUR LE HAUT RISQUE 18	Technique : Cobas 4800 Roche Diagnostics, PCR en temps réel, sonde TAQMAN. Détection des génotypes : 16, 18, haut risque (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68). DETECTION POSITIVE POUR LE HAUT RISQUE TYPE 16 ET LE TYPE 18.	Technique : Cobas 4800 Roche Diagnostics, PCR en temps réel, sonde TAQMAN. Détection des génotypes : 16, 18, haut risque (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68). DETECTION POSITIVE POUR LE HAUT RISQUE TYPE 16 ET LE TYPE 18.

En bleuté, le laboratoire a donné en génotype « HPV16, HPV18 et HPV51 » et au niveau du résultat rendu au clinicien « Présence d'HPV oncogènes 16 et 18 ».

Enquête sur la phase pré-analytique

L'objectif de ce contrôle était, de plus, de connaître les différents milieux de transport acceptés par les laboratoires et de vérifier leur compatibilité avec le réactif utilisé.

Dans la pratique, la détection et le génotypage des HPV présents au niveau du col de l'utérus se fait à partir de cellules prélevées par frottis et déposées dans un flacon contenant un milieu de transport cellulaire et/ou virologique qui est adressé au laboratoire.

Lors de cette enquête, l'analyse des réponses fournies par 77 laboratoires montre que les milieux utilisés sont les suivants :

- les milieux cytologiques : PreservCyt (Hologic), Easyfix (Labonord), SurePath (BD diagnostics), Qualicyt (Qualicyt), Novaprep (NovaCyt) et Cyt-All (Cytomega)
- les milieux virologiques : STM (Qiagen), Cervi-Collect (Abbott), PCR-Media (Cobas), Aptima (GenProbe), M4RT (Remel), DNA PAP Cervical Sampler (Qiagen), PapilloCheck collection kit (Greiner Bio-One), UTM (Copan) et plusieurs milieu maison.

Les laboratoires ont indiqué recevoir en moyenne 1,8 milieux : 44 laboratoires ont déclaré recevoir 1 seul milieu, 15 laboratoires 2 milieux, 9 laboratoires 3 milieux, 5 laboratoire 4 milieux, 2 laboratoires 5 milieux et 1 laboratoire reçoit jusqu'à 6 milieux.

Les sept principaux milieux de transport cités (effectif ≥ 4) en fonction des réactifs utilisés par les laboratoires lors de cette opération sont présentés dans le tableau XVII.

tableau XVII - Principaux milieux en fonction du réactif utilisé

Réactif \ Milieu	PreservCyt HOLOGIC	Easyfix LABONORD	SurePath BD Diag.	STM QIAGEN	PCR-Media ROCHE	Novaprep NovaCyt	Cervi-Collect ABBOTT
ABBOTT RealTime High risk HPV	2	4	1	1		1	4
CEPHEID HPV Assay	1						
GREINER BIO ONE Papillocheck	7	5	1				
GENOMICA Clart HPV2	1						
HOLOGIC Cervista HPV HR (Third Wave Technologies)	1						
INNOGENETICS Innolipa HPV Genotyping extra	6	3	1	1			
GEN-PROBE Aptima HPV assay	2	1					
QIAGEN HC2 High Risk HPV DNA test	11	6	5	12		2	
ROCHE Cobas 4800 HPV Test	13	9	9		12	2	
PCR Maison	1						
SEEGENE Anyplex II HPV 28	1						
Total	46	28	17	14	12	5	4

Chaque test de détection/génotypage des HPV décrit dans sa notice d'utilisation le ou les milieux de transport cellulaire avec lesquels il est validé. Un milieu de transport a également été considéré comme « validé » si les études de validation ont été publiées dans une revue scientifique.

➤ Milieux pour la cytologie :

- Le liquide PreservCyt est le plus utilisé. Parmi les 77 laboratoires ayant décrit les milieux qu'ils acceptaient, 46 ont cité ce milieu. L'un des réactifs avec lequel il est le plus utilisé est le réactif Innolipa HPV Genotyping extra (6 laboratoires), alors qu'il n'était pas validé avec ce réactif en avril 2014, date de la réalisation de l'opération. Il était par contre validé avec tous les autres réactifs.
- Le liquide EasyFix est accepté par 28 laboratoires. Il est utilisé avec 6 réactifs alors qu'il n'est validé que pour l'un d'entre eux (Greiner Bio One Papillocheck).
- Le liquide SurePath est cité par 17 laboratoires. Il est utilisé avec 5 réactifs pour lesquels il est validé.

- Milieux virologiques :
- C'est le milieu STM de Qiagen qui est le plus utilisé. Il est cité par 14 laboratoires. Il est utilisé avec 3 réactifs de détection/génotypage et parmi eux essentiellement Qiagen HC2 (12 laboratoires). Il est également utilisé avec Innolipa HPV genotyping et Abbott RT HR HPV. Il est validé également avec le réactif Greiner Bio One Papillocheck.
 - Le milieu Cobas est utilisé par les 12 laboratoires qui utilisent le réactif Cobas 4800. Il est utilisé exclusivement avec le réactif pour lequel il est validé.
 - Le milieu Abbott est cité par les 4 laboratoires qui utilisent le réactif Abbott RT HR HPV. Il est utilisé exclusivement avec le réactif pour lequel il est validé.
 - Le milieu Novaprep est utilisé par 5 laboratoires avec les réactifs Abbott, Qiagen et le Cobas Roche. Il n'est cité dans aucune notice technique de réactif.

Conclusion

Cette opération de contrôle 14HPV1 concernait les laboratoires de biologie médicale réalisant l'analyse de détection du génome du papillomavirus. Dix-neuf laboratoires d'anatomo-cytopathologie volontaires y ont également participé.

Les résultats analytiques qualitatifs (positif ou négatif) et l'identification des types 16 et 18 des différents échantillons proposés, obtenus par ces 78 laboratoires, sont satisfaisants.

En revanche, les résultats rendus au clinicien montrent une disparité des réponses qui pour certaines ne tiennent pas compte de la nomenclature des actes de biologie médicale pour ce paramètre (JO 14 janvier 2004). Dans cette opération, un biais peut cependant être envisagé dans la mesure où il s'agit des réponses données par les laboratoires répondant à une question posée lors de cette opération de contrôle et non des résultats qu'ils transmettent en routine aux cliniciens. De plus, il était demandé aux laboratoires : « Si recherché, indiquer en clair le ou les génotypes détectés ». Ce dernier point a pu influencer les laboratoires en les incitant à indiquer clairement le génotype dans le rendu au clinicien, ce qu'ils ne font peut-être pas en routine.

L'enquête pré-analytique montre que de nombreux milieux de transport sont acceptés par les laboratoires. Certains milieux de transport sont acceptés alors qu'ils ne figurent pas dans la notice du réactif de détection/génotypage utilisé. Dans le cadre de la mise en place de l'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189, les laboratoires qui utilisent des milieux non validés avec leurs réactifs de détection/génotypage doivent présenter les études de validation qu'ils réalisent pour mettre en évidence la bonne conservation de l'ADN des HPV dans ces milieux.

Par ailleurs, le CNR met à jour régulièrement la liste des « milieux de transport validés dans les notices des trousse de détection et de génotypage des HPV à la date du » Cette liste est publiée sur le site internet du CNR Papillomavirus : http://www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/trousses_vs_milieux_25012016.pdf