

VIRUS PAPILLOME HUMAIN (VPH) SÉQUENÇAGE À PARTIR D'UNE CYTOBROSSE (CODE 41416)

Avis d'évaluation

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Demandeur : CHU Sainte-Justine.

1.2 Date de demande d'examen : 3 août 2012.

1.3 Date de transmission de l'avis au ministre : 12 avril 2013.

Mise en garde :

Le présent avis est fondé sur les informations scientifiques et commerciales [déposées par le(s) demandeur(s) ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire] selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE(S)

2.1 Nom de la technologie : séquençage du VPH à partir d'une cytobrosse.

2.2 Description brève de la technologie

Il s'agit d'une technique maison d'amplification par PCR d'une région spécifique du VPH et de séquençage direct (PCR-DS) développée au CHU Ste-Justine. Le séquençage direct utilise deux paires d'amorces spécifiques au VPH (gène L1) : MY09/MY11 et GP5/GP6 et le dideoxynucléotide marqué au ³³P. La paire MY09/MY11 est utilisée en deuxième intention (*second tier*) pour les cas négatifs au GP5/GP6 (*first tier*). Devant un résultat positif, une réamplification GP5/GP6 est effectuée. Ensuite, on procède au séquençage direct pour le typage du VPH sur les cas positifs à l'un ou l'autre des tests PCR. La lecture d'une séquence de 34 nucléotides de la région L1 du gène est suffisante pour le typage d'une séquence nouvelle ou connue. Le séquençage est réalisé avec un kit Thermo Sequenase de Amersham Canada, Baie d'Urfé, Québec [Feoli-Fonseca *et al.*, 1998a; 1998b].

2.3 Société ou développeur

Test développé à l'interne, décrit dans un article publié par Feoli-Fonseca et ses collaborateurs en 1998.

2.4 Licence(s) : ne s'applique pas.

2.5 Brevet, le cas échéant : ne s'applique pas.

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA)

Procédure maison; pas d'homologation par Santé Canada.

2.7 Valeur pondérée : 47,0 (toutefois, le demandeur nous indique qu'un calcul actualisé de valeur pondérée a été transmis au MSSS; la valeur pondérée serait de 25,0).

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

Selon le demandeur, l'analyse cible les femmes dont on aura détecté une lésion du col en colposcopie et les femmes de plus de 30 ans participant au dépistage.

3.2 Description de la ou des maladies visée(s)

L'infection par le virus du papillome humain (VPH) est l'une des infections transmises sexuellement les plus communes. La majorité des personnes infectées sont asymptomatiques, et 90 % n'auront plus l'infection après un ou deux ans. Pour le 10 % restant, l'infection deviendra persistante et le risque de développer un cancer sera augmenté [Zandberg *et al.*, 2013]. Le cancer du col utérin est le 13^e cancer le plus fréquent chez les femmes au Canada (1 350 nouveaux cas au Canada et 280 au Québec en 2012) [SCC, 2012]. Environ 40 génotypes différents de VPH peuvent infecter la muqueuse génitale humaine, mais seulement 15 sont considérés à haut risque d'être en lien avec une dysplasie ou un cancer du col utérin. Une infection persistante par un type de virus VPH à risque élevé accroît le risque de cancer, quoique plusieurs décennies puissent s'écouler entre l'infection et le développement du cancer [INSPQ, 2011]. C'est pendant cette période que le dépistage permet de détecter des anomalies cellulaires qui conduisent à une surveillance accrue ou à un traitement précoce. Le type VPH 16 serait responsable de 50 % des cancers du col utérin, le VPH 18 de 10 % à 15 %, le VPH 45 causerait 7 % des cancers et le VPH 31 approximativement 3 % [Khan *et al.*, 2005]. La plupart des infections génitales à VPH guérissent spontanément, le risque de cancer étant associé uniquement aux infections persistantes. Le type VPH 16 serait également lié à certains cancers de l'oropharynx (épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou) [Pyrri *et al.*, 2009].

3.3 Nombre de patients visés

400 analyses par année (information fournie par le demandeur).

3.4 Spécialités médicales concernées (et autres professionnels, le cas échéant)

Médecine de famille, gynécologie et hémato-oncologie.

3.5 Modalités d'administration du test

Frottis conventionnel utilisant des brosses en plastique (cytobrosse). L'écouvillonnage ou les bâtonnets peuvent être également utilisés. L'analyse peut être faite également sur un spécimen de biopsie fixé au formol et enrobé de paraffine (FFPE).

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique : complémentaire.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

Les analyses disponibles pour les tests de VPH sont de trois types : 1) détection de groupes oncogènes; 2) génotypage ciblé et 3) génotypage extensif ou séquençage.

Actuellement quatre codes du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* correspondent à des tests diagnostiques du VPH :

- **41407** : Virus Papillome Humain (VPH) (Détection de groupes oncogènes avec des trousses commerciales) (VP : 34,0)
- **41408** : Virus Papillome Humain (VPH) (Typage par séquençage) (VP : 61,0)
- **41416** : Virus Papillome Humain (VPH) (Séquençage à partir d'une cytobrosse) (VP : 47,0), (VP: 25,0 selon le demandeur)
- **41395** : Virus Papillome Humain (VPH) (Détection) (Hybridation *in situ* sur bloc de paraffine) (VP : 60,0)

La technique d'analyse est la même pour les codes 41408 et 41416, mais pas l'échantillon. Le typage par séquençage (41408) nécessite un échantillon en bloc de paraffine, ce qui exige plus de manipulations et augmente la valeur pondérée. Pour l'analyse codée 41416, le prélèvement peut être fait par cytobrosse, écouvillonnage ou bâtonnet, mais il n'est pas fixé et enrobé en paraffine; il ne s'agit pas non plus d'un échantillon liquide.

Le code 41407 pourrait être utilisé pour l'analyse proposée; il est moins spécifique, puisque le test proposé permet la détection des groupes oncogènes et non oncogènes.

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

L'analyse proposée présente une sensibilité et une spécificité nettement supérieures au test de Hybrid Capture (ce test n'est pas disponible au Québec). Des changements méthodologiques apportés à la technique diminuent les coûts de moitié (informations tirées du formulaire rempli par le demandeur). Les temps de réalisation sont également réduits de façon significative en raison des changements apportés (simplification de la préparation de la matrice d'ADN, amplification par PCR suivie par séquençage direct, etc.) [Feoli-Fonseca *et al.*, 1998b].

Par rapport au test d'hybridation (line blot), le PCR-DS peut détecter théoriquement tous les types de VPH, en éliminant ainsi le risque d'hybridation croisée, et il peut détecter également des nouveaux types de virus [Feoli-Fonseca *et al.*, 2001].

4.4 Le coût de la technologie et des options : n'a pas été analysé.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

Le test est complémentaire aux techniques de diagnostic et de dépistage du VPH.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

Aucune information n'a été retrouvée faisant le lien entre le fait de connaître le type de virus et la mortalité ou la survie. Le lien entre le génotypage, d'une part, et la morbidité et la qualité de vie, d'autre part, n'a pas été analysé.

Modifications du traitement en raison des résultats du test : aucune information disponible.

5.1.3 Valeur thérapeutique

La confirmation de la présence d'un type de VPH à haut risque permet un traitement précoce ou une surveillance accrue. Toutefois, les preuves scientifiques de l'utilité du génotypage spécifique de type ne sont pas disponibles pour les indications mentionnées dans la demande, soit les lésions du col en colposcopie et le dépistage chez les femmes de plus de 30 ans.

5.2 Validité clinique

Feoli-Fonseca et ses collaborateurs [2001] ont testé avec leur méthode 691 échantillons de biopsies des patients dont l'évaluation clinique ou histologique révélait la possibilité d'une infection à VPH. Les échantillons provenaient des 11 différents tissus et organes, dont 4 correspondaient à la région anogénitale. Tous les échantillons ont été examinés en anatomie pathologique et ont été classés en cinq grades (CIN I à III, CIS et cancer invasif). Des 691 spécimens, 519 (75 %) ont eu un diagnostic de CIN I, II ou III (aucun cas de carcinome invasif). Le résultat de la PCR-DS était VPH-positif dans 70 % des cas (484/691); plus d'un type de VPH a été trouvé dans quelques cas (531 isolats). Le **taux de détection** variait selon le site de la biopsie et le type de résultat pathologique (de 6 % dans les cas d'inflammation du col à 100 % dans les cas de CIS du col de l'utérus). Il était de 73 % (406/554) pour toutes les lésions du col utérin considérées ensemble et de 64 % (88/137) pour tous les échantillons provenant d'autres tissus que le col utérin. Les auteurs rapportent également la tendance des méthodes basées sur la PCR à sous-estimer les co-infections. En présence de deux ou plus types de VPH dans le même échantillon, la PCR peut amplifier une des séquences et masquer les autres.

Le problème de faux négatifs associés au PCR en raison d'infections à types multiples et avec un petit nombre de copies est mentionné [Abreu *et al.*, 2012].

Utilité clinique

Dans une revue de la littérature, Chan et ses collègues [2012] rapportent quatre principales applications cliniques de la détection du VPH (sans nécessairement spécifier la technique) :

1. dépistage primaire (plus sensible que la cytologie, interprétation plus objective, VPN élevée, permet une stratification du risque à long terme, moins de variation d'un centre à l'autre), toutefois, la spécificité et la VPP sont basses;
2. co-test avec cytologie pour dépistage primaire (améliore la sensibilité pour les lésions CIN II+, un résultat double négatif diminue substantiellement le risque de CIN II+, possibilité de prolonger les intervalles entre les rondes de dépistage);
3. triage lors d'une cytologie anormale (en cas de ASC-US sur cytologie (application la plus commune));
4. suivi post-traitement (plus sensible que la cytologie, meilleure VPN pour les récurrences et les lésions résiduelles). Les auteurs concluent aussi sur l'importance que ces analyses prendront, puisque si l'incidence du VPH et du cancer du col diminuent avec la vaccination, la performance de la cytologie sur frottis sera également moindre.

5.3 Validité analytique (ou technique)

Il n'y a pas de données sur la validité analytique spécifique à la technique utilisée pour l'analyse demandée.

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

Dans le cadre du **dépistage du cancer de col utérin**, chez les femmes âgées de 30 ans et plus, qui ont eu une cytologie négative et un résultat positif au test de recherche d'ADN du VPH (pour n'importe quel des 13 ou 14 types de VPH considérés à haut risque), le génotypage ciblé pour détecter VPH 16 et 18 est recommandé. S'il est positif, les femmes devraient être orientées pour une colposcopie et s'il est négatif, elles devraient être suivies avec cytologie et test VPH dans 12 mois [Saslow *et al.*, 2012; ASCCP, 2009]. Aucun test spécifique de génotypage n'est mentionné.

Au Québec, le dépistage du cancer du col utérin est opportuniste. Dans son rapport de 2011, l'INSPQ recommandait le dépistage par le test cytologique (sur lame ou en milieu liquide) pour toute femme active sexuellement ou qui l'a été dans le passé. Entre autres, le rapport recommande, pour les femmes de 30 ans et plus qui ont reçu un résultat de dépistage équivoque (ASC-US), de faire un test de détection de VPH oncogènes et de les orienter en colposcopie si le résultat est positif ou de répéter la cytologie après 12 mois si le résultat du test VPH est négatif. Le rapport mentionne que les tests utilisés doivent être approuvés par Santé Canada [INSPQ, 2011].

Les recommandations canadiennes sur le dépistage du cancer du col utérin, publiées en janvier 2013, n'abordent pas la question des tests pour le VPH, étant donné qu'il n'y a pas encore suffisamment de données sur l'effet de ces tests sur la mortalité et l'incidence de cancers invasifs. Ces recommandations seront révisées lorsque des données seront disponibles [Pollock *et al.*, 2013].

6 RÉPERCUSSIONS À ANTICIPER DE L'INTRODUCTION ÉVENTUELLE DE L'ANALYSE

6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines : n'a pas été évalué.

6.2 Conséquences économiques d'une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois : n'ont pas été évaluées.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique) : n'ont pas été évalués.

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Virus papillome humain (VPH) séquençage à partir d'une cytobrosse (code 41416)

Le statut de la technologie diagnostique :

- ☐ Établie
- ☒ Innovatrice
- ☐ Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- ☐ Remplacement de la technologie : _____ qui devient obsolète

La recommandation de l'INESSS :

- ☐ Avis de recommandation de maintien
- ☒ Avis de refus de maintien
- ☐ Avis de réévaluation

Recommandation additionnelle :

- ☐ Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- ☐ Décision de production d'un guide d'usage optimal
- ☐ Production d'indicateurs, dans le cas d'un besoin de vigilance

Note

L'analyse présentée, développée localement, permet un génotypage extensif spécifique de type. Selon les *Lignes directrices sur le dépistage du cancer du col utérin* au Québec, publiées par l'INSPQ (juin 2011), un test générique approuvé par Santé Canada doit être utilisé. L'analyse présentée pourrait cependant être utile d'un point de vue de la santé publique (surveillance dans un contexte de vaccination universelle) ou des projets de recherche.

RÉFÉRENCES

- Abreu AL, Souza RP, Gimenes F, Consolaro MEL. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virol J* 2012;9:262.
- American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). HPV genotyping clinical update. Frederick, MD : ASCCP; 2009. Disponible à : http://www.omniaeducation.com/whav/WHAV_Addenda/Clinical_Update_2009.pdf.
- Chan PK, Picconi MA, Cheung TH, Giovannelli L, Park JS. Laboratory and clinical aspects of human papillomavirus testing. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2012;49(4):117-36.
- Feoli-Fonseca JC, Oligny LL, M, Brochu P, Simard P, Falconi S, Yotov WV. Human papillomavirus (HPV) study of 691 pathological specimens from Quebec by PCR-direct sequencing approach. *J Med Virol* 2001;63(4):284-92.
- Feoli-Fonseca JC, Oligny LL, Filion M, Brochu P, Simard P, Russo PA, Yotov WV. A two-tier polymerase chain reaction direct sequencing method for detecting and typing human papillomaviruses in pathological specimens. *Diagn Mol Pathol* 1998a;7(6):317-23.
- Feoli-Fonseca JC, Oligny LL, Filion M, Brochu P, Russo PA, Yotov WV. Direct human papilloma virus (HPV) sequencing method yields a novel HPV in a human immunodeficiency virus-positive Quebec woman and distinguishes a new HPV clade. *J Infect Diseases* 1998b;178(5):1492-6.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Lignes directrices sur le dépistage du cancer du col utérin au Québec. Québec, Qc : INSPQ; 2011. Disponible à : http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1279_LignesDirectDepistCancerColUterin.pdf.
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(14):1072-9.
- Pollock S, Dunfield L, Shane A, Kerner J, Bryant H, Czesak M, et al. Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ* 2013;185(1):35-45.
- Psyrrri A, Gouveris P, Vermorken JB. Human papillomavirus-related head and neck tumors: Clinical and research implication. *Curr Opin Oncol* 2009;21(3):201-5.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):147-72.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2012. Toronto, ON : SCC; 2012.
- Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, Cullen KJ. The role of human papillomavirus in nongenital cancers. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):57-81.