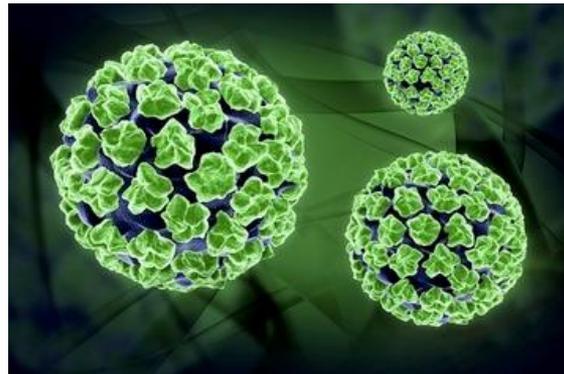


HPV

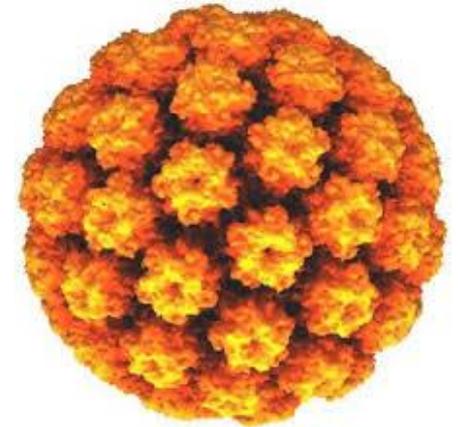
Papillomavirus humains



Agnès Beby Defaux
Virologie, CHU Poitiers

HPV

- Tropisme épithélial
- Résistance dans le milieu extérieur
- Infections fréquentes, bénignes
- Dysplasies, cancers



Cancers attribuables aux HPV : 1/3 des cancers liés à un virus

610 000 attribuables aux HPV

100 % des cancers du col utérin : 530 000

88 % des cancers anaux : 24 000

50 % des cancers pénienens : 11 000

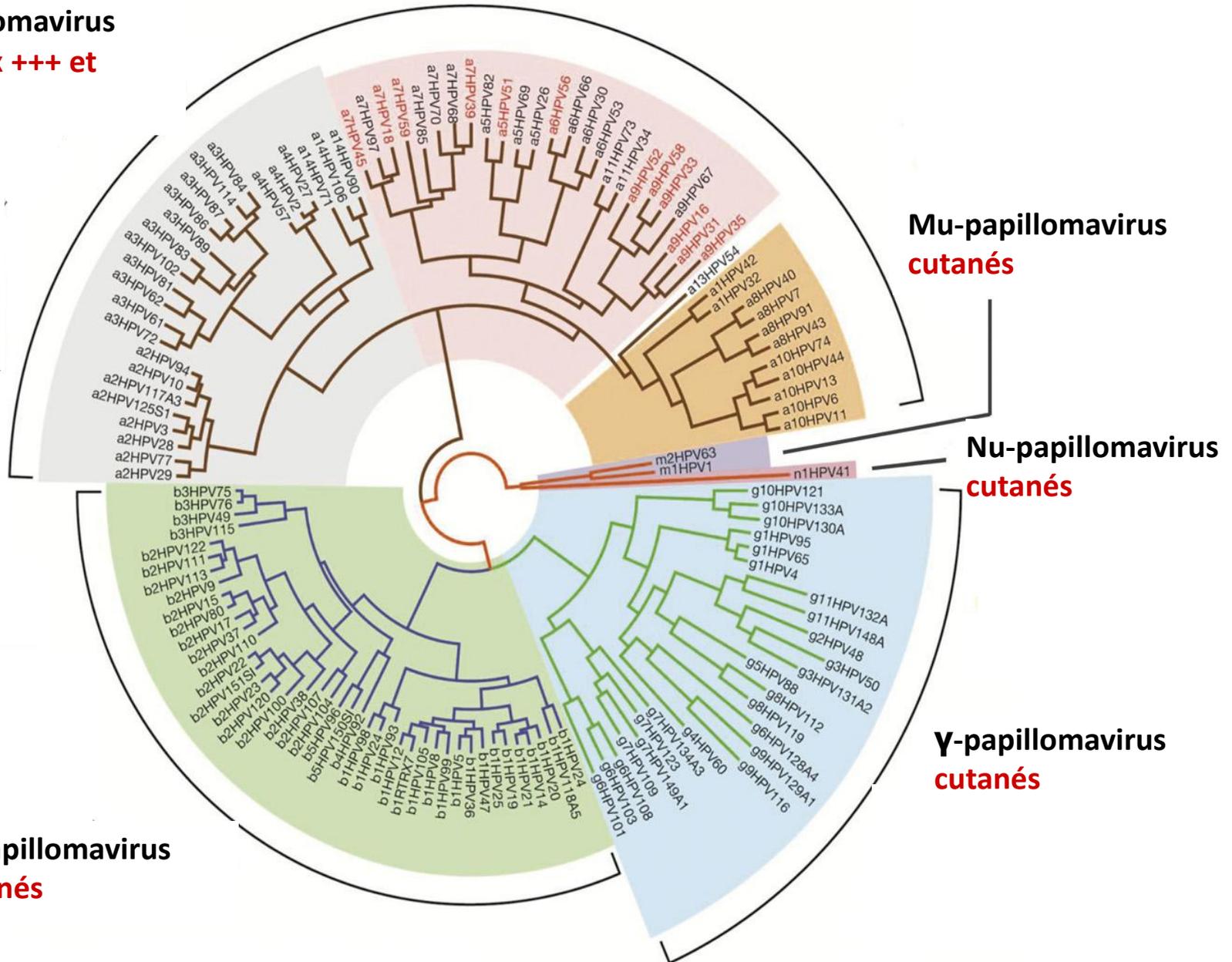
43/70 % des cancers vulve/vagin : 21 000

25 % (13 à 60 %) des cancers oropharyngés : 22 000

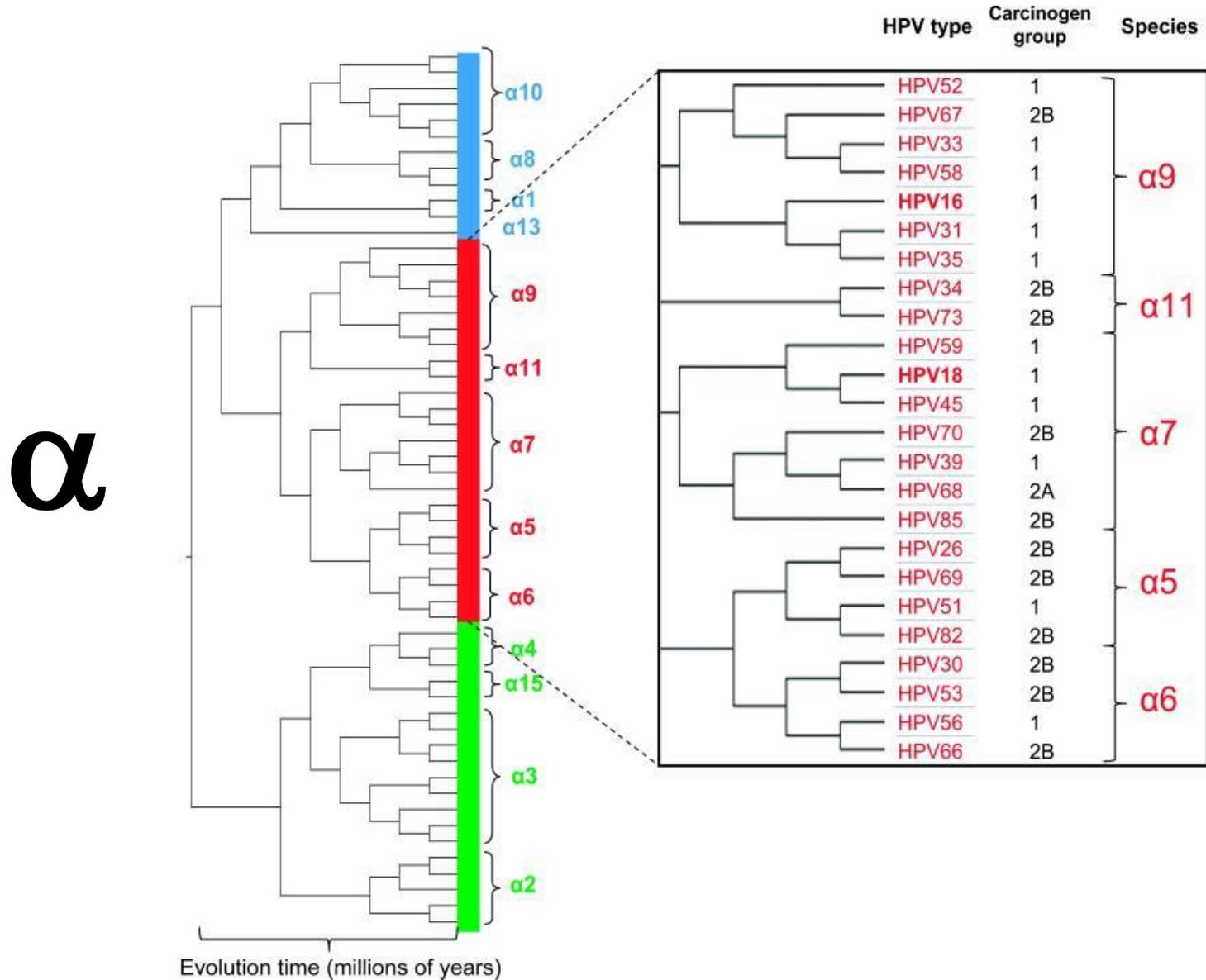
Des virus anciens ayant évolué avec leur hôte

α -papillomavirus

Muqueux +++ et cutanés



Une évolution qui prédit l'oncogénicité



« The evolving definition of carcinogenic HPV »

Groupe 1 : carcinogène = 12 HPV : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Groupe 2A : probablement carcinogène : 68

Groupe 2B : possiblement carcinogène : 26, 53, 66, 70, 73, 82

Autres HPV classés en 2B uniquement par leur proximité génétique avec des HPV du groupe 1 : 30, 34, 67, 69, 85, 97

Groupe 3 : non classable comme carcinogène : 6,11*

Monographs.iarc.fr, 2016

Classifications antérieures (Muñoz *et al*, NEMJ 2003 ; Cagliano *et al*, Lancet Oncol, 2005) :

Groupe 1 et 2A = haut risque

Groupe 2B :

- 26, 53, 66 = risque intermédiaire ou probablement à haut-risque (26 et 53 bas risque et 66 haut risque avant 2003)
- 70 = bas risque en 2003
- 73 = bas risque avant 2003 puis haut risque
- 82 = haut risque en 2003

Groupe 3 = bas risque

La problématique des HPV du groupe 2B

- Peu fréquemment détectés dans les cancers (mono-infections) : < 1% par HPV
- Ajout dans les tests : gain de sensibilité modeste mais perte de spécificité pour détecter des lésions de haut grade et des cancers
- Ajout de HPV66 dans les tests : estimation d'un surplus de CIN2/3 dépistées de 2/100 000
- Pourtant, signature moléculaire de la carcinogénèse associée aux HPV



« ..suggesting that for these types, an upgrading of the carcinogen classification could be considered. However, there is no need to include them in HPV screening tests or vaccines, given their rarity in cervical cancer ».

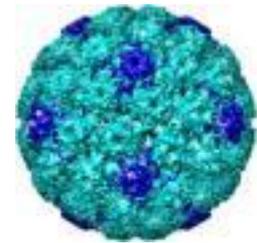
Arbyn et al, J Pathol 2014

Et après la vaccination nonavalente ?

HPV : peu de gènes, peu de protéines

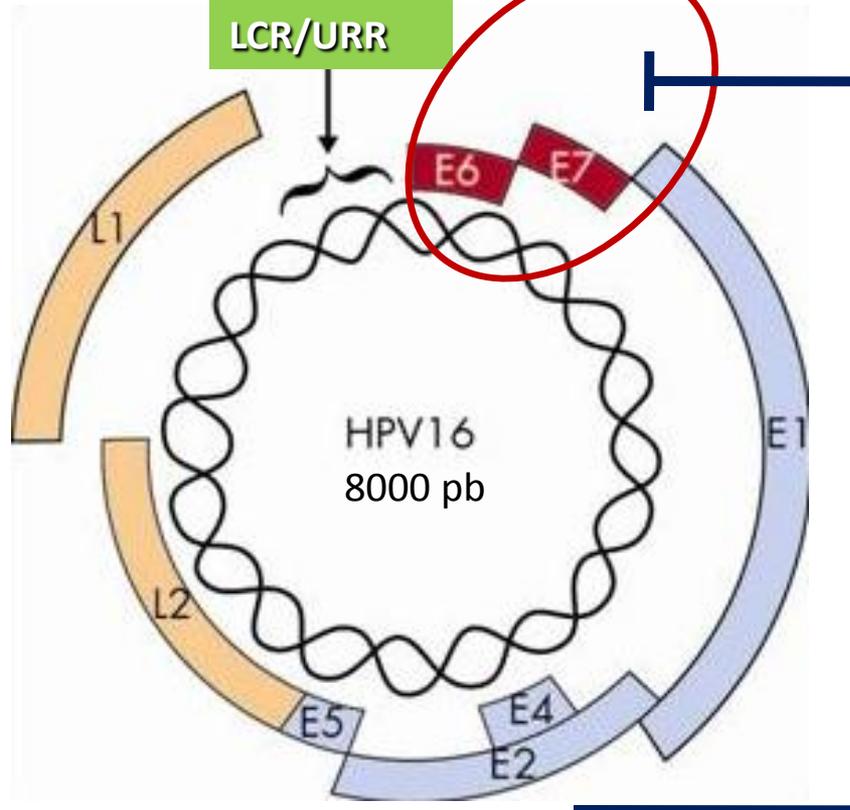
Contrôle de la transcription et de la réplication

E6, E7 = nécessaires au cycle viral
Si HPV HR propriétés oncogènes



Protéines de capside

Région tardive L (late)

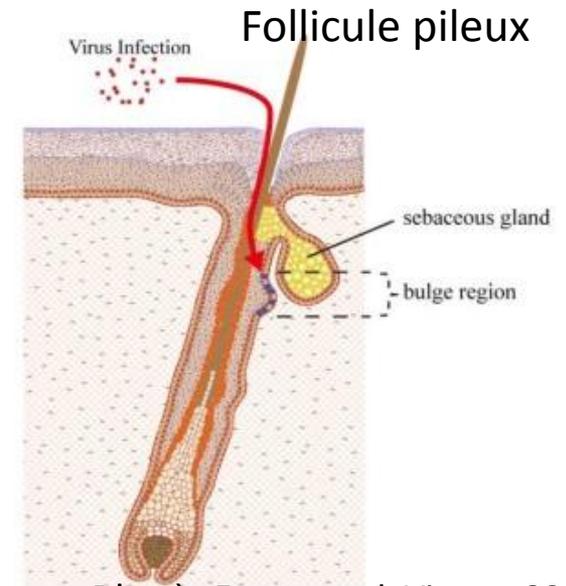
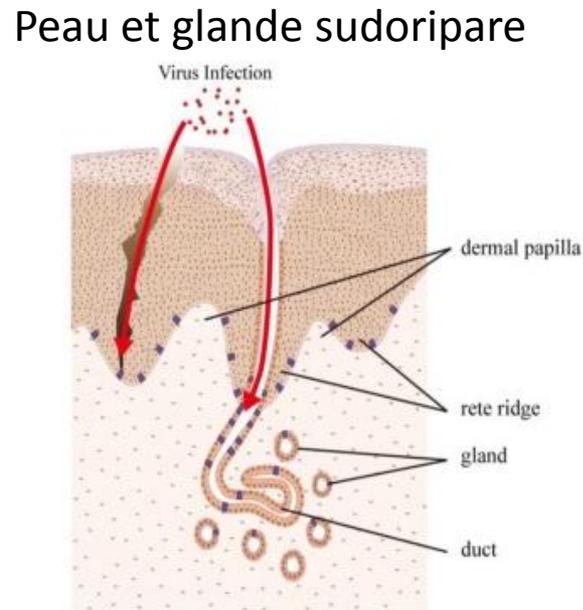
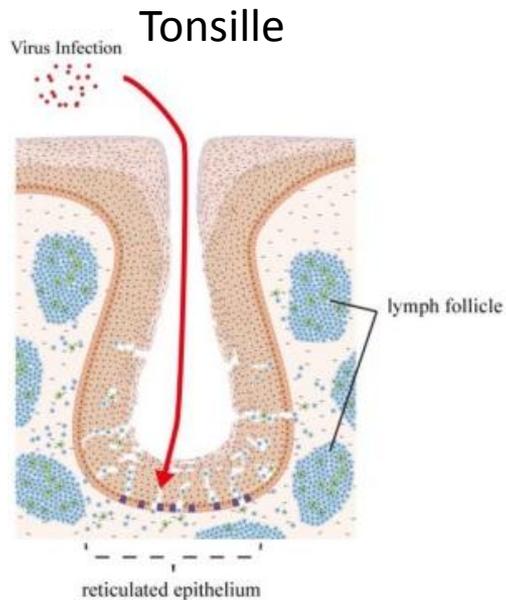
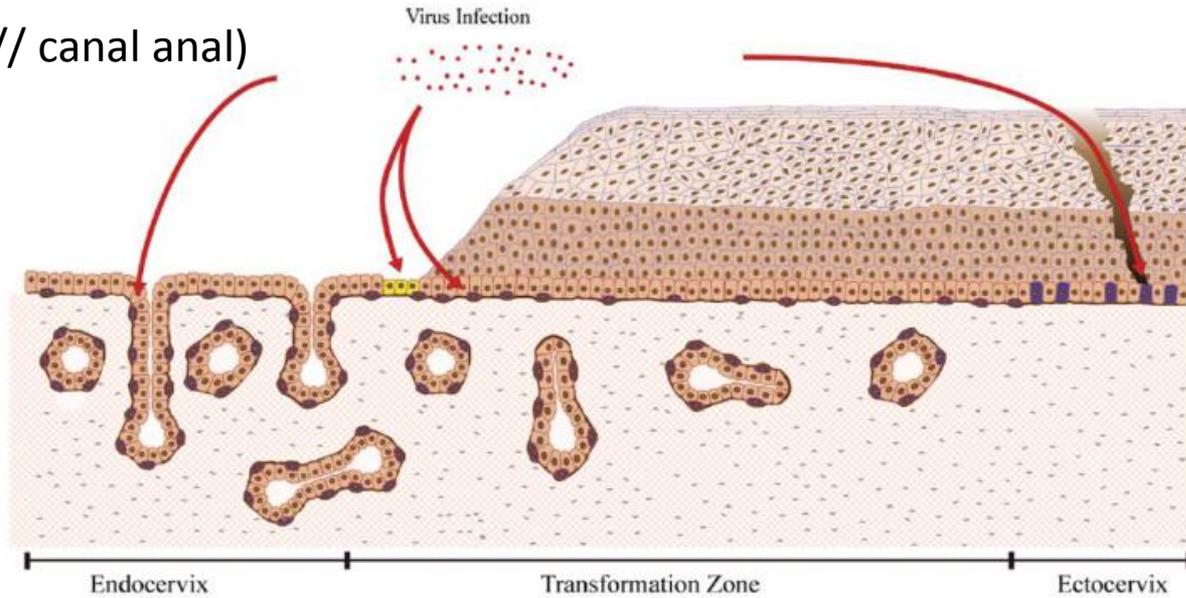


Région précoce E (early)

Protéines non structurales

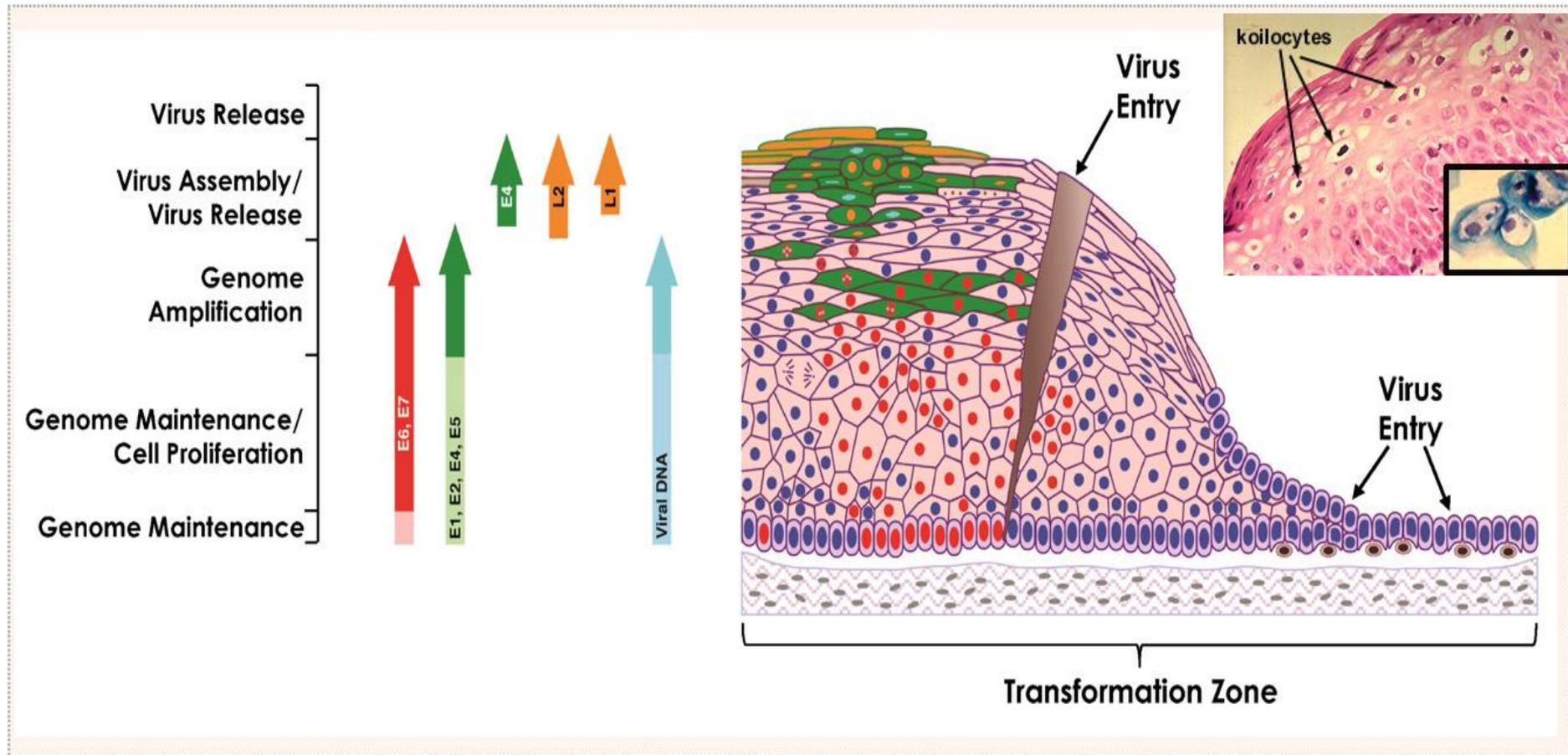
Un cycle viral nécessitant un accès aux cellules souches basales

Col de l'utérus (// canal anal)



D'après Egawa et al, Viruses 2015

Un cycle viral lié à la différenciation cellulaire

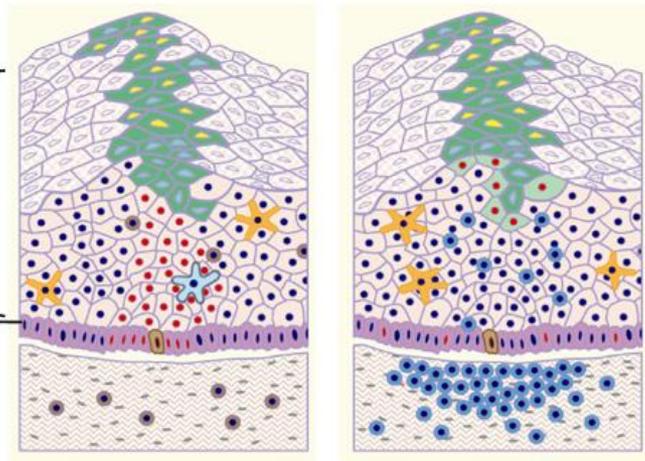


Expression des protéines de capside et assemblage uniquement dans les couches superficielles bien différenciées → pas de production de virus si épithélium non différencié

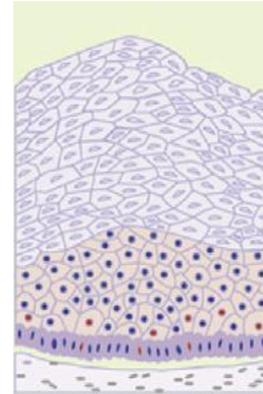
Élimination du virus ou établissement d'une latence

Infection active

Réponse immunitaire

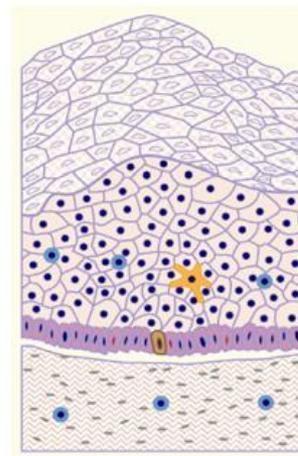


Clairance virale

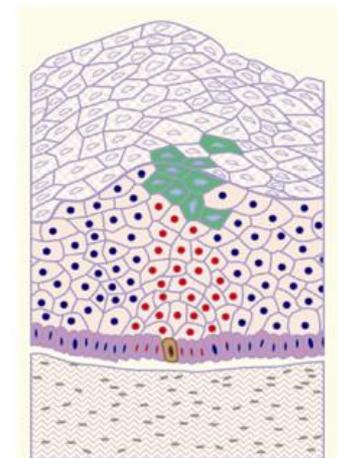


Clairance virale dans la majorité des cas

Infection latente

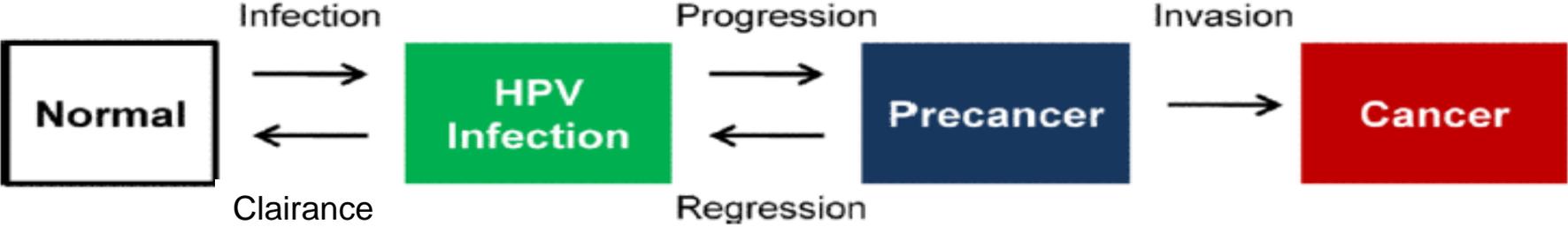
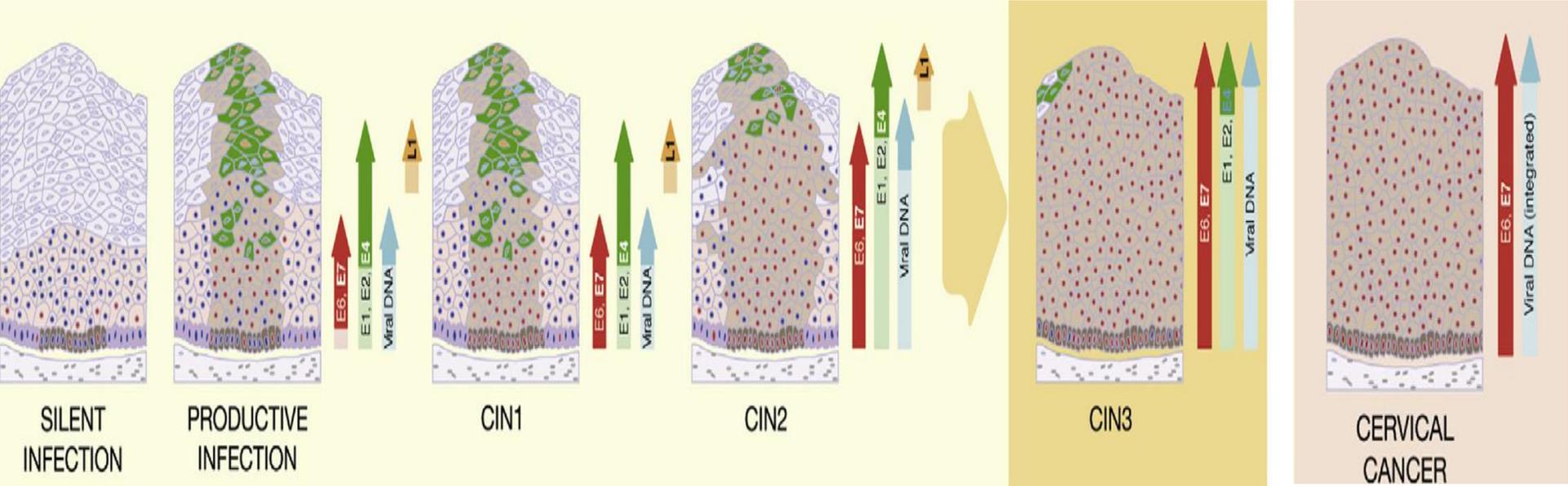


Réactivation



Infection persistante par un HPV HR = facteur de risque de cancer

Le col utérin : des lésions pré-cancéreuses au cancer invasif

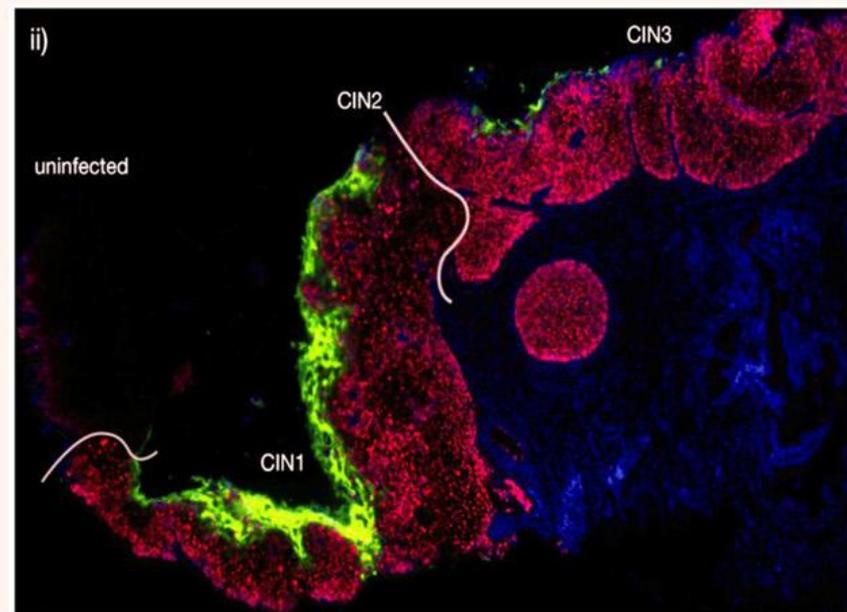
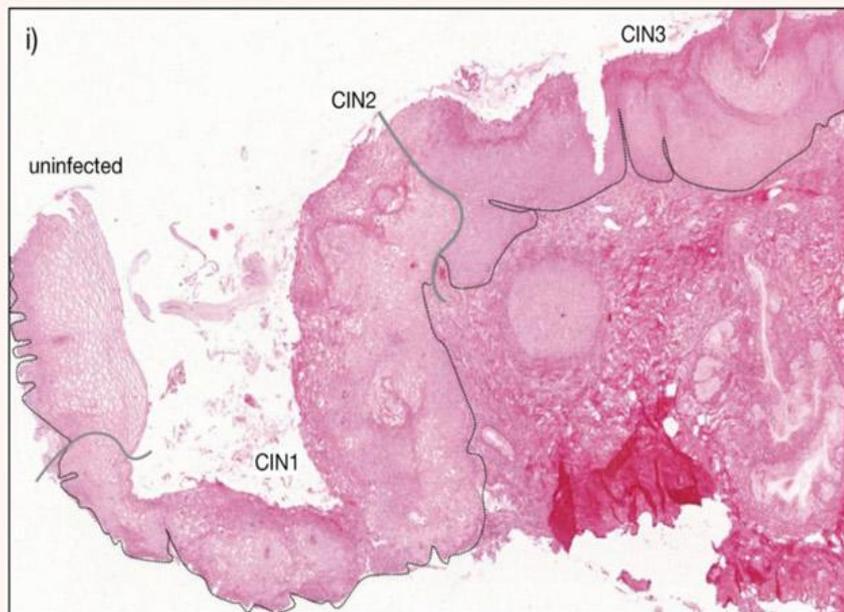


➔ **Expression E6 et E7**

D'après Doorbar *et al*, Vaccine 2012

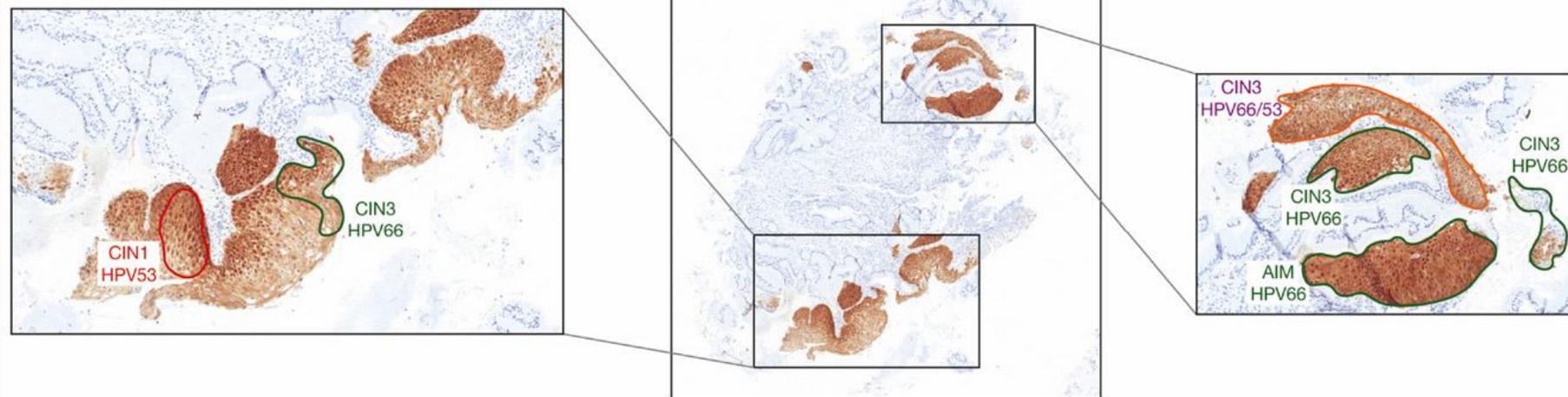
Des lésions de grade différents concomitantes

A

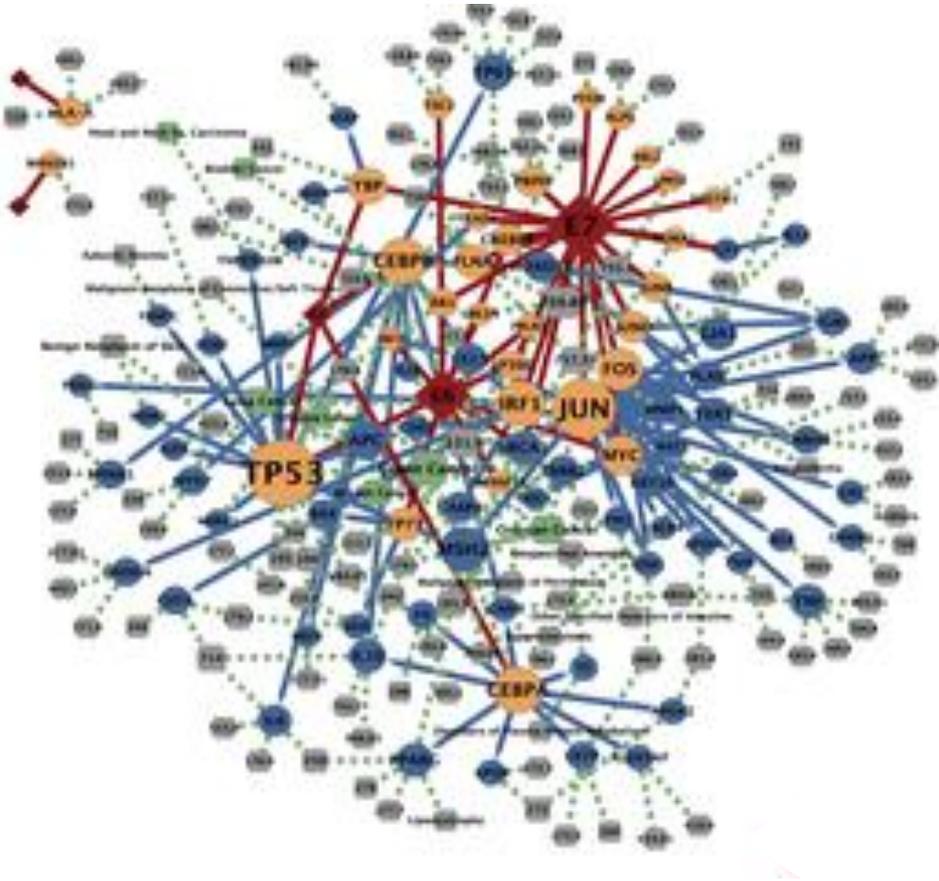


et des génotypes différents concomitants

B



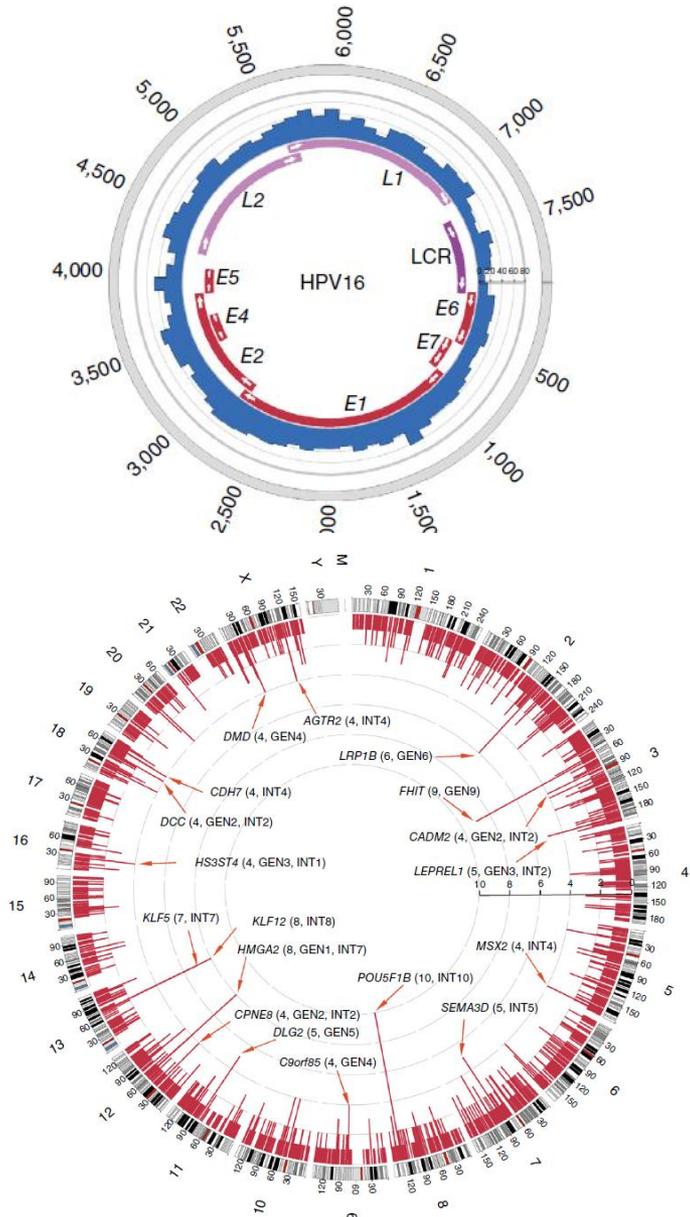
L'augmentation de l'expression de E6/E7 : un évènement clé de la progression vers le cancer



➤ Expression E6 et E7

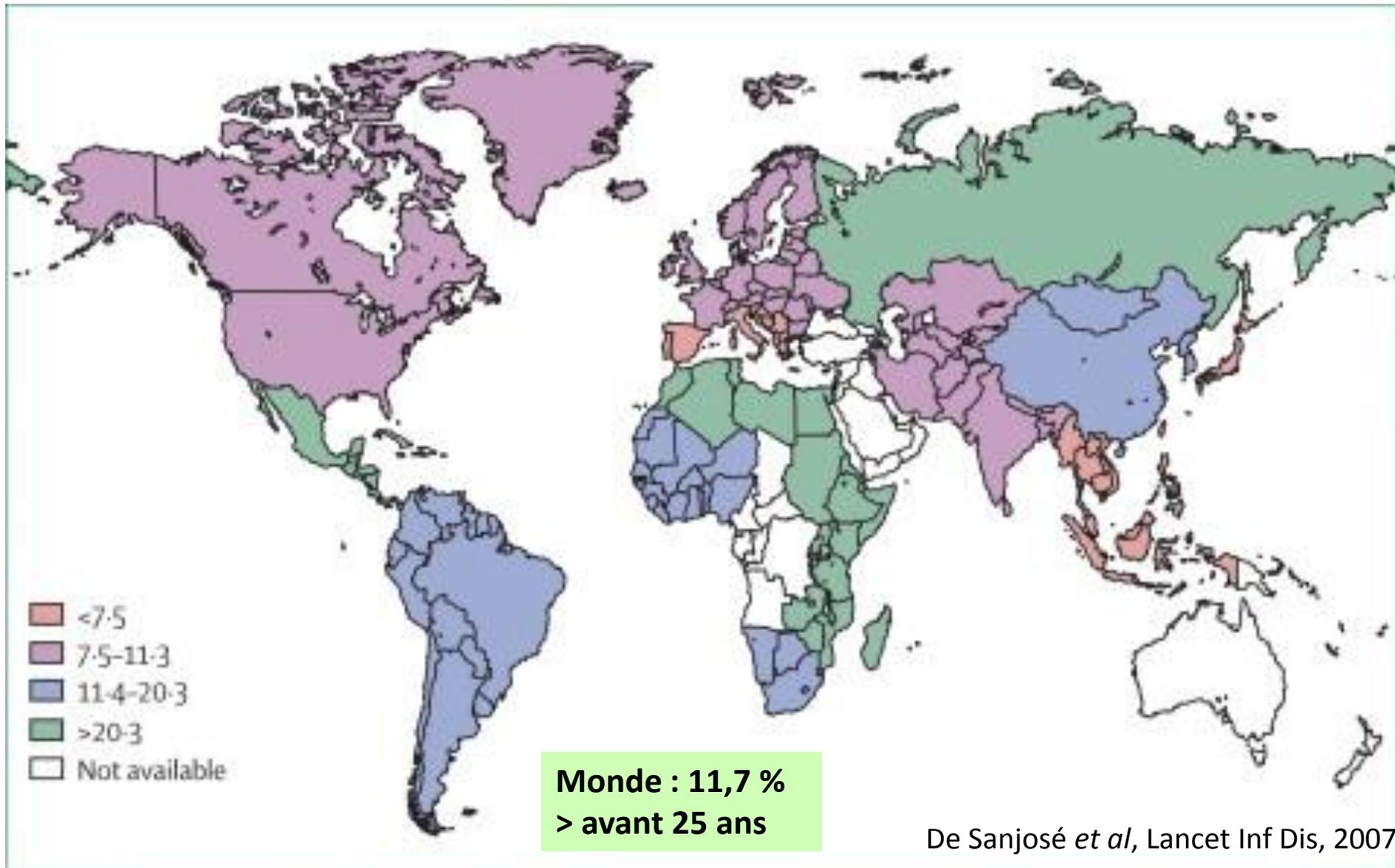
Échappement à la réponse immunitaire
Inhibition apoptose
Immortalisation
Prolifération cellulaire
Instabilité génétique
Altérations chromosomiques

L'intégration du génome viral dans le génome cellulaire : un évènement corrélé à la progression des lésions



- Intégration majoritaire mais inconstante dans les cancers
- ↗ **Fréquence et nombre des intégrations avec la progression des lésions**
- E2 pas le seul gène à être interrompu : E1>E2>L1>L2...
- Intégration au hasard au niveau des régions accessibles du génome humain puis sélection si avantage pour la cellule : mise en évidence de **hotspots** = biomarqueurs

Disparités de la prévalence de l'infection par un HPV HR (col de l'utérus avec cytologie normale)



Clairance et persistance : des différences selon la localisation de l'infection

Incidence et clairance des infections à des sites autres que le col (oro-pharynx, pénis, anus) > col utérin

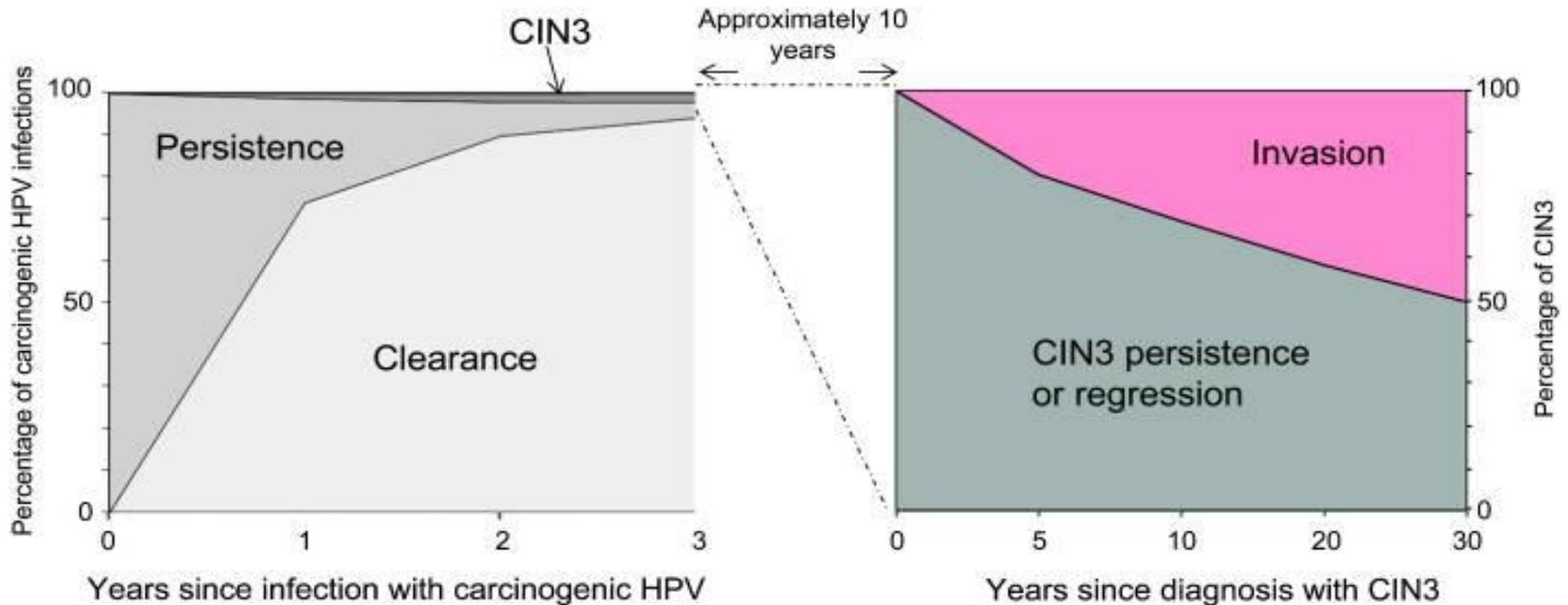
Taylor *et al*, BMC Infect Dis 2016 ; Shvetov *et al*, CID 2009; Goodman *et al* JID 2010 ;
Kreimer *et al*, Lancet 2013 ; Winer *et al*, JID 2005



Des différences dans l'histoire naturelle
liées à l'environnement spécifique de
chaque localisation

Clairance et persistance

Col de l'utérus

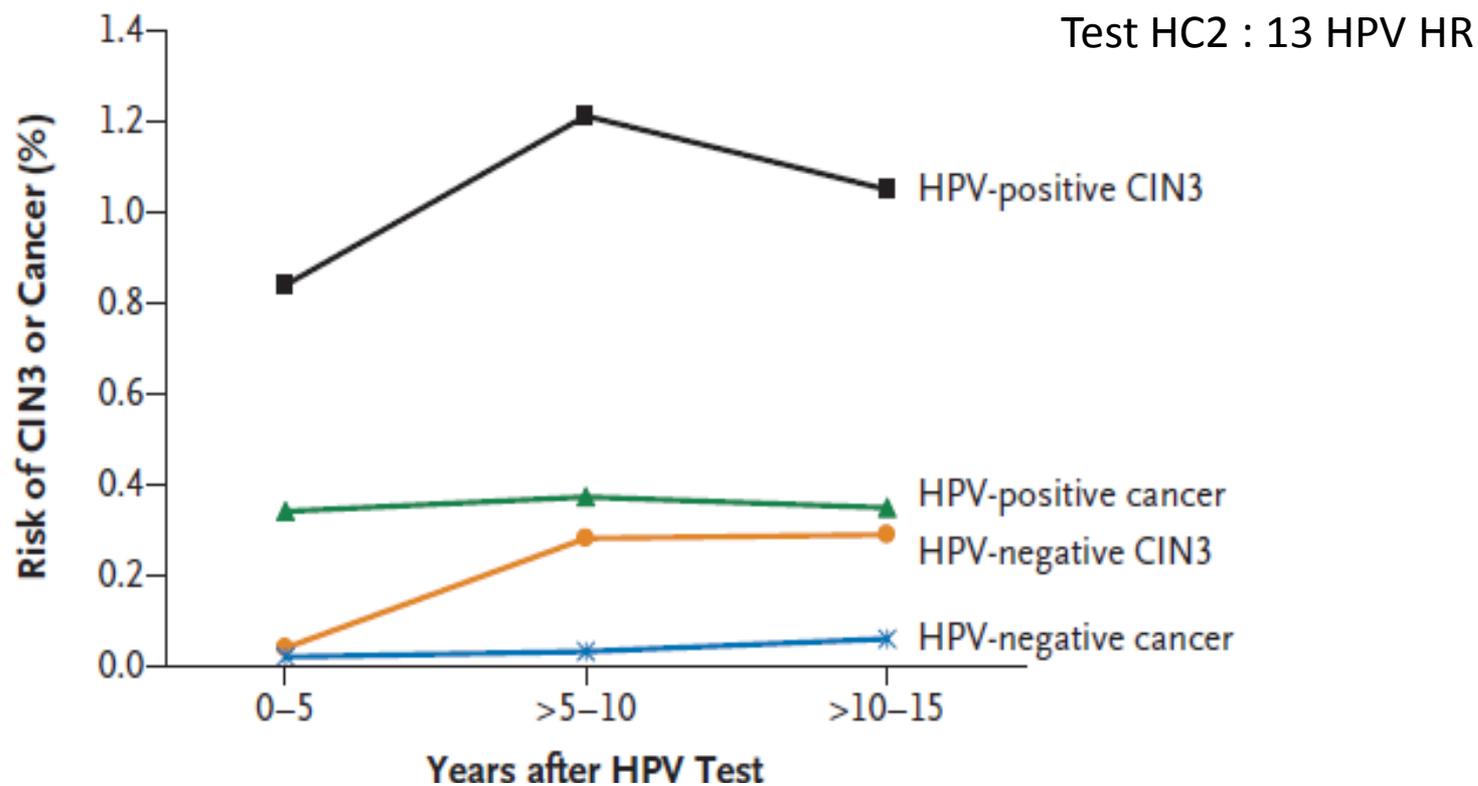


Adapté par Schiffman de Rodriguez et al, JNCI 2008

Clairance des infections par HPV HR

- ~ 50 à 70 % à 1 an
- ~ 90 % à 3 ans → **10% persistent à 3 ans**
- plus faible si : HPV16 +++, HPV18, 31, 33, immunodépression, tabac

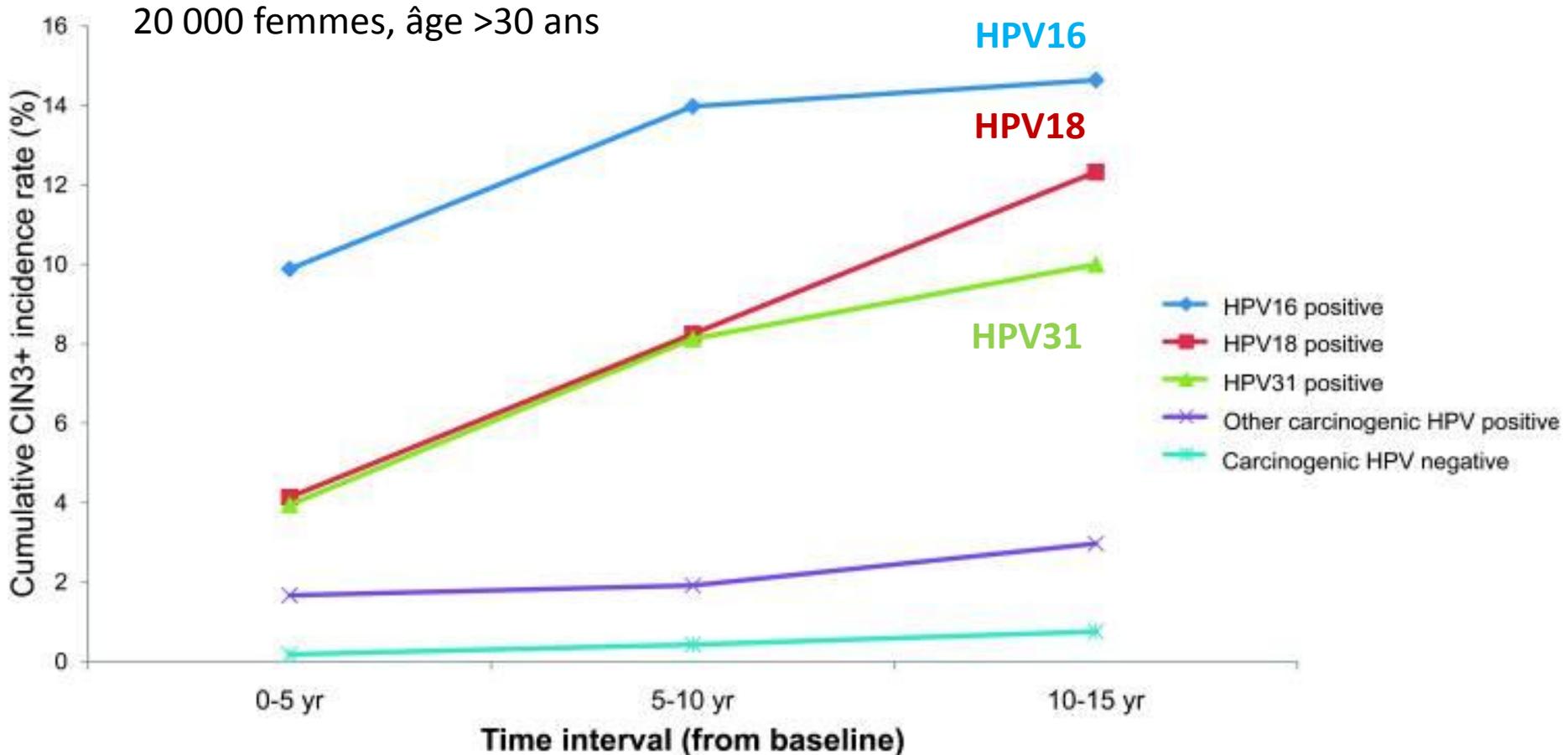
Un risque absolu de CIN3+ supérieur en cas d'infection par un HPV HR



No. at Risk

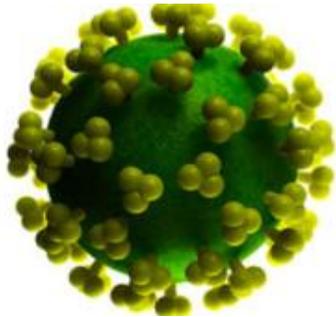
HPV-positive	2,388	1,076	858
HPV-negative	15,452	8,777	7,134

Impact sur la survenue d'une CIN3+

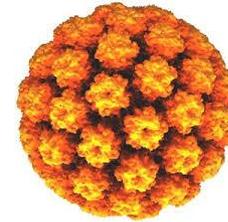
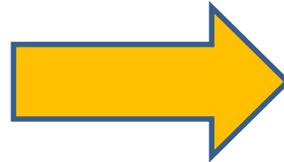


Plus de risque de CIN3 en cas d'infection par HPV16, 18 ou 31
Très faible risque de CIN3+ en cas de test HPV HR négatif

Impact du VIH



VIH

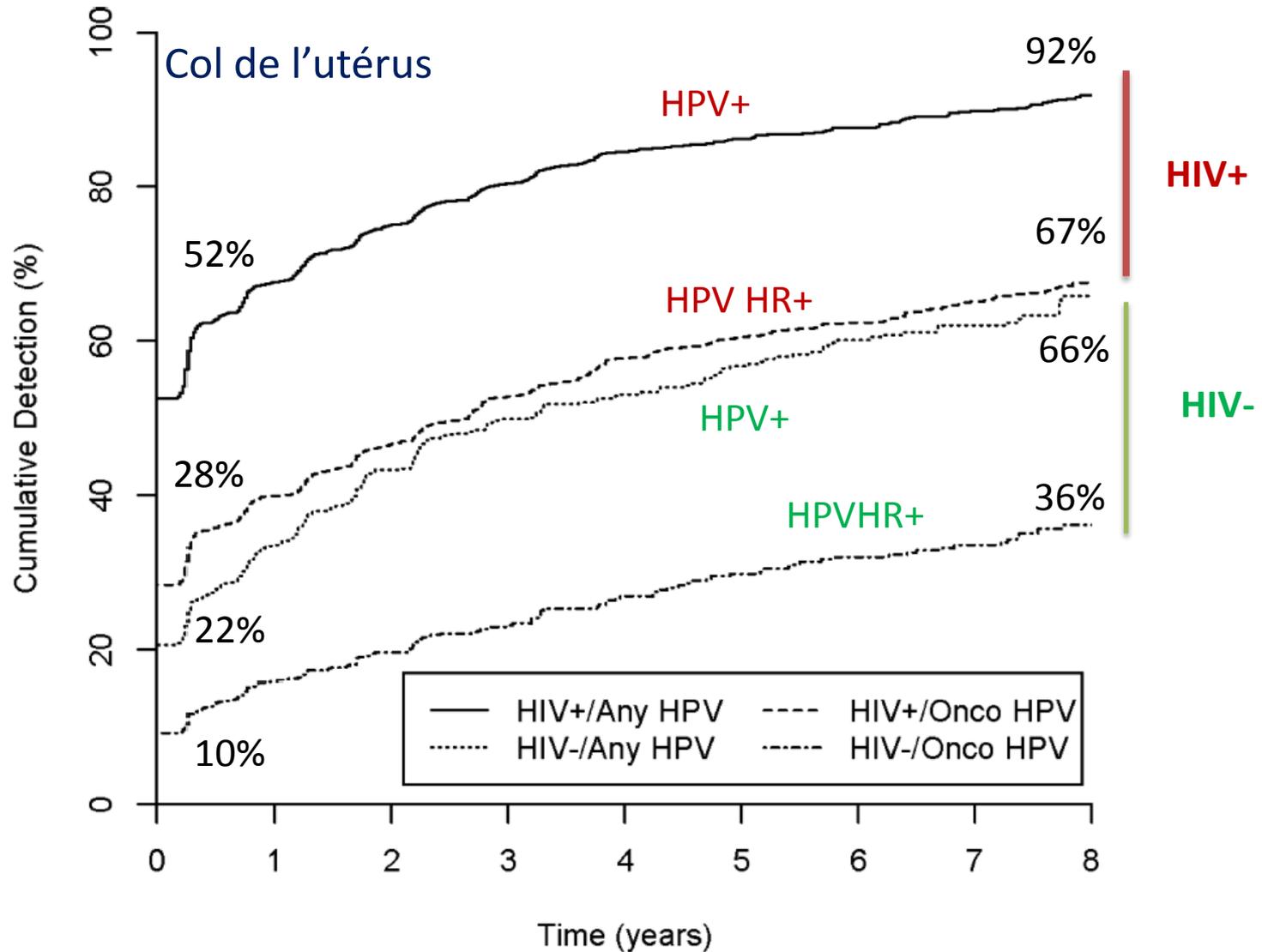


HPV



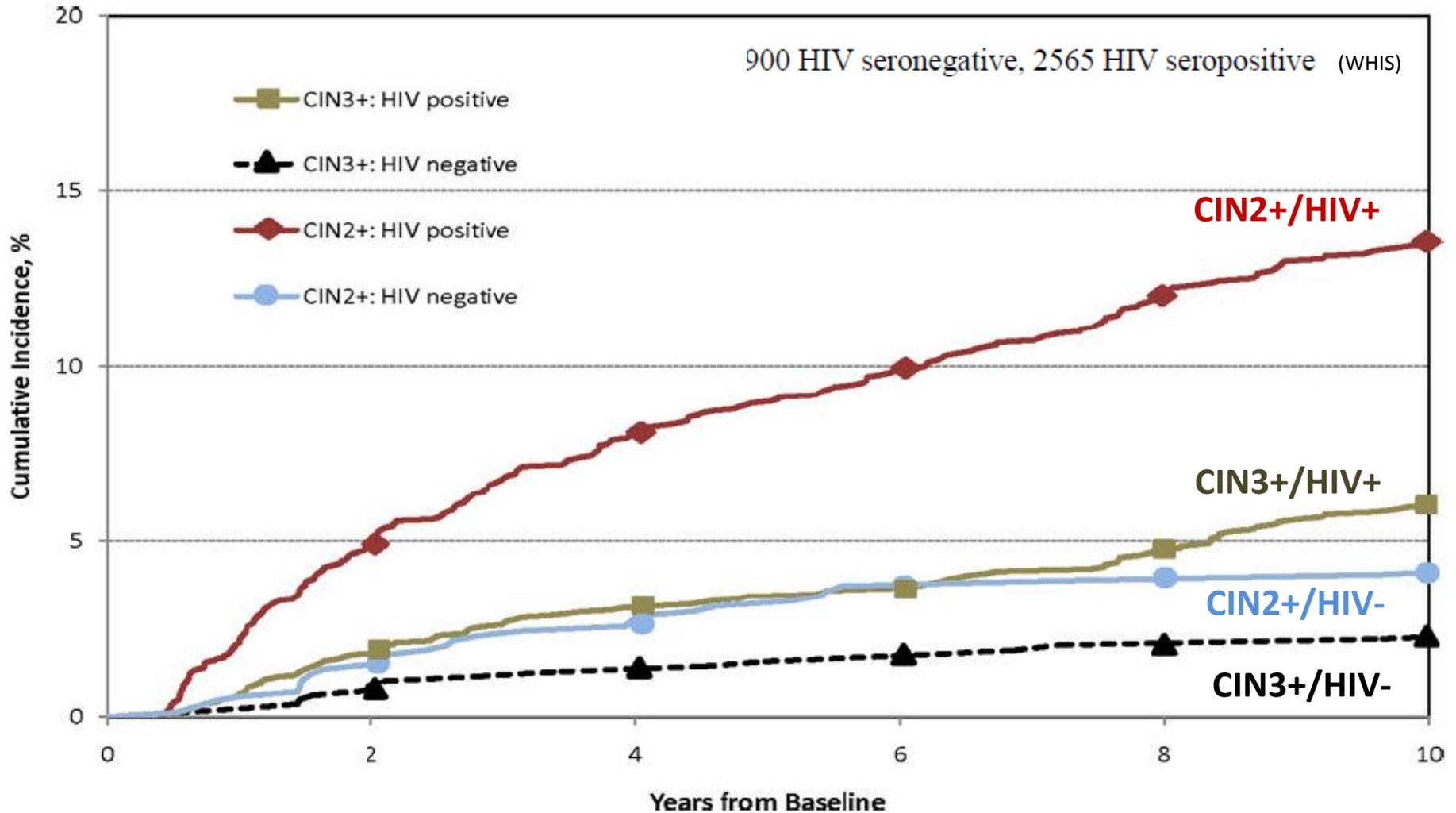
Incidence, prévalence, persistance des infections HPV
Lésions précancéreuses
Cancers
Proportion de génotypes non 16 >
Infections par plusieurs HPV

Impact du VIH sur la prévalence et l'incidence de l'infection



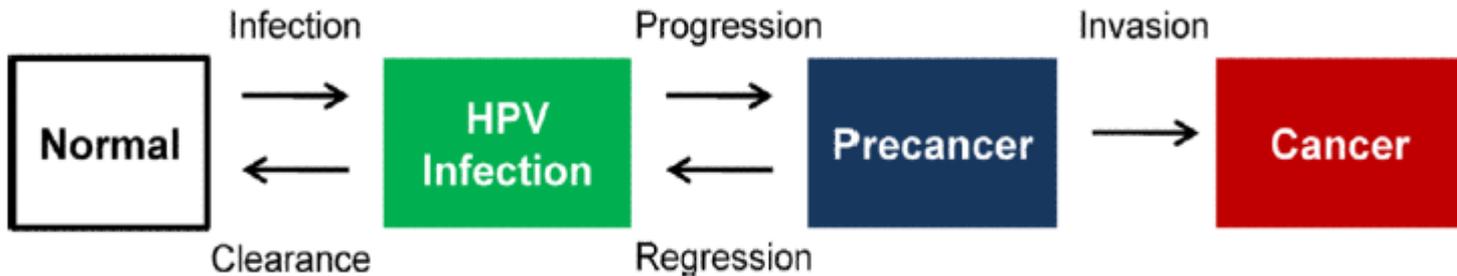
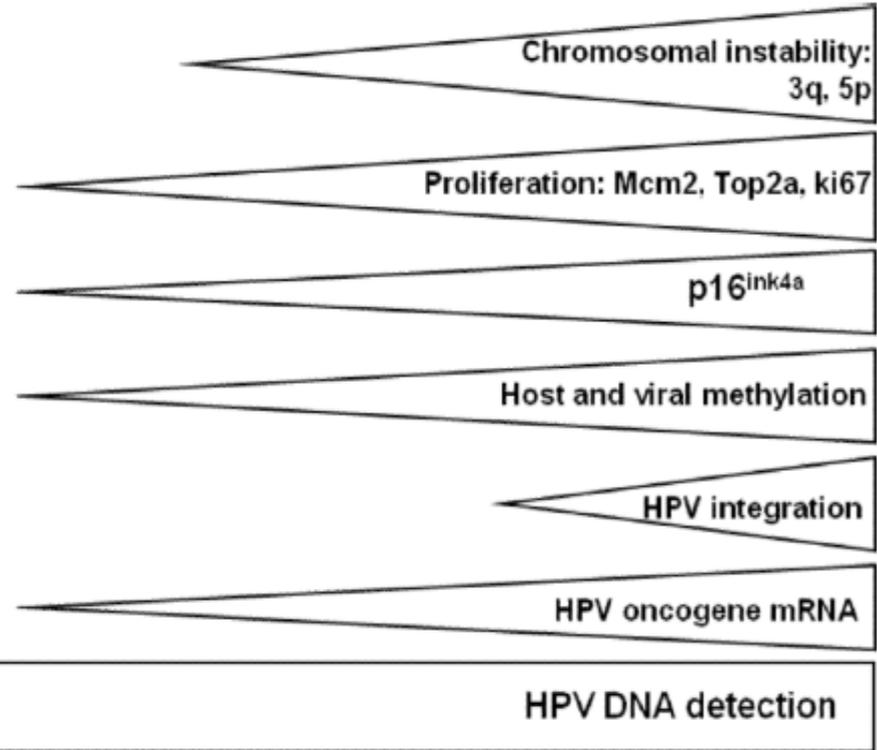
3438 (2543 HIV seropositive, 895 seronegative). WIHS (Women's Interagency HIV Study)

Impact du VIH sur l'incidence des CIN2/3+



Quels tests, quels marqueurs pour HPV ?

Aider à prédire
l'évolution vers
un cancer :
trriage



Quels tests, quels marqueurs pour HPV ?

- **Détection ADN viral** : en pratique courante
 - Capture d'hybrides HC2 Qiagen : amplification de signal
 - PCR : les plus utilisés
 - 13 ou 14 génotypes détectés le plus souvent (Groupe 1+2A +/- HPV66)
 - Soit pas de génotypage précis, soit avec un génotypage partiel 16 et 18 (parfois 45), soit un génotypage précis, couvrant les HPV des 3 groupes et d'autres
 - Validation clinique importante (guidelines : Meijer *et al*, IJC 2009 ; Arbyn *et al*, JCV 2016) : sensibilité et spécificité pour détecter des CIN2+

Quels tests, quels marqueurs pour HPV ?

- Détection ARNm E6E7 :

Marqueur attestant de l'activité transcriptionnelle virale

APTIMA HPV test[®], Hologic

- TMA, ARNm de 14 HPV HR
- Validé cliniquement en dépistage (col utérin)

Plus spécifique que les tests ADN pour détecter les femmes ayant une CIN2+ ou 3+

Arbyn et al, IJC 2013

Quels tests, quels marqueurs pour HPV ?

- p16/Ki67 immunohistochimie

- E7 HPV HR → ↑p16 inhibiteur du cycle cellulaire : marqueur indirect de l'expression de E7 mais non spécifique
- Ki67 : marqueur de prolifération

Double marquage p16/Ki67

- Etudes d'utilisation en triage des femmes HPV HR+ : p16/Ki67+ et HPV HR+ → coloscopie

Petry *et al*, Gynecol Oncol 2011

Wentzensen *et al*, Cancer Cytopathol 2014 ; JNCI 2015

Solares *et al*, Anticancer Res 2015

- Etudes en triage des frottis anormaux

Bergeron *et al*, Cancer Cytopathol 2015

White *et al*, Cytopathology 2016

Détecter les HPV : quelles indications ?

- **Oropharynx** : pas de recommandations en dépistage, recherche comme facteur pronostique dans les cancers (sociétés savantes)
 - ARNm E6E7 : gold standard
 - p16 seule ou ADN seul : manque de spécificité
 - ADN+p16 : compromis acceptable : p16 parfois faussement négatif

	Sensitivity	Specificity
HPV16 Status by Test RNA qPCR “Gold Standard”	(compared to RNA qPCR)	
p16 IHC	0.94	0.82
HR HPV ISH	0.88	0.88
Combined p16/HR HPV ISH	0.88	0.9
DNA qPCR	0.97	0.87
Combined p16/DNA qPCR	0.97	0.94
Combined p16/RNA qPCR	0.94	1
Combined DNA qPCR/RNA qPCR	0.94	1

Détecter les HPV : quelles indications ?

- **Col utérin**

Nombreuses études montrant des bénéfices du test HPV dans 3 indications :

- Dépistage primaire seul ou combiné avec la cytologie
- Triage des femmes ayant un frottis ASC-US et de celles de plus de 30 ans ayant des anomalies de bas grade
- Surveillance post-thérapeutique des CIN

Détecter les HPV : quelles indications ?

- Meilleure sensibilité que la cytologie pour détecter les lésions de haut grade (20 à 25 % > cytologie)
- VPN très élevée permettant d'espacer l'intervalle entre 2 tests : garantie de protection contre les CIN3 sur le long terme
- Spécificité plus faible que la cytologie selon les tests pouvant être compensée par des algorithmes appropriés : cytologie réflexe, génotypage 16 et 18, p16/Ki67

Détecter les HPV : quelles indications ?

En France :

- Indications officielles seulement dans les frottis ASC-US mais élargissement prochain à d'autres indications : rapport INCa à paraître
- Mais pas de recommandation pour le test HPV HR en dépistage primaire
- En post-conisation : recommandations par des sociétés savantes

Femmes vivant avec le VIH

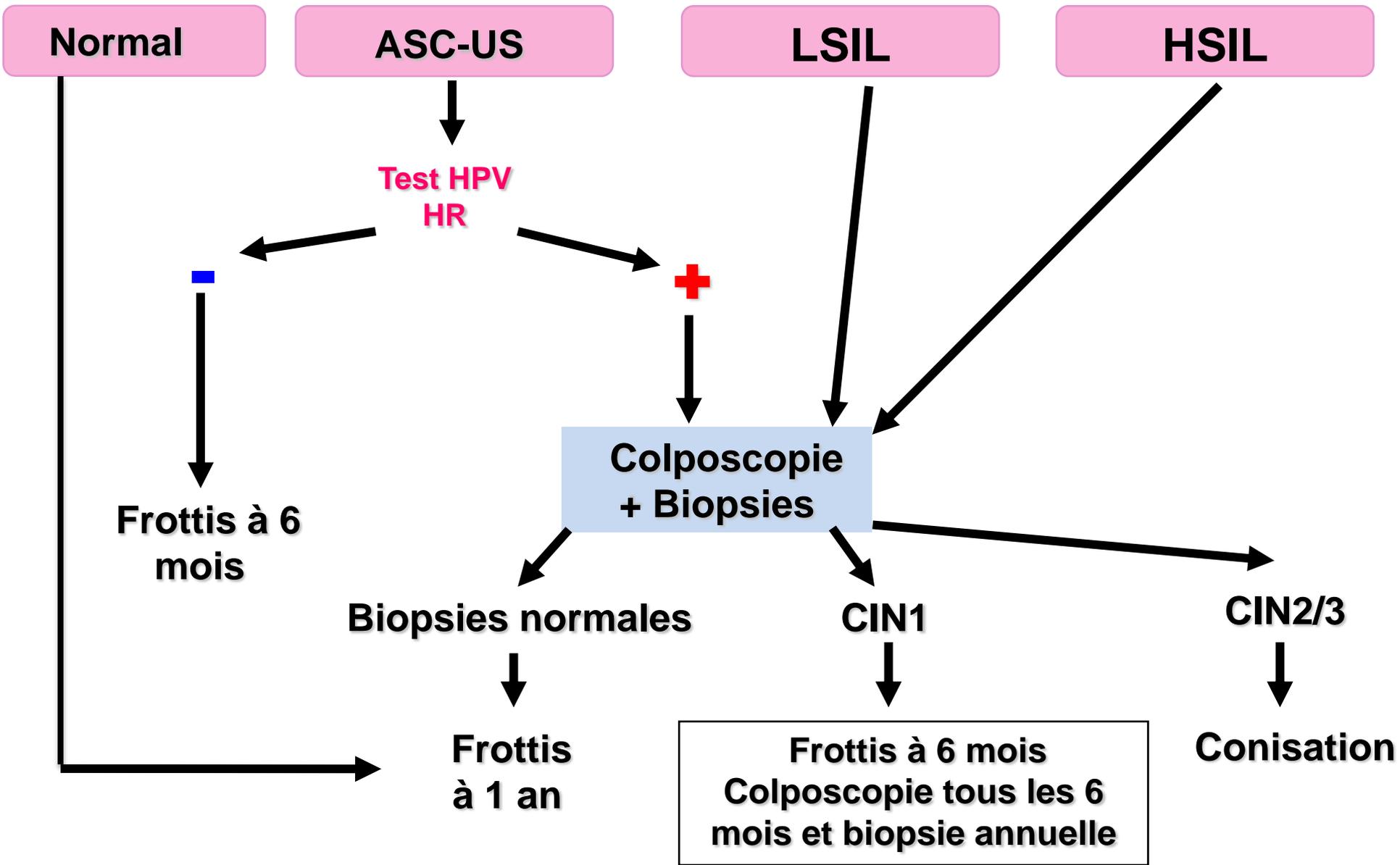
- Frottis une fois par an si $CD4 > 200/mm^3$
- Frottis 2 fois par an avec colposcopie si :
 - $CD4 < 200/mm^3$
 - frottis antérieur anormal
 - après conisation

Rapport Morlat

Recommandation pour **utiliser la cytologie en milieu liquide** plutôt que la cytologie sur frottis conventionnel pour les femmes VIH+

Etude ANRS, Heard *et al*, Cytopathology 2015

Femmes vivant avec le VIH



Femmes VIH+ : vers une incorporation plus large du test HPV ?

Test HPV HR chez les femmes ayant une cytologie normale

Cytologie normale et HPV-

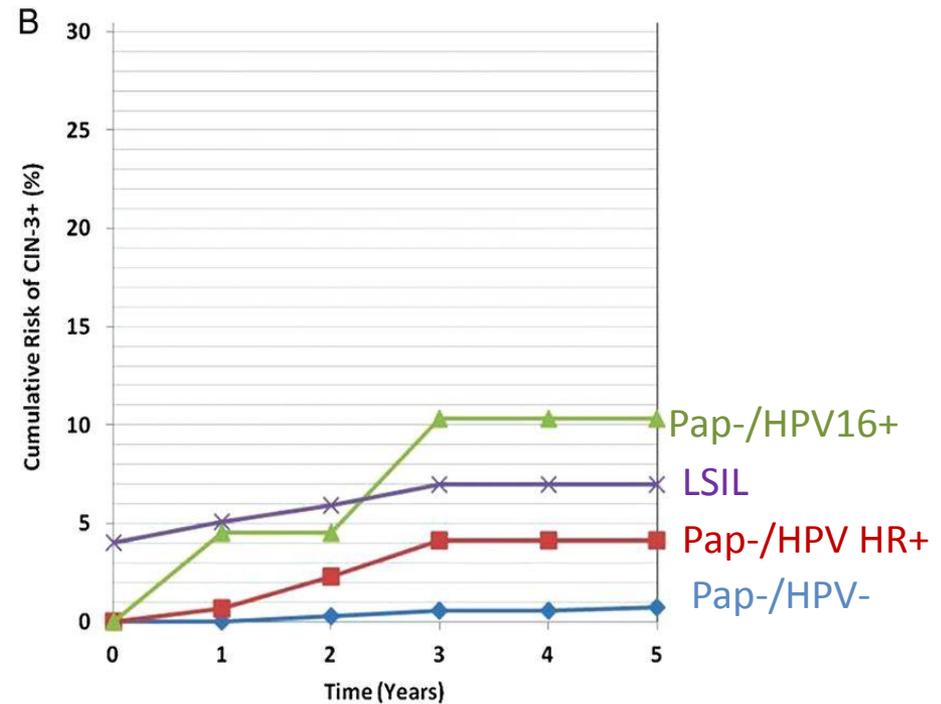
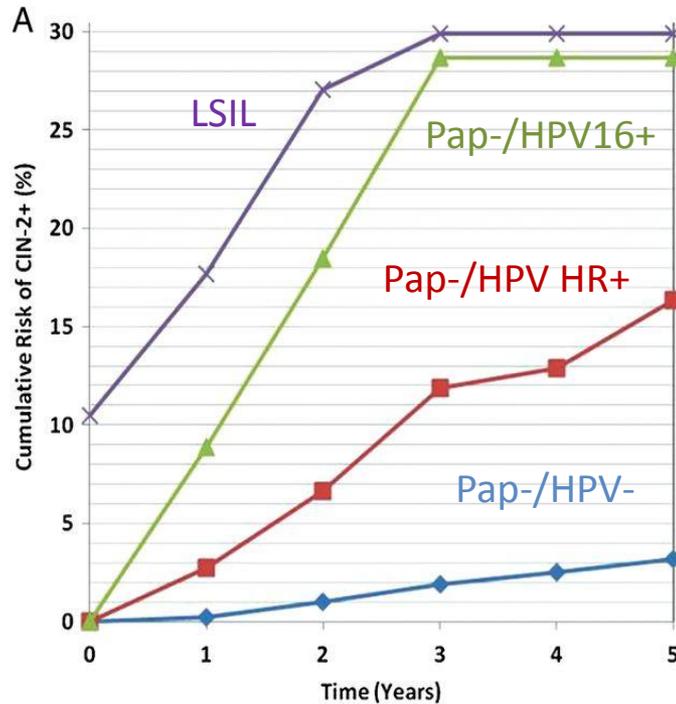
= 2/3 des femmes avec cytologie normale

369 VIH+/HPV HR- et 255 VIH-/HPV HR- (WHIS) → **pas de différence d'incidence cumulative de dysplasie de haut grade à 5 ans entre les femmes VIH+ ou VIH-**

possibilité de rallonger le délai à 3 ans ?

Cytologie normale, HPV HR+ ou HPV16+ : intérêt du géotypage partiel

- 1021 VIH+ et 975 VIH- (WHIS), HPV HR = 13 HPV (1+2A)



Cytologie normale : risque 13 fois plus élevé d'avoir une CIN3+ à 5 ans si HPV16+ indépendamment du taux de CD4 et du tt ARV

Colposcopie si HPV16

Frottis à un an si HPV HR autre

Les auto-prélèvements : une solution d'avenir ?

- Faciles à réaliser
- Possibilité de test HPV, p16/Ki67 mais pas de réaliser une cytologie
- En cas de non adhérence au frottis pour augmenter la couverture du dépistage ou si pas d'accès
- Aussi sensibles pour détecter un HPV HR que le prélèvement fait par un clinicien si méthodes de détection sensibles

Arbyn *et al*, Lancet Oncol 2014

Snijders *et al*, IJC 2013

- Urines versus autoprélèvement vaginal ?
 - Prélèvement simple, intérêt pour les femmes réfractaires au frottis et/ou à l'autoprélèvement
 - Résultats disparates selon les études
 - Etude sur 5318 femmes (PaVDaG study) : sensibilité pour détecter une CIN2+ inférieure à l'autoprélèvement (63,1% versus 94,6%)

Stanczuck *et al*, BMJ open 2016

- Optimisation et standardisation nécessaires

Perspectives

- Place des autres marqueurs (p16/Ki67, méthylation ...) : col et autres localisations pour le triage des infections par HPV HR et les lésions de bas grade : amélioration des algorithmes
- Autoprélèvements :
 - à positionner dans le dépistage pour les femmes réfractaires au frottis : études en cours
 - standardisation et optimisation des prélèvements et de leur traitement