



ZAPPING MEDICAL #4

Papillomavirus et Cancers : Comment interpréter un test HPV?

PHILIPPE HALFON

JEUDI 16 NOVEMBRE 2023

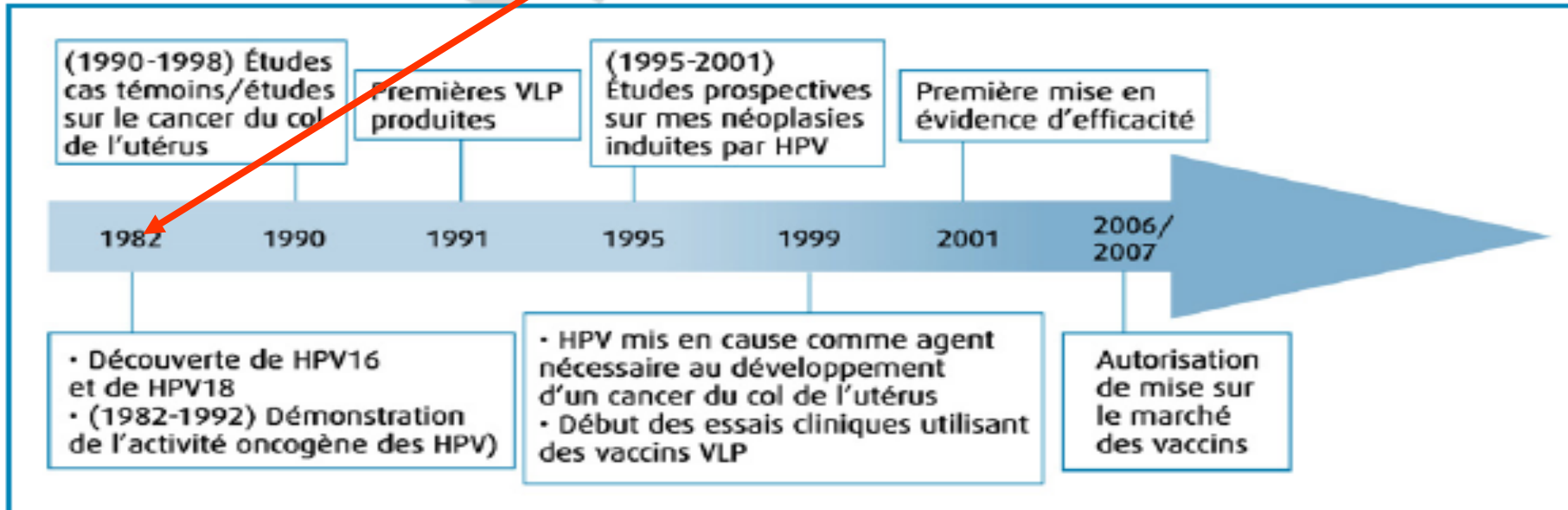
De la découverte ...À la Vaccination

25 ans



Pr Harald zur Hausen

Nobel prize of medicine 2008



Histoire de Corinne, Cancer du Col à 30 ans

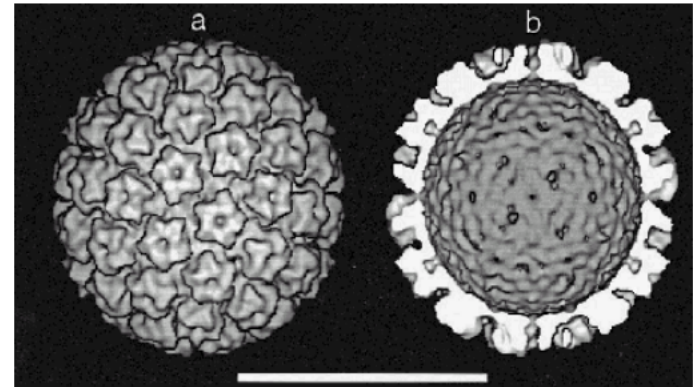
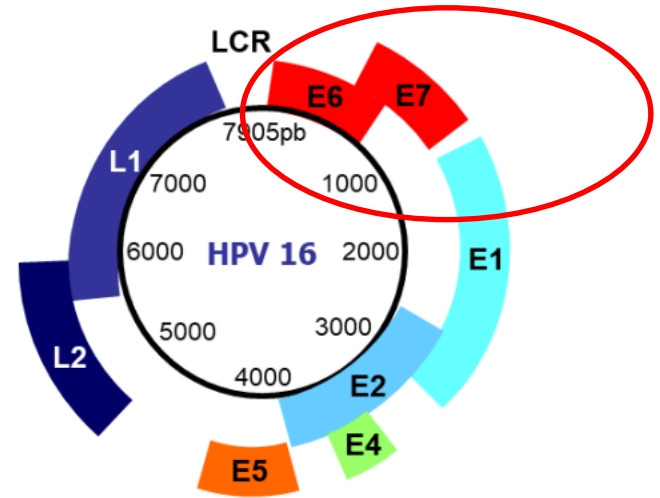
- ATCD : âge des premiers rapports : 18 ans, peu de partenaires multiples, pas d'IST, ne fume pas, pas d'immunodépression, bon niveau social, alimentation équilibrée
- A l'âge de 21 ans , pour un bilan O/P , un FCU vaginal est prescrit : pas d'anomalie
- A 24 ans, nouvelle visite car saignements post-coïtal , FCU : ASCUS et colposcopie : CIN1 : traité par Laser
- De 24-29 ans aucun suivi ne lui est proposé
- A 30 ans , de nouveau saignements post-coïtal , visite et colposcopie : Carcinome in Situ

Histoire de Corinne, Cancer du Col à 30 ans

- ATCD : âge des premiers rapports : 18 ans , peu de partenaires multiples, pas d'IST, ne fume pas, pas d'immunodépression, bon niveau social, alimentation équilibrée
- A l'âge de 21 ans , pour un bilan O/P , un FCU vaginal est prescrit : pas d'anomalie
- A 24 ans, nouvelle visite car saignements post-coïtal , FCU : ASCUS et colposcopie : CIN1 : traité par Laser
- De 24-29 ans aucun suivi ne lui est proposé
- A 30 ans , de nouveau saignements post-coïtal , visite et colposcopie : Carcinome in Situ
- **3 Propositions thérapeutiques ont été faites par 3 praticiens**
 1. Conisation puis hystérectomie
 2. Conisation puis grossesse immédiate avant hystérectomie
 3. Conisation et surveillance par test HPV et/ou colposcopie

Les papillomavirus

- Petits virus nus
 - ADN double brin
 - Environ 8 kb
- 6 ORF codant protéines précoces
 - Dont E6 et E7
- 2 ORF codant protéines tardives
 - L1 et L2 : protéines de capside
- Plus de 200 types



Les Papillomavirus humains (HPV)

- Virus très répandus et contagieux
 - Virus de la peau et des muqueuses (dont les muqueuses génitales)¹
 - Virus spécifiques de l'espèce¹
 - Virus stables : taux de mutation très bas¹
 - Virus encapsidé, protéine L1 = protéine
- Plus de 200 types d'HPV²
 - Certains à bas risque (non-oncogène, par exemple les HPV 6 et 11) et d'autres à haut risque (HR) oncogène^{1,2}
 - 12 HPV HR (oncogènes)³ : **16, 18**, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59 notamment impliqués dans le développement du cancer du col de l'utérus

Alain S et al. Mt pédiatrie 2010;1(13):5-19

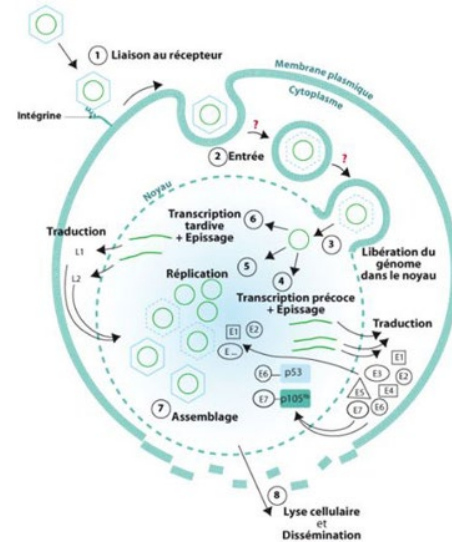
Doorbar J et al. Vaccine 2012;30S:F55-70

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents volume 100 B.

Statut physique de l'ADN HPV & réplication

Acquisition sexuelle des HPV

Pénétration dans les cellules basales après reconnaissance par les récepteurs de type intégrine



Infection productive

Réplication virale extrachromosomique complète et synthèse des protéines de capsidie étroitement corrélées à la différenciation et à la maturation de l'épithélium

Infection latente

Réplication nulle
ADN viral à l'état libre dans la cellule

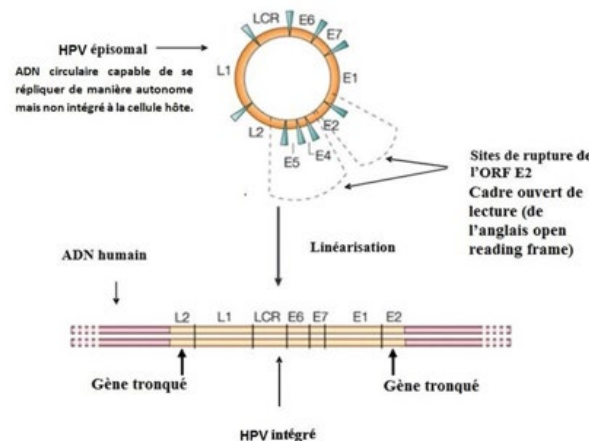
Intégration de l'ADN viral

Intégration dans le génome de la cellule hôte, avec expression virale incomplète:

- * Expression importante des gènes transformants E6/E7
 - * Augmentation de la stabilité des ARNm E6/E7
 - Pas de transcription des gènes L1-L2
- Amplification d'oncogènes cellulaires**

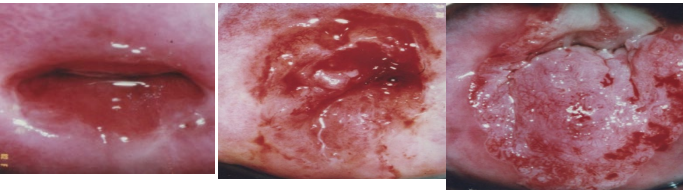
Lésions condylomateuses

lésions dysplasiques



Imputabilité des HPV oncogènes -Cancers

Cancers ORL (%HPV 20 et 50%)

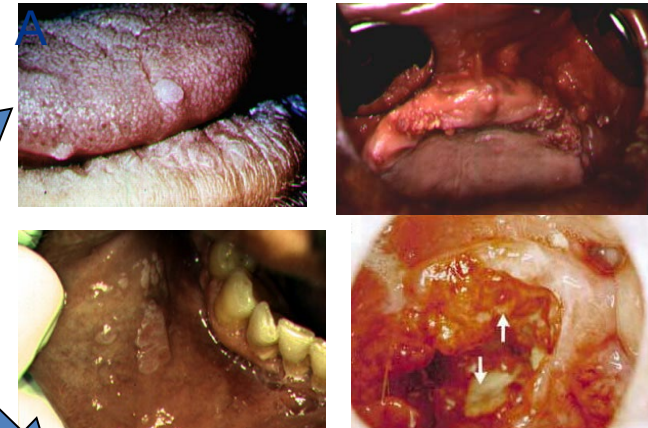
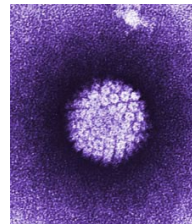


Cancer du col (100%)

Cancers Vulve, K vagin (43%)

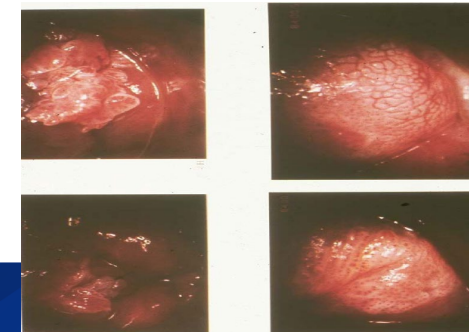


Cancer Anal
(90%)

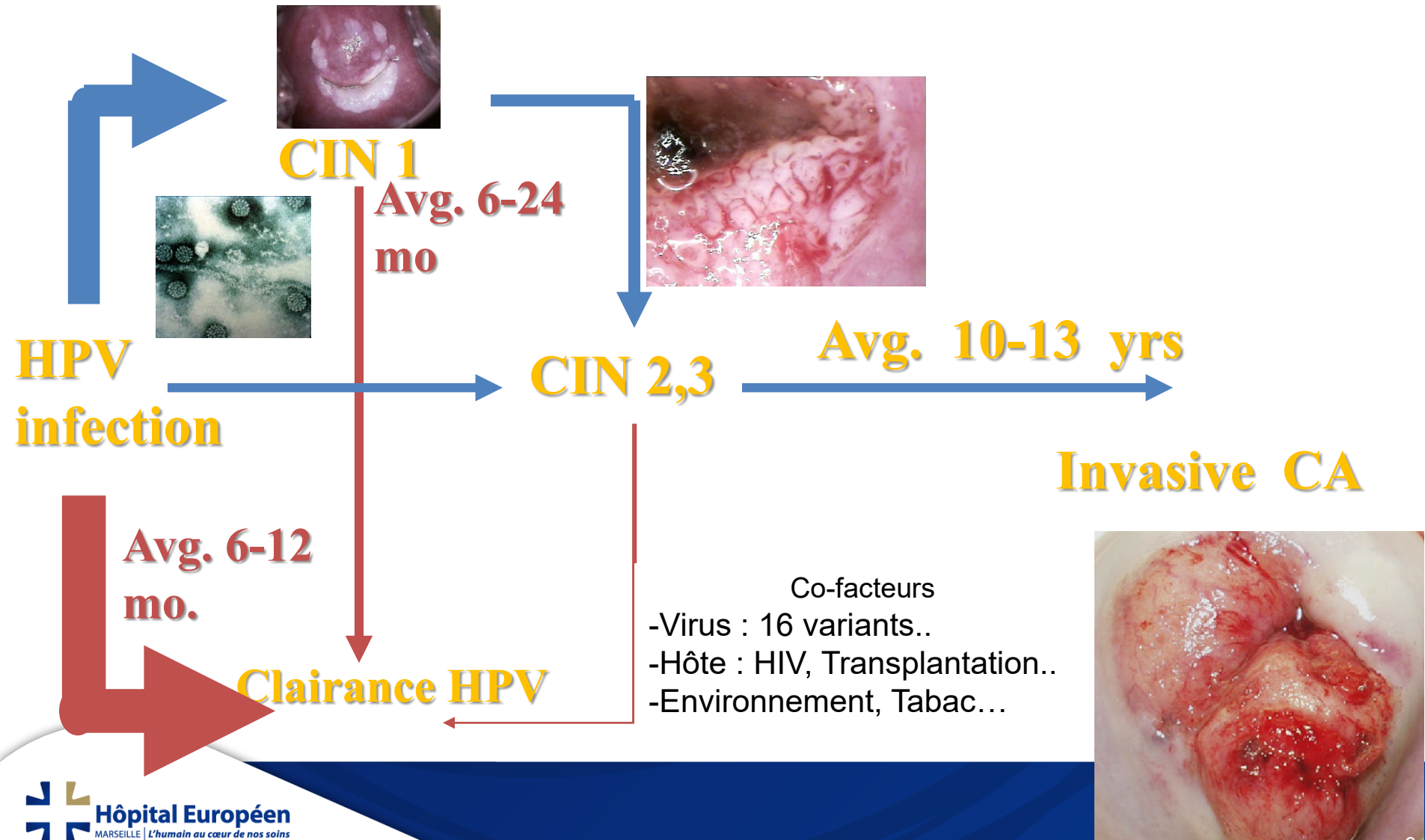


| Indications des vaccins HPV | | Proportion de cancers HPV+ | Proportion d' HPV 16 & 18 parmi les cancers HPV+ |
|-----------------------------|------------------------|----------------------------|--|
| | | | |
| | <u>Col de l'utérus</u> | 100 % | 73 % |
| | <u>Anus</u> | 87 %* | 91 % |
| | <u>Vagin</u> | 70 %* | 73 % |
| | <u>Vulve</u> | 16 %* | 84 % |
| | Oropharynx | 20 %* | 91 % |
| | Penis | 29 %* | 79 % |

Cancer du Penis



Histoire Naturelle du Cancer Cervical



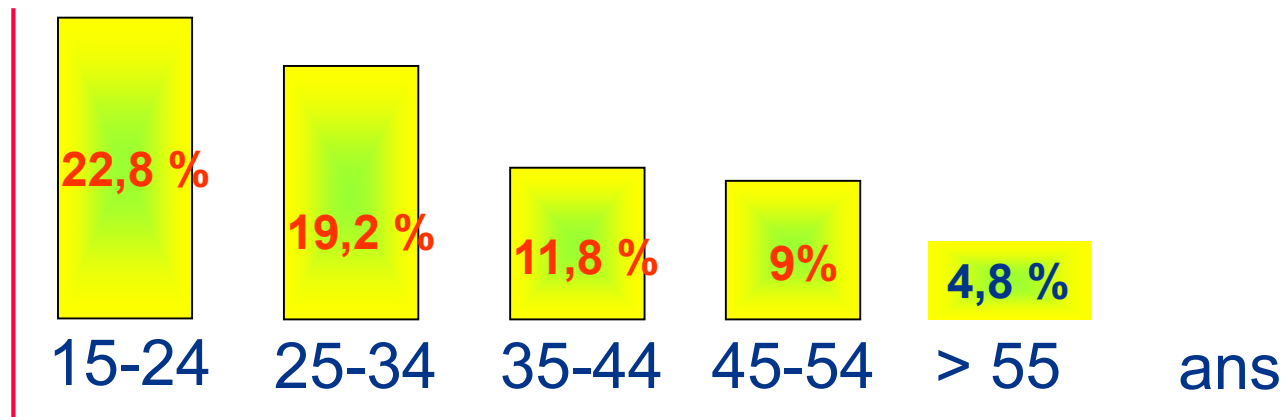
Clairance spontanée de l'infection HPV

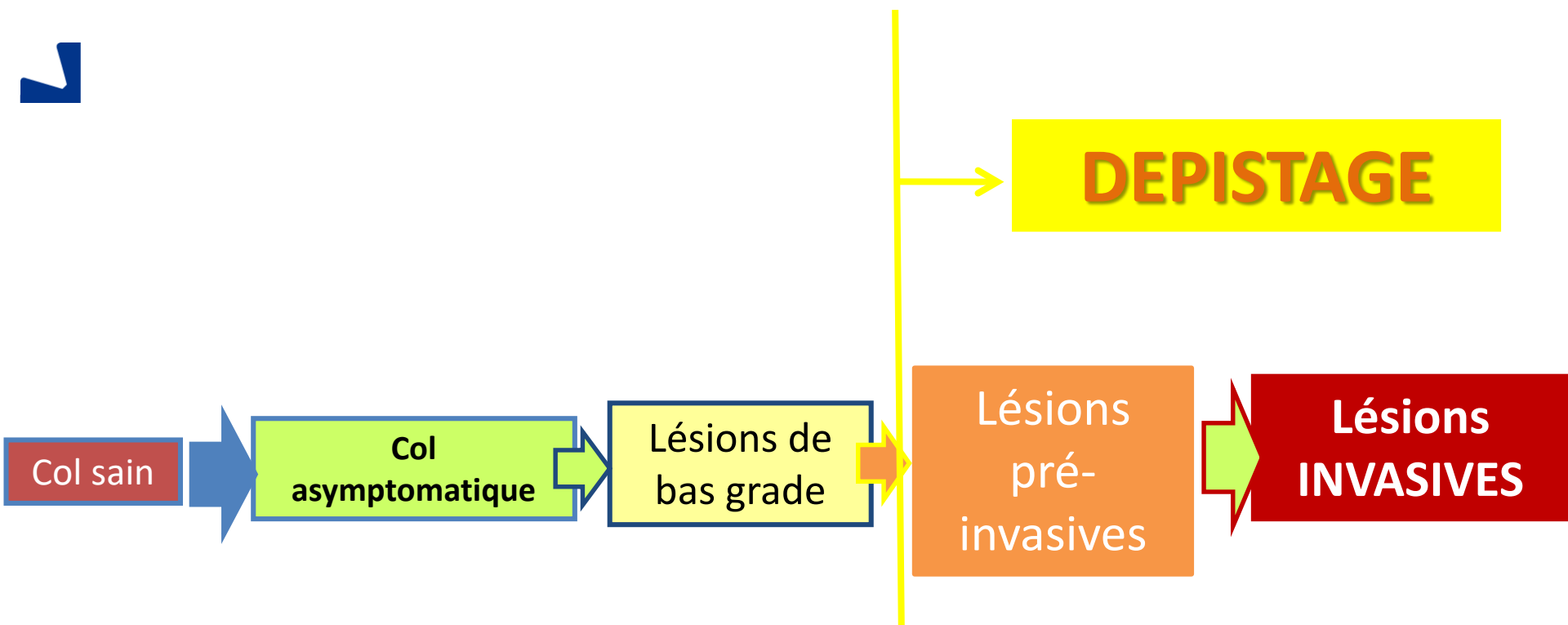
- Délai moyen de Clairance : 8 à 13 mois

(Ho 1998; Franco 1999; Giuliano 2002)

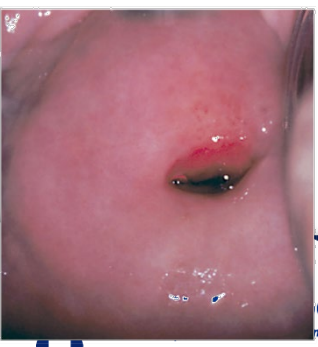
- 70 % à 1 an
- 70 - 90 % à 2 ans
- > 90 % à 3 ans

- Associée à une régression des lésions

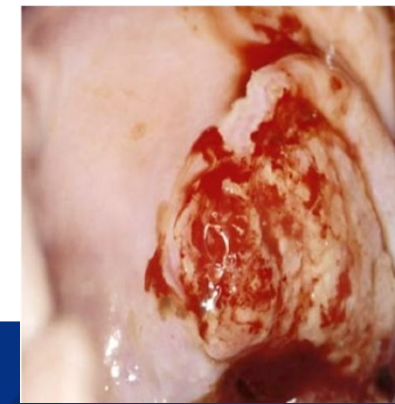
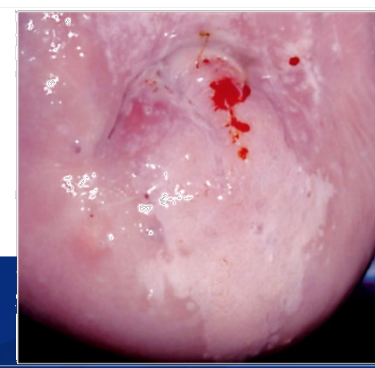
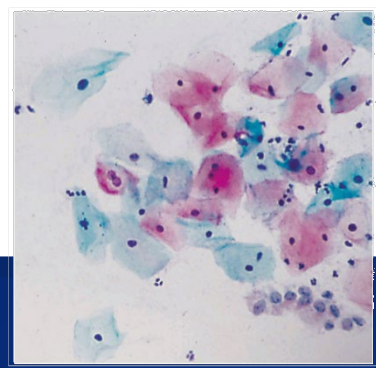




ADN HPV Haut Risque



één
nos soins



Limites du dépistage individuel du CCU

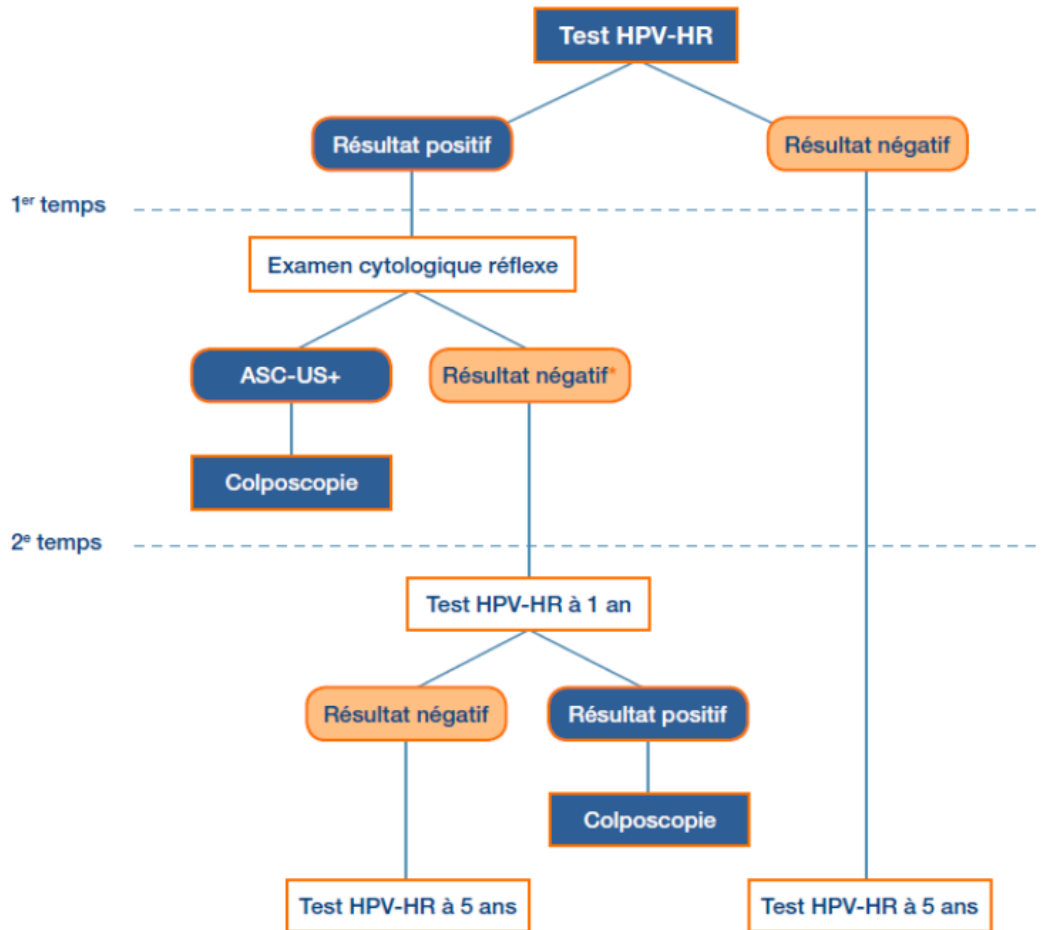
- Du FCU
 - ❖ Taux de couverture nationale actuel estimé 57%
 - HAS : un dépistage régulier devrait permettre de réduire l'incidence de 90%
 - ❖ Sensibilité limitée du FCU
 - 30% des cancers diagnostiqués malgré un FCU normal dans les 3 ans précédents
- Liées au défaut d'organisation nationale
 - accès au soin inégal, campagne d'information, d'invitation ...
- Liées aux patientes
 - Réticence, négligence, défaut d'information, niveau socio-économique
- Liées aux praticiens
 - Manque de temps, défaut de proposition, dépassement d'honoraire

2 key home messages :

1. Un FCU normal ne permettra d'exclure que 60% des cas de lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col utérin
2. Un test HPV négatif informe de l'absence de Cancer Cervical pendant au moins 5 ans.

Le dépistage du cancer du col de l'utérus

- Nouvelles modalités chez les femmes de 30 à 65 ans



Sept points clefs pour une bonne utilisation clinique du test HPV

- Comprendre l'histoire naturelle de l'infection HPV pour être en mesure d'informer clairement les patientes avant la réalisation du test
- Rassurer les patientes HPV positives pour lesquelles il n'est pas possible de dater précisément l'exposition
- Ne rechercher que les HPV à haut risque
- Préciser que la présence d'un HPV à haut risque ne signifie pas une lésion ou un cancer
- Savoir que le génotypage permettra d'évaluer avec précision la persistance virale au delà de 12 à 18 mois
- Ne pas utiliser le test HPV en dépistage primaire avant 30 ans
- Ne pas entreprendre de traitement sur le seul critère de la présence d'HPV à risque

6 informations pour les patientes

- Les HPV se transmettent par contact sexuel. Préservatif ?
- L'infection est fréquente chez les jeunes. Elle est le plus souvent silencieuse. 70% des femmes ont été exposés au moins une fois aux HPV et 20% vont garder le virus persistant.
- La prévalence de l'HPV est faible chez les femmes de plus de 30 ans/ jeunes femmes (5-15% vs 25 à 35%).
- La majorité des patientes HPV à risque positif ne développe pas de CIN de haut grade ou cancer.
- Les femmes HPV à haut risque positif persistant sont à risque de lésions précancéreuses même en l'absence d'anomalies cytologiques.
- Dans les pays développés : c'est l'absence de dépistage qui est le principal facteur de risque de cancer du col

Histoire de Corinne., Cancer du Col à 30 ans

- ATCD : âge des premiers rapports : 18 ans , peu de partenaires multiples, pas d'IST, ne fume pas, pas d'immunodépression, bon niveau social, alimentation équilibrée
- A l'âge de 21 ans , pour un bilan O/P , un FCU vaginal est prescrit : pas d'anomalie
- A 24 ans, nouvelle visite car saignements post-coïtal , FCU : ASCUS et colposcopie : CIN1 : traité par Laser
- De 24-29 ans aucun suivi ne lui est proposé
- A 30 ans , de nouveau saignements post-coïtal , visite et colposcopie : Carcinome in situ
- **Propositions thérapeutiques**
 1. Conisation puis hystérectomie
 2. Conisation puis grossesse immédiate avant hystérectomie**Conisation et surveillance par test HPV et/ou colposcopie**

**Corinne., a 50 ans , 2 enfants
et profite de la vie !**