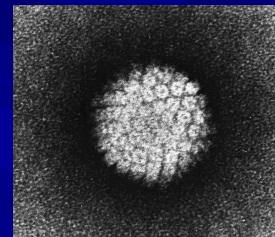


HIV/ HPV: une histoire de couple



V. RABIER/ A. DUCANCELLE– SMIT – CHU Angers -
GERICCO 2015

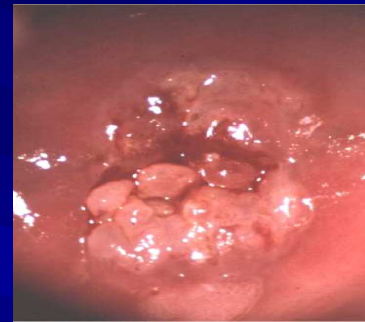
■ Cancer tête et cou



■ Cancer pénien



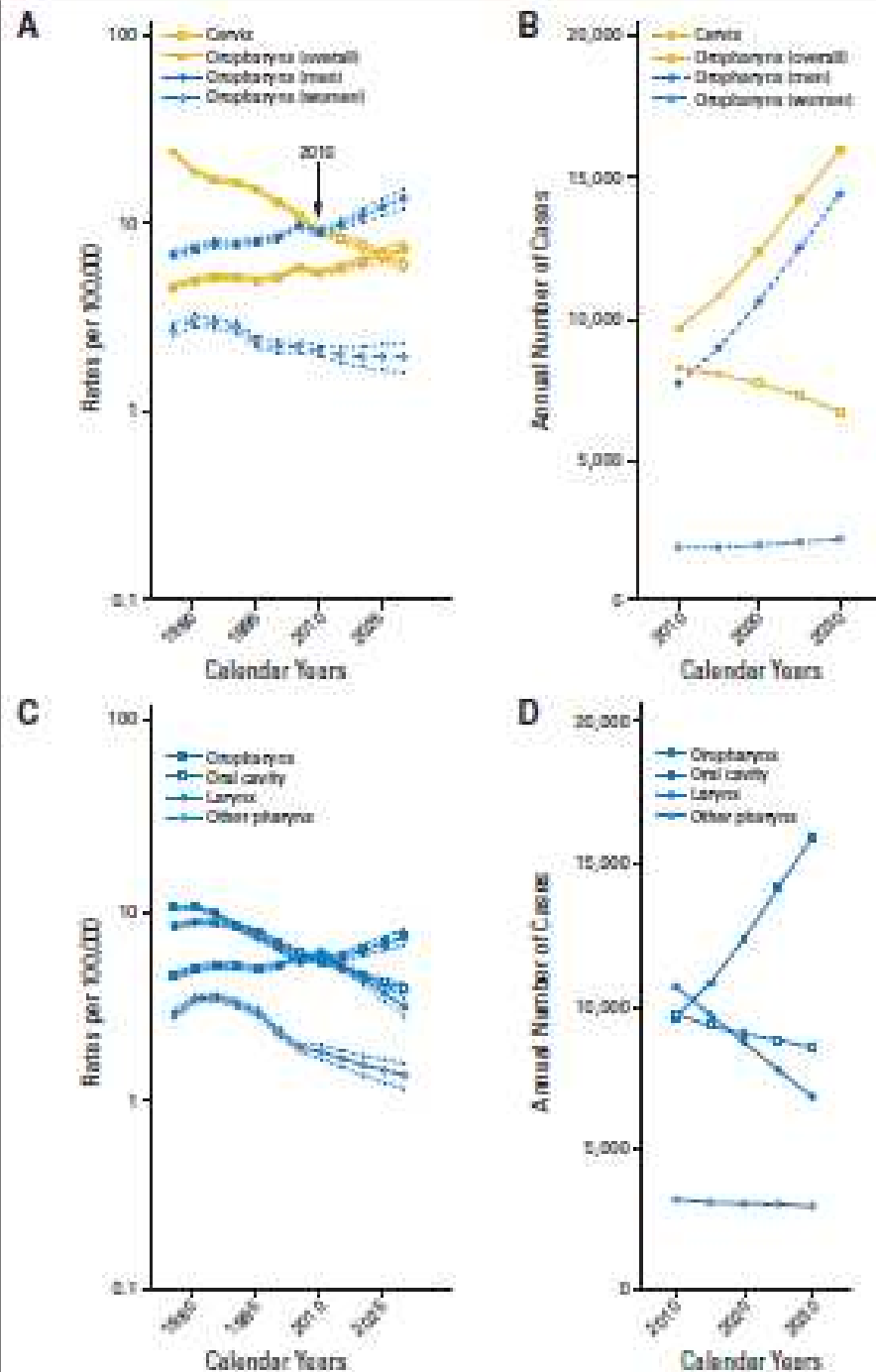
■ Cancer col



■ Cancer anal



Cancer tête et cou

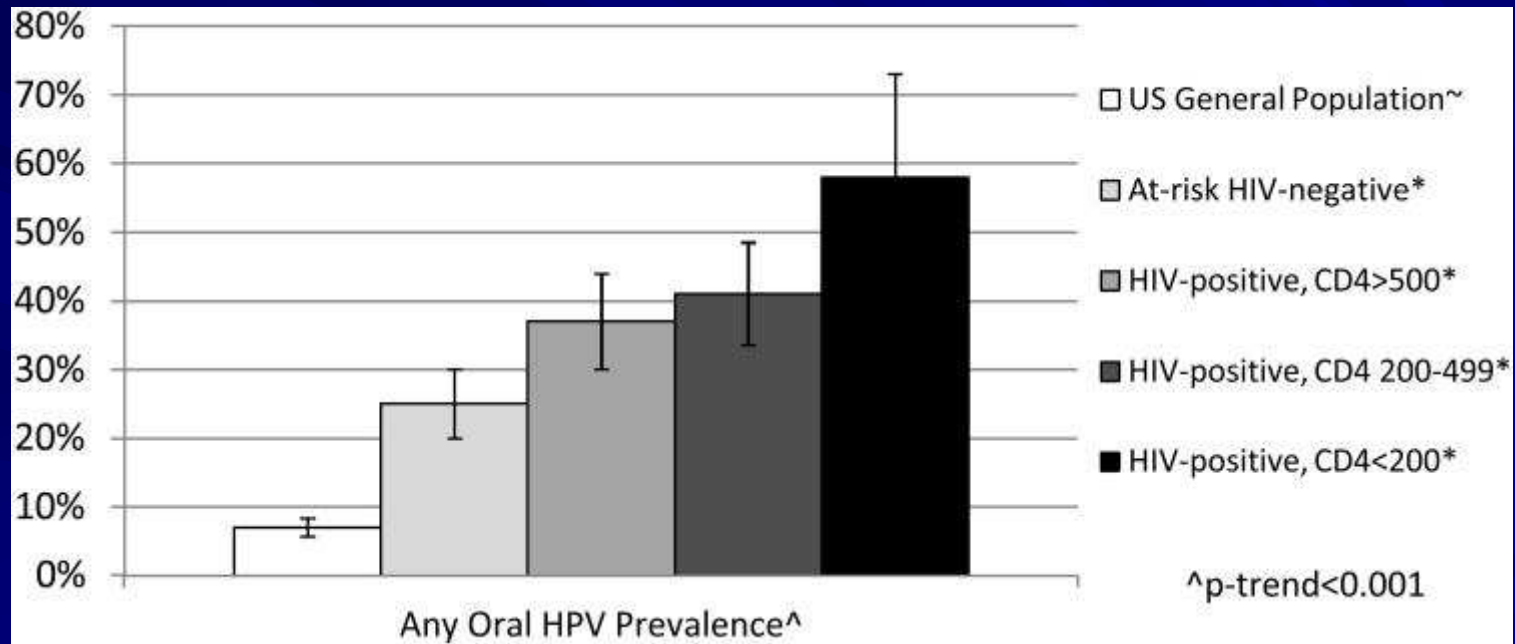


Chatuverdi 2011 JCO

Cancer tête et cou

- Cancer cavité orale, pharynx, larynx
- Premier facteur de risque = tabac
- 25 % associée à l'HPV (base de la langue, tonsilles ++ palatines et linguales).
- Nombre « oral sex partner »
- 80% en rapport avec l'HPV 16
- Histoire naturelle mal connue

Cancer tête et cou



Cancer tête et cou

- Population HIV: incidence 1.5 à 4 fois/ population générale. Clairance non influencée par ARV.

Study	Study Population	Type of Cancer	Standardized Incidence Ratios (SIRs) and (95% CIs)	
			Overall	HIV-Transmission Subgroup [#]
Shiels et al. JAIDS 2009[4] ^d	Meta-analysis of developed countries (1980-2007)	Head and Neck	2.0 (1.1-3.6)	---
Simard et al. AIM 2010[34] ^e	United States (1996-2006)	Oral Cavity and Pharynx	1.8 (1.5-2.0)	---
Silverberg et al. CEBP 2011[35]**]	United States (1996-2008)	Oral Cavity and Pharynx	aRR* =1.4 (0.9-2.1)	---
Shiels et al. JAIDS 2009[4] ^d	Meta-analysis of developed countries (1980-2007)	Oropharyngeal	1.9 (1.2-2.5)	---
Chattervedi et al. JNCI 2009[36]	United States (1980-2004)	Oropharyngeal	1.6 (1.2-2.1)	MSM: 1.1 (0.7-1.8), IDU: 2.1 (1.3-3.2), Hetero: 3.2 (1.6-5.7)
Clifford et al. JNCI 2005[37]	Switzerland (1985-2002)	Lip, Oral Cavity and Pharynx	4.1 (2.1-7.4)	MSM: 2.0 (0.4-5.8), IDU: 13.7 (4.9-30.1), Hetero: 2.9 (0.3-10.5)
Frisch et al. JNCI 2000[38] ^e	United States (1987-1996)	Tonsillar	2.6 (1.8-3.8)	Hetero Men: 5.3 (1.1-15.4)

Cancer tête et cou

- Augmentation incidence en pop générale
- Population masculine hétérosexuelle

==> Examen clinique, tabac, vaccination
chez la population jeune

Cancer pénien

- Carcinome baso-cellulaire
≠ carcinome épidermoïde
- Prévalence corrélée/ circoncision
- Incidence variable en fonction des pratiques de circoncision

- Différents grades PIN 1/PIN2/PIN3 --> cancers péniens
- Incidence et clairance + facteurs de risques identiques à celles des atteintes cervicales en population générale

Anal and penile high-risk human papillomavirus prevalence in HIV-negative and HIV-infected MSM

Fleur van Aar^{a,*}, Sofie H. Mooij^{b,c,*}, Marianne A.B. van der Sande^{a,d},

AIDS 2013

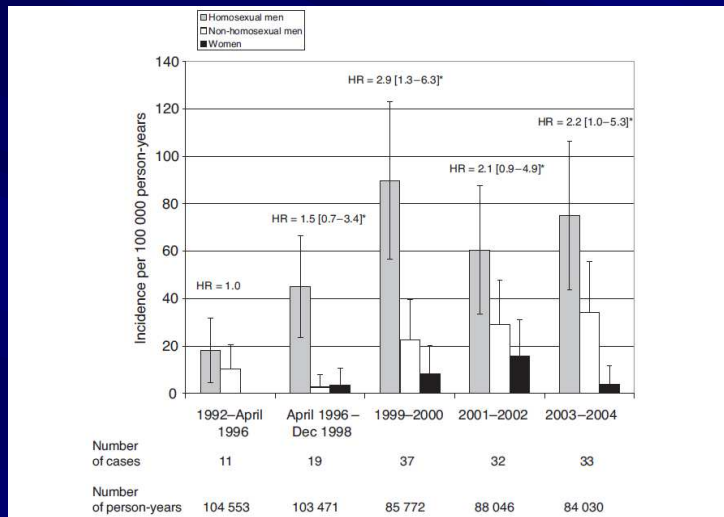
- Cohorte H2M 795 MSM
- Infection pénienne HPV-HR 2 fois plus nombreuses chez les MSM HIV
- Déterminants = charge viral HIV / nombres de partenaires de sexe oral
- Incidence entre 1 à 2%

Cancer anal

- HPV favorise l'infection HIV
- Zone malpighienne ou transitionnelle de la muqueuse rectale --> même histoire que les cancers du col
- AIN 1 (bas grade), AIN 2/3 (haut grade)
- Maladie de Bowen en zone cutanée



Cancer anal



- Incidence augmente à l'heure des HAART/ rôle protecteur sur dysplasie?
- Prévalence de 72 % HPV-HR
- 15 à 43% des MSM HSIL

Piketty et al AIDS 2008

Tenorio – Abstract 721 – CROI 2015

Cancer anal

■ Dépistage:

- Cytologie: systématique: pas de données sur la réduction de l'incidence du cancer du col
- Taux de progression? (ARV, CD4..) AIN 2/3
1/693
- Anuscopie à haute résolution:
 - À réserver aux cytologies anormales (HSIL/LSIL/ASCUS)
 - Biopsies
- Dépistage standard: examen proctologique standard, TR et anuscopie standard
 - Pas de dépistage des AIN
- Recherche d'HPV/HR?



Cancer anal

■ **Survie:**

- 80% à 50 ans formes localisées
- 30% formes métastasées

■ **Traitement:**

- Lésions de haut grade détruite par photocoagulation infra-rouge, récurrence+++
- Application de 5 FU/imiquimod
- Exérèse chirurgicale
- Peu d'impact du ttt ARV

Cancer anal

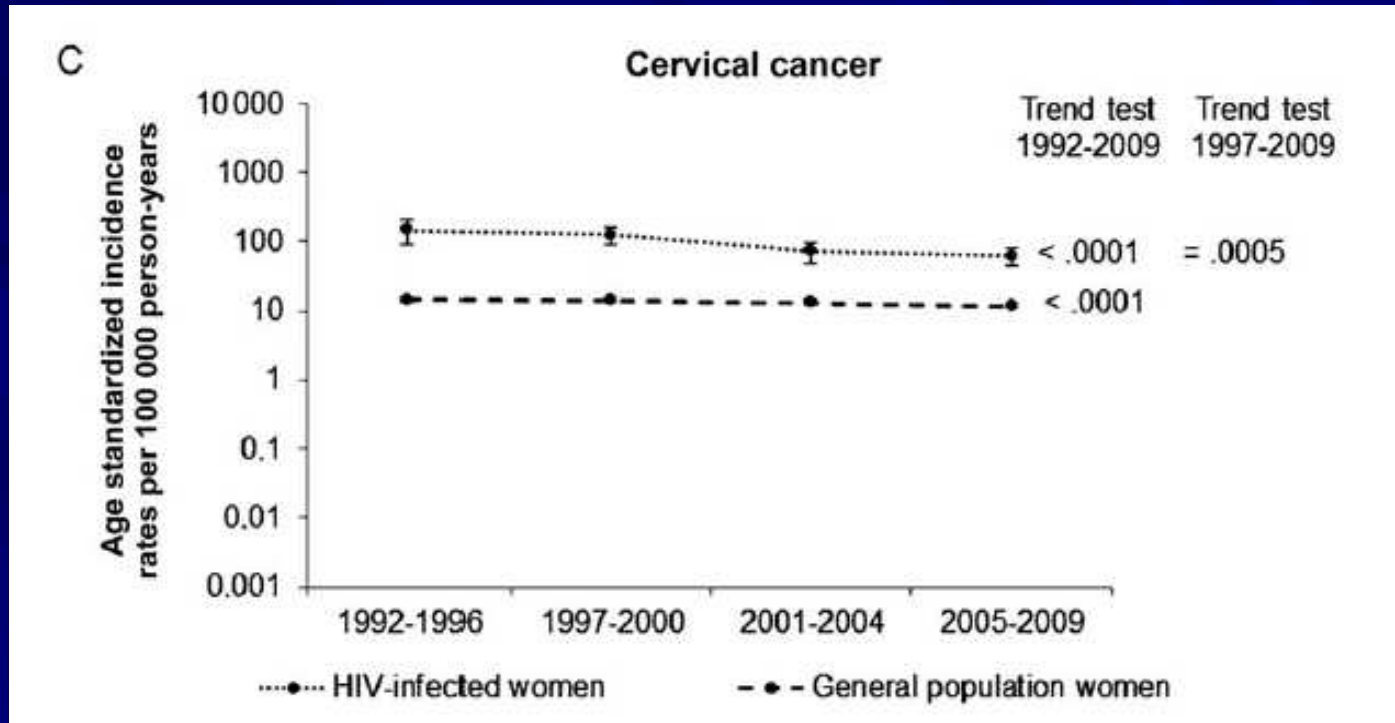
■ Chez les femmes:

– Étude VIHGY:

- 171 femmes (cytologie, recherche HPV, AHR)
- 12% d'AIN chez une cohorte de femme VIH
- ATCD d'infection à HPV, HPV 16

– 20 % à NYC/tabac

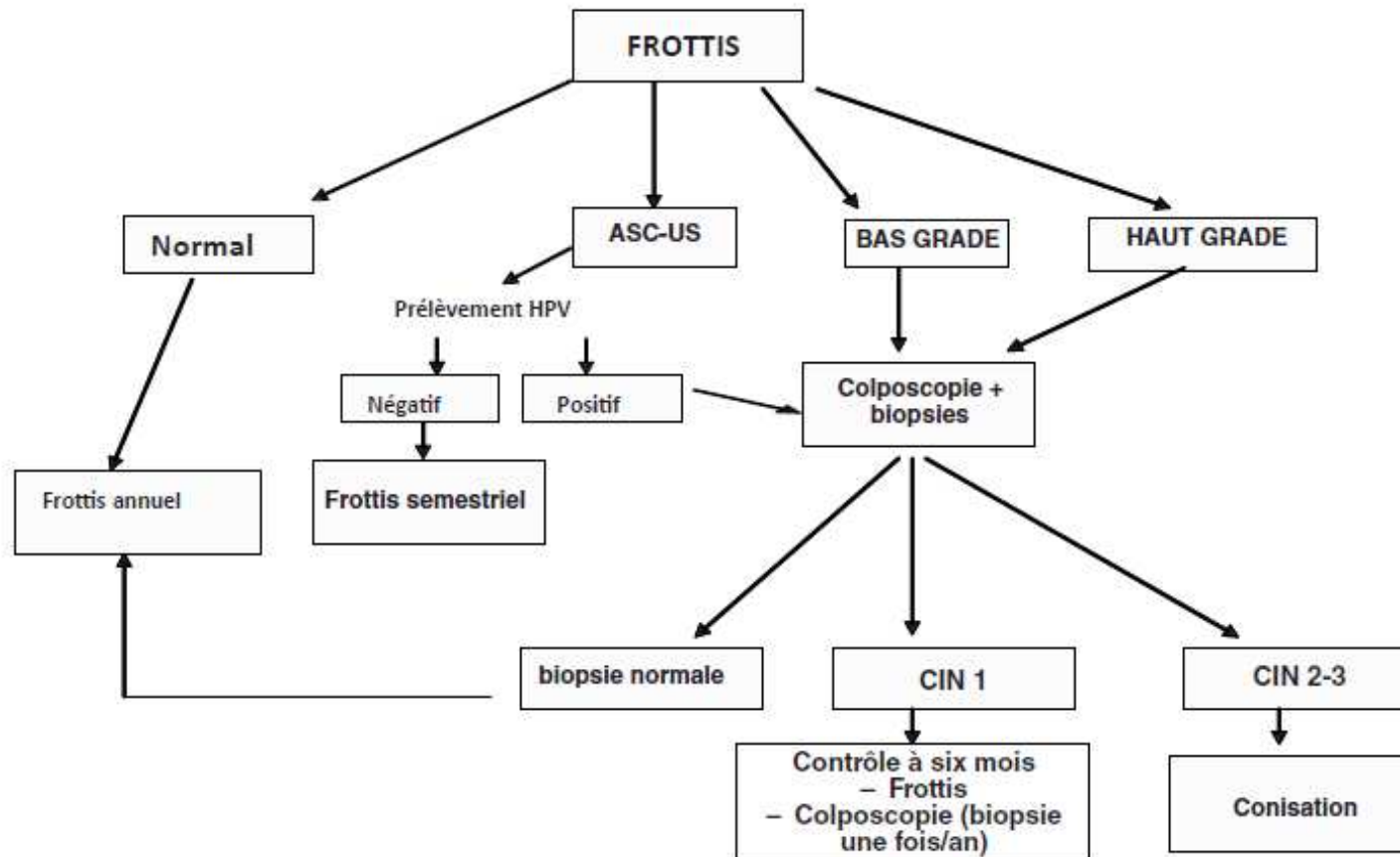
Cancer du col de l'utérus



Impact dépistage? ARV? ARV baisse sécrétion HPV

Age médian 39 ans

Cancer du col de l'utérus



Cancer du col de l'utérus

■ Dépistage:

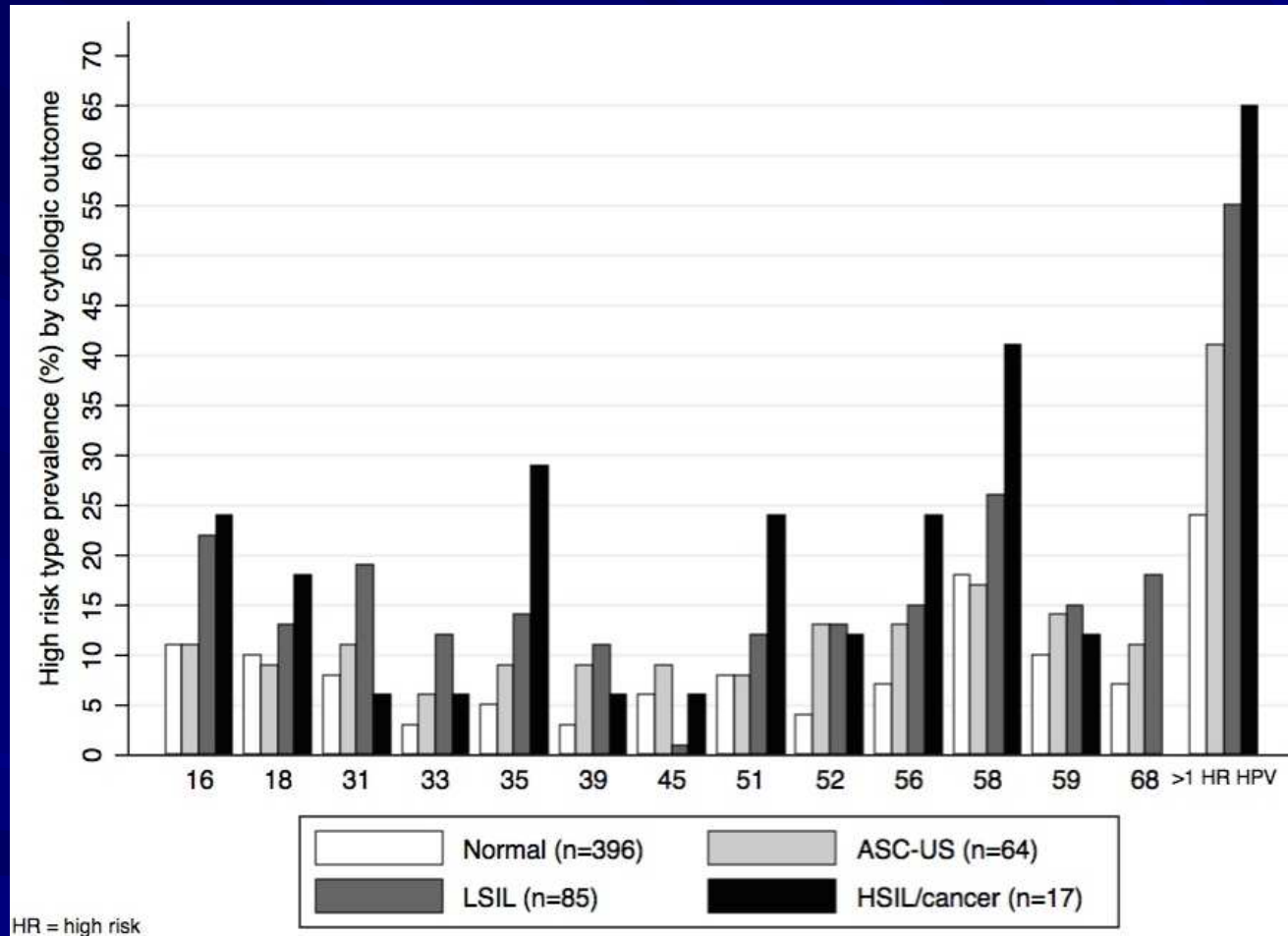
– Cohorte VIHGY:

- Relecture frottis conventionnel/milieu liquide
- Meilleure reproductibilité/ moins d'ASCUS

– Place de la recherche d'HPV?

- ASCUS
- PVD/associé colposcopie
- Étude ACTG A5282

Cancer du col de l'utérus

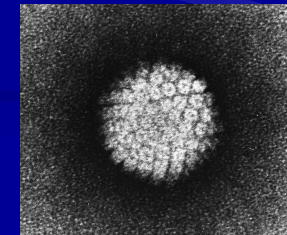


Intérêt de la recherche de papillomavirus à haut risque oncogène par PCR-temps réel dans les urines chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine.

V. Rabier^{1,2}, Y.M. Vandamme¹, S. Rehaiem¹, A. Pivert², P. Fialaire¹, J.M.
Chennebault¹, P. Abgueguen¹, S. Fanello³, E. Pichard¹, F. Lunel-
Fabiani², A. Ducancelle²



- 1- Services des maladies infectieuses et tropicales, CHU Angers
- 2- Laboratoire de virologie, UPRES EA 3859, CHU Angers
- 3- Département de santé publique, CHU Angers



INTRODUCTION(1)

■ Papillomavirus humain:

– Potentiel oncogène:

- HPV bas risque: 6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89
- HPV haut risque (HPV-HR): **16, 18**, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
- HPV haut risque probable: 26, 53, 66, 68 73, 82

INTRODUCTION(2)

■ Épidémiologie:

- 40 % des femmes diagnostiquées au stade de cancer n'ont jamais eu de dépistage
- Dépistage annuel gynécologique et proctologique recommandé mais incomplètement réalisé



Darwich L, Canadas MP, Sirera G, et al. Human papillomavirus genotype distribution and human papillomavirus 16 and human papillomavirus 18 genomic integration in invasive and in situ cervical carcinoma in human immunodeficiency virus-infected women. *Int J Gynecol Cancer*; 21:1486-90.

CONTEXTE et OBJECTIF de l'étude

- Dépistage très imparfait
- Étude PAPU en 2004:
 - Comparaison ADN HPV par RT-PCR maison de prélèvement vaginal (PV) prélèvement urinaire (PU) sur 250 femmes
 - Concordance à 93% des 2 méthodes
- Mise en place d'une **étude pilote**:
 - Objectif principal: Évaluer l'intérêt d'un test HPV urinaire chez les hommes et les femmes infectés par le VIH
 - Objectif secondaire: Évaluer la prévalence des infections à HPV-HR chez les personnes séropositives
- Utilisation d'un kit commercial:
 - Abbott Real Time High Risk HPV®
 - Technique plus adaptée pour un dépistage: rapide, génotypage précis HPV16 et HPV18

MATERIELS et METHODES(1)

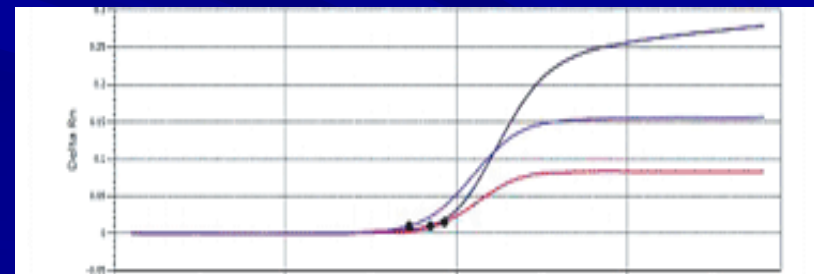
- Patients concernés:
patients infectés pas le VIH suivis au CHU d'Angers (n=620)
- Prélèvements: Kit de prélèvement pour PV, PA et urine de premier jet, Abbott Cervi Collect Specimen Collection®



MATERIELS et METHODES(2)

■ Abbott Real Time High Risk HPV®

- Extraction: (m2000sp)
 - 96 échantillons
- Amplification: (m2000st)
 - 3 sondes spécifiques:
 - HPV16,
 - HPV18,
 - pool d'HPV-HR autres (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)
 - Cible = région L1 conservée
- Résultats:
 - Qualitatifs
 - Négatif ou positif pour HPV16, HPV18 ou HPV-HR autres.



RESULTATS(1)

■ Patients:

- 86 femmes incluses
 - Age moyen = 43 ans
 - Tx moyen de CD4 = 647 el/mm³
 - 82 femmes sous ARV depuis plus de 6 mois
 - 92% avec CV < 40 copies/ml
 - Tabagisme actif dans 37%
 - Pas de partenaire dans l'année passée (27%), un partenaire (62 %), plus d'un partenaire (11%)
 - 50 frottis de moins d'un an disponibles (43 frottis normaux; 2 LSIL; 1 HSIL; 2 ASCUS)



RESULTATS(2)

■ Patients:

- 133 hommes dont 67% (n=89) de HSH
 - Age moyen = 49 ans
 - Tx moyen de CD4 = 564 el/mm³
 - 93 % des hommes avec CV<40 copies/ml
 - Tabagisme actif dans 43%
 - 26 ATCD de Condylomes (*22 pour HSH*)
 - Pas de partenaire dans l'année passée (22 %) (*HSH 16%*), 1 partenaire (38 %), (*HSH 28%*), plus d'1 partenaires (40 %) (*HSH 56%*)
 - Suivi procto dans l'année passée pour 22 % des hommes (*31.5 % pour la population HSH*)



RESULTATS(3)

■ Résultats chez la femme: :

- Prévalence d'HPV-HR:
 - PU: 34%
 - PV: 40%
 - pas de différence ($p=0.52$)
 - Prévalence HPV 18 = 8% et HPV 16 = 4%

-74 couples de prélèvements
(PV/PU):

→ Concordance PV/PU de 81%

Prélèvement vaginal				
Prélèvement urinaire		Positif HPV-HR	Négatif HPV-HR	Total
	Positif HPV-HR	25	2	27
	Négatif HPV-HR	3	44	47
	Total	28	46	74

RESULTATS(4)

■ Résultats chez la femme:

- Sensibilité PU = PV = 71% (100%)
- Spécificité PU = PV = 64% (70%)
- Valeur prédictive négative = 92 % (100%)

Frottis cervicaux

Prélèvement
urinaire

	Normal	Anormal	Total
Positif HPV-HR	13 15	5 3	18
Négatif HPV-HR	24 36	2 0	26
	37 41	7 3	44

RESULTATS(5)

■ Résultats chez les hommes:

– Analyse sur urines non centrifugées:

- 100 prélèvements analysés
- 6 prélèvements positifs: 4 HPV-HR autres, 1 HPV 16, 1 HPV 18
- 3 HSM/ 3 HSF
- Prévalence sur urine brute 6%

Immunodépression ++



RESULTATS(6)

■ Résultats chez les hommes:

– Comparaison PU/PA sur 6 couples de prélèvements:

- 5 prélèvements anaux/6 positifs à HPV-HR (4 HPV 16 et 5 HPV-HR autres)
- 1 prélèvement urinaire positif

Patient	Prélèvement urinaire	Prélèvement anal
1	Négatif	Positif HPV16 HPV-HR autres
2	Négatif	Positif HPV-HR autres
3	Négatif	Positif HPV16 HPV-HR autres
4	Négatif	Négatif
5	Négatif	Positif HPV16 HPV-HR autres
6	Positif HPV-HR autres	Positif HPV16 HPV-HR autres

DISCUSSION(1)

- Recherche d'HPV-HR par PCR-TR bien adaptée chez la femme
 - Bonne sensibilité, VPN
 - Concordance de 81%, pas de différence significative entre les prévalences retrouvées PU/PV

DISCUSSION(2)

- Recherche d'HPV-HR par PCR-TR sur prélèvement urinaire chez l'homme
 - Prévalence retrouvée trop faible
 - Comparaison PA/PU
- Pas d'inhibiteur retrouvé
- Urine du matin? Technique paramétrée pour PV...
- Mise au point et amélioration à envisager

DISCUSSION(3)

- Étude monocentrique
- Inclusion basée sur le volontariat (faible nombre de PA)
- Recueil rétrospectif des données (recensement des frottis incomplet)
- Résultats qualitatifs
- Pas d'identification précise du génotype des HPV-HR

DISCUSSION(4)

- Bonne performance des tests urinaires chez la femme dans la littérature mais quelques études contradictoires
- Abbott Real Time High Risk HPV® :
 - Plus sensible et moins spécifique que la méthode d'*Hybrid capture*
 - Bien adaptée à un dépistage de masse, génotypage de HPV 16 et HPV 18.

Forslund O, Hansson BG, Rymark P, Bjerre B. Human papillomavirus DNA in urine samples compared with that in simultaneously collected urethra and cervix samples. J Clin Microbiol 1993; 31:1975-9.

Brinkman JA, Jones WE, Gaffga AM, et al. Detection of human papillomavirus DNA in urine specimens from human immunodeficiency virus-positive women. J Clin Microbiol 2002; 40:3155-61.

DISCUSSION(5)

- Prévalence d'HPV-HR plus élevée chez les femmes séropositives
- Prévalence d'HPV-16 et 18 assez faible, importance des HPV-HR autres
- Intérêt d'une étude multicentrique française
- Évaluation de l'intérêt de la vaccination pour cette population