



# Les Papillomavirus

---

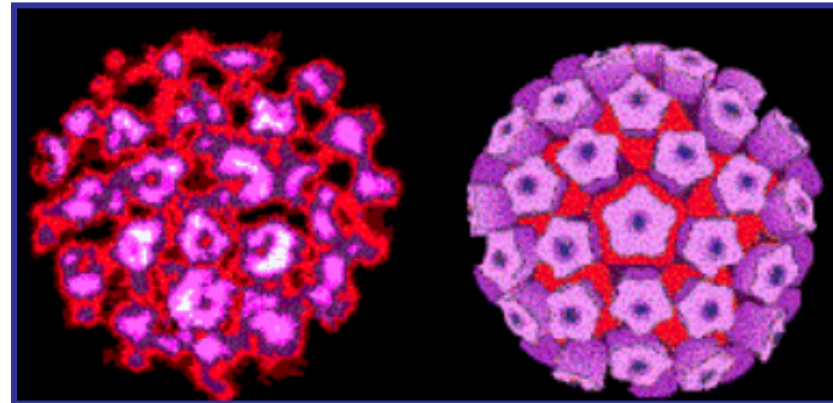
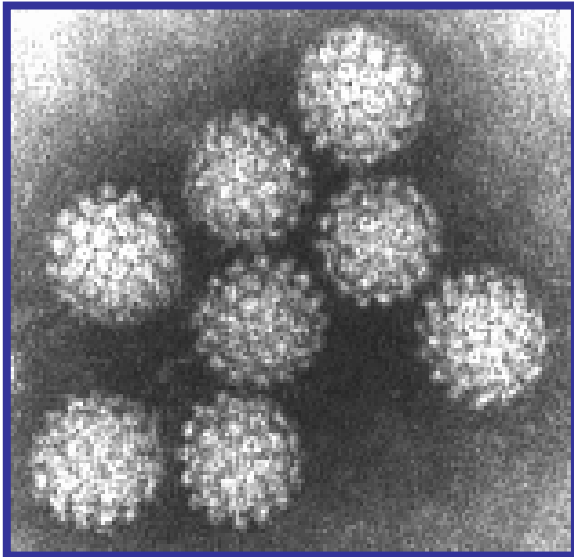
(HPV)

M. SEGONDY  
CHU de Montpellier

DESC Pathologie Infectieuse et Tropicale Janvier 2007

# Papillomavirus humains (HPV)

- Petits virus ( $\approx 50$  nm) non enveloppés





# Papillomavirus humains (HPV)

---

- Génome
  - ADN circulaire double brin
  - Environ 8000 pb
    - Gènes E (early): prot. non structurales
    - Gènes L (late): prot. Structurales
    - Région non codante (NCR)
      - Origine de réplication (*ori*)
      - Éléments de régulation transcript. et traduct.





# Papillomavirus humains (HPV)

---

- Gènes E

- E1: Réplication de l'ADN (hélicase)
- E2: Facteur de transcription et réplication de l'ADN
- E4: Interaction avec la cytokératine
- E5: Stimulation de la prolifération cellulaire
- E6: Immortalisation, transformation cellulaire
- E7: Immortalisation, transformation cellulaire

- Gènes L

- L1: protéine majeure de capsid: capable d'autoassemblage (VLP)
- L2: protéine mineure de capsid: liaison à l'ADN



# Papillomavirus humains (HPV)

---

- > 100 types (génotypes) différents
- Virus strictement épithéliotropes
  - Epithéliums pluristratifiés
    - Cutanés → HPV à tropisme cutané
    - Muqueux → HPV à tropisme muqueux



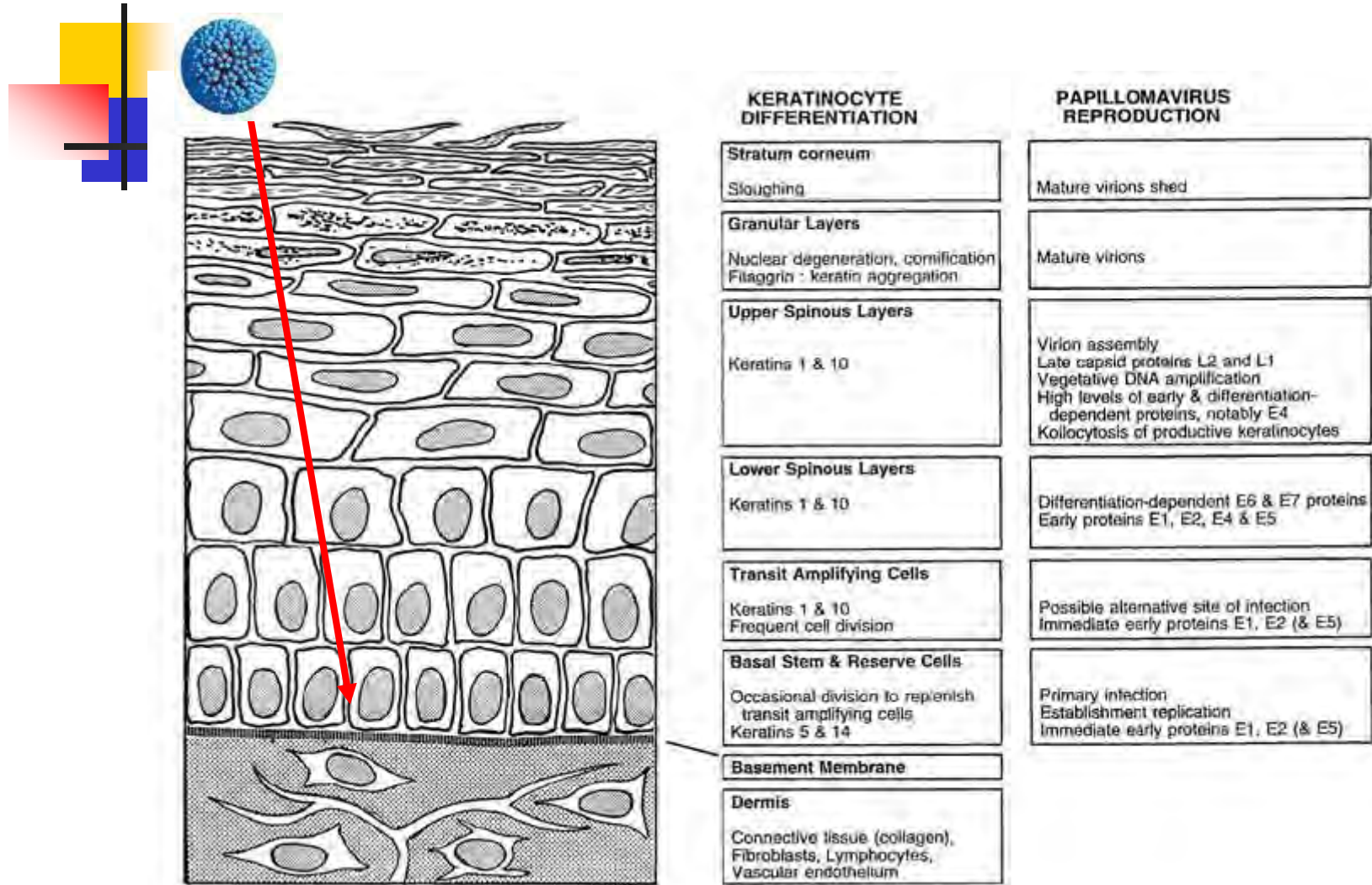
# Papillomavirus humains (HPV)

---

- Réplication

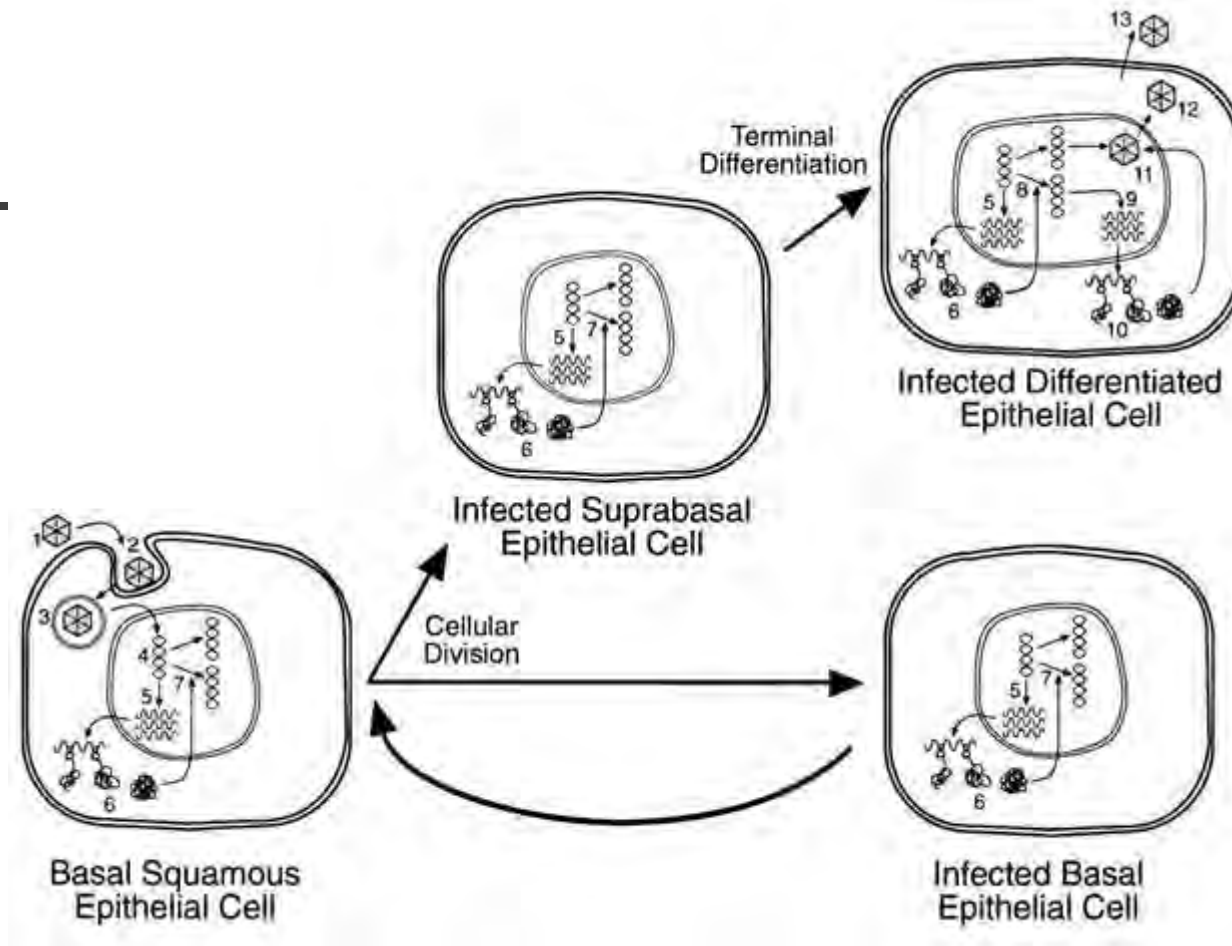
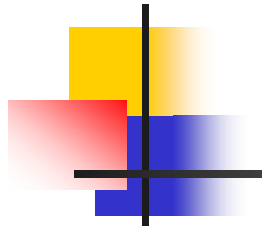
- Multiplication virale dans les couches superficielles très différenciées des épithéliums malpighiens
- Expression des gènes E uniquement dans les couches basales

# Papillomavirus replication and differentiation of the epidermis



Differentiation of normal cutaneous squamous epithelium and papillomaviral activities in productively infected benign lesions. The various epithelial strata and the host-differentiation, stage-specific, gene-expression profile are indicated in the left and center panels. (From Fields Virology, 4th ed, Knipe & Howley, eds, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, Fig. 65-4.)

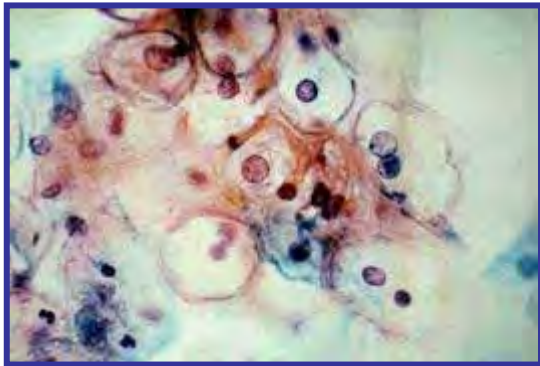
# Papillomavirus replication



Replication cycle of a papillomavirus. To establish a wart or papilloma, the virus must infect a basal epithelial cell. Our knowledge is limited about the initial steps in the replication cycle such as attachment (1), uptake (2), endocytosis (3), and transport to the nucleus and uncoating of the viral DNA (4). Early-region transcription (5), translation of the early proteins (6), and steady-state viral DNA replication (7) all occur in the basal cell and in the infected suprabasal epithelial cell. Events in the viral life cycle leading to the production of virion particles occur in the differentiated keratinocyte: vegetative viral DNA replication (8), transcription of the late region (9), production of the capsid proteins L1 and L2 (10), assembly of the virion particles (11), nuclear breakdown (12), and release of virus (13). (From Fields Virology, 4th ed, Knipe & Howley, eds, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, Fig. 65-6.)

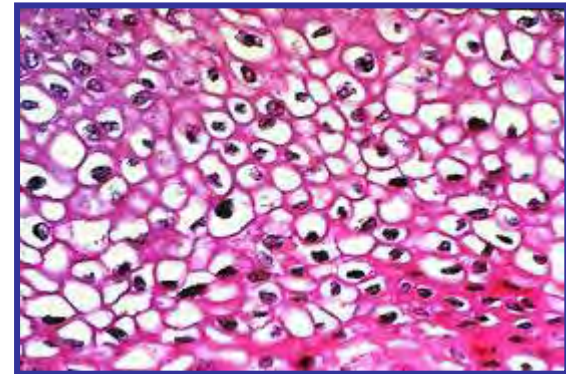
# Papillomavirus humains (HPV)

- Replication
  - Pas de réplication in vitro
  - Réplication in vivo
    - Effet cytopathogène caractéristique: koilocytes



← Cytologie

Histologie →



Cellules malpighiennes eosinophiles ou basophiles. Noyaux irréguliers, souvent hyperchromatiques, parfois multiples. Halo clair périnucléaire refoulant une mince collerette de cytoplasme.



# Papillomavirus humains (HPV)

---

- HPV a tropisme cutané
  - Responsable des verrues
    - Verrue plantaire (HPV-1), verrue vulgaire (HPV-2), verrue plane (HPV-3), verrue des bouchers (HPV-7)...
  - Souvent retrouvés dans la peau saine
    - 40% des sujets immunocompétents
    - 90% sujets immunodéprimés
  - Souvent retrouvés dans les carcinomes épidermoïdes
    - Prévalence lésion ≠ Prévalence peau saine
    - Responsabilité non établie



# Papillomavirus humains (HPV)

---

- HPV a tropisme cutané
  - Epidermodysplasie verruciforme
    - Maladie rare
    - Verrues planes disséminées sur tout le corps
    - Evolution possible de certaines lésions en cancer (zones exposées au soleil)
    - Rôle de HPV-5 mais aussi 8, 14, 17, 20, 47 (non pathogènes dans la population générale)
    - Maladie génétique récessive: mutations identifiées sur 2 gènes: EVER1, EVER2 (*Nature Genetics, 2002, 32:579*)

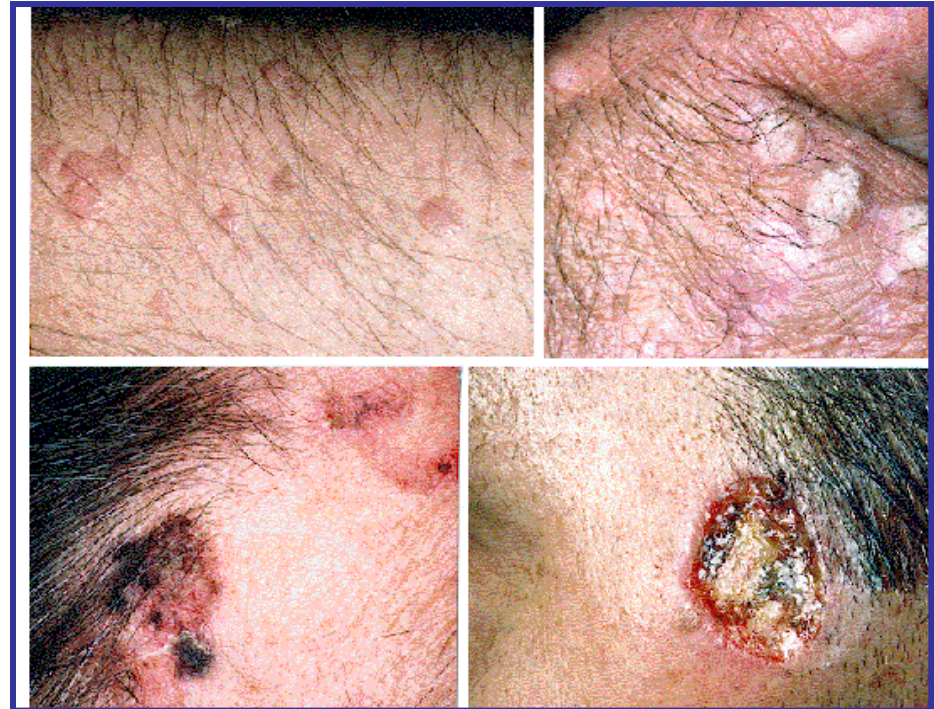
# Papillomavirus humains (HPV)



Verrues



Verrue  
plantaire



Epidermodysplasie  
verruciforme



# Papillomavirus humains (HPV)

---

- HPV à tropisme muqueux (muqueuses génitales + + +)
  - A bas risque (HPV-LR)
    - Condylomes acuminés (HPV-6, HPV-11)
    - Lésions de bas grade
  - A haut risque (HPV-HR)
    - Evolution maligne possible → lésions de haut grade → cancer invasif

# Papillomavirus humains (HPV)



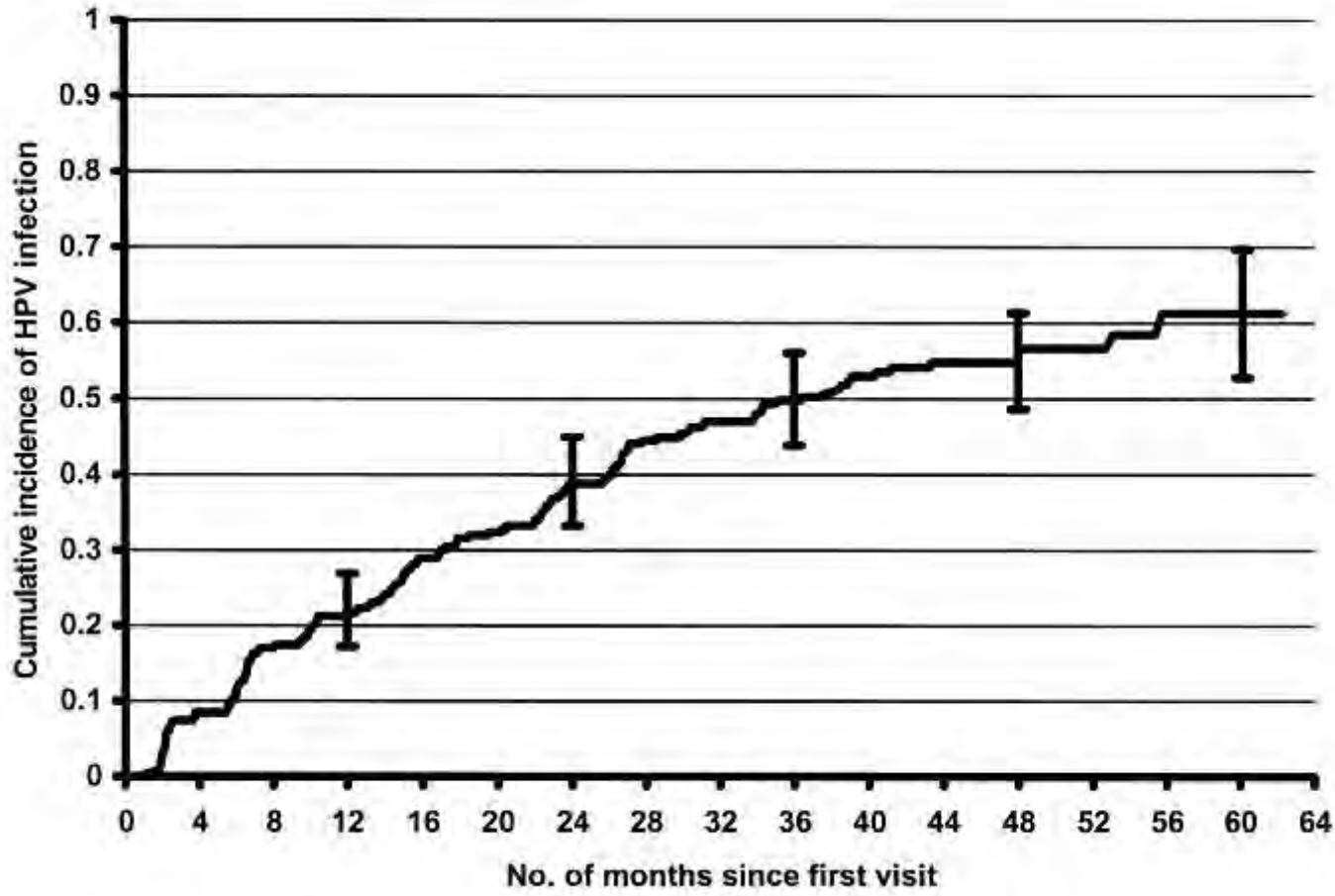
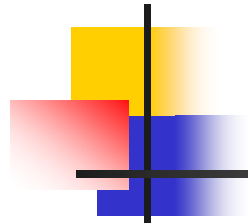


# HPV génitaux: épidémiologie

---

- Acquisition dans les premières années de la vie sexuelle (incidence  $\approx$  20%/an)
- Infection multiple possible
- Rôle du nombre de partenaires sexuels
- Réduction du risque (70%) par usage systématique du préservatif (*N. Engl. J. Med.* 2006, 354:26456-54)
- Possibilité d'infection en l'absence de pénétration (*Am. J. Epidemiol.* 2003, 157: 218-226)

Cumulative incidence of human papillomavirus (HPV) infection among women sexually active and HPV negative at enrollment (n = 296) in Washington State, 1990-2000



Winer, R. L. et al. Am. J. Epidemiol. 2003 157:218-226; doi:10.1093/aje/kwf180

American Journal of  
**EPIDEMIOLOGY**



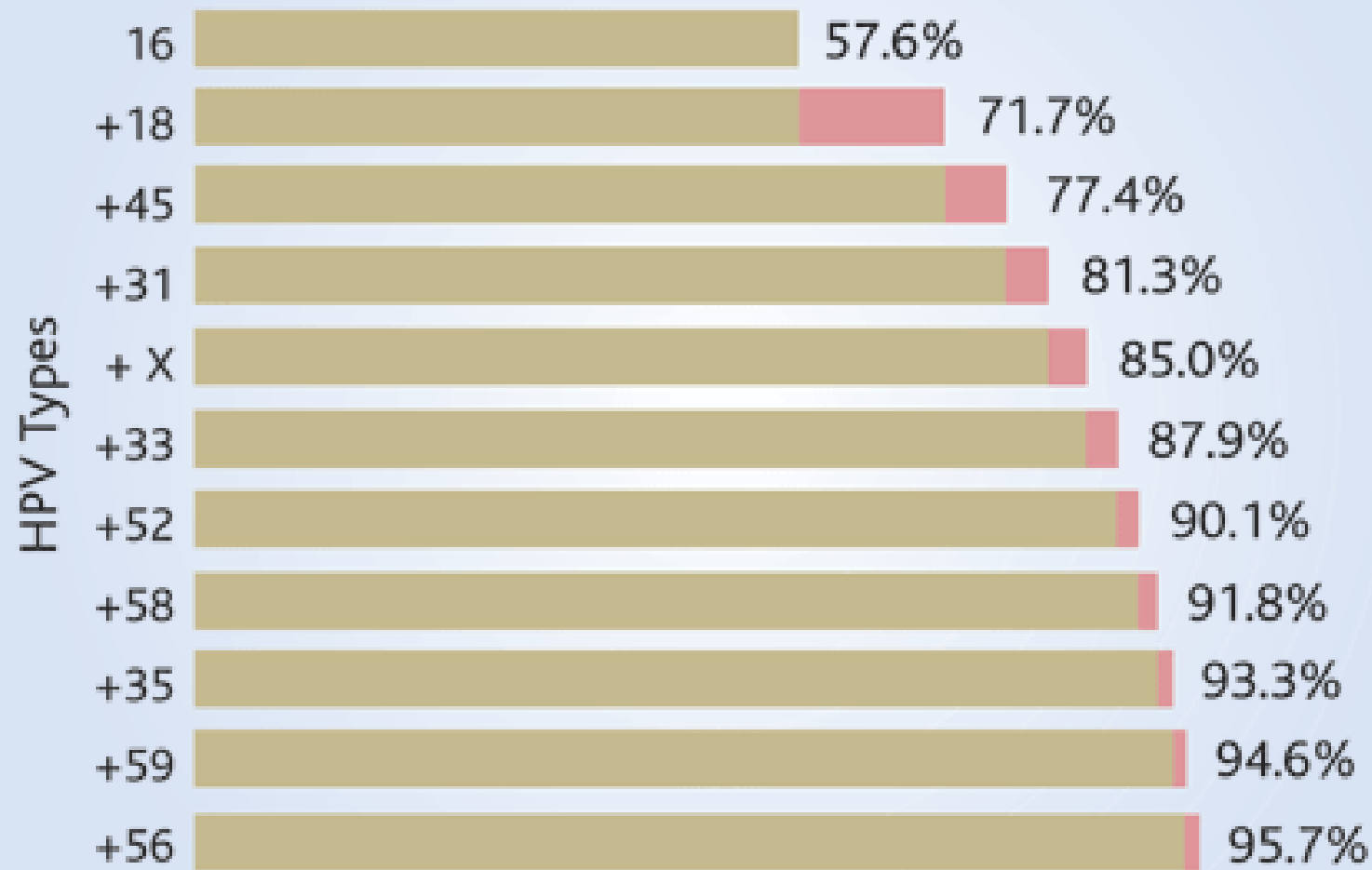
# HPV génitaux et cancer

---

- HPV à haut risque (HR-HPV)
  - Types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
- HPV à bas risque (LR-HPV)
  - Types 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89
- HPV à risque intermédiaire (HR probable)
  - Types 26, 53, 66
- HPV à risque indéterminé
  - Types 34, 55, 57, 83

*Muñoz et al., N. Engl. J. Med. 2003, 348: 518-27*

## Global Prevalence of HPV Types in Cervical Cancer



*Science 2005, 308 618-621*

Tableau 1. Différents cancers associés à une infection par les papillomavirus humains (HPV) à tropisme génital et rôle des papillomavirus de types 16 et 18. Adapté de Parkin et al. [49]

| Cancers         | Proportion liée aux HPV | Proportion dans l'ensemble des cancers attribuables aux HPV | Prévalence des types 16 et 18 |
|-----------------|-------------------------|---|-------------------------------|
| Col de l'utérus | 100 %                   | 70-80 %   | 70 %                          |
| Pénis           | 40 %                    | 2 %   | 60 %                          |
| Vulve et vagin  | 40-60 %                 | 3 %   | 80 %                          |
| Anus            | 90 %                    | 5 %   | > 90 %                        |
| Cavité orale    | 3-30 %                  | 1-10 %  | > 90 %                        |
| Oropharynx      | 12-36 %                 | 1-10 %  | 90 %                          |

*Coursaget P et Touzé A. Virologie 2006, 10:353-68*

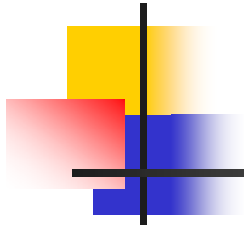


# HPV et cancer du col

---

- ≈100% des cancers du col sont associés à la présence d'un HPV à haut risque
- Associé à une infection **persistante** par HPV à haut risque
  - La majorité des infections HPV sont transitoires (en moyenne 8 mois)
  - Facteur favorisant:
    - rapports sexuels précoces
    - nombre de partenaires
    - type HPV (HPV-16 +++)
    - Immunosuppression (VIH, transplantation...)

# Clairance des HPVs



*Am. J. Epidemiol.* 2003,  
158: 486-494.



# HPV et cancer du col

---

- Infection HPV et développement des lésions au niveau de la jonction endo-exocol
- Carcinomes épidermoïdes  $\approx 90\%$ 
  - Développés à partir de la muqueuse malpighienne exocervicale
- Adénocarcinomes  $\approx 10\%$ 
  - Développés à partir de la muqueuse glandulaire endocervicale



# HPV et cancer du col

---

## Classification des lésions épidermoïdes

### ■ **ASC** (*Atypical squamous cells*)

- ASC-US: Atypie cellulaire malpighienne de signification indéterminée → 5-10% corespondent à une CIN2 ou 3, exceptionnellement cancer invasif.
- ASC-H: Atypie cellulaire ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade (40% CINII ou III)

### ■ Bas grade: **LSIL** (*squamous intraepithelial lesion*)

- **CIN 1** (*cervical intraepithelial neoplasia*): dysplasie légère
- Mais lésion de haut grade à l'histologie dans ≈ 30% des cas

### ■ Haut grade: **HSIL**

- **CIN 2**: dysplasie moyenne
- **CIN 3**: dysplasie sévère, carcinome in situ
- Cancer invasif



# HPV et cancer du col

---

## **Classification des lésions épidermoïdes**

- ASC-US, LSIL, HSIL sont des anomalies détectées sur frottis (cytologie)
- CIN I, II, III et cancer invasif sont identifiés sur biopsie (histologie) réalisée sous colposcopie



# HPV et cancer du col

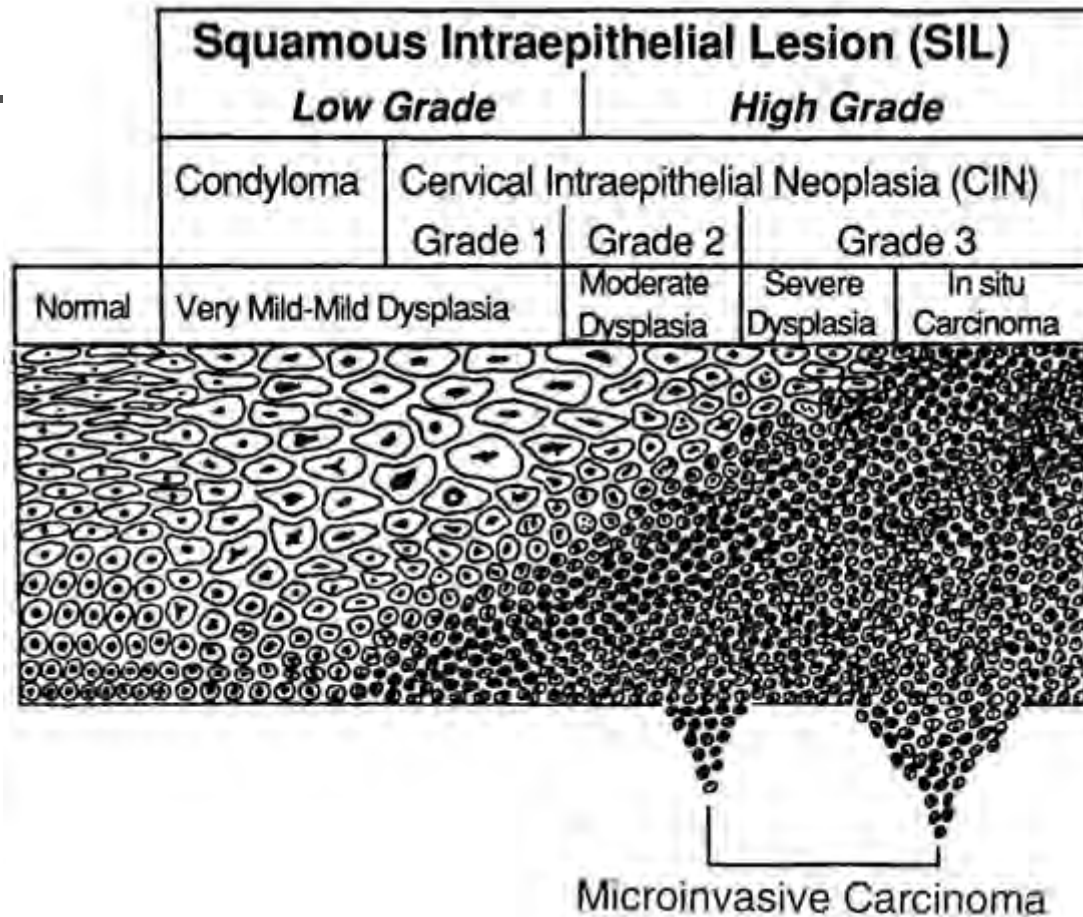
---

## **Classification des lésions glandulaires**

- AGC (*Atypical glandular cells*) "sans autre précision"
- AGC "en faveur d'une néoplasie "
- Adénocarcinome in situ (AIS)
- Adénocarcinome

N.B. Le terme AGUS (*Atypical glandular cells of undetermined significance*) n'est plus utilisé dans le Système Bethesda 2001

# HPV et cancer du col



Cervical squamous carcinoma precursors. Schematic representation of cervical cancer precursors and the different terminologies that have been used to refer to them. The risk for microinvasion from different states of squamous intraepithelial lesions (cervical intraepithelial neoplasia) is arbitrarily represented and is not necessarily proportional to that illustrated in this scheme. (From Fields Virology, 4th ed, Knipe & Howley, eds, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, Fig. 66-4.)

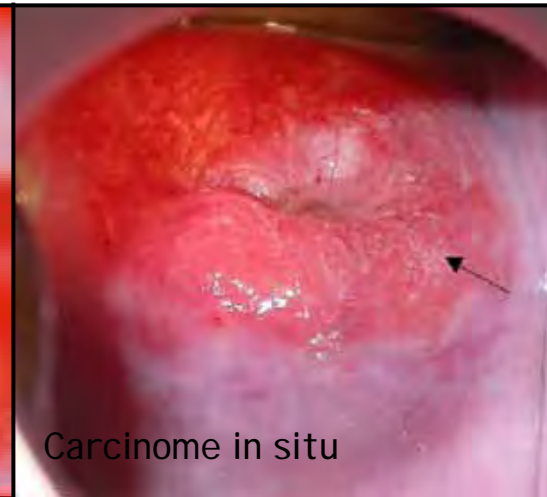
# HPV et cancer du col



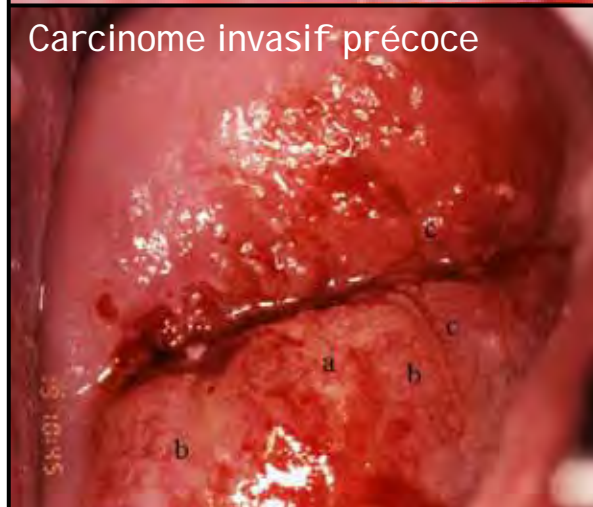
Col sain



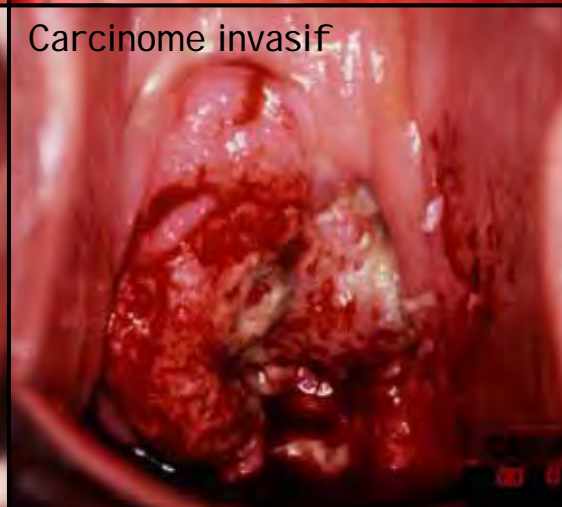
Carcinome in situ



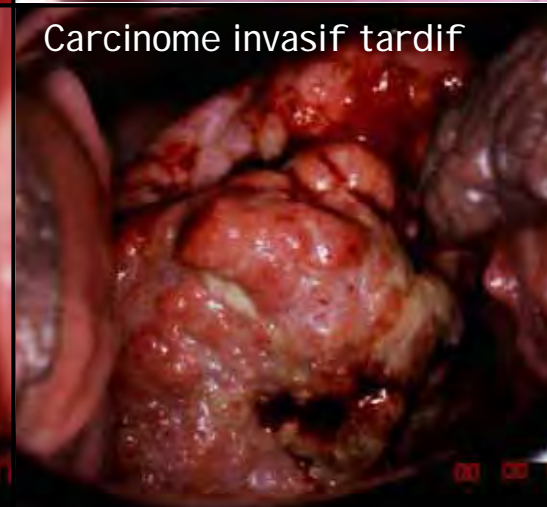
Carcinome in situ



Carcinome invasif précoce

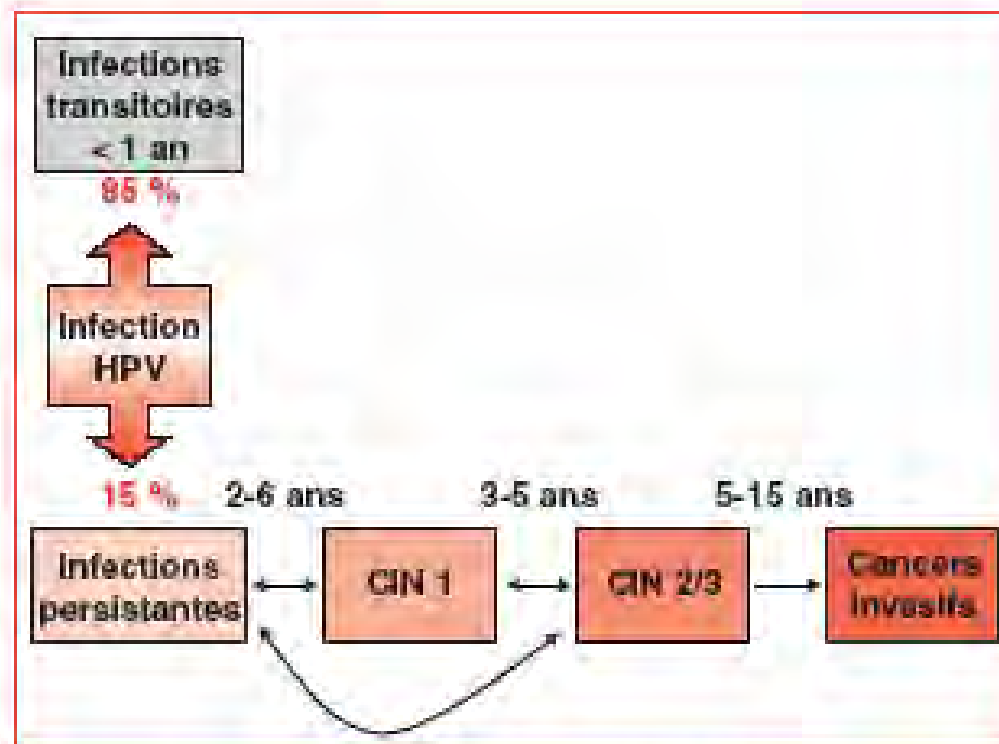


Carcinome invasif



Carcinome invasif tardif

# HPV et cancer du col



*Coursaget P et Touzé A*

*Virologie 2006, 10:353-68*

Figure 3. Représentation schématique de l'histoire naturelle du développement des cancers du col de l'utérus survenant après une infection par papillomavirus à haut risque.

# HPV et cancer du col

## Evolution des SIL en 24 mois

|             | <b>ASCUS</b> | <b>LSIL</b> | <b>HSIL</b> |
|-------------|--------------|-------------|-------------|
| Régression  | 68           | 47          | 35          |
| Persistance | 25           | 32          | 40          |
| Progression | 7            | 21          | 23          |
| → ICC       | 0,25         | 0,5         | 1,5         |

*D'après Melnikow et al., Obstet Gynecol 1998, 92: 727-35 (méta-analyse)*

# HPV et cancer du col

## Evolution des CIN

|             | <b>CIN 1</b> | <b>CIN 2</b> | <b>CIN 3</b> |
|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Régression  | 57           | 43           | 32           |
| Persistance | 32           | 35           | 56           |
| ➔ CIN 3     | 11           | 22           | -            |
| ➔ ICC       | 1            | 5            | 12           |

*D'après Ostor et al., Int J Gynecol Pathol 1993, 12: 186-92*



# HPV et cancer du col

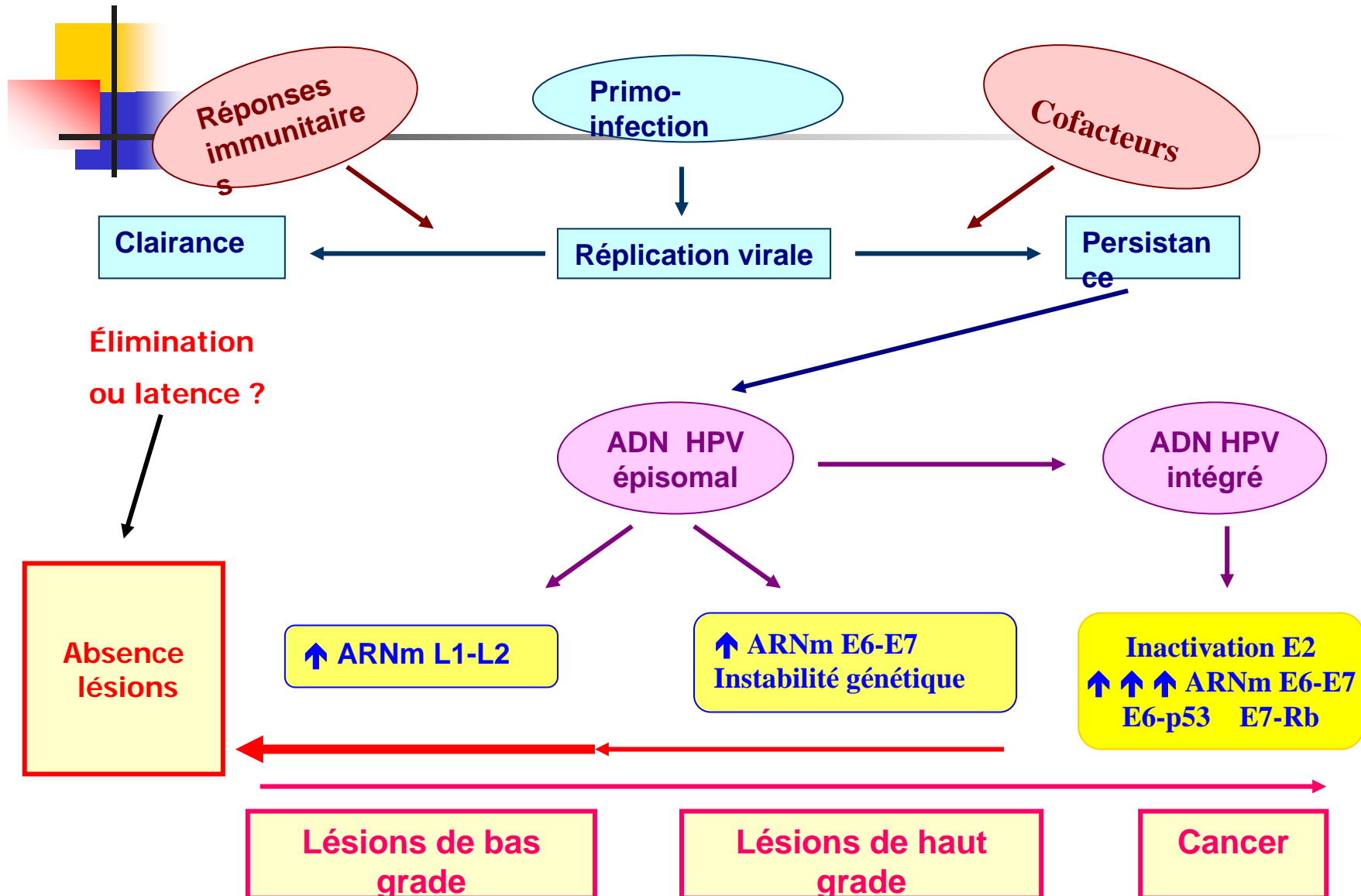
## Evolution des CIN

---

- Etude longitudinale de femmes jeunes (15-19 ans):
  - Développement rapide de CIN de haut grade: 6-12 mois après la première détection HPV

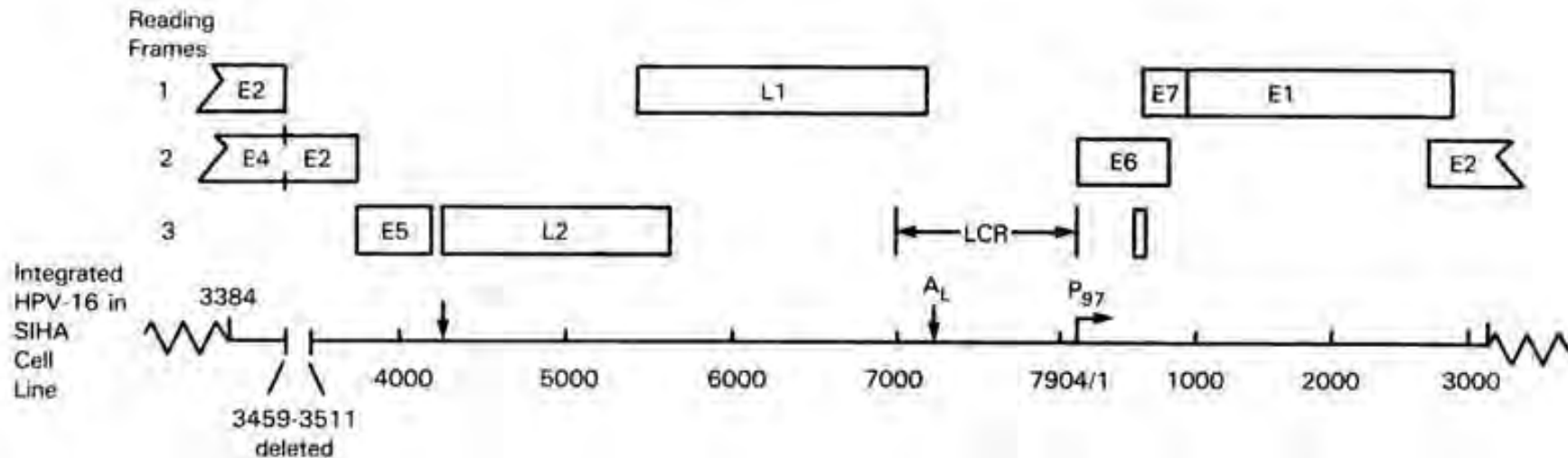
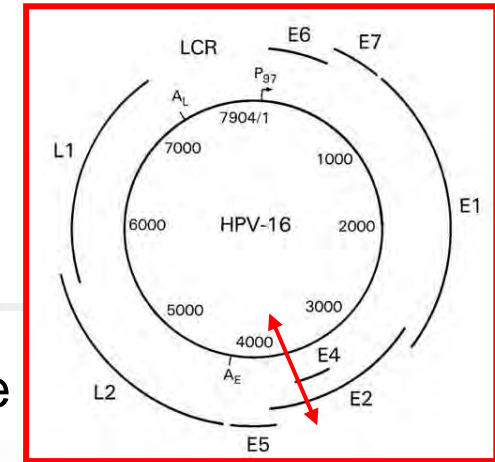
*Woodman et al., Lancet 2001, 357: 1831-36*

# HPV et cancer du col

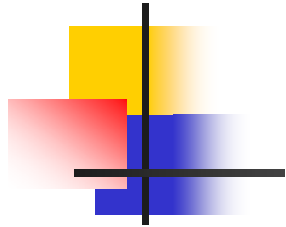


# HPV et cancer du col

## HPV DNA integration into a human chromosome

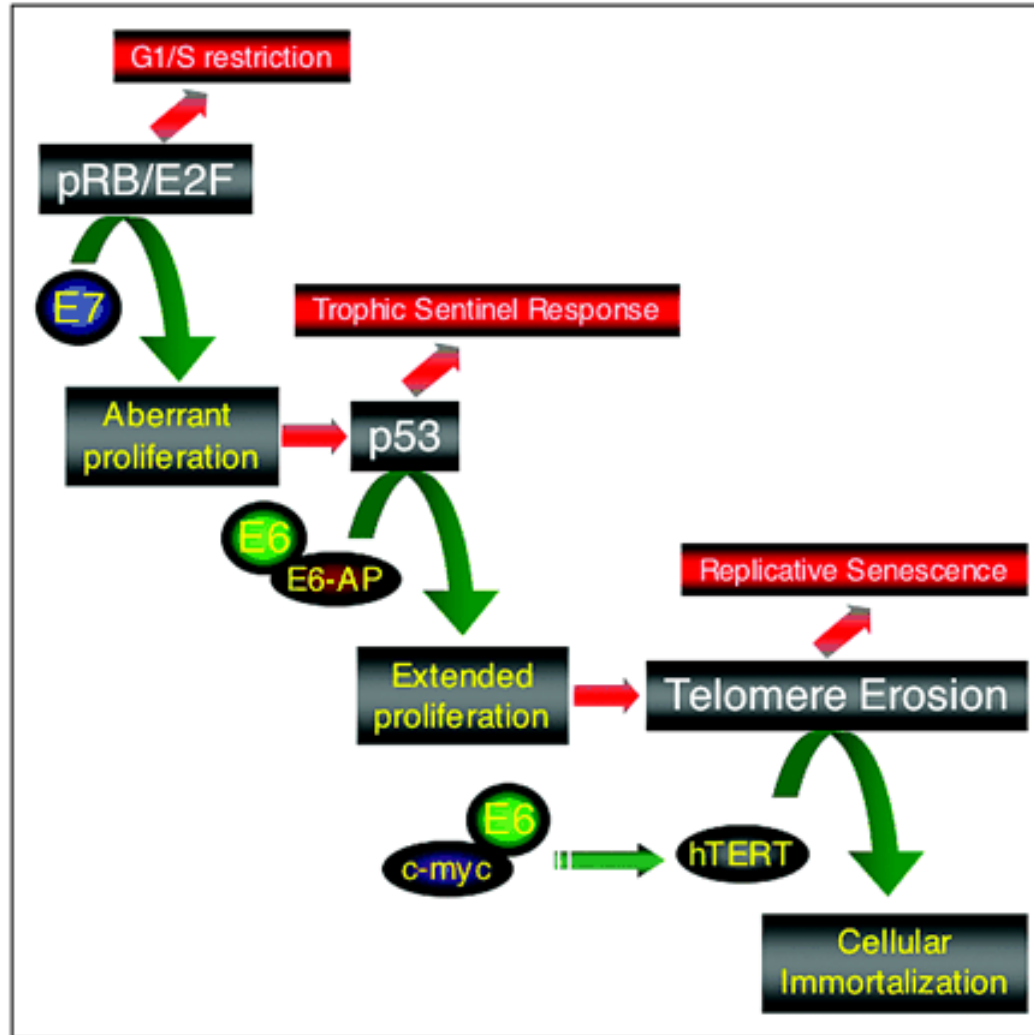


Structure of the single copy of HPV-16 DNA integrated into the SiHa cell line derived from a cervical carcinoma. The jagged line represents human chromosomal sequences; the nucleotide numbers pertain to the integrated HPV-16 genome. The open boxes indicate the early and late open reading frames (ORFs). Integration has occurred in the E2 ORF, and a portion of the E2 ORF has been deleted. (From Fields Virology, 4th ed, Knipe & Howley, eds, Lippincott Williams & Wilkins, 2001 Fig. 66-9.)



*Munger et al.*

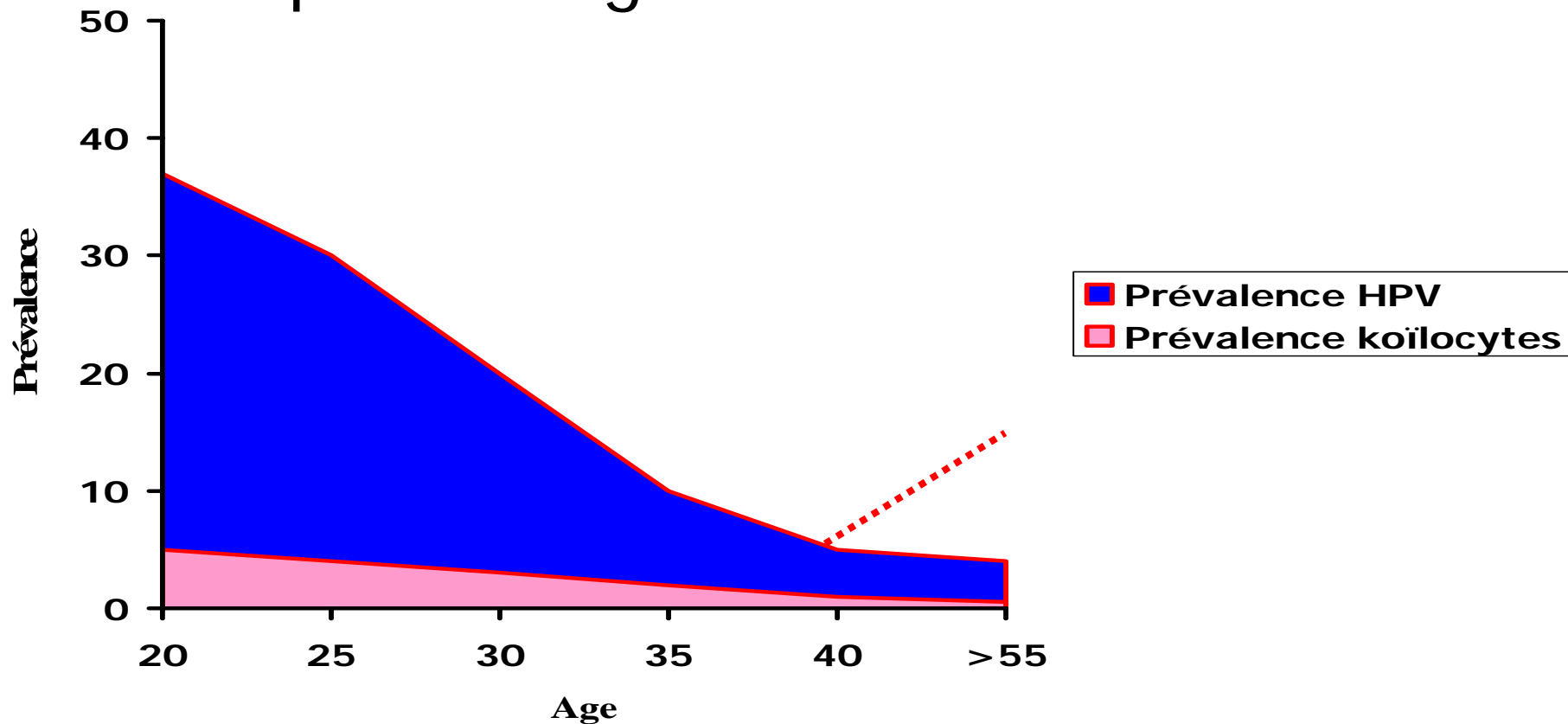
*J. Virol. 2004, 78: 11451-60*



Schematic outline of critical steps of high-risk HPV-induced carcinogenesis. Inactivation of the pRB and p53 tumor suppressor pathways and expression of the catalytic telomerase subunit hTERT constitute a subset of the steps that have been shown to be necessary for the generation of fully transformed human epithelial cells in vitro.

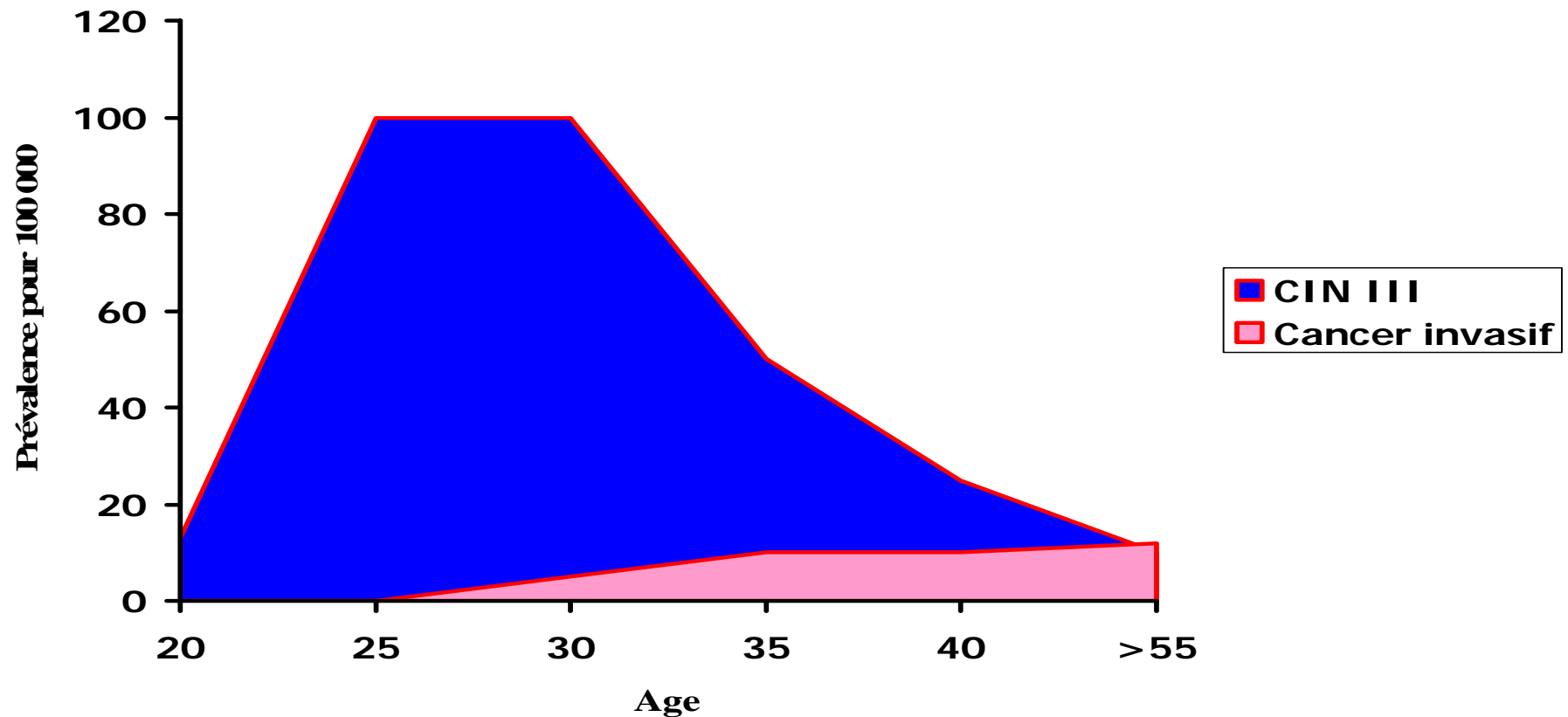
# HPV et cancer du col

## ■ Epidémiologie



# HPV et cancer du col

## ■ Epidémiologie





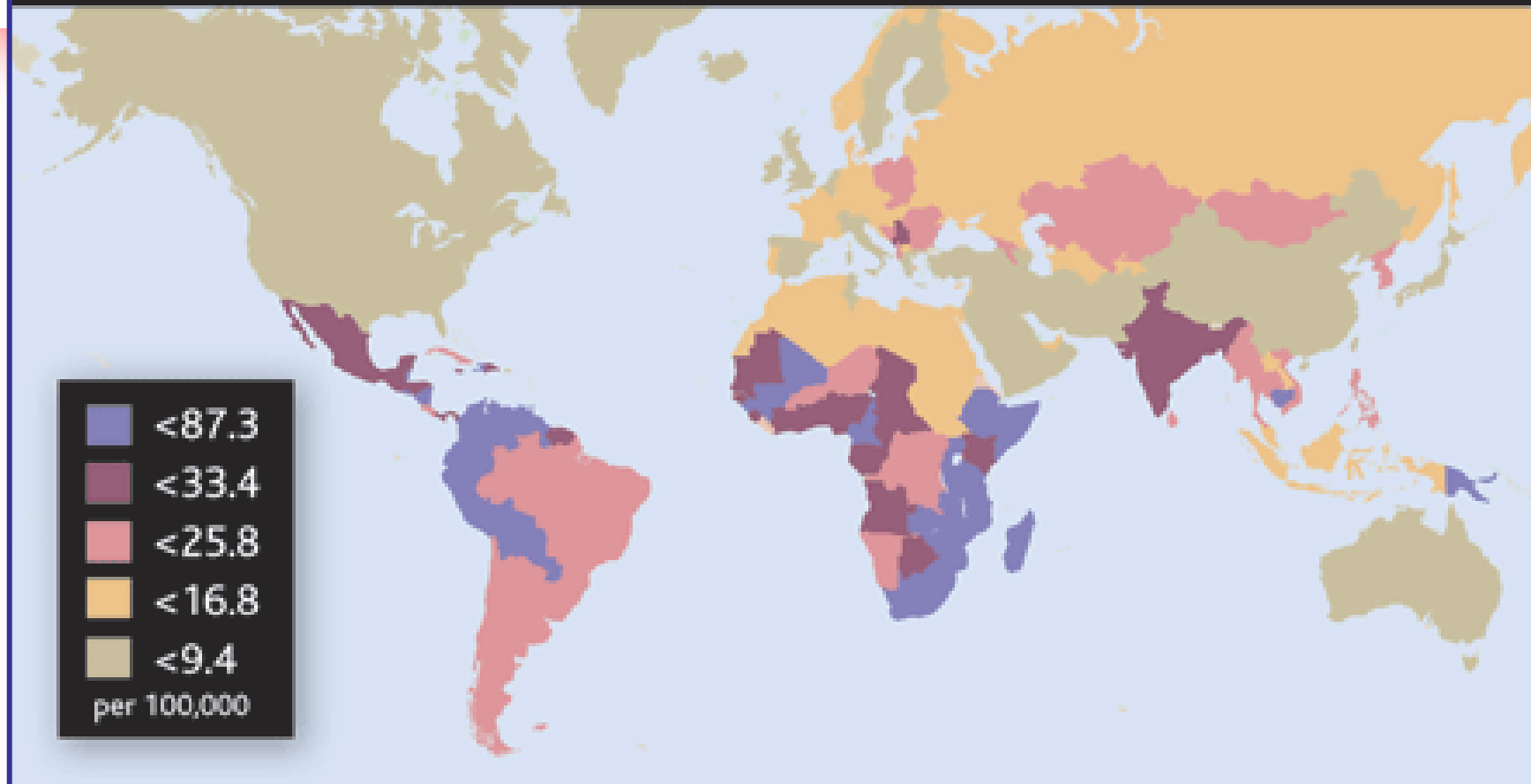
# HPV et cancer du col

- Cancer du col: 2ème cancer le plus fréquent chez la femme au niveau mondial (250 000 décès/an)
- Le plus fréquent dans les PED (80% des cas)
- USA: incidence/an

| Frottis    | LSIL      | HSIL    | Cancer | Décès |
|------------|-----------|---------|--------|-------|
| 50 000 000 | 1 200 000 | 300 000 | 14 000 | 5 000 |

- France: 3500 cas, 1000 décès/an (5<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer chez la femme en 2000)

## Cervical Cancer Rates Worldwide



*Science 2005, 308 618-621*



# HPV et cancer du col

---

- Dépistage (Recommandations HAS)

- ➔ Frottis

- Un frottis tous les 3 ans après 2 frottis normaux à 1 an d'intervalle
    - Entre 25 et 65 ans (possibilité de réalisation à partir de 20 ans).



# HPV et cancer du col

---

- Conduite à tenir devant un frottis anormal\*
  - LSIL
    - Colposcopie d'emblée + biopsie dirigée
  - ou
    - Frottis de contrôle à 6 mois
      - Anomalie persistante: colposcopie + biopsie
      - Frottis normal
        - Surveillance normale si 2 frottis normaux à 1 an d'intervalle
- \* *Cf recommandations HAS*



# HPV et cancer du col

---

- Conduite à tenir devant un frottis anormal
  - HSIL
    - Colposcopie + biopsie dirigée  
N.B. conisation à visée diagnostique si colposcopie non satisfaisante



# HPV et cancer du col

---

- Conduite à tenir devant un frottis anormal
  - ASC-US
    - Test HPV
      - Positif (HR-HPV) → Colposcopie et biopsie
      - Négatif → Suivi normal

NB: ASC-H: colposcopie et biopsie d'emblée



# HPV et cancer du col

---

## ■ Traitement

- Pas de traitement antiviral, traitement des lésions
  - Verrues condylomes
    - Azote liquide, laser, Podophylotoxine, Imiquimod
  - CIN 1
    - Rien (régression fréquente) ou cryothérapie ou vaporisation laser
  - CIN 2/3
    - Conisation (électrorésection à l'anse diathermique ou bistouri froid)
    - Vaporisation laser ou cryothérapie si désir de grossesse et lésion de petite taille, uniquement exocervicale, totalement visible à la colposcopie (HAS)
    - Surveillance: colposcopie, cytologie annuelle
  - Cancers
    - Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie



# HPV et cancer du col chez la femme VIH+

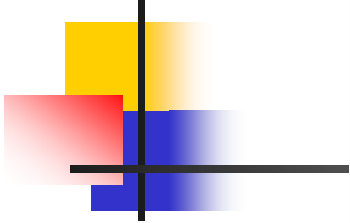
---

- Prévalence ↗ infection HPV
- Fréquence ↗ infections HPV multiples
- Risque ↗ néoplasies intraépithéliales et ICC
- Effet nul ou limité, selon les études, de HAART sur la régression des lésions HPV

*Curr Opin Oncol 2003, 15:382-88*

# Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis

Gary M. Clifford<sup>a</sup>, Maria Alice G. Gonçalves<sup>a,b</sup> and Silvia Franceschi<sup>a</sup>  
for the HPV and HIV Study Group\*



Fréquence ↗ des  
HPV HR autres  
que HPV-16 dans  
les lésions de haut  
grade chez les  
femmes HIV+

**Background:** HIV-positive women have a high prevalence of human papillomavirus (HPV) infection and are infected with a broader range of HPV types than HIV-negative women. It is not known to what extent these different types are associated with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and cancer.

**Methods:** Meta-analysis of HPV type-specific prevalence among HIV-positive women, stratified by geographical region and by cervical cytology: normal, atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions (ASCUS/LSIL) or HSIL.

**Results:** In 20 studies, 5578 HIV-positive women were identified, largely from North America but also Africa, Asia, Europe and South/Central America. For 3230 with no cytological abnormalities, prevalence was 36.3% for any HPV and 11.9% for multiple HPV types. The six most common high-risk HPV types were 16 (4.5%), 58 (3.6%), 18 (3.1%), 52 (2.8%), 31 (2.0%) and 33 (2.0%). HPV16 was also the most common type in 2053 HIV-positive women with ASCUS/LSIL and 295 with HSIL. Those with HSIL were significantly less likely to be infected with HPV16 (odds ratio, 0.6; 95% confidence interval, 0.4–0.7) than the general female population with HSIL. In contrast, HIV-positive women with HSIL were significantly more likely to be infected with HPV types 11, 18, 33, 51, 52, 53, 58 and 61, and with multiple HPV types.

**Conclusions:** The proportion of HIV-positive women with HPV16 rose with increasing severity of cervical lesions. Nevertheless, HPV16 remained underrepresented in HIV-positive women with HSIL, who showed a higher proportion of other HPV types and multiple types compared with the general female population with HSIL.

© 2006 Lippincott Williams & Wilkins

*AIDS* 2006, 20:2337–2344

**Keywords:** human papillomavirus, cervical cancer, HIV, epidemiology



# HPV et cancer du col chez la femme VIH+

---

## ■ Recommandations

- Frottis annuel de dépistage chez la femme HIV+
  - Colposcopie/Biopsie si anomalie cytologique
  - Test HPV si ASCUS
  - Traitement
    - CIN 2/CIN 3: électrorésection/conisation
      - Récidive fréquente (>50%) → Surveillance
      - Récidive: nouvelle conisation ou hystérectomie
    - ICC: idem HIV-

*Rapport « Yeni » 2006*



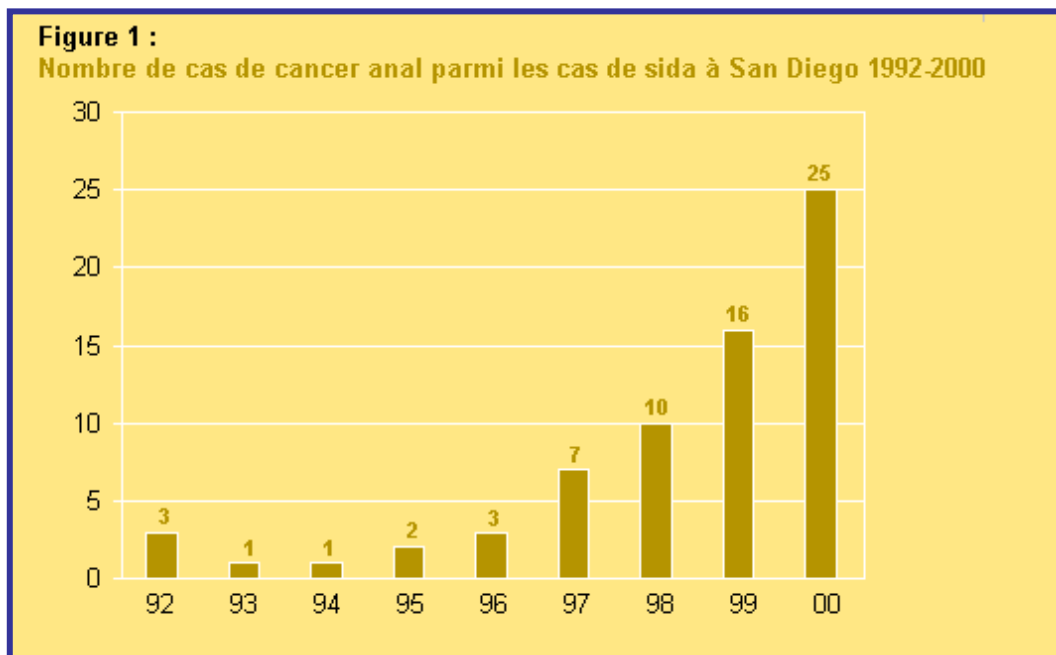
# HPV et cancer anal

---

- Cancer rare dans la population générale
  - 1% des cancers du tube digestif
  - Touche préférentiellement la femme (F/H=3) > 60 ans
  - Incidence  $\approx$  1 cas/100 000/an
- Fréquence  $\nearrow$  VIH+ (X 100)
  - Homosexuels + + +
  - HPV-16 > 85%

# HPV et cancer anal

- Incidence ↗ ces dernières années





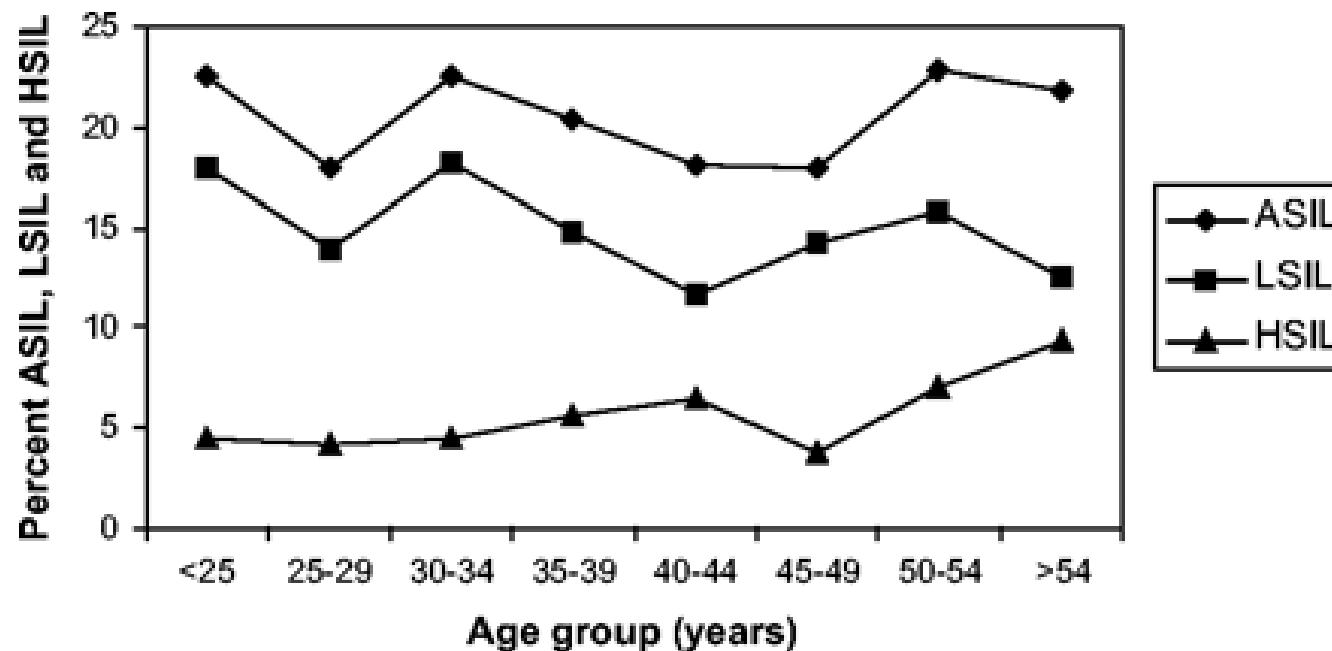
# HPV et cancer anal

---

- ↗ depuis HAART
  - ↗ Survie
  - Restauration immunitaire ne paraît pas induire une régression des lésions

# HPV et cancer anal

*Prévalence des lésions anales intraépithéliales chez 1262 MSM VIH négatifs*



*Cjhing Hong et al. J. Natl. Cancer Instit. 2005, 97: 894-905*

## Proportion of Anal Histologic or Cytologic Abnormalities, Stratified by HIV Risk Group

*Table 2. Proportion of Anal Histologic or Cytologic Abnormalities, Stratified by HIV Risk Group\**

| Anal Lesion Status | Men Who Have Sex with Men (n = 67), n (%) | Injection Drug Users (n = 50), n (%) | P Value† |
|--------------------|---|--------------------------------------|----------|
| Normal             | 19 (28)                                   | 32 (64)                              | <0.001   |
| Abnormal           |   |                                      |          |
| ASCUS              | 3 (5)                                     | 1 (2)                                | 0.14     |
| LSIL               | 33 (49)                                   | 8 (16)                               |          |
| HSIL               | 12 (18)                                   | 9 (18)                               |          |
| Total              | 67 (100)                                  | 50 (100)                             |          |

\* When both cytologic and histologic results were available for analysis, a patient's diagnosis was categorized in terms of the most severe result. ASCUS = atypical squamous cells of undetermined significance; HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesions; LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesions.

† Fisher exact test.

Piketty, C. et. al. Ann Intern Med 2003;138:453-459

Lésions  
anales  
HPV chez  
les sujets  
HIV+  
non MSM

## Proportion of Patients with Anal HPV Infection, Stratified by HIV Risk Group

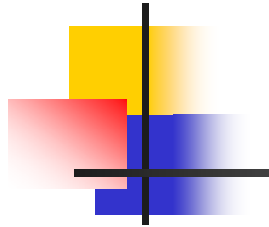
*Table 3. Proportion of Patients with Anal HPV Infection, Stratified by HIV Risk Group\**

| Variable                                | Men Who Have Sex with Men<br>(n = 67),<br>n/n (%) | Injection Drug Users<br>(n = 50),<br>n/n (%) | P Value† |
|---|---|--|----------|
| HPV positive                            | 57 (85)   | 23 (46)                                      | <0.001   |
| >1 HPV type                             | 35/57 (61)  | 6/23 (26)                                    | 0.006    |
| ≥3 Different HPV types                  | 25/57 (44)  | 2/23 (8)                                     | 0.003    |
| ≥1 High-risk HPV type                   | 37/57 (65)  | 10/23 (44)                                   | 0.08     |
| ≥2 High-risk HPV types                  | 24/37 (65)  | 1/10 (10)                                    | 0.003    |
| PCR intensity of high-risk HPV types ≥2 | 33/37 (89)  | 9/10 (90)                                    | >0.2     |
| Low-risk HPV types only                 | 20/57 (35)  | 10/23 (44)                                   | 0.08     |
| Unidentified HPV types                  | 6/57 (10)   | 6/23 (26)                                    | >0.2     |

\* High-risk HPV types included types 16, 18, 31, 45, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 70, and 73; low-risk types included types 6, 11, 26, 40, 53, 54, 55, 61, 66, Pap 155, Pap 291, and AE2. HPV = human papillomavirus; PCR = polymerase chain reaction.

† Fisher exact test.

Piketty, C. et. al. *Ann Intern Med* 2003;138:453-459



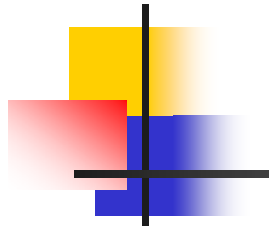
Incidence HSIL  
anus ↗ HIV+

**Table 1.** Incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions (HSIL) diagnosed by cytology or histology in HIV-positive and HIV-negative subjects during a four-year follow-up period, stratified by baseline diagnosis.

| Baseline anal disease status | No. at baseline | Incident HSIL during 4-year follow-up period [n (%)] |              |                                 |
|------------------------------|-----------------|--|--------------|---------------------------------|
|                              |                 | By cytology  | By histology | By either cytology or histology |
| <b>HIV-positive men</b>      |                 |  |              |                                 |
| Benign                       | 115             | 20 (17)  | 28 (24)      | 34 (32)                         |
| Indeterminate*               | 27              | 4 (15)   | 8 (30)       | 10 (37)                         |
| ASCUS                        | 45              | 8 (18)   | 15 (33)      | 15 (33)                         |
| LSIL                         | 90              | 27 (30)  | 43 (48)      | 47 (52)                         |
| Total                        | 277             | 59 (21)  | 94 (34)      | <u>106 (38)</u>                 |
| <b>HIV-negative men</b>      |                 |  |              |                                 |
| Benign                       | 173             | 9 (5)  | 16 (9)       | 20 (12)                         |
| Indeterminate*               | 14              | 0 (0)  | 3 (21)       | 3 (21)                          |
| ASCUS                        | 17              | 2 (12)   | 4 (24)       | 4 (24)                          |
| LSIL                         | 17              | 6 (35)   | 6 (35)       | 7 (41)                          |
| Total                        | 221             | 17 (8)   | 29 (13)      | <u>34 (15)</u>                  |

\*Subjects were classified as indeterminate when a lesion was visible at anoscopy but was not biopsied and cytology was normal. ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesions.

*Palefsky et al. AIDS 1998, 12:495-503*



**Table 2.** Relative risk (RR) and 95% confidence intervals (CI) associated with developing anal high-grade squamous intra-epithelial lesions by HIV status and CD4 counts during 4 years of follow-up. Based on HIV status at the time of diagnosis of incident HSIL.

| Risk factor                            | No. with HSIL | Person-years observation | RR  | 95% CI   |
|--|---------------|--------------------------|-----|----------|
| HIV-negative                           | 33            | 671                      | 1.0 | –        |
| HIV-positive                           | 107           | 593                      | 3.7 | 2.6–5.7  |
| HIV-positive                           |               |                          |     |          |
| CD4 > 500 cells × 10 <sup>6</sup> /l   | 18            | 179                      | 2.1 | 1.1–3.5  |
| CD4 200–500 cells × 10 <sup>6</sup> /l | 40            | 248                      | 3.3 | 2.1–5.3  |
| CD4 < 200 cells × 10 <sup>6</sup> /l   | 44            | 154                      | 5.8 | 3.7–9.3  |
| <i>P</i> for trend                     |               |                          |     | < 0.0005 |

HIV+ : Risque HSIL inversement proportionnel au taux de CD4

*Palefsky et al. AIDS 1998, 12:495-503*



# HPV et cancer anal

---

- Traitement

- HSIL

- Selon les cas: cryothérapie, électrocoagulation, laser, chirurgie, podophylline, imiquimod

- Cancer invasif

- Chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie



# HPV et cancer anal

---

- Recommandations
  - Dépistage recommandé chez les sujets à risques
    - Rapports anaux réceptifs
    - Femmes avec CIN ou ICC
    - ATCD condylomes anogénitaux
  - Surveillance cytologique annuelle
  - Anuscopie avec biopsie si anomalie

*Rapport Yeni 2006*



# HPV et atteintes ORL

---

- Papillomatose laryngée
  - HPV-6, HPV-11
  - Bénigne mais récidivante, traitement décevant
  - Risque obstructif
  - Dissémination respiratoire (trachée, bronches, poumons) rare
  - Enfants (2-4 ans): contamination à l'accouchement
  - Adultes



# HPV et atteintes ORL

---

- Cancers ORL (*head and neck cancer*)
  - 6ème cancer le plus fréquent au monde
  - Rôle tabac et alcool
  - 25% associés à HPV
    - Amygdale + + + (50%) 85% HPV-16
    - Cavité orale
    - Larynx



# HPV et autres cancers

---

- Présence HPV HR dans des cancers de
  - Vagin
  - Vulve
  - Pénis
  - Peau (non-mélanome, HPV-5, 8 – UV – Immunodép.)
  - Conjonctive



Outils Virologiques

---

de Diagnostic



# Tests de dépistage

---

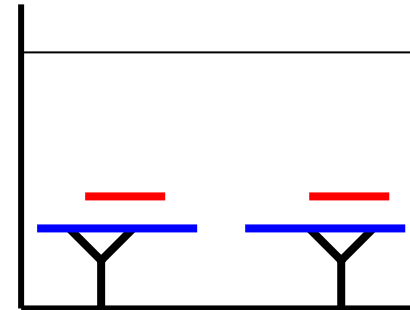
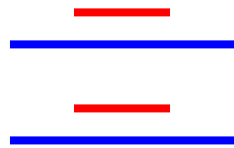
- Test Hybrid capture II (Digène)
  - Sondes détectant HR-HPV
  - Semi-quantitatif
  - Réalisable sur reliquat de frottis en milieu liquide
  - Le plus utilisé en pratique courante

# Test hybrid capture II

ADN HPV

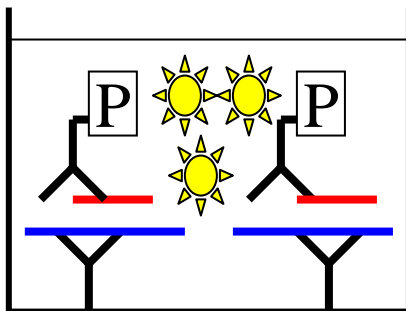
Dénaturation

Sonde ARN  
HPV-HR

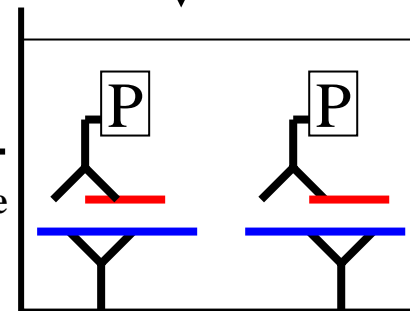


Capture par anticorps anti-hybride

Anticorps anti-hybride conjugué  
à la phosphatase alcaline



Substrat luminescent de  
la phosphatase alcaline





# Tests de dépistage

---

- Test Hybrid capture II (Digène)
  - Seuil de détection  $\approx 5000$  copies/mL
  - Sensibilité clinique  $\approx 95\%$
  - Valeur prédictive négative (VPN)  $> 99\%$
  - Mais faibles spécificité (87%) et VPP (12%)



# Tests de dépistage

---

- PCR

- Test commercialisé

- Amplicor (Roche)
- HR-HPV

- Tests « maison »

- Primers consensus L1: MY09/MY11, PGMY09/PGMY11, GP5+/GP6+, SPF<sub>10</sub>
- ± tous les types HPV génitaux
- ➔ Typage indispensable



# Tests de dépistage

---

- PCR
  - Sensibilité analytique > Hybrid capture II
  - Environ 200 copies/mL pour le test Amplicor

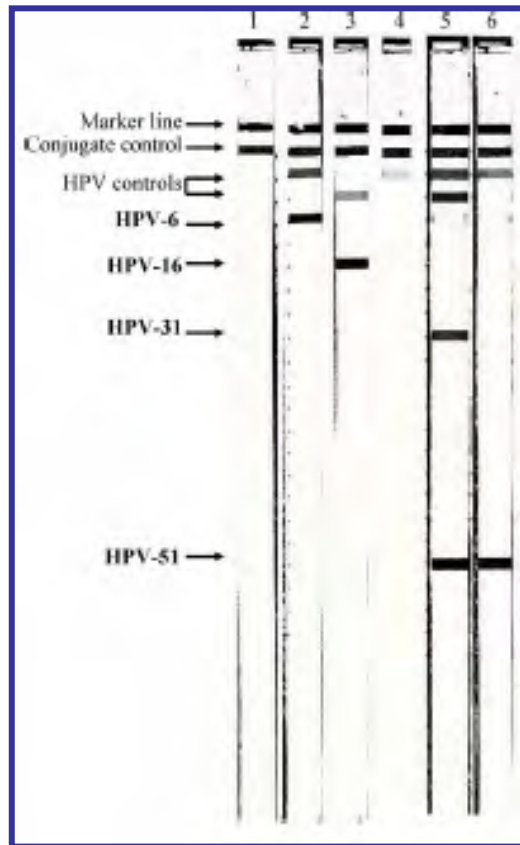


# Typage HPV

---

- Sur produit de PCR
  - Sondes spécifiques de type
    - Southern-blot, dot-blot
    - Sondes immobilisées
      - bandelettes
        - LiPA (Line Probe Assay)
        - Reverse line blotting (Line blot assay)
      - Puces ADN
  - Amorces spécifiques de type
    - PCR conventionnelle
    - PCR temps réel: qualitative ou quantitative
  - Séquençage

# Typage HPV



LiPA HPV



Puce à ADN  
Clinical Arrays<sup>R</sup> HPV



# Dépistage HPV-HR (test HPV)

## Indications

- Frottis de type ASC-US
  - Seule indication à la nomenclature
  - Test remboursé

4127

### Détection du génome viral (ADN)

B 180

Par hybridation moléculaire, avec ou sans amplification génique sur cellules de frottis cervico-utérin.

Une seule cotation par patient.

L'indication du test est limitée à la situation suivante :

- frottis avec atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US)

Le compte rendu devra préciser, outre le nom de la trousse utilisée, le mode de prélèvement, la description des génotypes recherchés, la valeur seuil de la technique, la localisation du prélèvement, le résultat cytologique, le traitement chirurgical éventuel, le résultat positif ou négatif du prélèvement testé (présence ou absence d'ADN d'HPV) et si possible les résultats des précédentes analyses.



# Dépistage HPV-HR (test HPV)

## Indications

---

- **Hors nomenclature**

- **LSIL**

- Absence d'HPV HR dans 20% des cas

- **Suivi de conisation**

- HPV éradiqué?

- **Dépistage primaire (associé au frottis)**

- > 30-35 ans (infection persistante)
    - HPV+ à 1 an intervalle, cytologie N

- Colposcopie

- Surveillance cytologique régulière si colposcopie N



# Charge virale

---

- Une charge virale élevée pour un HPV-HR paraît corrélée à un risque ↗ d'évolution vers HSIL et ICC
- Pourrait constituer un marqueur prédictif
- Méthodes
  - Hybrid capture II: semi-quantitatif
  - PCR en temps réel spécifique de type: HPV-16, HPV-18...



# Intégration génomique

---

- ADN HPV intégré dans le génome cellulaire dans les lésions cancéreuses
- Possibilité d'ADN intégré dans les lésions précancéreuses ou en l'absence de lésions
- Marqueur prédictif?
- Mise en évidence basée sur l'interruption du gène E2: rapport E2/E6 quantifiés par PCR en temps réel

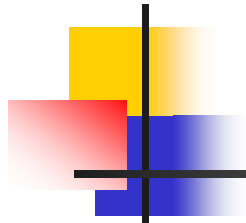


# HPV et cancer du col


## Prévention

---

- Préservatifs: réduction du risque
- Vaccins
  - L1 Viral like particles
  - 16+18 (Cervarix™, GSK)
  - 16+18+6+11 (Gardasil™, Merck)
  - Efficacité 100% (vs placebo) pour prévenir infection persistante et lésions
  - Indications: préadolescentes et adolescentes avant premiers rapports (+garçons?)
  - Obstacle majeur: coût



## HPV Vaccine Efficacy Trials

| Manufacturer  | Vaccine  | Location                               | Participants                     | Projected End |
|---|--|--|----------------------------------|---------------|
| <b>Merck</b><br> | VLPs of L1 protein from HPV 6/11/16/18, made in yeast, aluminum adjuvant | U.S., S. America, Europe               | 17,800 women, 16 to 26 years old | 2007          |
|   |  | U.S., S. America, Europe, Asia         | 3800 women, 24 to 45 years old   | 2008          |
|   |  | U.S., S. America, Europe, Asia, Africa | 3700 men, 16 to 24 years old     | 2008          |
| <b>GSK</b>  | VLPs of L1 protein from HPV 16/18, made in baculovirus, AS04 adjuvant    | U.S., S. America, Europe, Asia Pacific | 18,000 women, 15 to 25 years old | 2010          |
|   |  | Costa Rica (run by NCI)                | 12,000 women, 18 to 25 years old | 2010          |



# HPV et cancer du col

---

- Vaccins curatifs (ciblant E6/E7) en cours d'étude

# A consulter

---

- Revue du Praticien, 56 (n°17), 15/11/06

