

Actualités IST

HPV : actualités autour du dépistage et de la vaccination

Pr C Charpentier



Service de Virologie
AP-HP.Nord
Hôpital Bichat-Claude Bernard
Université Paris Cité
INSERM UMR 1137 IAME



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : CHARPENTIER CHARLOTTE

Titre : HPV : actualités autour du dépistage et de la vaccination

 L'orateur ne souhaite pas répondre

 Consultant ou membre d'un conseil scientifique : ViiV, Gilead, MSD, Theratechnologies

OUI NON

 Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents : ViiV

OUI NON

 Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations : ViiV, Gilead, MSD

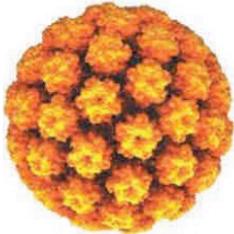
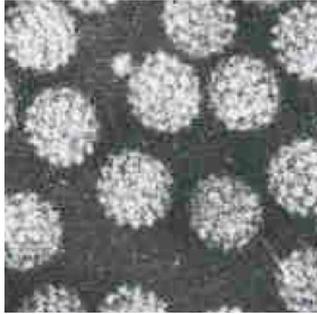
OUI NON

 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

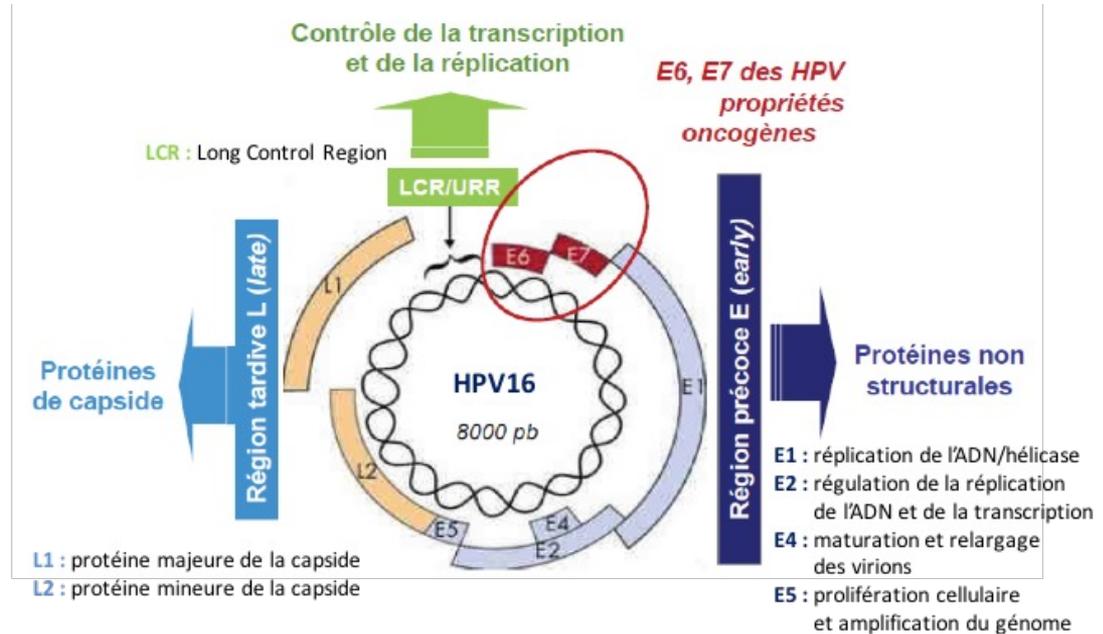
OUI NON

Généralités sur le papillomavirus humain

PAPILLOMAVIRUS HUMAIN : STRUCTURE ET GENOME



- Famille des *Papillomaviridae*
- Virus non enveloppé
- Capside icosaédrique, 55 nm de diamètre



- ADN double brin circulaire d'environ 8 000 pb
- Plus de 150 types décrits à ce jour
- Tropisme épithélial cutanéomuqueux
- Type : différence nucléotidique dans la région de la capside (L1) > 10 %

CLASSIFICATION DES HPV

Alpha Papillomavirus

HPV à bas risque oncogène

Condylomes, papillomes



Groupe 3 : non classifiable comme carcinogène
HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, ...

HPV6 et HPV11 : 83 % des condylomes acuminés

HPV à haut risque oncogène → Cancers viro-induits

Cancer du col de l'utérus (100 %)
Cancer du canal anal (88 %)
Cancers génitaux (25-80 %)
Cancer de l'oropharynx (31 %)

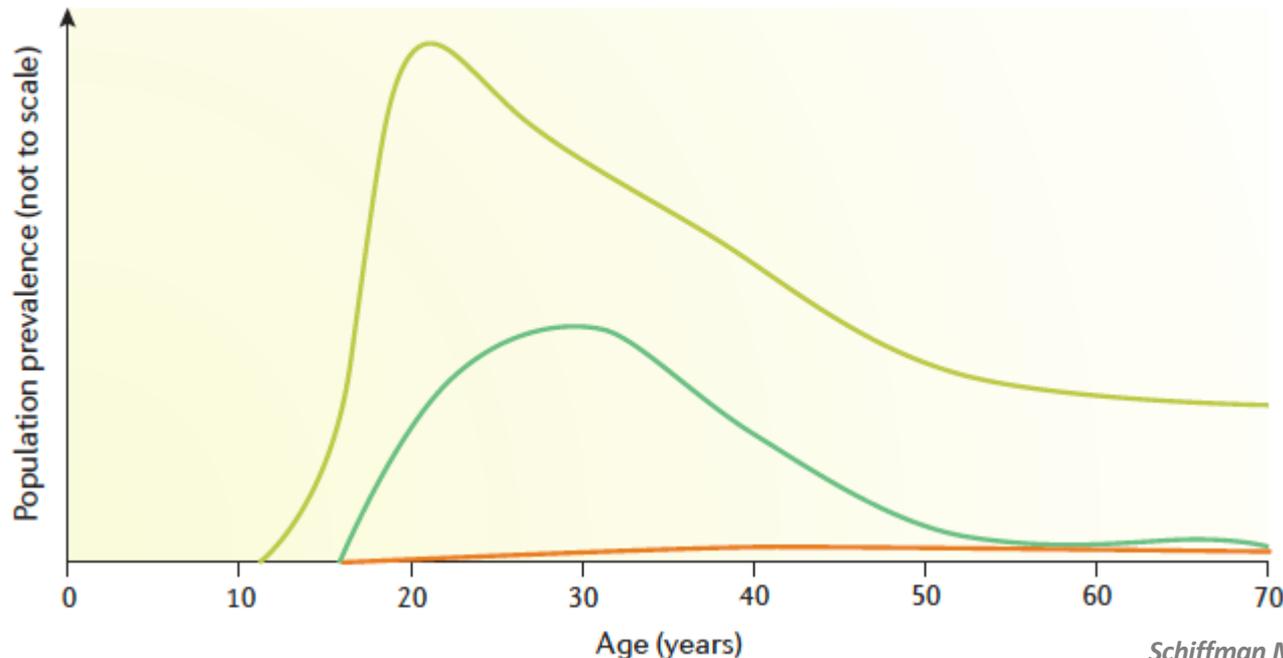
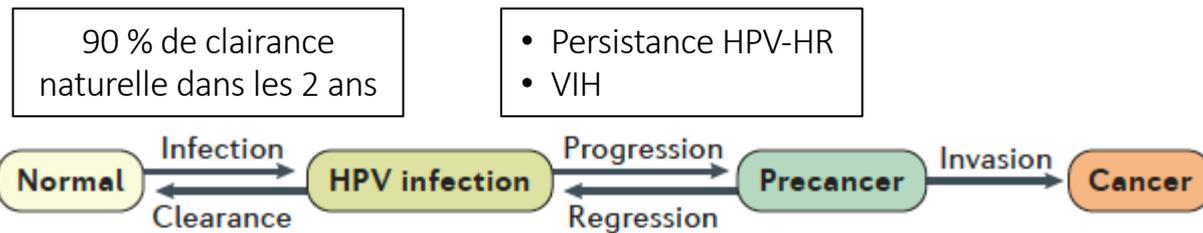
Groupe 1 : carcinogène
HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59

Groupe 2A : probablement carcinogène HPV 68

Groupe 2B : possiblement carcinogène
HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97

HPV16 et HPV18 : 70 % des cancers du col de l'utérus

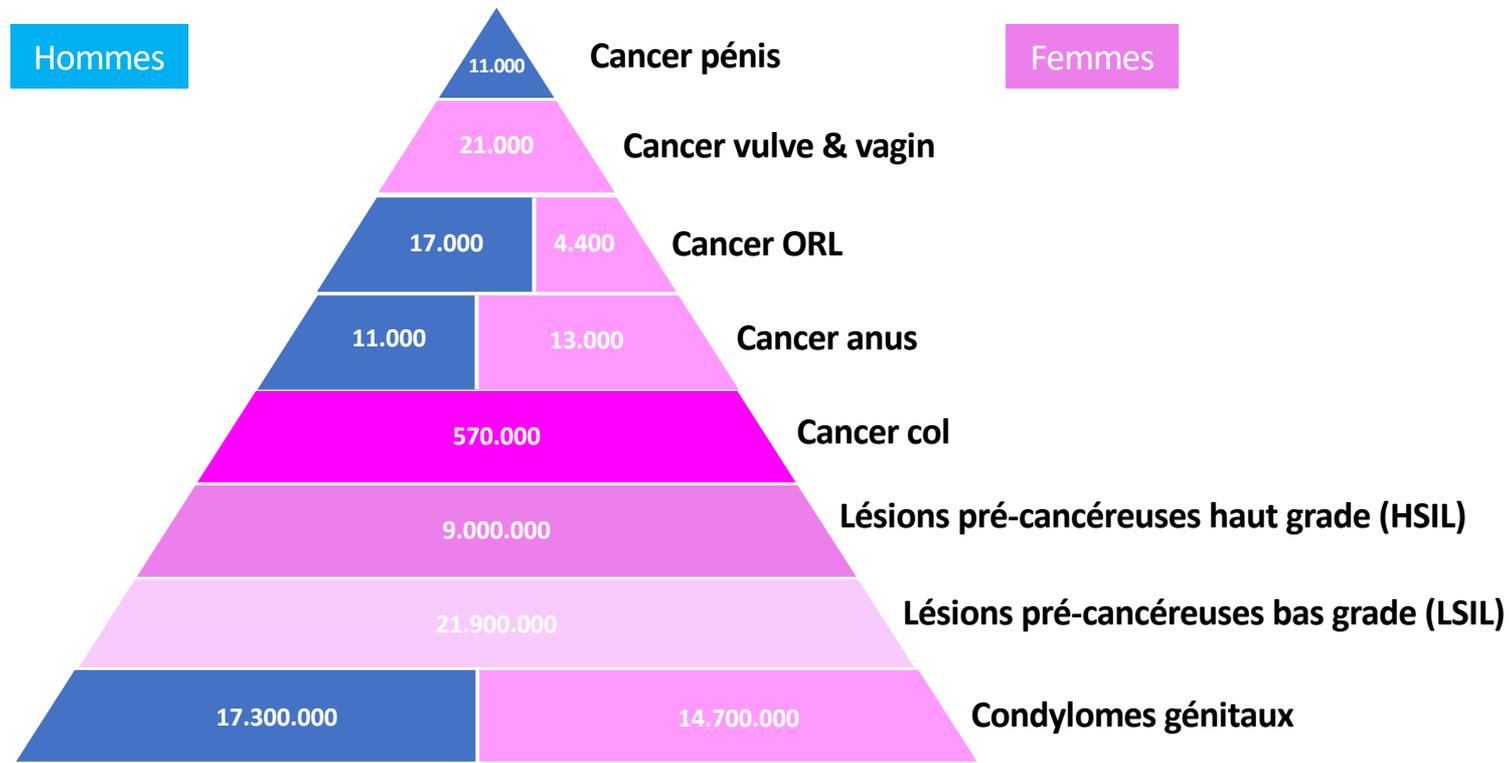
HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION HPV



EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS HPV DANS LE MONDE

HPV responsable de 5-10 % des cancers

Nombre de nouveaux cas/an monde



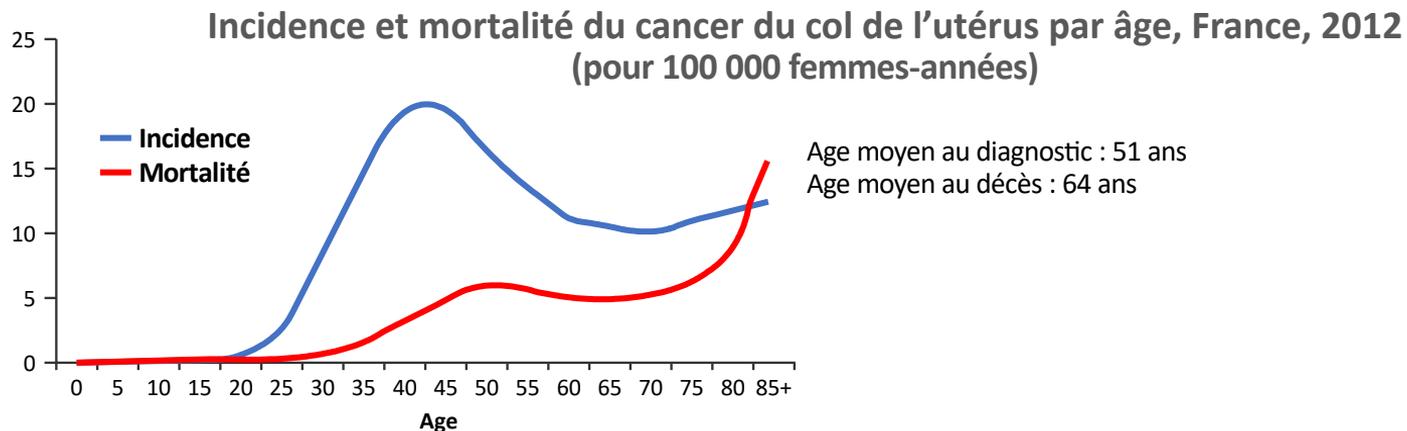
EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN FRANCE

Incidence

- 3 120 nouveaux cas par an (estimations 2013)
- 11^{ème} cause de cancer chez la femme

Mortalité

- 1 100 décès par cancer du col de l'utérus par an (estimations 2012)
- 12^{ème} cause de décès par cancer chez la femme
- 51 % des décès chez les femmes de 25-64 ans



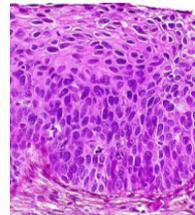
Dépistage du cancer du col de l'utérus

STRATEGIE DE DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN FRANCE → 2020

- Fondée sur les recommandations Françaises de la Haute Autorité de la Santé (HAS) de 2010



- Un dépistage cytologique à partir d'un frottis cervico-utérin tous les 3 ans de 25 à 65 ans, après 2 tests normaux à 1 an d'intervalle**



- Taux de couverture de dépistage par frottis cervico-utérin : **61 %** (2010 - 2014)
- Recommandations INCa 2016 : « Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie anormale », algorithmes de prise en charge et suivi**

Indications d'un test HPV :

- ASC-US
- Diagnostic de lésions de bas grade (LSIL) après une colposcopie normale



DETECTION HPV : TESTS MOLECULAIRES

- Détection de l'ensemble des HPV de haut risque oncogène (HPV-HR)
 - HPV 16 (toujours individualisé)
 - HPV 18 (individualisé dans la majorité des troussees commerciales)
 - Autres HPV-HR en « pool » (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)

- PCR en temps réel ADN HPV

Xpert® HPV (Cepheid)



- 16
- 18/45
- 31, 33, 35, 52, 58; 51, 59; 39, 56, 66, 68



Anyplex® II HPV14 Detection (Seegene)

- 16, - 18, - 31, - 33, - 35, 39 - 45, - 51, - 52, - 56, - 58, - 59, - 66, - 68

Cobas® HPV (Roche)



- 16
- 18
- 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68

- PCR en temps réel ARNm HPV E6 et E7 (n = 14)



Test Aptima HPV



Automatisation du diagnostic moléculaire Aptima HPV

Aptima® HPV (Hologic)

ANALYSES CYTOLOGIQUES ET TESTS HPV-HR (1)

Variable	Test HPV vs Examen Cytologique
Détection des lésions pré-cancéreuses	Sensibilité test HPV > examen cytologique (moindre spécificité clinique)
Réduction de l'incidence des lésions pré-cancéreuses de haut grade et des cancers du col	Efficacité test HPV > examen cytologique (non démontrée pour < 30 ans)
Durée de « protection » contre les lésions pré-cancéreuses de haut grade et le cancer invasif	Plus longue après un test HPV négatif qu'après un examen cytologique négatif → extension possible des intervalles entre 2 dépistages
Coût-efficacité du dépistage primaire	1 test HPV tous les 5 ans > 1 examen cytologique tous les 3 ans

ANALYSES CYTOLOGIQUES ET TESTS HPV-HR (2)

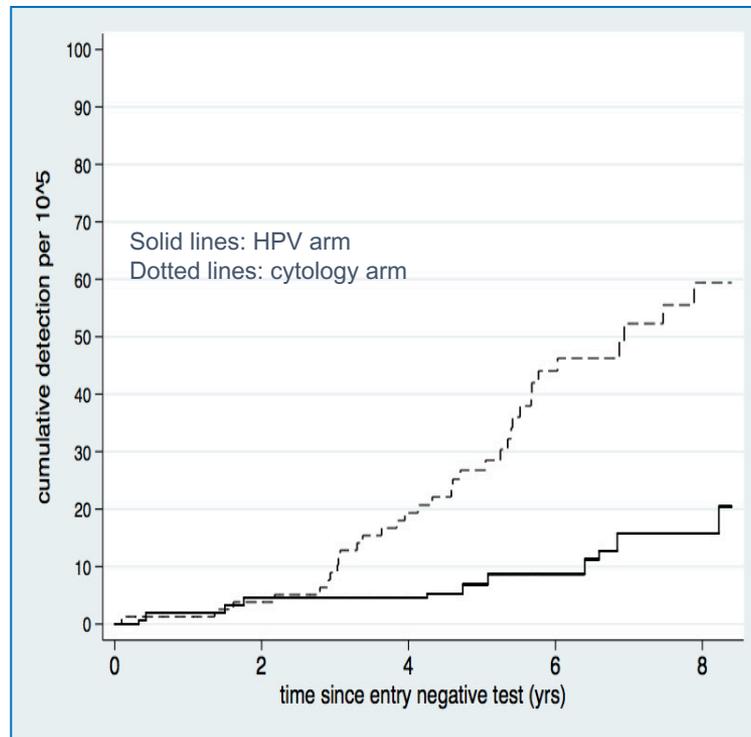
- 4 essais randomisés Européens, 176 464 femmes entre 20 et 64 ans
- Suivi médian de 6,5 ans
- Survenue de 107 cancers cervicaux invasifs

Incidence cumulée de cancer du col (/100 000 femmes)

	3,5 ans	5,5 ans
Cytologie	15,4 (IC 95 % = 7,9 - 27,0)	36,0 (23,2 - 53,5)
HPV	4,6 (1,1 - 12,1)	8,7 (3,3 - 18,6)

In conclusion, data from follow-up analysis of four large randomised cohorts show that HPV-based cervical screening provides 60–70% greater protection against invasive cancer compared with cytology-based screening. Prevention of cancer in young women is a priority; our findings support HPV-based screening with triage at prolonged intervals, starting at age 30 years.

Risque de cancer invasif du col après un test négatif (HPV- dans le bras HPV et cyto. normale dans le bras cyto.)



NOUVELLE STRATEGIE DE DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN FRANCE (1)

- Avis HAS : Juillet 2019

The logo for the Haute Autorité de Santé (HAS) features the letters 'HAS' in a blue, serif font. A red, wavy line is positioned below the 'A' and extends to the right, crossing under the 'S'.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SYNTHÈSE DE LA RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE

Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67

Juillet 2019

NOUVELLE STRATEGIE DE DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN FRANCE (2)

- **Inscription de l'acte à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale** : Mars 2020

Décision du 4 mars 2020 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie

NOR : SSAU2007870S

ELI : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decision/2020/3/4/SSAU2007870S/jo/texte>

[JORF n°0073 du 25 mars 2020](#)

Texte n° 11

- **Parution de l'arrêté au Journal Officiel** : Août 2020

Arrêté du 30 juillet 2020 modifiant l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage organisé des cancers et relatif à l'organisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus

NOR : SSAP2014049A

ELI : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2020/7/30/SSAP2014049A/jo/texte>

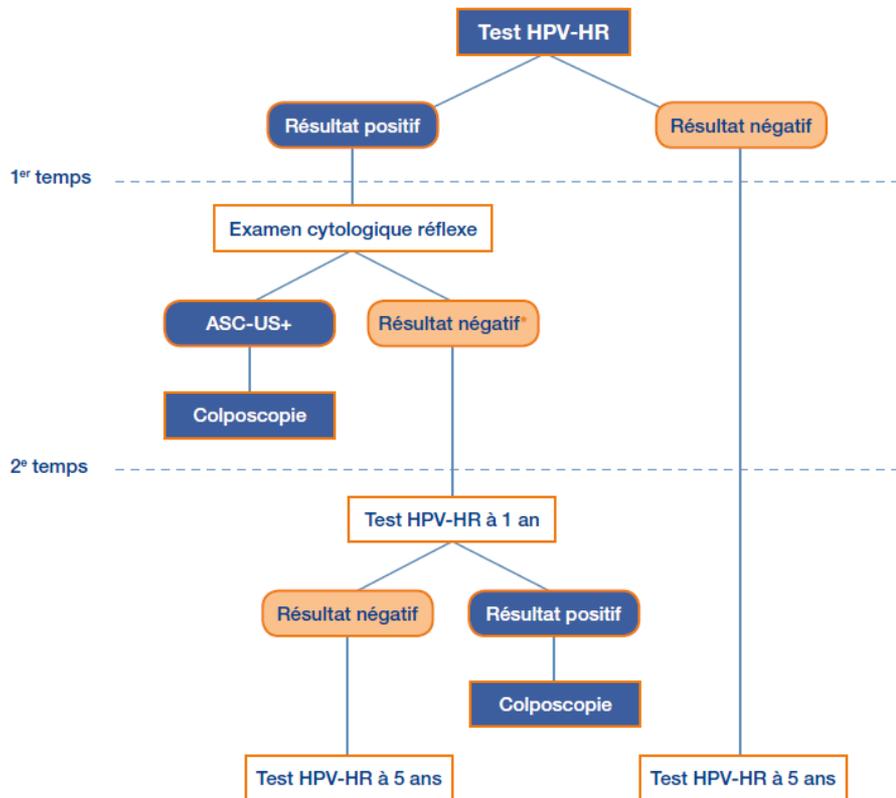
[JORF n°0200 du 15 août 2020](#)

Texte n° 48

« Art. 2.-I.-Les conditions de mise en œuvre du programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus sont fixées par le cahier des charges joint en annexe 5 du présent arrêté.

« II.-Dans le cadre du programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, les examens de dépistage relevant des dispositions de l'article R. 160-8 du code de la sécurité sociale sont constitués d'un examen cytopathologique de dépistage effectué chez les femmes asymptomatiques entre 25 et 30 ans et d'un test de recherche de papillomavirus humains à haut risque (test HPV-HR) chez les femmes asymptomatiques à partir de 30 ans et jusqu'à 65 ans, réalisés à partir d'un prélèvement du col de l'utérus. »

ALGORITHME DE DEPISTAGE DES FEMMES DE 30 A 65 ANS



* résultat négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne

Extension of cervical screening intervals with primary human papillomavirus testing: observational study of English screening pilot data

Matejka Rebolj,¹ Kate Cuschieri,² Christopher S Mathews,¹ Francesca Pesola,¹ Karin Denton,³ Henry Kitchener,⁴ on behalf of the HPV pilot steering group

OBJECTIVES

To provide updated evidence about the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or higher (CIN3+) and cervical cancer after a negative human papillomavirus (HPV) test in primary cervical screening, by age group and test assay.

DESIGN

Observational study.

SETTING

Real world data from the English HPV screening pilot's first and second rounds (2013-16, follow-up to end of 2019).

PARTICIPANTS

1 341 584 women.

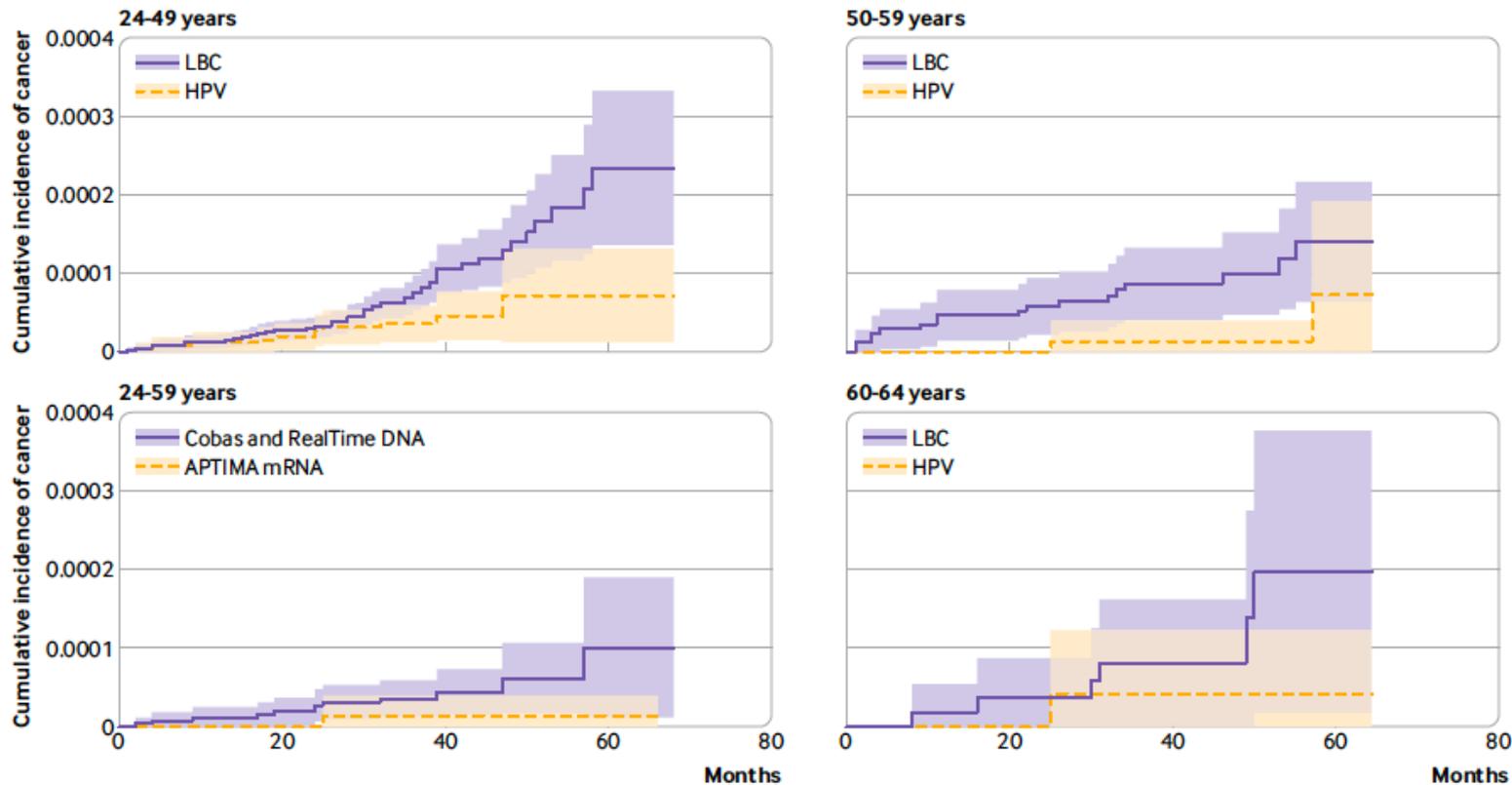


Fig 1 | Cumulative incidence of interval cervical cancer after a negative screening test result in the first round, by age group or by HPV test type. Interval cancers are those diagnosed between the first and second screening rounds. Shaded areas denote 95% confidence intervals. LBC=liquid-based cytology; HPV=human papillomavirus

- Données en vie réelle confirmant la sécurité de l'intervalle de 5 ans après un test HPV négatif dans le dépistage du CCU vs la cytologie

DEPISTAGE ORGANISE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

- **Objectif** : dépasser les 60 % de dépistage actuels en France

Le programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus est un nouveau programme de dépistage des cancers, mis en place par les autorités de santé publique en 2018. Ce programme a pour objectifs d'augmenter la couverture du dépistage pour atteindre 80 %, de réduire les inégalités d'accès à ce dépistage et de diminuer de 30 % l'incidence et la mortalité par cancer du col de l'utérus à 10 ans. Santé publique France a pour mission de réaliser l'évaluation épidémiologique des programmes de dépistage des cancers.

- **Auto-prélèvement vaginal (APV)** : alternative possible pour les femmes > 30 ans non dépistées ou insuffisamment dépistées : test HPV-HR à partir d'APV tout aussi sensible pour détecter les lésions pré-cancéreuses du col qu'à partir du prélèvement réalisé par le clinicien

Il comprend :

- l'envoi d'invitations et de relances en direction des femmes n'ayant pas réalisé de dépistage dans les intervalles de temps recommandés ;
- le suivi de l'ensemble des femmes dont le résultat du test de dépistage réalisé entre 25 et 65 ans est anormal ou positif, qu'elles aient participé spontanément ou qu'elles aient été invitées par courrier à participer au dépistage ;
- la rationalisation des pratiques de dépistage et l'amélioration des pratiques professionnelles (intervalles entre deux tests, suivi des femmes présentant un résultat anormal/positif, etc.) ;
- la mise en place d'actions spécifiques ou de stratégies complémentaires (accompagnement au dépistage, médiation sanitaire, auto-prélèvements, unités mobiles, etc.) en direction de populations vulnérables et/ou très éloignées du système de santé ;
- la diversification de l'offre de prélèvement s'appuyant sur les médecins généralistes, les gynécologues, les sages-femmes et d'autres professionnels de santé par des actions de formations et d'assurance qualité des prélèvements ainsi que des actions d'information en direction des professionnels et des femmes.

La mise en œuvre opérationnelle du programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus est confiée aux centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC).

RECOMMANDATIONS POUR LES POPULATIONS PARTICULIERES

- **Femmes enceintes** : pas de stratégie de dépistage particulière
- **Femmes vivant avec le VIH** : la HAS préconise l'actualisation des recommandations actuelles du groupe d'experts Morlat (dernière version Août 2017) afin de tenir compte de l'évolution de la place du test HPV en dépistage primaire du cancer du col (En cours)
- **Femmes vaccinées** : en l'état actuel des connaissances le dépistage reste recommandé selon les mêmes modalités

Vaccination contre l'HPV

COMPOSITION DES VACCINS CONTRE L'HPV

Nom commercial	Cervarix ®	Gardasil ®	Gardasil9 ®
Compagnie	GSK	Merck	Merck
Type de VLP L1	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Production	Cellules d'insectes / baculovirus recombinant	Levures / ADN recombinant	Levures / ADN recombinant
Adjuvant	ASO4 composé d'hydroxyde d'aluminium et de MPL	Sulfate d'hydroxy-phosphate d'Al amorphe	Sulfate d'hydroxy-phosphate d'Al amorphe
Indications	<p><u>En prévention des:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lésions précancéreuses (col de l'utérus, vulve, vagin, anus) - Cancer du col de l'utérus - Cancer anal 		
		Prévention des condylomes dus au HPV6/11	Prévention des condylomes dus au HPV6/11
Prévalence estimée des HPV	<u>HPV16/18</u>	<u>HPV16/18</u>	<u>HPV16/18/31/33/45/52/58</u>
- HSIL	~50-60%	~50-60%	~80%
- Cancers du col	~ 70%	~ 70%	~ 90%
- Cancer de l'anus	~ 70-80%	~ 70-80%	~ 80%

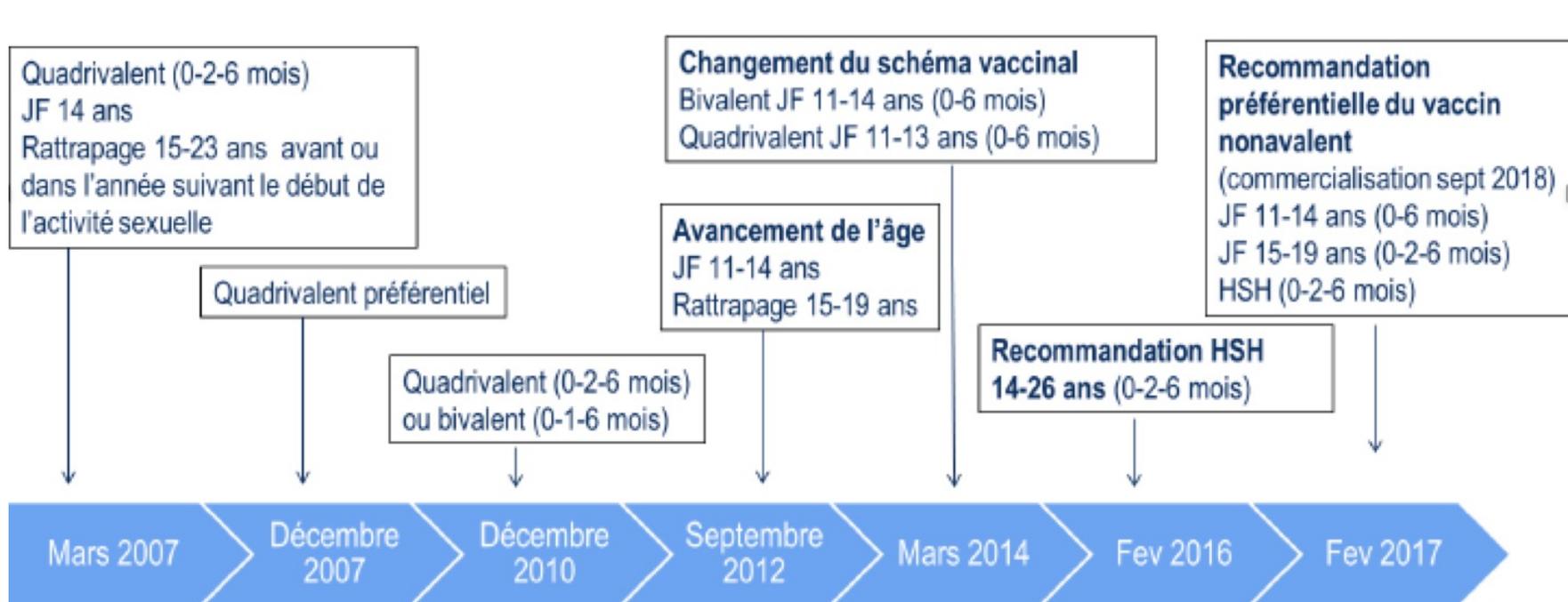
VACCINS CONTRE L'HPV ET PROTECTION

Contribution relative des HPV16/HPV18 et des HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 aux cancers HPV+ par site

Site1	Nombre de cancer attribuable à HPV/an	Fraction attribuable à HPV16 et HPV18	Fraction attribuable à HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58
Col de l'utérus	569 571	70 %	90 %
Canal anal	42 706	87 %	96 %
Vulve	11 011	73 %	87 %
Vagin	13 719	64 %	85 %
Pénis	17 332	70 %	85 %
Oropharynx	29 829	85 %	90 %
Total	684 068	72 %	90 %

- HPV16 et HPV18 sont couverts par les 3 vaccins actuellement disponibles
- HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 : types d'HPV présents dans le vaccin nonavalent

EVOLUTIONS DES RECOMMANDATIONS DE LA VACCINATION HPV EN FRANCE



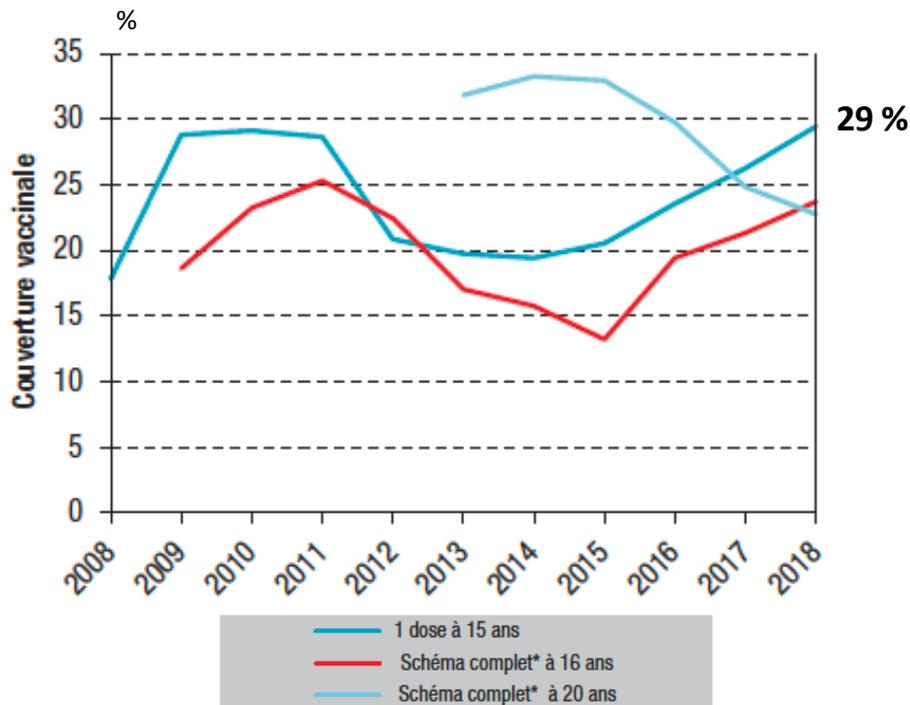
RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES

La vaccination contre les HPV est également recommandée :

- jusqu'à l'âge de 19 ans, chez les enfants et adolescents transplantés (ayant reçu une greffe) ou vivant avec le **VIH** et dès l'âge de 9 ans, chez les enfants candidats à une transplantation d'organe solide ;
- jusqu'à l'âge de 26 ans, chez les hommes ayant ou ayant eu des relations sexuelles avec d'autres hommes.

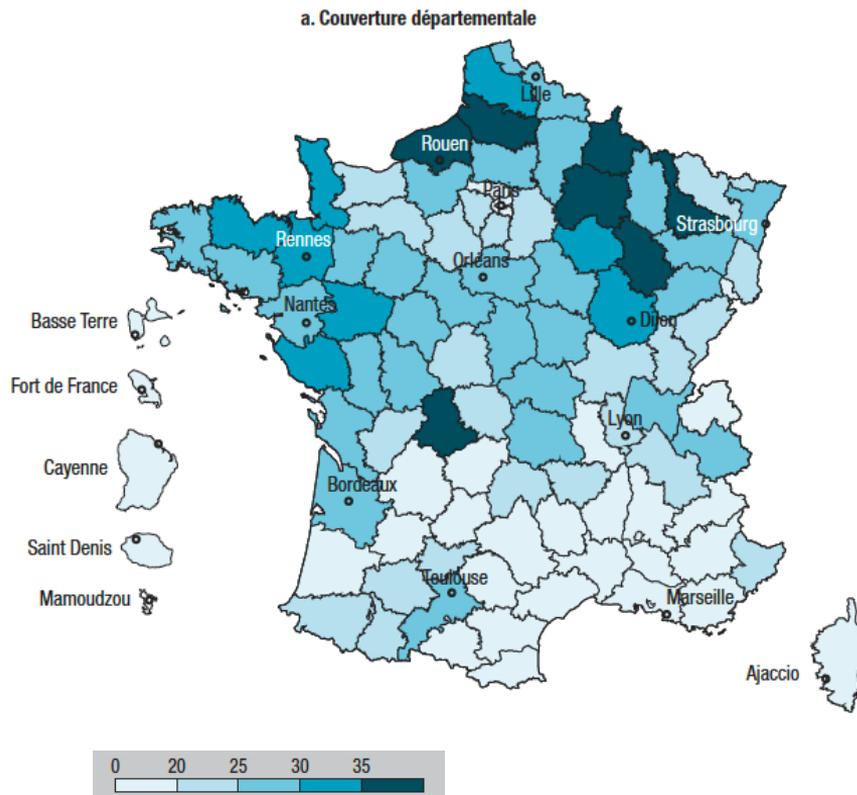
COUVERTURE VACCINALE HPV EN FRANCE (1)

- Faible couverture vaccinale et disparités régionales



* Le schéma complet correspond à 3 doses pour les jeunes filles nées avant 2000 et 2 doses pour celles nées ensuite.

Source : SNDS-DCIR, Santé publique France, données mises à jour au 31/12/18.



COUVERTURE VACCINALE HPV EN FRANCE (2)

Données par groupe d'âge

Couverture vaccinale (%) par le vaccin HPV chez les jeunes filles pour une dose et le schéma complet (source : SNIIRAM-DCIR, Santé publique France, mise à jour au 31/12/21)

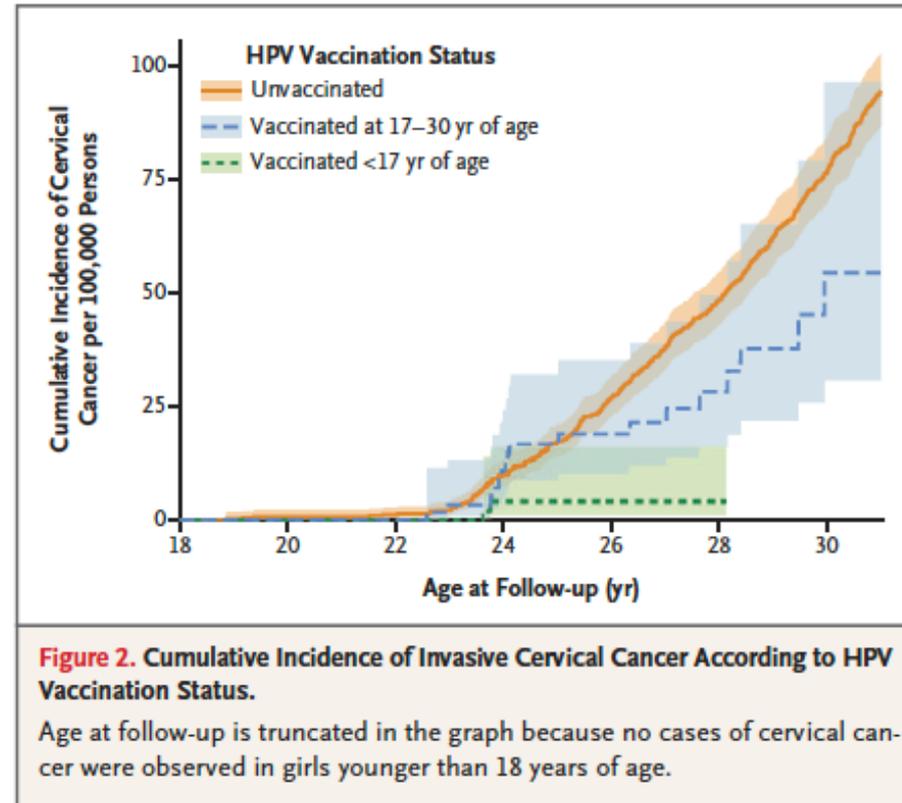
Année de naissance	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Couverture 1 dose à 15 ans	29,1	28,7	20,9	19,8	19,4	20,6	23,6	26,2	29,4	34,9	40,7	45,8
Couverture " Schéma complet " à 16 ans	25,3	22,4	17,0	15,7	13,2	19,5	21,4	23,7	27,9	32,7	37,4	-

Le schéma complet correspond à 3 doses pour les jeunes filles nées avant 2000 et 2 doses ensuite.

EFFET DE LA VACCINATION SUR L'INCIDENCE DES CANCERS DU COL DE L'UTERUS

- Registres suédois période 2006-2017
- >1,6 millions de JF/femmes dont 528 000 vaccinées
- Vaccin quadrivalent
- Suivi → âge de 31 ans
- Cancer du col : 19 femmes chez les vaccinées vs 538 chez les non vaccinées

- **Réduction de 88 % (IC95 = 66-100) du risque de cancer quand vaccination avant 17 ans**
- Réduction de 53 % (IC95 = 25-73) du risque de cancer quand vaccination entre 17 et 30 ans





HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



La HAS recommande de vacciner aussi les garçons contre les papillomavirus

COMMUNIQUÉ DE PRESSE - Mis en ligne le 16 déc. 2019

16 décembre 2019

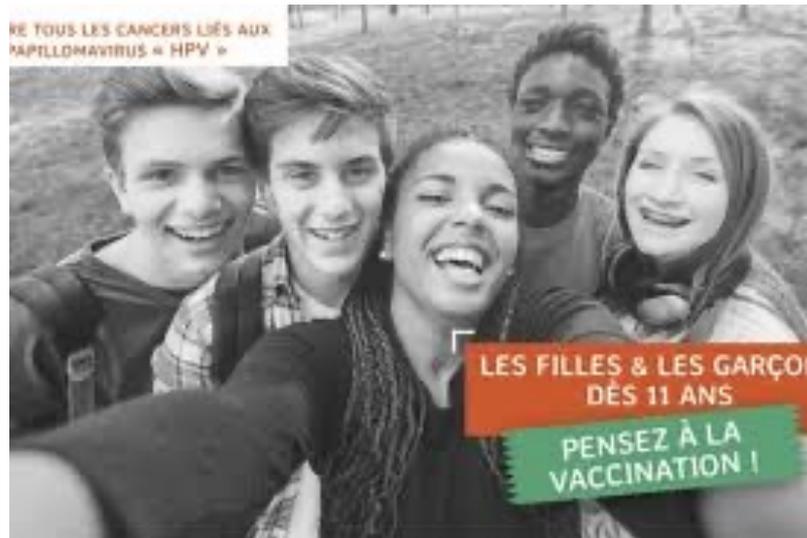
Après avoir consulté les professionnels et associations concernés¹, la Haute Autorité de santé (HAS) confirme sa recommandation d'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus humains à tous les adolescents de 11 à 14 ans révolus.

Applicable au 1^{er} Janvier 2021

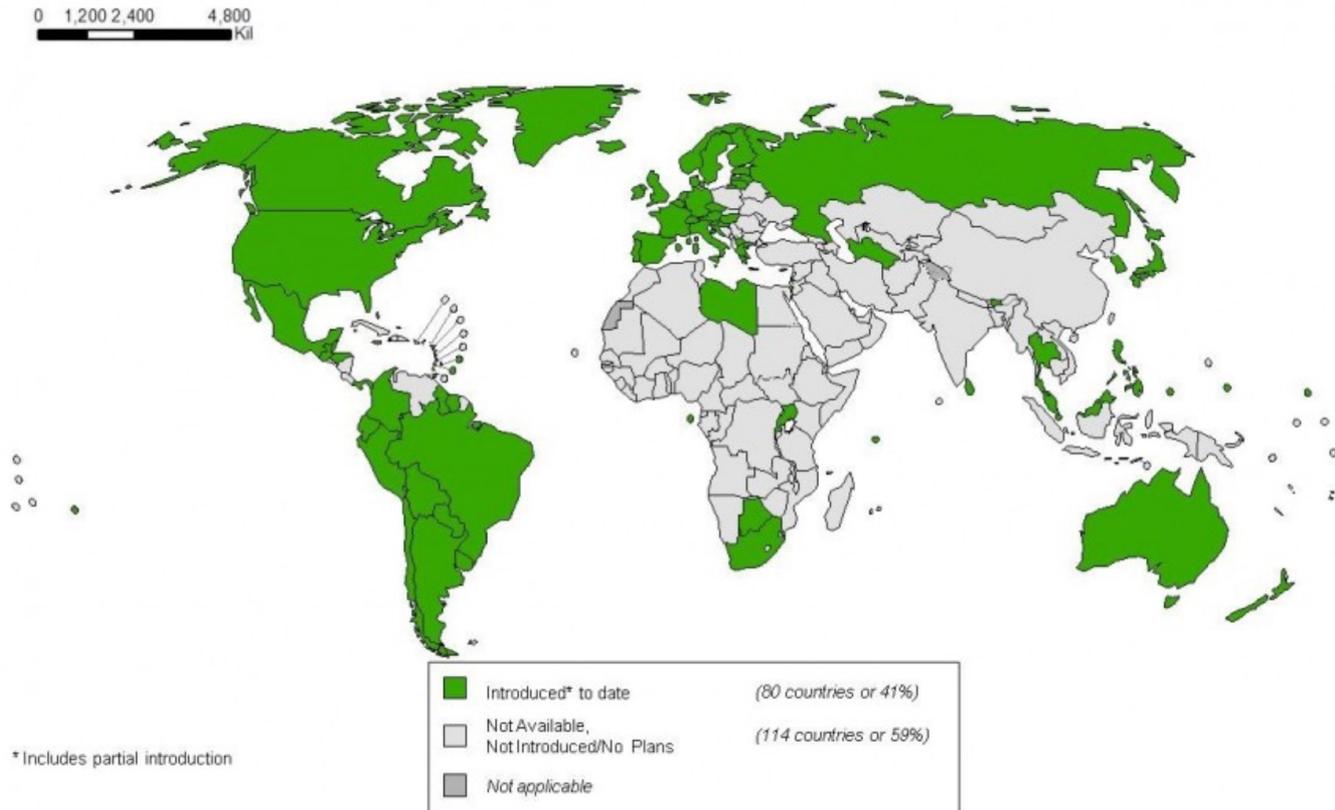


La HAS recommande (Déc 2019)

- Vaccination anti-HPV par GARDASIL 9® (9HPV) pour **tous les garçons de 11 à 14 ans** (2 doses : M0, M6)
- Un rattrapage possible pour tous de 15 à 19 ans révolus (3 doses : M0, M2, M6)
- **HSH** : jusqu'à **26 ans révolus** schéma 3 doses (M0, M2, M6)



VACCINATION HPV DES GARÇONS DANS LE MONDE



Data source: WHO/IVB Database, as of 15 May 2018
Map production Immunization Vaccines and Biologicals (IVB),
World Health Organization

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2018. All rights reserved.





2020 : AVANCEES IMPORTANTES DANS LA LUTTE CONTRE LE CCU



- **Changement de stratégie de dépistage pour les femmes entre 30 et 65 ans**
Confirmation de la sécurité de l'espacement du dépistage en vie réelle
- **1ers retours d'expérience**
 - Environ 10 à 15% de tests HPV positifs
 - Cytologie anormale dans environ 30% des cas en présence d'HPVhr
 - 3% des femmes sont envoyées pour une coloscopie (activité x2)
 - Co-testing HPV + cytologie à éviter +++ (coût et pas d'intérêt)
- **Mise en place du dépistage organisé** : augmentation de la participation
- **Elargissement des recommandations de la vaccination aux garçons**
- **Une prévention remarquable : LE VACCIN**
 - Données en faveur d'un impact sur la survenue des cancers
- Il faut une politique vaccinale HPV forte en France

