

TUNISIE

HAMMAMET

du 19 | nov.
au 21 | 2021

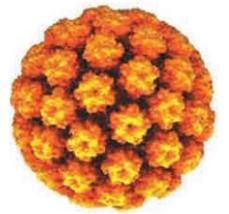
4^e édition

AFRAMED 2021

VIH, Hépatites, Santé sexuelle
Infections émergentes



www.aframed2021.org



HPV : un virus trop souvent ignoré



Pr Charlotte CHARPENTIER

Service de Virologie
AP-HP.Nord

Hôpital Bichat-Claude Bernard
Université de Paris
INSERM UMR 1137 IAME

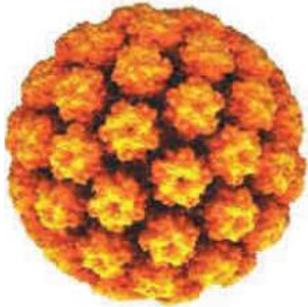
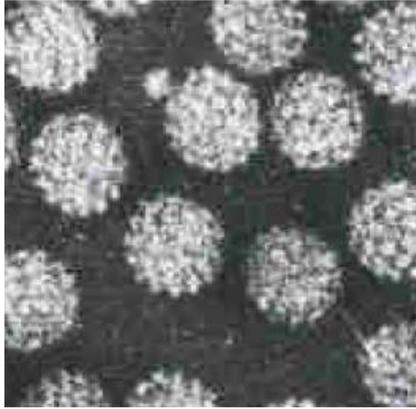


Liens d'intérêt

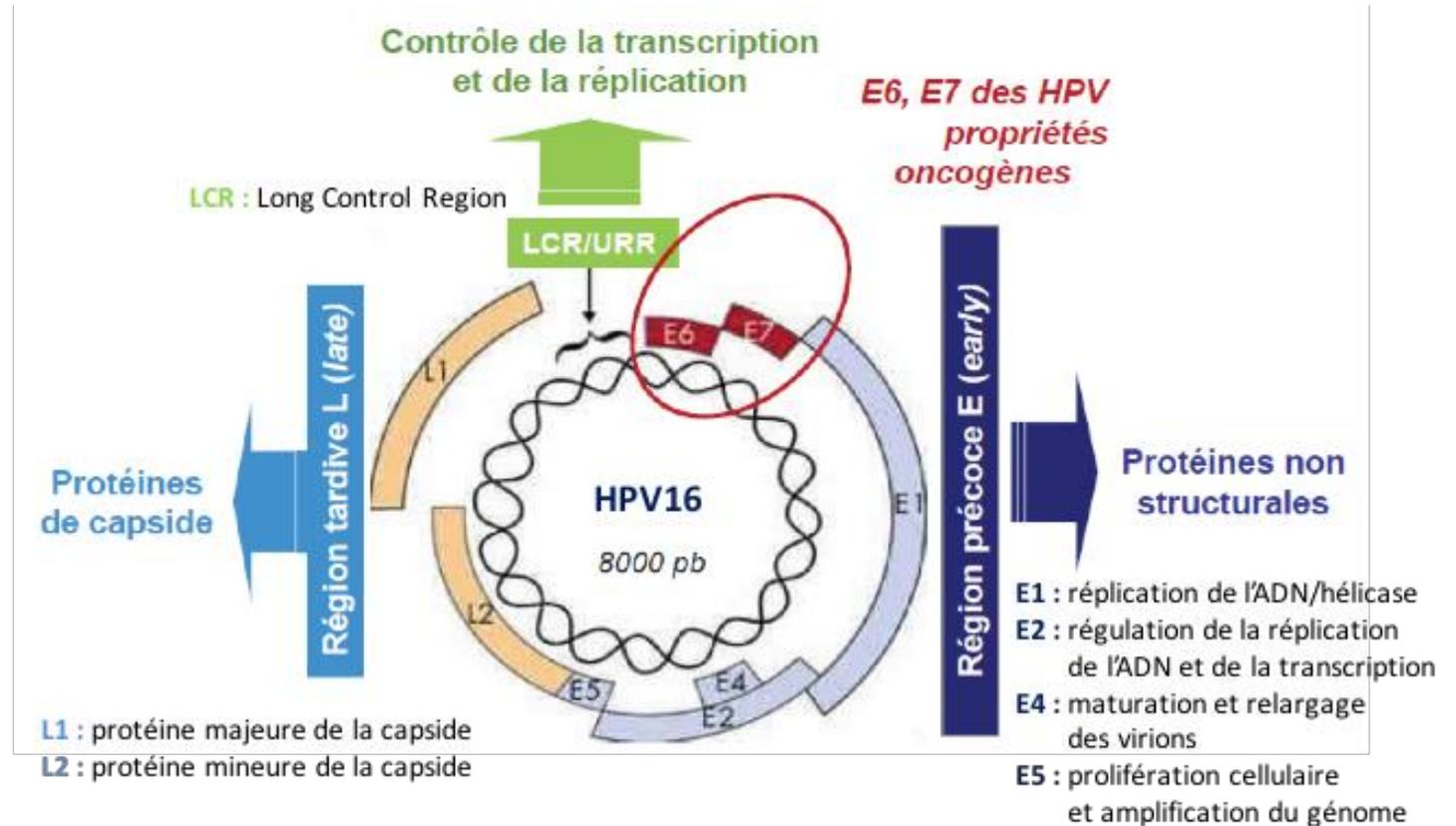
- MSD, Gilead, ViiV Healthcare, Theratechnologies, Janssen, Pfizer

Présentation des virus HPV

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
- Tropicité épithéliale cutanéomuqueuse
- Type : différence nucléotidique dans la région de la capside (L1) > 10 %

CLASSIFICATION DES HPV

Alpha Papillomavirus

HPV à bas risque oncogène

Condyloles, papillomes



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

HPV6 et HPV11 : 83 % des condyloles 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

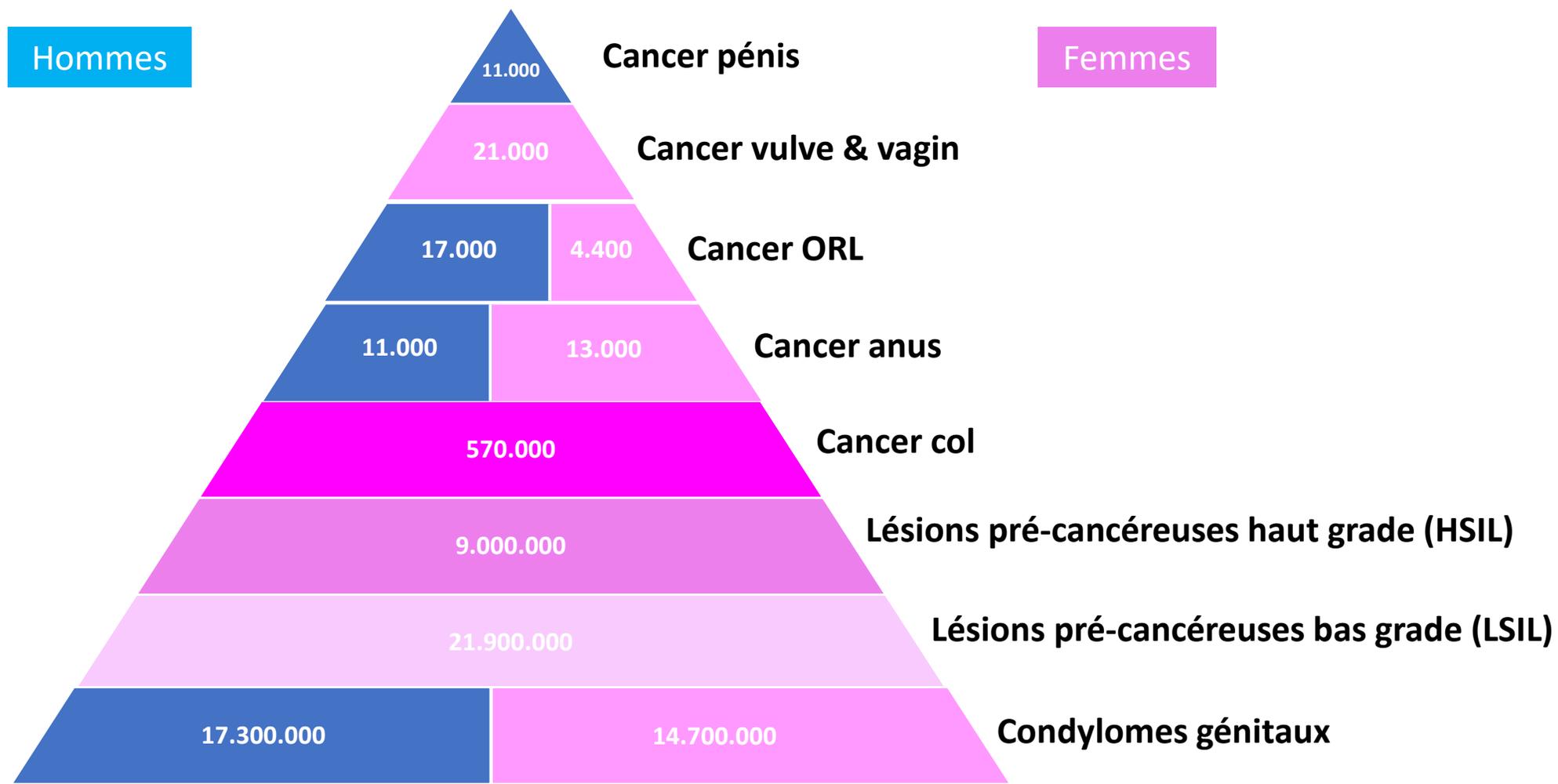
HPV16 et HPV18 : 70 % des cancers du col de l'utérus

Epidémiologie des infections HPV

EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS HPV DANS LE MONDE

HPV responsable de 5-10 % des cancers

Nombre de nouveaux cas/an monde



EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS HPV

4,5 % de tous les cas de cancers dans le monde (684 068 nouveaux cas par an) sont attribuables à HPV : 8,6 % chez les femmes et 0,8 % chez les hommes

Nombre de cancers par an dans le monde attribuables à HPV

Site	Nombre de cas incidents	Nombre attribuable à HPV	Fraction attribuable à HPV	Nombre attribuable par sexe	
				Hommes	Femmes
Col de l'utérus	569 571	569 571	100 %	-	569 571
Canal anal	48 529	42 706	88 %	17 770	24 936
Vulve	44 220	11 011	25 %	-	11 011
Vagin	17 589	13 719	78 %	-	13 719
Pénis	34 464	17 332	50 %	17 232	-
Oropharynx	92 828	29 829	31 %	22 922	6 908
Total	807 201	684 068	-	57 924	626 145

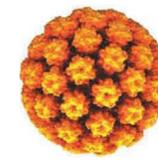
EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS HPV

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

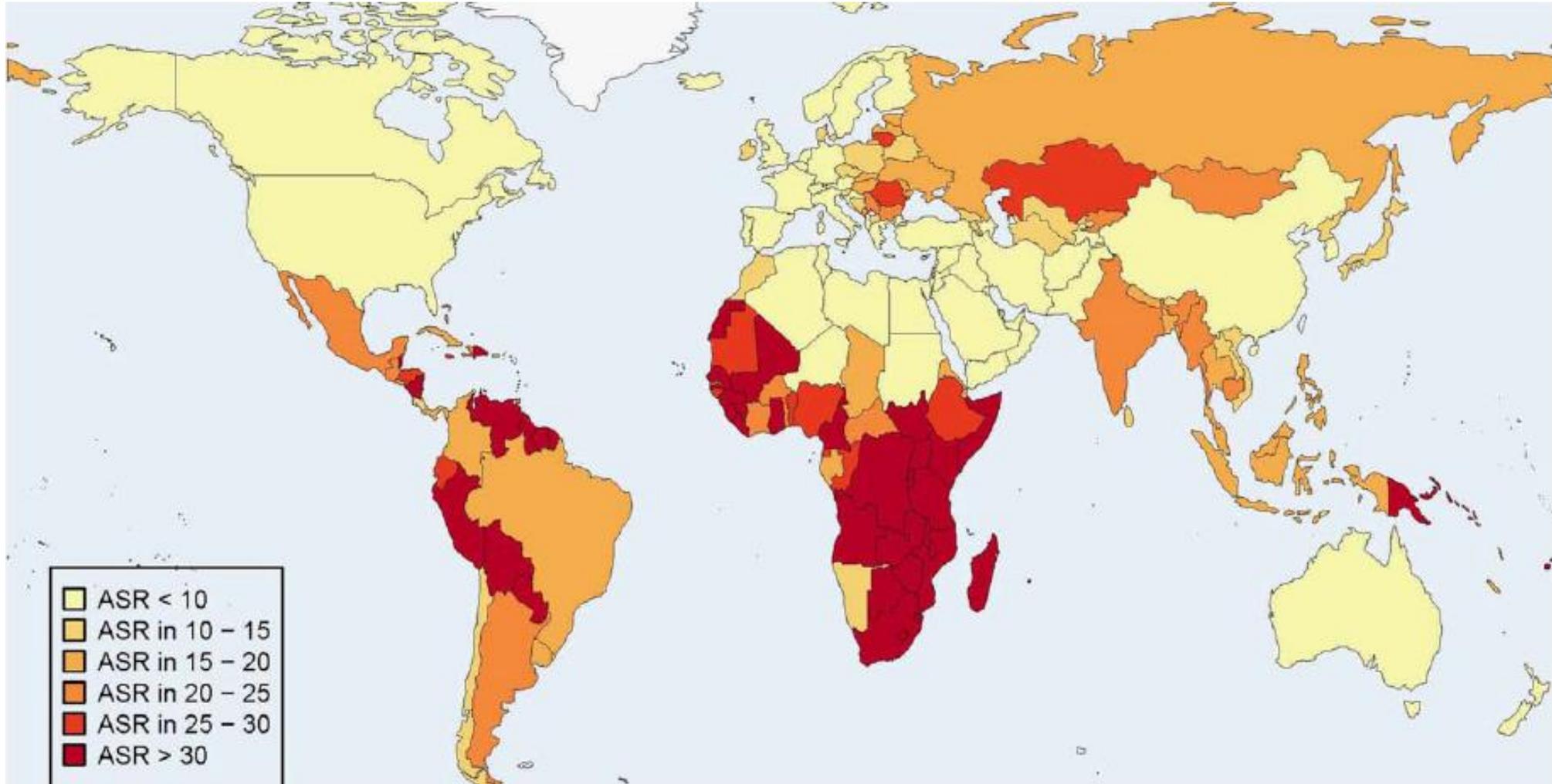
Site	Nombre de cancer attribuable à HPV	Fraction attribuable à HPV16 et HPV18	Fraction attribuable à HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58
Col de l'utérus	569 571	70 %	90 %
Canal anal	42 706	87 %	96 %
Vulve	11 011	73 %	87 %
Vagin	13 719	64 %	85 %
Pénis	17 332	70 %	85 %
Oropharynx	29 829	85 %	90 %
Total	684 068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

EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS HPV

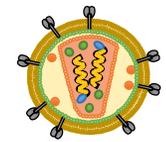


Taux d'incidence des nouveaux cas de cancers du col de l'utérus

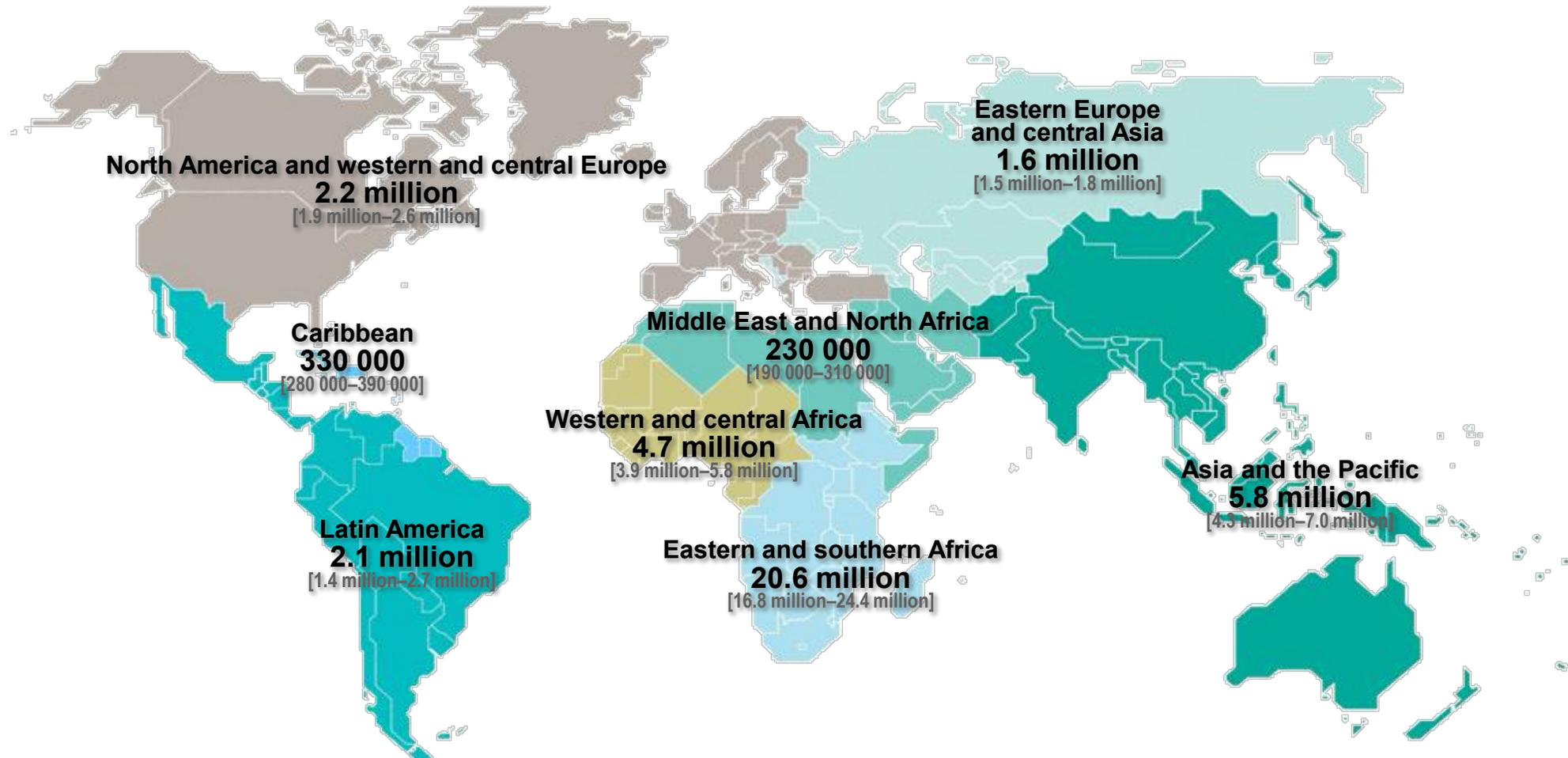


ASR : Age Standard Rates : Taux d'incidence standardisés sur l'âge des nouveaux cas (pour 100 000) de cancers du col de l'utérus attribuables à l'HPV diagnostiqués dans le monde en 2012

EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION VIH

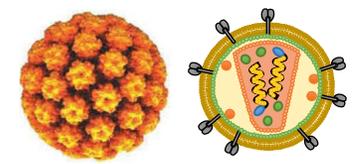


Estimation du nombre de personnes vivant avec le VIH en 2020

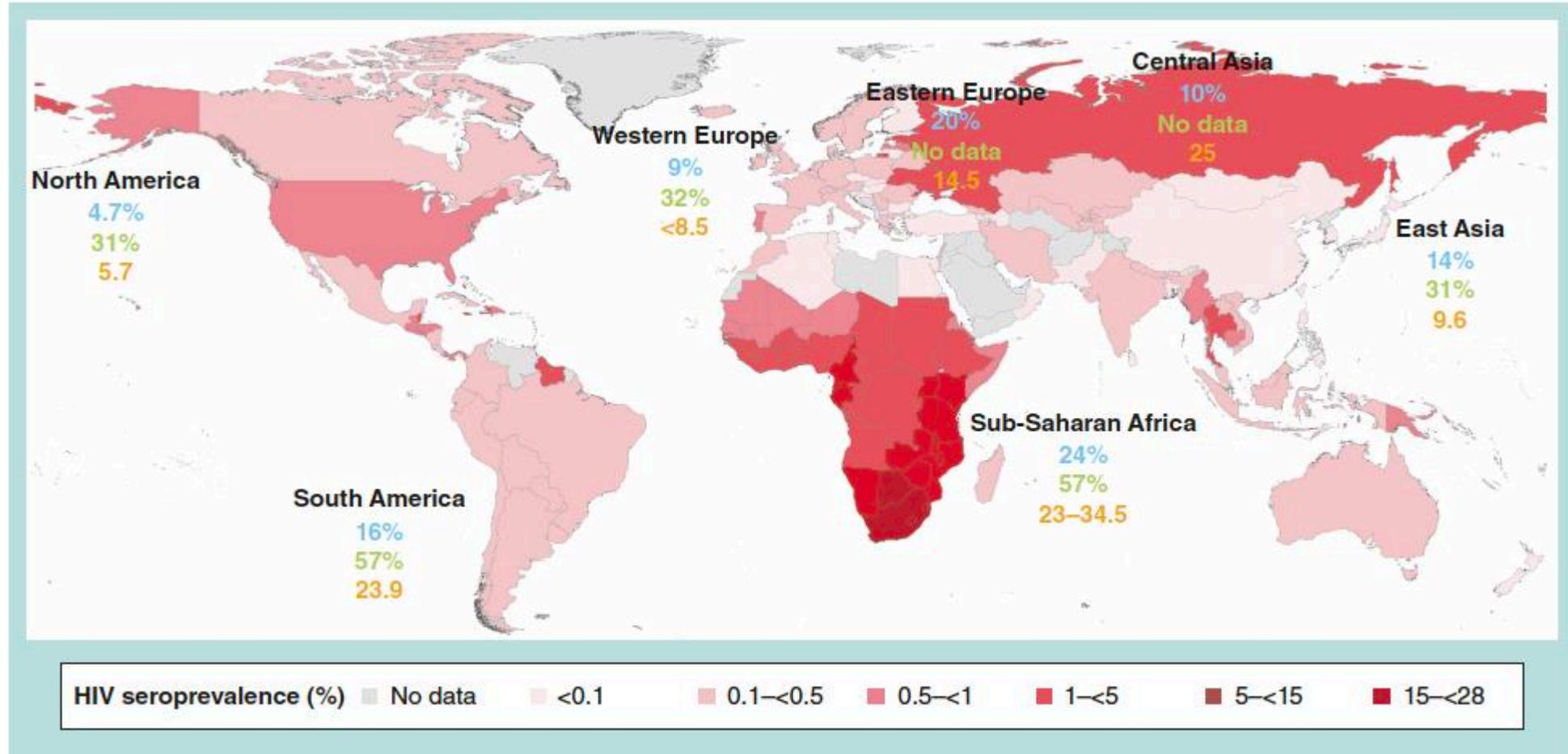


Total: 37.7 million [30.2 million–45.1 million]

EPIDEMIOLOGIE CO-INFECTION VIH/HPV

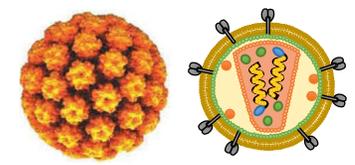


Prévalence des infections cervicales HPV et des cancers du col de l'utérus selon la prévalence du VIH (OMS 2010)



Prévalence HPV chez toutes les femmes
Prévalence HPV chez les femmes VIH
Prévalence de cancer du col de l'utérus chez toutes les femmes (/100 00 femmes-années)

EPIDEMIOLOGIE CO-INFECTION VIH/HPV

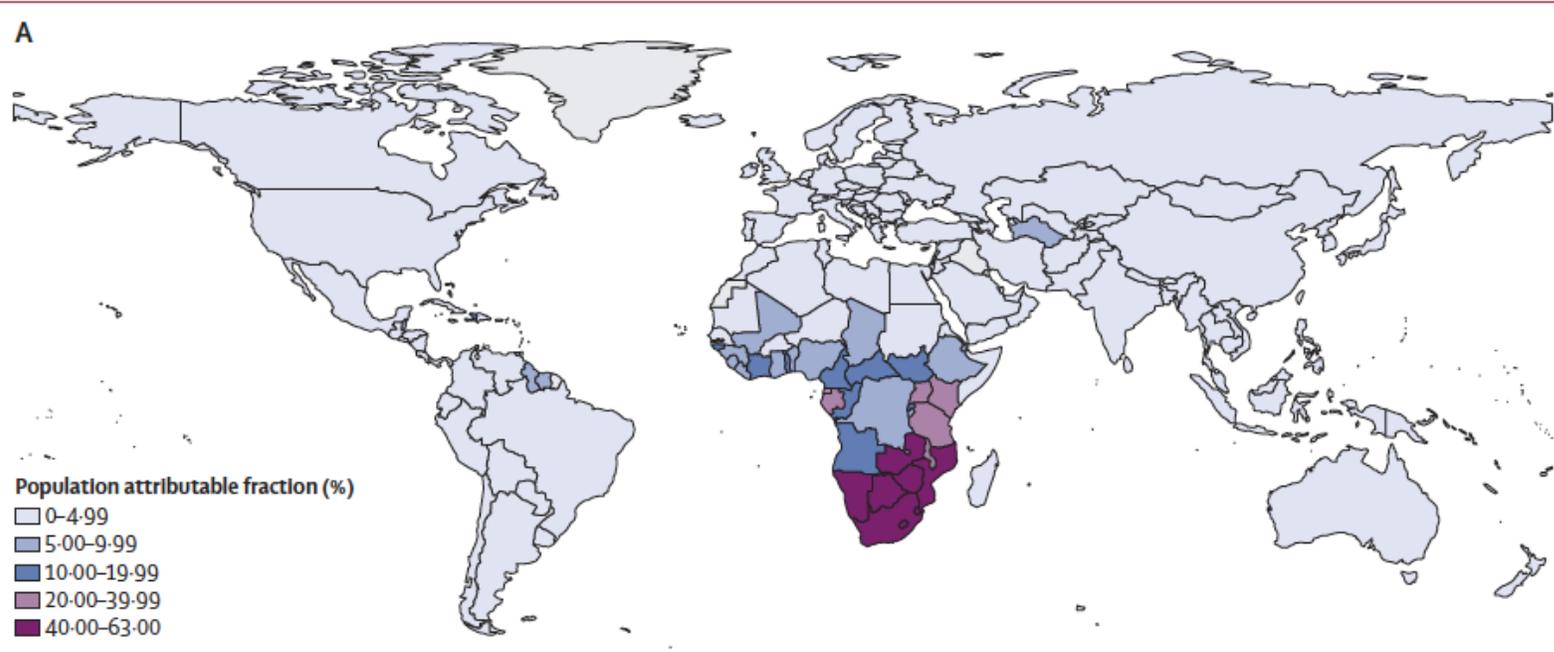


Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV

Dominik Stelzle*, Luana F Tanaka*, Kuan Ken Lee, Ahmadayel Ibrahim Khalil, Iacopo Baussano, Anoop SV Shah, David A McAllister, Sami L Gottlieb, Stefanie J Klug, Andrea S Winkler, Freddie Bray, Rachel Baggaley, Gary M Clifford, Nathalie Broutet, Shona Dalal

Pourcentage de femmes avec un cancer du col vivant avec le VIH en 2018 (%)

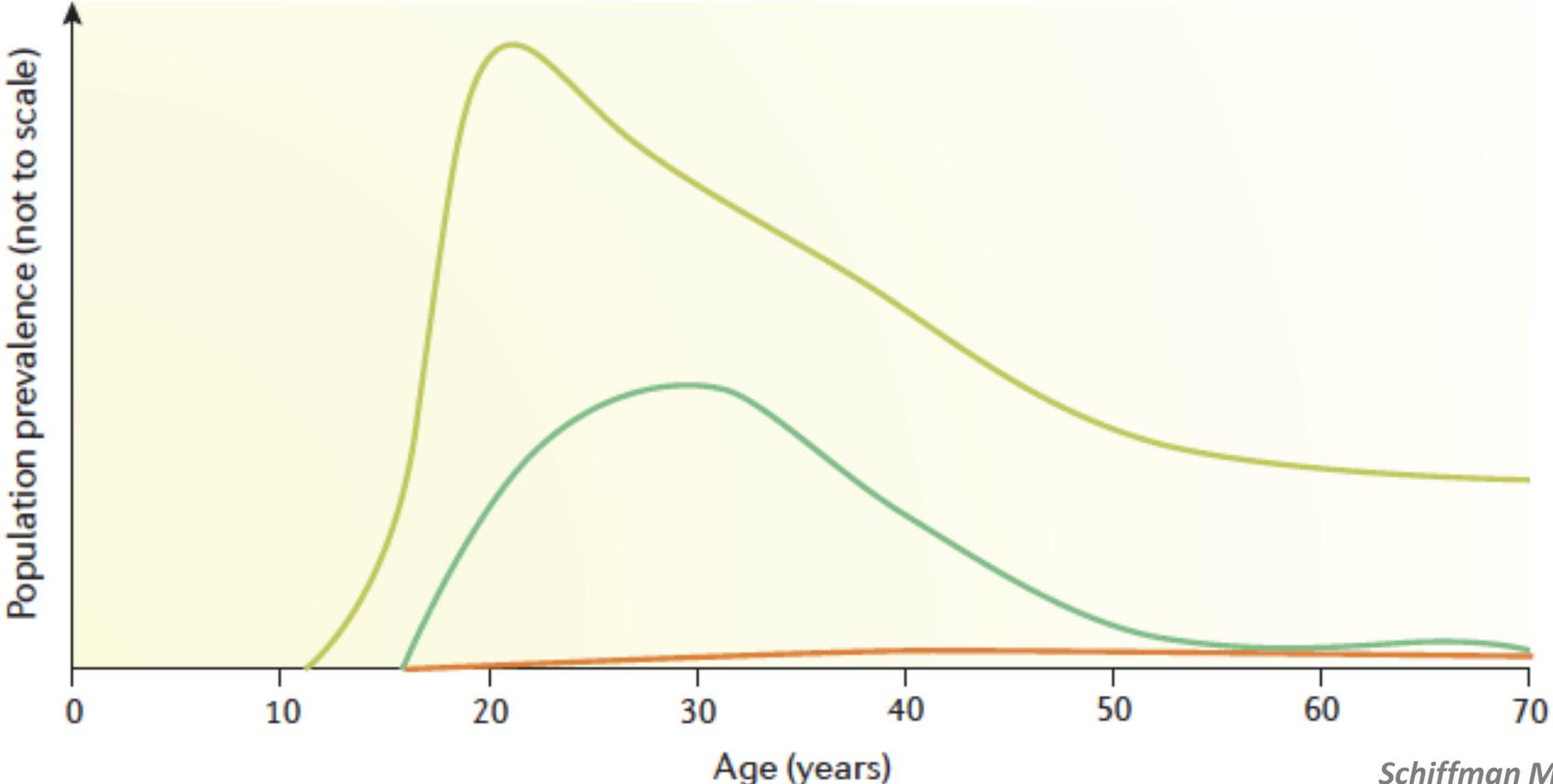
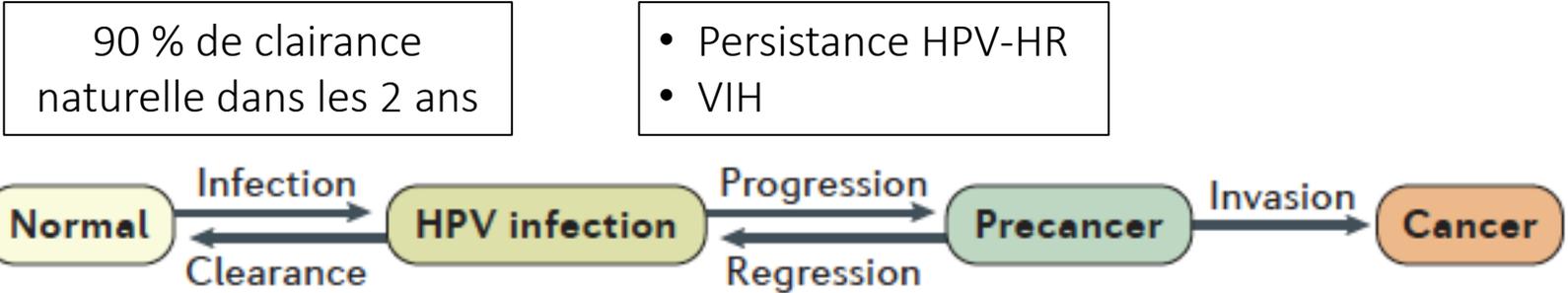
- Méta-analyse de 24 études
- 236 127 femmes vivant avec le VIH
- 2 138 cas de cancers du col
- Pays à revenus limités
- **Risque 6 fois plus élevé de développer un cancer du col**



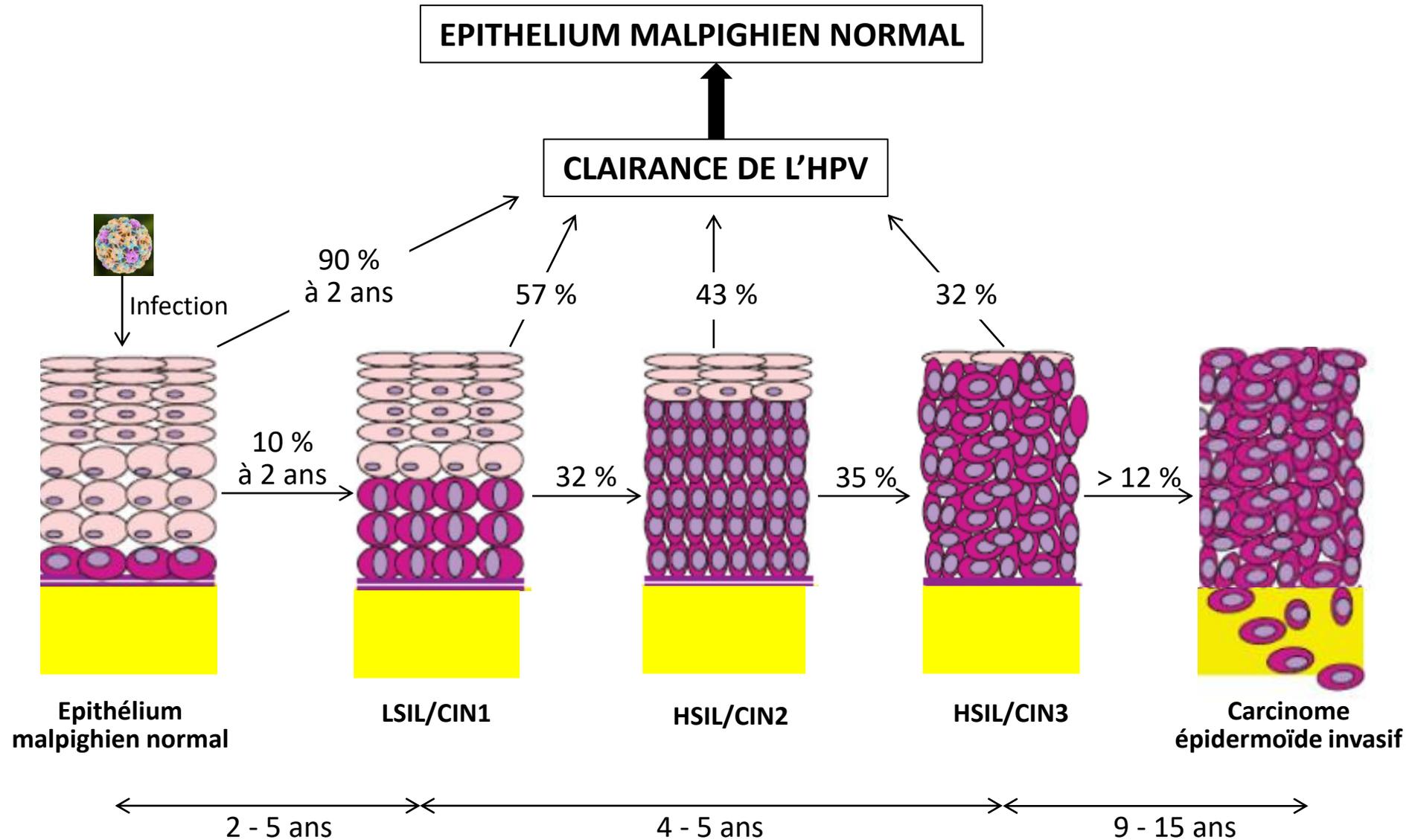
Although high-burden settings for cervical cancer and HIV overlap, the extent of the contribution of HIV to the burden of cervical cancer and the proportion of cervical cancer cases due to co-infection with HIV have yet to be quantified.

Physiopathologie des infections HPV

HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION HPV



PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A HPV



PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A HPV

- **Infection** dès les 1^{ères} années de vie sexuelle → pic de prévalence dans la tranche d'âge 15-25 ans
- **Clairance virale** : réponse immunitaire (innée +/- acquise)
- **Latence (infection non productive)** : persistance du génome viral (sous forme épisomale ou intégrée) et faible expression des gènes viraux
- **Réactivation** : suite à une immunodépression (transplantation, infection par le VIH avec nombre de cellules CD4 bas,...) ; suite à une nouvelle infection
- **Cancérogénèse (infection transformante)**
 - < 5 % d'évolution vers lésions pré-cancéreuses avec régression possible
 - Progression vers le cancer en cas d'invasion de l'épithélium
 - Surexpression des oncogènes viraux E6 et E7 → perturbation de multiples voies de signalisation cellulaire
 - Processus en plusieurs étapes nécessitant des événements additionnels

FACTEURS FAVORISANT L'ÉVOLUTION VERS LE CANCER LIÉS AU VIRUS

- **Type d'HPV à haut risque oncogène (HPVhr)** (70 % des cancers du col utérin sont dus à HPV16/HPV18) *(de Martel et al., Int. J. Cancer, 2017)*
- **Persistance** de l'infection à HPVhr *(Schiffman et al., Nat. Rev. Dis. Primers, 2016)*
- **Infections multiples** à HPVhr *(Trottier et al., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2006)*
- **Co-infection par le VIH** *(Adebamowo et al., Front. Public Health, 2017; Ucciferri et al., J. Med. Virol., 2017; Clifford et al., J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 2016)*
 - Prévalence plus élevée des infections à HPVhr
 - Infections multiples à HPVhr plus fréquentes
 - Persistance de l'infection à HPVhr plus longue
 - Immunodépression

Dépistage des cancers du col de l'utérus

STRATEGIES DE DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

Visual Inspection with Acetic acid (VIA)



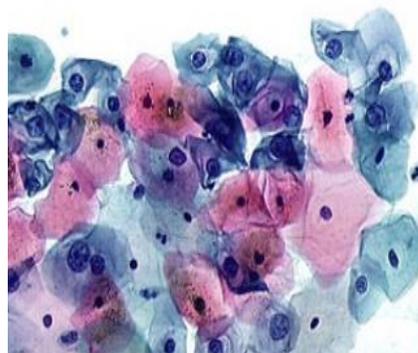
NEGATIVE



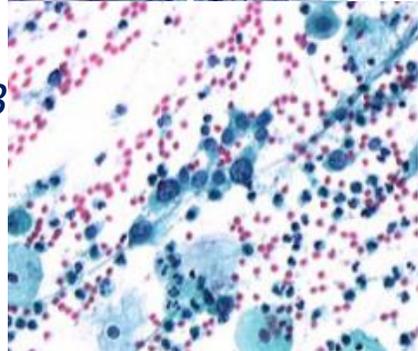
POSITIVE

Analyses cytologiques

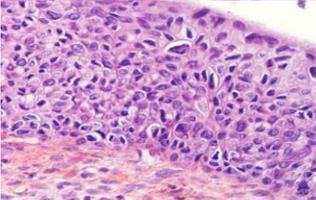
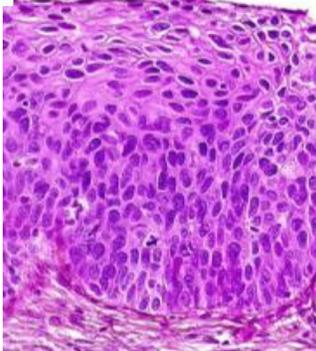
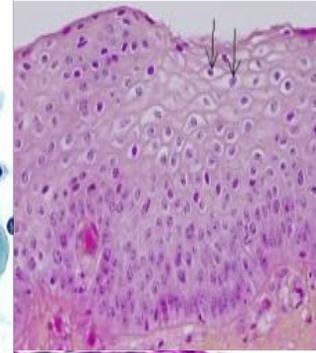
LSIL
CIN1



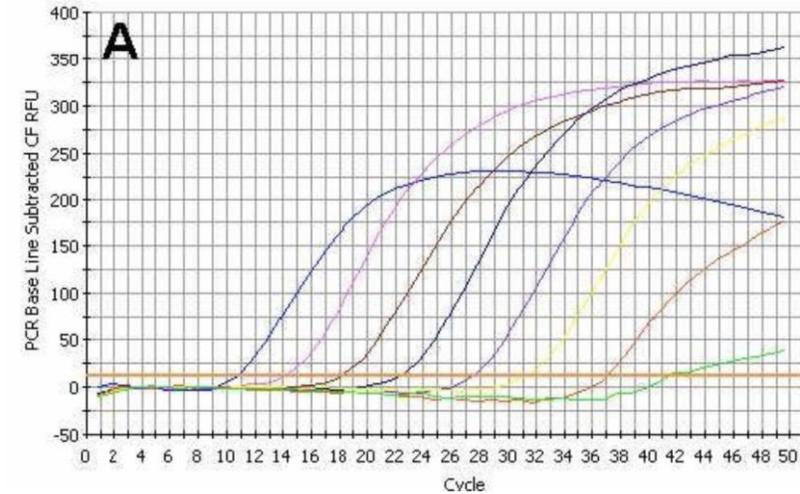
HSIL
CIN2/CIN3



Carcinome malpighien



Test HPV



TESTS MOLECULAIRES HPV : DETECTION ADN HPV

- Détection de l'ensemble des HPV de haut risque oncogène (HPV-HR) :
 - HPV 16 (toujours individualisé)
 - HPV 18 (individualisé dans la majorité des kits)
 - 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

Cobas® HPV (Roche)



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

Anyplex® II HPV14 Detection (Seegene)

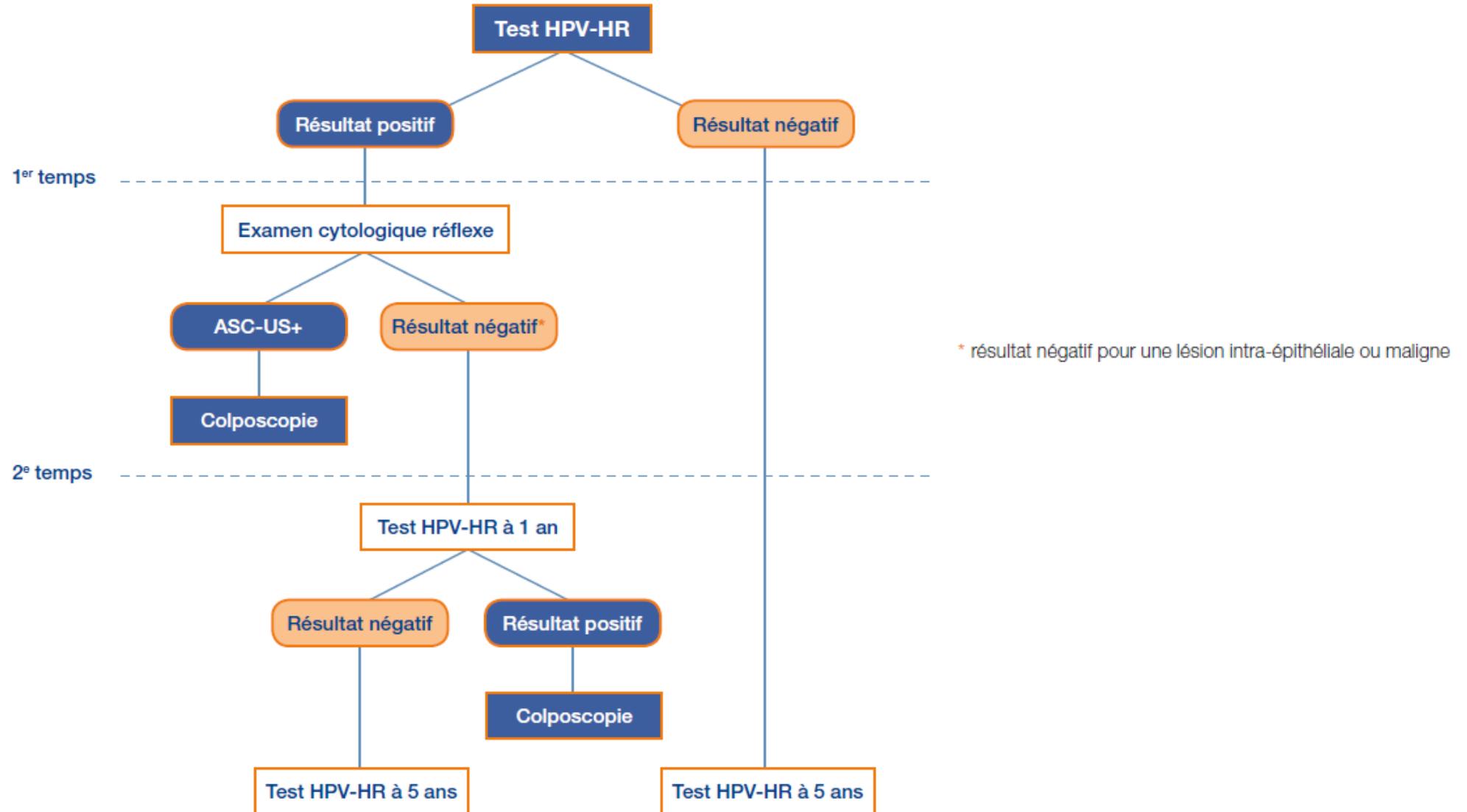


- 16
- 18
- 31
- 33
- 35
- 39
- 45
- 51
- 52
- 56
- 58
- 59
- 66
- 68

ANALYSES CYTOLOGIQUES ET TESTS HPVhr

Variable	Test HPV vs Examen Cytologique
Détection des lésions pré-cancéreuses	Sensibilité test HPV > examen cytologique (moindre spécificité)
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

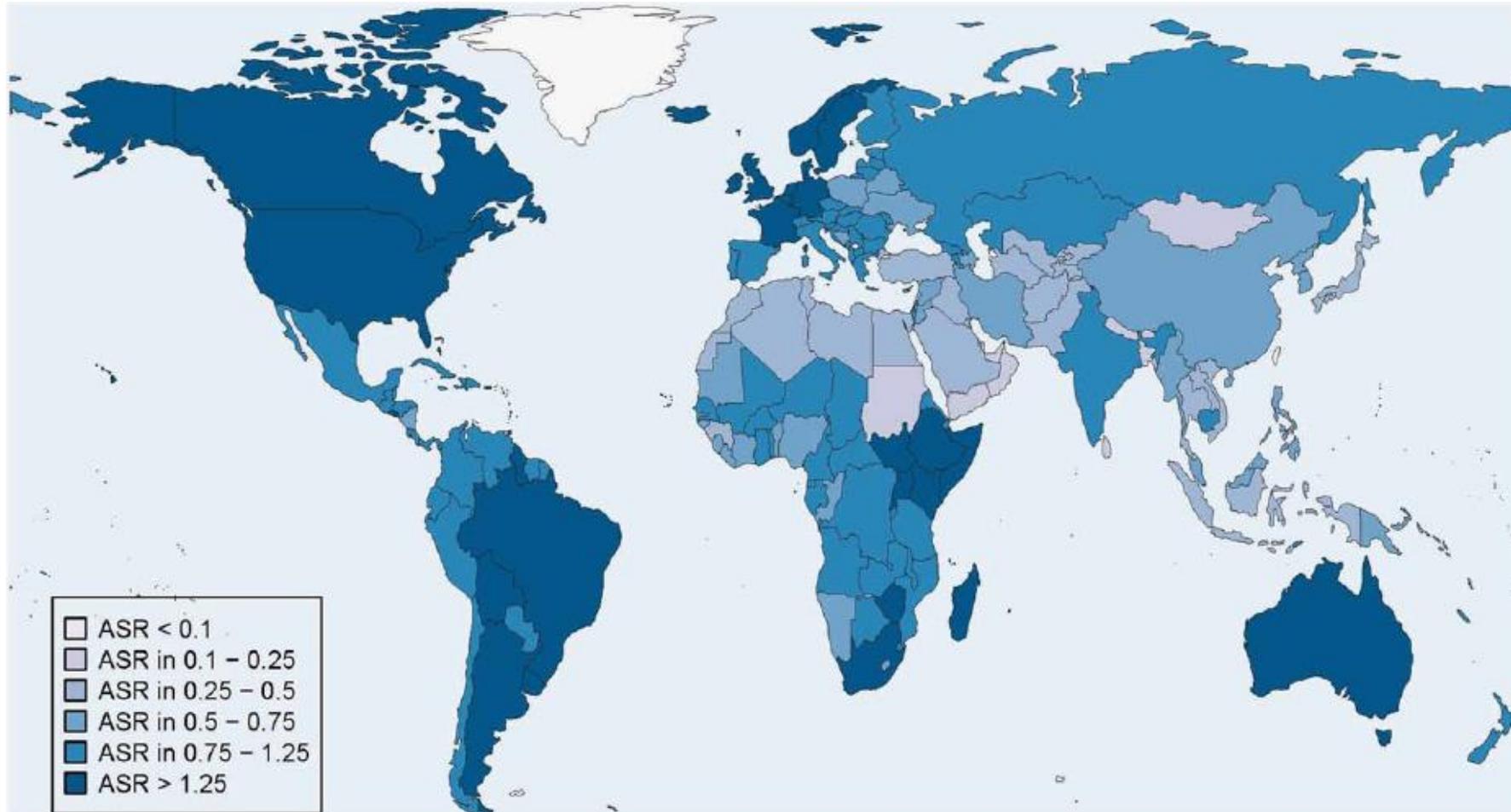
ALGORITHME DE DEPISTAGE DES FEMMES DE 30 A 65 ANS



HPV et cancer anal

EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS HPV

Taux d'incidence des nouveaux cas de cancers ano-génitaux
(vulve, vagin, anus, pénis)



ASR : Age Standard Rates : Taux d'incidence standardisés sur l'âge des nouveaux cas (pour 100 000)
des cancers ano-génitaux attribuables à l'HPV diagnostiqués dans le monde en 2012

EPIDEMIOLOGIE DU CANCER ANAL

Taux d'incidence des nouveaux cas de cancers anaux (pour 100 000)

Population	Incidence (Intervalle de confiance à 95 %)
Hommes population générale	1 (0,98 - 1,23)
Homosexuels masculins VIH -	5,1 (0,0 - 11,5)
Homosexuels masculins VIH +	45,9 (31,2 - 60,3) ; 89 ; 131 (109 - 157)
Période pré-trithérapie (< 1996)	21,8 (8,2 - 35,4)
Période post-trithérapie (> 1996)	77,8 (59,4 - 96,2)
Femmes population générale	1,51 (1,48 - 1,54)
Femmes VIH +	18,6 ; 30 (17 - 50)



➔ Population à risque : homosexuels masculins VIH+

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

Site	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

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

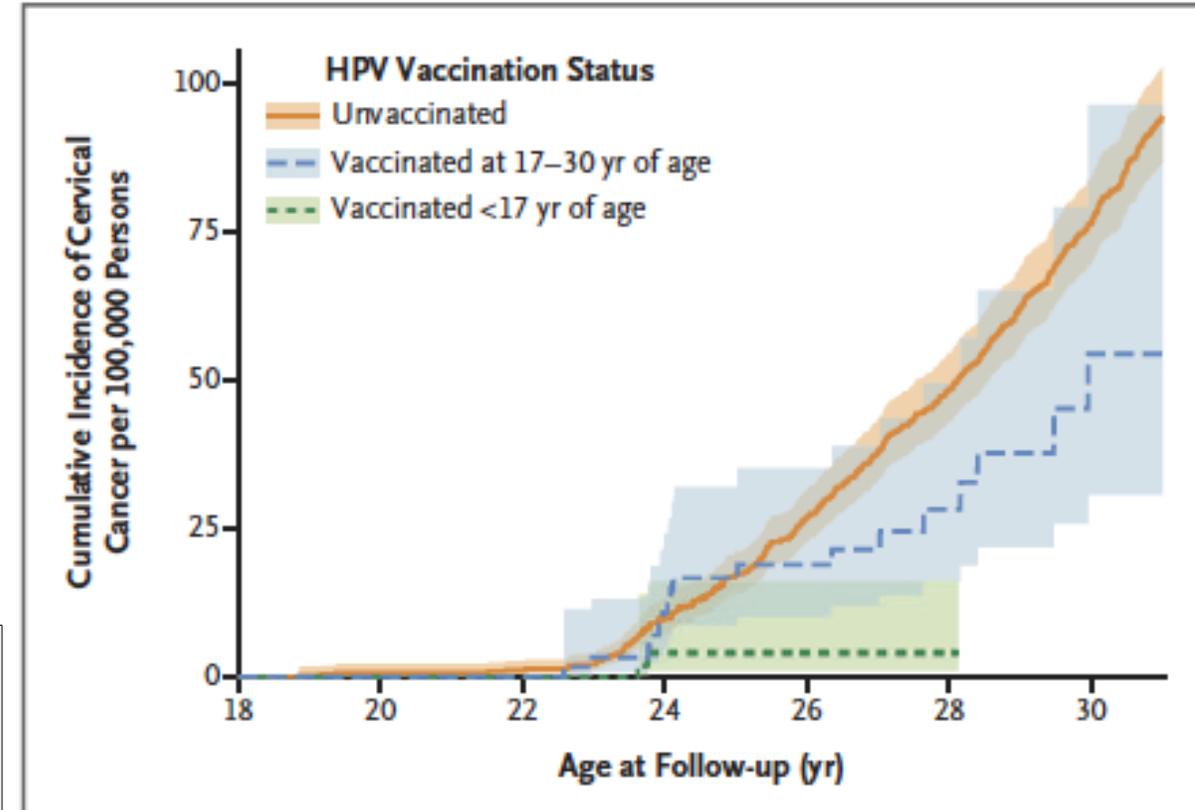


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

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

- UK
- Suivi de 13,7 millions de FA (entre 20 et 30 ans)
- Vaccin bivalent Cervarix

- Réduction de 87 % (IC 95 % = 72-94) du risque de cancer quand vaccination à 12-13 ans
- Réduction de 62 % (IC 95 % = 52-71) du risque de cancer quand vaccination entre 14 et 16 ans
- Réduction de 34 % (IC 95 % = 25-41) du risque de cancer quand vaccination entre 16 et 18 ans

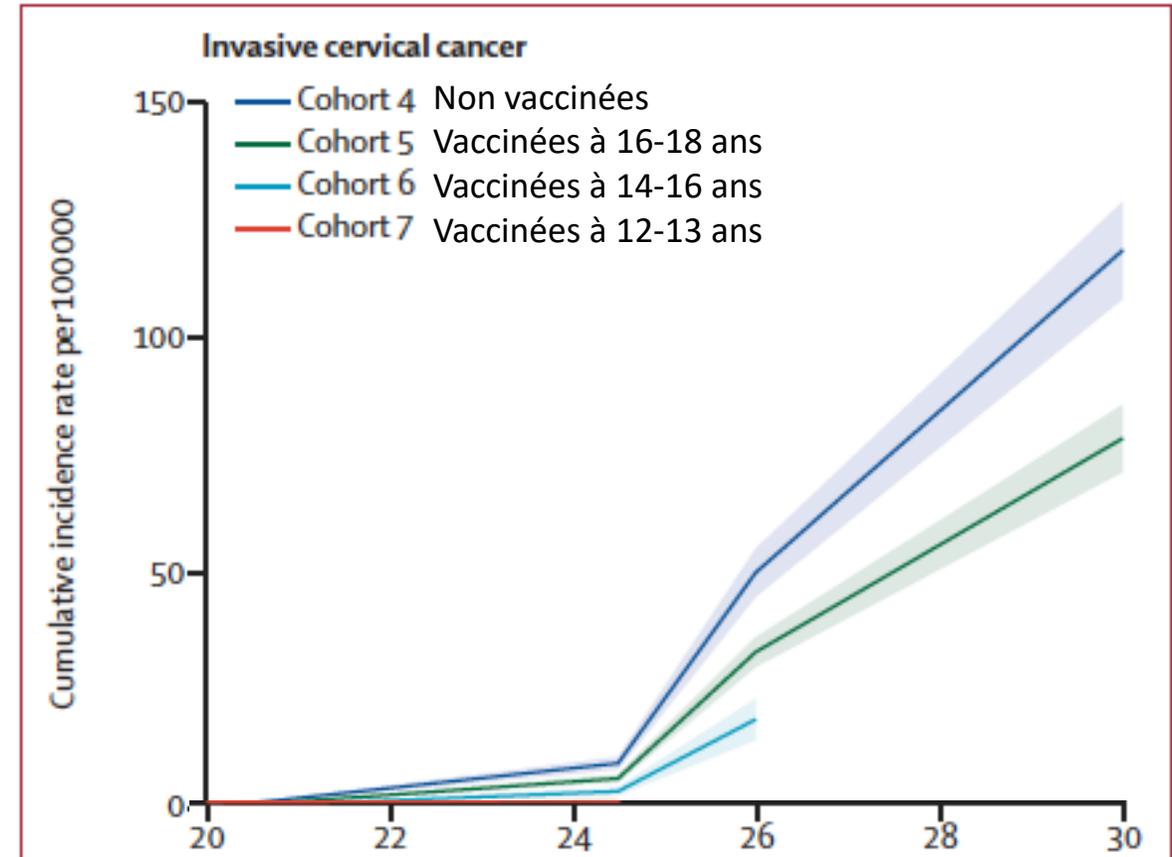


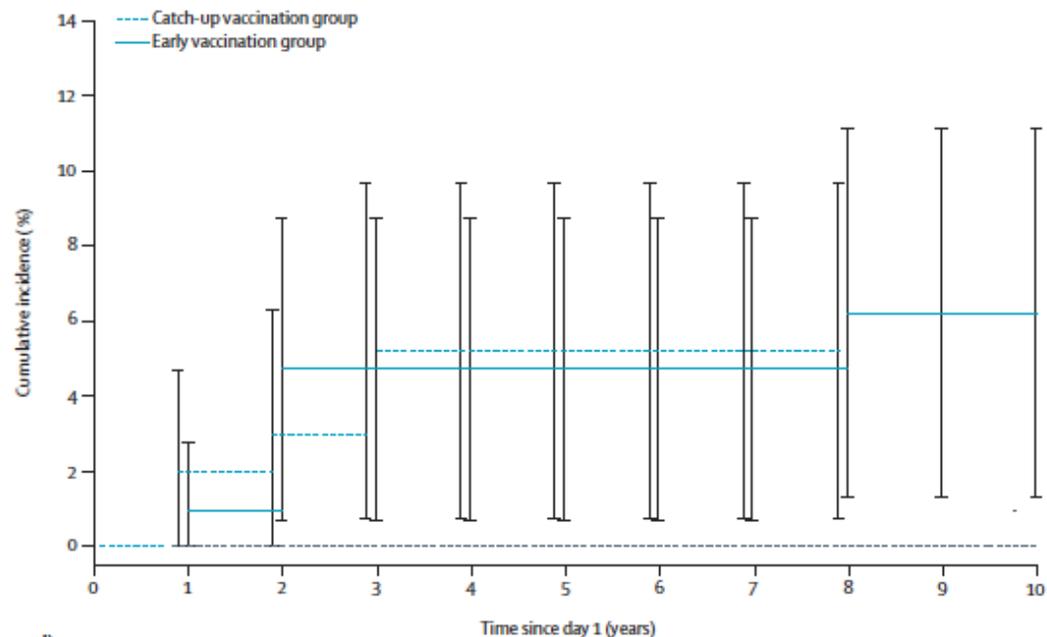
Figure 2: Cumulative incidence rates of cervical cancer and CIN3 by birth cohort

The shaded area indicates 95% CI. CIN=cervical intraepithelial neoplasia. Estimates from Model 3 with all other covariates fixed at their reference values.

EFFET DE LA VACCINATION SUR L'INCIDENCE DES LESIONS PREK ANALES

Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Stephen E Goldstone, Anna R Giuliana, Joel M Palefsky, Eduardo Lazcano-Ponce, Mary E Penny, Robinson E Cabello, Edson D Moreira Jr, Ezio Baraldi, Heiko Jessen, Alex Ferenczy, Robert Kurman, Brigitte M Ronnett, Mark H Stoler, Oliver Bautista, Rituparna Das, Thomas Group, Alain Luxembourg, Hao Jin Zhou, Alfred Saah



	Time since day 1 (years)										
Number at risk (number censored)											
Early vaccination group	106 (0)	105 (0)	101 (0)	101 (1)	100 (8)	92 (11)	81 (16)	65 (4)	60 (4)	56 (17)	39 (39)
Catch-up vaccination group	102 (1)	99 (5)	93 (13)	78 (6)	72 (4)	68 (18)	50 (48)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Number of cumulative cases											
Early vaccination group	0	1	5	5	5	5	5	5	6	6	6
Catch-up vaccination group	0	2	3	5	5	5	5	5	5		

Figure 2: Cumulative incidence of AIN and anal cancer related to HPV6, 11, 16, and 18 in MSM vaccinated with the quadrivalent HPV vaccine in the long-term

Data for the modified intention to treat populations of the early vaccination group and catch-up vaccination group are shown. neoplasia. HPV=human papillomavirus. MSM=men who have sex with men.

Findings Between Aug 10, 2010, and April 3, 2017, 1803 participants were enrolled in the long-term follow-up study, of whom 936 (827 heterosexual men and 109 MSM) were included in the early vaccination group and 867 (739 heterosexual men and 128 MSM) were included in the catch-up vaccination group. Participants in the early vaccination group were followed up for a median of 9.5 years (range 0.1–11.5) after receiving the third dose of the quadrivalent HPV vaccine, and participants in the catch-up vaccination group were followed up for a median of 4.7 years (0.0–6.6) after receiving the third dose. In early vaccine group participants during long-term follow-up compared with the placebo group in the base study, the incidence per 10000 person-years of external genital warts related to HPV6 or 11 was 0.0 (95% CI 0.0–8.7) versus 137.3 (83.9–212.1), of external genital lesions related to HPV6, 11, 16, or 18 was 0.0 (0.0–7.7) versus 140.4 (89.0–210.7), and of anal intraepithelial neoplasia or anal cancer related to HPV6, 11, 16, or 18 in MSM only was 20.5 (0.5–114.4) versus 906.2 (553.5–1399.5). Compared with during

Stratégies d'éradication

But : éradiquer le CCU au niveau mondial d'ici la fin du siècle

STRATEGIE OMS 2030

Prévention primaire

VACCINATION

90%

Des JF vaccinées avant
l'âge de 15 ans
+ JG

Prévention secondaire

DEPISTAGE

70%

De femmes dépistées
par un test HPV 2 fois
dans leur vie

Prévention tertiaire

TRAITEMENT

90%

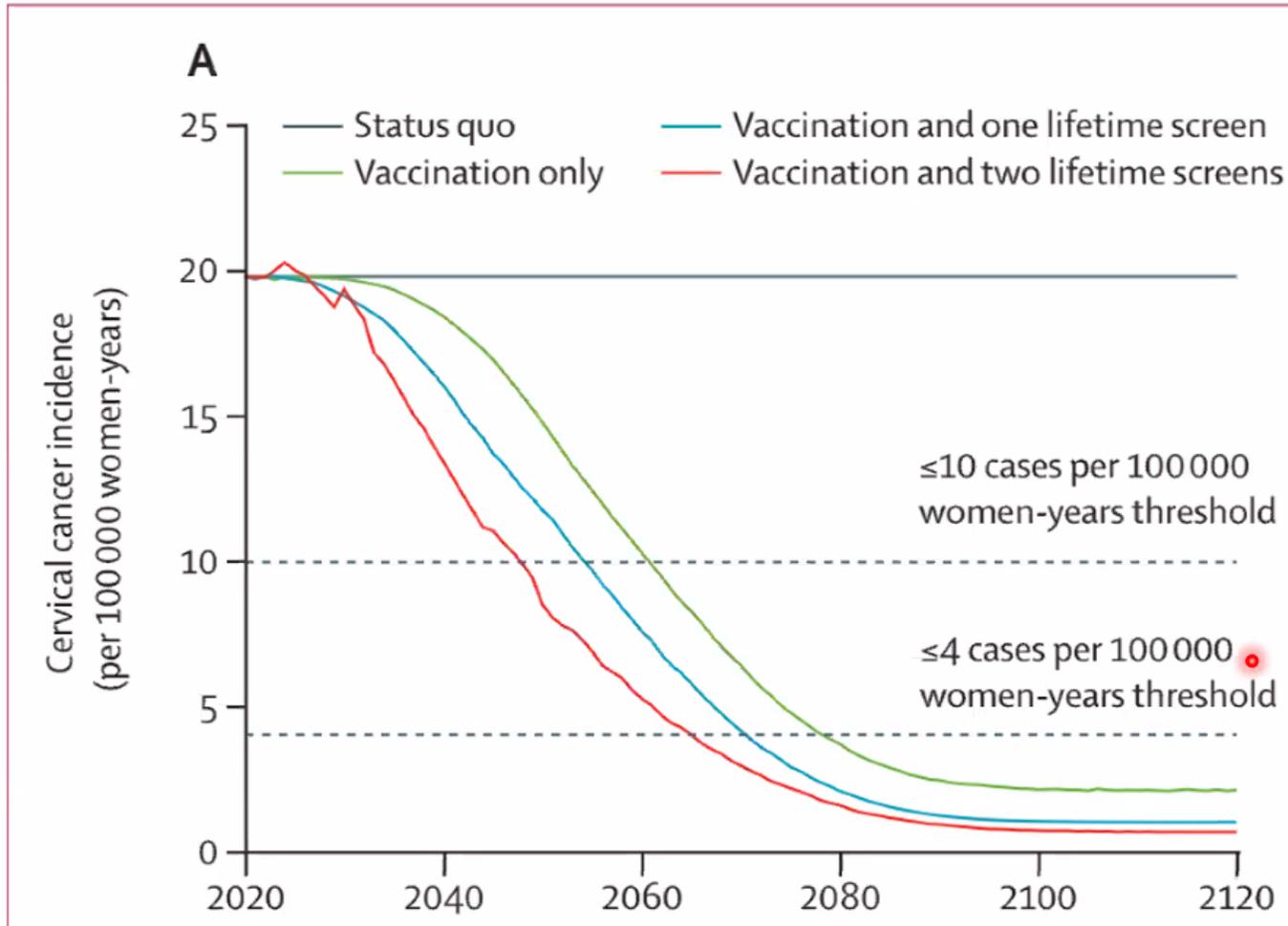
De femmes positives
au dépistages traitées



Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus,
WHO Director-General



If in 2020 we had already reached the 90-70-90 targets, what would happen in the next 100 years?



78 LMIC

90% HPV vaccination coverage of girls can lead to cervical cancer elimination in most LMICs within the next century

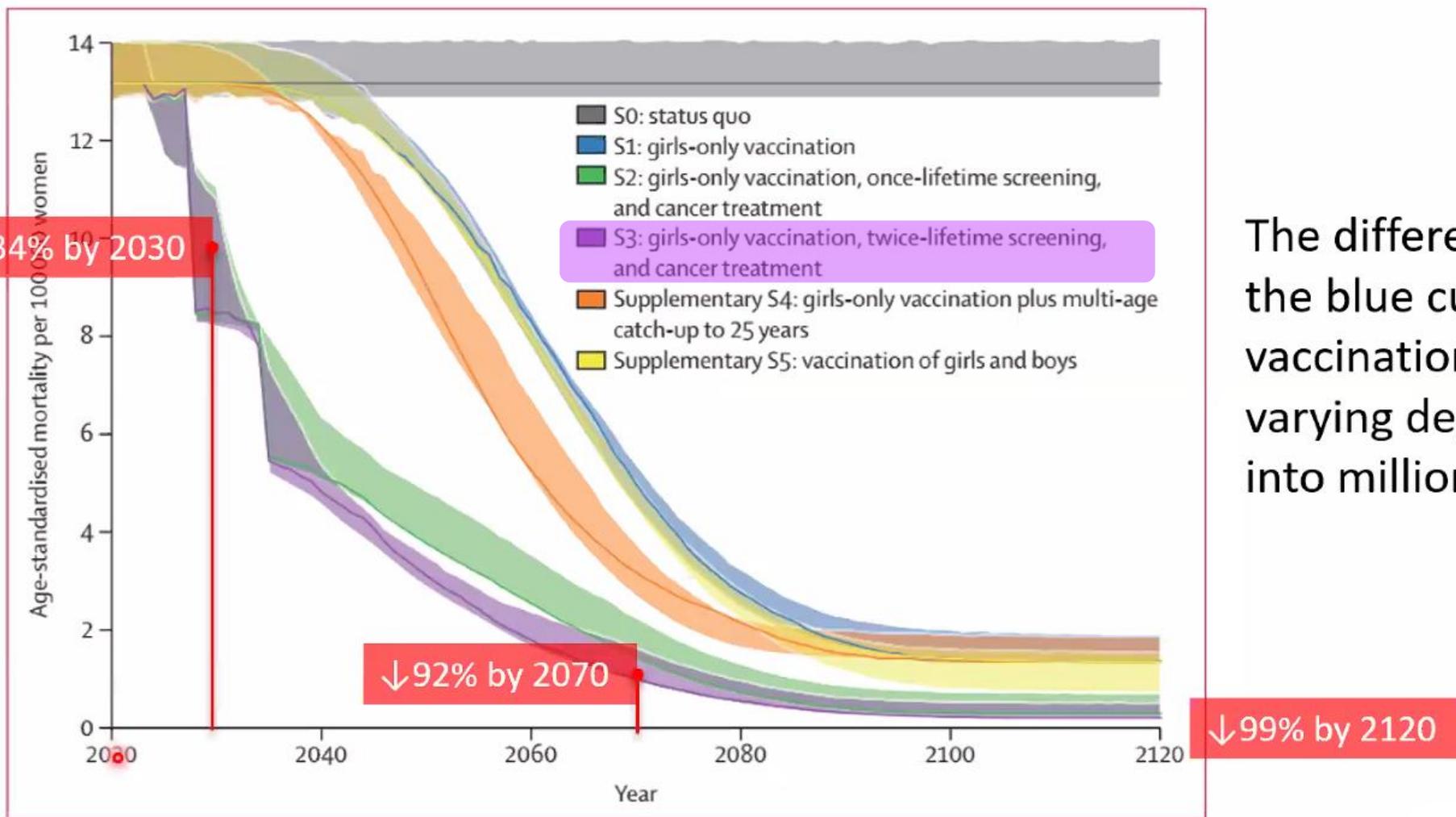
However, countries with the highest cervical cancer incidence might not reach elimination by vaccination alone, although these countries are predicted to have the greatest absolute reductions.

Screening would accelerate elimination by 11–31 years and will be necessary to eliminate cervical cancer in countries with the highest incidence

HPV vaccination of girls is key for elimination

- Vaccination des filles : 61 millions de cas de CCU évités
- + 2 screening : + 12 millions de cas supplémentaires de CCU évités

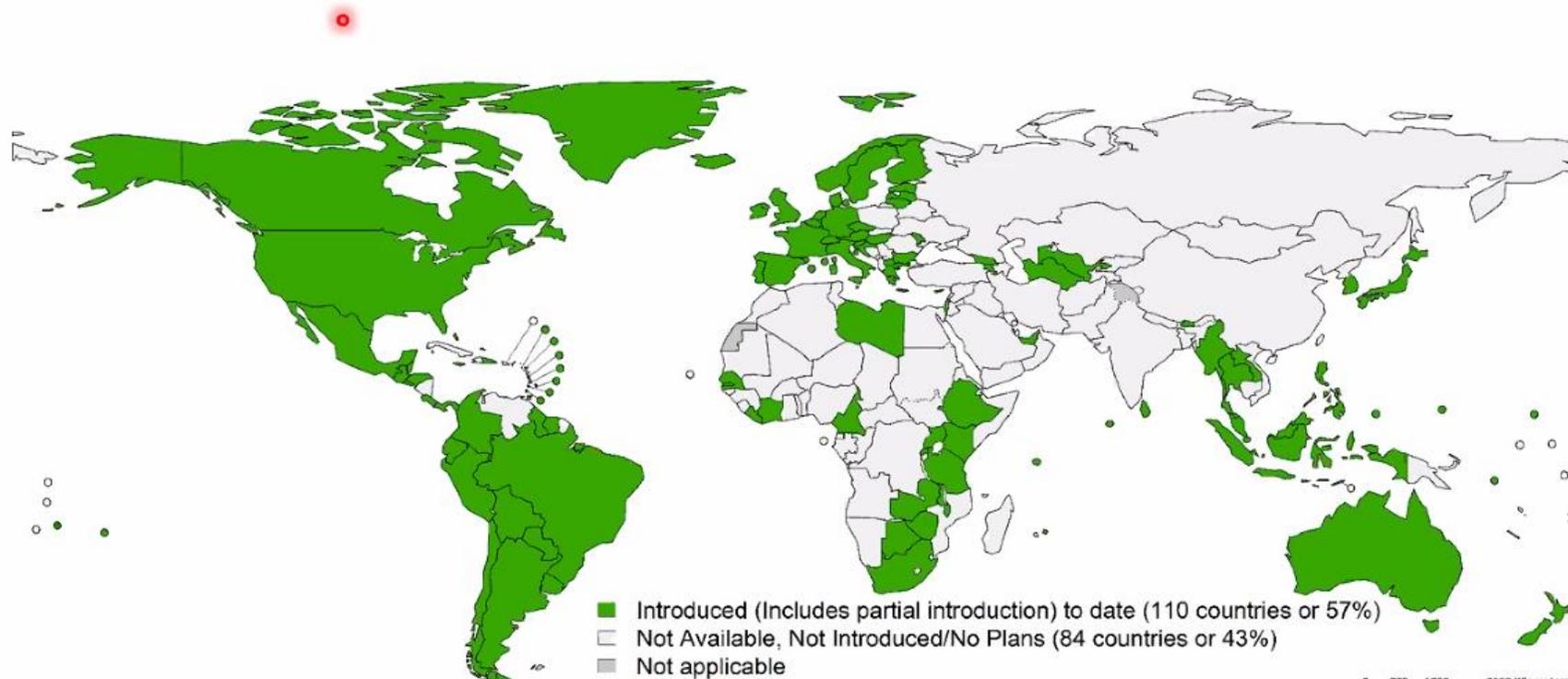
If in 2020 we had already reached the 90-70-90 targets, what would happen in the next 100 years?



The different strategies move the blue curve (S1, girls only vaccination 90%) to the left in varying degrees but translating into millions of avoided deaths.

Figure 1: Age-standardised cervical cancer mortality over time for all 78 LMICs

Countries with HPV vaccine in the national immunization programme



Date of slide: 2020-10-27
 Map production: Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization (WHO)
 Data source: IVB database as at 23th October 2020

Disclaimer:
 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 nor of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
 World Health Organization, WHO, 2020. All rights reserved.

0 875 1750 3500 Kilometers



By June 2021, 58% of countries (N=113) reported having introduced the HPV vaccine in their national schedule.

% of countries with HPV vaccination

Africa	31%
America	89%
Asia	41%
Europe	77%
Oceania	56%

CCU en Afrique sub-saharienne

- **Incidence élevée des cancers du col de l'utérus en Afrique sub-saharienne :**
 - Prévalence élevée de l'infection VIH
 - Absence de programmes de dépistage du cancer du col dans la plupart des pays d'Afrique sub-saharienne
 - Faible implémentation de programmes nationaux de vaccination HPV

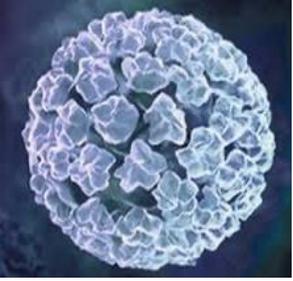


Pays avec un programme de vaccination HPV
(démonstration)



<https://www.gavi.org/results/countries-approved-for-support>

- **Liens épidémiologiques +++ entre les infections VIH et HPV, populations clés +++**



Au total, l'infection HPV :



- **Un réel fléau encore trop ignoré ...** : frontière entre portage et maladie difficile à comprendre
- **Une double peine dans les populations-clés** (VIH ++, HSH, TS, TG)
- **Une prévention indispensable en santé sexuelle** (PreP)
- **Sensibilisation et diagnostic** : plus d'informations auprès des jeunes
- Nécessité +++ de **mise en place de stratégies de dépistage**
- **Une prévention remarquable : LE VACCIN**
 - Confirmation en vie réelle sur les lésions précancéreuses
 - Données en vie réelle : impact +++ sur la survenue des cancers
- Il faut **une politique vaccinale HPV forte (filles ET garçons)**

