



AFRANUM

Modules de formation numérique AFRAVIH

HPV chez les femmes



AFRANUM

Module de formation continue AVH

Dépistage et prise en charge

Une opportunité en santé mondiale

Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem



"Through cost-effective, evidence-based interventions, including human papillomavirus vaccination of girls, screening and treatment of precancerous lesions, and improving access to diagnosis and treatment of invasive cancers, we can eliminate cervical cancer as a public health problem and make it a disease of the past."

Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus,
Director-General, World Health Organization

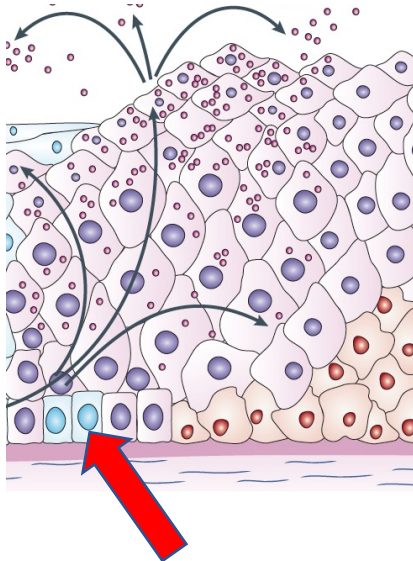
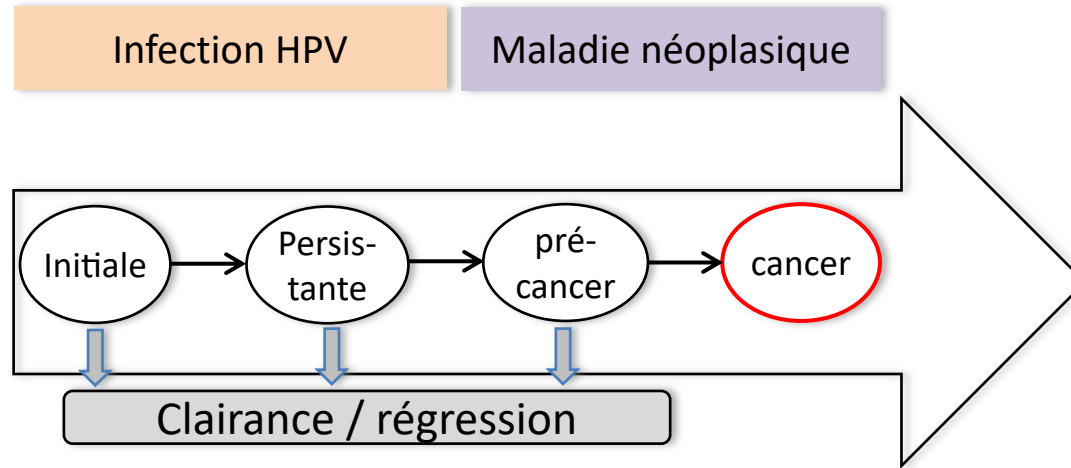
Strategie basée sur 3 piliers:

- | | |
|---------------|-----|
| • Vaccination | 90% |
| • Dépistage | 70% |
| • Traitement | 90% |

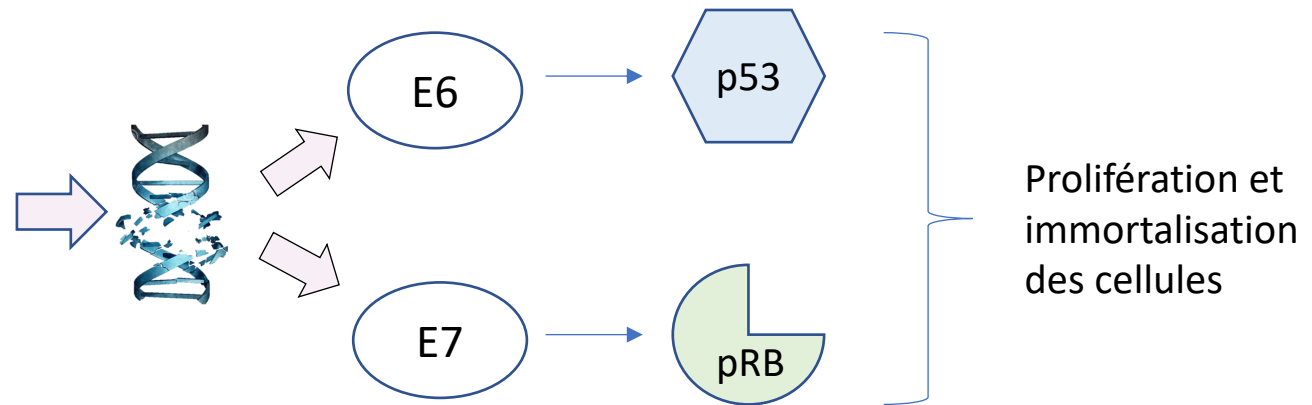
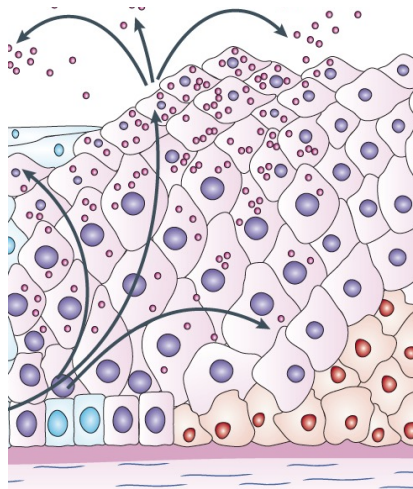
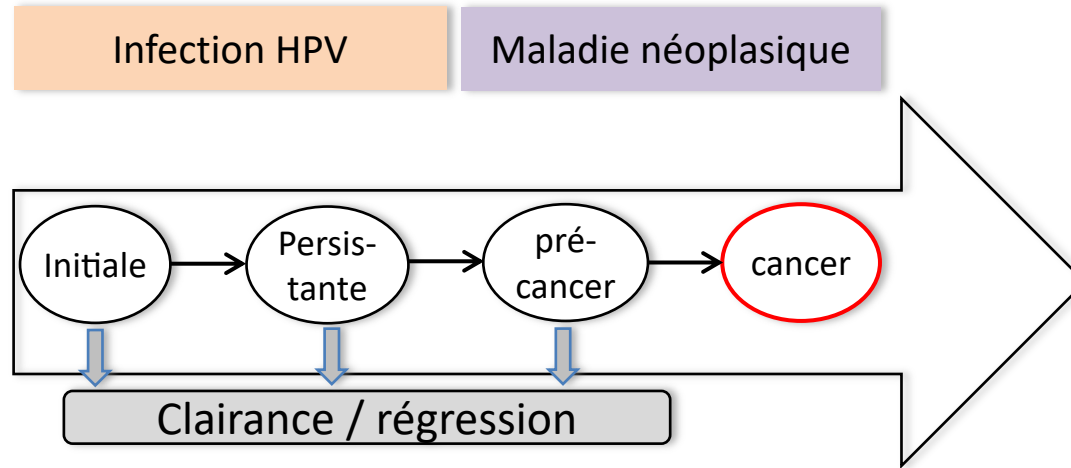
Points abordés

- Infection par HPV et CCU
- Méthodes visuelles de dépistage
- Dépistage par test HPV
- Le triage post-test HPV
- Traitement et surveillance post-test

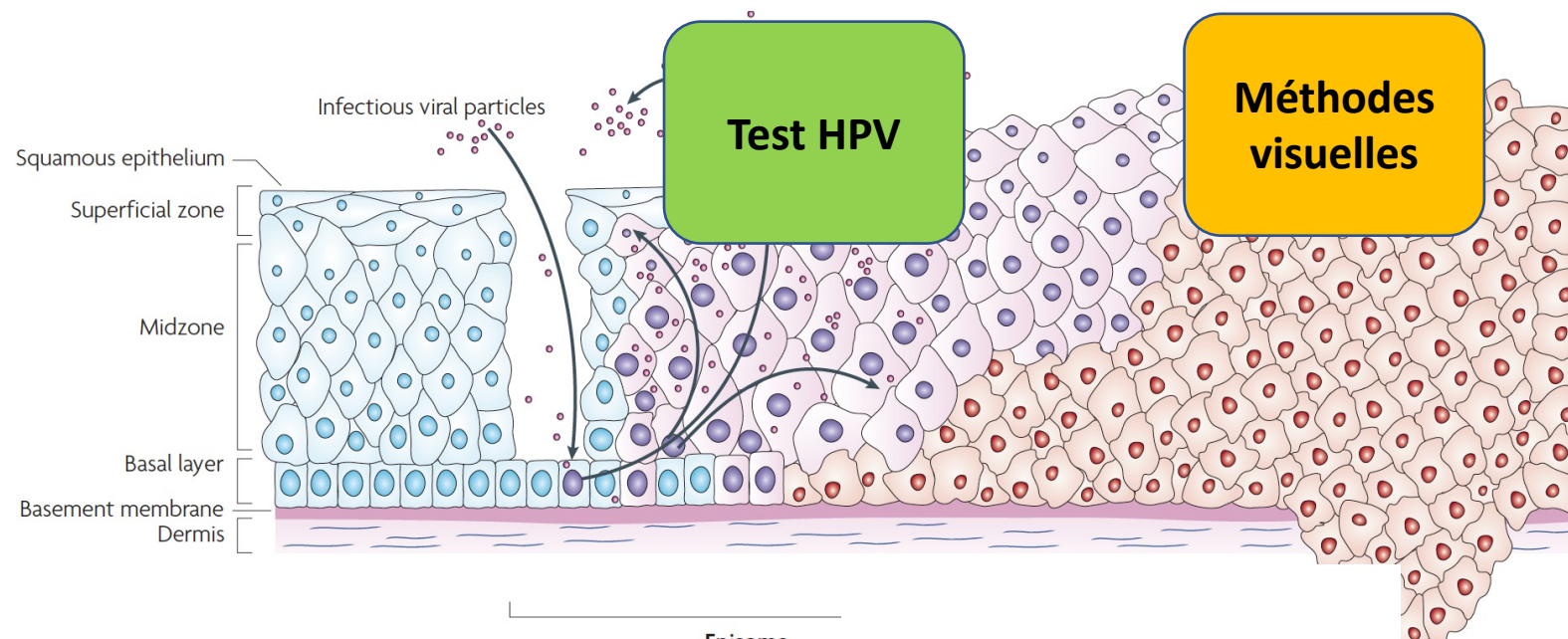
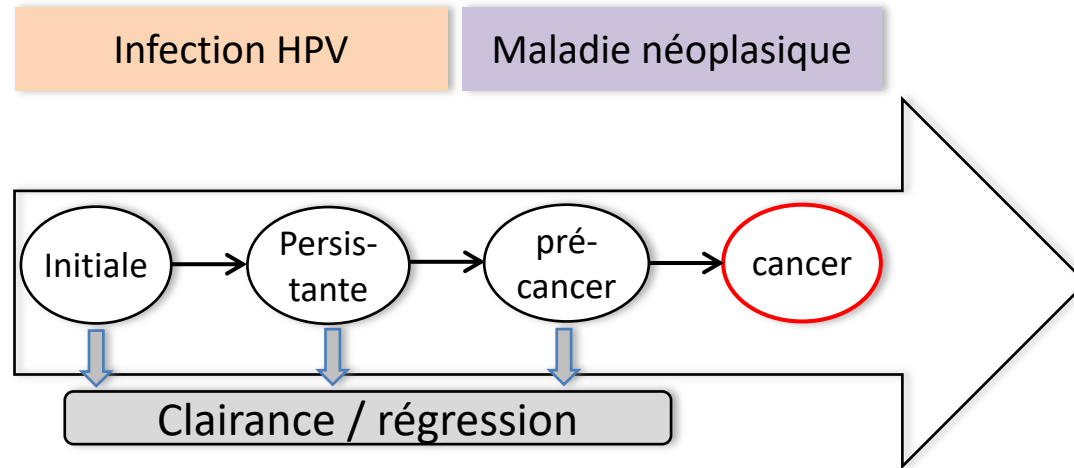
HPV et CCU



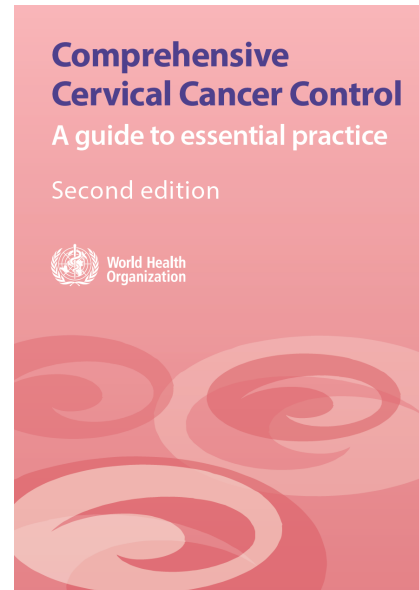
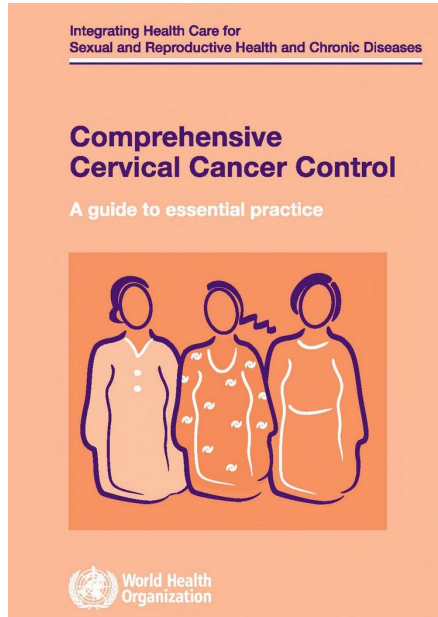
HPV et CCU



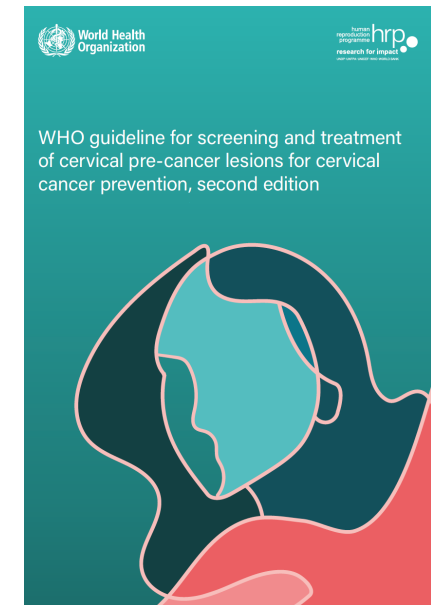
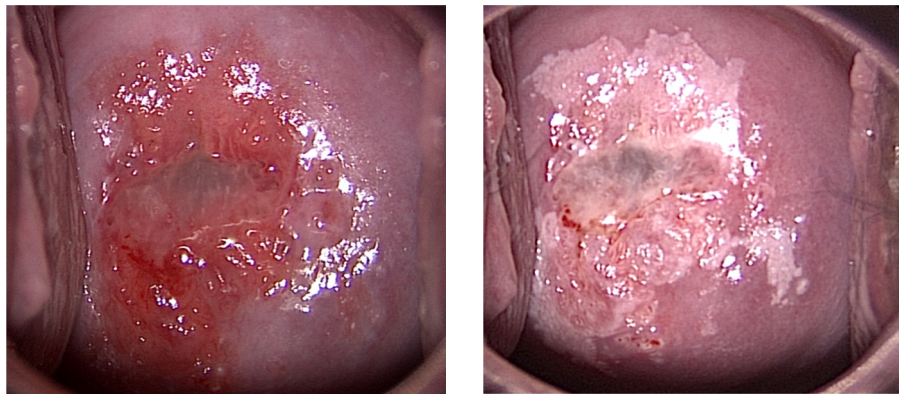
HPV et CCU



Dépistage: Inspection visuelle (VIA / VILI)



« Because of its high level of performance, countries should ideally transition to HPV testing as the primary method of screening for cervical cancer. »



Dépistage: Inspection visuelle (VIA / VILI)

- Sankaranarayanan R, et al Lancet 2007
 - RCT en grappe (Inde – n= 31 000)
 - ↓ de 25% des cancers et de 35% de la mortalité
- Shastri et al. Int J Cancer 2014:
 - RCT en grappe (Inde – n = 75 000/bras) – VIA tous les 24 mois par Agents de santé vs bras contrôle – suivi pendant 12 ans.
 - ↓ mortalité (IRR 0.69, p = 0.03) mais pas de l'incidence CCU (0,97 [0.80 - 1.19])
- Sankaranarayanan R, et al. N Engl J Med 2009
 - RCT en grappe, 4 bras : VIA, frottis, test HPV et contrôle (n~30 000/ bras)
 - Pas de diminution de la mortalité (0.86 [0.60–1.25]) / incidence CCU (1.04 [0.72–1.49]) dans le bras VIA
- Denny et al., JAMA 2005
 - RCT (Afrique du Sud), femmes HIV+ et HIV-, bras VIA + tx immédiat vs tx différé (n = 2200)
 - ↓ prévalence CIN2+ à M6 (37%, p=0,02) et à M12 (p<0,05)
 - ↓ prévalence CIN2+ à M36 uniquement chez les femmes HIV+ (RR = 0.51 [0.29–0.89]) (Kuhn et al. AIDS 201)

Dépistage: Inspection visuelle (VIA / VILI)

- Sensibilité entre 60% et 70%

- Sauvaget al. 2011, Arbyn et al. Int J Cancer 2008, Chen et al. 2012, Catarino et al. 2017, Qiao et al. J Gynaecol Obstet Res 2015; Mustafa et al. Int J Gynecol Obstet 2016)

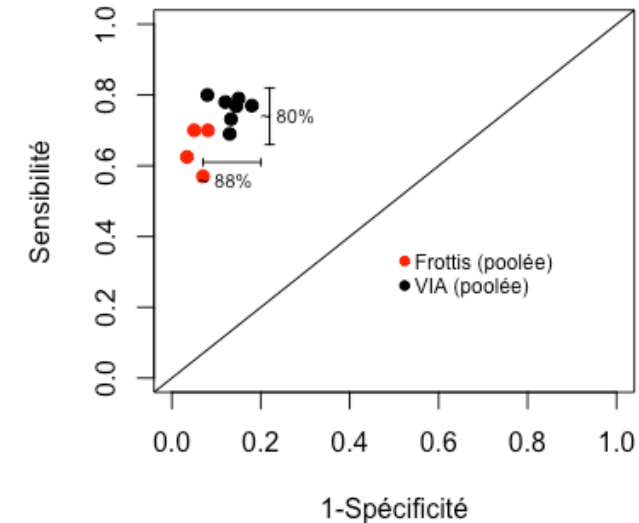
- Sensibilité VILI >VIA (~10%)

- Spécificité entre 80 et 90%

- Mais hétérogénéité ++:

- Sensibilité des études entre 22% et 91%
- Grande variabilité inter – opérateur
- CQ difficile

=> Difficultés opérationnelles



Dépistage: Inspection visuelle améliorée

- Smartphone
 - Photo seule:
 - Peu d'impact sur la sensibilité / hétérogénéité ($Se \sim 74\%$, $n = 7$)
 - Processus de contrôle qualité / monitoring
 - Colposcopy-like: Mobile ODT, AV Magnivisualizer

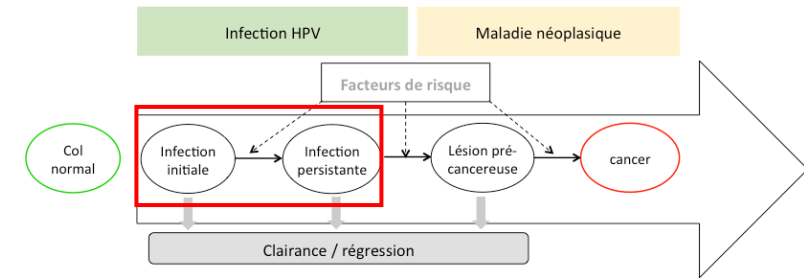


Dépistage : Inspection visuelle améliorée

- Smartphone
 - Photo seule:
 - Peu d'impact sur la sensibilité / hétérogénéité ($Se \sim 74\%$, $n = 7$)
 - Processus de contrôle qualité / monitoring
 - Colposcopy-like: Mobile ODT, AV Magnivisualizer
- Intelligence artificielle
 - Très bonnes performances théoriques (Xue et al. Int J Cancer 2020)
 - Mais de nombreux challenges (Desai et al. 2022)
 - Qualité de l'image
 - Variabilité anatomique



Dépistage: test HPV



- Infection persistante par HPV = facteur initial du CCU
- Nombreux RCT européens ou US:
 - Analyse poolée de 4 essais européens: ↓incidence CCU IRR 0,60 [0,40 – 0,89] (Ronco et al. Lancet 2014)
 - Arbyn et al. Vaccine 2006
- Sankaranarayanan R, et al. N Engl J Med 2009
 - ↓incidence CCU (HR: 0,47 [0,32 – 0,69]) et mortalité (HR 0,52 [0,33 – 0,83])
- Denny et al. JAMA 2005
 - ↓prévalence CIN2+ à M6 (74%) et à M12 (p<0,05)
 - ↓prévalence CIN2+ à M36 (femmes HIV+ et HIV-): RR = 0.51 [0.29–0.89]) (Kuhn et al. AIDS 2010)

Dépistage: test HPV

- Excellente sensibilité (>90%)
- Très bonne reproductibilité
- Possibilité de test sur auto-prélèvement:
 - Meilleure acceptabilité
 - Tests PCR (perte de sensibilité pour tests amplification)

Mais

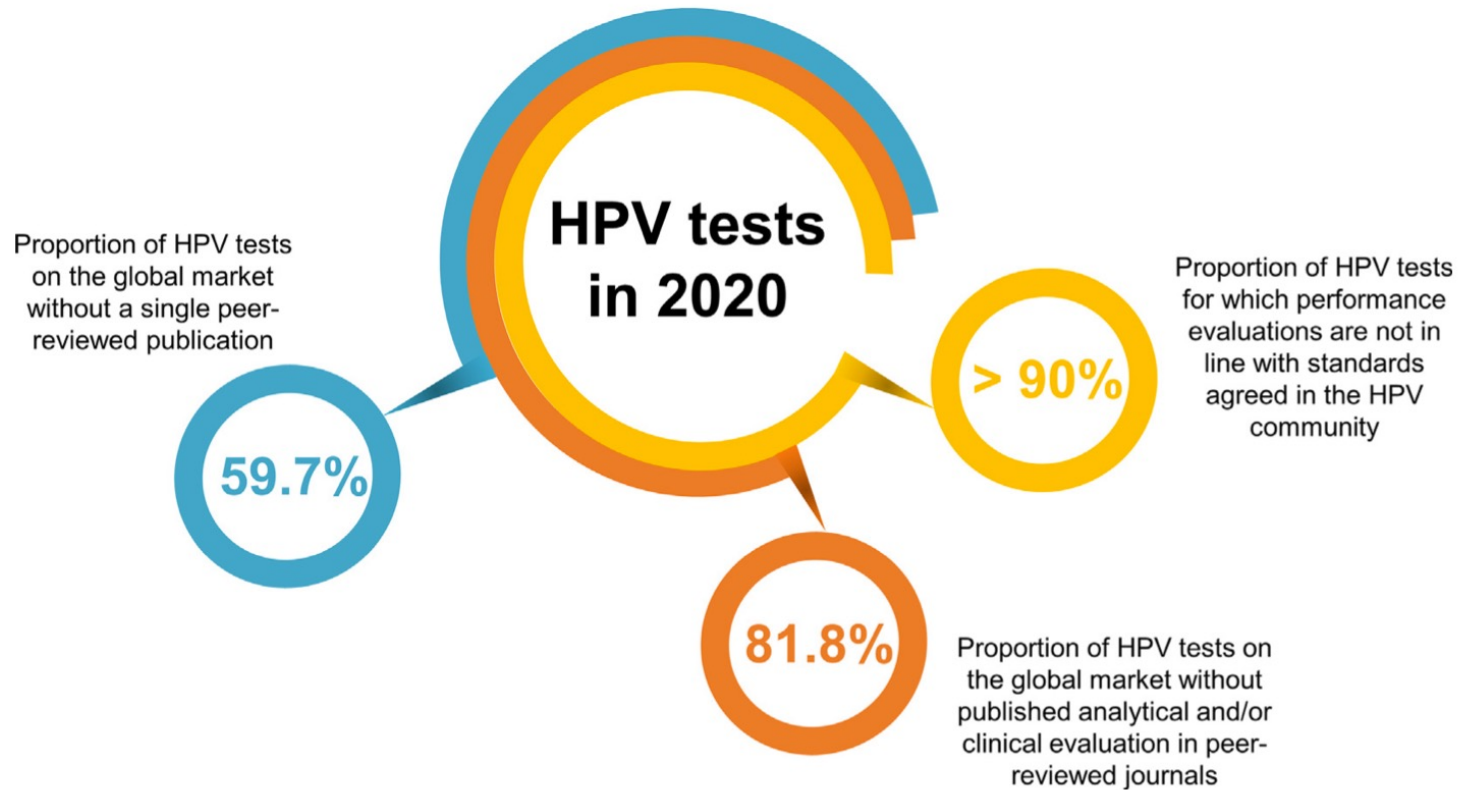
- Coût élevé
- Spécificité modérée (~90%) => nombreux FP => nécessité d'un triage



Quel(s) test(s) HPV?

Quels tests?

M. Poljak et al. / Clinical Microbiology and Infection 26 (2020) 1144–1150



Systematic review

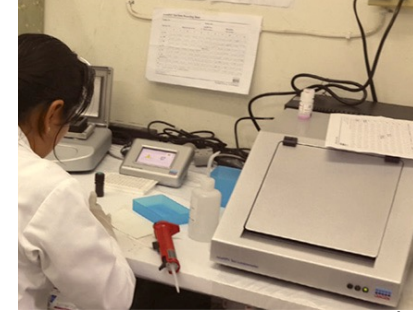
2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening

Marc Arbyn^{1,2,*}, Marie Simon³, Eliana Peeters¹, Lan Xu^{1,4}, Chris J.L.M. Meijer⁵, Johannes Berkhof⁶, Kate Cuschieri⁷, Jesper Bonde⁸, Anja Ostrbenk Vanlencak⁹, Fang-Hui Zhao¹⁰, Remila Rezhake^{1,10,11}, Murat Gultekin¹², Joakim Dillner¹³, Silvia de Sanjosé¹⁴, Karen Canfell^{15,16}, Peter Hillemanns¹⁷, Maribel Almonte¹⁸, Nicolas Wentzensen^{19,†}, Mario Poljak^{9,†}

Comparison	Out-come	Relative sensitivity (90% CI)	Relative specificity (90% CI)
Fully validated hrHPV DNA tests			
Abbott RealTime/HC2 or GP5+/-6+ EIA	CIN2+	0.99 (0.96–1.01)	1.02 (1.01–1.02)
Alinity/HC2	CIN2+	1.05 (0.99–1.10)	1.01 (0.99–1.02)
Anyplex HR/HC2 or GP5+/-6+ EIA	CIN2+	1.01 (0.96–1.04)	1.00 (0.99–1.02)
BD Onclarity/HC2 or GP5+/-6+ EIA	CIN2+	1.00 (0.97–1.03)	1.00 (0.98–1.01)
Cobas 4800/HC2 or GP5+/-6+ EIA	CIN2+	1.00 (0.98–1.03)	1.00 (0.99–1.01)
Cobas 6800/Cobas 4800	CIN2+	0.98 (0.96–1.01)	0.99 (0.97–1.01)
HPV-Risk/HC2 or GP5+/-6+ EIA	CIN2+	0.99 (0.96–1.02)	1.02 (1.00–1.04)
PapilloCheck/HC2 GP5+/-6+ EIA	CIN2+	0.97 (0.91–1.04)	1.02 (0.98–1.07)
Xpert HPV/HC2 or GP5+/-6+ EIA	CIN2+	1.00 (0.97–1.03)	1.00 (0.98–1.02)
Partially validated tests			
AmpFire/Cobas 4800	CIN2+	1.03 (0.97–1.10)	1.00 (0.99–1.01)
Cervista/HC2	CIN2+	0.98 (0.95–1.01)	1.01 (0.98–1.04)
CLART/mod GP5+/-6+ LMNX (sp)	CIN2+	1.03 (0.95–1.11)	1.00 (0.97–1.02)
CLART/mod GP5+/-6+ LMNX (pc)	CIN2+	0.98 (0.94–1.01)	1.08 (1.06–1.11)
EUROArray/HC2 ^a	CIN2+	0.98 (0.93–1.03)	1.00 (0.98–1.03)
GP5+/-6+/-LMNX/GP5+/-6+ EIA	CIN2+	1.02 (0.97–1.08)	1.00 (0.98–1.03)
HBRT-H14/HC2 ^a	CIN2+	0.98 (0.93–1.03)	1.01 (0.99–1.03)
Linear Array/HC2	CIN2+	1.02 (0.98–1.06)	1.02 (1.00–1.04)
MALDI-TOF/HC2	CIN2+	0.97 (0.94–1.00)	1.09 (1.01–1.16)
RIATOL qPCR/HC2 ^b	CIN2+	1.05 (0.95–1.16)	1.01 (0.99–1.02)
SeqHPV/Cobas 4800	CIN2+	0.99 (0.92–1.06)	1.00 (0.99–1.01)
Internally validated in-house hrHPV DNA tests			
DH3/HC2	CIN2+	1.02 (0.95–1.09)	1.03 (1.01–1.05)
HPVIR/Cobas 4800	CIN2+	1.02 (0.95–1.09)	1.03 (1.01–1.05)
REALQUALITY RQ-HPV Screen /HC2	CIN2+	1.00 (0.96–1.05)	1.00 (0.97–1.02)
HPV RNA tests			
APTIMA/HC2 or GP5+/-6+ EIA	CIN2+	0.97 (0.95–1.00)	1.03 (1.02–1.05)
Pretect HPV-Proofer/HC2	CIN2+	0.78 (0.68–0.89)	1.12 (1.11–1.13)
OncoTect/HC2	CIN2+	0.98 (0.89–1.09)	2.33 (1.96–2.77)
APTIMA/HC2 or GP5+/-6+ EIA	CIN2+	0.97 (0.95–1.00)	1.03 (1.02–1.05)
hrHPV DNA tests not reaching validation criteria for cervical cancer screening			
careHPV Test/HC2 ^c	CIN2+	0.86 (0.79–0.94)	1.01 (0.99–1.03)
INNO-LiPA/HC2 ^c	CIN2+	1.01 (0.97–1.06)	0.95 (0.93–0.97)

Biologie moléculaire

- Détection directe (signal amplification)
 - Hybridation
 - Pas de génotypage
 - HC2, CareHPV
- DNA amplification (PCR)
 - Sans génotypage (ex: cervista)
 - Avec génotypage (Ex: Genexpert)
- RNA amplification
 - ARNm (E6/E7) – Aptima (Arbyn et al. CID 2022)
- Proteine
 - oncoE6



Source: HPV world



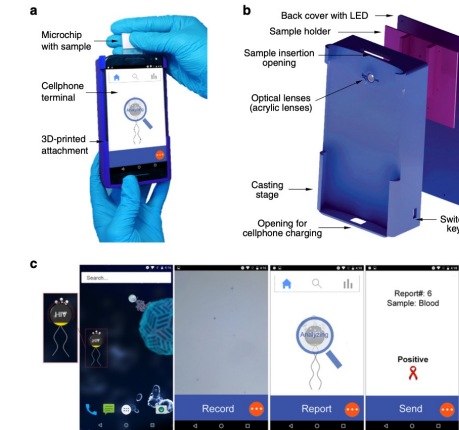
Source: Cepheid



Source: Hologic

Approches récentes: LAMP, CRISPR

- Limites de la PCR: coût
- LAMP:
 - pas de cycles et durée ≤ 1 h
 - mais 1 seul type d'HPV
 - Ex: Ampfire
- CRISPR-cas12
- Dispositifs microfluides / Micromoteurs à ADN...



ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-018-06727-8

OPEN

DNA engineered micromotors powered by metal nanoparticles for motion based cellphone diagnostics

Mohamed Shehata Draz^{1,2,3}, Kamyar Mehrabi Kochehyoki¹, Anish Vasan¹, Dheerendranath Battalapalli¹, Aparna Sreeram¹, Manoj Kumar Kanakasabapathy¹, Shantanu Kallakuri¹, Athe Tsibris^{2,4}, Daniel R. Kuritzkes^{2,4} & Hadi Shafiee^{1,2}

scientific reports

OPEN

A simple and rapid diagnostic method for 13 types of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) detection using CRISPR-Cas12a technology

Jiaojiao Gong^{1,6}, Guanghui Zhang^{2,6}, Wangguo Wang³, Liping Liang², Qianyun Li⁴, Menghao Liu⁵, Liang Xue^{1,5} & Guanghui Tang^{1,5}



Mode de prelevement

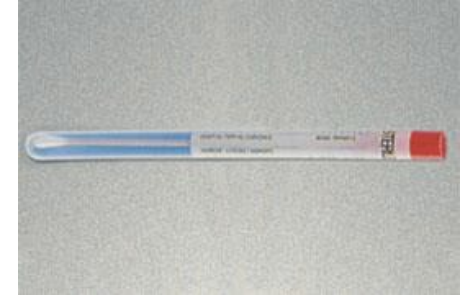
- Auto-prélèvement

- Arbyn et al. Lancet Oncol 2014



- Prélèvement urinaire

- Resultats prometteurs: VanKeer et al. J Clin Virol 2021
- Mais hétérogénéité des études disponibles



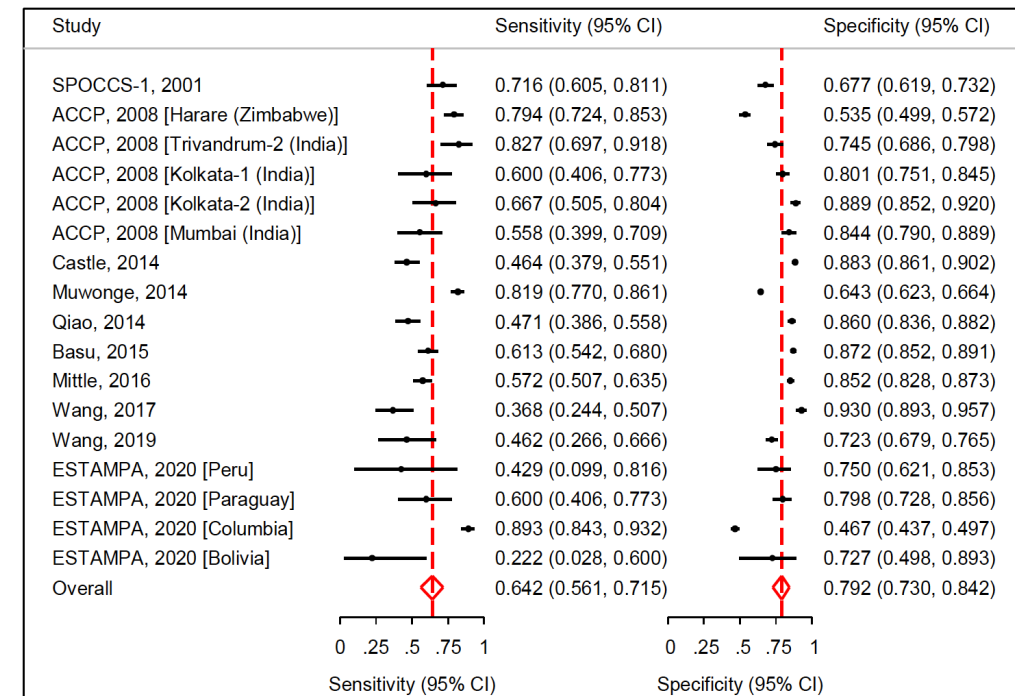
Quel triage après un test HPV?

Triage par cytologie

- Cytologie simple
 - Stratégie US et autres
 - Risque de CCU si HPV- frottis-: VIH+ ~ VIH-
- Marquage p16 +/- Ki67
 - Ciblage des cellules avec infection transformante
 - Même sensibilité que frottis mais ↑ spécificité

Triage par inspection visuelle

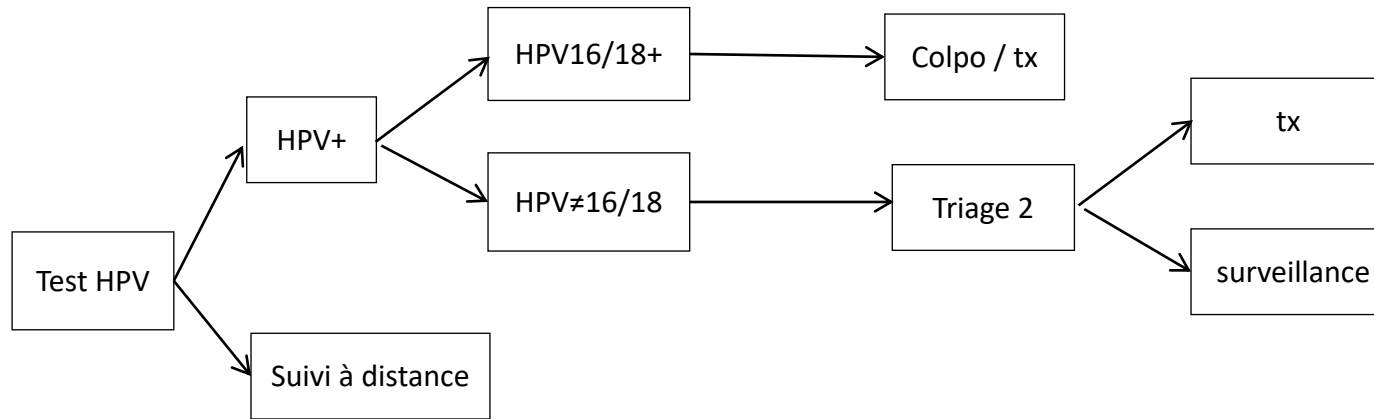
- Des résultats à confirmer
 - Ex: Sens ~ 82% (Muwonge et al. Inde) vs 34% (Tebeu et al. Cameroun)
 - OMS: Sens ~ 64% - Spe ~ 79%
- Femmes VIH+:
 - Sens ~ 57% (Kelly et al. 2022)
- IVA aidée?



Triage par génotypage partiel

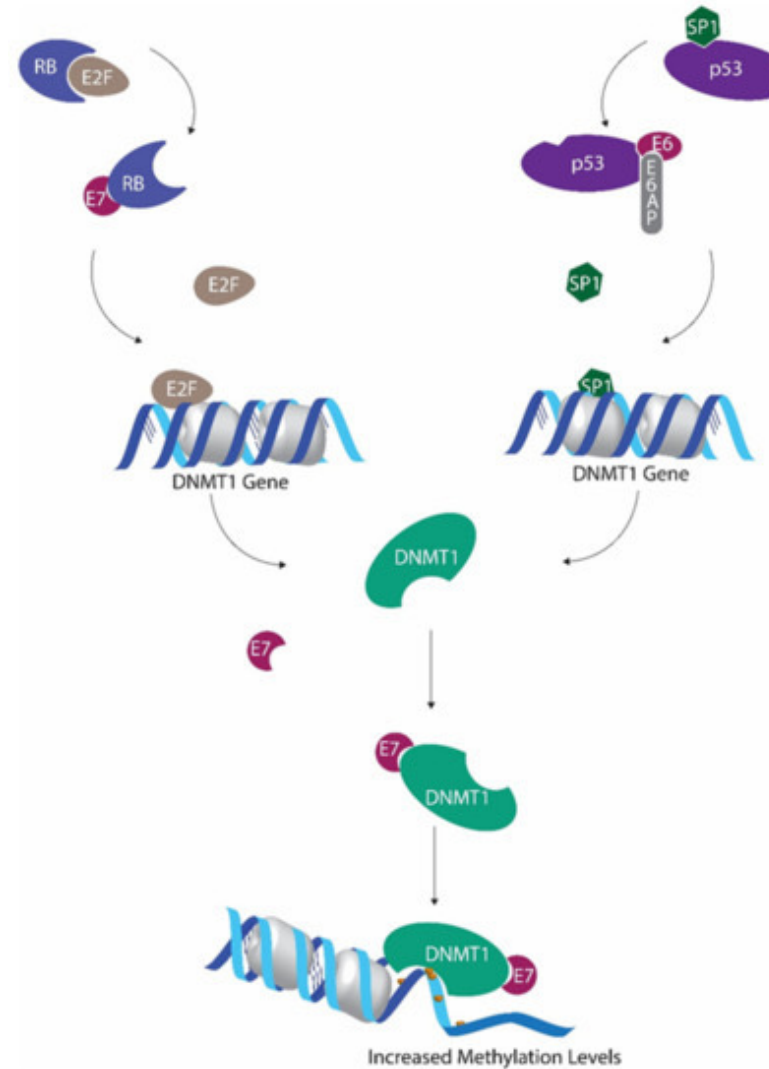
- Génotypage partiel 16/18 +/- 45
 - HPV 16 et 18 associés au CCU + HPV 45 en Afrique
 - Sens ~ 60% & Spé ~ 70% (OMS 2021)
- Génotypage partiel »étendu »
 - 16/18/45 + 31/33/39/52/58
 - Kuhn et al. Sens ~ 91% & Spe ~ 66% (FvVIH)
 - AIMA-CC: Sens ~ 86% & Spe ~ 84%
- Génotypage partiel et 2nd test
 - Amélioration si 2nd triage des femmes HPV≠16/18

Triage par génotypage partiel



- Génotypage partiel et 2nd test
 - Amélioration si 2nd triage des femmes HPV≠16/18
 - Frottis: sens ~ 80% (stratégie US)
 - VIA: Sens ~ 80 à 90%

Triage par marqueurs de méthylation



Triage par marqueurs de méthylation

- Patiente
 - Ex: PAX1, CADM1, MAL1, MAL, miR-124
 - Sens ~ triage par cyto; Sp ~ triage par HPV16/18
- HPV
 - Surtout L1, L2...
 - HPV 16 L1/L2: Sens ~ 77% & Spe ~ 64% (Bowden et al. Ebiomedicine 2019)
- Mixte
 - Méthode S5 (hôte: EPB41L3, et HPV: HPV16L1, HPV16L2, HPV18L2, HPV31L1, HPV33L2)
 - Sens $\geq 90\%$ & Spe ~ 100% pour les K (Banila Int J Cancer 2021)
- Opérationnalisation
 - Beaucoup de challenges techniques
 - Variations géographiques (manque d'études africaines)

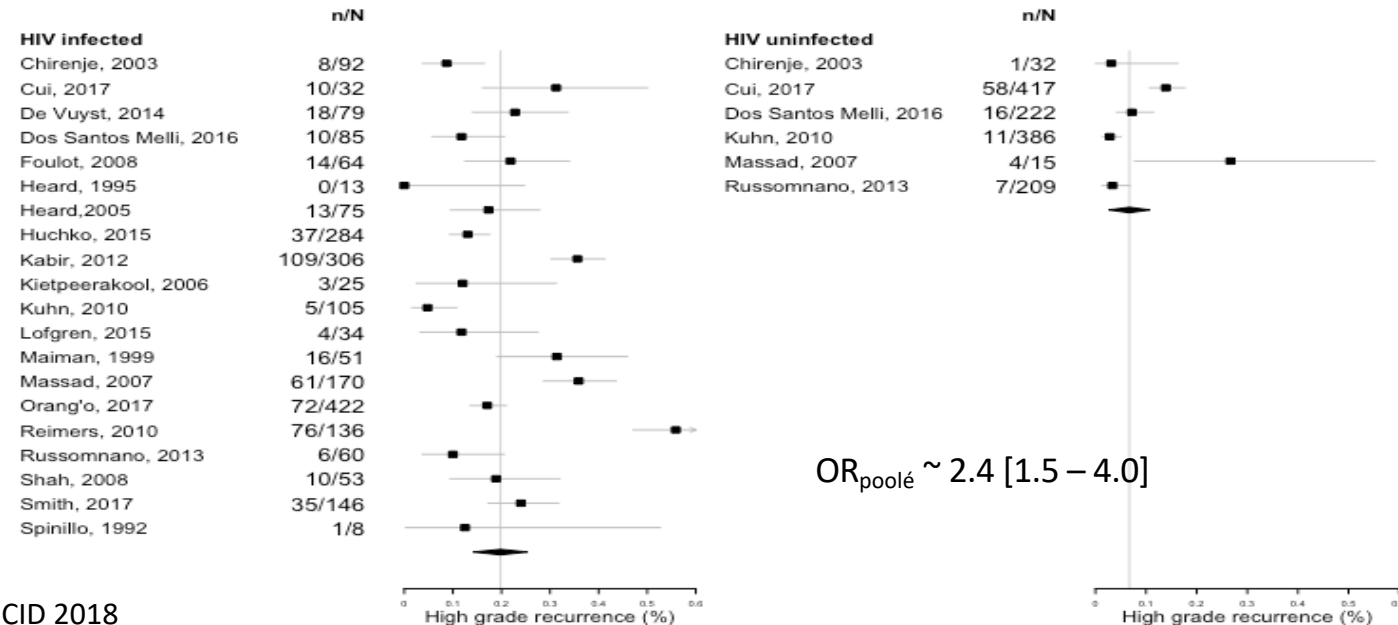
Traitement et suivi

- Ablation:
 - Cryothérapie / thermo-ablation
 - Très bonne sureté / efficacité?
 - Thermo-ablation + simple logistiquement
- LEEP :
 - Permet une analyse histologique
 - Mais complications possibles (obstet: prématurité)



Suivi et réccurences

- 5 à 10 % de récurrences après LEEP
- 80% dans les 24 mois
- Suivi très rapproché (~ pendant 2 ans)
- Valeur du test HPV ++
- Mais stratégie chez les femmes VIH++ ou dans les Suds à évaluer



En résumé

- Un arsenal de dépistage en expansion +++
- Il reste à identifier les meilleures séquences de dépistage
- Besoin de POC moins chers +++
- Le traitement et suivi post-traitement reste un domaine où des progrès sont nécessaires

Merci