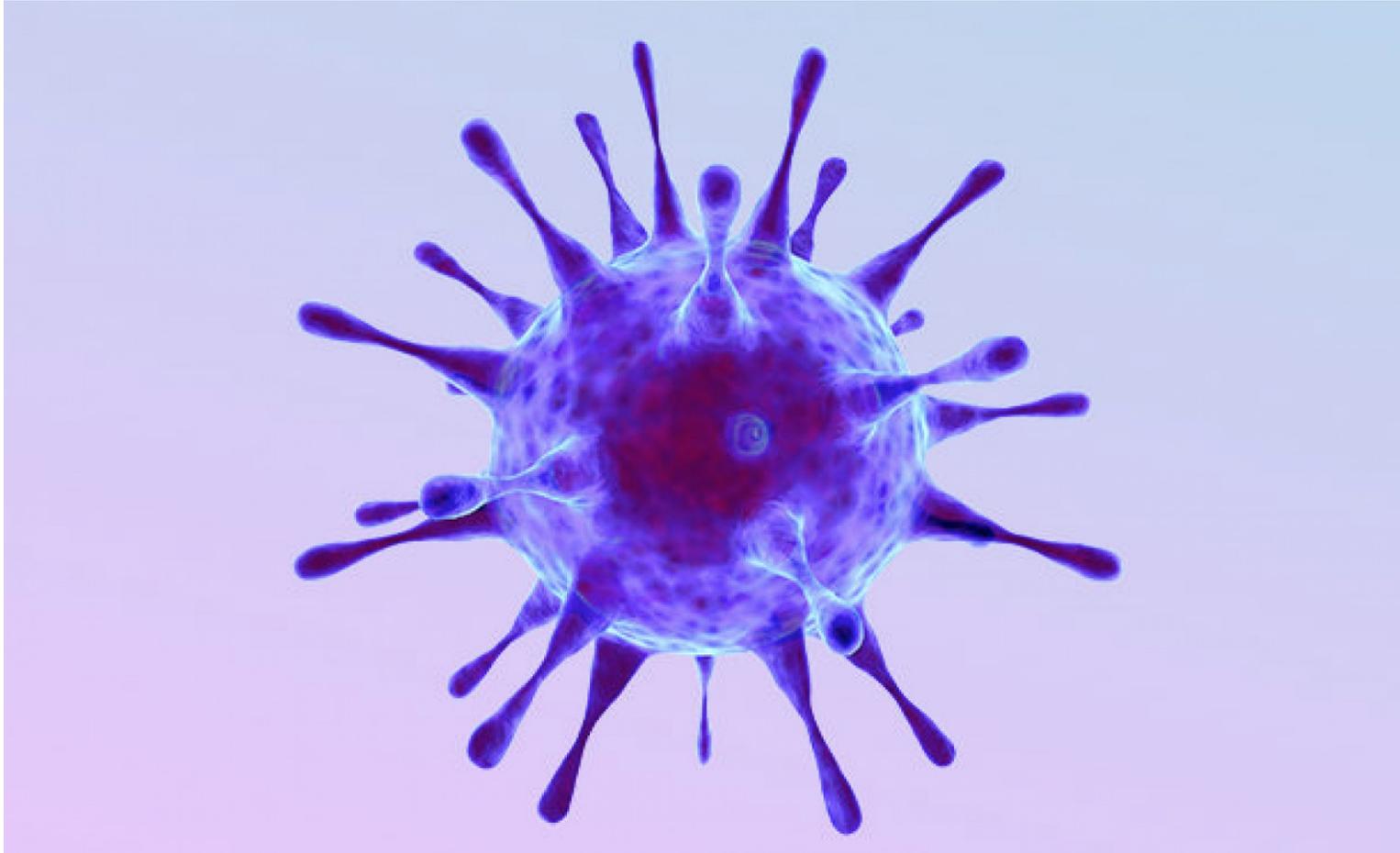


# HPV ET CANCERS



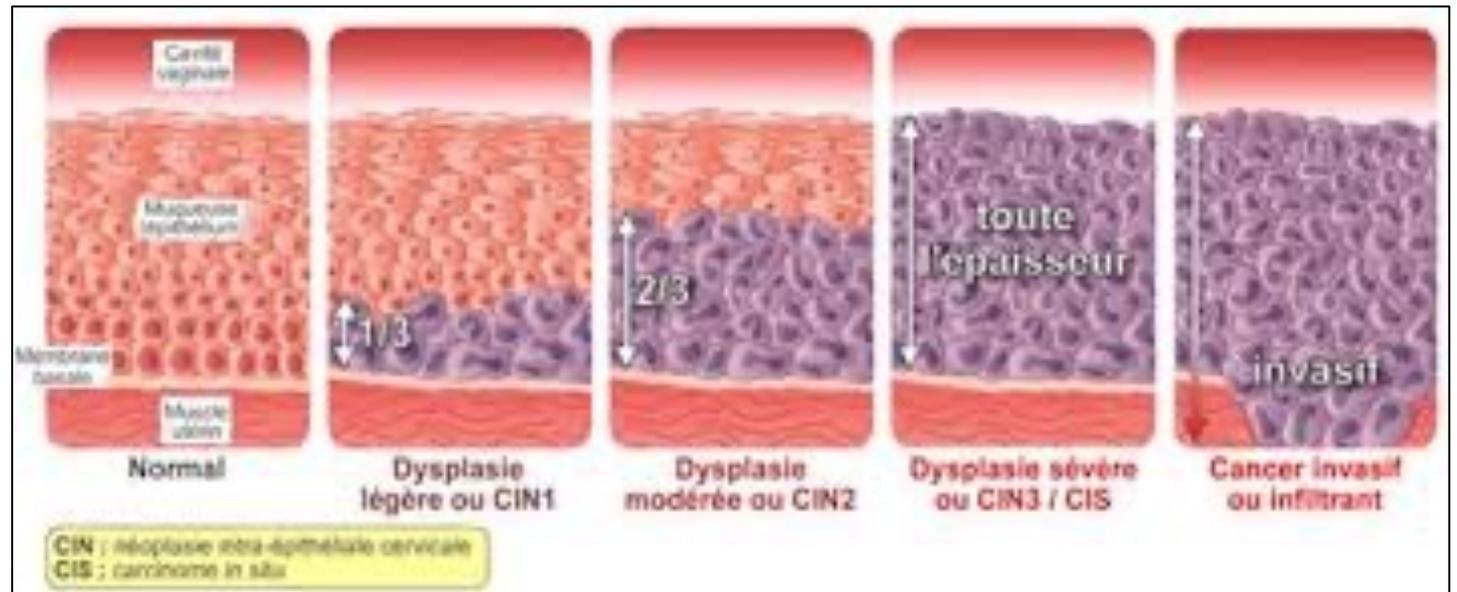
Dr VAINI – Gynécologue – Hôpital Privé de Provence

Dr VAUNOIS – Anatomopathologiste – Cabinet Medipath Aix-Marseille

# (RE)VISION ... LE JARGON DE L'ANAPATH!

\* Épithélium – lame basale - chorion

\* Dysplasie – lésion intra-épithéliale - bas grade – haut grade -  
carcinome in situ – carcinome invasif



# LES CANCERS VIRO-INDUITS

- Virus des hépatites: HBV et HCV → cancer du foie: 5<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans le monde, et 3<sup>ème</sup> cause de décès par cancer (environ 500 000 / an)
- Papilloma Virus Humain = HPV; moins de 0,3% des infection HPV évoluent vers un cancer invasif et pourtant 3<sup>ème</sup> cause de décès par cancer chez la femme dans le monde ; 10% de la totalité des cancers dans le monde
- Virus d'Epstein Barr = EBV (mononucléose) → lymphomes; cancers du cavum (nasopharynx)
- Cas du VIH: pas de responsabilité directe mais cofacteur < immunodépression

# LE VIRUS HPV

- HPV: Human PapillomaVirus, virus à ADN
- Tropisme cutané (verrues) ou muqueux (génital et oral): multiplication dans les cellules
- 200 types différents
- dont une quarantaine infecte la sphère génitale: infection sexuellement transmissible: **IST**
- IST les plus fréquentes au monde
- HPV Bas risque (condylomes = verrues génitales) : 6; 11 ...
- HPV Haut risque = **potentiel oncogène**: **16; 18**; 31; 33; 35; 45; 52; 58; 39; 51; 56; 59 ...

# INFECTION À HPV

- CONTAGIOSITE : peau à peau/ sexe génital / sexe oral: contact suffit (le préservatif ne protège pas totalement); microlésion → pénétration du virus dans les cellules basales épithéliales
- Sphère génitale: col utérin / vulve / vagin / anus / pénis
- Sphère orale = Oropharynx (VADS) : amygdale / base de langue
- Infection / ré-infection fréquente: 80% des hommes et femmes exposés au moins 1 fois au cours de leur vie
- Pic à 25 ans
- Évolution des infections du col :
  - 90% disparition du virus en moins de 2 ans (BR et HR) < immunité naturelle = **clairance virale**, qui diminue avec l'âge; on peut être infecté plusieurs fois (↓ immunité, autre(s) sérotype(s))
  - 10% des cas: infection persistante qui débouche en 2 à 5 ans sur une lésion précancéreuse

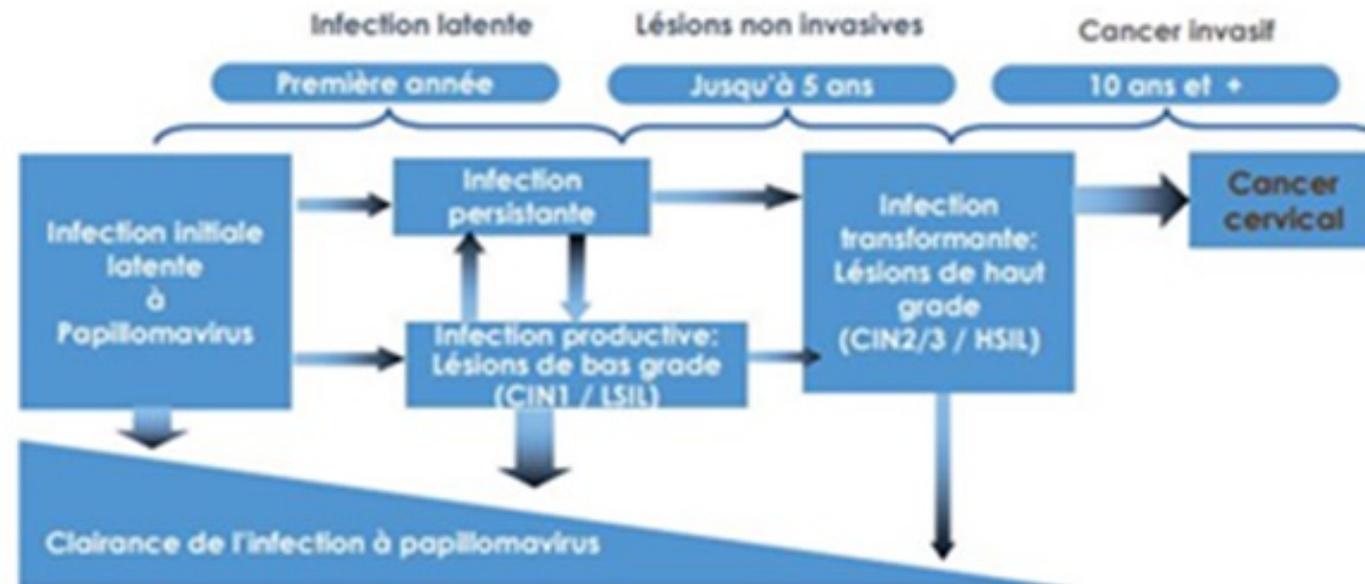


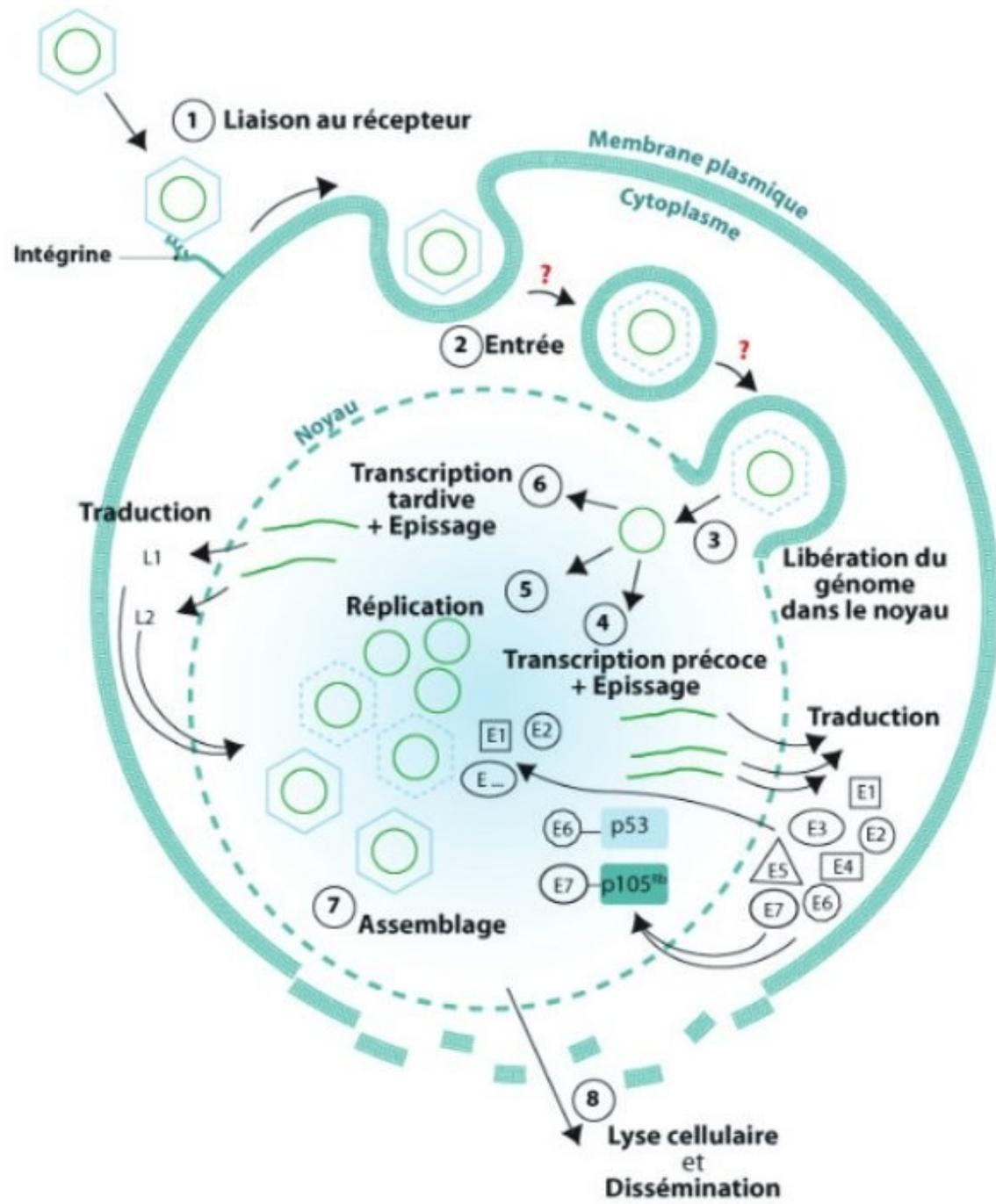
soit élimination spontanée



soit évolution en cancer en 10 à 30 ans

- Infection latente = phase non productive: le virus pénètre les cellules basales sans expression des gènes dans les cellules épithéliales; l'épithélium apparaît sain; virus en embuscade
- Infection productive = phase productive: le virus se réplique (bas risque et haut risque), s'intégrer au génome des cellules infectées → production de particules virales complètes dans les cellules superficielles et desquamation : koilocytes => propagation et auto-inoculation
- Infection transformante : après ou pendant une infection une aigüe productive : le génome viral des HPV à haut risque s'intègre au génome de la cellule infectée (contrairement aux HPV bas risque) → expression des gènes E6 et E7 qui induisent une instabilité chromosomique et des anomalies persistantes qui peuvent conduire au cancer invasif





# MACHINERIE CELLULAIRE

- intégration du génome viral → dérégulation de l'expression des **oncoprotéines virales (E6 et E7)** qui interfèrent avec deux protéines clés du contrôle du cycle cellulaire  
→ instabilité génétique.
- **p16 = protéine oncogène** par dérégulation du cycle cellulaire; surexprimée par une cellule infectée par HPV haut risque

La sur-expression de la protéine p16 est considérée comme un marqueur indirect de l'activité néoplasique des onco-protéines virales des HPV à haut risque ( ≠ HPV 16)

- 
- HPV retrouvé dans certains cancers épithéliaux

mais

- toutes les infections HPV, même HR, n'évoluent pas vers le cancer: notion de clairance virale

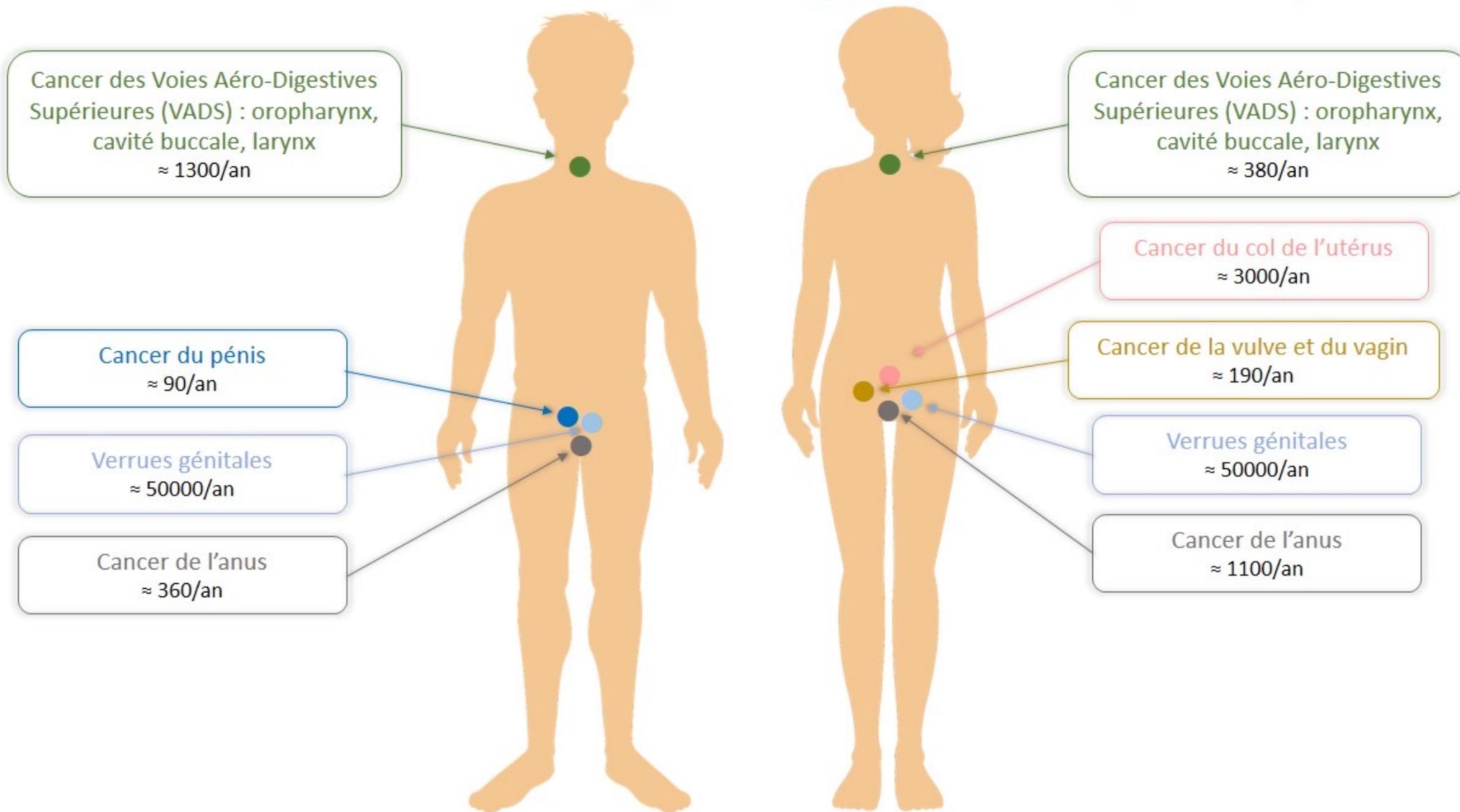
# IMMUNITÉ NATURELLE => CLAIRANCE VIRALE

- Immunité humorale: anticorps qui inhibent la pénétration du virus dans la cellules (modèles animaux)
- Immunité cellulaire: lymphocytes T dirigés contre les protéines E6 et E7: lutte contre l'extension
- Variabilité inter-individu du système immunitaire
- HPV haut risque ont des mécanismes d'échappement au système immunitaire
  - échec de la clairance virale = persistance de l'infection HPV
- Persistance → cancer, MAIS aucun moyen de prédire les infections qui vont persister et évoluer vers la cancer: **rôle du dépistage et du traitement des lésions précancéreuses**

# ÉPIDÉMIOLOGIE EN FRANCE DES CANCERS LIÉS À HPV (2015 - 2016)

- 6300 nouveaux cancers liés à HPV / an
- 35 000 lésions précancéreuses du col/an dont la moitié < à 39 ans (conisation → accouchement prématuré)
- Cancer du col: 12<sup>ème</sup> cancer F (HPV 16 et 18 ...): 3 000 nouveau cas / an (51 ans) -> 1 100 décès /an
- Cancers oropharynx (HPV 16): 1300 cancers / an chez l'homme, 380 chez la femme
- responsabilité de HPV
  - 100% des cancers du col (femmes)
  - 91% des cancers de l'anus (femmes > hommes) - incidence en augmentation
  - 4 à 34% des cancers des VADS (amygdales +++, base de langue) - incidence en augmentation
  - 23% des cancers de la vulve
  - 27% des cancers du pénis
- cancers < HPV : 2/3 femmes (col +++), 1/3 hommes (oropharynx, anus, larynx et pénis).

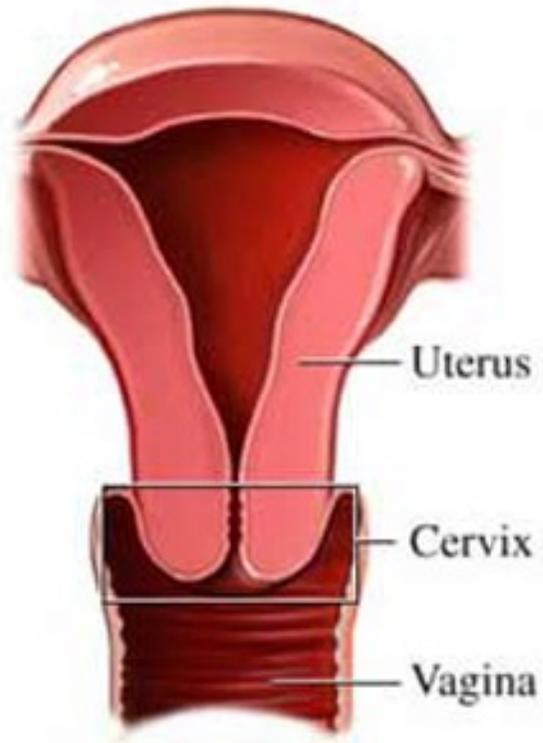
Plus de 6000 cancers sont dus chaque année aux papillomavirus en France (≈ 2% des cancers)



# EPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU COL

- 1<sup>er</sup> cancer de la femme dans le monde et 3<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer
- ≈ 40 000 cas de lésions cervicales (pré)cancéreuses / an en France
- 12<sup>ème</sup> cancer de la femme en France (2<sup>ème</sup> avant 45 ans)
- le dépistage individuel couvre 60% de femmes en France = 40% sont non dépistées
- Nombre d'examens > à 60%: une partie de la population est 'surdépistée'

# HPV ET COL DE L'UTERUS





# EPIDEMIOLOGIE CANCERS DES VADS LIÉS À HPV

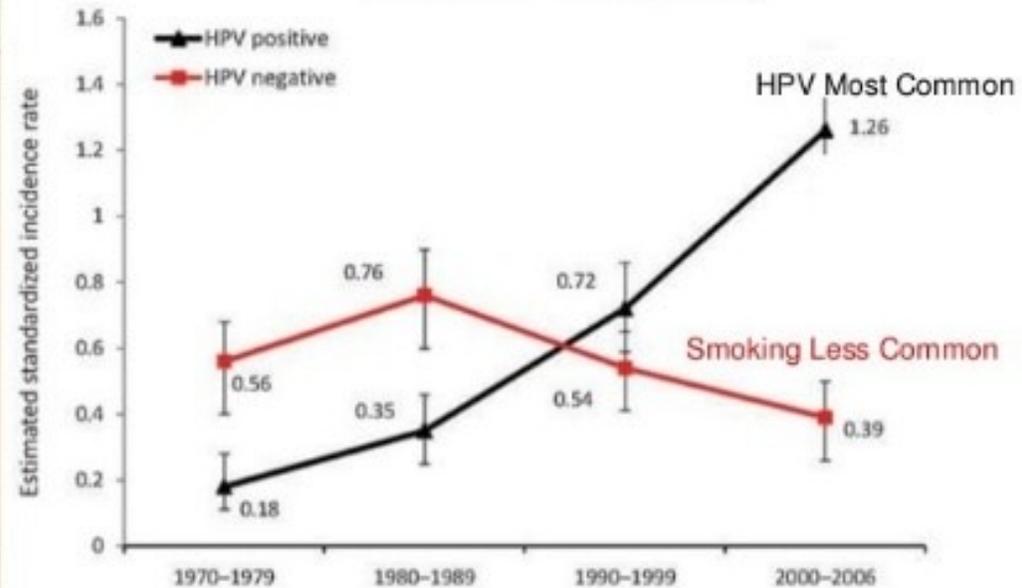
- HPV facteur de risque des cancers oropharyngés connu depuis 1983 (+ alcool et tabac)
- Amygdales et base de langue > à 80%
- H > F
- Sujet plus jeunes que cancers oropharynx HPV- (40-45 ans vs 60 ans)
- Diminution des cancer ORL en général mais **augmentation des cancers ORL liés à HPV** < évolution des pratiques sexuelles et diminution des amygdalectomies protectrices
- Étude US et Canada: 60 à 80% des K oropharynx liés à HPV: +225% entre 1984 et 2004 alors que sur cette même période -50% des K HPV-
- France: rôle HPV peu étudié; 20 à 40% des K oropharynx liés à HPV (chiffres plus bas: tabagisme plus fréquent)
- meilleure radio-chimiosensibilité, meilleur pronostic; désescalade TRTique si HPV+?

## Cancer des VADS

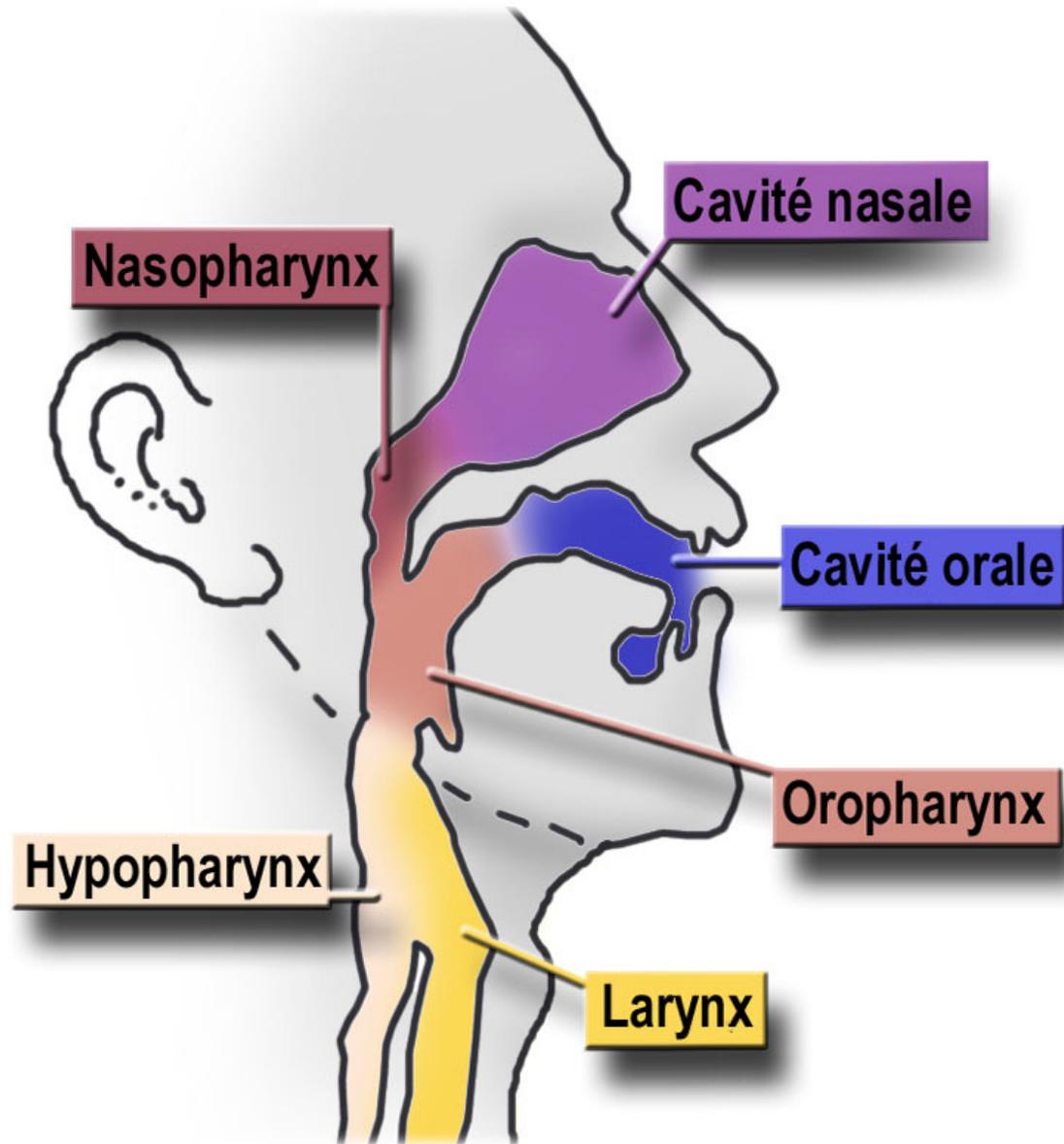
Epidémiologie – facteurs de risque

HPV

### Dramatic Rise in HPV + Tonsil Cancer



Centers for Disease Control and Prevention  
CDC 24/7: Saving Lives. Protecting People™





# PREVENTION CANCER DU COL: DIMINUER L'INCIDENCE ET LA MORTALITÉ DU CANCER DU COL

- **Dépistage**: nouvelle stratégie nationale = Dépistage Organisé du Cancer du Col: **DOCCU**
  - avant 2019 (dépistage individuel): étude cytologique du frottis cervicovaginal +/- test HPV
  - **avec le DOCCU: test HPV +/- étude cytologique du frottis cervicovaginal**
    - ⇒ se débarrasser du cancer du col de l'utérus comme problème de Santé Publique
- **Vaccination prophylactique** repose sur l'immunogénicité de la protéine L1
- [Vaccins thérapeutiques en cours d'étude]

## DEPISTAGE ORGANISE DU CANCER DU COL: DOCCU

Actuellement le taux de dépistage – d'environ 60% – reste insuffisant

=> **DOCCU: test HPV en 1<sup>ère</sup> intention** : à la différence de l'examen cytologique, qui s'intéresse à la morphologie des cellules, le test HPV **cherche la présence d'ADN du virus HPV à haut risque** chez les femmes.

- femmes de plus de 30 ans : test HPV plus efficace que l'examen cytologique; intérêt aussi de l'autoprélèvement pour les femmes éloignées du système de soin (→ augmenter le taux de dépistage).
- de 25 à 30 ans: examen cytologique du frottis; le test HPV 1<sup>er</sup> n'est pas recommandé (infections à HPV transitoires sont très fréquentes chez les femmes jeunes: risque de traitement inapproprié / grossesses ultérieures)
- Avant 25 ans: pas de dépistage recommandé

# DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DU COL UTÉRIN

3 enjeux



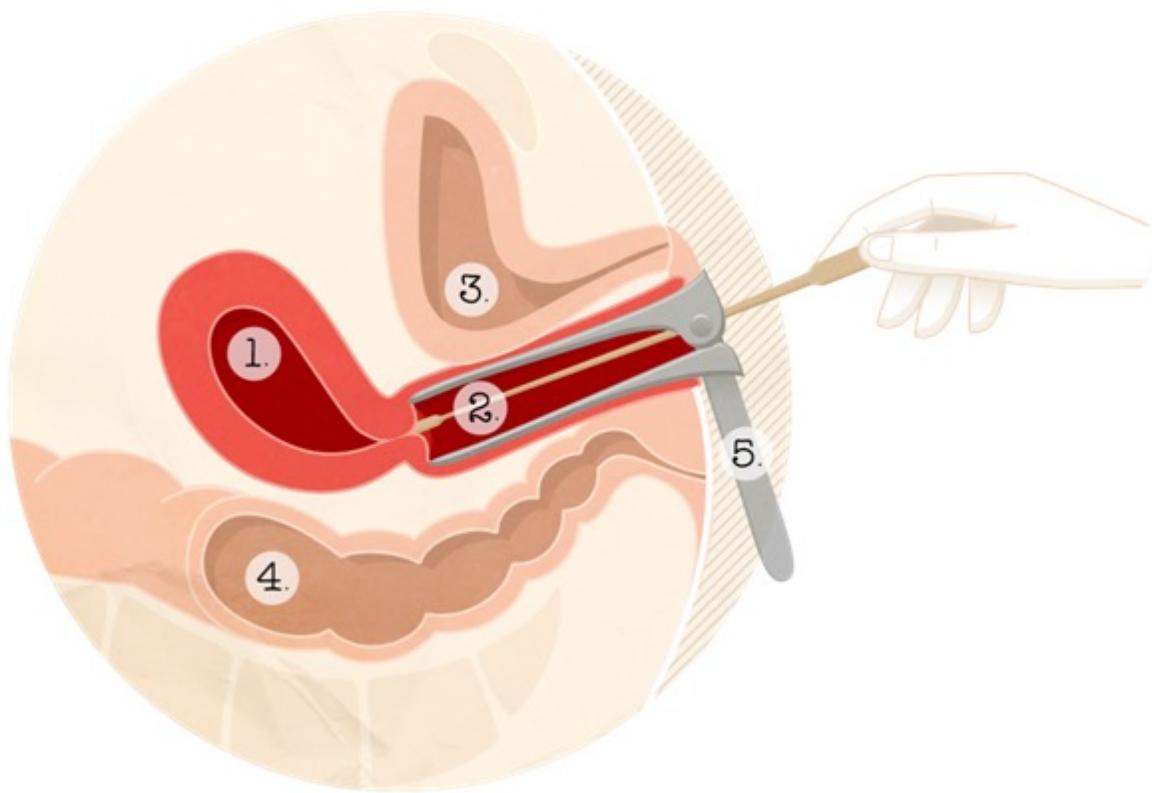
DÉPISTAGE DU CANCER  
DU COL DE L'UTÉRUS  
POUR TOUTES LES FEMMES  
DE 25 À 65 ANS

UN TEST À RÉALISER

DE 25 À 30 ANS | DE 30 À 65 ANS  
TOUS LES 3 ANS | TOUS LES 5 ANS

- dépister les 40% de femmes actuellement non dépistées
- éviter de 'rendre malades' celles qui ne le sont pas: éviter le surtraitement en combinant la preuve de l'implication de HPV (test) et la preuve de dégâts cellulaires (cytologie)
- conserver une efficacité médico-économique

## Dépistage < frottis cervico-utérin



## 1) Prélever



Introduire la partie centrale dans le canal endocervical.

Tourner la brosse **5 fois** dans le sens horaire en balayant la zone de jonction.

## 2) Collecter



Placer la tête détachable dans le flacon BD SurePath™ contenant le fixateur cytotologique.

Coincer la brosse à l'aide du couvercle et tirer fermement le manche à usage unique pour en détacher la brosse.

## 3) Envoyer



Visser le bouchon sur le flacon BD SurePath™ puis adresser l'échantillon au cabinet d'anatomie et de cytologie pathologique pour qu'il soit traité.

**Le lubrifiant pour spéculum ne gêne pas à la qualité des résultats**

# 1 - TEST HPV: RECHERCHE MOLÉCULAIRE DE LA PRÉSENCE D'ADN VIRAL DANS LE PRÉLÈVEMENT.

Frottis cervico-utérin. Prélèvement du 15/06/20

## RECHERCHE PAR PCR DES PAPILOMAVIRUS HUMAINS A HAUT RISQUE (HPV)

*Technique : Xpert HPV - GeneXpert : Biologie moléculaire par RT-PCR*

Renseignements cliniques

Dépistage individuel

HPV de type 16

Négatif

HPV de types 18-45

Négatif

HPV de types 31-33-35-52-58

POSITIF

HPV de types 51-59

Négatif

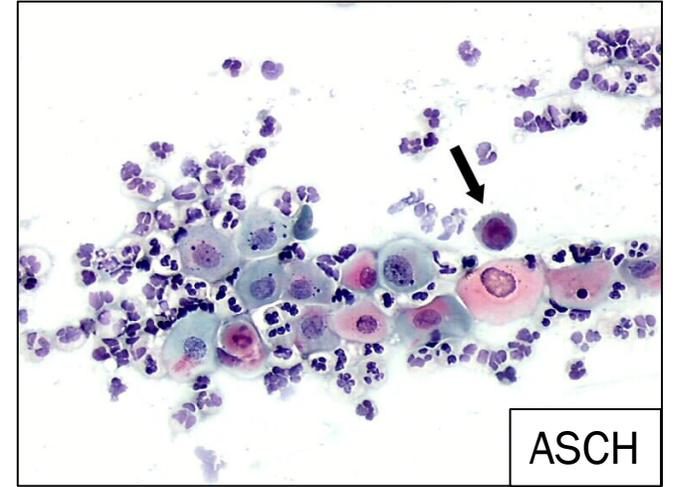
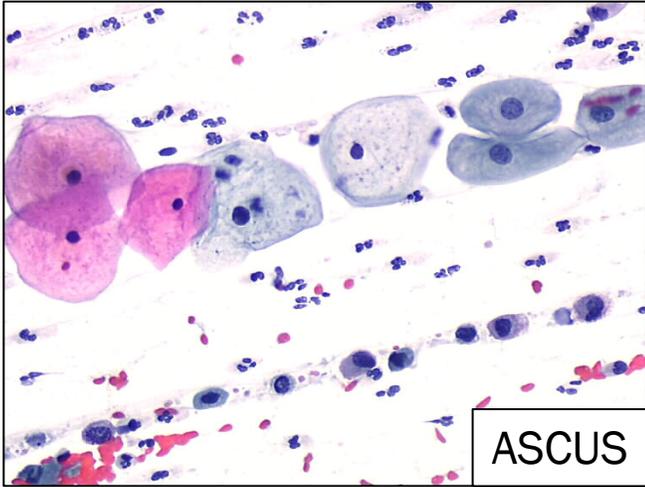
HPV de types 39-56-66-68

POSITIF

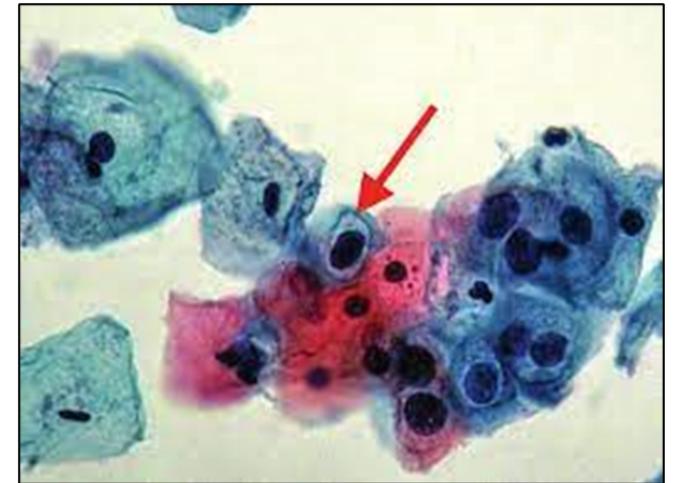
Interprétation

**Présence d' ADN de HPV oncogène à Haut Risque**

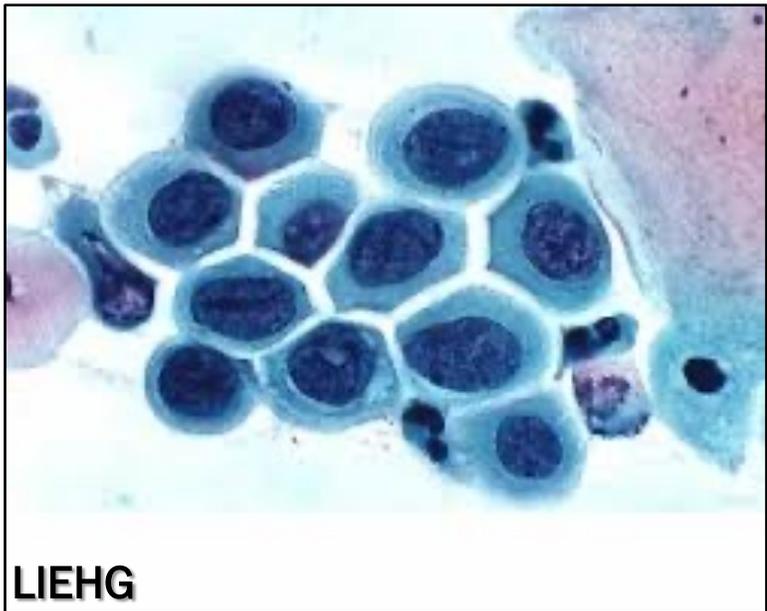
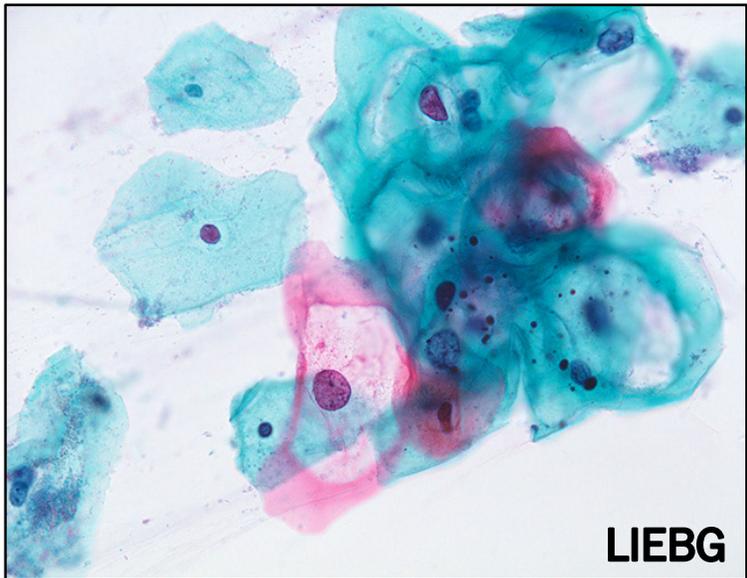
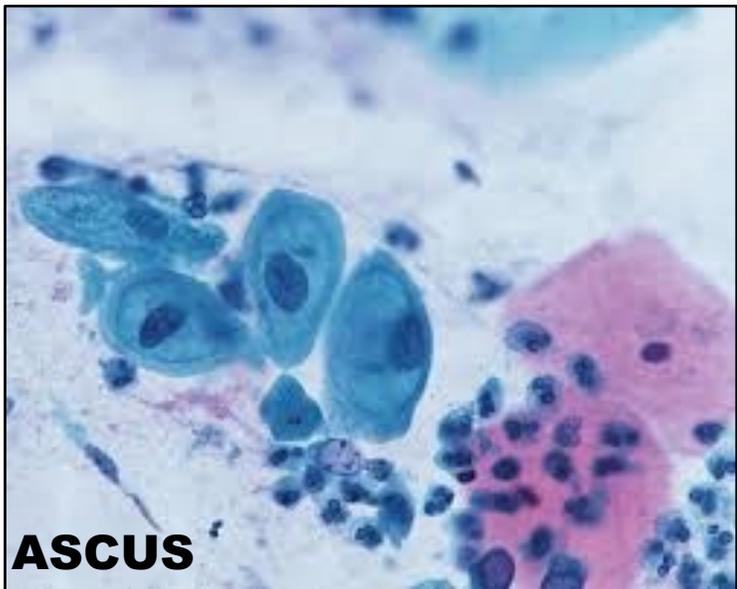
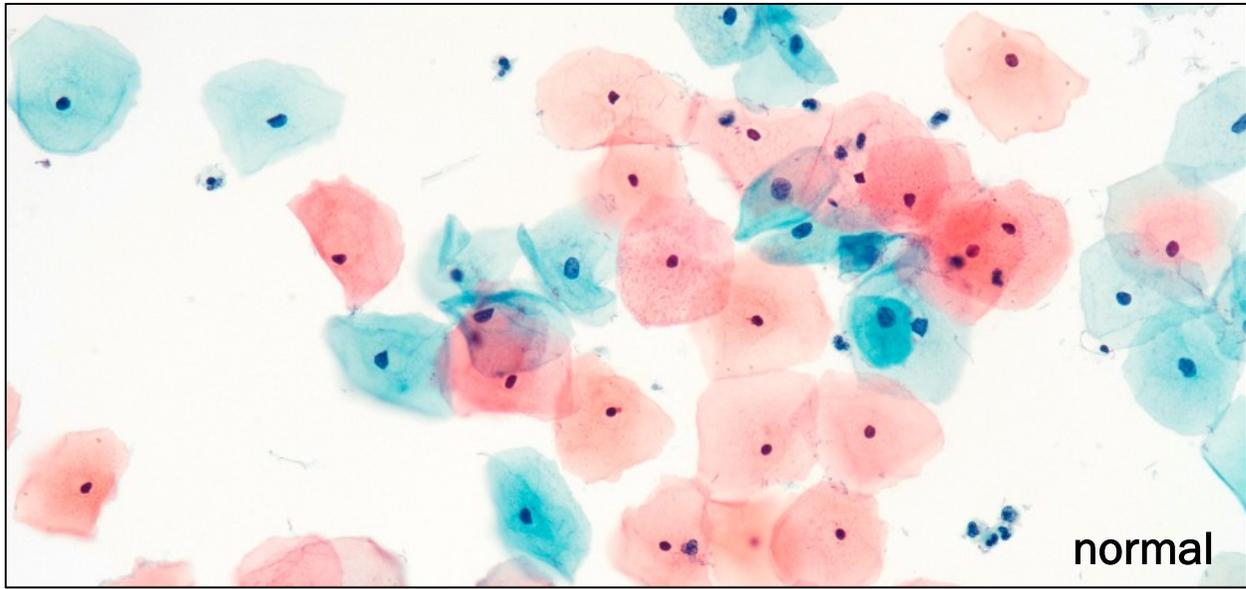
# TEST HPV HAUT RISQUE POSITIF: 2 - ÉTUDE CYTOLOGIQUE DU FROTTIS



lésion intra-épithéliale de bas grade: LIEBG

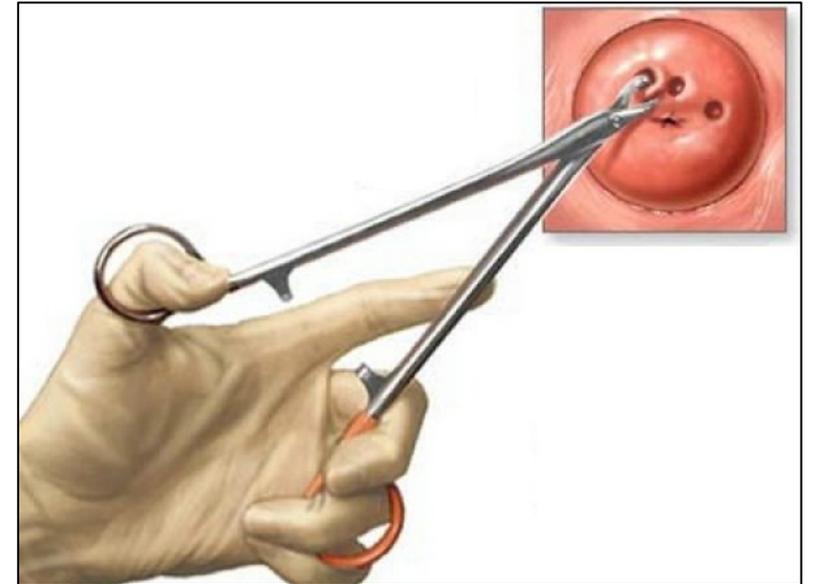
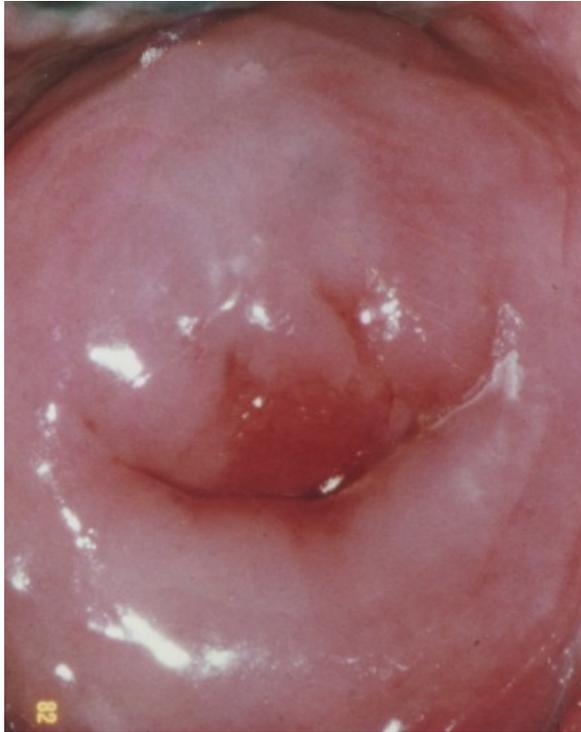


lésion intra-épithéliale de haut grade: LIEHG

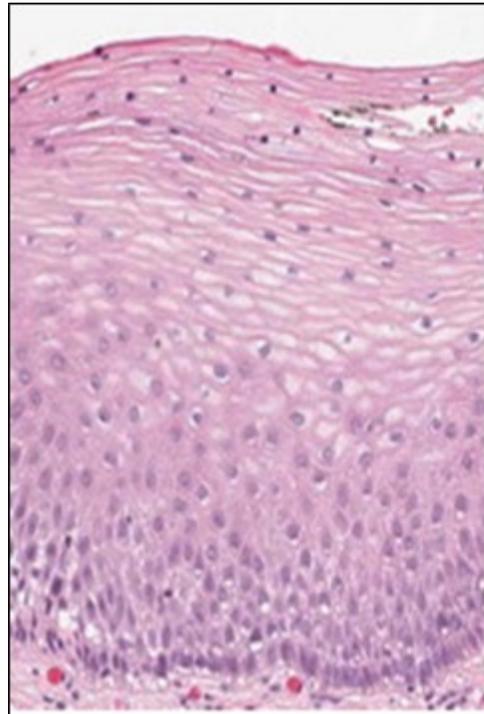
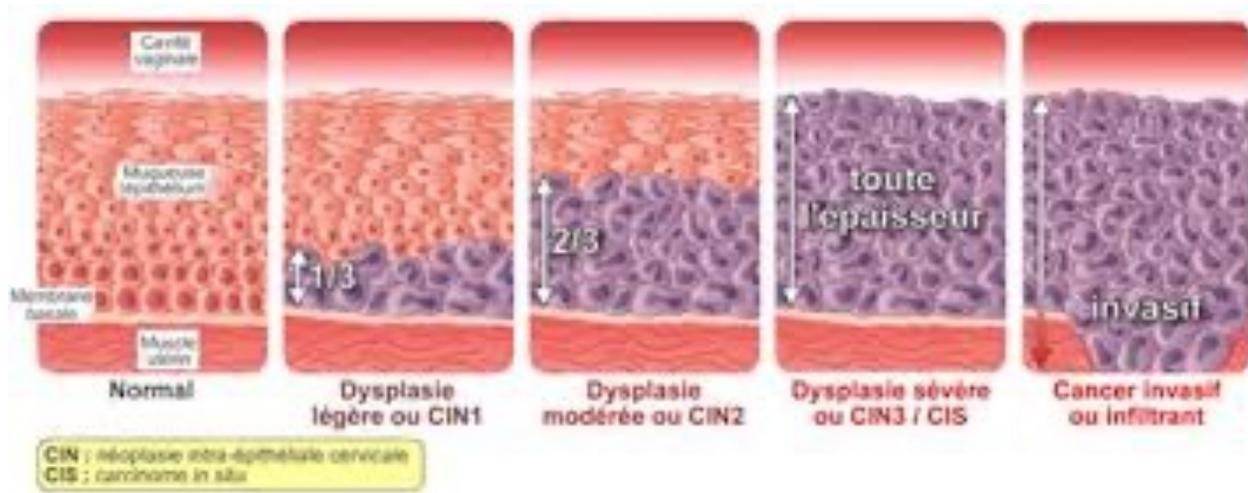


# TEST HPV-HAUT RISQUE POSITIF + CYTOLOGIE ANORMALE

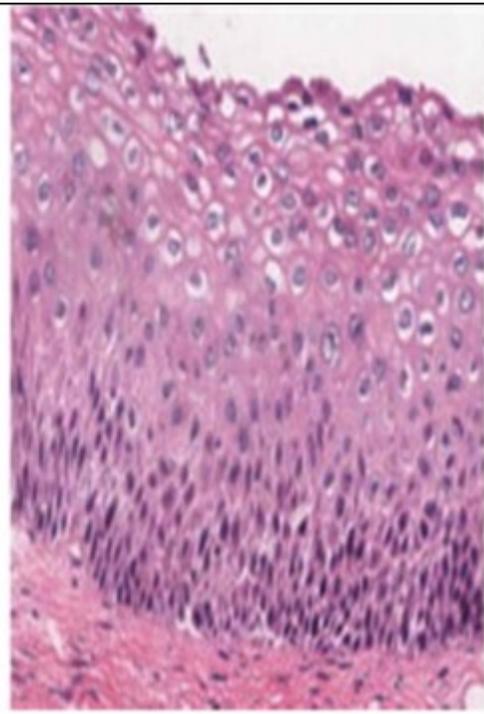
- Colposcopie: acide acétique et lugol pour diriger le prélèvement biopsique



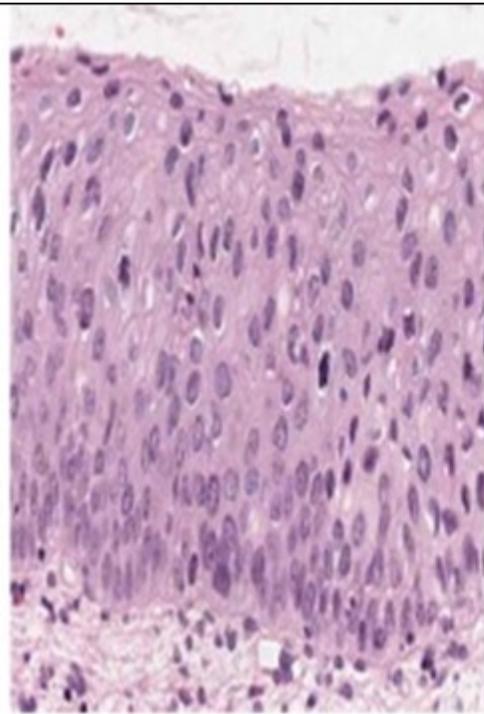
- Biopsie → étude histologique



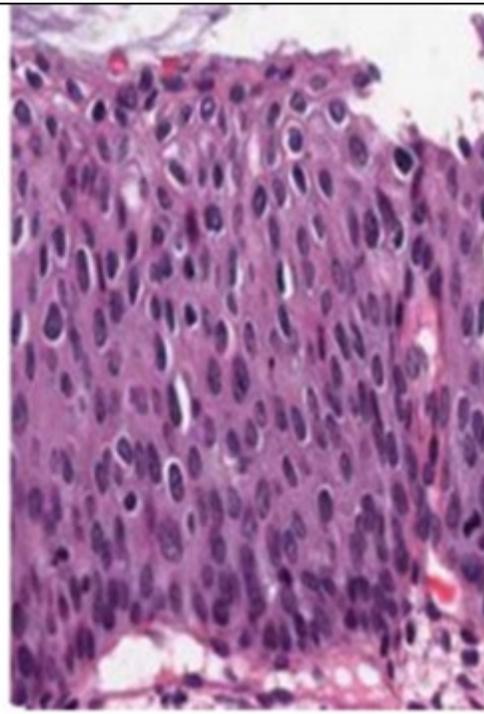
normal



CIN1

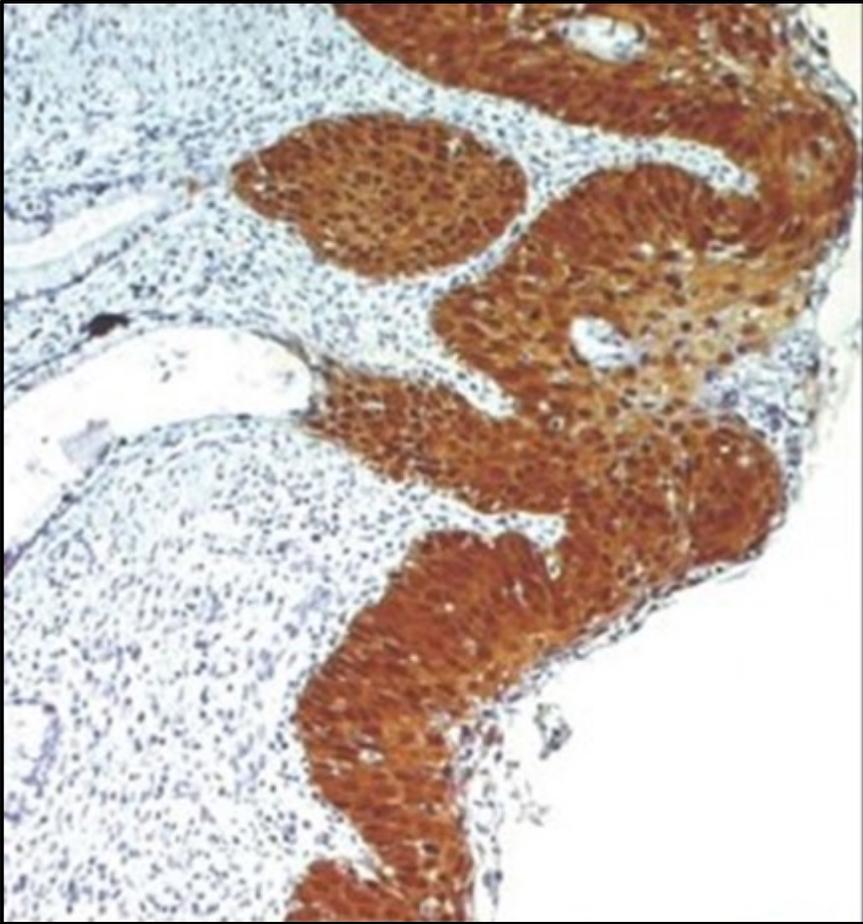


CIN2



CIN3<sup>07/12/2021</sup>

# PROTÉINE P16 SUR PRÉLÈVEMENT TISSULAIRE



p16 = protéine oncogène > marqueur indirect de l'activité néoplasique des onco-protéines virales des HPV à haut risque

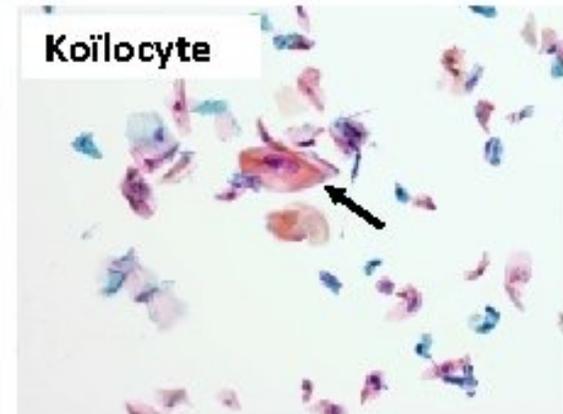
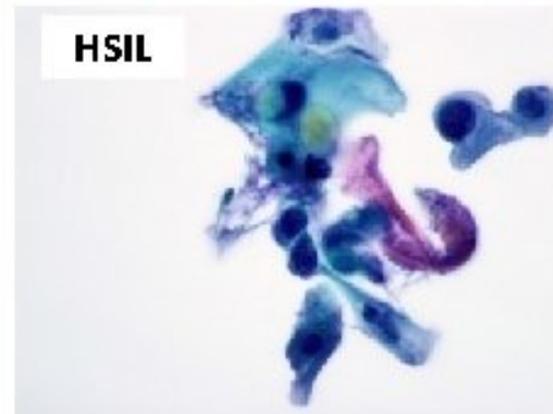
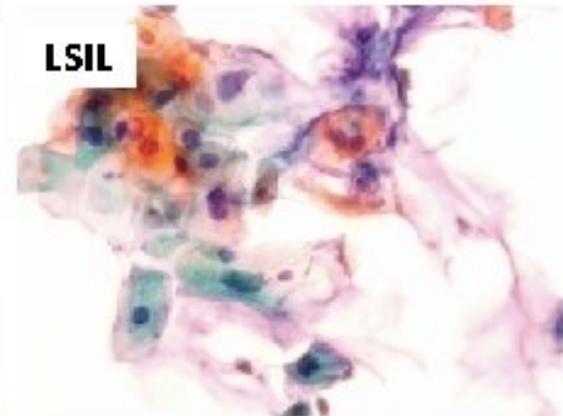
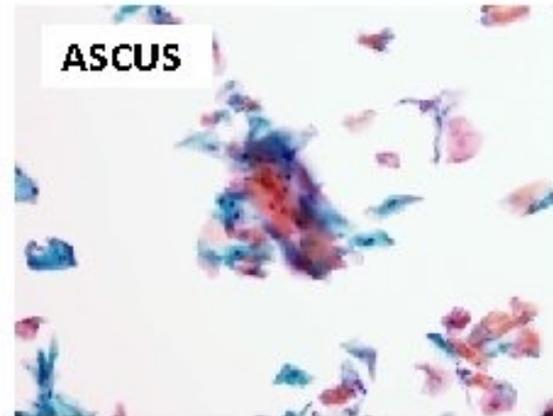
# PREVENTION: DÉPISTAGE CANCER ANAL

- Ne fait pas l'objet d'un dépistage organisé, s'adresse aux personnes à risque:
  - \* personnes immunodéprimées, VIH
  - \* ATCD de lésions anales ou génitales HPV-induites
  - \* ATCD de cancer génital ou ORL HPV-induit
  - \* Relations sexuelles anales
- risque le plus élevé : hommes ayant une sexualité anale avec des partenaires multiples et vivant avec le VIH
- superposable à col: examen proctologique / frottis pour étude cytologique +/- test HPV / anoscopie / lugol et acide acétique / +/- biopsie
- Clairance virale plus faible que dans le col



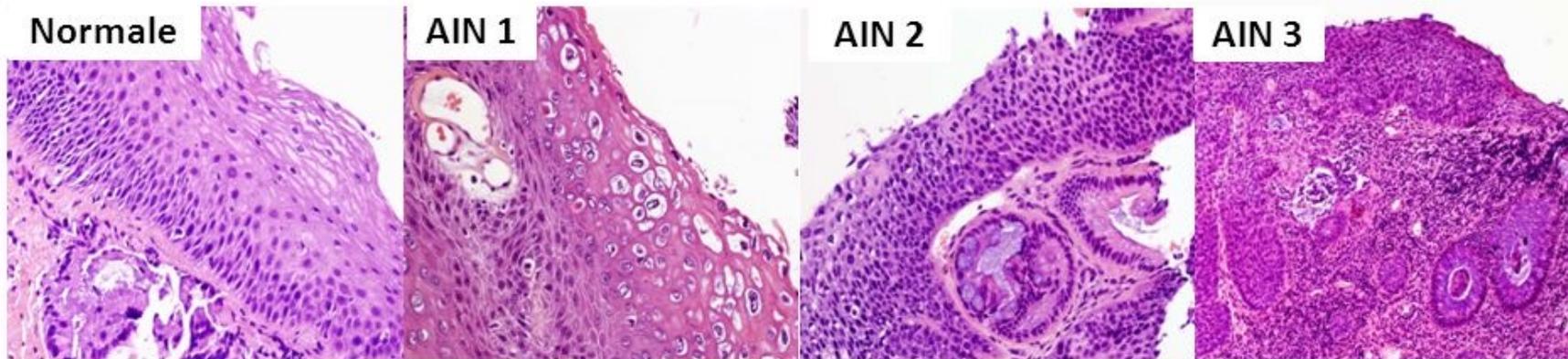
# Dysplasie anale: terminologie

## CYTOLOGIE



# Dysplasie anale: terminologie

## HISTOLOGIE



### Correspondances des terminologies histologiques de la dysplasie du canal anal

Dysplasie légère	AIN 1	Dysplasie de bas grade	AIN bas grade
Dysplasie modérée	AIN 2	Dysplasie de haut grade	AIN haut grade
Dysplasie sévère	AIN 3		
Carcinome <i>in situ</i>			

# DÉPISTAGE DES CANCERS DES VADS

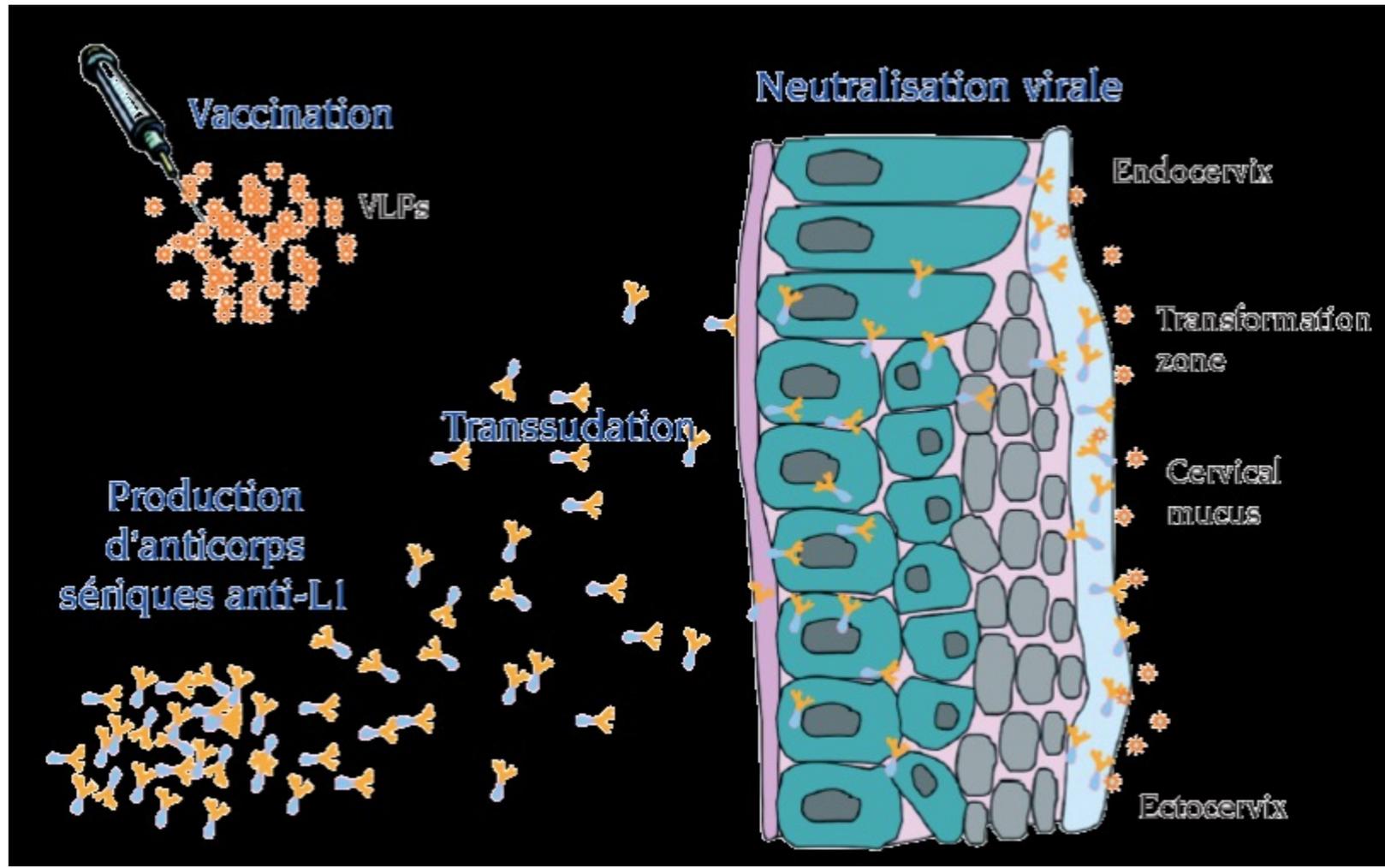
- Pas de dépistage spécifique à l'HPV
- Personnes à risque: tabac ; alcool; ATCD de pathologie liée à HPV
- Examen clinique / endoscopie / biopsie
- p16 sur les lames < lames d'histologie : HPV?

## PREVENTION: VACCINATION

- \* Vaccin anti-HPV: mime les particules de la capside => prévention en empêchant le virus de pénétrer dans la cellule hôte grâce à un fort taux d'anticorps (>> à l'immunité naturelle) + protection spécifique de sérotype (16; 18 ...)
- \* Préviennent 70 à 90% des lésions de haut grade et cancer du col, mais aussi anus, vulve, vagin, et condylomes
- \* Qui: jeunes filles (entre 11 et 19 ans) et hommes / hommes (jusqu'à 26 ans); extension aux jeunes garçons dans certains pays
- \* 3 vaccins disponibles : HPV 16 et 18 en priorité (divalents à nonavalents pour le plus récent)
- \* 2 ou 3 injections (selon que début à 11 ans ou 15 ans)

# LA VACCINATION ... DANS LES FAITS

- 1ers essais en 1996 ... 1<sup>ère</sup> mise sur le marché: 2006 (US puis Europe)
  - 60 pays - Suède: réduction de 75% des lésions précancéreuses chez jeunes filles vaccinées avant 17ans
  - Couverture (2018): **France: 24%** - US: 42% - Suède: 80% - Portugal: 87% - UK: 86% - Australie: 78%
  - Pas d'indication pour le moment pour la prévention des lésions et cancers oropharyngés
  - Sûreté vaccinale:
    - France: Syndrome de Guillain-Barré 1 à 2 cas pour 100 000
    - études internationales: pas d'association montrée entre vaccination et ce syndrome
  - **Seulement 1 médecin sur 3 propose la vaccination HPV, et seulement rarement (2014)**
- \* Évaluation en cours en France sur l'opportunité d'étendre la vaccination aux garçons

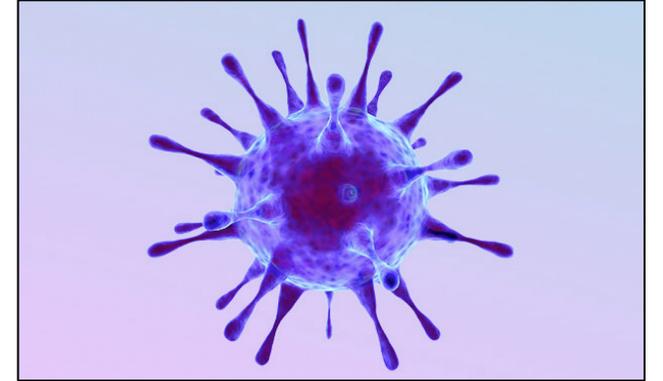




# TRAITEMENTS

- agressivité de la lésion → agressivité du traitement
- Lésions intra-épithéliales: traitement local (laser - exérèse chirurgicale limitée mais agressive)
- Cancer invasif: chirurgie large +/- radiothérapie +/- chimiothérapie

# MESSAGES



- Papilloma Virus Humain = HPV; moins de 0,3% des infection HPV évoluent vers un cancer invasif et pourtant 3<sup>ème</sup> cause de mort par cancer chez la femme dans le monde ; 10% de la totalité des cancers dans le monde
- < 40 000 lésions liées à l'HPV / an en France
- 1 100 décès / an par cancer du col
- dépistage
- **il existe un vaccin!**

