

Actualités concernant l'HPV

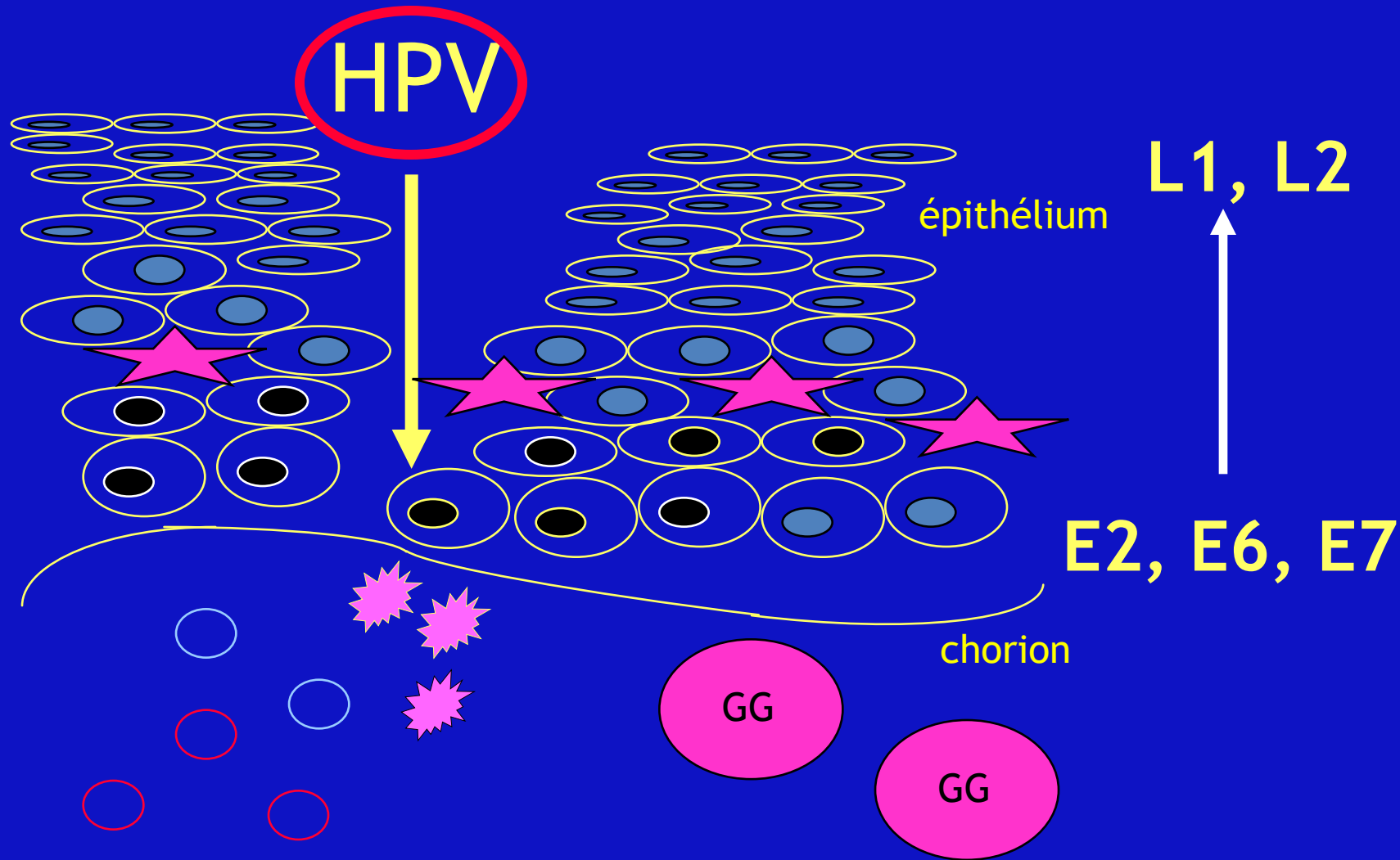
Pr Isabelle Bourgault Villada

Hôpital Ambroise Paré

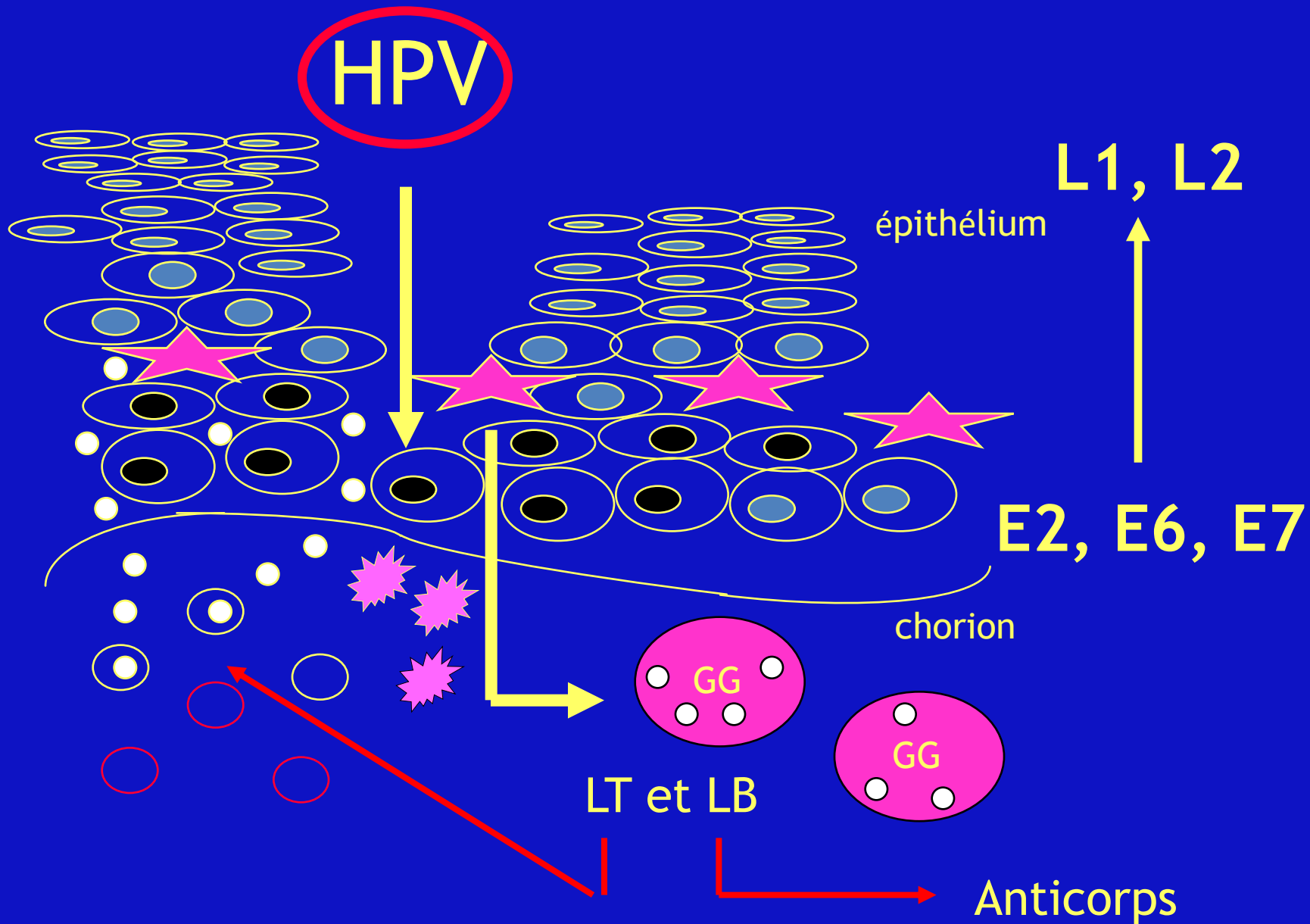
UVSQ

INSERM U1016

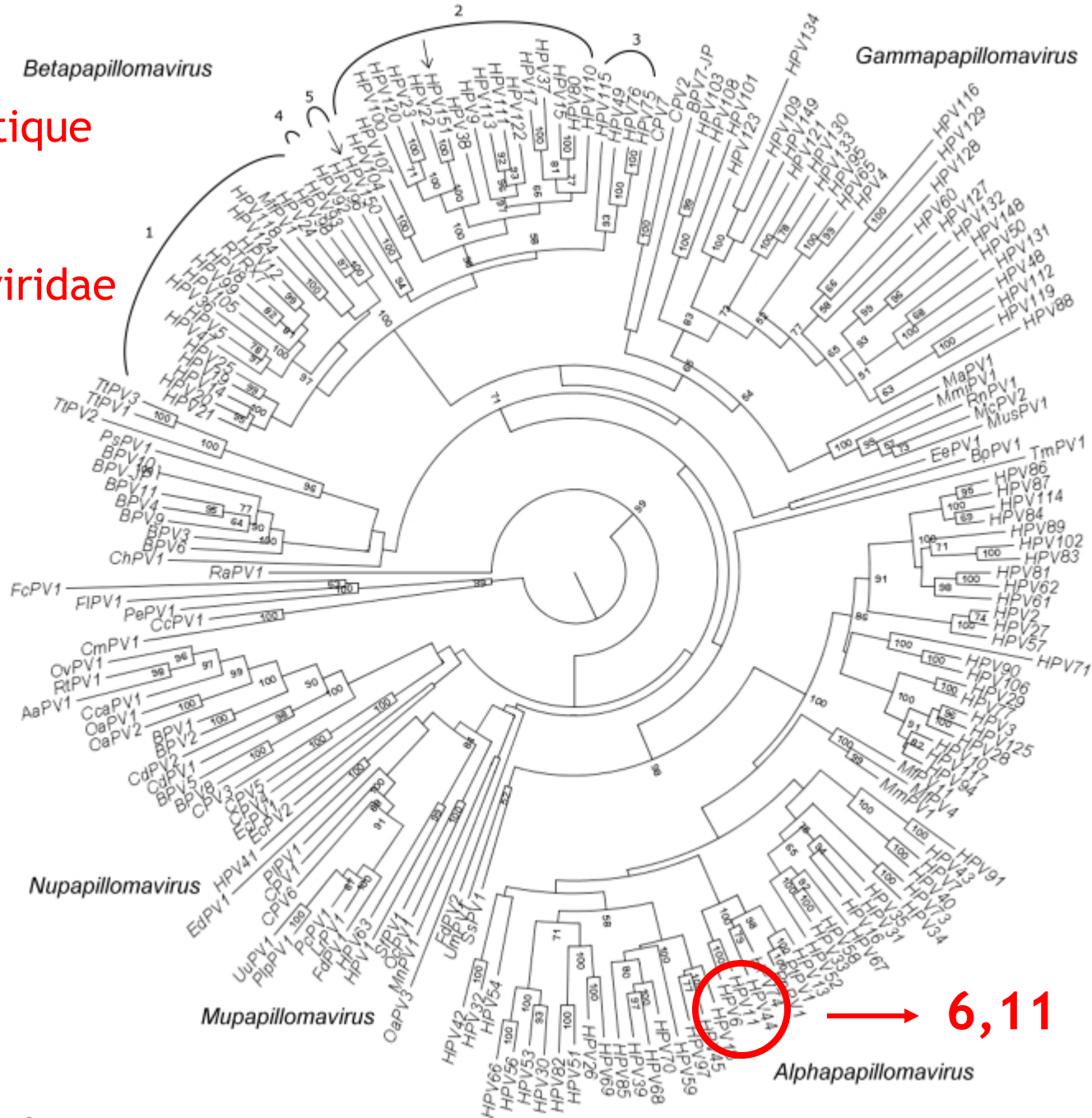
Mécanisme de l'infection des épithéliums par HPV

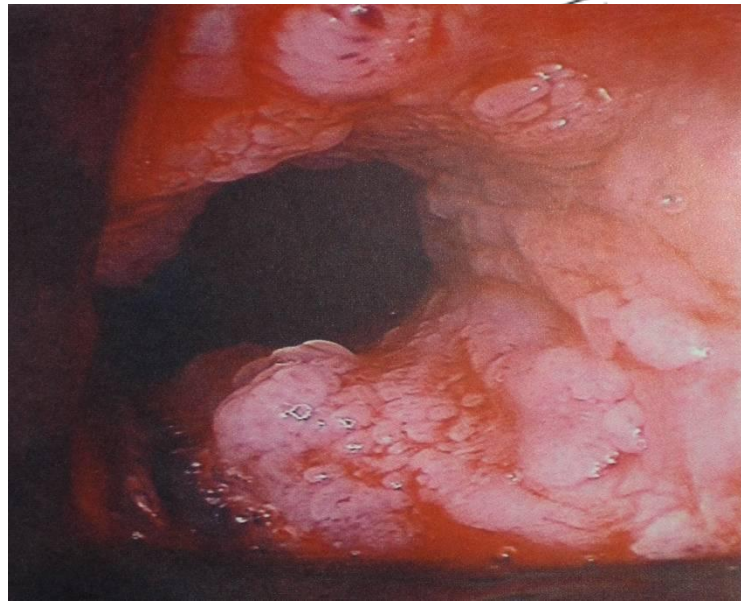


Mécanismes de défense immunitaire vis-à-vis des HPV

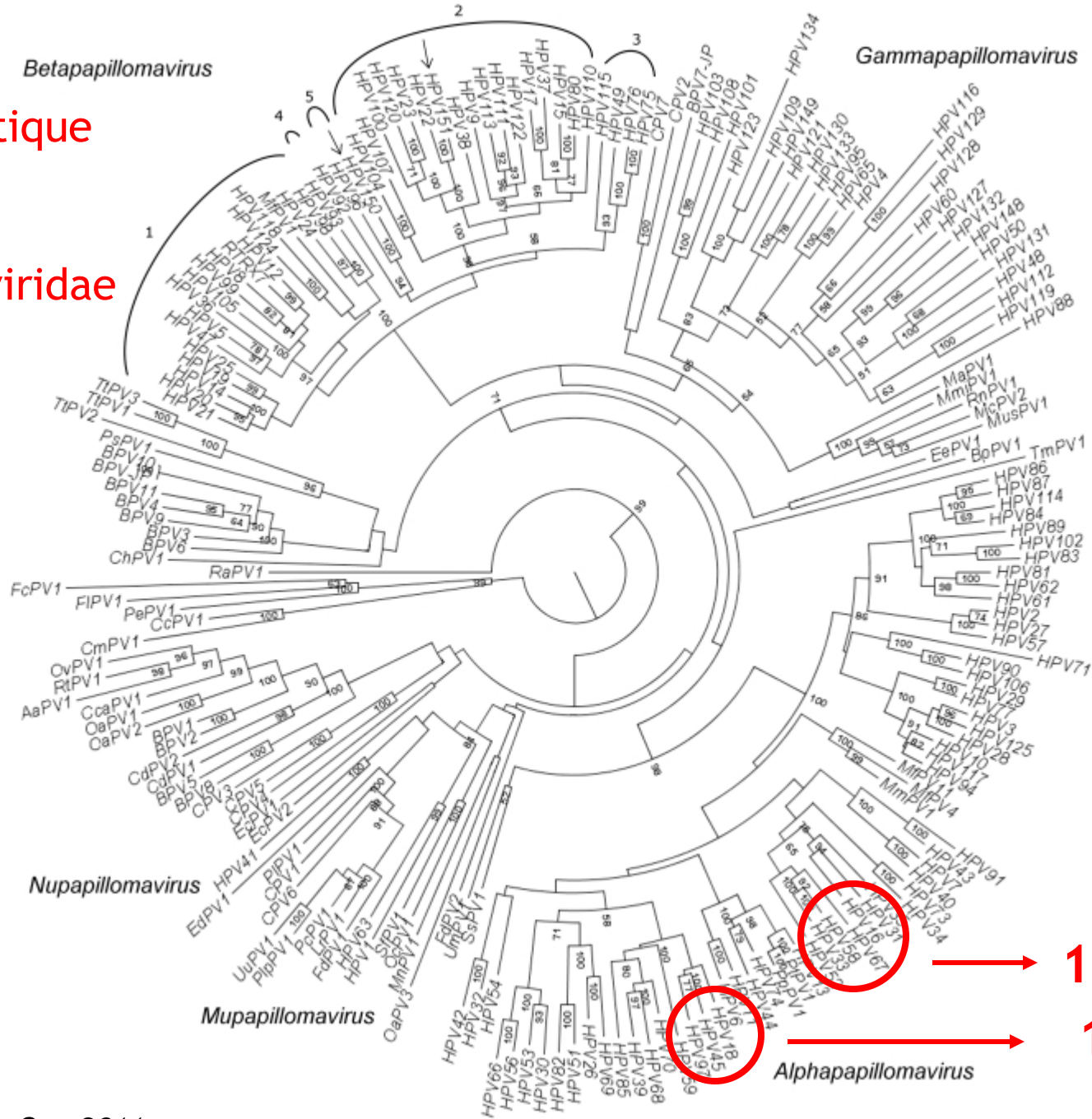


Arbre
phylogénétique
des
Papillomaviridae



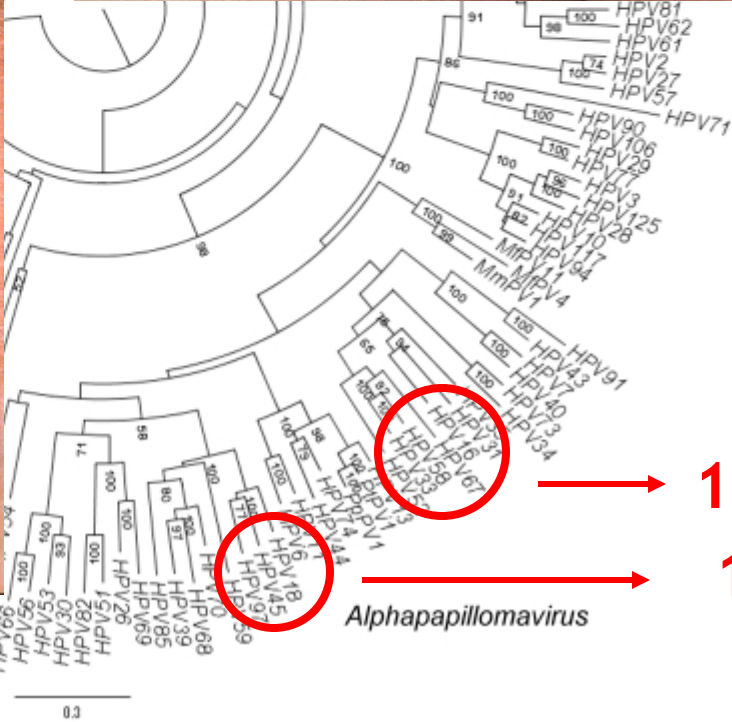


Arbre
phylogénétique
des
Papillomaviridae



16,31,33

18,45

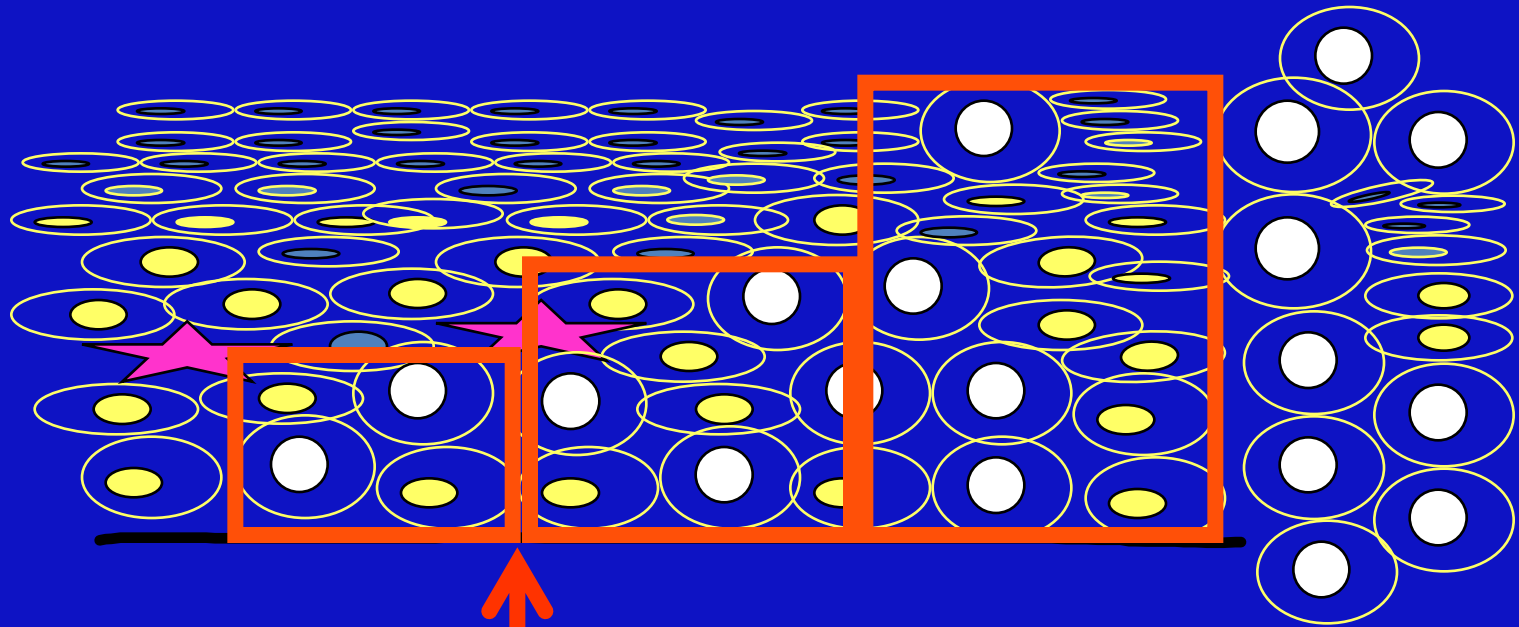


HPV16, HPV31, HPV33, HPV18, HPV45

→ 16,31,33
→ 18,45

Alphapapillomavirus

Stades des lésions



Condyloma

CIN1,
AIN1

CIN2-3, AIN2-3,
VIN3
(VIN indifférenciée)

Cancer
invasif

Lésions intra-épithéliales
de bas grade

Lésions intra-épithéliales
de haut grade

Epidémiologie du cancer du col / VIH

Brickman C, Curr HIV / AIDS Rep 2015

- HPV est associé à 100% des cancers du col
- L'incidence du cancer du col est 5 à 10 fois plus élevée chez les femmes VIH+ que dans la population générale aux USA et en Europe
- Quelques cohortes identifient une association entre le cancer du col et le nombre de lymphocytes T CD4+ (<200)

Guiguet M, Lancel Oncol 2009

- D'autres non *Chaturvedi AK, J Natl Cancer Inst 2009*
- Mais hétérogénéité des chiffres de LT CD4+ considérés: nadir / current

Epidémiologie du cancer du col / VIH

- Au cours du TT par ART, l'incidence du cancer du col a significativement diminué (de moitié, $p = 0,0005$) entre 1997 et 2009
Hleyhel M, Clin Infect Dis 2013
- Ou entre 1991 et 2005 (incidence divisée par 4)
Shiels MS, J Natl Cancer Inst 2011
- D'autres études montrent une absence de changement de l'incidence sous traitement
- Etudes hétérogènes qui ont des dépistages différents des facteurs de risque différents comme le tabac

Epidémiologie des CIN / VIH

- Pour les CIN, augmentation de la prévalence des CIN chez les patients VIH+
- 5% de CIN3 chez les femmes VIH+ comparés à 1% chez les femmes VIH négatives

Serraino D, Int J Cancer 1999;82: 334-7; Halpert R, Obst Gynecol 1986; 68: 251-8; Petry KU, Int J Cancer 1994; 57: 836-40; Garzetti GG, Gynecol Obst Invest 1995; 40: 52-6; Hessel NA, AIDS 2009

- 5 études sur 6 ne montrent pas d'effet du ART sur l'incidence des CIN
- 5 études sur 7 ne montrent pas d'effet du ART sur la régression des CIN *Bratcher LF, Infectious Agents and Cancer 2010; 5: 1-13*

Portage d'HPV chez des femmes VIH+

- Entre 1994 et 2005, suivi de femmes par lavage cervicovaginal
- 2543 femmes VIH+ et 895 femmes VIH- à risque
- Détection cumulative d'HPV pendant 8 ans
 - Chez les VIH+ 53% (baseline) à 92% (plus LT CD4+ bas plus portage élevé d'HPV)
 - Chez les VIH- 22% (baseline) à 66% ($p < 0,0001$)
- HPV HR versus BR
 - Chez les VIH+ 67% et 89%
 - Chez les VIH- 36% et 56% ($p < 0,001$)
- HPV16 et HPV18
 - Chez les VIH+ 15% et 15%
 - Chez les VIH- 6,7% et 6,1% ($p < 0,0001$)

En analyse multivariée, le nombre de LT CD4+, âge < 30 ans, et le tabac corrèlent positivement avec la détection cumulative des HPV

Massad LS, AIDS 2014

- Une cohorte identifie une association entre la clearance virale et le nombre de lymphocytes T CD4+ (>350/mm³)

Kang M, HIV Med 2012

- Effet de ART sur le portage d'HPV
- 1 étude récente prospective montre une réduction de 77% de la détection d'un HPV (9% par mois de TT ART), en comparaison aux femmes non traitées par ART, significatif que sur HPV16, effet médié par le nombre de CD4+

Zeier MD, AIDS 2015

Femmes VIH+ à frottis normal et HPV+

- 1021 femmes VIH+ et 518 femmes VIH-, frottis normal
- 154 (15%) et 27 (5%) sont HPV HR+
- A 5 ans, chez VIH+, 22% de CIN2+ (9-34%) si LT CD4+<350
12% (0-22%) si LT CD4+ 300-499
14% (2-25%) de CIN2 si LT CD4+>500
vs 10% chez VIH- (0-21%)
- Pour CIN3+, 4% chez les VIH+ (1-8%) et 10% parmi les HPV16 positives (0-23%)
- En analyse multivariée, les femmes porteuses d'HPV16 ont 13 fois plus de risque de faire une CIN3+ que les femmes HPV HR négatives ($p<0,001$).

Test HPV systématique ? Colposcopie immédiate ?

Keller MJ, Clin Infect Dis 2015

Surveillance par frottis du col utérin chez la patiente VIH⁺

- un frottis cervical à la découverte de la séropositivité
- si normal et si LT CD4⁺ >200, un frottis annuel
- si normal et si LT CD4⁺ <200, un frottis bi-annuel

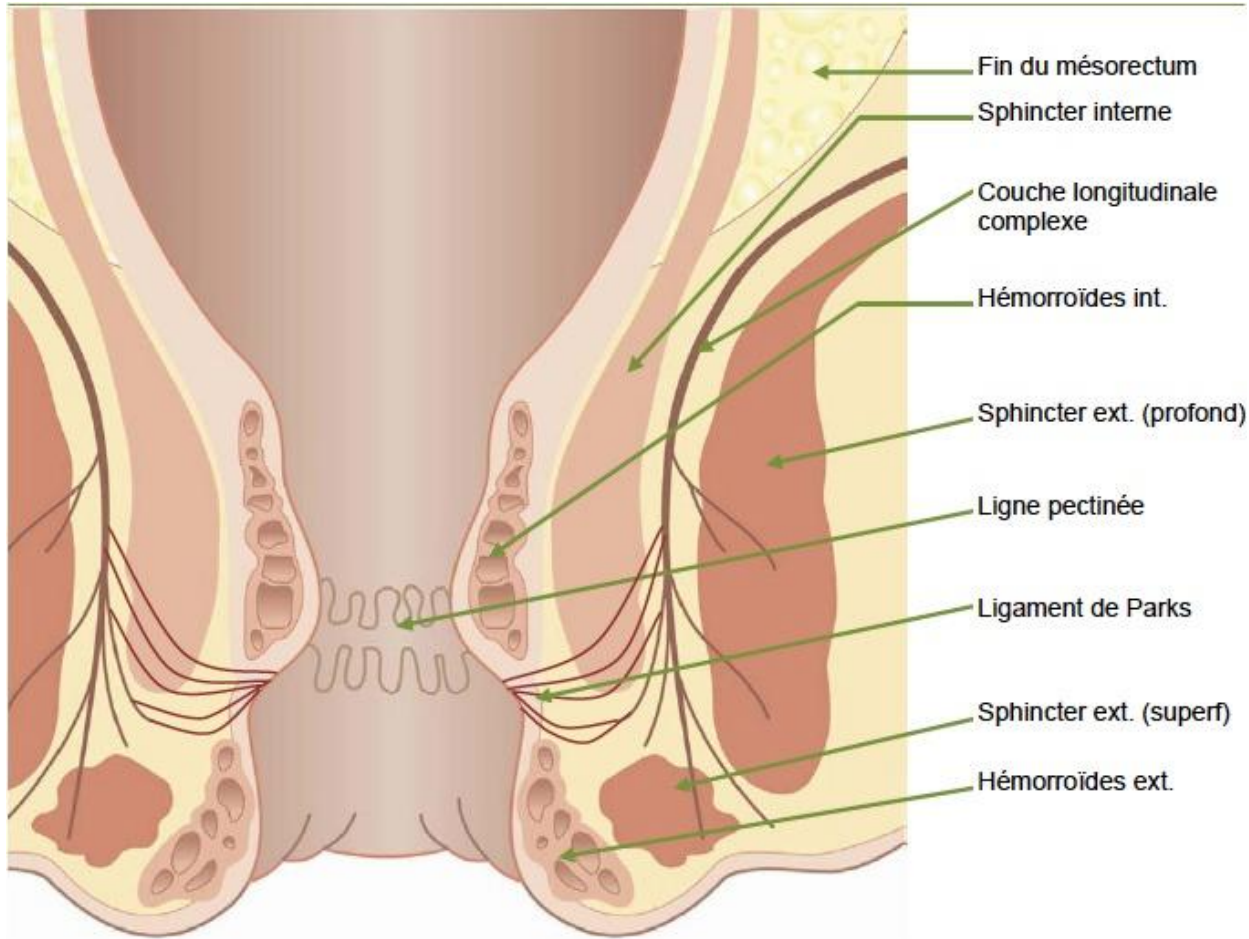
- si ASCUS, test HPV, si positif colposcopie
si négatif: refaire frottis 6 mois plus tard

- si frottis anormal, colposcopie et biopsies

- si CIN1, à 6 mois: frottis et colposcopie / 6 mois,
avec 1 biopsie annuelle

- si CIN2-3, conisation

Pour mieux comprendre l'infection par HPV du canal anal

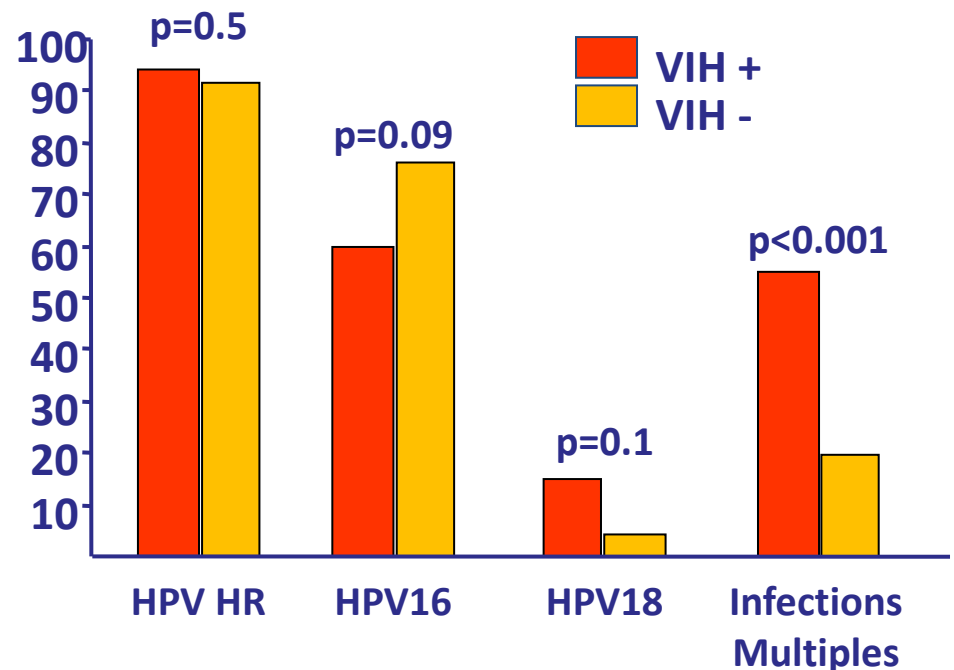


Le canal anal = exocol, le rectum = endocol
Existence d'une zone de jonction, cible HPV

Epidémiologie des cancers anaux / VIH

- HPV est associé à 80 à 90% des cancers de l'an
- Dont 70% associés à HPV-16 seul *Steinau M, J Low Genit Tract Dis 2013*
- 1,8 cas / 100 000 personnes/an *Howlader N, 2014*

*Abramowitz L,
Int J Cancer 2011;
129: 433-9*



Epidémiologie des cancers anaux / VIH

- Incidence la plus forte chez les femmes et les hommes âgés de 55 à 64 ans
- L'incidence a doublé depuis 1975 et continue d'augmenter
- Les facteurs de risque: partenaires multiples, verrues génitales, rapports anaux réceptifs, chez les femmes IN ou cancer du col, du vagin ou de la vulve et le tabac
- L'incidence du cancer anal est 10 fois plus élevée chez les femmes VIH+ que dans la population générale

Piketty C, J Clin Oncol 2012

- 40 fois plus élevée chez les MSW VIH+ que chez les hommes hétérosexuels non VIH
- et 72 fois plus élevée chez les MSM VIH+

Silverberg MJ, Clin Infect Dis 2012

Epidémiologie des cancers anaux / VIH

- L'incidence du cancer anal a augmenté depuis l'introduction du ART, en grande partie à cause de la longévité accrue
- Un nadir bas de LT CD4+ prolongé est associé au risque de cancer anal
- 2 études ont mesuré l'effet du ART sur l'incidence du cancer anal
 - une qui n'établit aucun lien avec ART *Bertisch B, Am J Epidemiol 2013*
 - une qui montre que les hommes traités par ART avec charge virale indétectable ont une incidence plus faible de cancer anal que ceux dont la charge virale est élevée

Chiao ET, J Acquir Immune Defic Syndr 2013

Epidémiologie des AIN / VIH

- La prévalence des AIN est de 50% chez les MSM VIH+ comparée à 25% chez les MSM non VIH
- Pas de régression des AIN sous HAART *Palefsky J, Curr Opin HIV AIDS 2009; 4:52-6; Piketty C, AIDS 2008; 22:1203-11.*
- Tendence non significative chez les MSM sous ART depuis plus de 4 ans de développer moins d'AIN2-3
de Pokomandy A, Clin Infect Dis 2011
- Chez les femmes VIH+, prévalence de 9% des AIN comparée à 1% chez les femmes VIH négatives *Hessol NA, AIDS 2009*

Recommandations: initier ART le plus tôt possible quand les CD4 sont relativement hauts après le diagnostic d'infection VIH, pourrait réduire l'incidence des AIN2-3 et des cancers anaux comparé à une initiation plus tardive

Progression des AIN2-3 vers le cancer

- Pas mesurée directement
- La prévalence des lésions anales à HPV et l'incidence des cancers anaux ont été utilisés pour mesurer indirectement ce taux qui est de :
 - 1/377 MSM VIH+/an comparé à
 - 1/ 4196 MSM non VIH *Machalek DA, Lancet Oncol 2012*
- Etant donné la longévité des patients, le risque de progression dans une vie serait de 10%
- Pour le col la progression d'une CIN2-3 vers un cancer est de 1/80/an *Smith JS, Int J Cancer 2007*

Surveillance anale chez les VIH⁺

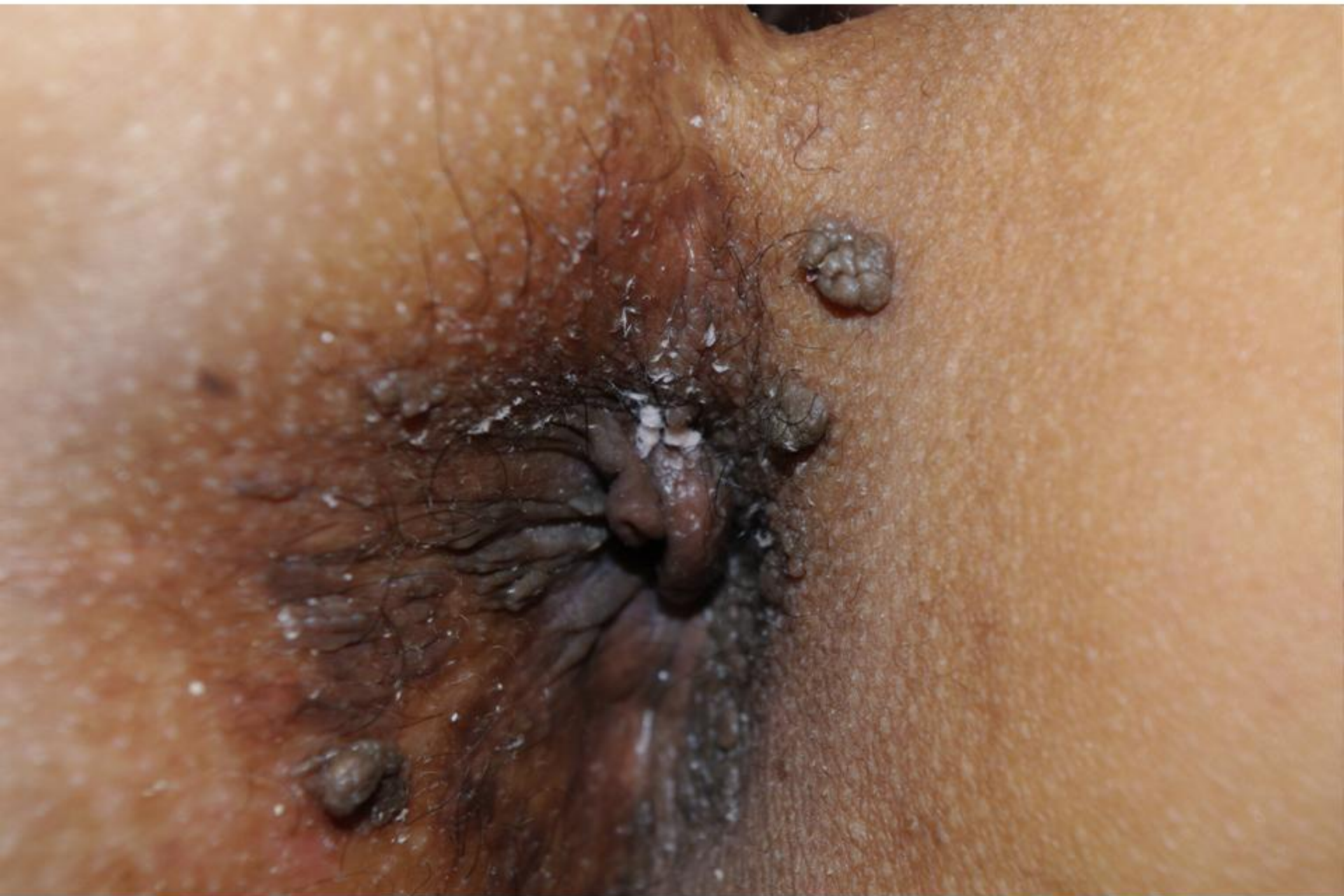
- 1- L'anuscopie est indiquée en cas de CA ano-génitaux
- 2- L'anuscopie est indiquée en cas de rapports réceptifs anaux (homo ou hétérosexuels)
- 3- L'anuscopie est indiquée chez les femmes ayant une CIN
- 4- Femmes avec lésions vulvaires
- 1 fois / an

Ce qui est admis chez les patients VIH⁺

- 1- L'anuscopie est indiquée en cas de condylomes acuminés (CA) ano-génitaux
- Les CA sont associés à une néoplasie anale intra-épithéliale (AIN) de grade 2-3 dans 47% des cas chez le patient VIH⁺

Schlecht HP, Clin Infect Dis 2010; 51: 107-10





Ce qui est admis chez les patients VIH⁺

- 2- L'anuscopie est indiquée en cas de rapports réceptifs anaux (homo ou hétérosexuels)
- Prévalence des AIN2-3 chez les HSH VIH⁺: 52%
Park IU, Curr Infect Dis Rep, 2010: 12: 126-33

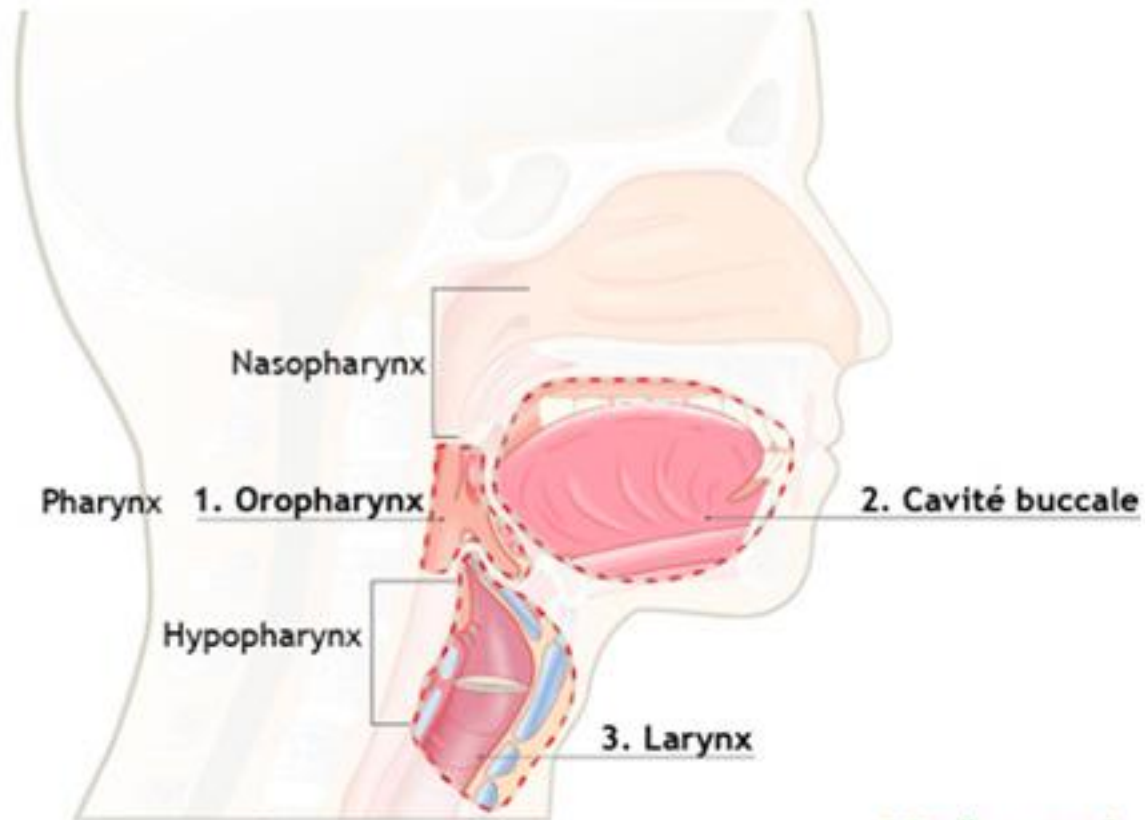


Ce qui est admis chez les patients VIH⁺

- 3- L'anuscopie est indiquée chez les femmes ayant une CIN
- En cas de CIN2-3, le risque d'avoir un cancer de l'anus est multiplié par 5

Edgren G, Lancet Oncol, 2007; 8: 311-6

Sphère ORL et infection par HPV



Sphère ORL et VIH

- Facteurs de risque:

En 2010-11, pendant 2ans, 2fois /an, 761 personnes VIH+ et 469 non VIH à risque, prélèvements oraux

Incidence cumulée 34% chez VIH+ et 19% chez VIH- (HPV HR=HPVBR)

En analyse multivariée, les facteurs de risques

- d'infection par HPV sont: infection VIH, faible nombre de CD4, nombre de rapports oro-génitaux et oro-anaux
- de persistance d'HPV sont: sexe masculin, âge avancé, tabac

Clearance dans les 2 groupes en 2ans: 93%

Les amygdalectomisés ont moins d'infections

Beachler DC, Am J Epidemiol 2014

- La clearance d'HPV16 est plus faible quand la charge virale HPV16 est forte

Beachler DC, J Infect Dis 2015

Sphère ORL et VIH

- Les hommes hétéro ou bisexuels et les femmes homosexuelles VIH+ ont plus d'HPV détectés que les femmes hétérosexuelles VIH+

Muller K, J Infect Dis 2015

Les MSM ont moins d'HPV oraux

Beachler DC, Cancer Epidemiol Biomarkers, 2012

Contagiosité intra-couple

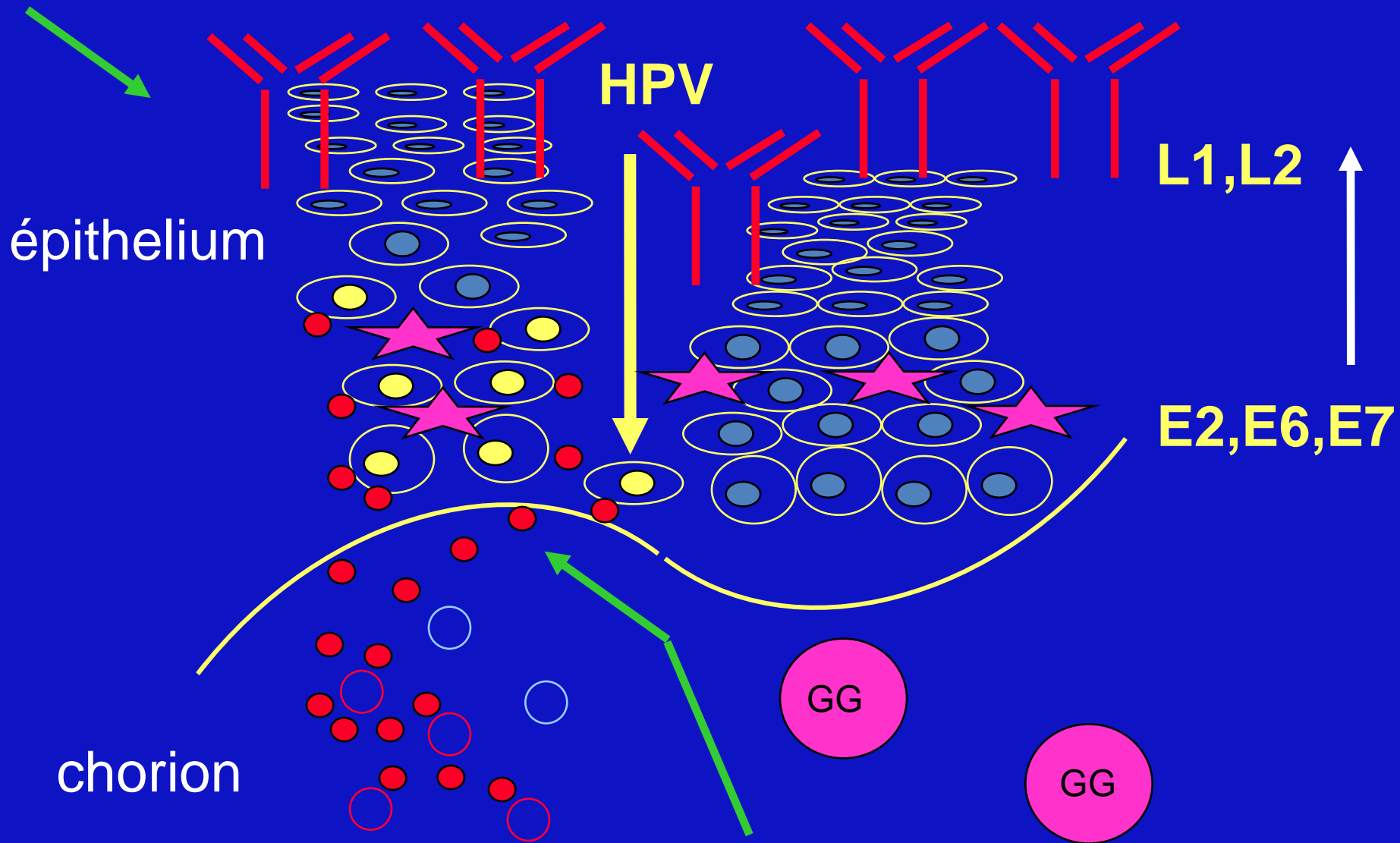
Taux de transmission d'HPV

- Du pénis vers le col: 4,9/100 personnes-mois
- Du col vers le pénis : 17,4/100 personnes-mois

Hernandez BY, Emerging Infect Dis 2008

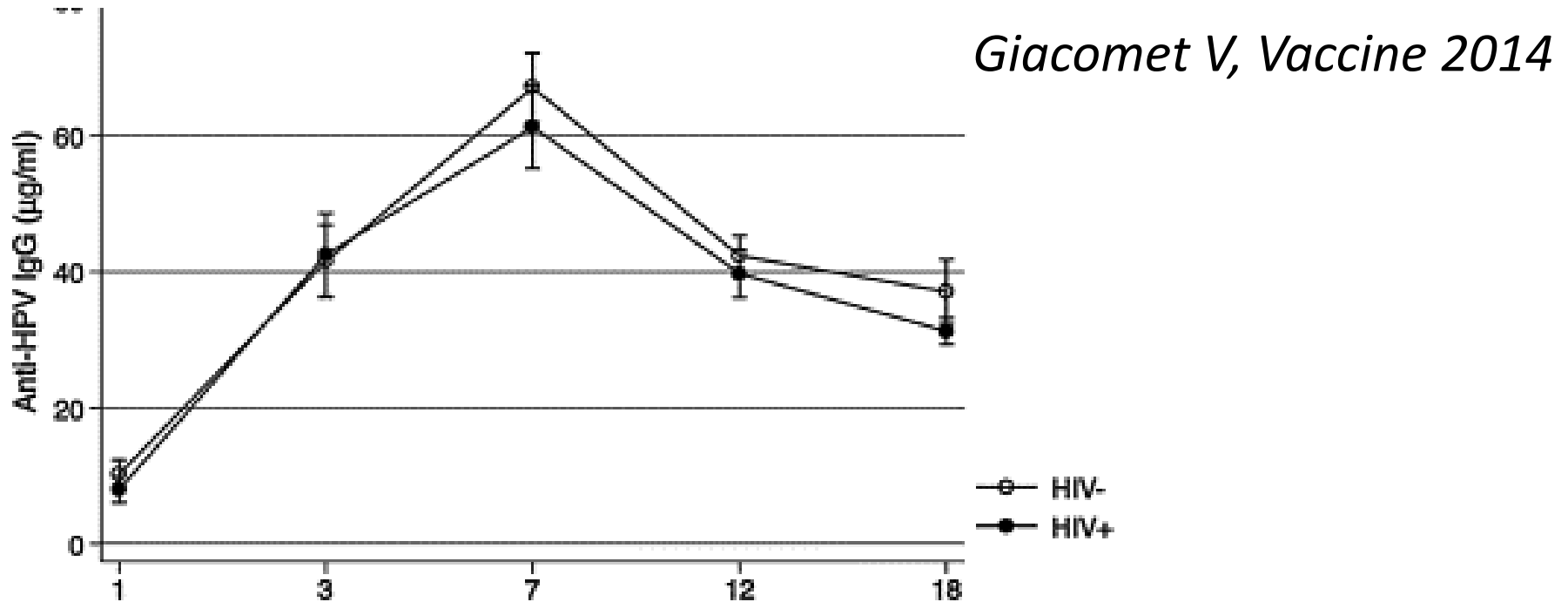
Virologie

- Il se pourrait que le VIH facilite l'infection initiale et le développement des NIE: interactions entre VIH et HPV : initiation grâce au VIH de l'infection par HPV par action sur les jonctions serrées
Tugizov SM, Virology 2013
- Tat et gp 120: le traitement d'une barrière épithéliale par Tat et gp120 augmente le passage de pseudovirions d'HPV16 à travers la JDE
- Tat up-régule E6 et E7 dans des kératinocytes infectés par HPV16 ce qui suggère que Tat favorise la transformation cellulaire
- La primo-infection HIV s'accompagne d'un fort taux d'infections du col par HPV
Nowak RG, J Infect Dis 2011;
Wang C, J Infect Dis 2011



Vaccination contre HPV

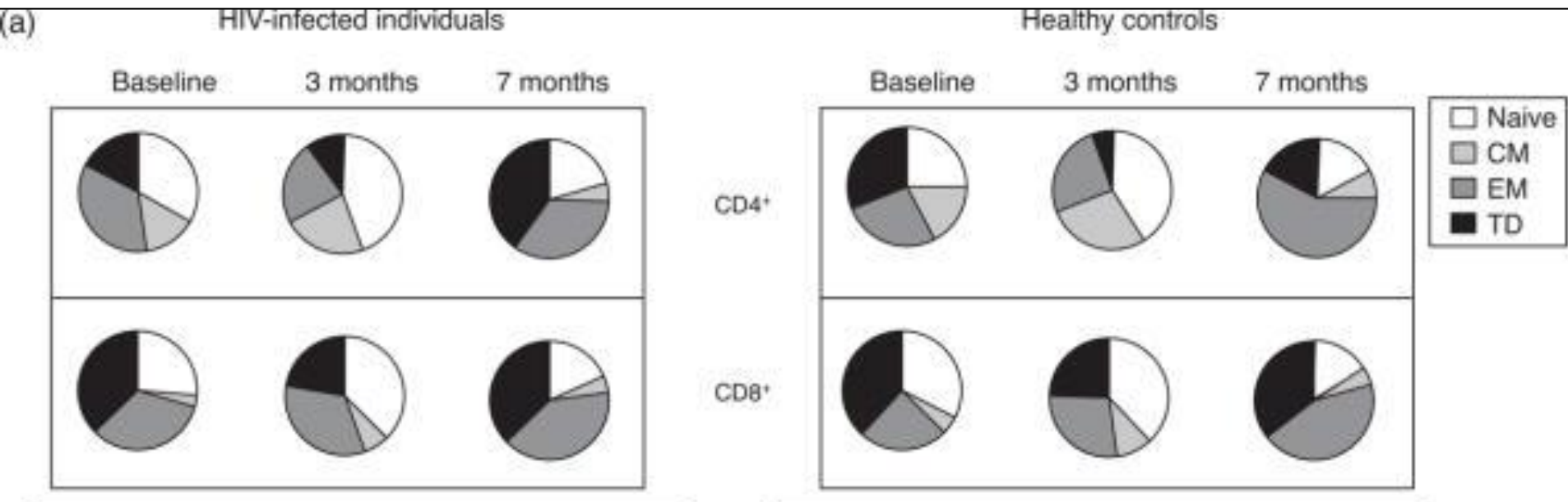
Vaccination anti-HPV du sujet VIH+



46 adolescents VIH+ vaccinés

Traités par ART, LT CD4+ > 350/mm³

Gardasil J0, M2, M6



46 adolescents VIH+ vaccinés
 Traités par ART, LT CD4⁺ > 350/mm³

Rainone V, AIDS 2015

Potentiels vaccinaux: vaccination prophylactique des hommes

- Vaccin quadrivalent chez 602 homosexuels masculins de 16-26 ans (Palefsky et al. N Engl J Med 2011;365:1576-85)
- Essai randomisé contre placebo et en double aveugle

Table 1. Vaccine Efficacy against Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN) and Anal Cancer in the Intention-to-Treat Population.*

| End Point | qHPV Vaccine (N=299) | | | | Placebo (N=299) | | | | Observed Efficacy (95% CI) percent |
|--------------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------------|---|
| | No. Included in Analysis | No. of Affected Participants | Person-Yr at Risk | Events per 100 Person-Yr at Risk | No. Included in Analysis | No. of Affected Participants | Person-Yr at Risk | Events per 100 Person-Yr at Risk | |
| AIN due to any HPV type | 275 | 74 | 569.0 | 13.0 | 276 | 103 | 588.4 | 17.5 | 25.7 (-1.1 to 45.6) |
| HPV-6, 11, 16, or 18 | 275 | 38 | 607.1 | 6.3 | 276 | 77 | 611.9 | 12.6 | 50.3 (25.7 to 67.2) |
| HPV-16 or 18 | 275 | 12 | 662.7 | 1.8 | 276 | 27 | 668.3 | 4.0 | 55.2 (8.5 to 79.3) |
| AIN due to a specific HPV type | | | | | | | | | |
| HPV-6 | 275 | 18 | 644.8 | 2.8 | 276 | 47 | 645.3 | 7.3 | 61.7 (32.8 to 79.1) |
| HPV-11 | 275 | 13 | 651.2 | 2.0 | 276 | 25 | 660.5 | 3.8 | 47.3 (-7.1 to 75.2) |
| HPV-16 | 275 | 8 | 668.7 | 1.2 | 276 | 18 | 678.6 | 2.7 | 54.9 (-9.0 to 83.0) |
| HPV-18 | 275 | 5 | 671.9 | 0.7 | 276 | 11 | 684.5 | 1.6 | 53.7 (-44.6 to 87.4) |
| By lesion type | | | | | | | | | |
| AIN grade 1 | 275 | 31 | 619.3 | 5.0 | 276 | 62 | 624.1 | 9.9 | 49.6 (21.2 to 68.4) |
| Condyloma acuminatum | 275 | 13 | 651.3 | 2.0 | 276 | 31 | 664.2 | 4.7 | 57.2 (15.9 to 79.5) |
| Flat lesion | 275 | 27 | 636.0 | 4.2 | 276 | 48 | 641.3 | 7.5 | 43.3 (7.3 to 66.0) |
| AIN grade 2 or 3 | 275 | 18 | 660.1 | 2.7 | 276 | 39 | 655.2 | 6.0 | 54.2 (18.0 to 75.3) |
| Grade 2 | 275 | 11 | 668.0 | 1.6 | 276 | 29 | 671.5 | 4.3 | 61.9 (21.4 to 82.8) |
| Grade 3 | 275 | 10 | 665.9 | 1.5 | 276 | 19 | 672.8 | 2.8 | 46.8 (-20.2 to 77.9) |
| Anal cancer | 275 | 0 | 678.4 | 0.0 | 276 | 0 | 694.8 | 0.0 | NA |

Potentiels vaccinaux: vaccination prophylactique des hommes

- Vaccin quadrivalent chez des hommes de 16-26 ans (Giuliano et al. N Engl J Med 2011;364:401-11)
- Effectif >4000, essai randomisé contre placebo et en double aveugle

Table 1. Efficacy of Quadrivalent Vaccine against the Development of External Genital Lesions in the Intention-to-Treat Population.*

| Variable | Quadrivalent HPV Vaccine | | | Placebo | | | Observed Efficacy (95% CI) |
|--------------------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------------|--------------|-------------------|---------------------------|----------------------------|
| | Cases of EGL | Person-Yr at Risk | Rate | Cases of EGL | Person-Yr at Risk | Rate | |
| | no. | | no./100 person-yr at risk | no. | | no./100 person-yr at risk | % |
| HPV type | | | | | | | |
| Any type | 36 | 4612.6 | 0.80 | 89 | 4538.6 | 2.00 | 60.2 (40.8 to 73.8) |
| Type 6, 11, 16, or 18† | 27 | 4625.7 | 0.58 | 77 | 4556.5 | 1.69 | 65.5 (45.8 to 78.6) |
| Type 6 | 21 | 4635.8 | 0.45 | 51 | 4576.0 | 1.11 | 59.4 (31.2 to 76.8) |
| Type 11 | 6 | 4663.7 | 0.13 | 25 | 4606.6 | 0.54 | 76.3 (40.8 to 92.0) |
| Type 16 | 3 | 4663.1 | 0.06 | 10 | 4621.9 | 0.22 | 70.3 (-15.5 to 94.7) |
| Type 18 | 2 | 4670.0 | 0.04 | 3 | 4627.9 | 0.06 | 33.9 (-476.7 to 94.5) |
| Sexual orientation‡ | | | | | | | |
| Heterosexual males | 21 | 4153.9 | 0.51 | 57 | 4087.5 | 1.39 | 63.7 (39.3 to 79.1) |
| Males who had sex with male partners | 6 | 471.8 | 1.27 | 20 | 469.0 | 4.26 | 70.2 (23.0 to 90.2) |
| Lesion type | | | | | | | |
| Condyloma acuminatum§ | 24 | 4635.4 | 0.52 | 72 | 4558.8 | 1.58 | 67.2 (47.3 to 80.3) |
| All PIN lesions | 6 | 4658.7 | 0.13 | 5 | 4628.2 | 0.11 | -19.2 (-393.8 to 69.7) |
| PIN grade 1 | 3 | 4666.1 | 0.06 | 4 | 4629.7 | 0.09 | 25.6 (-339.9 to 89.1) |
| PIN grade 2 or 3 | 3 | 4663.1 | 0.06 | 2 | 4628.6 | 0.04 | -48.9 (-1682.6 to 82.9) |
| Penile, perianal, or perineal cancer | 0 | 4670.6 | 0.00 | 0 | 4630.5 | 0.00 | — |

Recommandations vaccinales actuelles

- Gardasil[®] (quadrivalent) ou Cervarix[®] (bivalent)
- Jeunes filles
- 2 doses à 6 mois d'intervalle de 11 à 14 ans révolus
- 3 doses de 15 à 19 ans révolus (rattrapage)
- 121,36 euros et 111,52 euros / dose

CONCLUSIONS

- DÉPISTAGE +++
- Vaccinations des jeunes filles
- Traiter par ART pour améliorer la clearance des HPV et éviter les néoplasies intra-épithéliales
- Rôle du VIH comme cofacteur de l'infection HPV et de l'évolution vers la transformation des kératinocytes
- Rôle des rapports oro-génitaux (col) dans les infections ORL