

63^{ème} journée Claude Bernard
26 Novembre 2020



HPV : nouvelles recommandations sur le dépistage et la vaccination

Pr Charlotte CHARPENTIER

Laboratoire de Virologie
AP-HP. Nord

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

 **Inserm**



 **anRS**
France
REcherche
Nord & sud
Sida-hiv
Hépatites
Agence autonome de l'Inserm

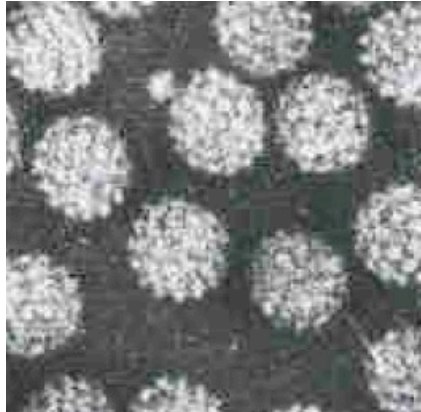
 MÉDECINE PARIS NORD
Santé
Université de Paris

 **AP-HP. Nord**
Université
de Paris

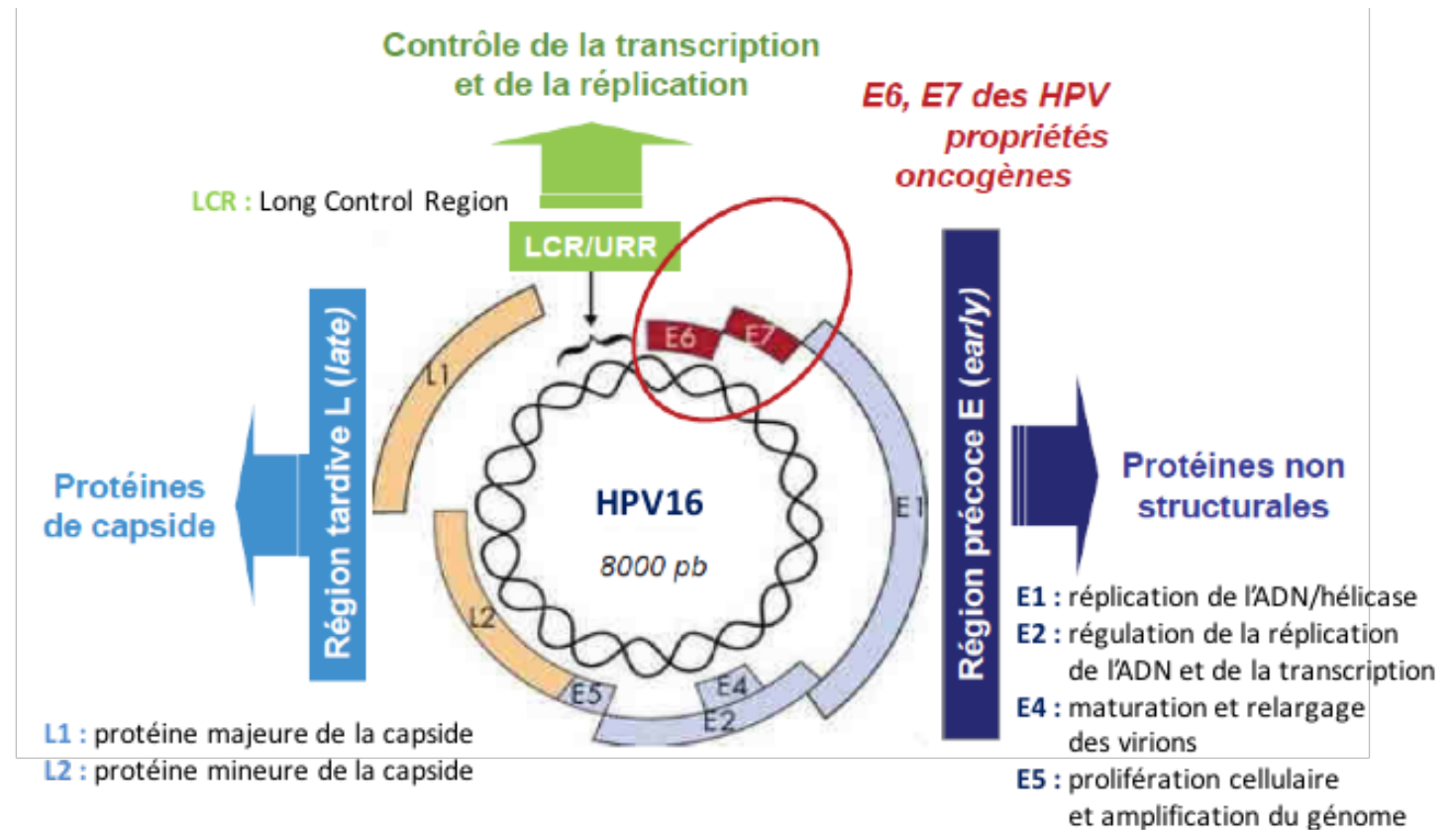
BioGeM Paris
Biologie Génomique Médicale


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

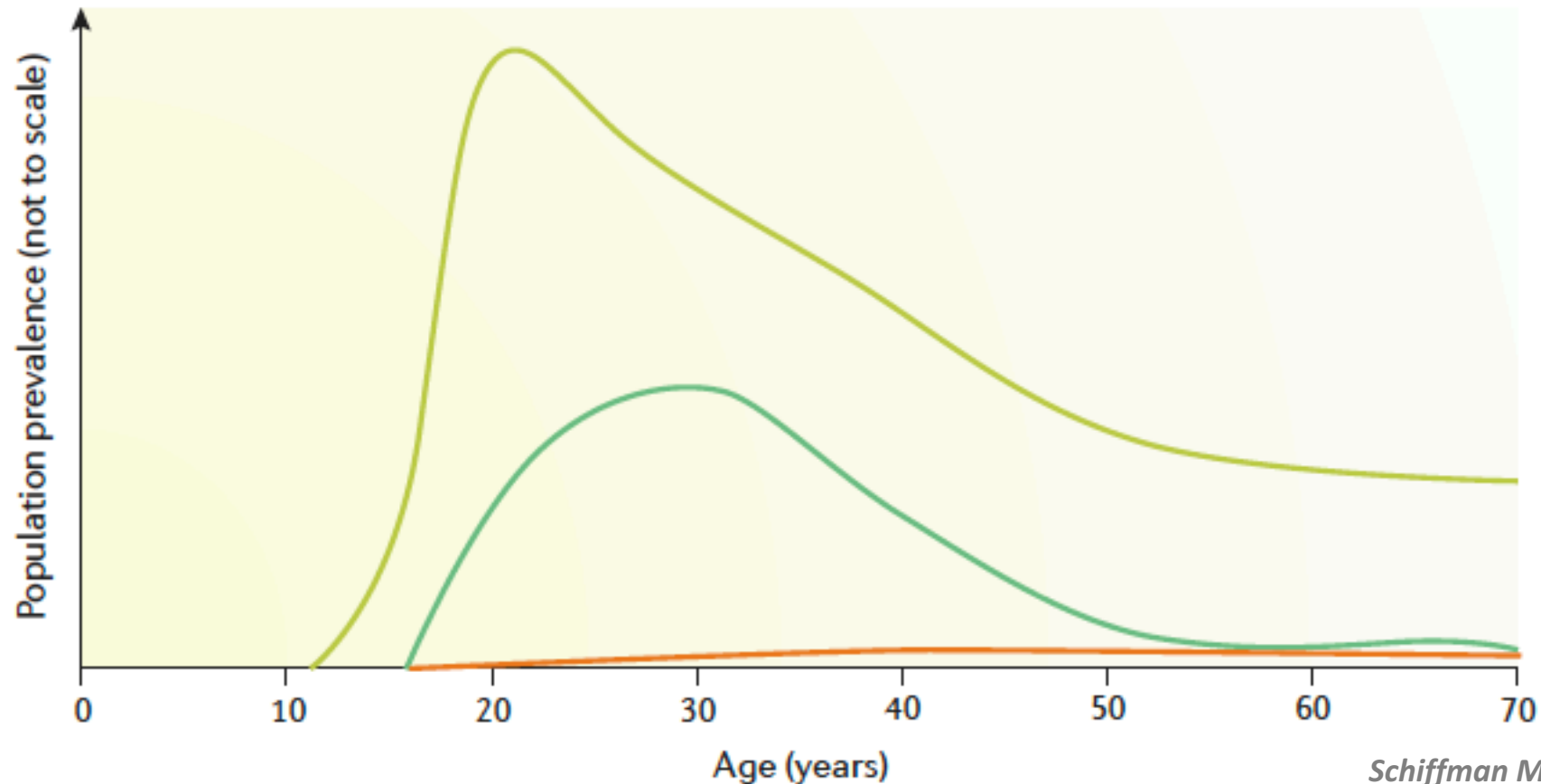
Groupe 2B : possiblement carcinogène
HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97

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

HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION HPV

90 % de clairance
naturelle dans les 2 ans

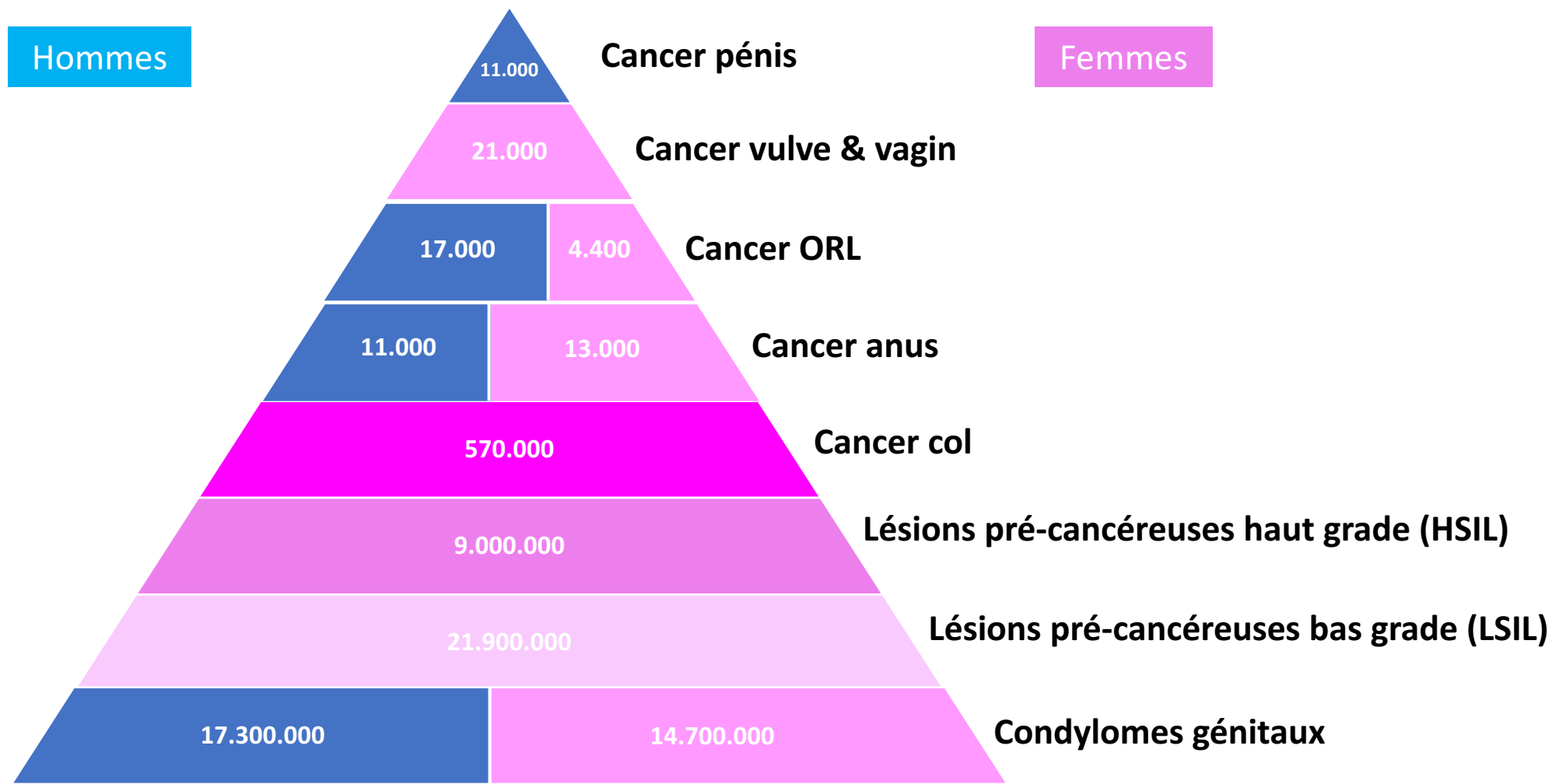
- Persistance HPV-HR
- VIH



EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS HPV DANS LE MONDE

HPV responsable de 5-10 % des cancers

Nombre de nouveaux cas/an monde



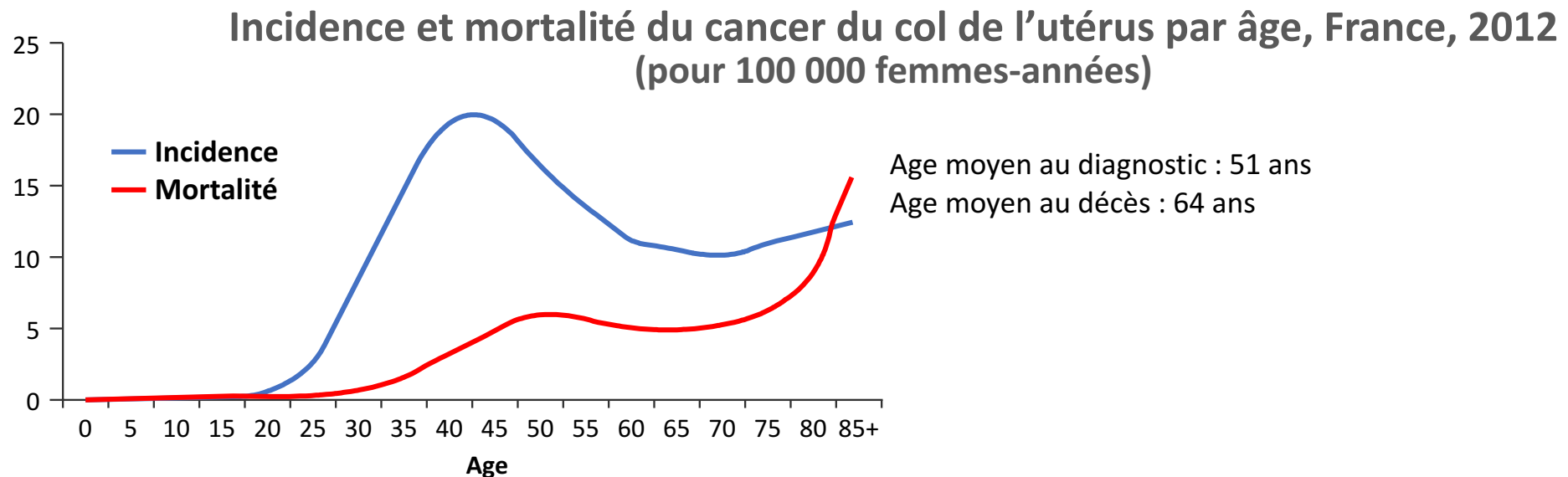
EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN FRANCE

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



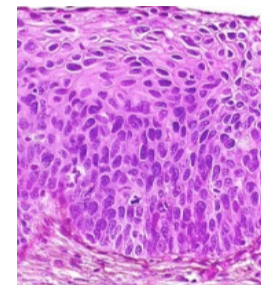
Dépistage du cancer du col de l'utérus

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



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 HPV-HR (1)

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

ANALYSES CYTOLOGIQUES ET TESTS HPV-HR (2)

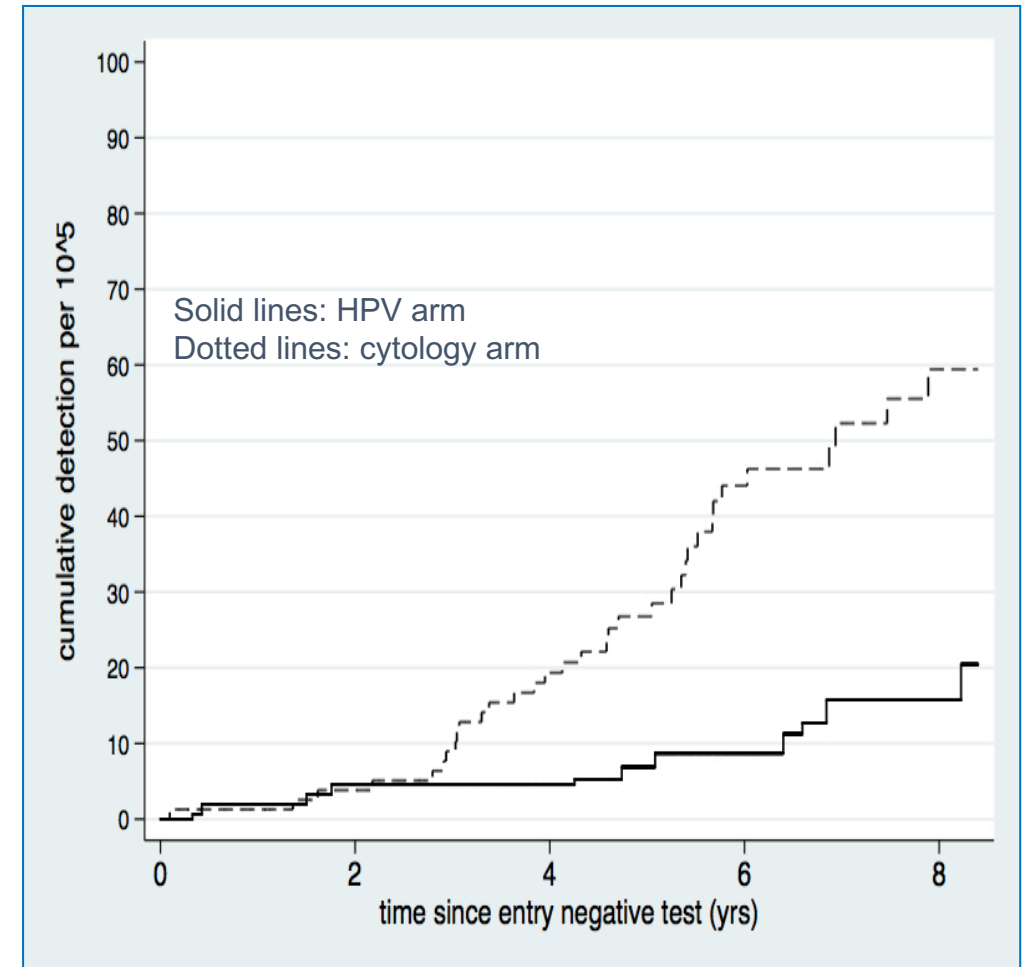
- 4 essais randomisés Européens, 176 464 femmes entre 20 et 64 ans
- Suivi médian de 6,5 ans
- Survenue de 107 cancers cervicaux invasifs

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



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>

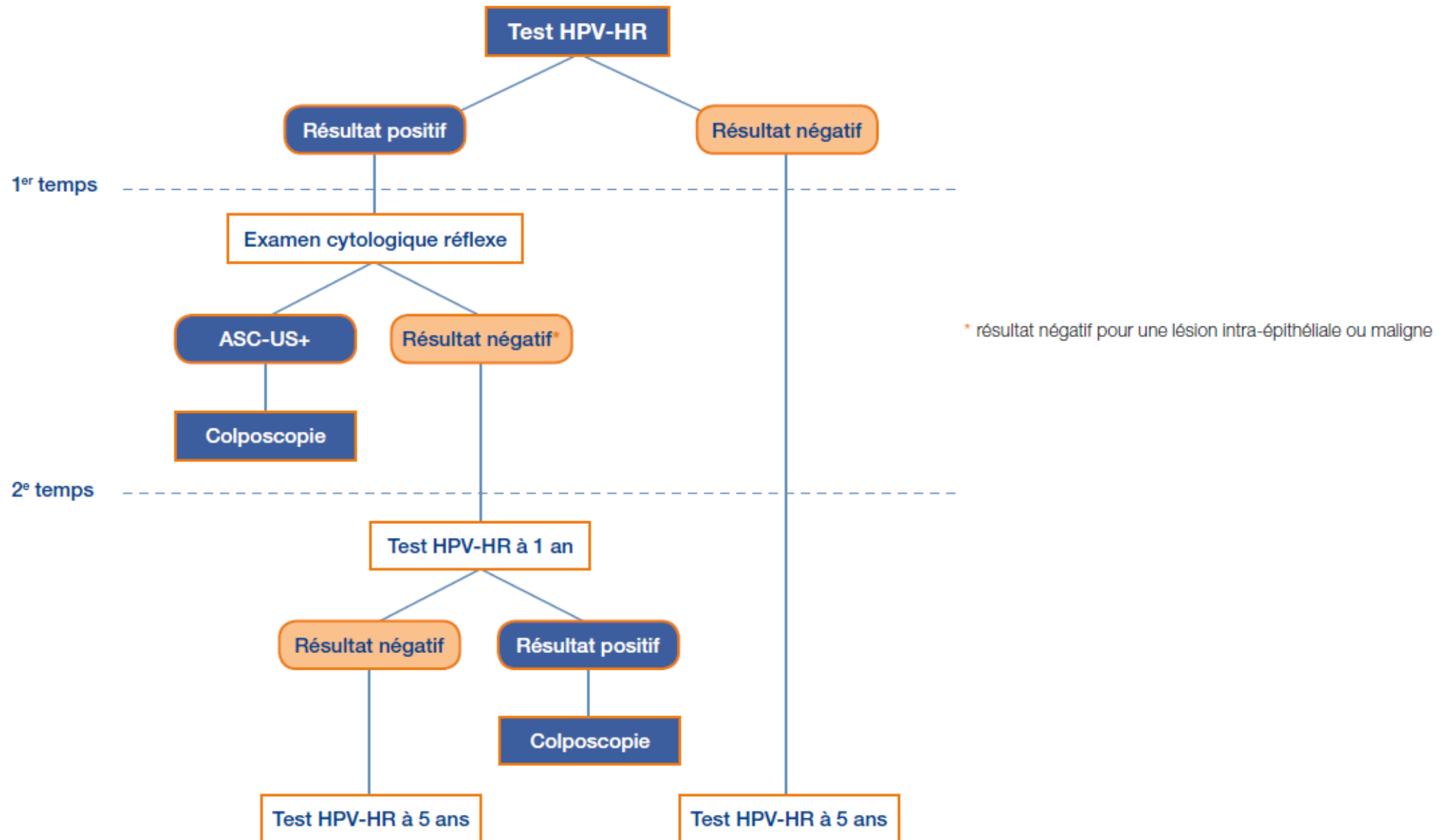
[JORF n°0200 du 15 août 2020](#)

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



DEPISTAGE ORGANISE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

- **Objectif** : dépasser les 60 % de dépistage actuels en France
- 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	<u>En prévention des:</u> - 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%

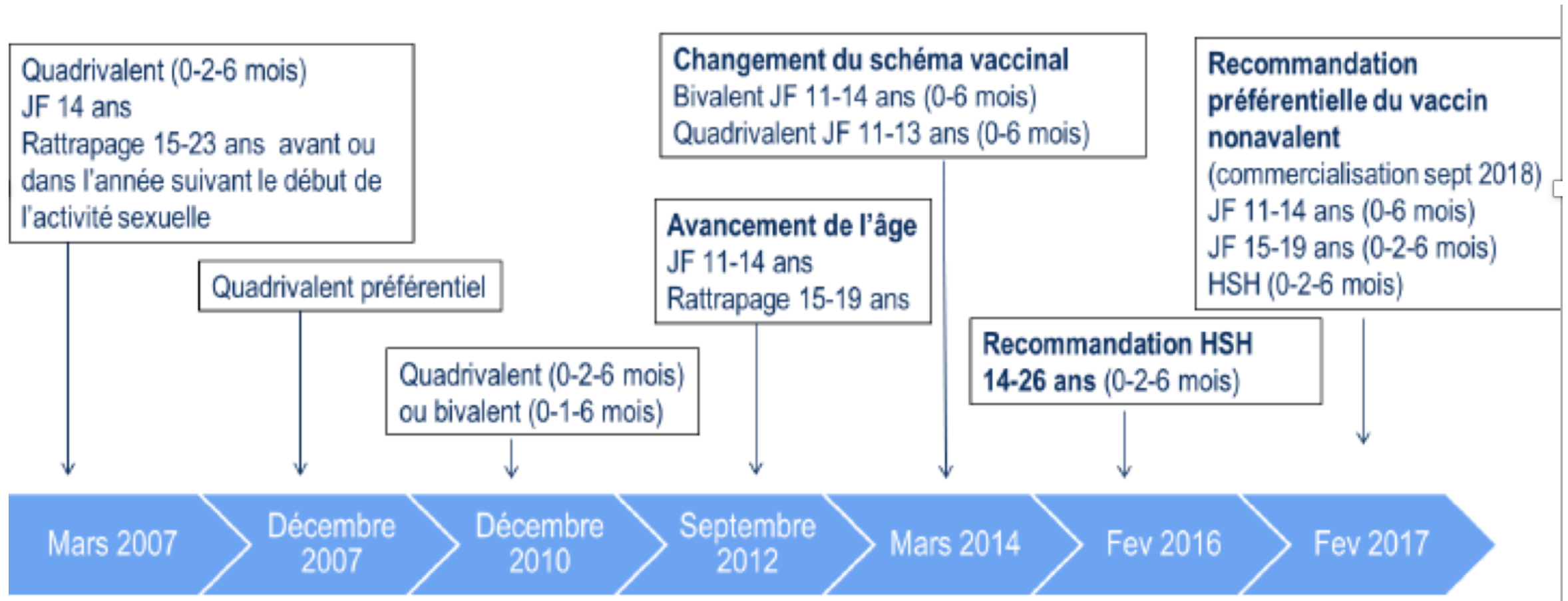
VACCINS CONTRE L'HPV ET PROTECTION

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

EVOLUTIONS DES RECOMMANDATIONS DE LA VACCINATION HPV EN FRANCE



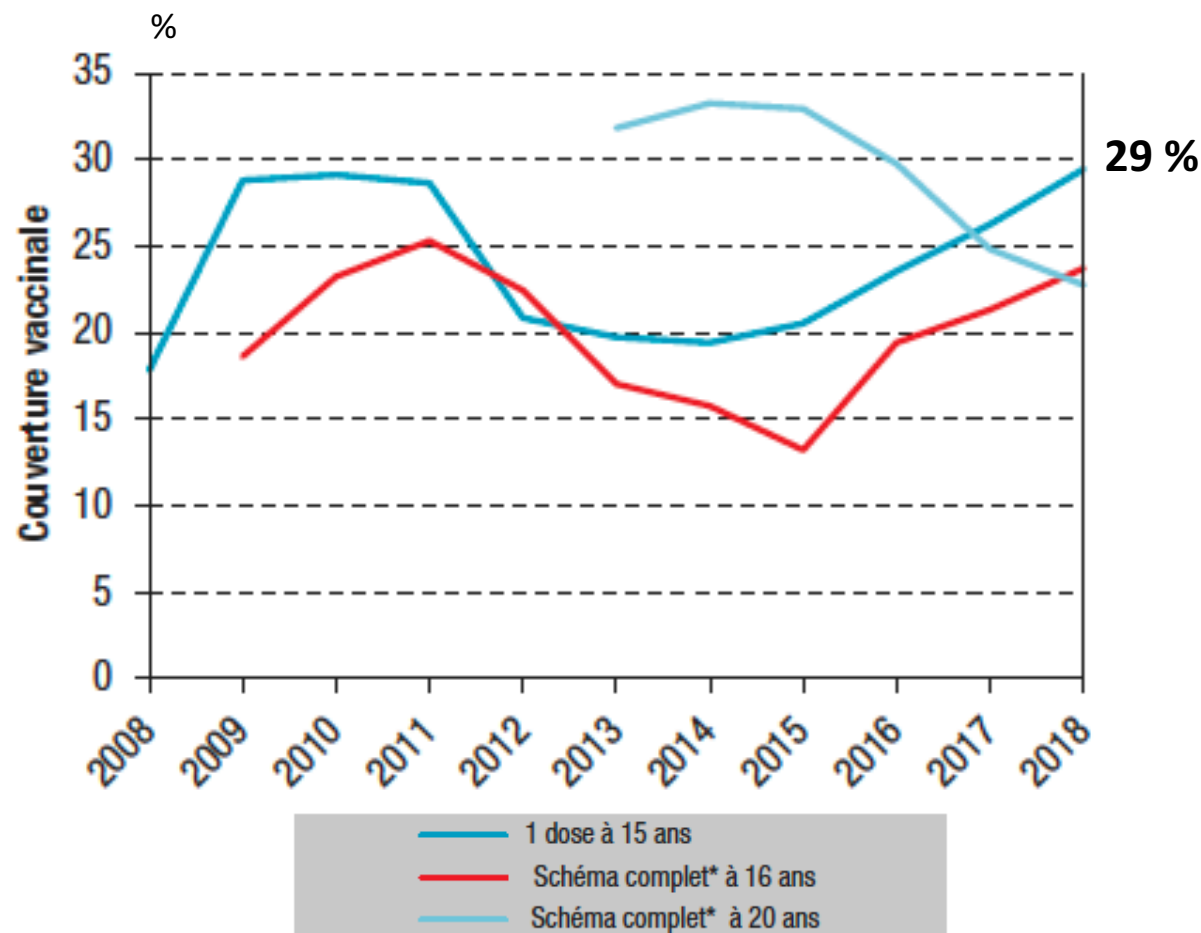
RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES

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.

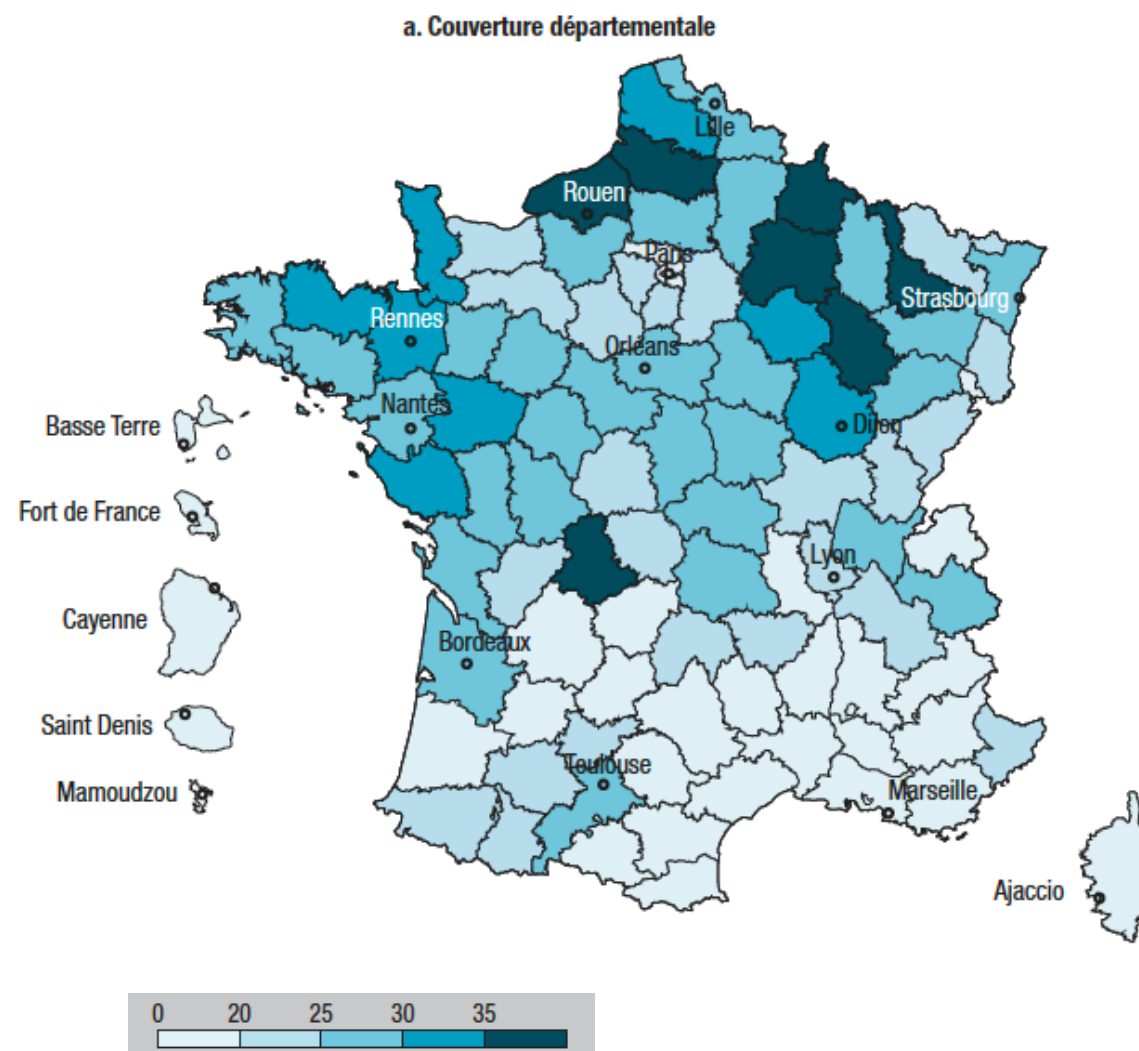
COUVERTURE VACCINALE HPV EN FRANCE

- Faible couverture vaccinale et disparités régionales

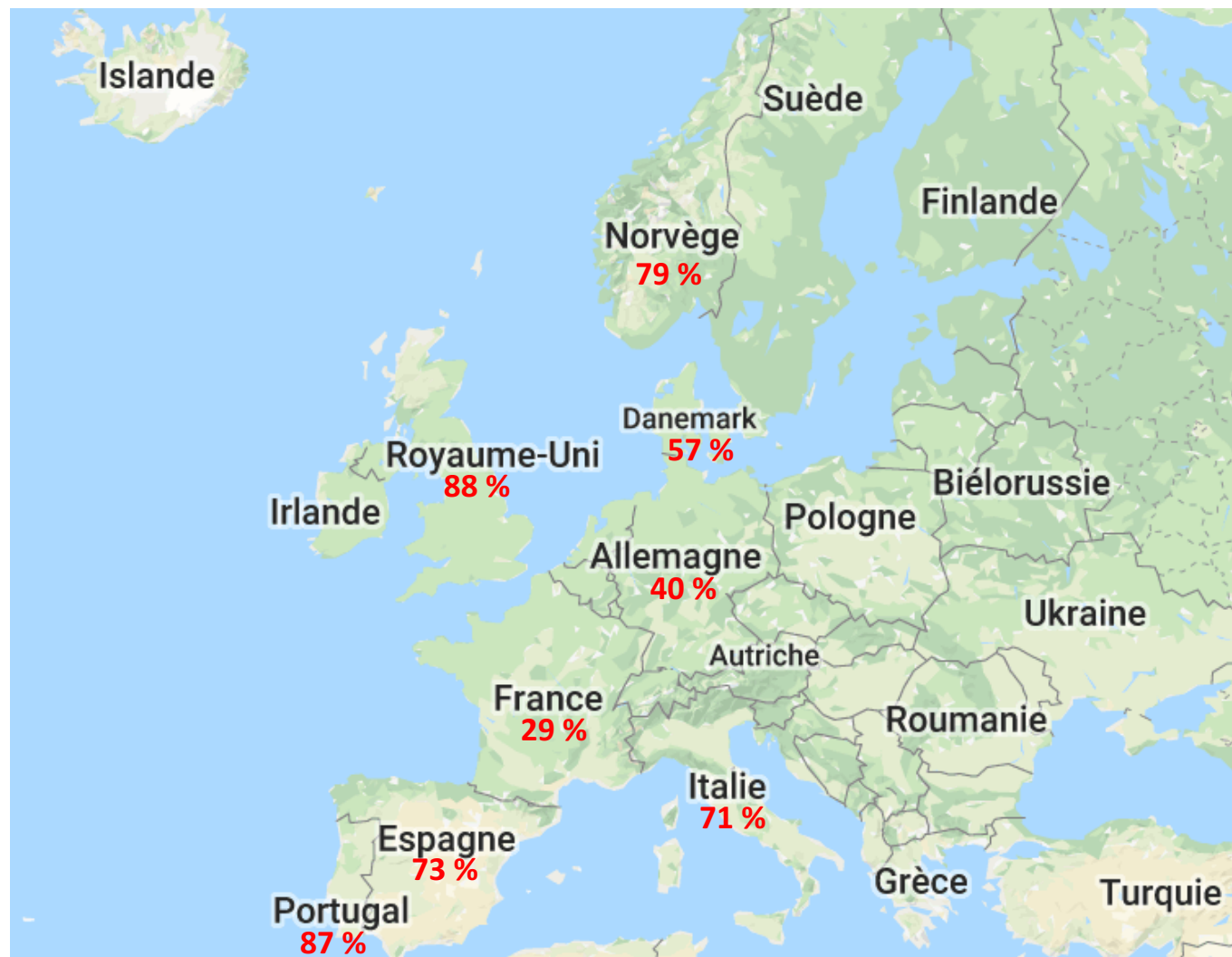


* Le schéma complet correspond à 3 doses pour les jeunes filles nées avant 2000 et 2 doses pour celles nées ensuite.

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

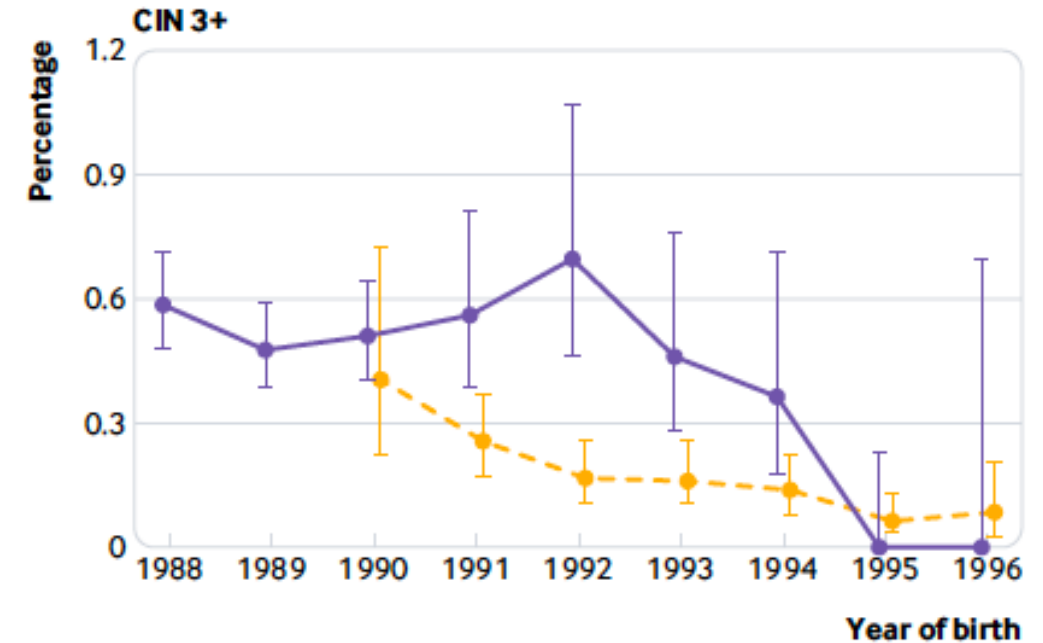
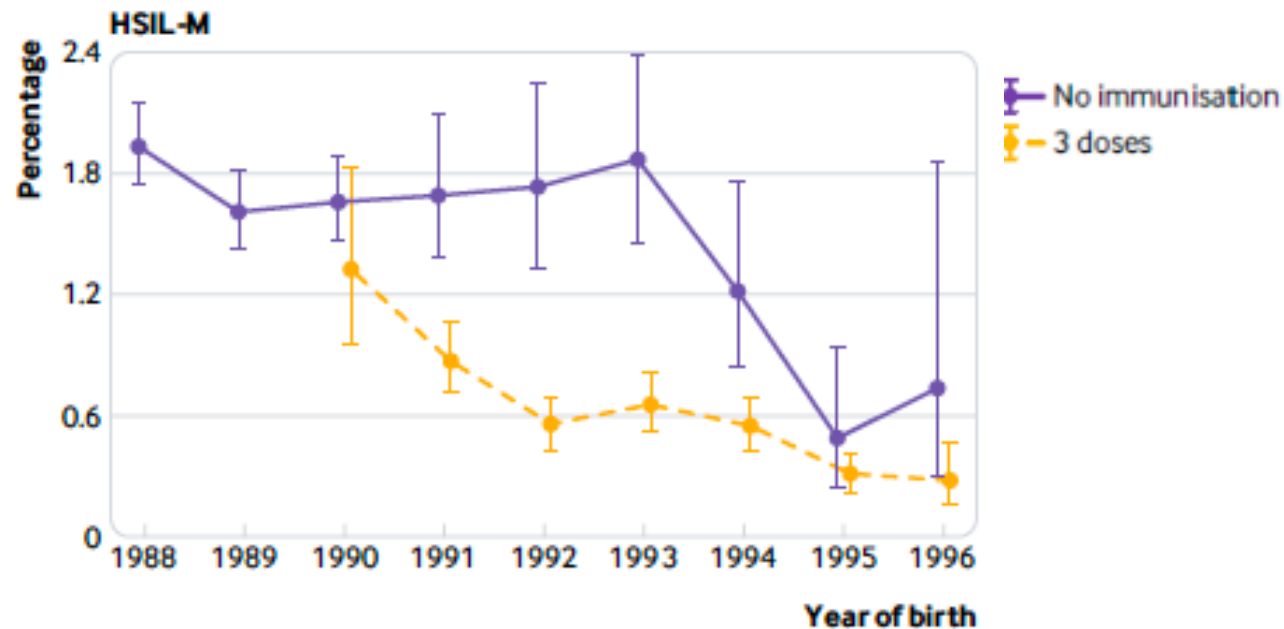


COUVERTURE VACCINALE HPV EN EUROPE



EFFET DE LA VACCINATION SUR L'INCIDENCE DES LÉSIONS PRE-CANCEREUSES DE HAUT GRADE

- Ecosse, vaccination (vaccin bivalent) de routine des JF de 12-13 ans depuis 2008 (couverture vaccinale = 85 %)
- Comparaison des taux d'incidence des lésions pré-cancéreuses du col (cyto et histo) lors du 1^{er} dépistage
- n = 138 692

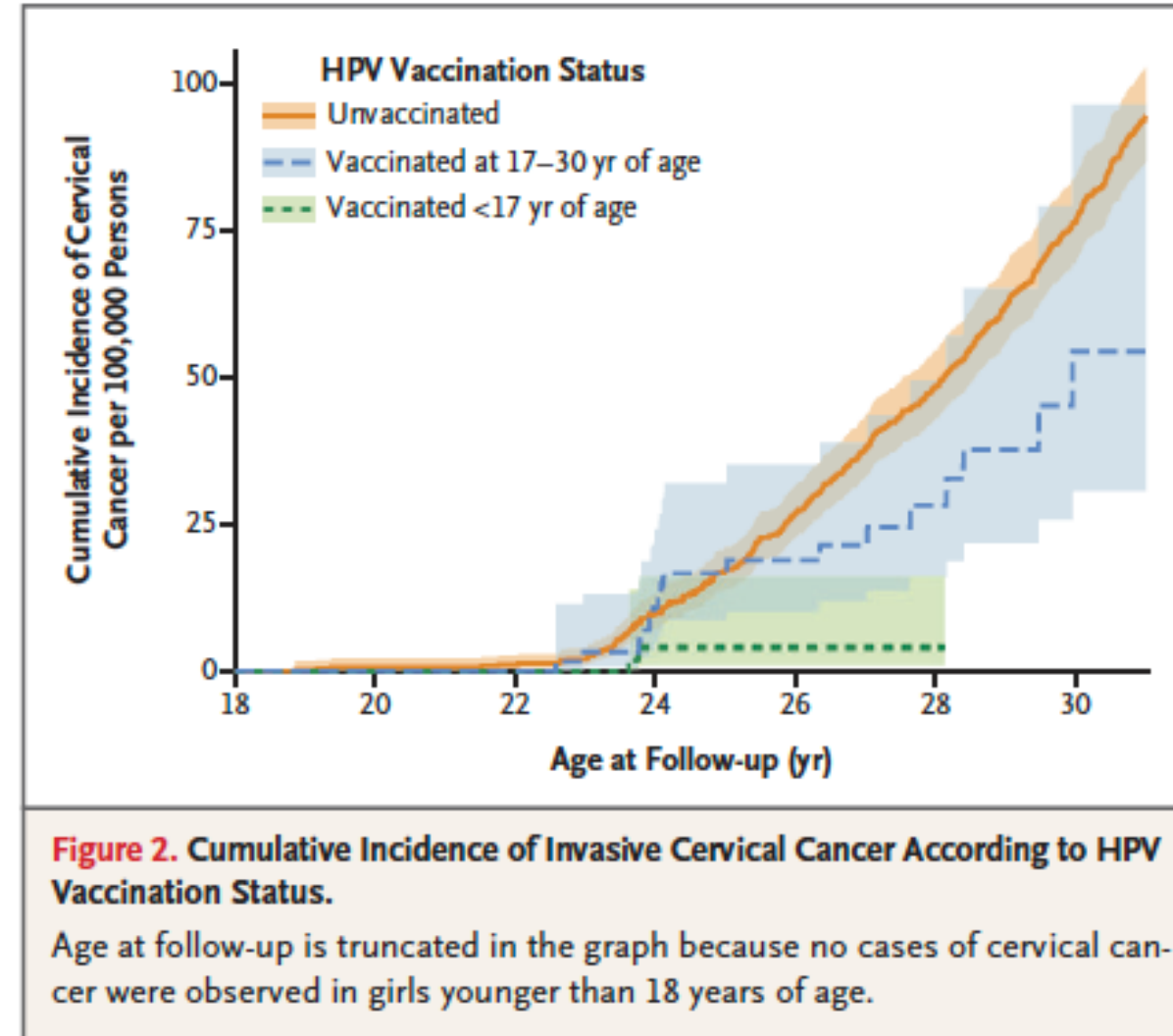


- **Réduction de 89 % des CIN3 dans la population vaccinée vs. non vaccinée**
- Réduction d'autant plus importante que la vaccination était effectuée tôt
(- 86 % si vaccinée à 12-13 ans vs. -51 % si vaccinée à 17 ans)
- **Protection de groupe** observée chez les JF non vaccinées des cohortes plus jeunes

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

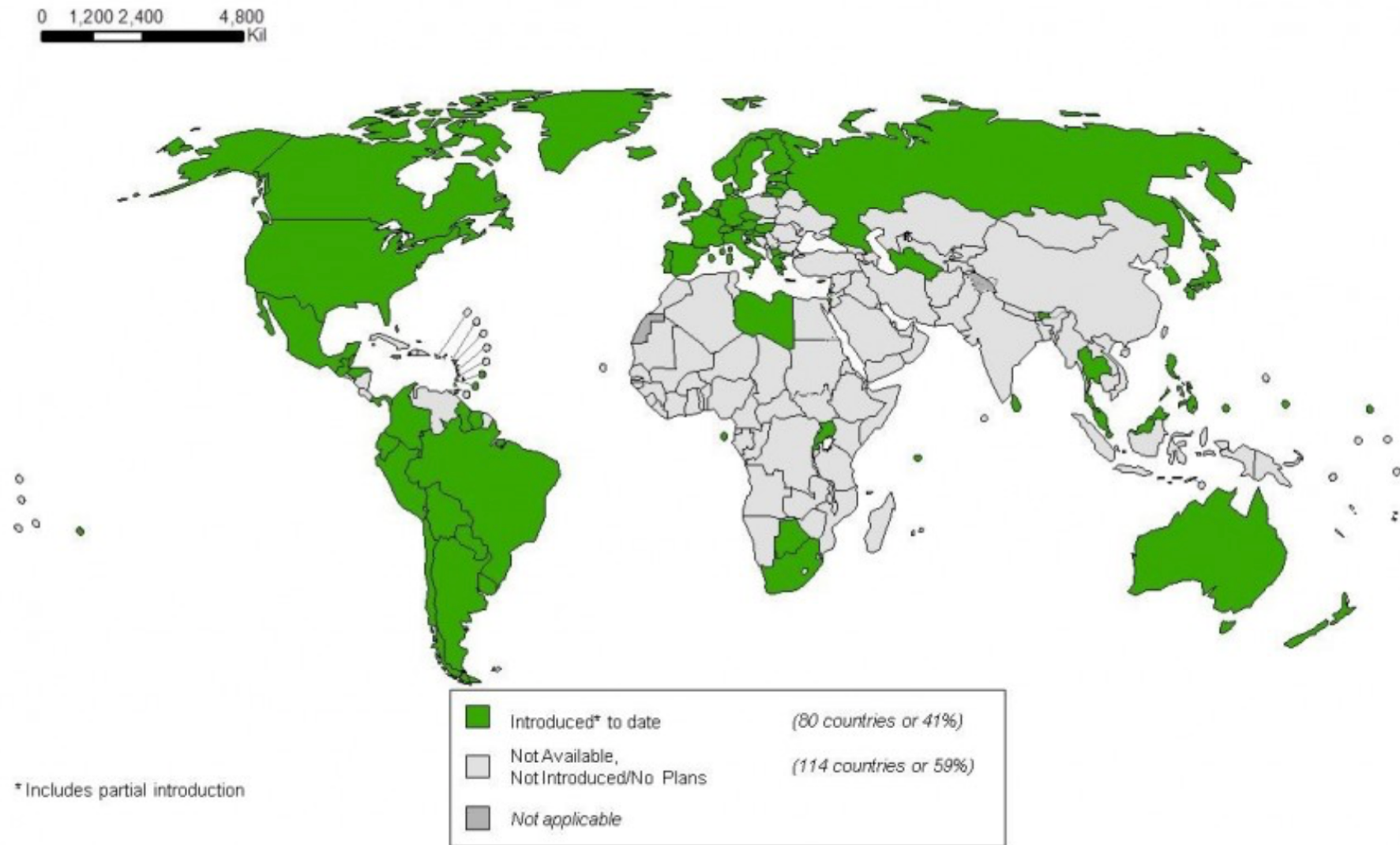
COMMUNIQUÉ DE PRESSE - Mis en ligne le 16 déc. 2019

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

VACCINATION HPV DES GARCONS 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.



Conclusions

2020 : avancées importantes dans la lutte contre le cancer du col de l'utérus en France

- **Changement de stratégie de dépistage** : test HPV-HR suivi d'un examen cytologique si présence d'un HPV-HR
- **Mise en place du dépistage organisé** : ↗ participation au dépistage
- **Elargissement des recommandations de la vaccination aux garçons**
- Challenge d'augmenter la couverture vaccinale, désormais données en vie réelle apportant la preuve que c'est un **vaccin anti-cancer**

Merci de votre attention