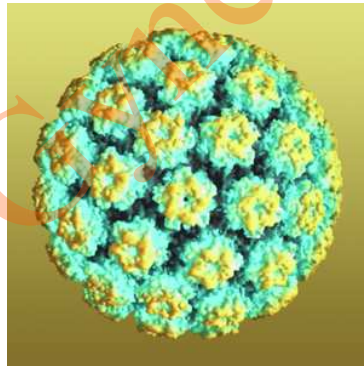


LA DIVERSITE DES PAPILOMAVIRUS

QUELS HPV DANS LES ASCUS ?

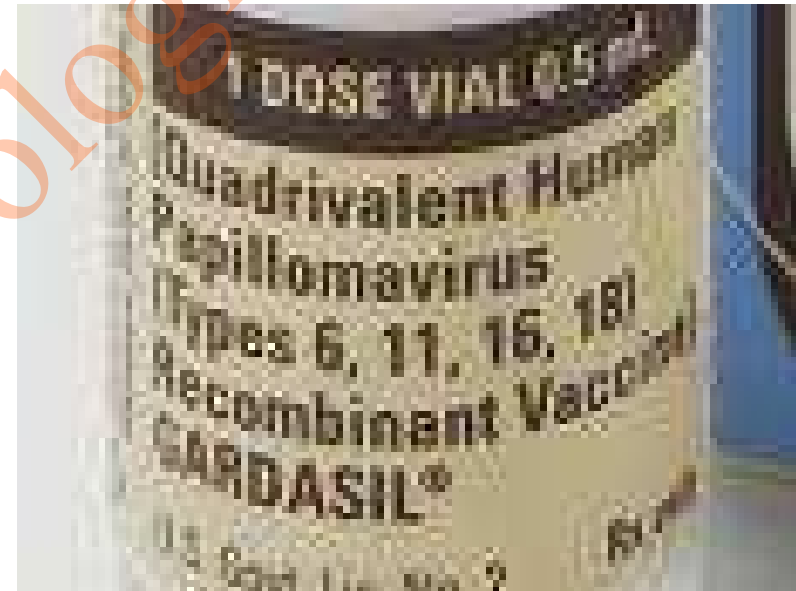


Dr Catherine GAUDY-GRAFFIN

Service de Bactériologie-Virologie et INSERM U966

Hôpital Bretonneau, CHRU de TOURS

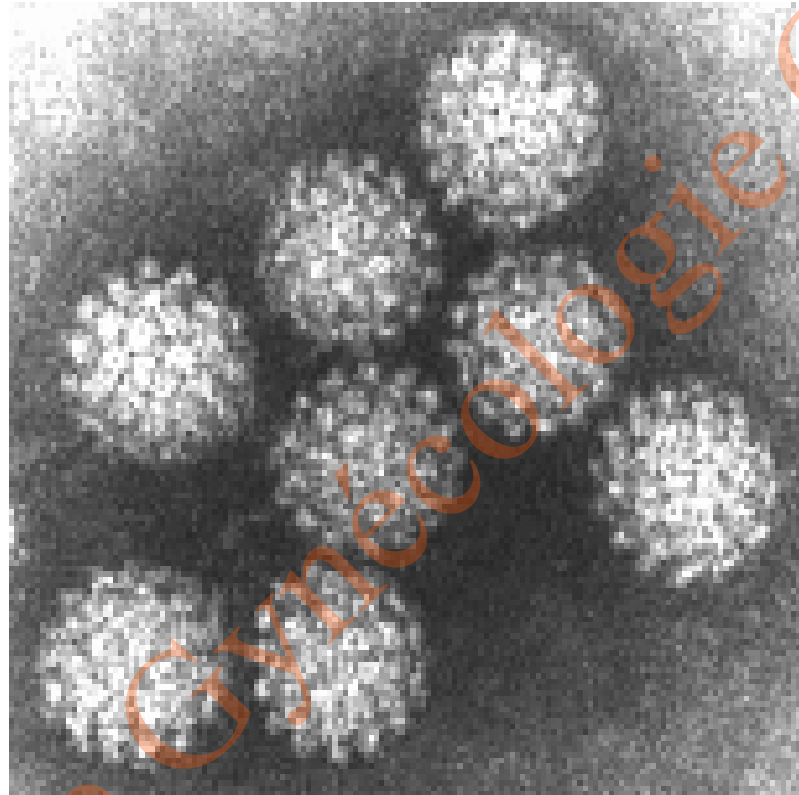
La longue marche vers la prévention



Novembre 2006

Richard Shope 1933 : isolement du 1^{er} Papillomavirus (chez le lapin)

Diversité des *Papillomaviridae*

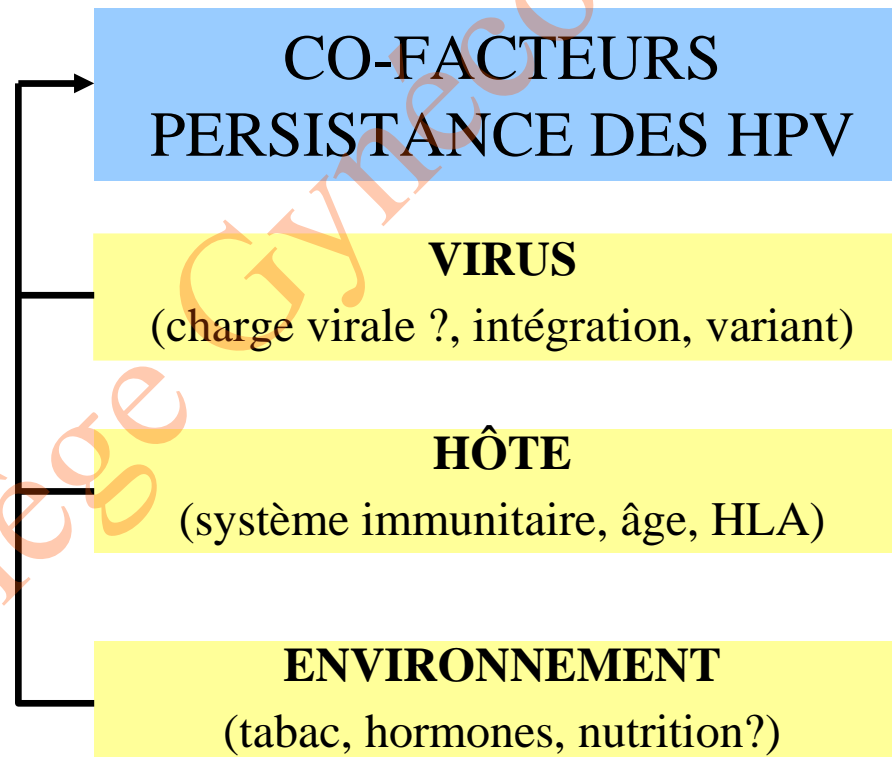


- ▶ Virus à ADN Largement répandus dans de nombreuses espèces animales (bovins, caprins, équins)
- ▶ 120 génotypes d'HPV humains
 - 40 infectant l'appareil génital

Histoire naturelle de l'infection à HPV

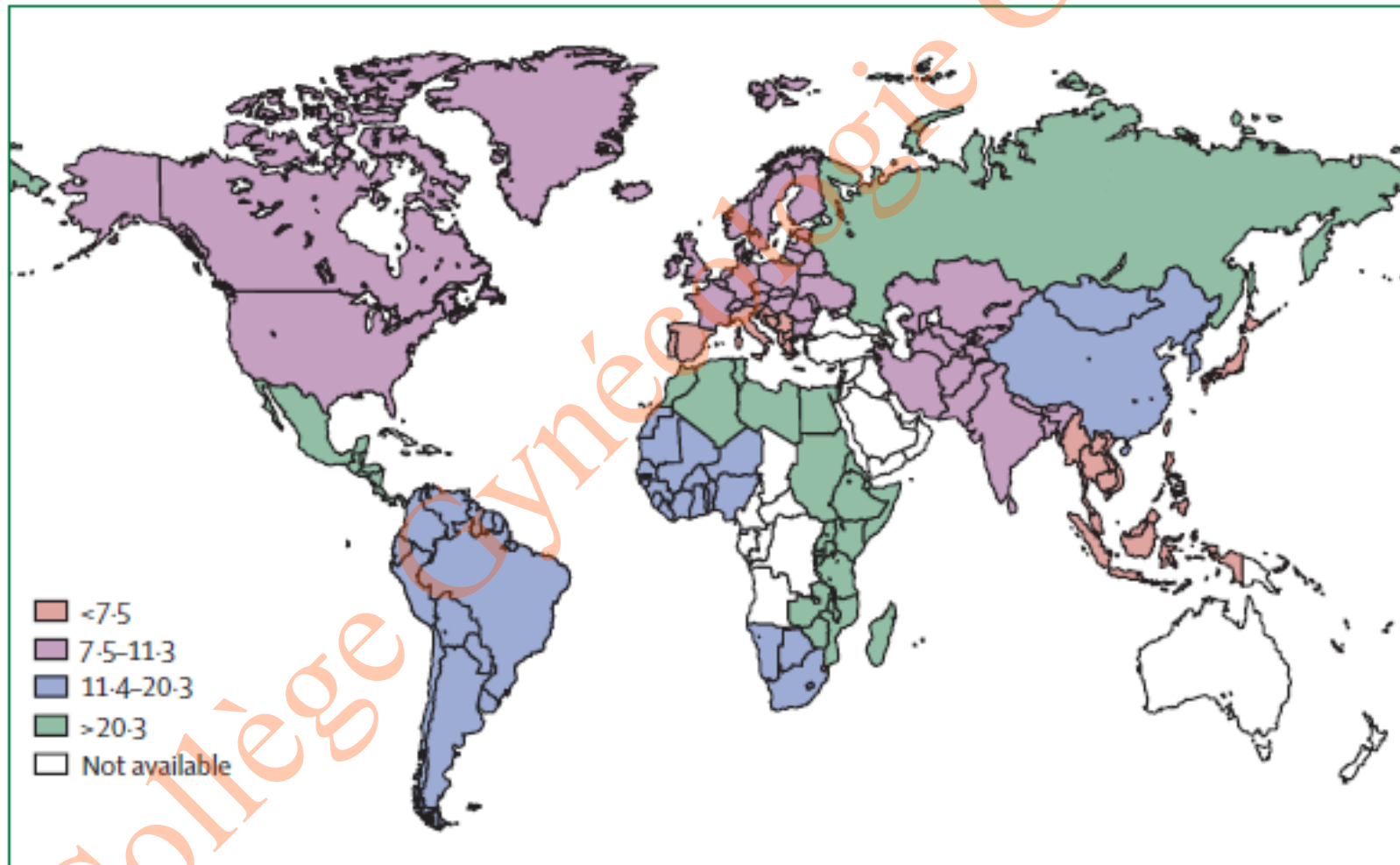
► Infection transitoire dans la majorité des cas
«Clairance virale» d'environ 70% à un an, de 90% entre 2 et 3 ans

► Infection persistante
Défini par la détection d'un même génotype à un ou 2 ans d'intervalle
(définition non consensuelle)



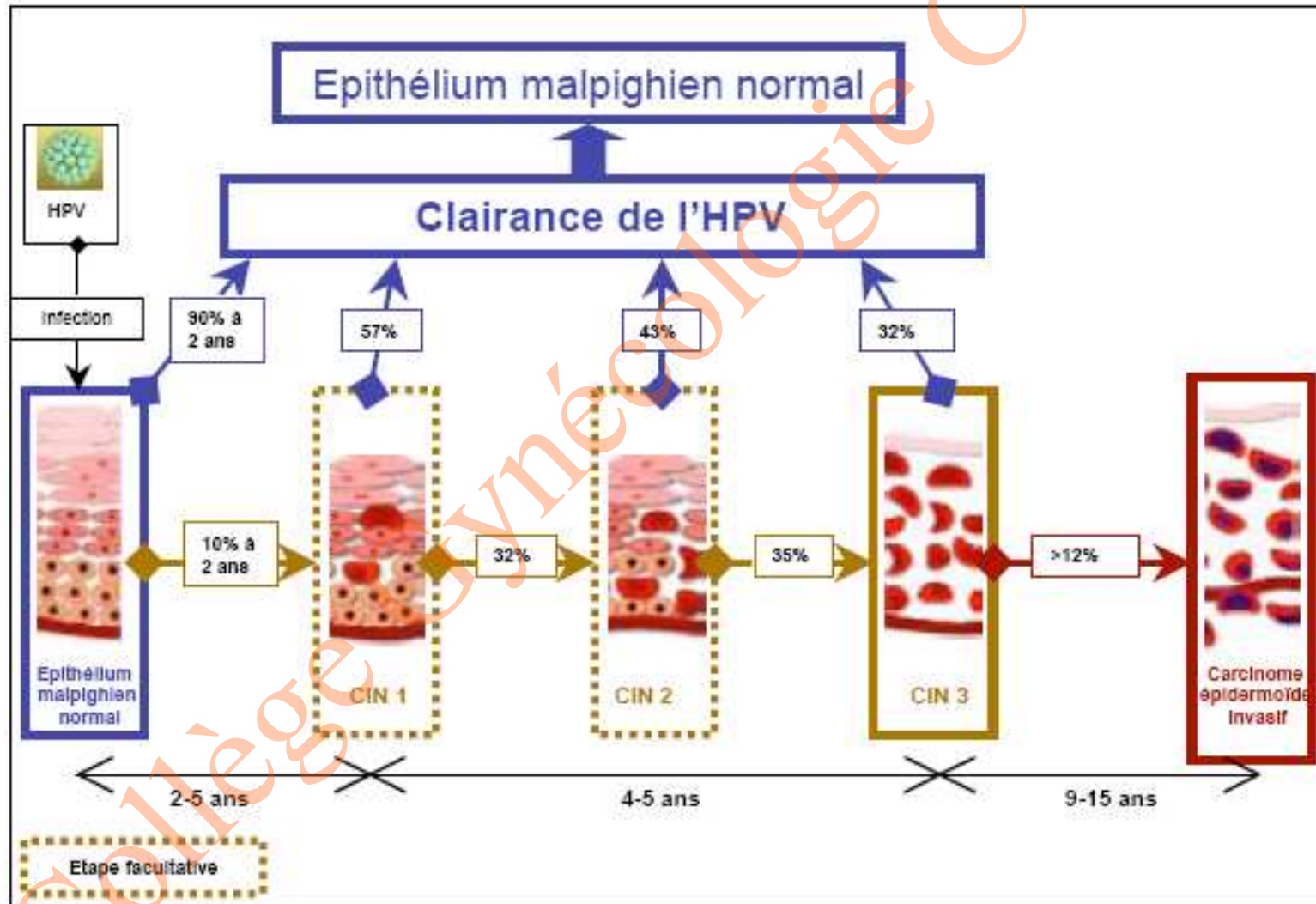
Estimation mondiale de la prévalence de l'ADN d'HPV

Méta-analyse (78 études / 157 879 femmes / Cytologie normale)



De Sanjosé, Lancet Inf Dis 2007

Histoire naturelle de l'infection à HPV et cancer du col



Source : InVS

HPV et pouvoir oncogène

Classification Centre International de Recherche sur le cancer, 2009

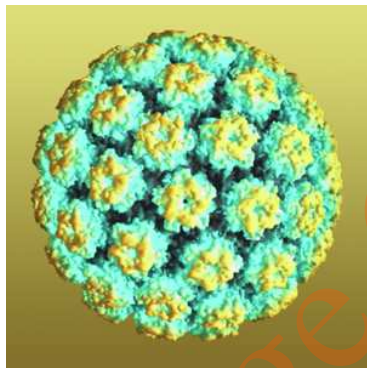
HPV bas risque (LR) <i>Groupe 3</i>	<u>6,11</u> , 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 74, 81
HPV probable haut risque (PHR) <i>Groupe 2</i>	26, 53, 66, 34, 67, 70, 73, 82, 69, 85, 97, 68
HPV haut risque (HR) <i>Groupe 1</i>	<u>16, 18</u> , 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59

Colège Gynécologie CVL

HPV et pouvoir oncogène

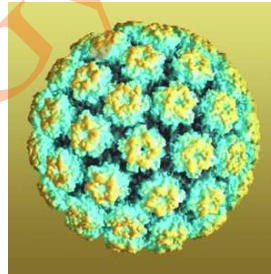
- ▶ HPV HR présents dans 99% des cancers du col de l'utérus et dans 95% des CIN3
- ▶ 5 HPV les plus fréquemment détectés dans le cancer du col

HPV 16



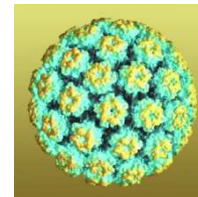
44-60%

HPV 18



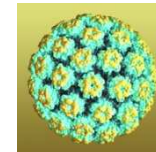
8-22%

HPV 45



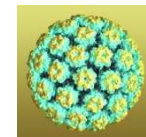
4.5-10%

HPV 31



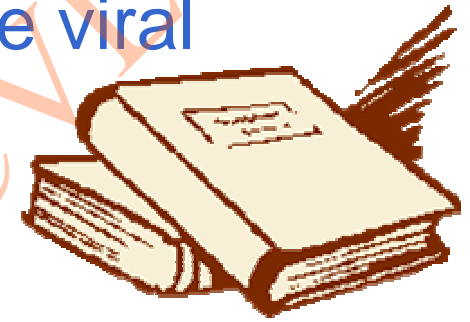
3-5%

HPV 33



2-4%

Indication de la détection du génome viral en France



▶ Détection de l'ADN des HPV oncogènes en cas de frottis ASCUS

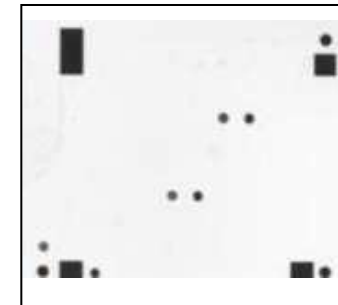
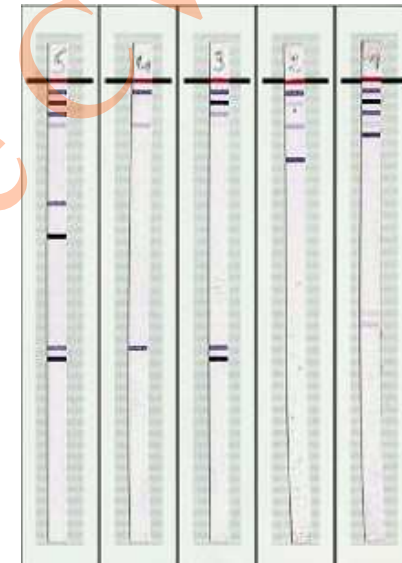
- tests commerciaux recherchant la présence de 13 HPV oncogènes
- valeur prédictive négative >99%
- retenue par l'ANAES depuis Février 2004
- remboursée par l'assurance maladie B180 =48,60 euros
- non recommandé par l'HAS dans le dépistage primaire (sauf études pilotes)

▶ Couplage à la cytologie en dépistage primaire après 30 ans

- pratique homologuée aux USA depuis 2003
- bonne sensibilité du test en dépistage primaire
- amélioration des performances de la cytologie

Le génotypage : un intérêt en épidémiologie moléculaire

Nom de la trousse	Type détection	Génotypes détectés
INNO-LiPA HPV Genotyping CE (Innogenetics)	PCR consensus Amorces SPF10 (L1) Fragment 60 pb Hybridation sur bandelette Révélation chromogénique	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 26, 53, 66 6, 11, 40, 43, 44, 54, 70 69, 71, 74
Linear Array HPV genotyping test (Roche Diagnostics)	PCR consensus Amorces PGMY (L1) Fragment 170 pb Hybridation sur bandelette Révélation chromogénique	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 8 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, IS39, CP6108
Papillocheck HPV-screening (Greiner Bio-One)	PCR consensus Amorces E1 Fragment 350 pb Hybridation sur puce Révélation fluorescente	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82 6, 11, 40, 42, 43, 44
CLART HPV2 (Genomica)	PCR consensus Amorces L1 Fragment de 450 pb Hybridation sur puce Révélation chromogénique	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82, 85 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84, 89



Collection Gynécologie

Le génotypage : un intérêt en épidémiologie moléculaire

Nom de la trousse	Type détection	Génotypes détectés
INNO-LiPA HPV Genotyping CE (Innogenetics)	PCR consensus Amorces SPF10 (L1) Fragment 60 pb Hybridation sur bandelette Révélation chromogénique	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 26, 53, 66 6, 11, 40, 43, 44, 54, 70 69, 71, 74
Linear Array HPV genotyping test (Roche Diagnostics)	PCR consensus Amorces PGMY (L1) Fragment 170 pb Hybridation sur bandelette Révélation chromogénique	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 8 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, IS39, CP6108
Papillocheck HPV-screening (Greiner Bio-One)	PCR consensus Amorces E1 Fragment 350 pb Hybridation sur puce Révélation fluorescente	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82 6, 11, 40, 42, 43, 44
CLART HPV2 (Genomica)	PCR consensus Amorces L1 Fragment de 450 pb Hybridation sur puce Révélation chromogénique	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82, 85 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84, 89

- ▶ Nécessité d'une grande spécificité pour discriminer les types
- ▶ Nécessité d'une détection de chaque type avec une sensibilité identique (éviter les identifications préférentielles)

Prévalence de l'infection à HPV et des infections multiples en fonction de la sévérité des lésions

Cytologie/ histologie	% HPV (+)	Prévalence Infections multiples (%)	Type 16*/18 (%)
Normale	10	3	2-3*
ASCUS	50	10	6-27
LSIL	55-70	23	16-32
HSIL	40-50	7	41-67
Cancer	95-99	<5	70

[de Sanjose et al 2007, Walboomers et al 1999, Clifford et al 2006, Rousseau et al STD 2003]

Persistence et génotype

Etude incluant 329 femmes enceintes finlandaises (suivi 6 ans)
détection de l'HPV à JO, M2, M12, M24, M36

HPV génotype	Nombre de cas	Persistence moyenne (mois)
HPV35	1	38.7
HPV58	4	32.1
HPV52	2	24.2
HPV16	80	23.9
Infections multiples	7	20.9
HPV45	4	15.6
HPV42 (LR)	1	15.0
HPV31	2	14.9
HPV6 (LR)	3	14.1
HPV51	1	11.3
HPV18	3	12.7

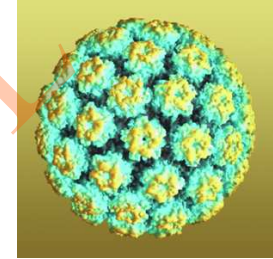
► Persistence prolongée pour certains génotypes (35,58,52,16)

Louvanto JID, 2010

► Influence de la co-infection sur la persistence

- persistence de l'HPV 16 majorée significativement en cas de co-infection (Trottier JID 2008)
- majoration du risque de CIN en cas de co-infection ?

Conclusion



▶ Pas d'indication clinique du génotypage en routine

Signification clinique d'une infection par un HPV donné non définie (sf 16,18)

▶ Intérêt du génotypage demain ?

- Etude « fine » de la diversité des HPV dans une région donnée
Veille épidémiologique pour une meilleure adaptation du vaccin

-Évaluation rigoureuse de l'impact clinique des infections par les différents HPV HR

-Confirmer ou infirmer la présence des HPV 16/18 : sélection de groupes de patientes pour lesquelles la colposcopie pourrait être différée??

-Valeur pronostique dans les cancers invasifs

Survie sans récurrence plus courte en cas d'infection par HPV16/18 vs autres HR