



12^{ème} Forum



17 et 18 novembre 2021

Palais des Congrès
DIJON



Comment améliorer les performances du dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses induites par les HPV ?

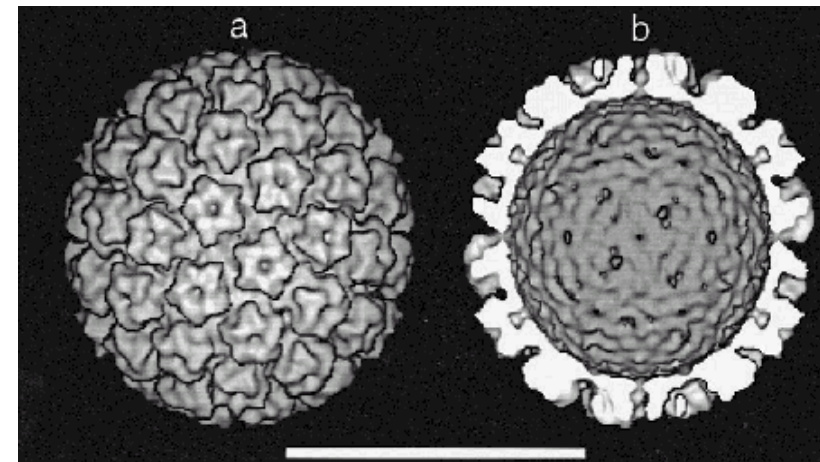
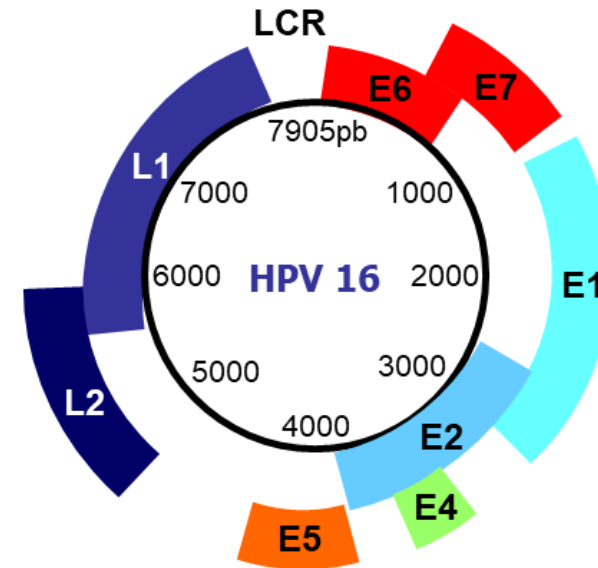
Pr Jean-Luc Prétet (UBFC-CHU Besançon)
Pr Christine Clavel (CHU Reims)

Dijon, Palais des Congrès, 17 novembre 2021



Les papillomavirus

- Petits virus nus
 - ADN double brin
 - Environ 8 kb
- 6 ORF codant protéines précoces
 - Dont E6 et E7
- 2 ORF codant protéines tardives
 - L1 et L2 : protéines de capside
- Plus de 200 types



Carcinogénicité des HPV

Groupe	Type	Commentaires
1	16	Le plus carcinogène
1	18 , 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Preuves épidémiologiques suffisantes dans le cancer du col de l'utérus
2A probable	68	Preuves limitées dans le cancer du col de l'utérus
2B possible	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Preuves limitées
3	6, 11	Non carcinogènes

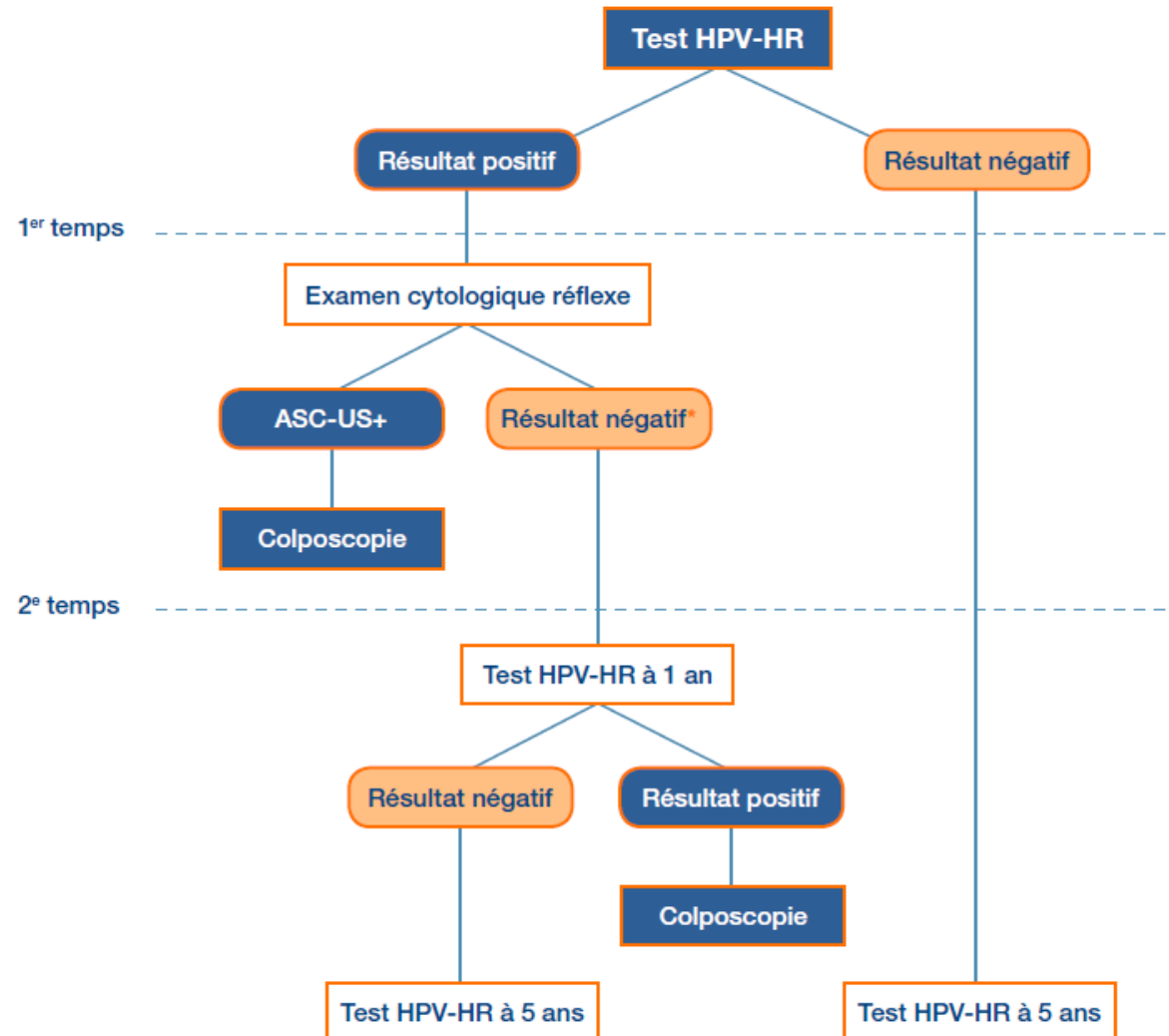
Lésions induites par les HPV haut risque

	HPV (Martel 2012)	HPV (Plummer 2016)	HPV16 (www.hpvcentre.net, 2017)
Col de l'utérus	100%	100%	70%
Vulve	43%	15-54 ans : 48% (42-54) 55-64 ans : 28% (23-33) >65 ans : 15% (11-18)	20%
Vagin	70%	78% (68-86)	43%
Anus	88%	88% (85-91)	73%
Pénis	50%	51% (47-55)	23%
VADS	13-56%		?

- Persistance de l'infection = facteur de risque

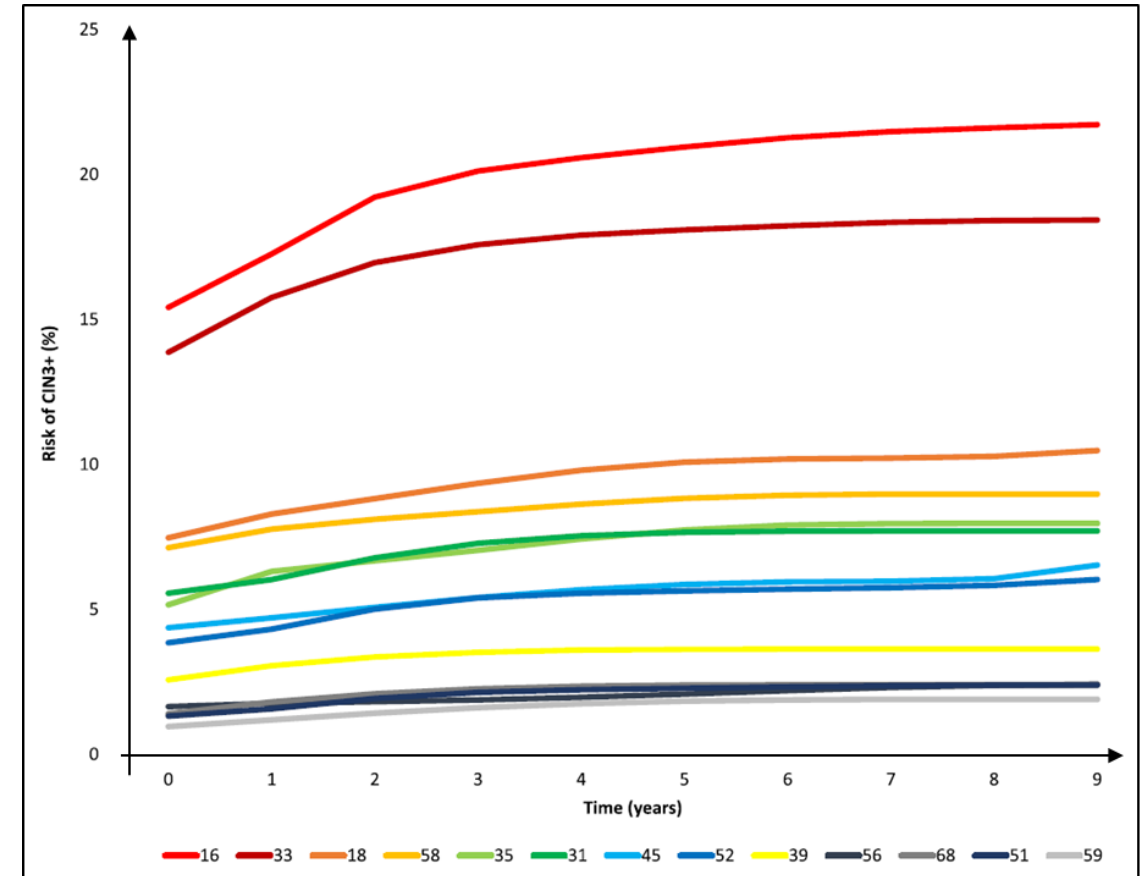
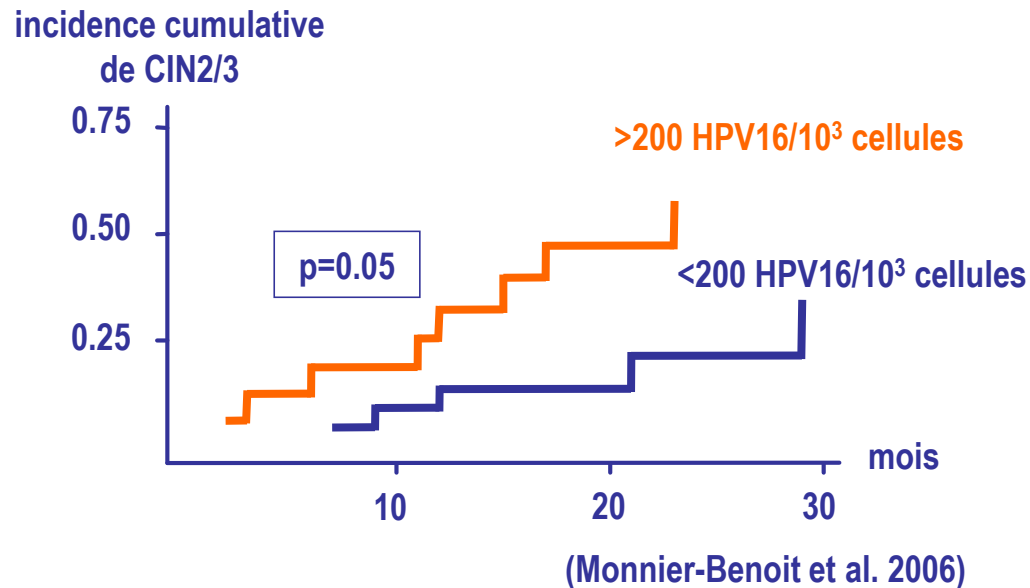
Le dépistage du cancer du col de l'utérus

- Nouvelles modalités chez les femmes de 30 à 65 ans



D'autres modalités de triage

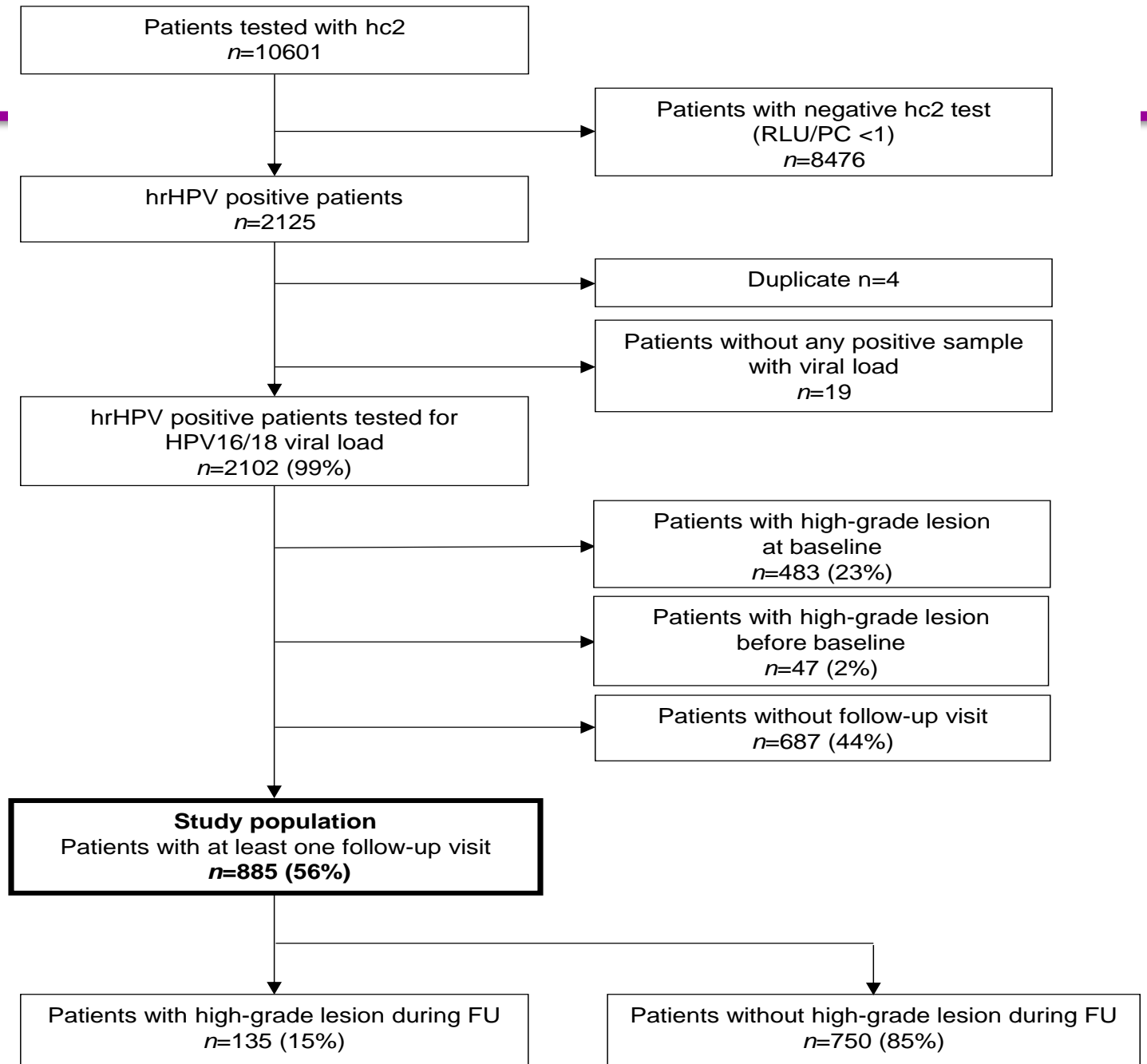
- Analyse moléculaire
 - Génotypage
 - Modifications épigénétiques
 - **Charge virale**



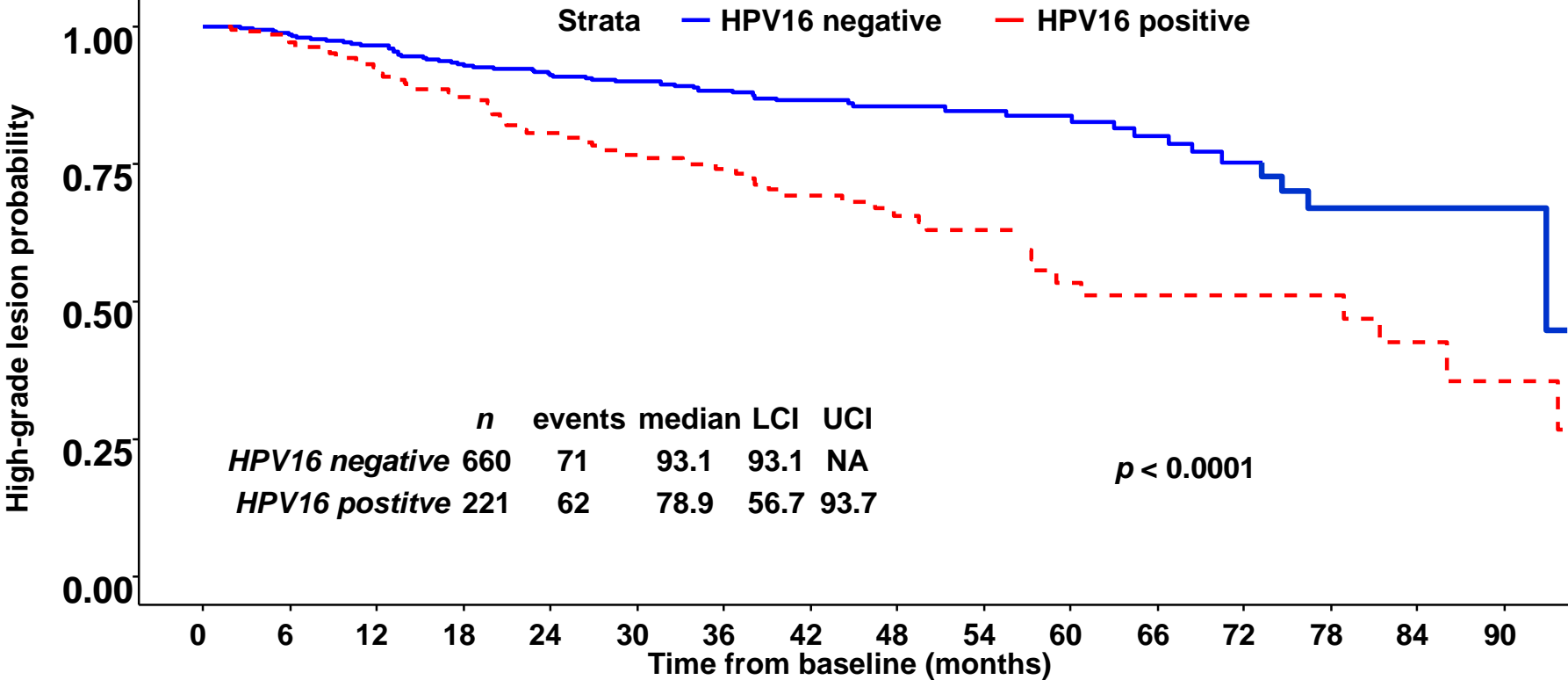
Demarco et al, 2020

Intérêt de la charge virale

- Cohorte hospitalière
- Test HPV
- Cytologie
- CV16 et 18



Intérêt de la charge virale HPV16

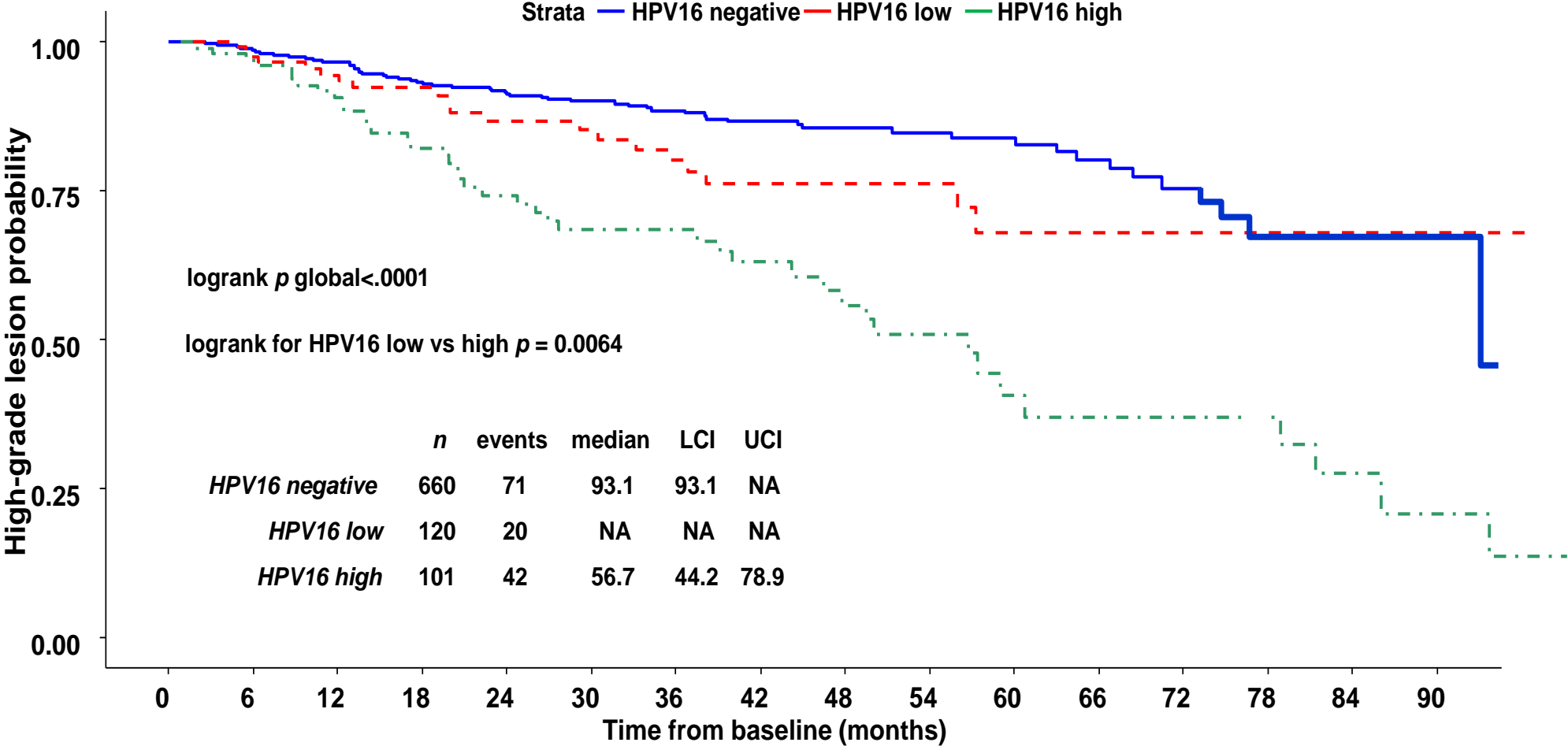


Number at risk

Strata	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
HPV16 negative	660	619	499	396	325	267	215	165	131	99	80	55	36	20	10	7
HPV16 positive	221	208	168	134	112	96	79	66	50	41	25	19	16	12	8	4

Time from baseline (months)

Intérêt de la charge virale HPV16



HPV16 VL cut-off set at $3.2 \log_{10} \text{ge}/10^3 \text{ cells}$
 HR of 3.09 (95% CI 2.14-4.48 $p < 0.0001$)

Intérêt de la charge virale HPV16 - conclusion

- Confirmation intérêt génotypage
 - HPV16 mais pas HPV18
- Confirmation CV16 avec seuil a $3.2\log_{10}$
 - Stratification ?
 - Prise en charge différentielle ?
- Intérêt des tests de dépistage basé sur PCR temps réel
 - Génotypage partiel
 - Accès au Ct
 - D'autres paramètres ?
- ➔ Étude complémentaire pour évaluation Se et Sp

Actualités sur le cancer du canal anal

Cancer du canal anal (CCA) - Introduction / incidence

- **CCA sous-médiatisé, dont l'incidence augmente**
 - x3 en moins de trente ans, pays occidentaux
 - France : environ 2 000 nouveaux cas de CCA par an (SNFGE 2020)
 - 2,5 % des cancers digestifs (Siegel 2013)
 - 6 % des cancers ano-rectaux (Siegel 2013, Glynn-Jones 2014)
- **rare en population générale mais attention aux groupes à risque**
- **un peu plus fréquent chez les femmes que chez les hommes (inexpliqué)**
 - en France : sex ratio de 0,4 à 4,4/ 100 000
- **hommes jeunes actuellement (\approx 40 ans, HIV) en France (Grabar 2011, SNFGE 2020) :**
 - incidence 1,4 pour 100 000 PA, en population générale
 - incidence 56,3 pour 100 000 PA, en population HIV+
 - incidence 95,0 pour 100 000, MSM HIV+

Cancer du canal anal (CCA) - Introduction / incidence

- **incidence du CCA augmente depuis quelques années** (Jemal 2013) :
- **Causes** : HPV, HIV, tabac, immunodépression, multiplicité partenaires sexuels, âge...
 - plus forte prévalence des infections à papillomavirus humains (HPVhr)
 - environ 90% des cancers anaux sont HPV-induits
 - **HPV 16** (> 90%) : hommes ou femmes, mais différences HIV + ou – (Lin 2017)
 - autres types HPV 18, 31, 33, 45, 52, 58 chutent ds CCA, comparé aux AIN-HG
 - zone de transformation anale, susceptible aux infections à HPVhr
 - risque de la persistance d'infections à HPV et progression des lésions

Cancer du canal anal (CCA) - Incidence et groupes à risque

- Incidence trop faible pour un dépistage en population générale systématique
- mais **incidence forte pour des groupes de population à risque :**

- ✧ **population masculine homosexuelle (MSM : *Men who have Sex with Men*) et HIV+**
incidence dépassant celle du CCU dans les pays sans dépistage
leur risque de développer un CCA est 78 fois plus élevé que celui de la population générale (van der Zee 2020)
bonne efficacité de la vaccination mais « limitée » (hommes < 26 ans)
- ✧ **population féminine avec des antécédents de lésions cervicales HPV 16 +**
à haut risque de lésions anales HPV 16 + (**doubles lésions anales et cervicales, HIV+ ou HIV-**)
femmes > 45 ans avec des lésions cervicales HPV16+ (HIV-) : risque de CCA similaire que les femmes HIV+
dépistage du CCU → stratifier le risque du CCA chez les femmes HPV 16+, quel que soit le statut HIV (Lin 2019)
- ✧ **population immunodéprimée (non HIV positive), transplantée**
- ✧ **maladie de Crohn notamment en cas de lésions anopérinéales associées**

Cancer du canal anal et lésions pré-néoplasiques intraépithéliales anales

- **cancers épidermoïdes** : 95% des cas de CCA
- ≈ 5% d'entre eux sont métastatiques au diagnostic (Abramowitz 2009)
- **adénocarcinomes du CA** : rares et agressif (HPV +/-, Herfs 2018)

- âge au diagnostic CCA : 50 - 65 ans ; deux tiers des patients > 65 ans

- lésions précurseurs : **AIN de grades 1 à 3** (périanal et canal anal)
- AIN-HG (AIN 2 et 3) très prévalentes chez les MSM HIV+

- **Peu d'études ont évalué le taux de progression d'AIN2/3 vers un CCA :**
 - la progression d'un pré-cancer anal en cancer du canal anal est moindre que celle d'un pré-cancer cervical en cancer du col utérin

Cancer du canal anal - Comparaison CCA et Cancer Col Utérin (CCU)

- **étiologie commune HPV avec le CCU** (stratégies de dépistage pertinentes similaires)
 - **mais différences au niveau :**
 - de l'histoire naturelle de la maladie avec plus de CCU que de CCA (et plus d'HPV 16)
 - des populations à risque
 - des procédures cliniques et thérapeutiques
- prévalence HPV / MSM HIV + : forte et ne diminue pas avec l'âge :
 - anuscopie haute résolution -HRA- (≈colposcopie) mais non standardisée
 - difficulté de la HRA :
 - grande surface anale à examiner
 - nombreux replis de la muqueuse pouvant cacher des lésions
 - coexistence potentielle de pathologies (condylomes, hémorroïdes...)
 - au niveau thérapeutique : une excision dans le canal anal peut générer plus de complications qu'au niveau du col utérin.

Cancer du canal anal - Dépistage actuel

- attente d'une couverture vaccinale optimisée...
- pas de recommandations consensuelles sur le dépistage voire sur le TT d'une AIN-HG, **dépistage peu standardisé mondialement** (Hillman 2019, Stewart 2018) :
 - dépistage tardif de ces tumeurs et à un stade avancé
 - pas de moyen de déterminer un risque de progression des AIN3
 - risque de surtraitement de lésions à faible risque de progression vers un cancer
- **stratégies de dépistage actuelles :**
 - simples : anoscopie
 - plus complexes : tests HPV et HIV, cytologie (moins Se)
 - gold standard de dépistage : anoscopie haute résolution (HRA)

Cancer du canal anal - Dépistage à venir...

- **besoin de nouvelles approches avec de nouveaux biomarqueurs** (modèle CCU) ; mécanismes de persistance virale non élucidés
- **statut HPV** par séquençage NGS à haut débit : différences au niveau des sites et types d'**insertion**, lors de l'**intégration** du génome HPV dans l'ADN de l'hôte
- différences de **méthylation de l'ADN** sur des gènes de l'hôte et/ou sur les HPV (notion quantitative possible pour des seuils cliniques)
- **identifier** des lésions AIN-HG ayant un fort risque de progresser vers un CCA
- **comparer** aussi les lésions précancéreuses de types AIN3 et CIN3 progressant ou non vers un CCA ou un CCU
- **améliorer le dépistage et les traitements de telles lésions**

Cancer du canal anal – Epigénétique et pathogenèse HPV

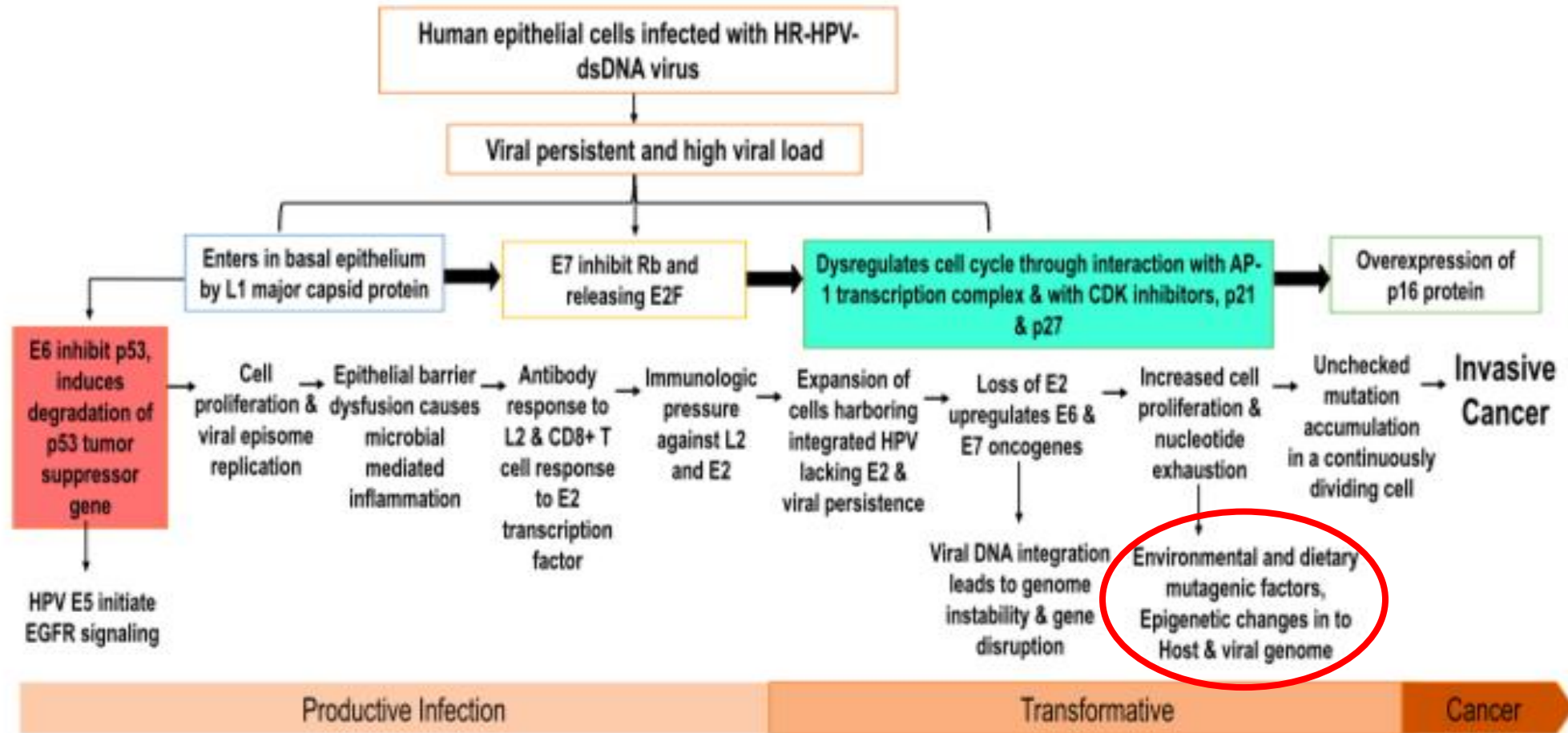


Fig. 3. Classical model for HPV-associated pathogenesis. Infection of HPV occurs in the basal cells of the cervical epithelium and when the HPV genome is established in the nucleus as low-copy episomes, early viral genes are expressed. After several years, the combined effect of E6 and E7 oncogenes and viral DNA integration into the host genome and modulation of several cellular pathways which eventually leads to invasive cancer. (Color version of the figure available online.)

Cancer du canal anal - Epigénétique et méthylation ADN

- **régulation épigénétique** → hyperméthylation de promoteurs de certains **gènes de l'hôte** mais aussi de **gènes viraux** dans le cadre de la carcinogenèse HPV-induite (radicaux méthyl sur les cytosines de CpG)
- **Etudes dans des CIN2+/CCU et AIN3/CCA** (Liu 2017, Lorincz 2017, Mirabello 019, Van der Zee 2020)
 - niveau de méthylation plus élevé dans les CCA
 - profils de méthylation plus hétérogènes (faible ou fort) dans les AIN-HG
 - AIN2/3 avec un fort niveau de méthylation à haut risque de progression vers un cancer (comme dans les cancers du col utérin)
- les études transversales sur la méthylation de gènes viraux ou humains sont nombreuses, variées et hétérogènes et les données longitudinales manquent
- méthylation de gènes de l'hôte et de gènes HPV (L1, L2, E1...)

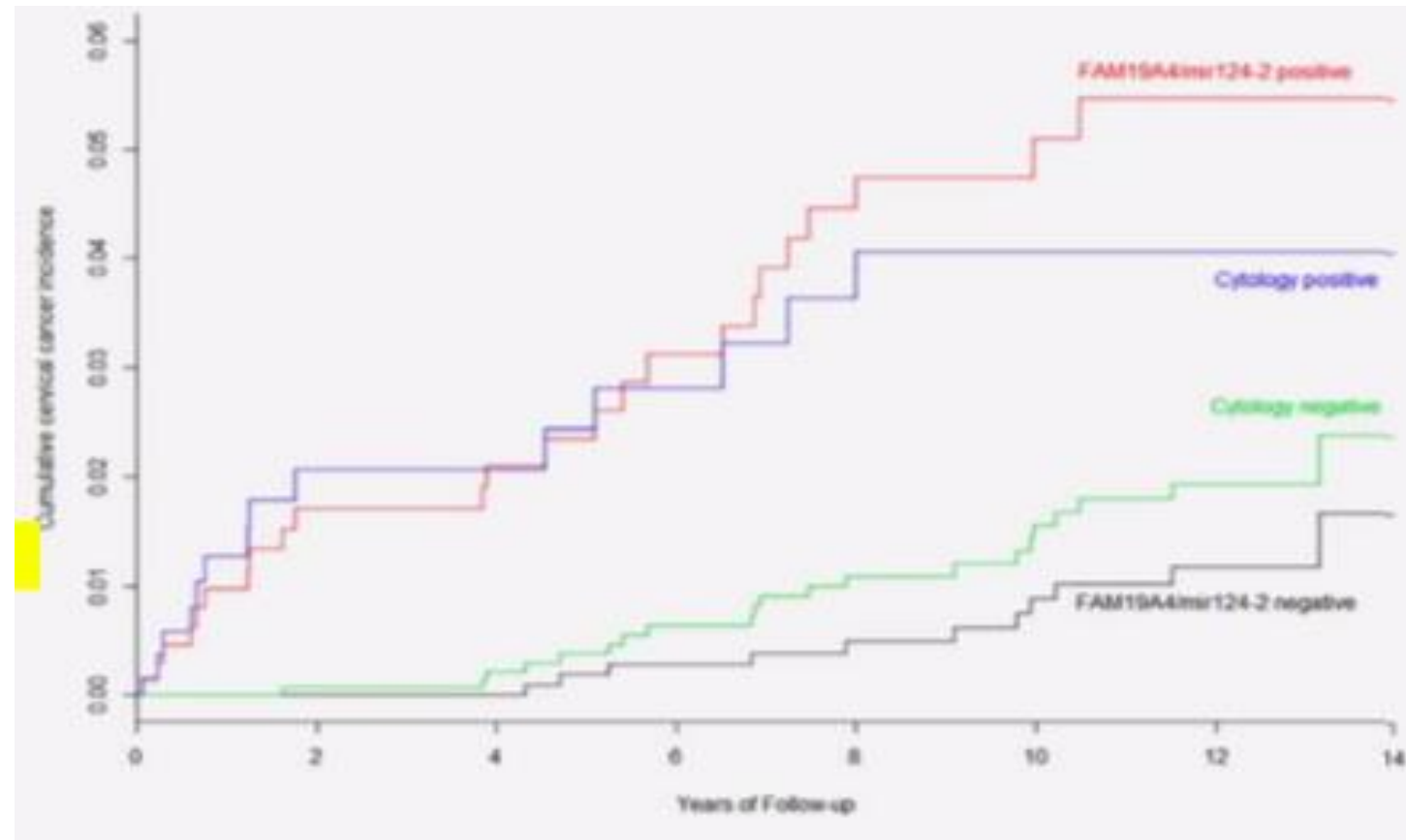
CCU - Ex de marqueurs de méthylation

- **rôle prédictif de 2 marqueurs géniques FAM19A4** (méthylation du promoteur de *Family with sequence similarity 19 (chemokine (C-C)-motif)-like, member A4*) **et miR124-2** : données longitudinales (De Strooper, 2018) (*QIASure methylation test*)

→ 1040 femmes HPV +, incidence cumulée CCU (26 SSC et 9 AC) sur 14 ans ; stratification par un test de méthylation FAM19A4 /miR124-2 (+ ou -) ou une cytologie (+ ou -)

→ Si FAM19A4/mir124-2 nég : plus faible risque de développer un CCU (1,7%) comparé à un examen cytologique négatif au départ (2,4%)

→ **capacité de triage de ce test de méthylation** chez des femmes HPV+ ≥ 30 ans (Flore 2018)



Cancer du canal anal - Conclusion

- majorité des infections HPV transitoires : besoin de test plus spécifique, triage
- **marqueurs méthylés** → risque de progression tumorale → tissus dépendants ?
 - nouveaux panel de séquençage NGS (à établir) :
 - méthylation de plusieurs marqueurs de l'hôte (qui n'ont jamais été « réunis » : ZNF582, ASCL1...EPB41L3...)
 - + génotypes HPV16 L1/L2 ; variants HPV 16 ; intégration/insertion (Morel 2019)
 - + marqueurs tumoraux ?
- Tenter de concerter les équipes impliquées sur le sujet dans le Grand Est ?
 - *Réseau épigénétique des cancers du Grand Est*

Proposition de fédérer un **protocole commun de recherche** concernant la mise en place d'un dépistage de lésions précancéreuses et cancéreuses du canal anal et de surveillance de populations à risque, avec une étude virale et moléculaire de lésions recensées