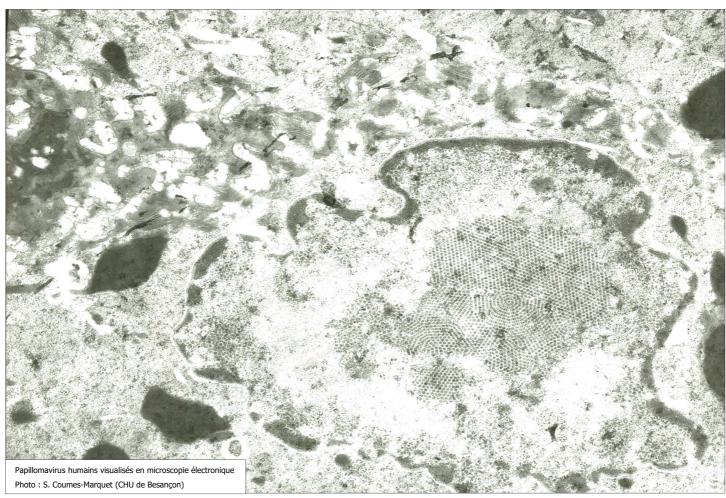






Dossier de renouvellement 2023-2027





Jean-Luc Prétet, CHU de Besançon : responsable scientifique

Juin 2022

Table des matières

1.	Note	e de présentation et engagements	5
	1.1.	Courrier officiel d'acte de candidature	5
	1.2.	Présentation synthétique	7
	1.3.	Déclaration publique d'intérêt de Jean-Luc Prétet	9
2.	Desc	criptif des capacités du laboratoire	11
	2.1.	Organisation proposée pour répondre au cahier des charges	11
	2.2.	Les moyens du laboratoire affectés au CNR	11
	2.2.1	•	
	2.2.2	2. Équipement et logistique	15
	2.3.	Capacités techniques du laboratoire	18
	2.3.1	,,	
	2.3.2 2.3.3	1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1	
	2.5.3	s. Collections	10
3.	Activ	vités scientifiques et techniques	19
	3.1.	Activités au titre de l'expertise microbiologique	
	3.1.1		
	3.1.2	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	3.1.3	·	
	3.1. ⁴ 3.1. ⁵		
	3.1.6	·	
	3.1.7	·	
	3.2.	Conseil aux professionnels ou aux autorités de santé	
	3.2.1		
	3.2.2	·	
	3.2.3	·	
	3.3.	Contribution à la surveillance épidémiologique	33
	3.3.1		
	3.3.2		
	3.3.3	3. Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	35
	3.4.	Contribution à l'alerte	39
4.	Liste	des publications en rapport avec le thème HPV	40
	4.1.	Publications nationales	40
	4.2.	Publications internationales	41
	4.3.	Communications nationales	44
	4.3.1		
	4.3.2	2. Communications affichées	46
	4.4.	Communications internationales	46
	4.4.1	1. Communications orales	46
	4.4.2	2. Communications affichées	47
	4.5.	Conférences sur invitations	48
	4.6.	Contribution à des partenariats ou collaborations avec des structures ou des instances na	tionales ou
	intarna	tionales	40

	4.6.1.	Modération de session à des colloques nationaux et internationaux	
	4.6.2.	Principales collaborations nationales et internationales	. 49
	4.6.3.	Contributions/collaborations avec instances nationales/internationales	. 50
5.	Descripti	on des démarches qualité et garanties mises en œuvre au sein du laboratoire	. 50
5.	Descripti	on de l'infrastructure informatique	. 50
7.	Propositi	on de programme de travail quinquennal pour la période 2023-2027	. 52
7	.1. Exp	ertise microbiologique	. 52
		Contribuer à l'évaluation des performances (sensibilité, spécificité) des méthodes de biologi ire permettant le génotypage des papillomavirus oncogènes ou non, incluant les trousses	
		ciales	. 52
		Suivre les génotypes responsables des lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de ou d'autres cancers liés aux papillomavirus (autres cancers anogénitaux et cancers des voies stives supérieures HPV-induits) et tout particulièrement en identifiant l'émergence éventuelle	de
	_	x génotypes	
	7.1.3.	Réaliser l'étude génétique des souches d'HPV en cas d'infection par un HPV inclus dans le ez les vaccinés (séquençage et analyse phylogénétique) dans le cadre d'étude ad-hoc	
	7.1.4. assistanc	Fournir aux laboratoires réalisant des PCR HPV ou des techniques de génotypage des HPV une technique et biologique permettant de garantir la qualité des résultats et en organisant un	ne
		de qualité dans ce but	. 55
	7.1.5.	Contribuer à la mise en place et l'évaluation des techniques alternatives à la cytologie ne directe des HPV mise en place en 2020) dans le cadre du dépistage organisé du cancer du co	.
		us et de l'évolution de la politique vaccinale	
	7.1.6.	Développer des outils virologiques permettant d'évaluer la sensibilité des virus HPV aux ques et désinfectants.	
_	•	·	
/	7.2. Acti 7.2.1.	ivité de conseil, formation et information Contribuer à la définition et l'évaluation des politiques de lutte contre les infections	. 58
	sexuellen	nent transmissibles ainsi que contre les lésions précancéreuses et les cancers liés aux HPV, en er dans le cadre des groupes ad hoc d'expertise mises en place par les agences ou autorités	
	7.2.2.	Apporter une expertise microbiologique pour l'évaluation des politiques vaccinales et de leu	r
		58 Assurer une activité de conseil auprès des professionnels de santé, cliniciens et biologistes e buant aux actions de formation continue en direction des professionnels de santé sur les s à papillomavirus, en particulier l'histoire naturelle de l'infection, son diagnostic et la	t
	significat	ion des différents examens anatomo-pathologiques et virologiques	. 58
7	7.3.1. représen	tribution à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'agence nationale de santé publique Contribuer, en lien avec l'agence nationale de santé publique, à la mise en place d'un réseau tatif de laboratoires pratiquant des examens virologiques (détection et génotypage des avirus) dans le but de mettre en place une base de données nationale. Ces résultats seront	
	7.3.2.	gnés d'informations de nature épidémiologique (voir annexe)	. 59
	-	reuses ou cancéreuses liées aux HPV chez les immunocompétents et les immunodéficients	60
	7.3.3.	par le VIH, greffés) et les populations vulnérables Contribuer aux réseaux de surveillance des HPV internationaux, notamment européens	
	7.3.4.	Contribuer, en lien avec l'agence nationale de santé publique, au suivi du profil génotypique circulants chez les femmes et les hommes	!
7	'.4. Con	tribution à l'alerte	62
7	'5 Con	clusion	63

1. Note de présentation et engagements

1.1. Courrier officiel d'acte de candidature

Par la présente, le Professeur Jean-Luc Prétet fait acte de candidature pour le renouvellement du **Centre National de Référence Papillomavirus** pour la mandature 2023-2027. Le CNR Papillomavirus poursuivra les actions en cours mises en place lors de la précédente mandature et mettra en œuvre les actions nécessaires pour répondre au cahier des charges spécifiques rédigé par l'autorité de santé publique sur les 4 missions d'expertise, de conseil, de surveillance et d'alerte.

Pr Jean-Luc Prétet

1.2. Présentation synthétique

Le renouvellement du CNR HPV intervient dans un contexte où la prévention des maladies associées aux infections par HPV haut risque (HR), notamment le cancer du col de l'utérus, est un enjeu majeur en France. À ce titre, des stratégies de prévention primaire et secondaire sont disponibles et ont fait la preuve de leur efficacité dans de nombreuses études et lorsqu'elles sont déployées en population. Ces actions de prévention s'inscrivent désormais dans la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 publiée par l'INCa¹, qui affiche dans plusieurs actions des ambitions de 80% de couverture vaccinale contre les HPV et 80% de participation au dépistage chez les femmes âgées de 25 à 65 ans.

La prévention primaire par la vaccination prophylactique est disponible en France depuis 2007 pour les jeunes filles. Elle a été étendue aux jeunes garçons fin 2019 et est remboursée depuis janvier 2021. Pour atteindre une couverture vaccinale optimale, elle sera promue par un programme organisé de vaccination pour faire face à une certaine hésitation vaccinale dans notre pays. Ainsi, la surveillance des HPV en population vaccinée et non vaccinée est essentielle pour mesurer l'efficacité de cette vaccination et être en mesure de communiquer sur son intérêt. Si les outils nécessaires à la surveillance des HPV chez les femmes sont disponibles depuis de nombreuses années (réalisation du frottis, tests de détection des HPV), des outils nécessaires à la surveillance des infections chez les hommes doivent être déployés, en particulier les frottis péniens et/ou anaux. Décrire les infections par HPV chez les hommes avant introduction de la vaccination est essentielle pour confirmer à terme son efficacité dans la population masculine. Ce sera l'objet d'études spécifiques prévues lors du mandat à venir. Par ailleurs, le séquençage nouvelle génération offre une opportunité de caractériser de façon fine les variations nucléotidiques des HPV. Il sera particulièrement utile pour réaliser l'étude génétique des HPV en cas d'infection par un HPV inclus dans le vaccin chez les vaccinés.

Concernant la prévention secondaire, le changement de paradigme du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, par la réalisation d'un test HPV en première intention chez les femmes de 30 à 65, nécessite d'être d'accompagné. Les agences sanitaires ont produit, en collaboration avec le CNR, des recommandations de pratique, des documents de référence, des outils d'informations à destination des professionnels de santé et des patient(e)s. Le CNR poursuivra ses activités de formation auprès des différentes structures de santé (agences sanitaires, Centres Régionaux de Coordination des Dépistages des Cancers [CRCDC]), des praticiens et des patients. Sur un plan pratique le CNR poursuivra l'évaluation des trousses disponibles pour le dépistage et produira une liste à jour des tests HPV validés pour le dépistage. En effet, les trousses de détection des HPV HR à utiliser pour le dépistage doivent permettre, lorsque le test est positif, d'identifier les femmes présentant une lésion de haut grade ou à risque de développer une lésion de haut grade dans les 5 ans. Ainsi, ce sont des performances cliniques qui sont attendues et non pas analytiques. Afin de s'assurer de la mise en place des bonnes pratiques dans les laboratoires et cabinets d'anatomie de de cytologie pathologiques réalisant des tests HPV, le CNR proposera un contrôle de qualité (test de comparaison inter-laboratoires) à partir d'échantillons de référence. Ce changement de modalités de dépistage est aussi une opportunité pour évaluer de nouvelles stratégies de triage des femmes HPV positives dont on sait que la majorité va éliminer spontanément l'infection. Il s'agit là d'améliorer la spécificité clinique du dépistage et les compétences de l'équipe du CNR seront utiles à l'évaluation de nouveaux paramètres de triage comme le génotypage des HPV, les variants d'HPV, la charge virale ou les modifications épigénétiques du génome viral ou cellulaire.

La surveillance des HPV en population requiert de mettre en place des cohortes les plus représentatives de la population. Nous avons saisi l'opportunité de travailler à partir de cohortes existantes et d'intégrer des volets biologiques à des enquêtes nationales comme l'enquête « Sexualité et Santé sexuelle (E3S) ». Ces travaux permettront d'obtenir des données sur les infections par HPV consolidées en population « générale » en France. Nous œuvrerons aussi pour nous adresser à des populations vulnérables comme les sujets immunodéprimés ou fortement exposés aux IST. Le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus va générer des données socio-démographiques, cyto-histo-virologiques et cliniques relatives aux pathologies du col de l'utérus en population. Il s'agit là d'une véritable opportunité pour mener des études épidémiologiques sur les pathologies du col de l'utérus associées aux HPV en France et évaluer ces actions de santé publique. En partenariat avec l'agence de santé publique il s'agira de colliger et de valoriser ces données, soit à partir de celles produites par des laboratoires de biologie représentatifs (réseaux de laboratoires, projet 3 Labos), soit à partir de celles remontées aux CRCDC ou encore à partir de la cohorte vaccinale alsacienne.

Enfin, le CNR alertera les autorités sanitaires en cas d'anomalies et poursuivra ses activités d'information et de formation des professionnels de santé.

[.]

 $^{^{1} \ \ \, \}text{https://www.e-cancer.fr/content/download/317173/4544094/file/Strate\%CC\%81gie\%20de\%CC\%81cennale\%20de\%20lutte\%20contre\%20les\%20cancers\%202021-2030\%20V2.pdf$

1.3.	Déclaration publique d'intérêt de Jean-Luc Prétet			



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Déclaration Publique d'Intérêts

Le 31/05/2022 15:50:10

Je soussigné(e) PRETET Jean-Luc

Reconnais avoir pris connaissance de l'obligation de déclarer tout lien d'intérêts, direct ou par personne interposée, que j'ai ou ai eu au cours des cinq dernières années, avec les entreprises, établissements ou organismes dont les activités, les techniques et les produits entrent dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes au sein duquel/desquels j'exerce mes fonctions ou ma mission, ou de l'instance/des instances collégiale(s), commission(s), conseil(s), groupe(s) de travail dont je suis membre ou auprès duquel/desquels je suis invité(e) à apporter mon expertise, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans les mêmes secteurs.

Il m'appartient, à réception soit de l'ordre du jour de chaque réunion pour laquelle je suis sollicité(e), soit de l'expertise que l'organisme souhaite me confier, de vérifier si l'ensemble de mes liens d'intérêts sont compatibles avec ma présence lors de tout ou partie de cette réunion ou avec ma participation à cette expertise. En cas d'incompatibilité, il m'appartient d'en avertir l'interlocuteur désigné au sein de l'institution et, le cas échéant, le président de séance avant sa tenue. En cas de conflits d'intérêts, ma présence est susceptible d'entacher d'irrégularité les décisions, recommandations, références ou avis subséquents et d'entraîner leur annulation.

J'indique mon numéro RPPS (répertoire partagé des professionnels de santé), si je suis un professionnel de santé :

Je m'engage à actualiser ma DPI à chaque modification de mes liens d'intérêts. En l'absence de modification, je suis tenu(e) de vérifier ma DPI au minimum annuellement.

Article L. 1454-2 du code de la santé publique : « Est puni de 30 000 euros d'amende le fait pour les personnes mentionnées au I et II de l'article L. 1451-1 et à l'article L. 1452-3 d'omettre, sciemment, dans les conditions fixées par ce même article, d'établir ou de modifier une déclaration d'intérêts afin d'actualiser les données qui y figurent ou de fournir une information mensongère qui porte atteinte à la sincérité de la déclaration. »

1. Activité(s) principale(s), rémunérée(s) ou non, exercée(s) actuellement et au cours des 5 dernières années, à temps plein ou à temps partiel

Activité(s) salariée(s)

UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ

Adresse: Rue C Goudimel 25000 Besançon 25000 BESANCON FRANCE

Fonction: Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Période: 09/2003 à aujourd'hui **Spécialité**: Biologie Cellulaire

Lieu d'exercice : UFR Sciences Médicales et Pharmaceutiques Rue A Paré 25000 BESANCON FRANCE

2. Activité(s) exercée(s) à titre secondaire

2.1. Participation à une instance décisionnelle d'un organisme public ou privé dont l'activité, les techniques ou les produits entrent dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

2.2. Activité(s) de consultant, de conseil ou d'expertise exercée(s) auprès d'un organisme public ou privé entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

HAUTE AUTORITÉ DE LA SANTÉ

Fonction occupée : Expert

Sujet: Vaccination contre les papillomavirus chez les garçons

Rémunération : Au déclarant

Montant perçu (Déclarant): Total 275 euros

Période: 09/2019 - 09/2019

SANTÉ PUBLIQUE FRANCE

Fonction occupée : Directeur Centre National de Référence Papillomavirus

Sujet : Surveillance des HPV

Rémunération : aucune

Période : 04/2017 à aujourd'hui

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE COLPOSCOPIE DE PATHOLOGIE CERVICO-VAGINALE

Fonction occupée : Membre du Conseil Scientifique

Sujet: Pathologies associées aux HPV

Rémunération : aucune **Période :** 12/2018 à aujourd'hui

INCA

Fonction occupée : Expert membre d'un comité de pilotage

Sujet : Analyse comparative portant sur l'organisation des programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus.

Rémunération : aucune **Période :** 10/2020 à aujourd'hui

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Fonction occupée : Expertise

Sujet : Groupe de travail sur les sondes d'échographie endocavitaire

Rémunération: aucune **Période**: 09/2017 - 06/2018

INCA

Fonction occupée: Accompagnement pour l'élaboration d'un référentiel

Sujet : Référentiel pour l'utilisation des auto-prélèvements dans la stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus.

Rémunération : aucune **Période :** 06/2021 - 02/2022

INCA

Fonction occupée : Expertise

Sujet : Comité Technique et de Prospective (CTP) Dépistage du cancer du col de l'utérus

Rémunération: aucune **Période**: 09/2017 - 06/2018

INCA

Fonction occupée : Expertise

Sujet : Surveillance post-thérapeutique des lésions précancereuses du col de l'utérus

Rémunération: aucune **Période**: 03/2018 - 06/2019

2.3. Participation(s) à des travaux scientifiques et études pour des organismes publics ou privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

2.3.1 Participation à des essais et études

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

2.3.2 Autres travaux scientifiques

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

2.4. Rédaction d'article(s) et intervention(s) dans des congrès, conférences, colloques, réunions publiques diverses ou formations organisés ou soutenus financièrement par des entreprises ou organismes privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

2.4.1 Rédaction d'article(s)

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

2.4.2 Intervention(s)

JANSSEN

Lieu et intitulé de la réunion : Besançon, Forum Microbiologie

Sujet de l'intervention, nom du produit visé : « Actualités sur les Papillomavirus » : Le point de vue du biologiste

Prise en charge des frais : Non

Rémunération: aucune **Période**: 05/2018 - 05/2018

RICAI

Lieu et intitulé de la réunion : Paris

Sujet de l'intervention, nom du produit visé : Infections à HPV : où en sommes-nous?

Prise en charge des frais : Oui Rémunération : aucune

Période: 18/11/2017 - 19/11/2017

ROCHE

Lieu et intitulé de la réunion : Lyon, 2èmes rencontres régionales interplateformes

Sujet de l'intervention, nom du produit visé : Attentes des oncologues quant aux examen de biologie moléculaire

Prise en charge des frais : Oui

Rémunération : aucune

Période: 23/03/2018 - 24/03/2018

2.5. Invention ou détention d'un brevet ou d'un produit, procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée en relation avec le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

DIAGNOSIS OF HPV-INDUCED CANCER. US PROVISIONAL APPLICATION N° 61692001, DEMANDE INTERNATIONALE N° WO 2014/029851

Structure : Université de Franche-Comté - CHRU Besançon

Intéressement : Non
Rémunération : aucune
Période : 08/2012 - 06/2015

REAL-TIME DUPLEX PCR FOR HPV16 AND HPV18 SIMULTANEOUS VIRAL LOAD QUANTIFICATION. DEMANDE INTERNATIONALE N° WO 2012/136718

Structure: CNRS - F.I.S.T. SA

Intéressement : Non
Rémunération : aucune
Période : 04/2012 - 10/2013

3. Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiales, objet(s) de la déclaration

ASSOCIATION GROUPE QUALITÉ DES BIOMARQUEURS EN CANCÉROLOGIE DE L'EST (GQUBE)

Organisme financeur : Roche - 4000 €

Période: 08/2015 à aujourd'hui

ASSOCIATION GROUPE QUALITÉ DES BIOMARQUEURS EN CANCÉROLOGIE DE L'EST (GQUBE) - RÉUNION SCIENTIFIQUE DE L'ASSOCIATION

Organisme financeur: Roche TOTAL 2500 EUROS

Période: 08/2015 - 08/2016

ASSOCIATION GROUPE QUALITÉ DES BIOMARQUEURS EN CANCÉROLOGIE DE L'EST (GQUBE) - RÉUNION SCIENTIFIQUE DE L'ASSOCIATION

Organisme financeur : AstraZeneca TOTAL 2000 EUROS

Période: 05/2016 - 12/2016

UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ POUR L'ORGANISATION DES 12E JOURNÉES DE L'AFIPP EN OCTOBRE 2019

Organisme financeur : Roche Diagnostics : 3000 €

Ceiphed : 2300 € Hologic : 1500 € Fujirebio : 1300 € Abbott : 1000 €

Période: 10/2019 - 10/2019

4. Participations financières directes, sous forme d'actions ou d'obligations détenues et gérées directement ou de capitaux propres dans le capital d'une société dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiales, objet(s) de la déclaration

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

5. Proches parents ayant des activités ou des intérêts financiers dans toute structure dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

6. Fonctions et mandats électifs exercés actuellement

X Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer dans cette rubrique

7. Autre lien, dont vous avez connaissance, qui est de nature à faire naître des situations de conflits d'intérêts

REPAS JANSSEN-CILAG

Période: 06/2017 - 06/2017

JOURNÉES INTERPLATEFORMES : HOSPITALITÉS

Période: 17/05/2019 - 18/05/2019

2. Descriptif des capacités du laboratoire

2.1. Organisation proposée pour répondre au cahier des charges

Le CNR papillomavirus est une Unité Fonctionnelle (UF2508) intégrée au service « d'Oncobiologie, Génétique et Bio-informatique » du Laboratoire de Biologie Médicale du CHU de Besançon. Le CNR Papillomavirus bénéficie en outre d'un appui de l'équipe de recherche universitaire EA3181, « carcinogenèse associée aux HPV : facteurs prédictifs et pronostiques », de l'Université Bourgogne Franche-Comté. Cette unité de recherche est impliquée depuis plus de vingt ans dans la recherche sur les infections à papillomavirus et les lésions associées. Par ailleurs, un hospitalo-universitaire et des praticiens hospitaliers émargeant dans le service de Virologie (Dr Q Lepiller, L Puget et S Marty-Quinternet) viennent renforcer l'encadrement scientifique et technique du CNR papillomavirus. Le Dr. L Puget est, en outre, à la fois titulaire d'un DES de dermatologie et d'un DES de biologie médicale, spécialisée en virologie.

La structure suivante, dont le responsable sera le Pr JL Prétet, a été retenue :

- ➤ Le « CNR Papillomavirus » du pôle de Biologie / Anatomopathologie du CHU Besançon dont le responsable est aussi directeur de l'EA3181. Les plateaux techniques du Laboratoire de Biologie Médicale du CHU, notamment les laboratoires de l'UF7603 de Biologie Cellulaire et Moléculaire, le plateau de biologie moléculaire, les automates de virologie, les laboratoires de confinement de type L2 et L3 sont à la disposition du CNR HPV et de ses personnels.
- ➤ Une équipe de recherche intitulée « Carcinogenèse associée aux papillomavirus : facteurs prédictifs et pronostiques » dans laquelle sont disponibles de nombreux outils de biologie moléculaire et cellulaire venant compléter ceux disponibles au CHU (culture cellulaire, mutagenèse dirigée, transfections, analyse des protéines entre autres). Émargent aussi dans cette équipe de recherche le Dr Anne-Sophie Woronoff, directrice du registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort dont certaines activités sont en lien avec celles du CNR (estimation des taux d'incidences des lésions précancéreuses et des cancers associés aux HPV à titre d'exemple) et les Pr JJ Baldauf et Dr L Lecointre qui pilotent la cohorte vaccinale Alsacienne.
- Un réseau de biologistes, de pathologistes et de cliniciens ayant manifesté leur intérêt à participer aux activités du CNR HPV lors de sa nomination à Besançon. Ces partenaires constituent un bon maillage territorial et assurent des activités en lien avec les maladies associées aux HPV. Ils ont donné leur accord de principe pour
 - participer à la mise en place de contrôles de qualité,
 - participer aux études visant à la standardisation des techniques de génotypage,
 - fournir des informations d'ordre épidémiologique,
 - participer aux actions de communication et de formation.

2.2. Les moyens du laboratoire affectés au CNR

2.2.1. Ressources humaines

Curriculum Vitae du responsable scientifique : Jean-Luc PRÉTET

Renseignements sociodémographiques

NOM PRÉTET
Prénoms Jean-Luc, Henri

Né le 18 juin 1968 à Besançon (Doubs)

Adresse professionnelle CHU Jean Minjoz, Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire

Boulevard Fleming - 25030 BESANÇON Tél: 03.70.63.20.51 - Fax: 03.70.63.20.12 E-mail: jean_luc.pretet@univ-fcomte.fr

Fonctions universitaires et hospitaliers

2015- : Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire. CHU J Minjoz et UFR Sciences de la Santé - Besançon. (Univ de Franche Comté)

2003-15 : Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier, Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire. CHU J Minjoz et UFR SMP de Besançon. (Univ de Franche Comté)

1999-2003 : Assistant Hospitalo-Universitaire en Biologie Cellulaire (CNU 44.03). Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire. CHU J Minjoz et UFR SMP de Besançon. (Univ de Franche Comté)

Diplômes universitaires

- 2005 Habilitation à Diriger les Recherches, Université de Franche-Comté
- Diplôme de Docteur de l'Université Paris V René Descartes. Entrée cellulaire et muqueuse des virus de l'immunodéficience des primates (VIP). Directeur : PR C Butor, INSERM U445 (Dr JG Guillet), Institut Cochin de Génétique Moléculaire. Mention très honorable avec les félicitations du jury (Boursier de la Fondation Marcel Mérieux, boursier de l'ANRS)
- 1997 Diplôme Universitaire de PCR in situ, Université de Franche-Comté
- 1995 DEA de Biochimie, Biologie Cellulaire et Moléculaire. Université de Franche-Comté, Directeur : PR D Fellmann : Étude de l'expression de l'ARN messager de la prolactine dans le cerveau de rat. Mention bien
- 1994 Maîtrise de Biochimie, Université de Franche-Comté, Mention bien, major de promotion
- 1992 Licence de Biochimie, Université de Franche-Comté, Mention assez bien
- 1990 DEUG Sciences de la Nature et de la Vie, Université de Franche-Comté, Mention assez bien

Activités d'enseignement

- Cours magistraux et enseignements dirigés de biologie cellulaire en PASS L.AS
- Cours magistraux et travaux pratiques de biologie cellulaire en DGFSM2/3
- Responsable de l'UE de master M1 « Biologie moléculaire de la cellule »
- Cours magistraux à l'UE de master M1 « Signalisation et carcinogenèse »
- Master 2 « Signalisation Cellulaire et Moléculaire » et « Microbiologie, Antibiorésistance, Génomique et Épidémiologie ».

Activités administratives et responsabilités collectives

Au plan local/inter-régional

- 2017- Responsable de l'UF UF Biologie Cellulaire et Moléculaire
- 2017- Directeur de l'EA3181 (Université Bourgogne Franche-Comté)
- 2012-16 Membre du Conseil Scientifique de la FED 4234
- 2011- Membre suppléant puis membre titulaire de la CME
- 2011- Président du Groupe Qualité des Biomarqueurs en Cancérologie de l'Est (gQuBE)
- 2008-14 Membre élu du Conseil de l'UFR Sciences Médicales et Pharmaceutiques
- 2008-12 Membre du bureau de l'IFR133, responsable Animation-Formation
- 2004-12 Membre du comité de Gestion de l'IFR133 (comité Animation Formation)
- 2000- Membre de la Société de Biologie de Besançon

Au plan national/international

- 2019- Membre correspondant de l'Académie nationale de Pharmacie (3e section)
- 2018- Membre du Conseil Scientifique de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale
- 2017-18 Coordonateur scientifique de Groupe de Travail « Surveillance post-thérapeutique des lésions précancereuses du col de l'utérus » de l'INCa
- 2017-18 Membre du « Groupe national sur les sondes endocavitaires » du Ministère de la Santé
- 2017-18 Membre du « Comité technique et de prospective sur le dépistage du cancer du col de l'utérus » de l'INCa
- 2017- Directeur du CNR Papillomavirus
- 2013 Membre de l'ASM (American Society for Microbiology)
- 2013 Membre du Comité Scientifique d'Oncotrans
- 2012 Jury du concours de Praticien Hospitalier, spécialité Biologie Médicale
- 2011-15 Coordinateur local du PAIR SPLIT
- 2010-15 Membre élu du CNU, section 44-03
- 2009 Coordinateur local du projet PREDICT.amm (participation à la rédaction de la demande de STIC)
- 2008- Membre et fondateur de l'AFIPP (Association Francophone pour l'étude des Infections par les Papillomavirus et les Polyomavirus
- 2005-07 Coordinateur local du projet ERMETIC (participation à la rédaction de la demande de STIC)
- 2005-10 Coordonnateur du projet N°2 du programme collaboratif CGE-DKFZ en virologie tumorale appliquée (axe 2 du Cancéropôle Grand Est)
- 2005 Membre du comité scientifique d'EUROGIN
- 2000- Membre de l'Association Nationale des Enseignants de Biologie Cellulaire

Évaluateur d'articles scientifiques

African Health Sciences, APMIS, Biochimica et Biophysica Acta, BJOG, BMC Infectious Diseases, BMC Cancer, BMC Microbiology, British Journal of Cancer, Cancer Detection and Prevention, Cancer Epidemiology, Cancer Medicine, Cellular Physiology and Biochemistry, Expert Review of Anticancer Therapy, Frontiers in Oncology, Frontiers in Cell and

Developmental Biology, Future Drugs, Gynécologie Obstétrique et Fertilité, Indian Journal of Medical Research, Infection Genetics and Evolution, Infectious Agents and Cancer, International Journal of Cancer, Journal of Clinical Virology, Journal of Medical Virology, Journal of Virological Methods, Medical Science Monitor, Oncology, Open Research Europe, Pathology & Oncology Research, Philosophical Transactions B, Prescrire, Virus research

Encadrement scientifique

Direction de 9 Masters 2 Direction de 11 thèses de science Direction de 2 thèses de médecine Jury de 18 thèses de Médecine ou de Pharmacie Jury de 23 thèses de science Jury de 5 HDR

Production scientifique

112 publications référencées dans PubMed

11 chapitres d'ouvrages sur les infections à HPV et pathologies associées

62 conférences invitées sur la biologie des infections HPV, l'épidémiologie, les tests HPV, la prévention, la vaccination Plus de 120 présentations orales ou affichées dans des congrès nationaux et internationaux.

Expertise, valorisation

- Brevets:

Prétet JL, Saunier M, Mougin C. Real-time duplex PCR for HPV16 and HPV18 simultaneous viral load quantification. Demande Internationale n° WO 2012/136718 (11/10/2012)

Prétet JL, Jacquin E, Mougin C. Diagnosis of HPV-induced cancer. US Provisional Application n° 61692001, Demande Internationale n° WO 2014/029851 (27.02.2014)

- Expert pour l'INCa, la HAS, l'ANSM pour des questions relatives au dépistage du cancer du col de l'utérus et à la vaccination HPV.
- Expertises de projets de recherche pour la ligue contre le cancer, le « Scientific Research Department » of Fondazione Cariplo, la Délégation à la recherche clinique CHU de Nice, le PHRC Cancer INCa, l'Appel à projets DIM1HEALTH Région lle de France, l'Appels à projets PTR (Projets Transversaux de Recherche) de l'Institut Pasteur.
- Conseil et évaluation de trousses commerciales de détection des HPV.
- Conseil et évaluation de milieux de recueil de cellules cervico-utérines pour analyses moléculaires.
- Réalisation d'études d'épidémiologie moléculaire des infections à HPV
- Participation au groupe de travail de l'INCa « État des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France » en 2006-2007
- Relecteur du document « Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale », INCa 2016
- Co-organisation du 4e Congrès International : HPV and Skin Cancer (Besançon, 27-30 juin 2007)
- Co-organisation des 2e, 6e et 12e journées scientifiques de l'AFIPP (2009, 2013, 2019)
- Membre du conseil scientifique du projet Européen « EVOLPROOF » dont l'objectif est de modéliser l'évolution des HPV en réponse à la vaccination. Dr S Alizon, Laboratoire MIVEGEC, UMR CNRS 5290, UR IRD 224, Montpellier, France

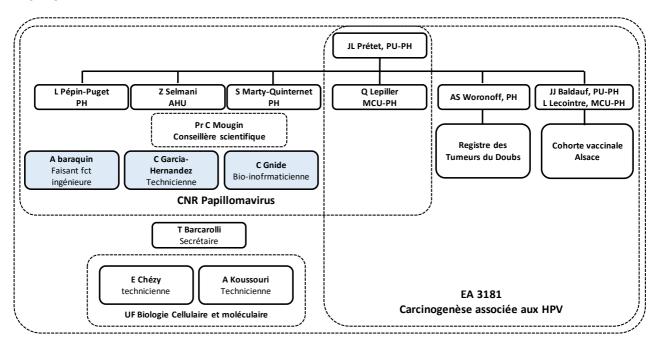
État des emplois affectés au CNR

- 1 poste de responsable du CNR (PU-PH) 0,3 ETP : 48 574 €
- 1 poste technicien labo 1 ETP : 50 123 €
- 1 poste de technicien recherche 1 ETP: 31 250 €
- 1 poste d'ingénieur d'études et de recherche clinique 0,17 ETP : 7 569 €
- 1 poste d'adjoint administratif 0,1 ETP : 4 099 €
- 1 stagiaire de master 2 : 3 800 €
- Deux hospitalo-universitaires titulaires, un PU-PH de biologie Cellulaire (0,3 ETP), un MCU-PH de virologie (0,1 ETP) et un AHU de Biologie Cellulaire (0,05 ETP), et deux Praticiens Hospitaliers, (0,1 ETP chacun) ont en charge l'encadrement et le management des activités du CNR en lien avec les activités de dépistage des infections à HPV HR ainsi que les activités de développement et de transfert vers la routine de nouvelles techniques d'identification/caractérisation des HPV.
- Deux techniciennes de laboratoire (dont une faisant fonction d'ingénieure car titulaire d'une thèse de science) représentant 2 ETP prennent en charge les techniques de détection des HPV, l'organisation logistique des études.
- Une ingénieure d'études et de recherche clinique pour la bio-informatique (0,17 ETP).

Du personnel paramédical de l'UF de Biologie Cellulaire et Moléculaire et du Plateau de Biologie Moléculaire complète efficacement l'effectif du CNR sur certaines activités en raison de compétences communes

- Une conseillère scientifique, le Pr Christiane Mougin, assure une veille scientifique, une aide à la mise en place d'études, à la rédaction des dossiers et articles scientifiques. Elle participe activement à la communication scientifique et grand public sur la prévention primaire et secondaire des infections à HPV et lésions associées.
- Des cliniciens du CHU de Besançon, investis dans les pathologies associées aux HPV, infectiologue (Dr L Hustache Mathieu), dermatologue (Pr F Aubin), gynécologue (Pr R Ramanah), gastroentérologue (Pr L Vuitton), chirurgien ORL (Dr O Mauvais) seront des personnes ressources pour répondre aux questions relatives à leur spécialité.

Organigramme du CNR



2.2.2. Équipement et logistique

Locaux

Les activités de détection des HPV sont effectuées au sein de l'UF de Biologie Cellulaire et Moléculaire, de l'UF CNR Papillomavirus (locaux hospitaliers, CHU Jean Minjoz, PC-BIO), du Plateau de Biologie Moléculaire et dans les locaux universitaires de l'EA 3181 (UFR Sciences de la Santé, les Hauts du Chazal). Les locaux hospitaliers satisfont aux normes pour la manipulation des HPV et la réalisation des techniques de biologie moléculaire. Le plateau commun de biologie moléculaire dédié aux activités d'amplification (pièces de pré-PCR où s'effectuent les extractions d'acides nucléiques ; pièce pour les préparations de mix ; pièces des thermocycleurs ; pièce post-PCR où s'effectuent les manipulations des échantillons après amplification : gels d'électrophorèse, purification des produits amplifiés...). Le CNR dispose aussi d'une pièce hébergeant séquenceur, pyroséquenceur, et NGS. Les pièces à sas sont équipées de manomètres permettant de surveiller les pièces en sous ou surpression. Le nettoyage, l'entretien des locaux et l'élimination des déchets sont assurés par le CHU de Besançon.

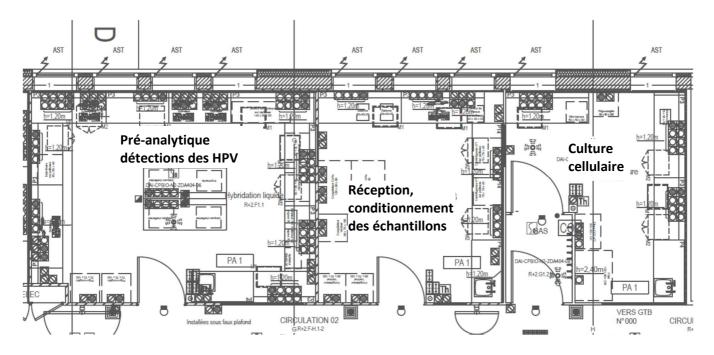


Figure 1. Plan des locaux de l'UF7603 (CHU de Besançon) : 100 m²

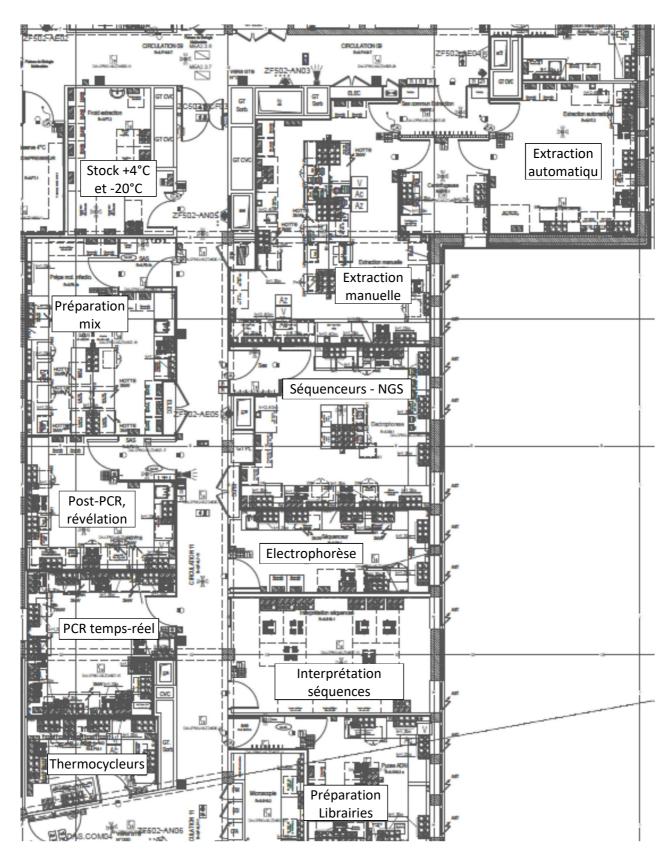


Figure 2. Plan des locaux du plateau commun de biologie moléculaire (CHU de Besançon) : 300 m²

Les locaux recherche de l'EA 3181 sont équipés pour la culture cellulaire, les techniques de biologie moléculaire qualitative et quantitative avec des zones dédiées (extraction d'acides nucléiques, PCR classique et en temps réel, séquençage, analyse des protéines). Ils sont à disposition pour le CNR.

Équipements

Le CNR a accès à de nombreux équipements hospitaliers et universitaires mutualisés. Les locaux hospitaliers et universitaires étant situés sur la même zone d'activité géographique TEMIS Santé, les différents types de matériel sont très facilement accessibles. La liste ci-dessous n'est pas exhaustive.

- Laboratoires de sécurité biologique de niveaux 2 et 3 (LSB2, LSB3) (CHU et Université)
- Postes de sécurité microbiologique de type II (CHU et université)
- Étuves CO₂ (CHU et Université)
- Étuves sèches (CHU)
- Microscopes microscopes inversés (CHU et Université)
- Hottes dédiées à la préparation des mix de PCR (CHU et Université)
- Thermocycleurs classiques (CHU et Université)
- Thermocycleurs temps réel Applied Biosystems ABI 7500 et Light Cycler 480 (CHU et Université)
- Séquenceurs (CHU)
- NGS (CHU et Université)
- 2 automates pour l'hybridation inverse des bandelettes de génotypage (CHU)
- Cytomètre en flux pour technologie Luminex (CHU)
- Cuves électrophorèse Générateurs Analyseur de gels (CHU et Université)
- Spectrophotomètres (CHU et Université)
- Lecteur microplaque (CHU)
- Balances Centrifugeuses Vortex Agitateurs Bains-Marie Réfrigérateurs Congélateurs
- Congélateurs -80°C (CHU et Université)
- Station d'enrobage (accès au service d'anatomie et cytologie pathologiques)
- Microtome (CHU)

Moyens extérieurs à la structure / structures transversales

L'équipe bisontine est localisée sur un campus hospitalo-universitaire et a accès à ce titre à plusieurs structures :

Plateformes techniques de l'Université de Franche-Comté

Ces plateformes techniques dédiées à la recherche sont ouvertes aux équipes de l'UFC et aux utilisateurs extérieurs. Ces plateformes se composent, entre autres

- D'une animalerie qui peut accueillir des souris modifiées génétiquement
- D'une plateforme de séquençage et d'analyse de fragments
- De thermocycleurs en temps réel (ABI7500)
- D'un cytomètre en flux trieur
- D'un microscope confocal
- D'un système d'électrophorèse 2D
- D'un lecteur de plaque EnVision
- D'une plateforme de bioinformatique (2B2S)

Structures hospitalières du CHU de Besançon

- Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (Pr F Bibeau).
- Tumorothèque régionale de Franche-Comté à visée de recherche et sanitaire (Pr F Bibeau)
- Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers (Pr JP Feugeas, Dr S Magnin)
- Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort (Dr AS Woronoff)
- Centre d'Investigation Clinique (Pr E Haffen)
- Unité de Méthodologie et de qualité de vie en cancérologie (Pr V Westeel)
- Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (Pr MC Woronoff)

Structures Universitaires

■ Le CNR a accès aux différentes plateformes labellisées par l'Université de Franche-Comté : https://www.univ-fcomte.fr/les-plates-formes-technologiques#.YmgBSO3P271

Bref descriptif des thématiques de recherche du laboratoire

Depuis 1990, nous nous intéressons aux mécanismes de la carcinogenèse associée aux HPV et ce, au travers d'activités hospitalières et universitaires.

Sur le plan hospitalier, nous dirigeons notamment une unité fonctionnelle de biologie cellulaire et moléculaire, dont l'activité consiste, entre autres, en la détection et le génotypage d'HPV dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus. Nous menons régulièrement des études d'épidémiologie moléculaire, de validation des trousses de détection des HPV et des milieux de recueil des cellules. Pour cela, nous bénéficions d'une aide en méthodologie du Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHU de Besançon, dans le cadre d'un axe de recherche dédié aux HPV.

Sur le plan universitaire, nous dirigeons l'équipe d'accueil EA 3181 « Carcinogenèse associée aux HPV : facteurs prédictifs et pronostiques ». Il est aujourd'hui démontré que la persistance d'une infection par un HPV à haut risque constitue le facteur de risque majeur du cancer du col de l'utérus, de l'anus et d'une fraction des cancers de la vulve, du vagin, du pénis et des voies aérodigestives supérieures. La persistance de l'infection peut être modulée par de nombreux cofacteurs liés au virus lui-même, à l'hôte ou encore à l'environnement. Parmi les HPV haut risque, l'HPV16 persiste davantage que les autres génotypes et le maintien des génomes viraux ainsi que l'expression continue des oncogènes viraux au cours de l'histoire naturelle peuvent expliquer son association très forte avec les cancers. Pour ce qui est des facteurs liés à l'hôte, la mise en place de réponses immunitaires spécifiques efficaces contre les HPV est essentielle pour limiter la persistance de l'infection donc le risque de développement de lésions précancéreuses ou de cancers. Ainsi, il est probable que des défauts d'initiation de la réponse immunitaire ou encore un défaut dans les réponses immunitaires elles-mêmes puissent expliquer pourquoi certains patients sont sujets à des infections persistantes et donc à un risque accru de cancer. Nos projets de recherches visent :

- à comprendre les mécanismes épigénétiques (méthylation notamment) de régulation de l'expression des oncogènes d'HPV,
- à comprendre les mécanismes de la persistance des infections par des HPV-HR (dont échappement immunitaire et phénomène de latence) et du développement de lésions précancéreuses
- à identifier de nouveaux biomarqueurs théranostiques des cancers associés aux HPV,
- à étudier l'impact de nouvelles stratégies de prévention primaire (vaccination) et secondaire (dépistage) sur l'incidence des lésions associées aux HPV.

2.3. Capacités techniques du laboratoire

2.3.1. Liste des techniques disponibles pour le diagnostic/identification

- Hybridation in situ: détection d'HPV haut risque, d'HPV bas risque
- Western blotting, immunohisto/cytochime (Détection de E6)
- Technique de détection des HPV HR Alinity m HR HPV Assay (Abbott)
- PCR MY09-MY11, FAP59-FAP64
- PCR temps réel E2, E6, E5 d'HPV16, HPV18, HPV31, HPV33 et HPV45
- RT-PCR temps réel : transcrits E2, E6, E5 d'HPV16, HPV18, HPV31, HPV33 et HPV45
- PCR Digitale HPV16, HPV18

2.3.2. Liste des techniques disponibles pour le typage, séquençage

- Technique de génotypage des HPV alpha HPV Genotyping Extra II INNO-LiPA (Fujirebio)
- PCR-LUMINEX
- Séquençage nouvelle génération par capture de 13 HPV HR
- Séquençage nouvelle génération par amplicon d'HPV16

2.3.3. Collections

- Lignées de cellules dérivées de cancer du col de l'utérus (HeLa, SiHa, Ca Ski, C-33 A, W12)
- Plasmides contenant le génome complet d'HPV16, HPV18, HPV45
- Plasmides contenant les gènes E6 et E7 d'HPV5, d'HPV8, d'HPV16, d'HPV24 et d'HPV38
- Plasmides contenant le gène E6 d'HPV5 et d'HPV8

- Plasmides contenant le gène E7 d'HPV5 et d'HPV8
- Collection de plus de 60 000 frottis de col de l'utérus (collection COCOPAH déclarée au ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, n° enregistrement DC-2014-2086).
- Collection des échantillons issus des expertises effectuées par le CNR papillomavirus

L'ensemble des échantillons/cellules/plasmides sont stockés selon les normes en vigueur. La cession d'échantillons propres à notre unité se fait par signature d'un accord de transfert de matériel.

3. Activités scientifiques et techniques

3.1. Activités au titre de l'expertise microbiologique

3.1.1. Évolution des techniques

Afin de répondre à ses missions, le CNR Papillomavirus a bénéficié des compétences et des techniques disponibles localement pour l'identification et la caractérisation des différents types d'HPV. Il s'agissait principalement de techniques :

- de détection groupée des HPV HR utilisée dans le dépistage du cancer du col de l'utérus
- de détection des HPV muqueux par des PCR consensus
- de génotypage des HPV muqueux haut et bas risque
- de détection et de quantification des HPV16, HV18, HPV31, HPV33, HPV45 par PCR en temps réel
- de détection des ARNm des HPV16 et HPV18 par RT-gPCR

Notre portefeuille de techniques s'est peu à peu enrichi afin d'étendre le spectre des HPV détectés, et notamment celui des HPV cutanés. Pour cela nous avons mis en place :

- deux techniques de génotypage des HPV cutanés par PCR à l'aide de couples d'amorces dégénérées (FAP59-64 et CP65-70) suivie d'un séguençage Sanger
- une technique de génotypage de 21 HPV alpha, 46 HPV bêta, 52 HPV gamma et 7 HPV associés aux verrues cutanées par PCR multiplexe, hybridation sur billes et analyse Luminex. Cette technique, initialement développée par les Drs T. Gheit et M. Tommasino (Centre International de Recherche sur le Cancer, CIRC, Lyon), a été transférée avec succès en mars 2018 au sein du CNR Papillomavirus.
- quatre techniques de PCR en temps réel supplémentaires pour la détection et la quantification spécifique des HPV6, HPV11, HPV52 et HPV58 ciblés par le vaccin nonavalent.

Deux techniques de séquençage nouvelle génération des HPV HR ont été développées. La première est basée sur une adaptation du test de dépistage Hybrid Capture 2 ciblant 13 HPV HR et une technique par amplicon pour la détection d'HPV16 et de ses variants.

Une technique de PCR digitale multiplexe a aussi été mise au point pour la détection et la quantification de l'ADN d'HPV circulant des HPV16/18. Cette technique permet une quantification absolue du nombre de copies de la cible, et ce, sans recours à des standards et des courbes de calibration. C'est une méthode très juste, surtout pour les échantillons faiblement concentrés, comme peuvent l'être les extraits d'ADN circulant obtenus à partir de plasma. Le principe de la technique repose sur une partition du mélange réactionnel pour la PCR en 20 000 microcompartiments ou gouttelettes de 0,68 nanolitres. Après la réaction de PCR, la fluorescence de chacune des gouttelettes est lue afin de déterminer si elle est positive ou négative.

Un exemple de résultats obtenus en PCR digitale, avec les trois « couleurs » (FAM en bleu pour l'albumine, Cy3 en vert pour l'HPV16, et Cy5 en rouge pour l'HPV18) est proposé dans la figure 3.

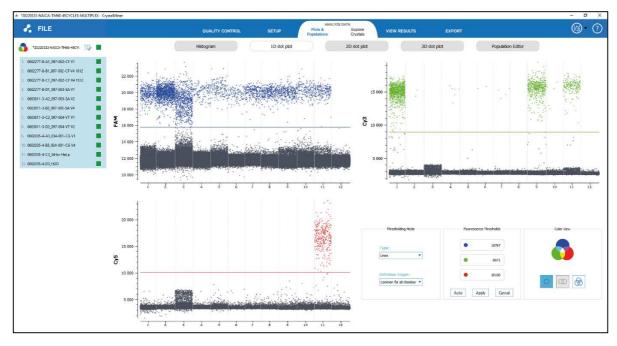


Figure 3 : Résultats de PCR digitale. Les échantillons n°1 à 10 sont des plasmas de patients, l'échantillon n°11 est le témoin positif et le n°12 est un témoin négatif. Les seuils (lignes horizontales) dans chaque graphique sont placés pour séparer les gouttelettes positives (au-dessus) des gouttelettes négatives (en dessous). À partir du nombre de gouttelettes positives, la concentration en copies d'ADN d'HPV 16 ou 18 peut être calculée dans l'échantillon de plasma de départ.

Le CNR HPV s'est aussi doté de cellules dérivées de cancers du col de l'utérus. Quatre lignées sont cultivées en continu, il s'agit des cellules SiHa abritant 1 à 2 copies intégrées d'ADN HPV16, des cellules Ca Ski abritant 400-600 copies intégrées d'ADN d'HPV16 intégrées, des cellules HeLa abritant 20-40 copies intégrées d'ADN d'HPV18 et des cellules C-33 A HPV négatives. Ces cellules sont notamment distribuées aux laboratoires demandeurs qui souhaitent valider leurs techniques de détection des HPV.

3.1.2. Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses

Évaluation des trousses de détection des HPV

Les tavaux d'évaluation des techniques, réactifs et des trousses de détection des HPV sont essentiels à leur mise sur le marché pour le dépistage du cancer du col de l'utérus. Les critères de performance de ces trousses sont basés sur l'identification des femmes à risque d'une lésion précancéreuse existante ou à risque de développer une lésion dans les 5 ans. Ces critères doivent être évalués selon les recommandations de Meijer (Meijer, Int J cancer, 2009) à partir d'une collection d'échantillons représentatifs d'un dépistage en population (environ 1500) préalablement testés par une technique de référence (technique Hybrid Capture 2 ou PCR G5+6+). Ce sont les industriels qui conduisent ces études et le CNR Papillomavirus, à la demande, leur apporte des précisions sur des points techniques et méthodologiques et/ou les oriente vers les consortiums internationaux réalisant ces validations. Un travail d'information sur ces critères de validation est effectué auprès des industriels très régulièrement. Par ailleurs, le CNR HPV effectue un travail de veille scientifique. L'analyse des publications scientifiques démontrant les performances cliniques des tests nous a permis d'établir et de mettre régulièrement à jour une liste des trousses utilisables pour le dépistage. Cette liste est disponible sur le site du CNR.

Nous avons été sollicités par la société Fujirebio pour évaluer leur trousse de détection des HPV « AmpFire® HPV Screening 16/18/HR ». Une étude à type de comparaison de méthodes a été réalisée afin de déterminer la proportion d'agrément global pour la détection des HPV entre cette nouvelle technique et la technique de référence Hybrid Capture 2 de Qiagen. À cette fin, 200 échantillons cervico-utérins provenant de notre collection COCOPAH (autorisation d'utilisation à des fins de recherche DC-2014-2086) ont été utilisés pour atteindre cet objectif principal.

Une proportion d'accord global de 95,0% (IC95 : 92%-98%) a été obtenue avec un coefficient kappa de Cohen de 0,85 (IC95 : 0,75-0,94), qui est un accord presque parfait. Ainsi, les performances analytiques du test AmpFire sont très proches de celles du test Hybrid Capture 2 ce qui laisse penser que cette trousse pourrait être utilisée pour le dépistage. Des études complémentaires d'évaluation des performances cliniques sont néanmoins nécessaires.

En 2020, à la suite du renouvellement des appels d'offres hospitaliers nous avons changé de technique de détection des HPV HR utilisée dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus. Notre nouvelle technique est basée sur des PCR en temps réel ciblant 14 HPV HR avec identification individuelle des HPV16, HPV18, HPV45 et combinée des HPV31, 33, 52, 58 (groupe A) et des HPV35, 39, 51, 56, 56, 66, 68 (Groupe B). Les résultats de cette technique sont rendus de façon qualitative. Dans un travail préliminaire, nous avons recherché si les résultats bruts pouvaient être exploités de façon quantitative. Pour cela, nous avons comparé les valeurs de Ct obtenues par le test Alinity pour les HPV16 et HPV18 avec les valeurs de Ct obtenues à l'aide de nos PCR en temps réel maison ciblant ces deux génotypes. Une excellente corrélation entre les valeurs de Ct a été obtenue avec un r²=0,8. Si la quantification des HPV n'est actuellement pas recommandée, l'étude de notre cohorte hospitalière a récemment démontré que la charge virale HPV16 était pronostique d'une lésion de haut grade².

Récemment, nous avons été sollicités pour participer à une évaluation de la reproductibilité intra- et interlaboratoire de deux nouveaux tests HPV en collaboration avec des collègues belges. Les protocoles permettant d'évaluer ces reproductibilités sont en cours de rédaction.

Évaluation de la stabilité des prélèvements sur divers supports

L'évaluation de la stabilité des prélèvements est essentielle car une bonne préservation des échantillons est déterminante pour la qualité de l'analyse. Nous avons évalué trois types de dispositifs pouvant être utilisés dans des études clinico-biologiques ou dans le cadre du dépistage :

- Des buvards de type Elute Card (référence) sur lesquels sont déposés des résidus de cytologie liquide. Ces systèmes sont intéressants pour stocker à long terme des prélèvements dans des conditions non contraignantes (température ambiante). La stabilité de l'ADN des HPV a été évaluée après 4 ans ½ de stockage. Après extraction de l'ADN à partir d'un punch, les HPV ont été recherchés à l'aide de la trousse INNO-LiPA® HPV Genotyping Extra II (Fujirebio). Les résultats de détection des HPV ont été comparés à ceux obtenus sur les prélèvements de cytologie liquide initiaux et sur les buvards après une année de stockage. Globalement nous avons obtenu une concordance complète (tous les génotypes retrouvés) ou partielle (au moins un génotype retrouvé) de 97 % sans perte ni gain d'HPV16 ou d'HPV18. Ainsi, ce dispositif parait adapté à la conservation à long terme de résidus de frottis de col de l'utérus pour la réalisation de techniques moléculaires³.
- Le milieu de recueil de cellules Mswab® (Copan). En routine, les échantillons prélevés dans MSwab® peuvent être analysés à l'aide de procédures cliniques standards pour la culture bactérienne de microorganismes gram-positifs aérobies et anaérobies facultatifs, la culture virale des virus HSV-1/HSV-2 et la détection des acides nucléiques viraux et bactériens. Ce milieu de recueil est utilisé en routine pour recueillir des cellules d'auto-prélèvements vaginaux pour la recherche de micro-organismes comme *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*. Afin de vérifier la stabilité de l'ADN d'HPV à partir de cellules stockées dans ce milieu, nous avons ensemencé des cellules HPV16 positives, HPV18 positives et HPV négatives à 4 dilutions successives (de 10⁵ à 10² cellules/tube). La moitié du volume de chaque tube a été utilisée pour extraire l'ADN manuellement immédiatement. L'autre moitié a été conservée et stockée pendant 4,5 mois. L'extraction manuelle de l'ADN a été réalisée après ce délai. L'ensemble des ADN extraits a été testé par génotypage à l'aide de la trousse INNO-LiPA HPV Extra II et les charges virales HPV16 et 18 estimées par PCR en temps réel. De l'ADN cellulaire et de l'ADN d'HPV ont été retrouvés dans 100% des prélèvements. L'analyse quantitative d'un gène cellulaire et de l'ADN d'HPV a indiqué qu'il n'y avait pas eu de perte de

3Prétet JL, Baraquin A, Soret C, Rousselot J, Averous G, Fender M, Mougin C, Baldauf JJ. Successful retrieval of human papillomavirus DNA after a 4.5 year storage on FTA elute cards. J Virol Meth, 2021, 296: 114218

²Baumann A, Henriques J, Selmani Z, Meurisse A, Lepiller Q, Vernerey D, Valmary-Degano S, Paget-Bailly S, Riethmuller D, Ramanah R, Mougin C, Prétet JL. HPV16 Load is a potential biomarker to predict risk of high-grade cervical lesions in high-risk HPV-infected women: a large longitudinal French hospital-based cohort study. Cancers, 2021, 13: 4149

matériel génétique lors de la période de stockage. Les échantillons sont donc stables pour la détection des HPV et les résidus d'auto-prélèvements utilisés initialement pour rechercher des bactéries pourront être utilisés pour la détection des HPV dans le cadre de l'étude PrévIST à venir.

- Les écouvillons FLOQSwabs® (Copan). Ces écouvillons peuvent être utilisés pour réaliser des autoprélèvements. Le travail que nous menons actuellement évalue la stabilité de prélèvements secs, qui sont faciles à utiliser, à transporter et à stocker à température ambiante. Les premiers résultats indiquent qu'après élution des cellules dans un tampon de recueil, il est possible de détecter de l'ADN cellulaire et de l'ADN d'HPV. L'analyse quantitative d'un gène cellulaire (albumine) et de l'ADN d'HPV16 et HPV18 indique qu'il n'y a pas de perte majeure de matériel après 3 mois de stockage. Le travail se poursuit pour évaluer la stabilité à 6 mois. Là encore, ces données de stabilité sont essentielles pour la mise en place de l'étude PrévIST qui utilisera des auto-prélèvements péniens.

3.1.3. Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Nous avons été sollicités par le Dr Samuel Alizon (UMR Mivigec, Montpellier) pour le transfert de techniques de PCR en temps réel permettant le suivi des charges virales des HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 51 et 52.

3.1.4. Collections de matériel biologique

Collection d'échantillons reçus dans le cadre de l'expertise

Depuis le début de son mandat en 2017, le CNR Papillomavirus a reçu 426 prélèvements pour expertise. Il s'agit d'extraits d'ADN, de fragments de tissus congelés ou fixés et inclus en paraffine, de cellules ou de tubes de sang. Lorsque nous recevons des tissus, l'extraction d'ADN est réalisée par le CNR et, lorsque suffisamment de matériel est disponible, nous conservons, en plus des acides nucléiques, des fragments tissulaires à -80°C (tissus congelés). Les prélèvements sont ensuite conservés au sein du Centre de Ressource Biologique filière microbiologique du CHU de Besançon qui est certifié depuis 2014 selon la norme NF S96-900. Les prélèvements sont accompagnés d'une fiche d'informations qui doit être remplie par le demandeur. Cette fiche est à télécharger sur le site internet du CNR (https://www.cnr-hpv.fr/envoyer-un-echantillon/).

Collection d'échantillons issus de l'activité de soin

Dans le cadre de son activité de détection des HPV pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, notre laboratoire conserve l'équivalent de 10 années des prélèvements cervico-utérins issus du soin. Ces échantillons sont stockés dans une collection déclarée au ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche sous le numéro DC-2014-2086. Ces échantillons annotés sont disponibles pour des études épidémiologiques, clinico-biologiques ou de validation de techniques.

Collection d'échantillons issus des activités de recherche

Depuis le début de son mandat, le CNR Papillomavirus a mis en place et participé à plusieurs études. Les reliquats des échantillons sont conservés au CNR. Il s'agit pour la plupart d'extraits d'ADN ayant servi à la détection d'HPV : études IMPACT, MémoDépistages, BIOVRAIE.

Collection de matériel de référence

Nous disposons:

- D'ampoules congelées de cellules dérivées de cancers du col de l'utérus (SiHa : HPV16, Ca Ski : HPV16, HeLa : HPV18, C-33 A : HPV négative) que nous nous sommes procurées auprès de l'American Type Culture Collection (ATCC),
- De plasmides abritant les génomes complets des :
 - o HPV muqueux : HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
 - o HPV cutanés : HPV1, 2, 4, 5, 8, 27, 57

Ces plasmides ont été gracieusement fournis par le Centre de Référence International des HPV (Karolinska Institute, Stockholm, Suède, Pr J Dillner: https://ki.se/en/labmed/international-hpv-reference-center). Le transfert de ces plasmides vers le CNR Papillomavirus a fait l'objet d'un MTA (Material Transfer Agreement) avec le Centre de Référence International des HPV ce qui ne nous permet pas de les céder à des tiers. Lorsque nous avons des

demandes spécifiques de plasmides, nous renvoyons les laboratoires demandeurs de plasmides vers le Centre de Référence International qui a toute légitimité pour les distribuer.

3.1.5. Activités d'expertise

Les différentes techniques de détection des HPV disponibles au CNR HPV permettent de répondre spécifiquement aux demandes d'expertise. En fonction de la localisation, les HPV muqueux ou cutanés sont recherchés individuellement. Le cas échéant, nous pouvons aussi amplifier, à l'aide d'amorces dégénérées, de très nombreux types d'HPV (notamment ceux qui ne sont pas couverts par les techniques ciblées) et les identifier par séquençage de Sanger.

Le graphique ci-dessous (Figure 4) représente l'évolution annuelle et par site anatomique du nombre d'expertises reçues par le CNR Papillomavirus. Le nombre de prélèvements est assez constant chaque année de l'ordre d'une centaine.

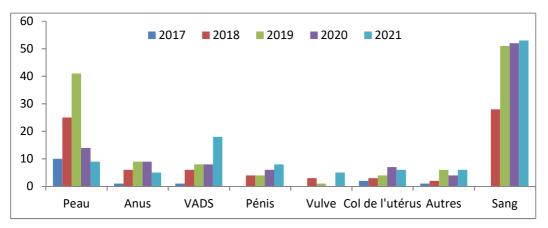


Figure 4 : Nombre d'expertises annuelles réalisées au CNR Papillomavirus

Les principales indications d'expertise en fonction des organes sont décrites dans le tableau suivant.

Peau	Suspicion d'épidermodysplasie verruciforme, syndrome de Netherton, verrue profuse/syndrome de l'homme-arbre, lésion cutanée sans précision, carcinome verruqueux/épidermoïde Patient sous immunosuppresseur/syndrome dysimmunitaire/pré-greffe
Anus/rectum	Condylome, lésion sans précision, cancer de l'anus / rectum Rectocolite
Voies aérodigestives supérieures (VADS)	Papillomatose laryngée, leucokératose pharyngée, lichen plan, maladie de Heck, cancer des VADS
Pénis	Dysurie avec éruption sur le gland, lésion papuleuse Condylome / tumeur de Buschke-Lowenstein
Vulve	Carcinome, condylome
Col de l'utérus	Carcinome épidermoïde invasif, métastase pulmonaire Jeune femme vaccinée
Autre	Papillome lacrymal, sourcils pour psoriasis Carcinome de l'ongle, carcinome du péritoine, cancer dont le primitif est inconnu
ADN circulant	Cancer de l'anus, des VADS, du col de l'utérus

Ce bilan des expertises réalisées par le CNR Papillomavirus montre que les indications de recherche d'HPV sont très larges. La détection d'HPV permet dans certains cas de confirmer le diagnostic anatomopathologique de certaines lésions cutanées (épidermodysplasie verruciforme), de confirmer une étiologie virale de lésions (par exemple dans les cancers des VADS dont il est démontré que ceux associés aux HPV sont de meilleur pronostic).

de rechercher une étiologie virale à des lésions atypiques (lésion sans autre précision, cancer dont le primitif est inconnu, syndrome de l'homme-arbre). Au cours de ce mandat, nous avons aussi mis en place une activité de détection des HPV à partir d'ADN tumoral circulant chez des patients atteints de cancers associés aux HPV (notamment de cancers de l'anus). Sur le plan clinique, cette analyse est particulièrement intéressante car elle a une valeur pronostique sur la récidive et prédictive de la réponse au traitement.

Dosage de l'ADN d'HPV circulant pour le suivi de patients atteints de cancers associés aux HPV

L'intérêt de l'analyse de l'ADN d'HPV circulant est la possibilité, sans avoir recours à un prélèvement invasif, de mettre en évidence l'efficacité d'un traitement en absence d'ADN d'HPV dans le sérum/plasma, de suivre la maladie résiduelle en dosant la charge plasmatique en ADN d'HPV, ou encore de monitorer en temps réel la réponse à un traitement médical⁴. Nous avons été sollicités par nos collègues oncologues digestifs du CHU de Besançon, pour doser l'ADN d'HPV circulant dans deux cohortes prospectives de patients présentant des cancers associés aux HPV et traités par des molécules innovantes (Études SCARCE et INTERACT-ION).

Identification d'un déficit immunitaire génétique dans le syndrome de l'homme-arbre

Le syndrome de l'homme-arbre est extrêmement rare et concerne généralement des familles consanguines. Il se caractérise par l'apparition de verrues et de cornes sur la peau, notamment au niveau des mains et des pieds. Cette maladie, par la profusion des lésions, est extrêmement handicapante. Nous avons analysé les verrues de plusieurs cas qui abritaient notamment des HPV2 et HPV4, virus responsables des verrues plantaires et palmaires. Le groupe du Dr V Béziat, de l'Institut Imagine (Paris, France), qui nous a confié ces prélèvements a pu alors démontrer que les patients atteints de ce syndrome présentaient un déficit en CD28, une molécule clef de la réponse immunitaire cellulaire, qui empêchait une réponse immunitaire contre ces HPV mais pas contre d'autres pathogènes⁵.

En outre, nous recevons régulièrement des prélèvements pour résoudre des discordances entre deux techniques. Nous sommes aussi sollicités à des fins d'expertise médico-légale dans des suspicions de viol.

3.1.6. Mise à disposition de matériel de référence

Dans le contexte de la mise en place du test HPV en première intention dans le dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes de 30 à 65 ans, de nombreux laboratoires de biologie médicale et de structures d'anatomopathologie (hospitaliers et libéraux) se sont équipés pour ajouter la détection des HPV HR à leur catalogue d'examen. Afin de procéder à leur validation de méthodes, nous sommes sollicités pour fournir du matériel de référence. Nous proposons à ces correspondants des flacons de cellules dérivées de cancers du col de l'utérus (HPV positive et HPV négative) diluées dans des milieux de recueil de cellules, qui sont le plus souvent des milieux fixateurs de cytologie liquide. Sur le mandat, nous avons fourni en moyenne 3 flacons de 2 à 5 millions de cellules (HPV16+, HPV18+, HPV-) à 16 laboratoires.

3.1.7. Activité de séguençage

Le CNR Papillomavirus a accès à une plateforme de séquençage haut débit (Illumina MiSeq) localisée sur le plateau commun de Biologie Moléculaire du laboratoire de Biologie Médicale du CHU de Besançon. Nous avons aussi un accès à une expertise bio-informatique (1/6 d'ETP). Le bio-informaticien intervient au sein du pôle de biologie du CHU pour des activités de biologie du cancer, d'oncogénétique, pour le CNR papillomavirus, le CNR résistance aux antibiotiques, et le Centre de Ressources Biologiques du CHU de Besançon. Nous bénéficions aussi des compétences de la plateforme universitaire de bio-informatique 2B2S (Bioinformatique et Big data au Service de la Santé) de l'Université de Franche-Comté. Deux études ont été menées :

⁴ Bernard-Tessier A, Jeannot E, Guenat D, Debernardi A, Michel M, Proudhon C, Vincent-Salomon A, Bièche I, Pierga JY, Buecher B, Meurisse A, François E, Cohen R, Jary M, Vendrely V, Samalin E, El Hajbi F, Baba-Hamed N, Borg C, Bidard FC, Kim S. Clinical Validity of HPV Circulating Tumor DNA in Advanced Anal Carcinoma: An Ancillary Study to the Epitopes-HPV02 Trial. Clin Cancer Res, 2019, 25:2109-2115.

⁵ Beziat V,, Prétet JL,, Casanova JL. Inherited CD28 deficiency in otherwise healthy patients with disseminated warts or giant horns. Cell, 2021, 184:1-17

Génotypes et variants génotypiques des HPV haut risque dans la carcinogenèse associée à ces virus

Il est nécessaire d'adopter des approches simples et normalisées pour l'analyse du génome des HPV par séquençage nouvelle génération. L'objectif de ce travail a été de développer un protocole pour le séquençage d'HPV HR, basé sur le test commercial Hybrid Capture 2 (Qiagen), en utilisant les sondes commerciales ainsi que le système de capture par anticorps disponibles dans cette trousse pour élaborer les librairies à séquencer. Ce protocole a été appliqué avec succès à 14 échantillons ou lignées cellulaires dérivées de cancers du col de l'utérus HPV-positifs et deux échantillons HPV-négatifs. Après séquençage sur MiSeq (Illumina), les données ont été analysées par un *pipeline* bio-informatique maison. Les résultats du séquençage ont été comparés à ceux obtenus par une technique commerciale et les mêmes génotypes ont été identifiés dans plus de 95% des cas. Une analyse des variants moléculaires par rapport à des séquences de référence était aussi obtenue avec succès. Ainsi, la performance de ce protocole, validée dans cette étude de preuve de principe, soutient son utilisation pour la caractérisation précise de variants génétiques d'HPV HR⁶.

Variants moléculaires d'HPV16 et progression des lésions du col de l'utérus.

Une seconde technique de séquençage nouvelle génération par amplicons utilise des couples d'amorces permettant l'amplification du génome complet d'HPV16. Nous avons utilisé cette approche pour analyser les frottis du col de l'utérus longitudinaux de 46 femmes suivies au CHU de Besançon dans le service de Gynécologie-Obstétrique. Ces femmes présentaient toutes une infection par HPV16 avec des anomalies mineures au frottis (≤ lésion de bas grade) et avaient soit éliminé spontanément leur infection (n=39), soit développé une lésion de haut grade (n=14). Nous avons travaillé à partir des résidus de frottis stockés dans le cadre de notre collection COCOPAH. Finalement, 90 échantillons ont été séquencés avec succès, et l'HPV16 a été identifié dans 100% des cas. Au-delà de l'identification de l'HPV16, l'analyse bio-informatique a mis en évidence environ 300 variations par rapport à la séquence de référence HPV16 K02718. Les analyses sont maintenant en cours afin d'identifier si certains variants sont préférentiellement associés à la clairance de l'infection ou à la progression vers une lésion de haut grade. Des analyses fonctionnelles de certaines variations sont aussi prévues pour déterminer si elles impactent la fonctionnalité des protéines virales⁷.

3.2. Conseil aux professionnels ou aux autorités de santé

3.2.1. Conseil et expertise aux professionnels de santé

Formations aux professionnels de santé

- Présentation des activités du CNR et du risque infectieux des HPV associés aux fumées issues de traitements par laser ou électrocoagulation. Journées de l'AFIPP. 27-29 septembre 2017 (JL Prétet)
- Infections à HPV : où en sommes-nous ? Physiopathologie. 37° Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI), Paris. 18 décembre 2017 (JL Prétet)
- Histoire naturelle des infections à HPV (col utérin et anus). Journée de Printemps du Groupement Romand de la Société Suisse de Gynécologie et Obstétrique. Lausanne 17 mars 2018 (JL Prétet)
- Les enjeux d'efficacité du vaccin anti-HPV. 12^e Congrès de Médecine Générale France. Paris 05-07 avril 2018 (JL Prétet)
- Prévention primaire et secondaire du cancer du col de l'utérus. Réunion Ligue contre le Cancer de Bourgogne et de Franche-Comté. Dijon 25 avril 2018 (C Mougin)
- Actualités sur les papillomavirus, le point de vue du biologiste. Forum Microbiologie : Besançon, 17 mai 2018 (JL Prétet)
- Promotion de la vaccination anti-HPV. Réunion Ligue contre le Cancer comité du Doubs, Besançon. Besançon, 12 juin 2018 (C Mougin)
- Vaccination : actualités et perspectives : Vaccination Papillomavirus. 19e Journées Nationales d'Infectiologie.
 Nantes, 13-15 juin 2018 (JL Prétet)
- Présentation des activités du CNR et des résultats de l'étude PATRE. Journées de l'AFIPP. 26-28 septembre 2018 (JL Prétet)

⁶ Debernardi A, Jarassier W, Soret C, Mougin C, Alizon S, Bravo IG, Guenat D, Prétet JL, Lepiller Q. Repurposing the Hybrid Capture 2 (HC2) screening test for HPV whole-genome sequencing, Arch Virol. 2021, 166:3421-342

⁷ Debernardi A, Valot B, Almarcha J, Guenat D, Hocquet D, Algros M-P, Riethmuller D, Ramanah R, Mougin C, Prétet J-L, Lepiller Q. Longitudinal follow-up of HPV16 sequence after cervical infection: low intra-host variation and no correlation with clinical evolution (J Med Virol, en révision)

- Prévention primaire et secondaire des cancers associés aux HPV. Enseignement post-universitaire pour Médecins Généralistes. Montbenoit, 11 octobre 2018 (C Mougin)
- Participation à la séance thématique de l'Académie nationale de Pharmacie « Papillomavirus : de nouvelles stratégies pour le dépistage et la prévention vaccinale ». Conférence sur « Diagnostic cytologique, virologique: méthodes », 23 janvier 2019, Académie nationale de Pharmacie (Paris). (JL Prétet)
- Recommandations du CNR pour le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus par test HPV. Invitation par le Syndicat des Médecins Pathologistes de France, Paris, 16 novembre 2019 (JL Prétet)
- Les tests HPV, évaluations françaises, Visioconférence, Commission HPV du CNGOF: 18 décembre 2020
- Épidémiologie et infection HPV. Journée d'enseignement en Gynécologie Obstétrique, Besançon, 28 novembre 2020. (JL Prétet)
- Observatoire de la Régionalisation. Renforcer la prévention du cancer du col de l'utérus en région Grand Est, Animation de la table ronde : Informations et formation des professionnels de santé, Strasbourg, 23 janvier 2020 (C Mougin)
- Webinar le L.E.N. Medical : « Dépistage primaire HPV, passage de la cytologie à l'HPV : Nouveaux réflexes, nouvelles pratiques, nouvelles modalités ». 22 septembre 2020 (JL Prétet)
- Les vaccins contre les papillomavirus humains. Développement et recommandations. Vaccin'action : où en est-on ? Séminaire Biotechnologies organisé par les étudiants de 5^e année de Pharmacie, filière Industrie (Université de Franche-Comté), Besançon 4 février 2020. (C Mougin)
- Projet territorial prévention HPV en Bourgogne Franche-Comté : lancement du projet à Dijon en octobre 2020 (C Mougin)
- Perceptions vaccinales des étudiants en santé du service sanitaire et impact de l'action de prévention. Les rencontres de Santé Publique France, 26 mai 2021 (Q Lepiller)
- Le diagnostic des infections à papillomavirus. Webinar REMIC SFM. 28 octobre 2021 (JL Prétet)
- Conférence (en visio) à destination des médecins généralistes de Franche-Comté : Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les HPV, Besançon, 21 janvier 2021 (C Mougin)
- Conférence (en visio) à destination des chercheurs : HPV, immunité et vaccination, UMR RIGHT INSERM 1098, Besançon, 25 mars 2021 (CM)

Enseignements

- Carcinogenèse associée aux HPV. Enseignement annuel dans le cadre du M2 Signalisation Cellulaire et Moléculaire (Université de Franche-Comté) (C Mougin, JL Prétet, Q Lepiller)
- Vaccination anti-HPV. Enseignement annuel dans le cadre de l'UE Immunothérapie Immunopathologie du M1 Santé (Université de Franche-Comté) (C Mougin)
- Enseignement annuel dans le cadre de la Licence APAS (Université de Franche-Comté) : Cancers et activité physique (C Mougin, JL Prétet)
- Enseignement annuel (infections HPV, vaccinologie) dans le cadre du Master 1 Signalisation Cellulaire et Moléculaire (Q Lepiller)
- Enseignement annuel (infections HPV, vaccinologie) dans le cadre de la formation primaire des étudiants en médecine (Q Lepiller), en maïeutique (Q Lepiller) et en pharmacie (préparation à l'internat ; L Puget)
- Enseignement (infections HPV) dans le cadre du DIU VIH (L Puget, JL Prétet)
- Accueil de Julie Guillet, Maître de Conférence Universitaire Praticien Hospitalier en chirurgie orale de Nancy pendant 6 mois (novembre 2019-mai 2020) dans le cadre d'une mobilité. Elle a notamment mis en place à Besançon, avec les gynécologues de notre établissement, l'étude clinique PAPILLOR dont elle est l'investigatrice principale.

Encadrements d'étudiants en formation à et par la recherche par les membres du CNR et de l'EA3181 lors du dernier mandat

Master2

- Fanny Gassmann : Régulation épigénétique de l'expression du miR-375 par la protéine E6 d'HPV16
- Alice Debernardi : Identification de biomarqueurs moléculaires pronostiques et de réponse aux traitements dans le carcinome épidermoïde du canal anal métastatique
- Rémy Lefebvre : Impact des exosomes issus de cellules cancéreuses infectées ou non par HPV dans le processus de carcinogenèse
- Zélie Dirand : Étude des variants génotypiques d'HPV et carcinogenèse

- Sara Tazrout : Intérêt du génotypage et de la charge virale HPV 16/18 dans le suivi des femmes traitées pour une lésion de haut grade du col de l'utérus
- Nolwen Di-Domizio : Caractérisation de variants moléculaires d'HPV16 : impact sur les propriétés oncogènes du virus

Doctorants (thèses de l'Université de Franche-Comté)

- Meznad Koceila : Interaction entre l'oncoprotéine E6 d'HPV16 et le métabolisme des ARN messagers
- Philippe Paget-Bailly : Impact des isoformes E6 sur le métabolisme des ARN dans les cancers associés aux HPV
- Vuitton Lucine : Histoire naturelle de l'infection à papillomavirus humains dans le canal anal
- Morel Adrien : Expression des oncogènes de papillomavirus humains (HPV) : régulation et rôle dans la carcinogenèse épithéliale
- Perrard Jérôme : Régulation de l'expression des oncogènes du papillomavirus humain de type 16. Étude dans des lignées cellulaires de cancers du col de l'utérus traitées avec un agent déméthylant
- Debernardi Alice : Biomarqueurs moléculaires dans les (pré-)cancers associés à HPV

Thèses de médecine

- Chloé Molimard, Assistante Hospitalo-Universitaire, CHU de Besançon
- Antoine Baumann, Praticien Hospitalier, Hopitaux Civils de Colmar

Organisation de congrès / réunions scientifiques

- Organisation du Colloque annuel de la recherche de la Ligue Nationale Contre le Cancer (LNCC), Besançon, 31 janvier- 1 février 2019 (C Mougin)
- Organisation des 12^e journées de l'AFIPP (Association Francophone pour l'étude des Infections par les Papillomavirus et les Polyomavirus), Malbuisson, France, 2 4 octobre 2019. (JL Prétet, C Mougin)
- Forums Franc-comtois de Microbiologie et d'infectiologie, Besançon, 5 éditions entre 2017 et 2019 (Q Lepiller)
- Comité local d'organisation du "Prevention and control of HPV and HPV-related cancers in France: the current landscape and the way forward", Annecy, France, 2-3 décembre 2021 (JL Prétet)

Modalités de diffusion des données de surveillance

Le site internet du CNR Papillomavirus (www.cnr-hpv.fr) propose des actualités et des informations relatives :

- Aux activités et aux missions du CNR
- Aux modalités d'envoi d'échantillons pour expertise au CNR
- À la prévention primaire (vaccination) et secondaire (dépistage) des pathologies associées aux HPV
- Aux manifestations (dates et lieux) en lien avec les infections par HPV et/ou leurs pathologies associées
- Aux activités de recherche avec la liste des publications
- Aux rapports d'activité annuels
- Une plaquette a été éditée par le CHU de Besançon pour présenter le CNR. Cette plaquette est diffusée aux professionnels de santé.

Activité de conseil en réponse à des professionnels de santé – patients

Le CNR Papillomavirus est régulièrement sollicité par des professionnels de santé, des agences sanitaires, des industriels ou des patients par courrier papier, par téléphone ou par courriel. Le plus souvent ces demandes sont réceptionnées par le secrétariat. Une première réponse aux questions d'ordre logistique (adresse et modalité d'envoi d'échantillons...) ou technique peut être apportée par la secrétaire ou les technicien(ne)s. Pour des conseils d'ordre médical, la demande est transférée aux biologistes.

Les patient(e)s/particuliers constituent la catégorie la plus demandeuse d'informations. Les questions posées concernent leur cas personnel et au décours de la discussion il apparait que le(s) patient(e)s souhaite(nt) des informations générales sur les infections à HPV et les lésions associées (transmission, histoire naturelle, physiopathologie, dépistage, prévention).

Suivent ensuite les laboratoires hospitaliers de biologie médicale (majoritairement les laboratoires de virologie) pour des questions relatives à la physiopathologie des infections par HPV puis les cabinets privés de pathologie pour des aspects techniques de détection des HPV, notamment dans le contexte de l'accréditation ISO 15189.

À la suite de la publication de la HAS en 2019, de très nombreuses questions relatives à la mise en place du dépistage du cancer du col de l'utérus par test HPV chez les femmes de 30 à 65 ans nous ont été posées. Ces questions concernent principalement les modalités pratiques de réalisation des tests HPV, les tests à utiliser et les critères de performances des tests HPV et la faisabilité des auto-prélèvements.

Les industriels du diagnostic souhaitant introduire de nouvelles trousses sur le marché français sont aussi très demandeurs d'informations relatives aux critères de qualité des tests ainsi qu'aux performances analytiques et auxquelles ils doivent répondre pour que ces nouvelles trousses soient utilisables pour le dépistage.

Le Pr Jean-Luc Prétet est

- Membre du conseil scientifique de la cohorte vaccinale HPV en Alsace (eve).
- Membre du conseil scientifique du programme EVOLPROOF: Are HPV vaccines evolution-proof ? Multilevel evolutionary ecology of human oncoviruses. Programme porté par le Dr Samuel Alizon (IRD, Montpellier).
- Membre du conseil scientifique de l'étude DepIST-H financée par l'ANRS et pilotée par le Pr Koumavi-Ekouevi (université de Lomé, Togo) et le Pr Charpentier (Hôpital Bichat, Paris, France).
- Membre du Conseil Scientifique de la Société Française de Colposcopie et Pathologie Cervico-Vaginale.
- Membre de l'AC Papillomavirus de l'ANRS.
- Membre du groupe HPV du CNGOF.

Le Pr Christiane Mougin est

- Première Vice-Présidente et membre fondateur de l'AFIPP (Association Francophone de recherche sur les Infections à Papillomavirus et Polyomavirus).
- Membre du conseil scientifique du Registre des Tumeurs du Doubs.
- Membre du Conseil d'Administration du CRCDC B/FC (Centre Régional de Coordination de Dépistage des Cancers de Bourgogne Franche- Comté) depuis 2019 ; Membre du CS pour le dépistage du cancer du col de l'utérus prévu en 2021.
- Administratrice du Comité du Doubs (Besançon) de la Ligue Contre le Cancer depuis janvier 2018 et responsable des affaires scientifiques.
- Membre du groupe dépistage des cancers à la Ligue Nationale Contre le Cancer.
- Relecteur auprès de l'Institut National du Cancer: Thésaurus. Surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses du col de l'utérus (133 pages). Septembre 2019.
- Invitée en tant qu'experte extérieure à la région Grand Est par l'Observatoire de la régionalisation du système de santé pour préparer et animer le colloque « Renforcer la prévention du cancer du col de l'utérus en région Grand Est » en partenariat avec l'Agence Régionale de Santé (ARS) Grand Est, la Région Grand Est, les URPS Médecins Libéraux, URPS Pharmaciens, URPS Infirmières/Infirmiers Libéraux et URPS Sages-Femmes Grand-Est.
- Participant bénévole au projet territorial prévention HPV en Bourgogne Franche-Comté coordonné par MSD Vaccins (présence également du Pr. F Aubin).

Le Dr. Quentin Lepiller est

- Membre de la Société Française de Microbiologie.
- Membre de la European Society for Virology.
- Membre du comité scientifique du Forum Franc-comtois de Microbiologie et d'Infectiologie.
- Participant bénévole au projet territorial prévention HPV en Bourgogne Franche-Comté coordonné par MSD Vaccins (présence également du Dr. L Puget).

3.2.2. Conseil et expertise aux autorités sanitaires

Lors de son mandat, le CNR Papillomavirus a été sollicité par l'Institut National du Cancer, la Haute Autorité de Santé, le ministère de la Santé et l'ANSM pour participer à des groupes d'experts ou à les piloter.

Institut National du Cancer

Comité technique et de prospective du dépistage du cancer du col de l'utérus

L'objectif de ce comité était de proposer un modèle d'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Les réflexions se sont basées notamment sur des éléments de préfigurations et les instructions de la Direction Générale de la Santé. Ont été abordés les calendriers du déploiement, le cahier des charges du dépistage organisé, les outils et référentiels parmi lesquels les modèles de courrier d'invitation-relance à destination des femmes, les algorithmes de suivi des femmes et le guide d'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus par Santé publique France. Nous avons aussi participé à l'élaboration d'une fiche repère « Papillomavirus et cancers » et à un diaporama de formation au dépistage organisé à destination des professionnels de santé. Ces documents sont disponibles sur le site de l'INCa.

Modélisation visant à définir les bénéfices additionnels de la vaccination contre les HPV dans le cadre du dépistage organisé contre le cancer du col de l'utérus

L'objectif de ce groupe de travail a été de discuter de la modélisation des bénéfices induits par la vaccination contre les HPV dans un programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Il a été montré qu'une couverture vaccinale de 85% (protection estimée à 20 ans) permettrait de réduire le risque de cancer du col de l'utérus de 32%. La réduction serait encore plus importante si un ciblage des femmes les plus vulnérables et n'ayant pas ou peu accès aux soins était proposé. En estimant que la vaccination soit efficace sur une vie entière, le risque de cancer du col de l'utérus est divisé par deux. Ces données de modélisation, selon différents scénarios de dépistage organisé / vaccination, ont été revues par des professionnels de santé et des responsables de Centre Régionaux de Coordination des Dépistages des Cancers. Un rapport intitulé « Bénéfices attendus de l'augmentation de la couverture vaccinale contre les HPV en France /Rapport d'analyse, Appui à la décision, INCa, mai 2019 » a été publié sur le site de l'INCa⁸.

Surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses du col de l'utérus

Nous avons été sollicités pour coordonner avec un pathologiste et un gynécologue un groupe de travail multidisciplinaire dont l'objectif était de mettre à jour les recommandations nationales de surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses du col de l'utérus, notamment par l'utilisation du test HPV. Après analyse de la littérature et évaluation des différentes stratégies, des algorithmes de suivi ont été élaborés et discutés au sein du groupe. Le choix s'est porté sur la réalisation d'un test HPV à 6 mois post-traitement qui oriente soit vers une colposcopie en cas de test positif et à un suivi à 1 an par test HPV en cas de test négatif. Le document final a été envoyé à un panel d'experts externes pour une relecture nationale. Les remarques des relecteurs ont ensuite été discutées par le groupe de travail et le document modifié de façon appropriée. Le texte final a été publié en octobre 2019⁹.

Participation au COPIL « Analyse comparative portant sur l'organisation des programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus (CCU) par test de recherche d'ADN HPV (test HPV), proposition et analyse des scénarios possibles de structuration du futur dispositif français dans le cadre du passage au test HPV »

La mise en place du programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus et l'introduction du test HPV en première intention chez les femmes de 30 à 65 ans nécessitent des changements de pratiques et d'organisation aussi bien pour les institutions que pour les professionnels de santé. Le groupe de travail a mené une réflexion sur l'organisation des programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus par test HPV et par auto-prélèvement à l'étranger, afin d'identifier parmi les pratiques celles les plus cohérentes et efficientes. L'objectif était finalement d'accompagner au mieux la mise en place du dépistage du cancer du col de l'utérus dans le cadre du passage au test HPV.

⁸ https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Benefices-attendus-de-l-augmentation-de-la-couverture-vaccinale-contre-les-HPV-en-France

⁹ https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Thesaurus-Surveillance-post-therapeutique-des-lesions-precancereuses-du-

Référentiel national sur l'utilisation des auto-prélèvements vaginaux

L'INCa a missionné le CNR Papillomavirus pour l'accompagner dans la rédaction d'un référentiel national précisant le cadre et les modalités de recours aux auto-prélèvements vaginaux (APV). Ce document avait pour objectif d'encadrer l'utilisation des APV dans la stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus conformément à l'arrêté du 30 Juillet 2020 et aux recommandations de la Haute Autorité de Santé. Il constituera un outil pratique à destination des professionnels de santé pour préciser les modalités organisationnelles d'utilisation de cette alternative au prélèvement cervico-utérin réalisé par un clinicien (cible, distribution/accès, circuit du prélèvement, modalités de suivi et de relance, etc.) et les caractéristiques techniques des dispositifs d'APV et tests HPV HR utilisables. Une fois le document rédigé, il a été envoyé à un panel d'experts pour relecture nationale. Des modifications ont ensuite été réalisées pour tenir compte des commentaires des relecteurs. Il a été publié en mai 2022 par l'INCa¹⁰.

Haute Autorité de Santé

Réunion de cadrage « Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et place du double marquage immuno-histochimique »

À la suite de la saisine de la Haute Autorité de Santé par la DGS, la HAS a réuni un groupe d'experts qui a travaillé sur le cadrage de ce sujet. Les points suivants ont été abordés :

- Les pratiques de dépistage dans les pays européens et à l'international
- Les tests de dépistage du CCU disponibles et leurs performances
- L'acceptabilité et les préférences des femmes pour les différents types de tests
- Le lien entre la vaccination HPV et la stratégie de dépistage du CCU
- La place de la recherche du génome des HPV à HR (test HPV) en dépistage primaire
- La place du double marquage immuno-histochimique P16/Ki67 dans la stratégie de dépistage
- La performance des différentes séguences de dépistage envisageables
- La stratégie de dépistage du CCU en fonction du statut vaccinal

Audition par le groupe d'experts ayant en charge la rédaction d'un rapport sur « l'Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et place du double marquage immuno-histochimique »

Le CNR a été sollicité pour réaliser une présentation de 20 minutes pour répondre à des points abordés dans le rapport des experts, en lien avec les questions élaborées lors de la réunion de cadrage. Nous avons ensuite été interrogés par les membres du groupe sur :

- le nombre de tests HPV à réaliser sur une vie entière de femme dans le cadre du programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus,
 - le milieu et le couple milieu / trousse de détection des HPV à utiliser (compatibilité, validation),
 - la gestion d'un appel d'offre national / régional concernant le test HPV qui serait utilisé,
 - les performances des tests ARN HPV.

Cette audition a été retranscrite dans le rapport final¹¹.

Détection de l'ARN HPV dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin

Ce groupe de travail avait pour objectif de déterminer si la détection de l'acide ribonucléique (ARN) des HPV HR pouvait être utilisée chez les femmes âgées de 30 à 65 ans, dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus. Les participants représentaient notamment la DGS, l'INCa, la CNAM, SpF, le CNR papillomavirus, l'ANSM et le CIRC. La réflexion a été menée en collaboration avec SCIENSANO (M. Arbyn) pour produire une méta-analyse sur les performances des tests HPV ARN. Après relecture par un panel d'experts, le rapport final conclut que les tests ARN HPV peuvent être réalisés sous condition de la présence d'un contrôle cellulaire interne, d'utiliser des milieux de transport et de conservation du prélèvement compatibles avec la majorité des tests disponibles sur

¹⁰ https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Referentiel-national-Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-cadre-et-modalites-de-recours-aux-auto-prelevements-vaginaux

¹¹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67

le marché (ARN et ADN) et d'utiliser des milieux de transport et de conservation du prélèvement permettant la réalisation d'une cytologie réflexe. Les tests ARN ne peuvent pas être utilisés sur des auto-prélèvements vaginaux¹².

Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus chez les garçons

À la demande de la ministre de la Santé, un groupe de travail a été mis en place en 2019 pour évaluer le bien-fondé d'élargir les recommandations de la vaccination contre les HPV aux garçons dans la mesure où (i) la couverture vaccinale chez les filles était très faible, (ii) le comité d'orientation de la concertation citoyenne préconisait des mesures promouvant la vaccination anti-HPV, (iii) la vaccination universelle était effective dans de nombreux pays, (iv) plusieurs académies et associations défendaient l'extension de la vaccination aux garçons.

Deux réunions de travail ont été programmées au cours desquelles ont été présentées des données sur le fardeau des infections à HPV en France, les lésions anales et ORL associées aux HPV, l'efficacité de la vaccination HPV chez l'homme, la sécurité des vaccins anti-HPV, l'efficacité et l'impact de la vaccination, l'évolution de la couverture vaccinale chez les filles, l'acceptabilité de la vaccination en France, les enjeux éthiques de cette vaccination, la vaccination scolaire. À la suite de ces réunions, un document de synthèse reprenant les éléments en faveur et en défaveur d'une recommandation vaccinale HPV universelle (garçon et fille) a été proposé. Cette synthèse était à destination de la Commission Technique de la Vaccination. Après avis de la CTV, la recommandation d'une vaccination universelle a été adoptée par la HAS en décembre 2019¹³.

Ministère de la Santé

Groupe national Sondes endocavitaires

Ce groupe, animé par le Professeur Pierre Parneix, a été mis en place suite la demande de la ministre de la Santé pour faire le point sur les pratiques professionnelles et les recommandations de désinfection des sondes endocavitaires. Il était aussi envisagé de passer à une désinfection de niveau intermédiaire systématique de ces sondes en France. Une question spécifique quant à l'efficacité de cette désinfection contre les HPV était posée. L'intérêt de se doter d'une technologie pour évaluer l'efficacité de désinfection contre les HPV n'est pas apparu évident, cette technologie étant coûteuse et complexe à mettre en œuvre. Afin d'accompagner les professionnels de santé, le groupe a rédigé 9 fiches d'informations sur le risque infectieux et échographies endocavitaires, les principes du traitement des sondes, les procédés de désinfection semi automatisés, les procédés de désinfection non automatiques, la maîtrise du risque infectieux lors de l'acte échographie endocavitaire, le bon usage du gel d'échographie, les mesures de prévention pour les professionnels, la formation des professionnels et les indicateurs de suivi, l'échographie endocavitaire vaginale ou rectale pour les patient(e)s.

Ces 9 fiches ont ensuite été relues par plusieurs professionnels de santé et des représentants du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, de l'Association Française d'Urologie, du Collège Française d'Échographie Fœtale, de la Conférence Nationale d'Échographie Obstétricale et Fœtale, de la Société Française de Gastroentérologie, et du Collège National des Sages-Femmes de France ont été sollicités pour donner leur avis. Après correction, le document « Prévention du risque infectieux associé aux actes d'échographie endocavitaire » a été remis à la ministre de la Santé en 2018¹⁴.

ANSM

Performance des trousses de détection des HPV et des milieux de recueil des cellules

Dans le cadre de la mise en place du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus et de la réflexion conduite sur le passage au dépistage primaire par test HPV, nous avons été sollicités par l'ANSM pour une aide à l'élaboration d'un questionnaire à destination des industriels sur les performances des tests HPV et des milieux de recueil des cellules.

¹² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/rapport_arn_hpv_vd.pdf

 $^{^{13}\} https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-I-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons$

¹⁴ https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/prevention-des-risques-d-infection-associes-a-l-utilisation-des-sondes-d

Ligue contre le cancer

En tant que membre du groupe dépistage à la LNCC et administratrice du Comité Départemental du Doubs Besançon (CD25B) chargée des affaires scientifiques, le Pr C Mougin est engagée dans de nombreuses actions de prévention du cancer du col de l'utérus et des cancers associés aux HPV. Au-delà des nombreuses interventions auprès du grand public comme des professionnels de santé, elle a activement participé à la rédaction de plaquettes d'informations sur les infections par HPV, leurs conséquences et leur prévention, et à la création d'un « Escape Game » que l'on peut retrouver sur internet^{15.} Ces outils sont essentiels car ils apportent des informations simples et fiables sur la prévention des lésions associées aux HPV.

3.2.3. Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public...)

- Conférence de presse sur la création du CNR HPV à Besançon (2017) (JL Prétet, C Mougin)
- Participation au « Forum Prévention des Cancers », maison de quartier Saint-Claude de Besançon (2019) (JL Prétet)
- Coordination d'un dossier sur la vaccination HPV pour la Revue du Praticien (2019) (JL Prétet, C Mougin)
- Participation à la rédaction d'une recommandation de l'Académie nationale de Pharmacie pour la prévention des cancers liés aux papillomavirus (2019) (JL Prétet)
- Participation à la nuit européenne des chercheurs (septembre 2019) (C Mougin, JL Prétet, Q Lepiller)
- Élaboration de bande dessinée « Cancer du col de l'utérus, stop au Papillomavirus ». Éditions Chepe, http://www.chepe.fr/index.php/bandesdessinees/oncologie/le-cancer-du-col-de-luterus (C Mougin)
- Interview Santé magazine : Vaccin contre le cancer du col de l'utérus : faut-il le faire ? (Mars 2019) (JL Prétet)
- Interview Sciences et Avenir : La France est en retard dans la lutte contre les papillomavirus (avril 2019) (JL Prétet)
- Interview Grazia : Révolution médicale ou marketing ? (Article sur le lancement d'un autotest HPV disponible en Italie) (octobre 2019) (JL Prétet)
- International Federation of Medical Students' Associations: « HIV infection as a risk-factor for Human Papillomavirus (HPV)-associated cancers ». Besançon (2020) (JL Prétet, Q Lepiller)
- Biologiste Info: mensuel mai 2021
- Production de plaquette et d'un escape game pour la Ligue Nationale contre le Cancer : https://hpv.ligue-cancer.net/ (C Mougin)
- Conférences grand public à destination des Ligueurs du CD25B : Prévention des cancers associés à HPV (2021) (C Mougin)
- La santé pour tous : Atelier de sensibilisation, de prévention, Centre N Mandela, Besançon (mai 2021) (C Mougin)
- Bande Dessinée (BD) Infectiologie : Papillomavirus humains (HPV) Hommes et femmes, tous concernés ! Participation à la rédaction (C Mougin) : www.chepe.fr , 2021
- AFP: https://factuel.afp.com/doc.afp.com.9XL9AB (fev 2022) (JL Prétet)

Jury de thèses de médecine et de pharmacie (thématiques HPV, vaccinologie)

- Chloé Molimard (Médecine): Intérêt pronostique des papillomavirus humains et de p16 dans les cancers des voies aérodigestives supérieures chez les patients jeunes, Université de Franche-Comté, 2019 (JL Prétet, directeur; Q Lepiller)
- Marion Morgat (Pharmacie) : Nombre, type et coût des tests de microbiologie associés aux consultations de PrEP, Université de Franche-Comté, 2020 (Q Lepiller, directeur)
- Alix Pierron (Médecine) : Couverture vaccinale chez les patients hématologiques : doit-on évoluer vers une vaccination « personnalisée » ? Université de Franche-Comté, 2020 (Q Lepiller)
- Antoine Baumann (Médecine): Intérêt de la charge virale HPV16 et HPV18 dans la prédiction du risque du développement d'une lésion de haut grade du col de l'utérus, Université de Franche-Comté, 2021 (JL Prétet, directeur; Q Lepiller)
- Jérémy Deléage (Médecine, Président): Connaissances et ressenti des hommes de 18 à 26 ans sur la vaccination

_

¹⁵ https://hpv.ligue-cancer.net/

- contre le papillomavirus. Université de Franche-Comté, 2021 (JL Prétet)
- Laure Hervé (Médecine) : Carcinomes épidermoïdes du rectum localement avancés traités par DCFm néoadjuvant et radiochimiothérapie : étude de la cohorte Franc-Comtoise. Université de Franche-Comté, 2021 (JL Prétet)
- Joey Martin (Médecine): Étude des cancers des voies aéro-digestives supérieures p16 négatifs, PCR HPV positifs. Profil clinique et histologique à partir d'une cohorte française: étude DISCOR-16. Université de Franche-Comté, 2021 (JL Prétet)
- Samya Dahes (Pharmacie) : Connaissances et perceptions des pharmaciens d'officine et des étudiants en pharmacie francs-comtois sur la vaccination contre les infections à papillomavirus humains, Université de Franche-Comté, 2021 (Q Lepiller)
- Virginie Henriot (Médecine) : Étude des connaissances et de l'acceptabilité des parents de jeunes garçons de 11à 15 ans à propos de la vaccination anti-HPV. Université de Franche-Comté, 2021 (C Mougin)

Jury de thèse de science

- Philippe Paget-Bailly : Doctorat en Sciences de la Vie et de la Santé (examinateur) : Impact des isoformes E6 sur le métabolisme des ARN dans les cancers associés aux HPV. Université Bourgogne Franche-Comté, Besançon, 6 mai 2021
- Mélanie Bonneault : Doctorat Santé Publique Biostatistique (examinateur) : Modélisation dynamique des infections et co-infections génitales à papillomavirus humain (HPV) et de l'impact à long terme de la vaccination anti-HPV. Université Paris-Saclay – 11 mars 2021
- Christelle Lony : Doctorat en Sciences de la Vie (Rapporteur) : Analyse fonctionnelle du rôle de deltaNp63 dans les cancers de l'oropharynx induits par les papillomavirus humains. Université de Strasbourg 26 janvier 2021

Jury d'Habilitation à Diriger des Recherches

- Hélène Péré, rapporteur : Université de Paris, Paris – 27 septembre 2021

3.3. Contribution à la surveillance épidémiologique

3.3.1. Mise en place de réseaux de professionnels

Dès sa nomination le CNR Papillomavirus a mis en place des réseaux de professionnels pour mener à bien ses activités de surveillance. Un questionnaire sur les pratiques des tests HPV en France a été envoyé, *via* Santé publique France, à des laboratoires de biologie médicale, structures d'anatomie et de cytologie pathologiques, publiques et privés. Sur les 133 réponses reçues, 120 concernaient des laboratoires de biologie médicale et 13 structures d'anatomie et cytologie pathologiques. Environ un tiers des laboratoires répondeurs réalisaient des tests HPV pour le triage des ASC-US selon les recommandations en vigueur du dépistage du cancer du col de l'utérus. Dans de rares cas, certains laboratoires effectuaient des recherches d'HPV sur des prélèvements de l'anus, du pénis ou des voies aérodigestives supérieures, le plus souvent dans des contextes de cancers.

De façon plus spécifique, nous avons organisé un réseau national de pathologistes souhaitant participer à l'étude IMPACT pour évaluer l'impact de la vaccination HPV en France. Sur la trentaine de structures d'anatomie et cytologie pathologiques contactées, 15 ont effectivement participé à ce réseau.

3.3.2. Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Partenariat avec Santé publique France : Projet 3 Labos

Le réseau 3 Labos repose sur la transmission automatique à Santé publique France de données anatomocyto-pathologiques et virologiques pour plusieurs agents pathogènes, dont les HPV, par les laboratoires Biomnis et Cerba. Les données recueillies incluent des éléments socio-démographiques (âge, département) et biologiques. En ce qui concerne les infections par HPV, nous souhaitons colliger les résultats de frottis cervico-utérin et des tests HPV. En fonction de la technique déployée dans les laboratoires nous disposerons aussi d'un génotypage partiel des HPV16 et HPV18 en plus des autres HPV HR. Compte-tenu des conditions sanitaires liées au Covid-19, ce projet n'a pas été priorisé et a été reporté.

Partenariat avec le réseau FRANCIM

Un partenariat avec le réseau des Registres des Tumeurs FRANCIM a été possible grâce au Dr Anne-Sophie Woronoff, directrice du Registre des Tumeurs du Doubs. Les données obtenues par FRANCIM sont essentielles car elles ont notamment permis de calculer, à l'ère pré-vaccinale, l'incidence du cancer du col de l'utérus et des lésions précancéreuses sur le territoire qui s'élevaient à 30,1 / 100 000 et à 6,2 / 100 000 respectivement. En 2019, ont été publiées les « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 » (FRANCIM, SpF, HCL, INCa)¹⁶.

Partenariat avec les Centres Régionaux de Coordination des Dépistages des Cancers

Des contacts avec les responsables des Centres régionaux de Coordination des dépistages des cancers des régions Grand-Est, Bourgogne Franche-Comté et Auvergne-Rhône-Alpes ont été pris pour discuter de la mise en place d'un recueil systématique des données du dépistage organisé à des fins de surveillance. Au-delà des CRCDC, des agences et structures sanitaires ont aussi fait part de leur intérêt pour ce projet de surveillance. Il s'agit du Registre des Tumeurs du Doubs (et de FRANCIM), de l'INCa et de Santé publique France. Là encore les évènements liés à la crise sanitaire et la mise en place progressive du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans les régions n'ont pas permis d'avancer autant que nécessaire.

Partenariat avec des réseaux internationaux

Au cours de ce mandat, un réseau international de laboratoires de référence des papillomavirus a été mis en place. Cette initiative, pilotée en étroite collaboration avec le Pr J Dillner (Directeur du Centre International de Référence HPV, Karolinska Institute, Stockholm, Suède), avait pour objectif de réunir les responsables de laboratoires de référence pour échanger et coordonner des missions d'expertise, de conseil, de surveillance des infections par les HPV et des lésions associées. Deux réunions se sont tenues par visioconférences en 2020 et 2021, réunissant une quarantaine de participants venus de 12 pays différents (Figure 5). Deux objectifs ont été identifiés (i) la coordination de travaux de recherche afin d'éviter de les dupliquer et de bénéficier des expériences de chacun et (ii) l'échange de matériel de référence et de modes opératoires pour la détection des HPV pour assurer une bonne homogénéité de rendu de résultats entre laboratoires de référence. Six projets spécifiques sont conduits dont un est animé par notre CNR, il s'agit de développer des approches de NGS pour le séquençage de lésions de haut grade *a priori* HPV négative (identification de nouveau type d'HPV, présence de séquences partielles d'HPV dans les cancer, effet hit and run).

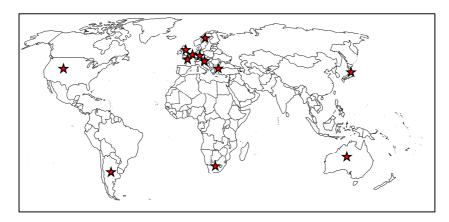


Figure 5 : Cartes des laboratoires de référence des papillomavirus participant au réseau international

_

¹⁶ https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud

Collaboration à la cohorte vaccinale anti-HPV alsacienne

La cohorte vaccinale anti-HPV est unique en France et vise à documenter cette vaccination chez les jeunes filles alsaciennes depuis 2009. En croisant les données de cette cohorte avec celles du programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus de la région Alsace, il sera possible d'étudier l'impact de cette vaccination en population sur l'apparition des lésions CIN2+. Les données de vaccination et de dépistage sont gérées, pour l'ensemble de la région Alsace, via deux bases de données distinctes, par le site Bas-Rhinois du Centre Régional de Coordination des Dépistage de Cancers (CRCDC) de la Région Grand Est (Dr M Fender et Dr E Delarue-Friedel). Les enregistrements ont démarré en 2012 et regroupent l'ensemble des remboursements effectués pour un vaccin anti-HPV (Cervarix®, Gardasil®, Gardasil 9®) depuis mai 2009 (CPAM67, RSI, MSA) ou mai 2010 (CPAM68). En novembre 2019, Le CPP Sud-Est I a donné l'autorisation au CRCDC Grand Est de poursuivre 10 nouvelles années d'enregistrement. La CNIL a permis, par autorisation tacite au 02 septembre 2021, la poursuite de cette étude.

Les objectifs de cette cohorte sont d'évaluer en population la qualité et la durée de la protection vaccinale en fonction du schéma vaccinal réalisé et du type de vaccin et de pouvoir proposer une stratégie de dépistage coût/efficace en fonction du statut vaccinal.

Au 13 décembre 2021, la cohorte vaccinale comportait 58 093 dossiers de bénéficiaires pour un total de 118 684 remboursements de vaccins anti-HPV effectués depuis 2009. L'étude des variations dans les remboursements de vaccins anti-HPV au fils des ans montre qu'il existe des pics de remboursements (en début d'année scolaire et en début d'année civile) et des creux de remboursements (en fin d'année civile et en fin d'année scolaire).

3.3.3. Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

Il existe aujourd'hui peu de données relatives à l'efficacité vaccinale en population en France. Pour remédier à cela, nous avons conduit plusieurs études, dont certaines sont en cours, visant à approcher cette question.

Étude des génotypes d'HPV chez des jeunes femmes vaccinées

Ce travail, mené à partir d'une cohorte hospitalière, avait pour objectif d'identifier les génotypes d'HPV présents dans les frottis cervico-utérins de 125 jeunes femmes vaccinées (23 ans en moyenne). Comme attendu, environ la moitié des frottis abritaient un HPV HR et les HPV ciblés par le vaccin bivalent (16, 18), tétravalent (6, 11, 16, 18) et nonavalent (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) ont été détectés dans 4,2%, 5,9% et 24,6% des frottis respectivement. Seuls 5 cas étaient HPV16, 1 cas HPV6, 1 cas HPV11 et aucun frottis n'était HPV18. Dans ce petit échantillon, la prévalence d'HPV HR est élevée, en revanche, celle des HPV ciblés par les vaccins est très faible. Les rares cas positifs pouvent être expliqués par une vaccination incomplète ou chez des jeunes femmes ayant été vaccinées après leurs premiers rapports sexuels. Néanmoins, ces résultats indiquent une bonne efficacité de la vaccination 17.

Étude PATRE : Distribution des génotypes d'HPV au niveau de la sphère ano-génitale et des réponses immunes humorales périphériques anti-HPV16/18 avant et après transplantation rénale

Il s'agit d'une étude visant à caractériser les infections par HPV avant et après transplantation de rein qui s'est terminée début 2018. L'objectif était de décrire les génotypes d'HPV présents au niveau anal et du col de l'utérus chez les femmes et au niveau anal et pénien chez les hommes avant puis 3 et 12 mois après transplantation de rein. Parmi les 62 patients inclus, 18 étaient des femmes (moyenne d'âge 52,4 ans) et 44 des hommes (moyenne d'âge 56,8 ans). La prévalence de l'infection pré-greffe était de 23% chez les hommes (au niveau pénien et anal) et de 66% chez les femmes (au niveau du col de l'utérus et de l'anus). Trois mois post-greffe cette prévalence était de 29% chez les hommes (pénis et anus) et de 44% et de 33% chez les femmes au niveau du col de l'utérus et de l'anus respectivement. Douze mois post-greffe, les prévalences chez l'homme étaient de 24% au niveau du pénis et de 30% au niveau de l'anus ; chez les femmes, de 25% au niveau du col de l'utérus et de 12,5% au niveau de l'anus. L'HPV16 était présent dans 3% des échantillons en pré-greffe et l'HPV18 dans 1% des échantillons. Ces prévalences étaient similaires à 3 mois et à 6 mois post-greffe. De façon intéressante, nous avons observé une diminution du nombre de types d'HPV différents détectés au cours du suivi : 20 HPV différents en pré-greffe avec 11% d'infections multiples, 12 HPV différents à 3 mois post-greffe (8% d'infections multiples) et 14 HPV différents à un an post-greffe (5% d'infections multiples). Les sérologies HPV16 et HPV18 ont été étudiées chez 34 hommes

_

¹⁷ Bretagne CH, Jooste V, Guenat D, Riethmuller D, Bouvier AM, Bedgedjian I, Prétet JL, Valmary-Degano S, Mougin C. Prevalence and distribution of HPV genotypes and cervical-associated lesions in sexually active young French women following HPV vaccine. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2018, S2468-7847(18)30114-4

et 22 femmes. Une diminution des titres en anticorps anti-HPV16 a été notée à 3 mois post-greffe, mais pas à 12 mois. Aucune variation des titres en anticorps anti-HPV18 n'a été observée au cours du suivi.

Ainsi, le portage HPV est fréquent, notamment chez les femmes au niveau du col de l'utérus en pré-greffe. La diversité des génotypes d'HPV est importante traduisant un microenvironnement favorable aux infections par HPV. La sérologie apparait peu informative au décours du suivi post-greffe et la greffe en elle-même semble avoir un impact limité sur le portage viral. (Prétet *et al.*, en préparation.)

Étude PAPILLAN

Cette étude visait à déterminer la prévalence et la distribution des types d'HPV au niveau anal, chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque connu d'infection par HPV (infection par VIH, homme ayant des relations sexuelles avec les hommes). Il s'agissait de 469 patients ayant subi une coloscopie chez lesquels un frottis anal a été prélevé. De l'ADN d'HPV a été détecté chez 34% des sujets. Un HPV HR a été détecté dans 18% des cas, l'HPV16 étant le plus prévalent (7%) suivi des HPV51, 52 et 39. La détection d'HPV HR était environ deux fois plus importante chez les femmes (23%) que chez les hommes (13%). Par ailleurs 30% des patients présentant une maladie de Crohn étaient infectés par un HPV HR. Cette étude a permis de montrer que le portage d'HPV au niveau anal est fréquent, notamment chez les patients présentant une maladie inflammatoire du tube digestif¹⁸.

Infection par HPV dans les cancers épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures chez des patients jeunes (<45 ans)

Depuis 2005, nous avons collecté toutes les tumeurs des VADS chez des patients de moins de 45 ans opérés au CHU de Besançon (n=39). Nous avons aussi collecté 38 tumeurs chez des patients de plus de 45 ans comme témoins. Les caractéristiques sociodémographiques des patients et anatomocliniques des tumeurs, hormis le statut OMS, n'étaient pas significativement différentes entre les patients de moins et de plus de 45 ans. Après extraction d'ADN, les HPV ont été génotypés à l'aide de la trousse INNO-LiPA® HPV Genotyping Extra II. Une immunohistochimie révélant la présence de p16INK4A a aussi été réalisée sur l'ensemble des échantillons. Des HPV ont été détectés dans 4/39 et 5/38 tumeurs des patients de moins et de plus de 45 ans respectivement. Il s'agissait d'HPV16 dans tous les cas. Dix tumeurs étaient p16INK4A positives, 6 chez les patients de moins de 45 ans et 4 chez ceux de plus de 45 ans. Concernant le pronostic, aucune différence de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) n'a été observée entre les deux groupes d'âge indépendamment des statuts HPV et p16. Chez les patients de plus de 45 ans, aucune différence de SG et de SSP n'a été observée (p=0,7 et p=0,5) en fonction du statut HPV. Chez les patients jeunes (<45 ans) la SG et la SSP apparaissent meilleures lorsque la tumeur est HPV positive, mais ce n'est pas statistiquement significatif (p=0,2 et p=0,06 respectivement). Concernant l'immunomarquage p16INK4A, il apparait comme un marqueur de meilleur pronostic chez les patients jeunes, mais pas chez les patients âgés. Ces données suggèrent que le statut HPV+ et/ou p16INK4A+ confèrent un meilleur pronostic chez les patients jeunes mais pas chez les patients âgés¹⁹.

Intérêt du génotypage et de la charge virale pour le dépistage des lésions (pré-)cancéreuses du col de l'utérus

Dans un contexte d'introduction du test HPV comme test de dépistage primaire du cancer du col de l'utérus, nous avons repris les données clinico-patho-virologiques de patientes suivies dans le service de gynécologie du CHU de Besançon entre 2009 et 2017. L'objectif était d'évaluer chez des femmes infectées par HPV16 et présentant des anomalies mineures au frottis (≤ lésion de bas grade), l'intérêt de la charge virale HPV16 et HPV18 comme biomarqueur pronostique du développement d'une lésion de haut grade. Sur les 2102 femmes répondant aux critères d'inclusion, 885 avait au moins une visite de suivi. À la visite initiale, des anomalies au frottis étaient présentes chez 22% de ces femmes et la prévalence d'infection par HPV16 et HPV18 était respectivement de 25,9% et de 8,4%. Au cours du suivi, une lésion de haut grade a été diagnostiquée chez 135 d'entre-elles (15%). Une analyse univariée a démontré que l'infection par HPV16, une charge virale supérieure à 3,2 log₁₀ équivalent génomes/10³ cellules et la présence d'une anomalie cytologique étaient des facteurs pronostiques du développement d'une lésion de haut grade. Ces associations ont aussi été retrouvées en analyse multivariée. Ainsi, les femmes présentant une charge virale supérieure à 3,2 log₁₀ équivalent génomes/10³ cellules ont un surrisque

.

¹⁸ Vuitton L, Jacquin E, Parmentier AL, Crochet E, Fein F, Dupont-Gossart AC, Plastaras L, Bretagne CH, Mauny F, Koch S, Prétet JL, Mougin C, Valmary-Degano S. High Prevalence of Anal Canal High-risk Human Papillomavirus Infection in Patients with Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018, 16:1768-1776

¹⁹ Molimard C, L'Huillier V, Overs A, Soret C, Algros MP, Mougin C, Guenat D, Mauvais O, Prétet JL. HPV DNA, p16 expression in head and neck squamous cell carcinoma in French young patients. J Int Med Res, 2021, 49: 1-11

de développer une lésion de haut grade avec un Hazard ratio de 2.33 (95% IC 1.36-3.97 p=0.002). En revanche aucun lien entre une infection par HPV18 et le développement d'une lésion de haut grade n'a été retrouvé. Ces données suggèrent que l'analyse de la charge virale HPV16 pourrait être intégrée à un algorithme de triage des femmes présentant des anomalies mineures²⁰.

Étude IMPACT : Impact de la vaccination anti-papillomavirus humains sur la distribution des HPV dans les lésions de haut grade du col de l'utérus en France (ClinicalTrials N° NCT04167501)

L'objectif de l'étude IMPACT était de comparer la prévalence des HPV dans des lésions de haut grade survenues dans deux groupes de femmes. Le premier groupe est constitué de femmes nées entre 1972 et 1982 (groupe A), n'ayant pas pu bénéficier de la vaccination anti-HPV. Le second groupe comprend les femmes nées entre 1983 et 1993 (groupe B), ayant été potentiellement vaccinées contre les HPV. Il s'agissait de déterminer si l'introduction de la vaccination anti-HPV en 2007 en France a eu un impact sur la distribution des HPV vaccinaux (HPV16 et HPV18 notamment) dans les lésions de haut grade.

Pour mener à bien cette étude, 606 lésions de haut grade devaient être réunies : 303 provenant de femmes nées entre 1972 et 1982 et 303 de femmes nées entre 1983 et 1993. Parmi 16 structures d'anatomie et de cytologie pathologiques sollicitées (structures publiques et privées), 14 nous ont fait parvenir un total de 612 blocs, dont 1 seul a été exclu car ne respectant pas les critères d'inclusion. Finalement, six cent onze lésions ont été utilisées pour en extraire de l'ADN et rechercher les HPV présents à l'aide de la technique INNO-LiPA HPV Extra II.

Comme attendu, plus de 97% des échantillons étaient positifs pour au moins un HPV. Dix-huit échantillons sur les 611 étaient HPV négatifs malgré deux extractions successives des lésions (10 dans le groupe A et 8 dans le groupe B). L'HPV 16 était le génotype le plus représenté dans les 2 groupes. La comparaison de la prévalence d'HPV16 et/ou 18 entre les deux groupes, à l'aide d'un test du Khi deux, n'a pas montré de différence significative (p>0,05). Ainsi, la faible couverture vaccinale contre les HPV obtenue en France depuis son introduction, n'a pas eu d'impact mesurable sur la distribution des types d'HPV associées aux lésions de haut grade. Ceci incite à renforcer les messages de promotion de la vaccination afin qu'elle bénéficie au maximum et ait un impact en santé publique (Lenoir *et al.* en préparation).

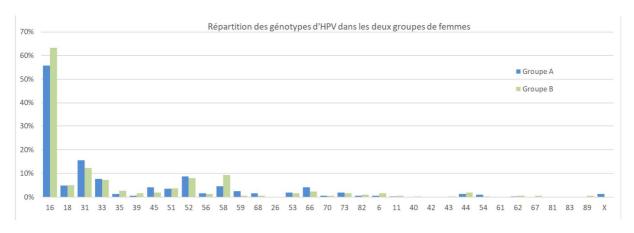


Figure 6 : Distribution des types d'HPV chez les femmes nées entre 1972 et 1982 (Groupe A) et née entre 1983 et 1993 (GroupeB)

Étude MémoDépistages : intégration d'un volet biologique visant à documenter le portage HPV chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH)

L'étude MémoDépistages a débuté en 2018 et est coordonnée par Santé publique France. Cette étude a pour objectifs d'évaluer (1) l'efficacité d'un programme d'incitation au dépistage trimestriel du VIH chez des HSH (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes) multipartenaires et (2) l'acceptabilité et la faisabilité d'un dépistage combiné du VIH, des hépatites B et C, de la syphilis, de *Chlamydia trachomatis* et de l'infection à gonocoques par auto-prélèvement et à domicile chez les HSH. Le volet de détection des HPV de cette étude avait

²⁰ Baumann A, Henriques J, Selmani Z, Meurisse A, Lepiller Q, Vernerey D, Valmary-Degano S, Paget-Bailly S, Riethmuller D, Ramanah R, Mougin C, Prétet JL. HPV16 Load is a potential biomarker to predict risk of high-grade cervical lesions in high-risk HPV-infected women: a large longitudinal French hospital-based cohort study. Cancers, 2021, 13: 4149.

pour objectif de produire des données actualisées sur la prévalence des types d'HPV au niveau anal et pharyngé chez des HSH multipartenaires et séronégatifs pour le VIH.

Environ un millier de prélèvements anaux et oropharyngés ont été reçus au CNR, envoyés de plusieurs régions. L'ADN a été extrait puis les HPV ont été génotypés à l'aide de la trousse INNO-LiPA HPV Genotyping Extra II. Cette trousse permet la détection de 32 génotypes d'HPV du genre alpha : 13 génotypes d'HPV HR (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), 6 HPV probablement à risque (HPV 26, 53, 66, 70, 73, 82) et 14 HPV bas risque ou non classés (HPV6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 67, 81, 83, 89).

Après exclusion des prélèvements non conformes (problèmes, d'identification, prélèvements urinaires), des doublons et des cas pour lesquels il manquait un des deux prélèvements, ce sont 842 échantillons correspondant à 421 hommes qui ont été retenus pour l'analyse statistique effectuée par Santé publique France.

La première partie de l'analyse est descriptive et concerne les données socio-démographiques des participants (région de résidence, situation financière perçue, catégorie socio-professionnelle). La seconde partie de l'analyse concerne les résultats biologiques : l'identification des HPV présents, ainsi que la présence des autres IST recherchées. Pour les HPV, nous avons constaté que le portage était très fréquent au niveau anal (82% des échantillons positifs, avec une grande diversité des génotypes présents) et beaucoup moins au niveau oral (11%) (Figure 7). Les infections multiples au niveau anal concernent plus de la moitié des échantillons (58%). Ces résultats étaient attendus car les HSH constituent une population particulièrement à risque pour les infections à HPV.

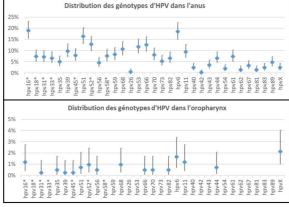


Figure 7 : Distribution des types d'HPV dans la cohorte MémoDépistages en fonction du site anatomiques

La prévalence des HPV ciblés par le vaccin Gardasil9 était de 58% et 5,5% au niveau de l'anus et de l'oropharynx respectivement. Étant donné la proportion d'hommes infectés par au moins un des génotypes du vaccin nonavalent, la vaccination des HSH par le Gardasil9 constitue une protection utile contre les lésions HPV-induites. Ces données confortent la vaccination universelle contre les HPV (Prétet *et al.* en préparation).

Étude PAPILLOR : Étude de la concordance du génotype des papillomavirus humains au niveau génital et oral dans une population de femmes infectées au niveau génital

Nous participons à cette étude prospective multicentrique pilotée par le Dr Julie Guillet (MCU-PH en Chirurgie Orale) du CHU de Nancy et de l'Institut de cancérologie de Lorraine. Cette étude a été proposée aux femmes présentant une néoplasie intra-épithéliale de haut grade, un carcinome *in situ* (CIS), un carcinome invasif du col de l'utérus ou un frottis HPV positif, chez lesquelles un frottis oral a été réalisé. Lors d'une visite de suivi à 6-18 mois, un second frottis oral a été réalisé. L'objectif principal de PAPILLOR est d'étudier la concordance des génotypes des HPV au niveau génital et oral et les objectifs secondaires sont (i) d'évaluer la concordance complète ou partielle du(des) génotype(s), (ii) d'évaluer la proportion de femmes présentant un HPV / HPV HR au niveau oral dans une population de femmes infectées au niveau génital, (iii) de décrire l'ensemble des types d'HPV sur les deux sites, (iv) de rechercher les facteurs de risque d'une infection orale par HPV dans une population de femmes infectées au niveau génital, (v) d'évaluer la persistance et la clairance de l'infection HPV au niveau oral. Les 165 inclusions prévues ont été réalisées au CHU de Nancy, au CHU de Besançon et à l'hôpital Nord Franche-Comté. Concernant notre site, sur les 74 inclusions réalisées, les visites de suivi ont été effectuées pour 64 sujets. L'ensemble des prélèvements disponibles (frottis du col de l'utérus et frottis oraux) a été génotypé et les résultats communiqués au centre investigateur à Nancy. Les investigations biologiques se poursuivent et les analyses statistiques seront conduites par les investigateurs nancéens.

Étude BIOVRAIE

L'étude BIOVRAIE est une étude ancillaire de l'étude VRAIE dont l'objectif était d'évaluer, après échec d'un traitement conventionnel (verrues plantaires réfractaires) de nouvelles modalités de traitement (i) par pansement occlusif simple (groupe contrôle), (ii) par kératolytique (traitement conventionnel réitéré), (iii) par cryothérapie (traitement physique), (iv) par 5-fluoro-uracile (traitement chimique) et (v) par Imiquimod® (traitement immunomodulateur). L'étude BIOVRAIE avait pour objectif d'évaluer la prévalence, le génotypage et la persistance des HPV dans les verrues plantaires et de déterminer s'il existait une corrélation entre la guérison clinique de verrues et l'efficacité thérapeutique avec une guérison virologique.

Avant le traitement, de l'ADN d'HPV à tropisme cutané, spécifiques des verrues (HPV HPV1, 2, 3, 4, 10, 27, 57) et/ou HPV bêta (HPV5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 75, 76, 80, 92, 93, 96, 98, 99, 100, 104, 105, 107, 110, 111, 113, 115, 118, 120, 122, 124, 143, 145, 150, 151, 152, 159, 174) a été détecté dans 100 % et 57 % des échantillons respectivement. En moyenne, 3,7 types différents d'HPV était présents. Parmi les types d'HPV « verrue », les HPV27 (90%) et HPV1 (84%) étaient prédominants. La distribution des types d'HPV était similaire au cours du suivi quel que soit le traitement avec une diminution du taux d'HPV1 (56%) et la disparition des types HPV3, HPV4 et HPV10. Ces données confirment la forte prévalence de l'HPV27 et HPV1 dans les verrues plantaires. En outre, la réponse clinique au traitement ne semble pas être corrélée au portage des HPV (Manuscrit en préparation).

Étude EDITH G : Étude de la distribution des HPV dans les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus en Guyane

La Guyane française est la région d'outre-mer dans laquelle le taux d'incidence standardisé monde du cancer du col de l'utérus est le plus élevé (22,5/100 000 vs 6,6/100 000 pour la France métropolitaine). Elle est aussi une des régions retenues pour expérimenter la vaccination anti-HPV en milieu scolaire. Une étude a donc été mise en place pour décrire les types d'HPV dans les lésions de haut grade et les cancers du col de l'utérus avant cette action de santé publique. Ces données pourront servir à terme à évaluer l'impact du programme de la vaccination anti-HPV à l'école. Une requête effectuée auprès du Centre de Ressource Biologique du CH de Cayenne a permis d'identifier 400 lésions de haut grade et 50 cancers pouvant être inclus. Il était prévu de débuter l'étude à l'automne 2020, mais les conditions sanitaires, sur place notamment, nous ont obligé à la reporter en 2021 puis 2022. Ce travail est réalisé en collaboration avec le Dr K Drakal Sibai (anatomopathologiste, CHC de Cayenne), le Dr C Grenier (médecin responsable de la médecine scolaire du Rectorat de Cayenne), le Dr N Thomas (Coordinatrice en gynéco-obstétrique, Centres délocalisés du CH de Cayenne), Mme P Mespoulhé (Centre de Ressources Biologiques, CHC de Cayenne), le Dr P Pradat (épidémiologiste, Centre de Recherche Clinique de l'Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon) et le Dr B Soubeyrand (vaccinologue, Blossom Vaccinology, Lyon) Les échantillons seront transférés au CNR Papillomavirus où le génotypage sera réalisé. Un co-financement de projet par l'ARS de Guyane a été obtenu.

Prévalence de l'infection à papillomavirus humains (HPV) chez les jeunes femmes de 18-24 ans après la mise en place de la vaccination en France : une étude nichée dans la cohorte i-Predict

Cette étude, menée en collaboration avec le CNR des IST bactériennes et le Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (Inserm) a pour objectif d'obtenir des données sur la prévalence des génotypes vaccinaux HPV en fonction du statut vaccinal et une estimation de l'efficacité vaccinale dans une population de jeunes femmes en France non sélectionnées sur leur risque d'exposition. Pour cela, nous avons obtenu un financement de l'ANRS qui nous permettra d'analyser les génotypes d'HPV sur des résidus d'auto-prélèvements vaginaux initialement utilisés pour proposer un dépistage systématique des infections par *Chlamydia trachomatis*.

3.4. Contribution à l'alerte

Les activités de surveillance et d'expertise conduites lors de ce mandant ne nous ont pas amené à déclencher d'alerte auprès des autorités de santé.

4. Liste des publications en rapport avec le thème HPV

Bien qu'ils ne soient pas *stricto sensu* membres du laboratoire, nous avons inclus dans cette liste certaines publications des Pr D Riethmuller puis du Pr R Ramanah qui l'a remplacé après son départ en 2018 et de JJ Baldauf, référent national pour les pathologies du col de l'utérus et la vaccination contre les HPV et certaines publications du Pr Aubin qui faisait aussi partie de l'EA3181, un des référents nationaux pour les pathologies cutanées associées aux HPV. Leur activité au sein de notre réseau est essentielle pour la bonne harmonisation des pratiques cliniques et de laboratoire et pour la reconnaissance de notre activité de recherche.

4.1. Publications nationales

- 1. Baraquin A, Marty-Quinternet S, Selmani Z, Lepiller Q, Prétet JL. Des avancées dans la prévention des papillomavirus humains. Actualités Pharmaceutiques. 2021; supp608 : 13-15
- 2. Puget L, Marty-Quinternet S, Mougin C, Selmani Z, Lepiller Q, Prétet JL. Test HPV en pratique en 2021. Journal de Biologie Médicale. 2021, 10 : 100-104
- 3. Prétet JL, Baraquin A, Pépin-Puget L, Selmani Z, Lepiller Q. Tests HPV: quels outils en pratiques? Gynécologie et obstétrique pratique. 2021 janvier
- 4. Lepiller Q., Puget L., Debernardi A., Prétet JL. Infections à papillomavirus humains et lésions associées. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2021, 34 : 122-129
- 5. Ribassin-Majed L, Pereira M, Magneron C, Levy-Bachelot L, Fagherazzi G, Baldauf JJ, Raude J. [Interest of a geostatistical approach to analyze the geographical disparities in human papillomavirus vaccine coverage in France]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2021, 69: 321-328
- 6. Prétet JL, Selmani Z, Mougin C, Pepin-Puget L, Lepiller Q. [Vaccination against papillomavirus: arguments and evidence of effectiveness]. Rev Prat. 2020, 70 : 99-103
- 7. Mougin C. [Vaccination against papillomaviruses: 10 key messages]. Rev Prat. 2020, 70: 111
- 8. Baldauf JJ, Lecointre L, Akladios CY, Faller É, Boisrame T, Fender M. [Cervical cancer screening must go on!]. Rev Prat. 2020, 70: 109-110.
- 9. Pépin-Puget L, Drobacheff-Thiébaut C, Lepiller Q, Aubin F. Examens virologiques utiles en dermatologie. Encyclopédie médico-chirurgicale, 2020
- 10. Prétet JL, Baraquin A, Pépin-Puget L, Selmani Z, Lepiller Q. Tests HPV : quels outils en pratique ? Gynécologie Obstétrique Pratique. 2020
- 11. Prétet JL, Selmani Z, Mougin C, Pepin-Puget L, Lepiller Q. [Vaccination against papillomavirus: arguments and evidence of effectiveness]. Rev Prat. 2020, 70 : 99-103
- 12. Prétet JL, Selmani Z, Ramanah R, Lepiller Q. Quels tests HPV pour le dépistage du cancer du col de l'utérus ? Genesis. 2020
- 13. Prétet JL, Perrard J, Soret C, Averous G, Vuitton L, Carcopino X, Badoual C, Guenat D, Aubin F, Mougin C, Ramanah R, Riethmuller D. [Infections à papillomavirus et lésions associées] EMC- Maladies infectieuses. 2019. 16: 1-15.
- 14. Goillot V, Paté M, Delaitre A, Akladios C, Baldauf JJ, Lecointre L. [Use of HPV virologic test for atypical glandular cells in Alsace between 2014 and 2016]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2019, 47: 802-807
- 15. Gonthier C, Desportes C, Prétet JL, Azaïs H, Uzan C, Mergui JL, Canlorbe G. [HPV testing in the screening and follow-up of patients with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2019, 47:747-752
- 16. Woronoff AS, Molinié F, Trétarre B. [Implementation of National Cervical Cancer Screening Program in France]; Bull Cancer. 2019, 106: 253-261
- Bretagne CH, Jooste V, Guenat D, Riethmuller D, Bouvier AM, Bedgedjian I, Prétet JL, Valmary-Degano S, Mougin C. Prevalence and distribution of HPV genotypes and cervical-associated lesions in sexually active young French women following HPV vaccine. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2018, S2468-7847: 30114-4
- 18. Guenat D, Riethmuller D, Ramanah R, Morel A, Aubin F, Mougin C, Prétet JL. Diagnostic moléculaire des papillomavirus humains (HPV): quel(s) test(s) en pratique clinique? J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2016, 45: 1009-1019
- 19. Bouvret P, Mougin C, Prétet JL, Meurisse A, Bonnetain F, Fiteni F. [Practices and attitudes regarding HPV vaccination among general practitioners from Besançon]. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2016, 45: 972-978
- 20. Nahet A, Boublenza L, Hassaine H, Masdoua N, Prétet JL, Belglaia E, Mougin C. HPV DNA genotyping: a study of anogenital, head and neck and skin cancers in a population from west Algerian. Bull Cancer. 2016, 103: 455-60

- 21. Lecointre L, Akladios CY, Averous G, Lefebvre F, Baulon E, Thoma V, Fender M, Baldauf JJ. [Reliability of endocervical curettage after conservative treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix.]. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2015, 44: 145-53.
- 22. Baldauf JJ, Baulon E, Thoma V, Akladios CY. [Prevention of obstetrical complications following LEEP, is it possible?]. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2014, 43: 19-25.
- 23. Baldauf JJ, Akladios CY, Fender M. [Vulnerable populations: how shall we improve cervical cancer screening?]. Rev Prat. 2014, 64: 792-793.
- 24. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L. [French network of cancer registries (Francim). Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2014, 62: 95-108.
- 25. Riethmuller D, Ramanah R, Carcopino X, Levêque J. [The follow up of the women vaccinated against HPV.]. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2013, 42 : 525-533.
- 26. Baldauf JJ, Baulon E, Thoma V, Woronoff AS, Akladios CY. [Obstetric outcomes following LOOP-excision]. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2013, 42: 534-540.
- 27. Aubin F. [Vaccination against human papillomavirus]. Ann Dermatol Venereol 2012, 139: 339-343.
- 28. Riethmuller D. [HPV vaccines: the current disorder and the absolute necessity of returning to basics]. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2011, 40: 385-.386.

4.2. Publications internationales

- Prétet JL, Dalstein V, Touzé A, Beby-Defaux A, Soussan P, Jacquin E, Birembaut P, Clavel C, Mougin C, Rousseau A, Lacau Saint-Guily J (for the Papillophar Study group). High levels of HPV16-L1 antibody but not HPV16 DNA load or integration predicts oropharyngeal patient outcome: The Papillophar study. Clin Exp Med. 2022, https://doi.org/10.1007/s10238-022-00796-2
- Compaoré ZC, Monnet E, Gérazime A, Molinié F, Guizard AV, Delafosse P, Dabakuyo-Yonli TS, Coureau G, Hammas K, Plouvier S, Bara S, Défossez G, Lapôtre-Ledoux B, Daubisse-Marliac L, d'Almeida T, Launoy G, Mansi L, Trétarre B, Woronoff AS. To what extent do age, stage and treatment influence survival after invasive cervical cancer: a French population-based study. Cancer Causes Control. 2022, 33:403-415
- 3. Culié D, Rousseau A, Prétet JL, Lacau Saint Guily J. HPV status and therapeutic initial strategy impact on survival and oncologic outcomes: 5-year results from the multicentric prospective cohort of oropharyngeal cancers Papillophar. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021, doi: 10.1007/s00405-021-07117-5
- 4. Dalon F, Majed L, Belhassen M, Jacoud F, Bérard M, Lévy-Bachelot L, de Pouvourville G, Rouzier R, Raude J, Baldauf JJ. Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage rates (VCRs) in France: A French claims data study. Vaccine. 2021, 39:5129-5137
- 5. Debernardi A, Jarassier W, Soret C, Mougin C, Alizon S, Bravo IG, Guenat D, Prétet JL, Lepiller Q. Repurposing the Hybrid Capture 2 (HC2) screening test for HPV whole-genome sequencing. Arch Virol. 2021, 166:3421-3425
- Baumann A, Henriques J, Selmani Z, Meurisse A, Lepiller Q, Vernerey D, Valmary-Degano S, Paget-Bailly S, Riethmuller D, Ramanah R, Mougin C, Prétet JL. HPV16 Load is a potential biomarker to predict risk of highgrade cervical lesions in high-risk HPV-infected women: a large longitudinal French hospital-based cohort study. Cancers. 2021, 13: 4149
- 7. Morgat M, Bouiller K, Vuillemenot JB, Puget L, Marty-Quinternet S, Leblanc T, Jeannot K, Chirouze C, Hustache-Mathieu L, Lepiller Q. Number, type and cost of microbiological tests during HIV Pre-Exposure Prophylaxis: the experience of a French hospital. Infect Dis Now. 2021, 51:357-361
- 8. Lepiller Q, Bouiller K, Slekovec C, Millot D, Mazué N, Pourchet V, Balice R, Garrien-Maire F, Simon E, Wintenberger V, Guillaume A, Monaton MF, Van Eis B, Bertrand X, Bennabi D, Moulin T, Anxionnat R, Nerich V. Perceptions of French healthcare students of vaccines and the impact of conducting an intervention in health promotion. Vaccine. 2020, 38:6794-6799
- 9. Prétet JL, Baraquin A, Soret C, Rousselot J, Averous G, Fender M, Mougin C, Baldauf JJ. Successful retrieval of human papillomavirus DNA after a 4.5-year storage on FTA elute cards. J Virol Meth, 2021, 296: 114218.
- 10. Beziat V,, Prétet JL,, Casanova JL. Inherited CD28 deficiency in otherwise healthy patients with disseminated warts or giant horns. Cell. 2021, 184:1-17
- 11. Molimard C, L'Huillier V, Overs A, Soret C, Algros MP, Mougin C, Guenat D, Mauvais O, Prétet JL. HPV DNA, p16 expression in head and neck squamous cell carcinoma in French young patients. J Int Med Res. 2021, 49: 1-11

- 12. Meznad K, Paget-Bailly P, Jacquin E, Peigney A, Aubin F, Guittaut M, Mougin C, Prétet JL, Baguet A. The exon junction complex core factor eIF4A3 is a key regulator of HPV16 gene expression. Biosci Rep. 2021, 41:BSR20203488
- 13. Bruyere D, Monnien F, Colpart P, Roncarati P, Vuitton L, Hendrick E, Lepinoy A, Luquain A, Pilard C, Lerho T, Molimard C, Maingon P, Arnould L, Bone-Lepinoy MC, Dusserre L, Martin L, Reynders S, Ancion M, Peiffert D, Leroux A, Hubert P, Delhorme JB, Ghnassia JP, Woronoff AS, Delvenne P, Prétet JL, Bosset JF, Peulen O, Mougin C, Valmary-Degano S, Herfs M. Treatment algorithm and prognostic factors for patients with stagel–III carcinoma of the anal canal: a 20-year multicenter study. Mod Pathol. 2020. doi: 10.1038/s41379-020-0637-6
- Perrard J, Morel A, Meznad K, Paget-Bailly P, Dalstein V, Guenat D, Mourareau C, Clavel C, Fauconnet S, Baguet A, Mougin C, Prétet JL. DNA demethylation agent 5azadC downregulates HPV16 E6 expression in cervical cancer cell lines independently of TBX2 expression. Oncol Lett. 2020, 19:1074-1081
- 15. Paget-Bailly P, Meznad K, Bruyère D, Perrard J, Herfs M, Jung AC, Mougin C, Prétet JL, Baguet A. Comparative RNA sequencing reveals that HPV16 E6 abrogates the effect of E6*I on ROS metabolism. Sci Rep. 2019, 9:5938
- Guenat D, Dalstein V, Mauny F, Saunier M, Briolat J, Clavel C, Riethmuller D, Mougin C, Prétet JL. Development and interlaboratory agreement of real-time PCR for HPV16 quantification in liquid-based cervical samples. Papillomavirus Res. 2018 Oct 18. pii: S2405-8521(18)30034-X
- 17. Belglaiaa E, Souho T, Badaoui L, Segondy M, Prétet JL, Guenat D, Mougin C. Awareness of cervical cancer among women attending an HIV treatment centre: a cross-sectional study from Morocco. BMJ Open. 2018.8:e020343
- 18. Herfs M, Roncarati P, Koopmansch B, Peulen O, Bruyere D, Lebeau A, Hendrick E, Hubert P, Poncin A, Penny W, Piazzon N, Monnien F, Guenat D, Mougin C, Prétet JL, Vuitton L, Segers K, Lambert F, Bours V, de Leval L, Valmary-Degano S, Quick CM, Crum CP, Delvenne P. A dualistic model of primary anal canal adenocarcinoma with distinct cellular origins, etiologies, inflammatory microenvironments and mutational signatures: implications for personalised medicine. Br J Cancer. 2018, 118:1302-1312
- 19. Vuitton L, Jacquin E, Parmentier AL, Crochet E, Fein F, Dupont-Gossart AC, Plastaras L, Bretagne CH, Mauny F, Koch S, Prétet JL, Mougin C, Valmary-Degano S. High Prevalence of Anal Canal High-risk Human Papillomavirus Infection in Patients With Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018, 16:1768-1776
- 20. Morel A, Baguet A, Demeret C, Perrard J, Jacquin E, Guenat D, Mougin C, Prétet JL. 5azadC treatment upregulates miR-375 level and represses HPV16 E6 expression. Oncotarget. 2017;8:46163-46176
- 21. Vuitton L, Jaillet C, Jacquin E, Monnien F, Heberle M, Mihaic MI, Lassabe C, Raffoul J, Puyraveau M, Lakkis Z, Lamfichekh N, Picard A, Prétet JL, Mougin C, Valmary-Degano S. Human papillomaviruses in colorectal cancers: a case-control study in western patients. Dig Liver Dis. 2017, 49:446-450
- 22. Lefevre M, Rousseau A, Rayon T, Dalstein V, Clavel C, Beby-Defaux A, Prétet JL, Soussan P, Polette M, Lacau Saint Guily J, Birembaut P; Papillophar Study Group. Epithelial to mesenchymal transition and HPV infection in squamous cell oropharyngeal carcinomas: the papillophar study. Br J Cancer. 2017, 116:362-369
- 23. Lacau St Guily J, Rousseau A, Baujat B, Périé S, Schultz P, Barry B, Dufour X, Malard O, Prétet JL, Clavel C, Birembaut P, Franceschi S; Papillophar Group. Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study. Oral Oncol. 2017, 67:29-36
- 24. Guenat D, Hermetet F, Prétet JL, Mougin C. Exosomes and Other Extracellular Vesicles in HPV Transmission and Carcinogenesis. Viruses. 2017 Aug 7;9(8). pii: E211
- 25. Hermetet F, Jacquin E, Launay S, Gaiffe E, Couturier M, Hirchaud F, Sandoz P, Prétet JL, Mougin C. Efferocytosis of apoptotic hpv-positive cervical cancer cells by human primary fibroblasts. Biol Cell. 2016, 108:189-204
- 26. Neumann F, Jégu J, Mougin C, Prétet JL, Guizard AV, Lapôtre-Ledoux B, Bara S, Bouvier V, Colonna M, Troussard X, Trétarre B, Grosclaude P, Velten M, Woronoff AS. Risk of second primary cancer after a first potentially human papillomavirus-related cancer: A population-based study. Prev Med. 2016, 90:52-58
- 27. Guenat D, Launay S, Riethmuller D, Mougin C, Prétet JL. Validation of Novaprep® HQ+ liquid-based cytology medium for high-risk human papillomavirus detection by hc2. Infect Agent Cancer. 2016. 11:41
- 28. Fouéré S, Biver-Dalle C, Prétet JL, Mougin C, Aubin F. Lesiones cutáneas y mucosas asociadas al virus del papiloma humano. EMC Dermatología. 2016, 50 : 1-12
- 29. Barth H, Morel A, Mougin C, Averous G, Legrain M, Fender M, Risch S, Fafi-Kremer S, Velten M, Oudet P, Baldauf JJ, Stoll-Keller F. Long-term storage and safe retrieval of human papillomavirus DNA using FTA elute cards. J Virol Methods. 2016, 229:60-5

- 30. Bellaud G, Gheit T, Pugin A, Prétet JL, Tommasino M, Mougin C, Aubin F. Prevalence of human polyomavirus DNA in eyebrow hairs plucked from patients with psoriasis treated with TNF inhibitors. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015, 29: 1019-1021
- 31. Riethmuller D, Jacquard AC, Lacau St Guily J, Aubin F, Carcopino X, Pradat P, Dahlab A, Prétet JL. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. BMC Public Health. 2015; 15: 453
- 32. Jégu J, Belot A, Borel C, Daubisse-Marliac L, Trétarre B, Ganry O, Guizard AV, Bara S, Troussard X, Bouvier V, Woronoff AS, Colonna M, Velten M. Effect of previous history of cancer on survival of patients with a second cancer of the head and neck. Oral Oncol. 2015, 51: 457-463
- 33. Viguier M, Bachelez H, Poirier B, Kagan J, Battistella M, Aubin F, Touzé A, Carmagnat M, Francès C, Gougeon ML, Fazilleau N. Peripheral and local human papillomavirus 16-specific CD8+ T-cell expansions characterize erosive oral lichen planus. J Invest Dermatol. 2015, 135: 418-424
- 34. Luquain A, Belglaiaa E, Guenat D, Vrecko S, Riethmuller D, Valmary-Degano S, Bedgedjian I, Chouham S, Prétet JL, Mougin C. High prevalence of abnormal cervical smears in underscreened French women beyond the upper age limit screening program. Prev Med. 2015, 5:157-162
- 35. Belglaiaa E, El annaz H, Mouaouya B, Aksim M, Mercier M, Prétet JL, Chouham S, Mougin C. Human papillomavirus genotypes among women with or without HIV infection: An epidemiological study of Moroccan women from the Souss area. Infect Agents Cancer. 2015, 10:44
- 36. Martin M, Mougin C, Prétet JL, Gil H, Meaux-Ruault N, Puzenat E, Ramanah R, Aubin F, Touzé A, Coursaget P, Jacquin E, Magy-Bertrand N. Screening of human papillomavirus infection in women with systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2014; 32(6 Suppl 86): S-145-148
- 37. Roche E, Lascombe I, Bittard H, Mougin C, Fauconnet S. The PPARβ agonist L-165041 promotes VEGF mRNA stabilization in HPV18-harboring HeLa cells through a receptor-independent mechanism. Cell Signal. 2014. 26:433-443
- 38. Akladios C, Ronzino V, Schrot-Sanyan S, Afors K, Fernandes R, Baldauf JJ, Wattiez A. Comparison between trans-peritoneal and extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. J Minim Invasive Gynecol. 2014, S1553-4650(14)01474-5
- 39. Prétet JL, Guenat D, Riethmuller D, Mougin C. New HPV16 viral biomarkers to understand the progression of cervical lesions towards cancer. Indian J Med Res. 2014; 139: 487-489
- 40. Baudu A, Prétet JL, Riethmuller D, Chotard M, Mougin C, Mercier M. Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection types 16/18/45 in a cohort of French females aged 15-23 years. J Epidemiol Glob Health. 2014: 4: 35-43
- 41. Jégu J, Colonna M, Daubisse-Marliac L, Trétarre B, Ganry O, Guizard AV, Bara S, Troussard X, Bouvier V, Woronoff AS, Velten M. The effect of patient characteristics on second primary cancer risk in France. BMC Cancer. 2014, 14: 94
- 42. Hirchaud F, Hermetet F, Ablise M, Fauconnet S, Vuitton DA, Prétet JL, Mougin C. Isoliquiritigenin induces caspase-dependent apoptosis via downregulation of HPV16 E6 expression in cervical cancer Ca Ski cells. Planta Med. 2013; 79: 1628-1635
- 43. Le Borgne G, Mercier M, Woronoff AS, Guizard AV, Abeilard E, Caravati-Jouvenceaux A, Klein D, Velten M, Joly F. Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study. Gynecol Oncol. 2013, 129:222-228
- 44. Valmary-Degano S, Jacquin E, Prétet JL, Monnien F, Girardo B, Arbez-Gindre F, Joly M, Bosset JF, Kantelip B, Mougin C. Signature patterns of human papillomavirus type 16 in invasive anal carcinoma. Hum Pathol 2013; 44:992-1002
- 45. Li J, Bonifati S, Hristov G, Marttila T, Valmary-Degano S, Stanzel S, Schnölzer M, Mougin C, Aprahamian M, Grekova SP, Raykov Z, Rommelaere J, Marchini A. Synergistic combination of valproic acid and oncolytic parvovirus H-1PV as a potential therapy against cervical and pancreatic carcinomas. EMBO Mol Med. 2013, 5:1537-1555
- 46. Jacquin E, Saunier M, Mauny F, Schwarz E, Mougin C, Prétet JL. Real-time duplex PCR for simultaneous HPV 16 and HPV 18 DNA quantitation. J Virol Methods. 2013. 193:498-502
- 47. Jacquin E, Baraquin A, Ramanah R, Carcopino X, Morel A, Valmary-Degano S, Bravo IG, de Sanjosé S, Riethmuller D, Mougin C, Prétet JL. Type 16 CpG sites at E2-binding site 1 (E2BS1), E2BS2, and the Sp1-binding site in cervical cancer samples as determined by high-resolution melting analysis-PCR. J Clin Microbiol. 2013, 51:3207-3215

- 48. Kim S, Jary M, Mansi L, Benzidane B, Cazorla A, Demarchi M, Nguyen T, Kaliski A, Delabrousse E, Bonnetain F, Letondal P, Bosset JF, Valmary-Degano S, Borg C. DCF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) chemotherapy is a promising treatment for recurrent advanced squamous cell anal carcinoma. Ann Oncol. 2013, 24: 3045-3050
- 49. Viennet C, Gheit T, Muret P, Aubin F, Cabou J, Marchal A, Tommasino M, Humbert P. Assessment of the efficacy of a new formulation for plantar wart mummification: new experimental design and human papillomavirus identification. Clin Exp Dermatol 2013; 38: 85-88
- 50. Gaiffe E, Prétet JL, Launay S, Jacquin E, Saunier M, Hetzel G, Oudet P, Mougin C. Apoptotic HPV positive cancer cells exhibit transforming properties. PLoS One. 2012, 7(5):e36766
- 51. Prétet JL, Mercier M, Riethmuller D, Aubin F, Vuitton D, Mougin C. Human papillomavirus and cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2012, 60: 81-82
- 52. Penso-Assathiany D, Gheit T, Prétet JL, Aubin A, Tommasino M, Mougin C, Braun R, Chosidow O, Aubin F. Presence and persistence of human papillomavirus types 1, 2, 3, 4, 27, and 57 on dermoscope before and after examination of plantar warts and after cleaning. J Am Acad Dermatol. 2013, 68: 185-186.
- 53. Aubin F, Gheit T, Prétet JL, Tommasino M, Mougin C. Effect of Infliximab on the UVB-Induced Apoptosis of Keratinocytes Infected by HPV38 E6/E7. ISRN Dermatol. 2013, 2013: 907189
- 54. Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F, Haesebaert J, Siproudhis L, Pradat P, Aynaud O, Leocmach Y, Soubeyrand B, Dachez R, Riethmuller D, Mougin C, Prétet JL, Denis F. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: The EDiTH V study. Int J Cancer. 2011, 129:433-9
- 55. Lacau St Guily J, Clavel C, Okais C, Pretet JL, Beby-Defaux A, Agius G, Birembaut P, Jacquard AC, Leocmach Y, Soubeyrand B, Riethmuller D, Denis F, Mougin C. Human papillomavirus genotype distribution in tonsil cancers. Head Neck Oncol. 2011, 07:1-6
- 56. Aubin F, Martin M, Puzenat E, Magy-Bertrand N, Segondy M, Riethmuller D, Wendling D. Genital human Papillomavirus infection in patients with autoimmune inflammatory diseases. Joint Bone Spine. 2011, 78: 460-465
- 57. Guerrini JS, Bouvard V, Oswald E, Alonso A, Prétet JL, Tommasino M, Mougin C, Aubin F. E6 and E7 proteins from different beta-papillomaviruses types do not interfere in UVB-induced apoptosis of HaCaT keratinocytes. Exp Dermatol. 2011, 20: 71-73
- 58. St Guily JL, Jacquard AC, Prétet JL, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C, Agius G, Birembaut P, Okaïs C, Léocmach Y, Soubeyrand B, Pradat P, Riethmuller D, Mougin C, Denis F. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France-The EDiTH VI study. J Clin Virol. 2011, 51: 100-104
- 59. St Guily JL, Clavel C, Okaïs C, Prétet JL, Beby-Defaux A, Agius G, Birembaut P, Jacquard AC, Léocmach Y, Soubeyrand B, Riethmuller D, Denis F, Mougin C. Human papillomavirus genotype distribution in tonsil cancers. Head Neck Oncol. 2011, 3: 6
- 60. Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F, Haesebaert J, Siproudhis L, Pradat P, Aynaud O, Leocmach Y, Soubeyrand B, Dachez R, Riethmuller D, Mougin C, Pretet JL, Denis F. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study. Int J Cancer. 2011, 129: 433-439
- 61. Brun JL, Dalstein V, Leveque J, Mathevet P, Raulic P, Baldauf JJ, Scholl S, Huynh B, Douvier S, Riethmuller D, Clavel C, Birembaut P, Calenda V, Baudin M, Bory JP. Regression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia with TG4001 targeted immunotherapy. Am J Obstet Gynecol. 2011, 204: 169

4.3. Communications nationales

4.3.1. Communications orales

- 1. Debernardi A. Séquençage NGS d'HPV16 par amplicon", 12e Journées de l'Association Francophone pour l'étude des Infections à Papillomavirus et Polyomavirus (AFIPP), 2019, Malbuisson, France
- 2. Debernardi A. Biomarqueurs moléculaires dans les cancers associés à HPV. Forum des Jeunes Chercheur.es (FJC), 2019, Dijon, France
- 3. Paget-Bailly P, Meznad K, Perrard J, Bruyère D, Herfs M, Jung A, Mougin C, Prétet JL, Baguet A. Comparative RNA-sequencing reveals that HPV16 E6*I modulates whole gene expression independently of E6. Forum des Jeunes Chercheurs (Besançon, France), juin 2018
- 4. Paget-Bailly P, Meznad K, Perrard J, Bruyère D, Herfs M, Jung A, Mougin C, Prétet JL, Baguet A. Comparative RNA sequencing reveals that HPV16 E6 abrogates the effect of E6*I on ROS metabolism. 11e forum du Cancéropôle Est (Reims, France), Novembre 2018

- 5. Paget-Bailly P, Meznad K, Perrard J, Bruyère D, Herfs M, Jung A, Mougin C, Prétet JL, Baguet A. Comparative RNA sequencing reveals that HPV16 E6 abrogates the effect of E6*I on ROS metabolism. 11e journées de l'AFIPP (Obernai, France), septembre 2018
- 6. Vuitton L, Crochet E, Parmentier AL, Fein F, Dupont-Gossard AC, Plastaras L, Koch S, Prétet JL, Mougin C, Valmary-Degano S. Prévalence élevée de l'infection à Papillomavirus haut risque dans le canal anal de patients atteints de maladie de Crohn. Journées Francophones d'Hépato-gastroentérologie & d'Oncologie Digestive. 23-26 mars 2017, Paris, France
- Meznad K. Implication du complexe de jonction des exons dans la régulation d'expression des gènes d'HPV 16. 9e Journées Scientifiques de l'Association Francophone pour l'étude des Infections par les Papillomavirus et les Polyomavirus, Loches, 28-30 sept 2016.
- 8. Perrard J. T-Box : Régulation épigénétique des oncogènes viraux d'HPV. 9e Journées Scientifiques de l'Association Francophone pour l'étude des Infections par les Papillomavirus et les Polyomavirus, Loches, 28-30 sept 2016.
- Luquain A, Belglaiaa E, Guenat D, Vrecko S, Riethmuller D, Valmary-Degano S, Bedgedjian I, Chouham S, Prétet JL, Mougin C. Prévalences élevées d'HPV et d'anomalies cytologiques chez des femmes de plus de 65 ans n'ayant pas adhéré au dépistage du cancer du col de l'utérus. Carrefour Pathologie 2016, Paris, 07-10 novembre 2016.
- 10. Morel A., Baguet A., Demeret C., Mougin C., Prétet JL. Mécanismes épigénétiques dans la régulation de l'expression de E6 d'HPV16. 8e Journées Scientifiques de l'Association Francophone pour l'étude des Infections par les Papillomavirus et les Polyomavirus, Rouilly-Sacey, 30 sept 02 oct 2015.
- 11. Prétet JL, Vuitton L, Xia Y, Lu XM, Liu T, Ma YQ, Valmary-Degano S, Vuitton DA, Koch S, Zhang Z, Mougin C. Prévalence et distribution des génotypes d'HPV au niveau anal : une comparaison Franche-Comté (France) / Xinjiang (Chine). 8e Journées Scientifiques de l'Association Francophone pour l'étude des Infections par les Papillomavirus et les Polyomavirus, Rouilly-Sacey, 30 sept 02 oct 2015.
- 12. Hermetet F, Launay S, Jacquin E, Gaiffe E, Oudet P, Prétet JL, Mougin C. Brain angiogenesis inhibitor 1 (BAI1) is a pattern recognition receptor that may mediate human primary fibroblast binding and engulfment of apoptotic HPV positive cervical cancer cells: implication in horizontal transfer of viral oncogenes. 8e Forum du Cancéropôle du Grand-Est, Strasbourg, 20-21 novembre 2014.
- 13. Vuitton L, Jacquin E, Mauny F, Koch S, Plastaras L, Fein F, Dupont-Gossard AC, Soussan P, Prétet JL, Mougin C, Valmary-Degano S. Prévalence élevée de l'infection à papillomavirus humain dans le canal anal chez des hommes et des femmes sans facteur de risque en France. JFHOD, Paris, 21-24 mars 2013.
- 14. Bellaud G, Gheit T, Pugin A, Prétet JL, Tommasino M, Mougin C, Aubin F. Prévalence de l'ADN des HPV dans les sourcils de patients psoriasiques traités par anti-TNF. 6e Journées Scientifiques de l'Association Francophone pour l'étude des Infections par les Papillomavirus et les Polyomavirus, Luxeuil les Bains, 25-27 septembre 2013.
- 15. Prétet JL, Jacquin E, Morel A, Riethmuller D, Mougin C. Méthylation des E2BS1 et 2 d'HPV16 dans la carcinogenèse du col de l'utérus. 6e Journées Scientifiques de l'Association Francophone pour l'étude des Infections par les Papillomavirus et les Polyomavirus, Luxeuil les Bains, 25-27 septembre 2013.
- 16. Morel A, Jacquin E, Demeret C, Mougin C, Prétet JL. Régulation épigénétique des gènes précoces d'HPV16. 7ème Forum du Cancéropôle du Grand-Est, Strasbourg, France, 2013
- 17. Jaillet C, Jacquin E, Héberlé M, Lassabe C, Monnien F, Heyd B, Lamfichek N, Monnin-Devalland C, Picard A, Raffoul J, Sun SR, Tissot L, Viennet G, Mougin C, Prétet JL, Valmary-Degano S. Prévalence de l'infection à HPV dans les cancers colorectaux en France. Carrefour Pathologie 2013, Paris la Défense, 18-22 novembre 2013
- 18. Jacquin E, Prétet JL. Expression de transcrits précoces d'HPV 16 : rôle de la méthylation. 4e Journées Scientifiques de l'Association Francophone pour l'étude des Infections par les Papillomavirus et les Polyomavirus, Amboise, 17-19 octobre 2011.
- 19. Hirchaud F, Gaiffe E, Launay S, Prétet JL, Mougin C. Transformation de fibroblastes après transfert horizontal d'oncogènes de papillomavirus humains. 4º Journées Scientifiques de l'Association Francophone pour l'étude des Infections par les Papillomavirus et les Polyomavirus, Amboise, 17-19 octobre 2011.
- 20. Valmary-Degano S, Jacquin E, Prétet JL, Mougin C. Rôle des HPV dans le cancer du canal anal. 4e Journées Scientifiques de l'Association Francophone pour l'étude des Infections par les Papillomavirus et les Polyomavirus. Amboise, 17-19 octobre 2011.

- 21. Valmary-Degano S, Jacquin E, Kantelip B, Prétet JL, Mougin C. Les papillomavirus Humains (HPV) dans la cancérogenèse du cancer du canal anal. 5e Forum du Cancéropôle Grand-est, 2-3 novembre 2011, Strasbourg, France
- 22. Valmary-Degano S, Girardo B, Monnien F, Depret O, Khamlu A, Jacquin E, Prétet JL, Mougin C, Kantelip B. Papillomavirus humains (HPV) et cancer invasif du canal anal : une étude de génotypage HPV, charge virale et intégration d'HPV16, expression de p16, p53, p21 et Ki67. Carrefour Pathologie 2011, Paris, 21-25 novembre 2011.

4.3.2. Communications affichées

- 1. Morel A, Jacquin E, Baguet A, Demeret C, Hervouet E, Mougin C, Prétet JL. Epigenetic regulation of HPV16 E6. OncoTrans 2015, Dijon, 25 juin 2015.
- 2. Valmary-Degano S, Vuitton L, Jaillet C, Jacquin E, Lassabe C, Monnien F, Heyd B, Lamfichek N, Picard A, Raffoul J, Mougin C, Prétet JL. Les papillomavirus humains (HPV) ne sont pas impliqués dans la carcinogenèse colorectale : étude de 250 cas. JFHOD 2014, Paris, 20-23 mars 2014.
- 3. Valmary-Degano S, Monnien F, Woronoff AS, Hamlaoui R, Jacquin E, Chargeboeuf M, Dusserre L, Jeffredo Y, Lassabe C, Petitjean A, Ringenbach F, Bosset JF, Prétet JL, Mougin C, Mercier M, Kantelip B. Valeur pronostique de l'expression de p16 dans les cancers invasifs du canal anal. Carrefour Pathologie 2012. Paris, 19-23 novembre 2012.
- 4. Jacquin E, Monnien F, Saunier M, Ramanah R, Mougin C, Prétet JL. Régulation de l'expression des transcrits précoces d'HPV16 dans des frottis cervico-utérins. 6º Forum du Cancéropôle du Grand-Est. 13-14 novembre 2012, Strasbourg, France.
- 5. Prétet JL, Saunier M, Mauny F, Schwarz E, Mougin C. Validation of Duplex Real-Time PCR for the simultaneous detection and quantification of HPV16 and HPV18 genomes. 5° Forum du CGE, Strasbourg, 2-3 novembre 2011.

4.4. Communications internationales

4.4.1. Communications orales

- 1. Paget-Bailly P, Meznad K, Perrard J, Bruyère D, Herfs M, Jung A, Mougin C, Prétet JL, Baguet A. Comparative RNA sequencing reveals that HPV16 E6 abrogates the effect of E6*I on ROS metabolism. PVC International Papillomavirus Conference (Barcelone, Espagne), Juillet 2020
- 2. Morgat M, Bouiller K, Vuillemenot JB., Puget L, Marty-Quinternet S, Leblanc T, Jeannot K, Chirouze C, Hustache-Mathieu L, Lepiller Q. Number, type and cost of microbiological tests during HIV Pre-Exposure Prophylaxis: the experience of a French hospital. European Society for Clinical Virology, septembre 2021
- 3. Paget-Bailly P, Meznad K, Perrard J, Bruyère D, Herfs M, Jung A, Mougin C, Prétet JL, Baguet A. Comparative RNA-sequencing reveals that HPV16 E6*I modulates whole gene expression independently of E6. 5th workshop on emerging issues in oncogenic virus research (Manduria, Italie), mai 2018
- Perrard J, Morel A, Gassmann F, Meznad K, Baguet A, Guenat D, Mougin C, Prétet JL. HPV16 E6 expression is regulated through miR-375 after DNA demethylating agent treatment. DNA Tumour Virus, Birmingham, UK, 17-22 july, 2017
- 5. Prétet JL, Launay S, Guenat D, Riethmuller D, Mougin C. Validation of Novaprep HQ+ liquid-based cytology media for HR HPV detection by Hybrid Capture 2 (HC2). EUROGIN. Séville (Espagne), 4-7 février 2015.
- 6. Dalstein V, Prétet JL, Beby-Defaux A, Soussan P, Rousseau A, Touzé A, Lefèvre M, Birembaut P, Lacave R, Agius G, Mougin C, Clavel C, Lacau St Guily J, on behalf of the Papillophar group. The PAPILLOPHAR Study: HPV characteristics in a prospective series of 354 oropharyngeal carcinomas (OPC). 30th International Papillomavirus Conference, Lisbone (Portugal), 17-21, Septembre 2015.
- 7. Hermetet F, Launay S, Gaiffe E, Oudet P, Prétet JL, Mougin C. Clearance of apoptotic cervical cancer cells by human primary fibroblasts: implication in horizontal transfer of viral oncogenes. 29th International Papillomavirus Conference, Seattle (Washington, USA), 21-25 aout 2014.
- 8. Hermetet F, Launay S, Gaiffe E, Prétet JL, Hirchaud F, Mougin C. Human primary fibroblasts recognize and process apoptotic cervical cancer cells at various stages of cell death. 21st ECDO Euroconference on Apoptosis. Paris, 25-28 Septembre 2013.
- 9. Jacquin E, Morel A, Monnien F, Saunier M, Ramanah R, Riethmuller D, Mougin C, Prétet JL. HPV16 early transcript expression is not necessarily regulated by integration in cervical smears: the role of DNA methylation? EUROGIN, Prague (République Tchèque), 8-11 Juillet 2012.

- 10. Valmary-Degano S, Jacquin E, Monnien F, Bosset JF, Mercier M, Prétet JL, Mougin C. Joint biomarkers in HPV16 invasive anal carcinoma. EUROGIN, Prague (République Tchèque), 8-11 Juillet 2012.
- 11. Baudu A, Prétet JL, Carel D, Poinsot S, Goguey M, Mougin C, Mercier M. Coverage and compliance of human papillomavirus vaccines in Franche-Comté. EUROGIN, Prague (République Tchèque), 8-11 Juillet 2012.
- 12. Prétet JL, Jacquin E, Chalumeau A, Chézy E, Riethmuller D, Mougin C. The Cobas 4800 HPV test for highrisk HPV DNA detection. EUROGIN, Lisbonne (Portugal), 8-11 mai 2011.
- 13. Baudu A, Prétet JL, Riethmuller D, Kantelip B, Chotard M, Mougin C, Mercier M. Prevalence and risk factors for HPV infection types 16/18/45 in a French cohort of 2166 women aged 14-23. EUROGIN, Lisbonne (Portugal), 8-11 mai 2011.

4.4.2. Communications affichées

- 1. Debernardi A, Jarassier W, Soret C, Dirand Z, Mougin C, Alizon S, Bravo I, Lepiller Q, Prétet J-L, "Development of 2 NGS methods for HPV16 and 12 other HR-HPV", International PapillomaVirus Congress (IPVC), 2020, Barcelone, Espagne (Virtual Congress)
- 2. Belglaiaa E, Mouaouya B, El Annaz H, Mercier M, Prétet JL, Mougin C, Chouham S. Epidemiology and genotype distribution of Human Papillomavirus (HPV) among Moroccan women in the Souss area. AORTIC 2015, 10th International Conference on Cancer in Africa Marrakech, Morocco 18 22 November 2015
- Vuitton L, Jacquin E, Parmentier AL, Fein F, Dupont-Gossart C, Plastaras L, Koch S, Prétet JL, Mougin C, Valmary-Degano S. Anal canal Human papillomavirus (HPV) infection in men and women undergoing colonoscopy: prevalence and risk factors; high burden in Crohn's disease patients. 25th UEG Week, October 28 - November 1, 2017, Barcelona Spain (Poster of Excellence selected for 'Posters in the Spotlight' session)
- 4. Morel A, Baguet A, Demeret C, Hervouet E, Mougin C, Prétet JL. Epigenetic regulation of HPV16 early genes in a model of cervical cancer. American Association for Cancer Research Annual meeting, Philadephia (PA, USA), April 18-22, 2015.
- 5. Belgiaiaa E, Luquain A, Guenat D, Riethmuller D, Valmary-Degano S, Bedgedjian I, Chouham S, Prétet JL, Mougin C. High prevalence of abnormal smears in underscreened French women beyond the upper age limit screening program. 30th International Papillomavirus Conference, Lisbon (Portugal), Sept 17 21, 2015
- 6. Belglaiaa E, Mouaouya B, El Annaz H, Mercier M, Prétet JL, Mougin C, Chouham S. Risk factors, HIV status and oncogenic HPV in cervical smears: a study of Moroccan women from the Souss Area. 30th International Papillomavirus Conference, Lisbon (Portugal), Sept 17 21, 2015.
- 7. Belglaiaa E, Mouaouya B, El Annaz H, Mercier M, Prétet JL, Mougin C, Chouham S. Epidemiology and genotype distribution of Human Papillomavirus (HPV) among Moroccan women in the Souss area. AORTIC 2015, 10th International Conference on Cancer in Africa Marrakech (Morocco), 18 22 November 2015
- 8. Vuitton L, Jacquin E, Mauny F, Koch S, Plastaras L, Fein F, Dupont-Gossart A-C, Soussan P, Prétet JL, Mougin C, Valmary-Degano S. High prevalence of anal canal infection with human papillomavirus in french men and women without risk factors. 21st United European Gastroenterology Week, Berlin (Allemagne), 12-16 October 2013.
- 9. Valmary-Degano S, Prétet JL, Monnien F, Hamlaoui R, Jacquin E, Bosset JF, Mougin C, Kantelip B. Molecular characteristics of HPV positive anal carcinoma. United States & Canadian Academy of Pathology (USCAP).101 St Annual Meeting.Vancouver (Canada), 17-23 March 2012.
- 10. Hirchaud F, Hermetet F, Fauconnet S, Prétet JL, Ablise M, Vuitton D, Mougin C. Isoliquiritigenin has potent anti-tumor activities in human cervical carcinoma cells lines. ECDO, 20th Euroconference on Apoptosis, Rome (Italy), September 14-17, 2012.
- 11. Lacau St Guily J, Clavel C, Okais C, Pretet JL, Beby-Defaux A, Agius G, Birembaut P, Jacquard AC, Leocmach Y, Soubeyrand B, Riethmuller D, Denis F, Mougin C. Human papillomavirus genotype distribution in tonsil cancers. EUROGIN 2011, Lisbonne (Portugal), May 8-11.
- 12. Lacau Saint Guily J., Prétet JL, Agius G., Rousseau A., Barry B., Dufour X., Perie S., Lefevre M., Birembaut P., Mougin C., Simon T., Clavel C., PAPILLOPHAR Group. PAPILLOPHAR: Impact of the human papillomavirus (HPV) status in the prognosis of oropharynx squamous cell carcinoma (OSCC). ASCO Annual Meeting, Chicago (USA), June 3 7, 2011
- 13. Valmary-Degano S, Jacquin E, Monnien F, Hamlaoui R, Kantelip B, Bosset JF, Prétet JL, Mougin C. Implication of HPV in invasive anal carcinoma. 27th International Papillomavirus Conference. Berlin (Allemagne), 17-22 septembre 2011.
- 14. Jacquin E, Saunier M, Bravo IG, Mougin C, Prétet JL. MS-HRM: a rapid method for HPV16 DNA methylation assessment. 27th International Papillomavirus Conference. Berlin (Allemagne), 17-22 Septembre 2011.

15. Xu B, Chotewutmontri S, Prétet JL, Dalstein V, Dürst M, Schwarz E. Multiplex analysis of HPV16 integration sites using next-generation sequencing. 27th International Papillomavirus Conference. Berlin (Allemagne), 17-22 septembre 2011.

4.5. Conférences sur invitations

- 1. Mougin C. Cancers HPV induits: les choses bougent. Preuves et Pratiques. Besançon,11 juin 2022
- 2. Lepiller Q. Comment limiter les écueils du dépistage ? 31° Salon de Gynécologie Obstétrique Pratique, Paris, 16 mars 2022
- 3. Prétet JL. HPV Prevention and Control Board meeting: Surveillance of HPV in France. Veyrier-du-Lac, Annecy, France. December 2 & 3, 2021.
- 4. Prétet JL, Le diagnostic des infections à papillomavirus. Webinar REMIC SFM. 28/10/2021
- 5. Prétet JL, 13e édition La Médecine de la Femme : Test HPV en pratique en 2021 ? 21-22 octobre 2021, Marseille, France
- 6. Prétet JL, 30^e Salon de Gynécologie Obstétrique Pratique : Test HPV : Quels outils en pratique ? 16-19 juin 2021
- 7. Prétet JL, Réunion de Concertation Pluridisciplinaire autour du Papillomavirus : IHU Méditerranée Infection/APHM : Prise en charge des HPV en 2021 : nouvelles recommandations, 15 juin 2021.
- 8. Prétet JL, Virus et Cancer, 3e édition : Quelle prise en charge des HPV en France en 2021 ? : nouvelles recommandations, Webinaire, 1er avril 2021
- 9. Prétet JL, Collège de Gynécologie Médicale du Sud-Est : Quel test HPV ? Quelle place pour l'autoprélèvement ? Enseignement Post-Universitaire National de Gynécologie, Webinaire, 11 mars 2021
- 10. Prétet JL, Colloque HPV ANRS : Épidémiologie de l'infection HPV : transmission et risque de cancer, 21-22 janvier 2021
- 11. Prétet JL, commission HPV du CNGOF: Les tests HPV, évaluations françaises, Visioconférence, 18 décembre 2020.
- 12. Prétet JL, Journée d'enseignement en gynécologie obstétrique : « Épidémiologie et infection HPV », Besançon, 28 novembre 2020
- 13. Debernardi A, International Federation of Medical Students' Associations Congress: Basic knowledge on: Human Papillomavirus (HPV) and HPV-associated cancers. Besançon, 18 janvier 2020
- 14. Prétet JL, International Federation of Medical Students' Associations Congress: HIV infection as a risk-factor for Human Papillomavirus (HPV)-associated cancers. Besançon, 18 janvier 2020
- 15. Prétet JL, 43e Congrès National de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale : Échec de la vaccination anti-HPV : l'exemple de la France. Paris 10-11 janvier 2020
- 16. Mougin C, 20e congrès du Collège des Gynécologues et Obstétriciens d'Alsace. Les RDV de l'histoire des HPV. Développement et recommandations des vaccins anti-HPV. Strasbourg, 12- 13 juin 2019
- 17. Prétet JL, Congrès HPV infection & genital microbiota dynamics. HPV genotype, viral load and physical state in the natural history of cervical lesions. Montpellier, 17-18 mars 2019
- 18. Prétet JL, Séance thématique de l'Académie Nationale de Pharmacie : Papillomavirus : vers de nouvelles stratégies pour le dépistage et la prévention vaccinale : Dépistages virologique, cytologique : méthodes. Paris, 23 janvier 2019
- 19. Prétet JL, 19e Journées Nationales d'Infectiologie, Nantes. Vaccination : actualités et perspectives : Vaccination Papillomavirus. 13-15 juin 2018
- Prétet JL, Forum Microbiologie : Actualités sur les papillomavirus, le point de vue du biologiste. Besançon, 17 mai 2018
- 21. Prétet JL, 12e Congrès Médecine Générale France, Paris. Les enjeux d'efficacité du vaccin anti-HPV. 05-07 avril 2018
- 22. Prétet JL, Journée de Printemps du Groupement Romand de la Société Suisse de Gynécologie et Obstétrique, Lausanne. Histoire naturelle des infections à HPV (col utérin et anus). 17 mars 2018
- 23. Prétet JL, 37^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI), Paris. Infections à HPV : où en sommes-nous? Physiopathologie. 18 décembre 2017
- 24. Mougin C. Cancer du col de l'utérus et test HPV en pratique clinique. Réunion des biologistes du laboratoire NOVABIO. Périgueux, 10 mars 2016
- 25. Prétet JL, Guenat D, Riethmuller D, Mougin C. Adénocarcinome du col de l'utérus : Prévention, impact attendu de la vaccination. 26e Salon Gynécologie Obstétrique Pratique. Paris, 16 mars 2016

- 26. Prétet JL, Guenat D, Riethmuller D, Mougin C. Histoire naturelle : chaque infection à HPV est différente. 26° Salon Gynécologie Obstétrique Pratique. Paris, 17 mars 2016
- 27. Prétet JL. Les différents tests HPV. 37e Congrès National de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale. Paris, 18 janvier 2014
- 28. Prétet JL. Immunité et infections à papillomavirus humains. Immunity Workshop, Ecole Doctorale Environnement Santé. Dijon, 29 octobre 2014
- 29. Prétet JL. Critères de qualité d'un « bon » test HPV? 38e Journées Nationales du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Paris La Défense, 5 décembre 2014
- 30. Prétet JL. Epidémiologie mondiale de l'infection HPV et du cancer du col de l'utérus ; Biologie des HPV. Association Scientifique de Cancérologie du Sud. Agadir (Maroc), 27 février 2013
- 31. Prétet JL. Quel test HPV pour quelle utilisation ? Association eve. Séminaire commun Anatomo-cyto-pathologistes, & Gynécologues. Strasbourg, 09 mars 2013
- 32. Prétet JL. Apprécier le risque de CIN3/cancer du col de l'utérus 23^e Salon Gynécologie Obstétrique Pratique. Paris. 21 mars 2013
- 33. Riethmuller D. Test HPV et marqueurs de risque : comment s'y retrouver ? 23° Salon de Gynécologie Obstétrique Pratique. Paris, 20-22 Mars 2013
- 34. Riethmuller D. Vaccination HPV: nouveaux enjeux nouveaux acteurs. Etat des lieux. 2º Journées Infogyn, Tarbes. 3-5 Octobre 2013
- 35. Riethmuller D. Comment surveiller un test hr-HPV positif ? Comment utiliser le génotypage en pratique ? Journées Nationales du CNGOF, Paris, 13 Décembre 2013
- 36. Prétet JL. Les différents tests HPV : Comment s'y retrouver ? 21e Congrès Salon de Gynécologie Obstétrique Pratique, Paris, 23-25 mars 2011.
- 37. Prétet JL. Intérêt clinique du test HPV et du génotypage HPV en pratique. Réunion de l'amicale médicochirurgicale des gynécologues et obstétriciens de Paris et sa région (AMGOP). Paris, 29 juin 2011

4.6. Contribution à des partenariats ou collaborations avec des structures ou des instances nationales ou internationales

4.6.1. Modération de session à des colloques nationaux et internationaux

Prétet JL. Session Papillomavirus HPV. 11e Conférence internationale Francophone AFRAVIH 2022, Marseille, 6-9 avril 2022

Prétet JL. Session Infections virales et Cancer. 11e Forum du CGE, Reims, 15-16 novembre 2018.

Prétet JL. Epidemiology 1 Free communications session. EUROGIN 2017. Amsterdam – The Netherland October 8-11, 2017

Prétet JL. Infection à HPV, état des connaissances actuelles : Histoire naturelle et épidémiologie. 26° Salon de Gynécologie Obstétrique Pratique, Paris, 16-18 mars 2016.

Prétet JL. HPV testing "Oral Communications". EUROGIN 2014, HPV infection and Related Cancer, Translating research innovations into improved practice. Sevilla – Spain February 4-7, 2014

Prétet JL. Session HPV Testing Methods (FC5). EUROGIN 2011, Lisbonne, Portugal, 8-11 mai 2011.

Mougin C. Session HPV Testing (FC4). EUROGIN 2011, Lisbonne, Portugal, 8-11 mai 2011.

4.6.2. Principales collaborations nationales et internationales

- Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), College de France, CNRS, INSERM, Université PSL, Paris, France, S Alizon
- CNR des IST Bactériennes, Bordeaux, France, C Bébéar
- Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP), Villejuif, France, Elisabeth Delarocque-Astagneau
- MIVEGEC, Univ. Montpellier, CNRS, IRD, Montpellier, France, I Bravo
- University of Paris, Imagine Institute, Paris, EU, France, V Beziat
- INSERM, UMR1098, UBFC, Besançon, C Borg
- Université de Liège, Belgique, M Herfs
- Center for Cervical Cancer Prevention, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden: J Dillner

- Unit of Cancer Epidemiology, Belgian Cancer Centre, Sciensano, Brussels, Belgium: M Arbyn
- International Agency on Cancer Research (IARC), Lyon : M Tommasino, T Gheit
- Université Ibn Zohr, Agadir, Maroc : S Chouham
- Institut Supérieur des Professions Infirmières et Techniques de Santé Laâyoune, Maroc, E Belglaia
- Université médicale du Xinjiang, Urumqi, Chine : XM Lu

4.6.3. Contributions/collaborations avec instances nationales/internationales

- Participation au groupe prévention de la Ligue Nationale contre le Cancer (C Mougin)
- Création et responsabilité du nouvel axe HPV au sein du CIC-BT (CHU Besançon). (JL Prétet, C Mougin)
- Organisation de la 6º (2013) et 12e (2019) réunion scientifique de l' «Association Francophone pour l'étude des Infections par les Papillomavirus et Polyomavirus ». (C Mougin, JL Prétet)
- Organisation des 22º journées pédagogiques de l'ANEBC : conférence inaugurale par le Pr Harald zur Hausen, prix Nobel de Physiologie Médecine 2008, Arbois, septembre 2011 (C Mougin, JL Prétet)
- Mise en place d'un consortium inter-régional pour l'étude de la régulation et des fonctions de E6 et de ses isoformes : REISO-PAP (JL Prétet, C Mougin)
- Experts pour des institutions : SpF, INCa, HAS, ANSM, ministère de la Santé, Cancéropôle lle de France, Cancéropôle Grand-Ouest, Ligue contre le Cancer (Conférence de Coordination Rhône Alpes Auvergne, Conférence de Coordination InterRégionale Grand-Est). (C Mougin, JL Prétet)
- Experts pour des sociétés savantes : Société de Recherche Dermatologique, CNOGF. (C Mougin, JL Prétet)
- Expert pour la « Canadian Cancer Society ». (C Mougin)
- Relecteurs d'articles pour de nombreux journaux internationaux.

5. Description des démarches qualité et garanties mises en œuvre au sein du laboratoire

Le CNR Papillomavirus est une Unité Fonctionnelle du Laboratoire de Biologie Médicale du CHU de Besançon qui est accrédité selon la norme ISO15189 (accréditation n°8-3294). L'accréditation de l'activité de dépistage des infections à HPV a permis d'ouvrir la ligne de portée de biologie moléculaire virologie.

Sur le plan fonctionnel, les personnels médicaux et non médicaux sont habilités pour les tâches qu'ils ont à effectuer et les méthodes d'analyses sont vérifiées (portée A) ou validées (portée B) pour leur utilisation en routine. Ceci permet de s'assurer de la maîtrise des processus et de la qualité des résultats des examens de biologie qui sont rendus aux cliniciens. La démarche qualité se traduit aussi par une organisation conforme des laboratoires, en particulier ceux utilisés pour les techniques d'amplification génique (PCR), en établissant des circuits pré- et post-PCR (personnels, réactifs, amplicons, déchets...).

Le laboratoire de Biologie Médicale du CHU de Besançon réalise des audits internes pluriannuels sur ses différents processus et dans les différentes unités Fonctionnelles. Le Dr. Solène Marty-Quinternet fait partie des auditrices internes.

Des contrôles de qualité internes sont systématiquement utilisés pour attester de la qualité des séries d'analyses et surtout de l'absence de contamination pour les analyses de produits amplifiés. Ces témoins peuvent être issus de trousses commerciales ou de pools d'échantillons maison dûment qualifiés. Enfin, conformément à la réglementation nous participons aux évaluations externes de la qualité (EEQ). L'ensemble de nos résultats aux EEQ HPV sont conformes.

Concernant la confidentialité des données et le respect des secrets protégés par la loi, voir le paragraphe « 6. Description de l'infrastructure informatique ». Un certificat d'engagement de confidentialité est signé par tout le personnel titulaire ou non titulaire (incluant les stagiaires) du laboratoire.

6. Description de l'infrastructure informatique

L'infrastructure informatique ainsi que l'ensemble des règles de sécurité, de confidentialité et de communication sont décrites dans les documents institutionnels suivants :

- Un contrat établissant les liens entre le Pôle de Biologie Anatomie Pathologique (BAP) et la Direction du Système d'Information et de la Convergence Numérique (DSICN) (026 XXX 170 ER01 002). Ce contrat formalise

les procédures de travail entre le pôle BAP et la DSICN, le partage des responsabilités et des compétences (disponibilité des applications, pannes et maintenance, sauvegarde, restauration, qualification, analyse des dysfonctionnements, demande d'amélioration et suivi du processus qualité) et l'amélioration de la communication. Cette collaboration est essentielle à la démarche d'accréditation du laboratoire.

- Une fiche d'information présentant la cartographie fonctionnelle du système d'information (026 XXX 370 Fl02 001). Elle décrit notamment toutes les liaisons informatiques en lien avec le système d'information du laboratoire comme les liaisons avec les serveurs de résultats, les logiciels de gestions des patients, les automates du laboratoire.
- Une procédure de gestion du système informatique (026 XXX 370 PC02 XXX) s'appliquant à l'ensemble du personnel du Laboratoire de Biologie Médicale, dont le CNR Papillomavirus, susceptible d'utiliser le Système d'information du Laboratoire (SIL), les middlewares et aux correspondants supports (DSICN, prestataires extérieurs). Une coresponsabilité est définie entre le LBM, via sa cellule informatique, et la DSICN pour ce qui concerne la confidentialité, la sécurité, la qualification du système d'information (à l'installation et à chaque changement de version), la qualification des liaisons externes, l'utilisation du SIL, la documentation et la traçabilité, la maintenance, l'utilisation en mode dégradé, les logiciels embarqués et le catalogue des analyses du laboratoire.
- Une fiche d'information présentant la charte d'utilisation du système d'information (026 XXX 370 FIXX 003). Cette charte rappelle notamment à tous les utilisateurs du système d'information que certains usages sont pénalement répréhensibles, que d'autres peuvent nuire au bon fonctionnement du réseau ou sont susceptibles d'engager la responsabilité de l'établissement. Elle fixe par ailleurs les règles générales d'utilisation et d'administration du système d'information de l'établissement. Elle répond ainsi à des impératifs de sécurité, de confidentialité, de légalité et d'efficacité.

Par ailleurs, les locaux où se situent le traitement des données est sécurisé (accès protégé par un accès réglementé). Les postes informatiques, où se trouve l'application informatique, sont protégés, pour chaque utilisateur autorisé de la base, par des login et mot de passe individuels, un firewall spécifique protège l'accès au système en réseau. Les personnes habilitées à traiter ces informations sont tenues au secret professionnel et se conforment à la charte des consignes de sécurité établie et régulièrement rappelée.

Des analyses statistiques seront réalisées régulièrement pour suivre l'état d'avancement du recueil de données, pour les contrôles de qualité, pour la production d'indicateurs. Les données seront d'abord extraites de la base du SIL puis importées dans le format compatible avec le logiciel utilisé pour l'analyse statistique. Le cas échéant, les indicateurs fournis à Santé Publique France ne contiendront pas de données nominatives, il s'agira d'indicateurs regroupant des données qui ne permettront pas l'identification d'individus. La transmission de données vers Santé Publique France pourra être mise en place selon des procédures définies (contenu et rythme).

En cas d'alerte ou de détection de phénomènes inhabituels, une information vers Santé Publique France sera prévue dans un délai plus court que les analyses programmées de données et selon un circuit défini.

Le Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort est un registre général qui enregistre tous les cancers invasifs, quelle que soit la localisation, mais aussi certains cancers *in situ* dont le cancer du col de l'utérus. La possibilité d'ajouter, aux informations recueillies par le Registre, les éléments concernant la virologie, permettront de programmer des études épidémiologiques concernant infections HPV et lésions précancéreuses ou cancéreuses liées aux HPV à partir d'une base de données populationnelle.