

Papillomavirus humain(HPV)

Cours en Pharmacie.

Année universitaire 2019-2020

Dr A. Lounis // Pr S. BENAMMAR

Faculté de Médecine -Batna

Plan

- Introduction
- Taxonomie et structure
- Tropisme viral et géotypes viraux
- Multiplication des HPV et développement des lésions cancéreuses
- Épidémiologie
- Pouvoir pathogène
- Diagnostic
- Diagnostic virologique
- Traitement curatif
- Traitement préventif

Introduction

- Les papillomavirus : papille = pustule, suffixe oma désigne tumeur
- Tropisme pour l'épithélium malpighien (peau et muqueuses)
- Capables d'induire des proliférations cellulaires bénignes (verrues plantaires) ou malignes (cancer du col)
- Absence d'un système cellulaire permettant leur réplication *in vitro*.
- Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis la caractérisation de leur génome, ainsi que l'étude de l'expression et des fonctions des gènes viraux.

Taxonomie et structure

Taxonomie

Famille : *papillomaviridae*

Genre: *papillomavirus*

Espèce: *humain papilloma virus* (HPV)

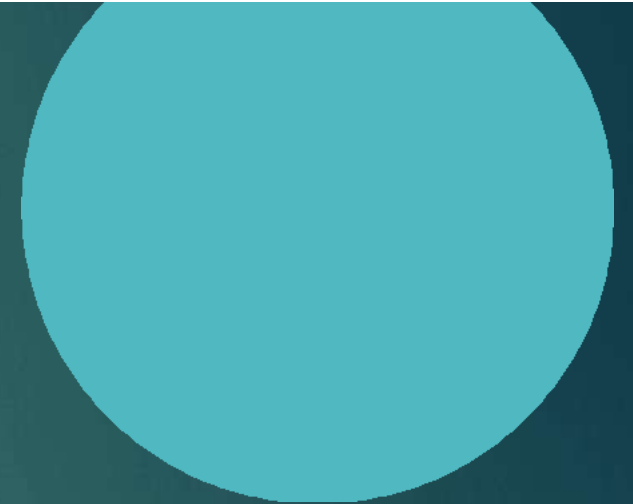
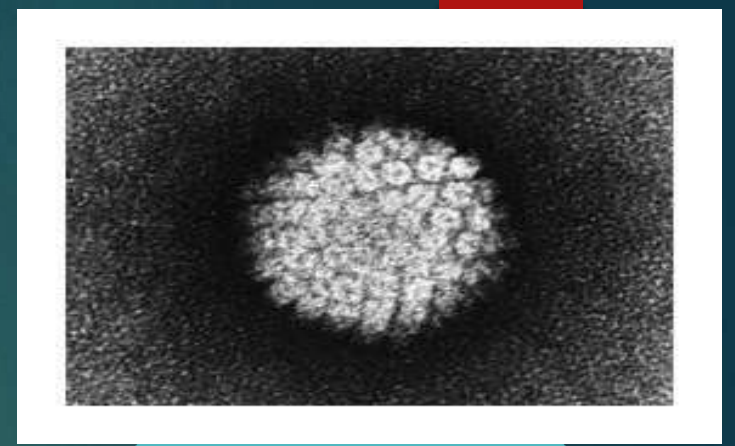
Génotypes: plus de 120 génotypes



Taxonomie et structure

Structure du virion

- ✓ Virus de petite taille (de 52 à 55 nm de diamètre),
- ✓ Non enveloppés
- ✓ Nucléocapside à symétrie cubique de 72 capsomères
- ✓ Génome = molécule circulaire d'ADN double brin de 7 200 à 8 000 paires de bases environ.



Taxonomie et structure

- Toute l'information génétique se trouve localisée sur un seul brin
- Ce brin contient environ **10 cadres ouverts de lectures (ORF)** qui sont classés en précoce (early) et tardif (late) en fonction de leur localisation au niveau du génome et en fonction de leur rapidité d'expression.

Taxonomie et structure

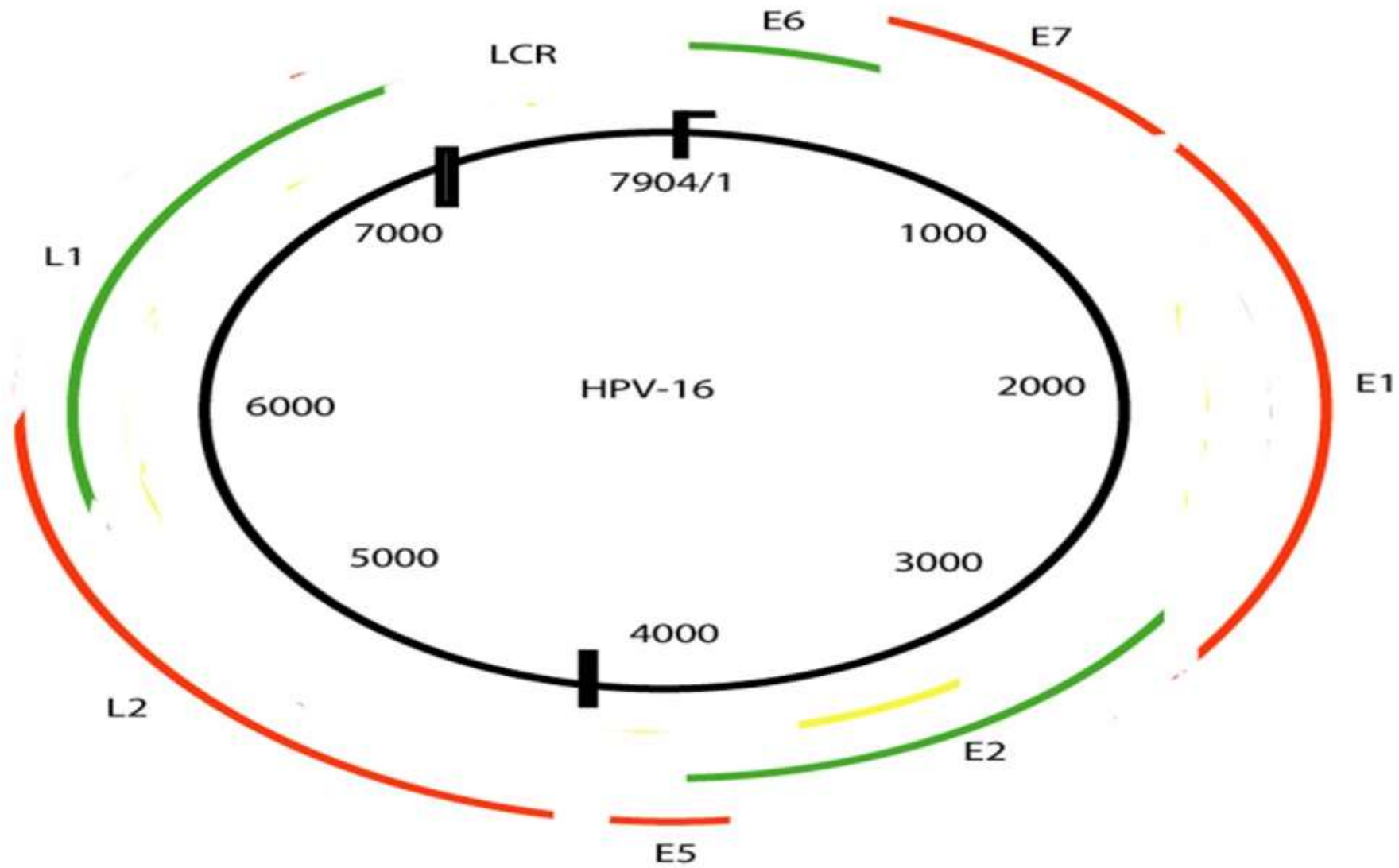
Le **cadre précoce de lecture** peut contenir jusqu'à 8 ORF (E1 à E8) codant pour des protéines intervenant dans :

- **E1 : réplication de l'ADN**
- **E2 : le maintien du génome sous forme épisomale**
- **E4 : encapsidation du génome**
- **E5, E6, E7 : Processus de transformation**
- **E6, E7 : immortalisation cellulaire .**

Taxonomie et structure

- **Le cadre tardif de lecture est composé de deux ORF (L1 et L2) codant pour les protéines de structure de la capsid.**
- Le génome restart est à l'origine de la réplication et d'éléments contrôlant la transcription et la réplication de l'ADN viral





Propriétés physico - chimiques :

- les Papillomavirus sont **résistants dans le milieu extérieur** mais aussi à **l'éther, l'acide et la chaleur**.
- Ils sont donc viables longtemps dans des locaux contaminés: ils sont par exemple responsables des verrues plantaires qu'on peut contracter à la piscine.

Tropisme viral et génotypes viraux

- Les papillomavirus sont **hautement spécifiques de l'espèce hôte.**
- Ils ont un **tropisme tissulaire particulier en général pour la peau (cutané) ou les muqueuses malpighiennes**
- Chez l'homme, plus de 120 génotypes de papillomavirus ont été décrits, dont une quarantaine infecte préférentiellement les muqueuses ano-génitales

Tableau II – Distribution des types d'HPV selon leur tropisme.

Tropisme	Types
Cutané	1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 92, 93, 95, 96
Muqueux	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94

(d'après de Villiers et al. [1])

Parmi les HPV à **tropisme génital (tropisme muqueux)** , on distingue :

□ **les HPV à haut risque** qui ont un **pouvoir oncogène** démontré et qui sont donc retrouvés dans les lésions cancéreuses.

Plus de 90 % des lésions de néoplasies intraépithéliales et près de 100 % des carcinomes du col sont associés essentiellement aux types **16, 18 et 33**

□ **Les HPV à bas risque** associés à des **lésions sans potentiel d'évolution vers des lésions de haut grade et le cancer invasif,**

Les types les plus fréquemment retrouvés sont les HPV 6, 11 .

1^{ère} cause de néoplasies anogénitales

- Plus de 120 types de virus
- 40 à tropisme anogénital

Classification des génotypes des HPV infectant les muqueuses anogénitales	
HPV à haut risque	16, 18 , 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82
Potentiellement à HR	55, 62, 64, 67, 69, 71, 83, 84, 89
HPV à bas risque	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

Etienney I 2013

- **HPV 16:**
 - >70% des cancers du col utérin et de l'anus
 - lésions de bas grade → haut grade

Tropisme viral et génotypes viraux

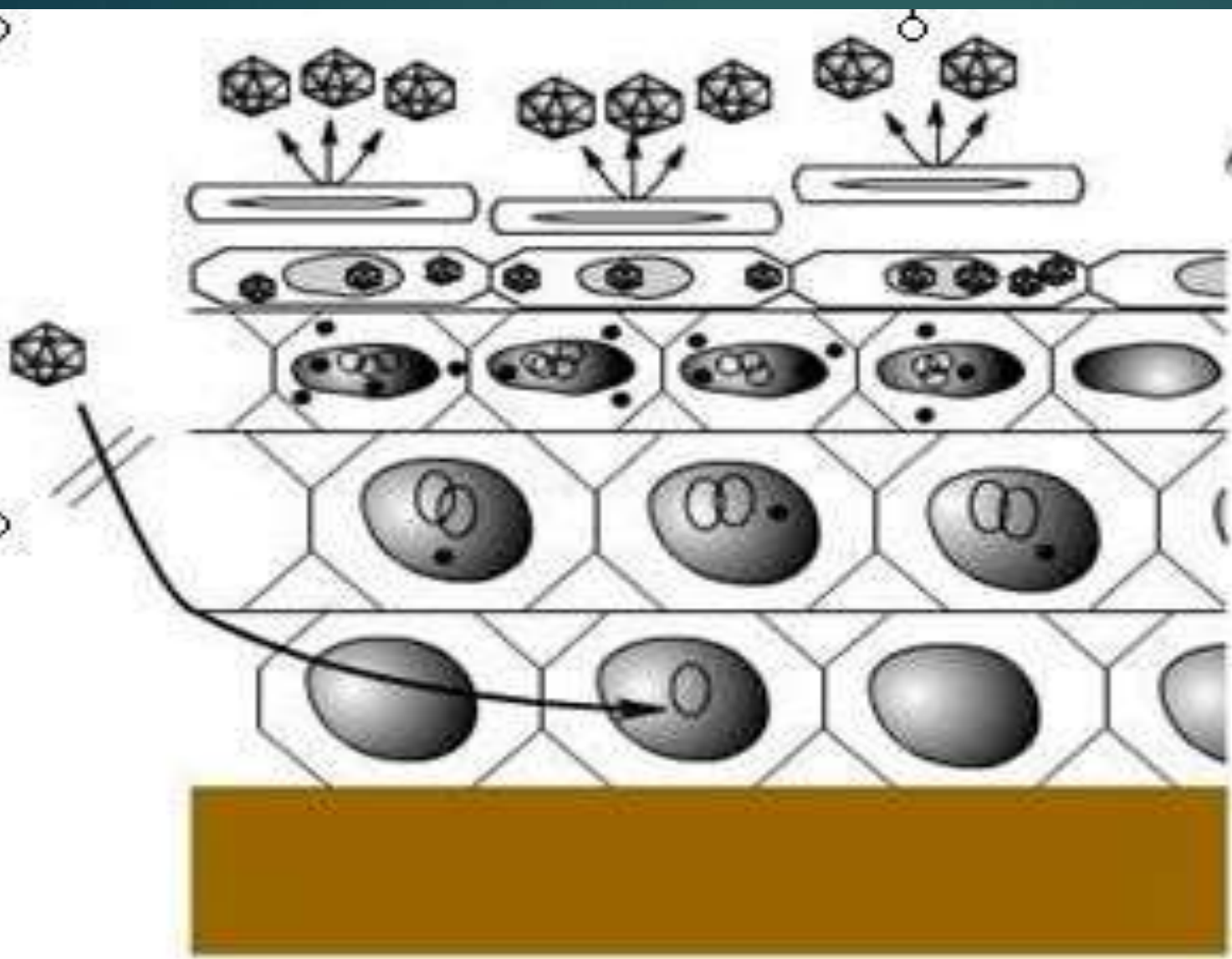
- Les **HPV à haut risque oncogène** sont responsables des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin, mais aussi d'autres **localisations ano-génitales** : anus, vagin, vulve, pénis.
- Les co-infections avec plusieurs types d'HPV ne sont pas rares (20 à 40%).
- Les associations entre **HPV à haut risque** et à bas risque sont **fréquentes**

Multiplication des HPV et développement des lésions cancéreuses

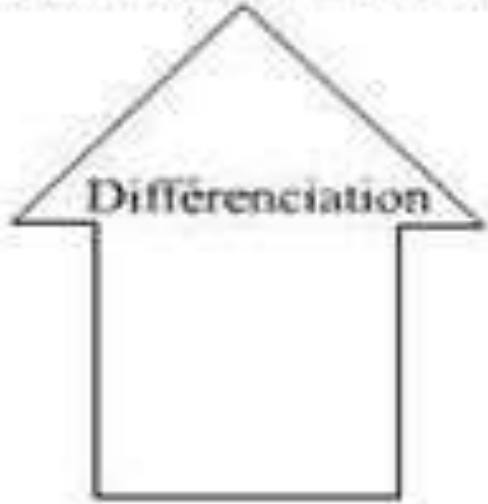
- ❑ Après fixation du virus à des récepteurs cellulaires, il y a internalisation du virus.
- ❑ L'ADN viral, **sous forme épisomale**, se réplique en même temps que le génome cellulaire
- ❑ **Le cycle de multiplication dépend de l'état de différenciation de la cellule**
- ❑ L'ADN viral se réplique sous une forme incomplète dans les cellules basales.
- ❑ Dans les couches basales et intermédiaires, seules les régions précoces : E6 et E7 s'expriment
- ❑ Dans les couches intermédiaires : ce sont les gènes E1/E4

Multiplication des HPV et développement des lésions cancéreuses

- Durant leur **migration dans les couches supérieures**, les cellules-filles infectées continuent leur différenciation pavimenteuse qui conditionne la **fin du cycle de réplication virale**, en particulier **l'expression des gènes viraux L1 et L2 participant à l'élaboration de la capside**.
- Ces protéines vont s'auto-assembler pour former des particules dans lesquelles l'ADN circulaire viral est encapsidé.
- **Les virions néoformés sont libérés à la surface et le virus pourra ainsi se propager au sein du même épithélium ou être transmis par contact direct lors des rapports sexuels par exemple**



Zone de desquamation
(élimination des couches cornées
superficielles de l'épiderme)



Cellules basales

Lame basale

Multiplication des HPV et développement des lésions cancéreuses

Trois types d'infection peuvent être définies principalement selon l'expression des gènes viraux dans les cellules infectées

1. L'infection latente :

Est définie comme la pénétration du virus au niveau des cellules basales de l'épithélium sans expression des gènes dans aucune des cellules de l'épithélium.

2. L'infection productive :

Est caractérisée par l'expression des gènes viraux tardifs, L1 et L2 dans les cellules intermédiaires et superficielles.

Cela permet la réplication et l'expression de particules virales complètes dans les cellules superficielles de l'épithélium.

Multiplication des HPV et développement des lésions cancéreuses

□

3. L'infection transformante :

- ✓ Peut se produire après ou de manière concomitante à une infection aiguë productive dans les couches basales.
- ✓ L'expression des gènes viraux précoces, E6 et E7, dans les couches basales conduit à une instabilité chromosomique et à des anomalies qui persistent et peuvent conduire à un cancer invasif.

Epidémiologie

Modes de transmission des HPV

- La transmission sexuelle se fait essentiellement par contact direct entre muqueuses génitales.
- Les HPV se retrouvent classiquement au contact de la muqueuse cervicale à l'occasion d'une relation sexuelle avec un partenaire infecté.
- Cependant tout acte sexuel sans pénétration est associé à un risque d'infection par les HPV.

Epidémiologie

□ De façon plus spécifique, trois facteurs sont déterminants pour l'infection à HPV :

1. L'âge au moment des premiers rapports sexuels
2. Le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie
3. Le changement récent de partenaire

□ La consommation de tabac, la présence d'une autre IST et certains mécanismes biologiques tels que l'immaturité du col utérin, la production inadaptée de mucus cervical favorisent la transmission ou la persistance des HPV.

Epidémiologie

Autres modes de transmission

- HPV cutanés: contact direct avec une peau infectée ou des surfaces contaminés
- Transmission mère-enfant :
 - ✓ Au moment de l'accouchement= papilloma laryngé
 - ✓ Contact direct = condylome acuminés ano-génitaux

TRANSMISSION

PVH cutané

PVH génitaux

/contacte de la peau
présentant des lésions

Voie sexuelle

auto

hétéro

inoculation

Condylome accuminée anoréctale

Transmission de mère → enfant

Contact direct

Papillome laryngés

Contamination au moment de
l'accouchement

Épidémiologie

- Virus extrêmement fréquents chez l'homme
- Les individus hébergent des HPV au niveau de la peau ou des muqueuses
- Le pic de fréquence des infections génitales à HPV se situe entre 20 et 25 ans.

Épidémiologie

- Le taux cumulé d'incidence de portage d'HPV mis en évidence par PCR ou par test d'hybridation, chez les jeunes plusieurs années après leurs premiers rapports sexuels est de plus de 50 %.
- Seuls, 5 à 10 % des porteuses d'HPV à risques vont développer des anomalies cytologiques et moins de 1 % de ces formes persistantes donneront un cancer.
- En Algérie : le cancer du col utérin est le 2ème cancer féminin après le cancer du sein.
- Son incidence est de 10.4% pour 100.000 femmes par an.

Pouvoir pathogène

HPV à tropisme muqueux

1. A bas risque (HPV-LR):

- Condylomes acuminés (HPV-6, HPV-11) ,
- Lésions de bas grade

2. A haut risque (HPV-HR) :

- Condylomes plans HPV-16 HPV-18 HPV-31
- Evolution maligne possible : lésions de haut grade, cancer invasif

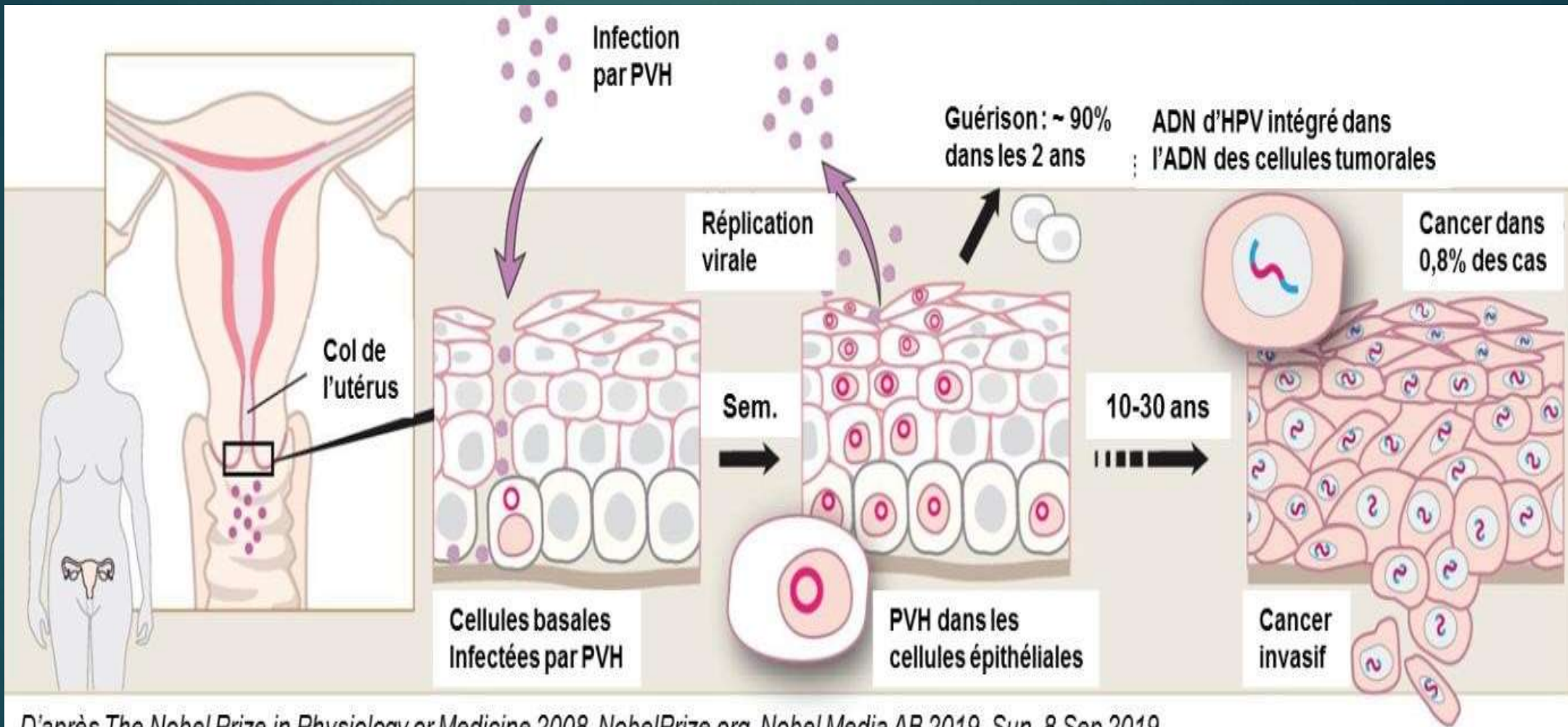


Pouvoir pathogène

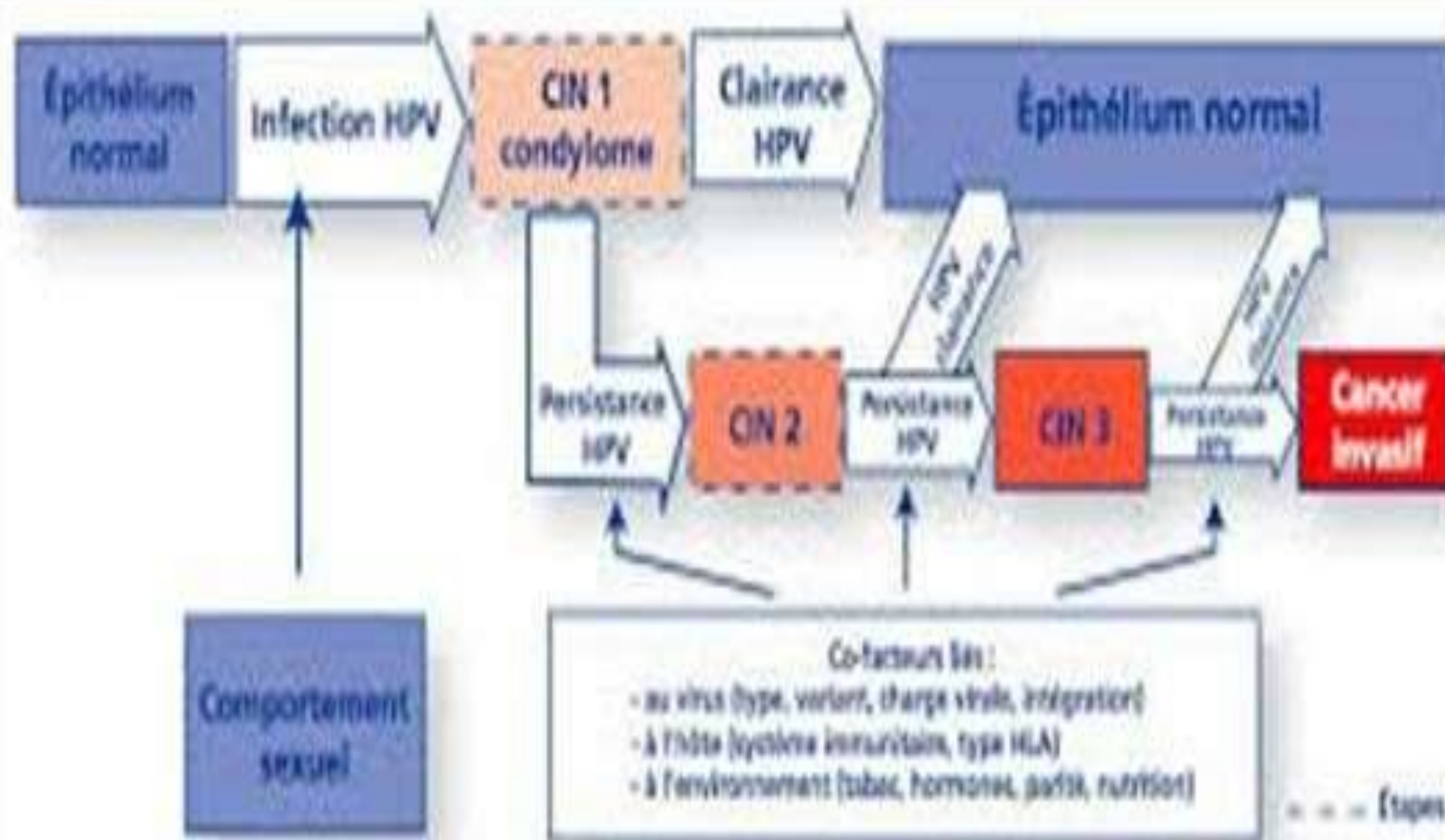
- Cancer du col utérin correspond à :
 - Un carcinome épidermoïde (malpighien) dans 90 % des cas et à un adénocarcinome dans 10 % des cas.
 - C' est un cancer d'évolution lente qui est précédé par des lésions intraépithéliales appelées néoplasies intra épithéliales cervicales (cervical intra epithelial neoplasia, CIN).

Pouvoir pathogène

- ❑ ASCUS = atypie cellulaire de signification indéterminé
- ❑ Le CIN est divisé en trois grades CIN 1, 2 et 3 :
 1. CIN type 1: (cervical intraepithelial neoplasia) = une légère dysplasie
 2. CIN 2: dysplasie modérée
 3. CIN 3: dysplasie sévère +carcinome in situ



D'après The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019. Sun. 8 Sep 2019.
 <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/summary/>>



C. Mourcin

... (types factu...

Pouvoir pathogène

Les PVH cutanés

- Verrues palmo-plantaires profondes (PVH1 et 4)
- Verrues vulgaires (PVH2 et 7)
- Verrues planes et intermédiaires (PVH3, 10 et 28)
- L'épidermodysplasie Verruciforme (EV) (PVH5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 49, 50).



Diagnostic

- Clinique,
- Cytologique
- Histologique
- Virologique

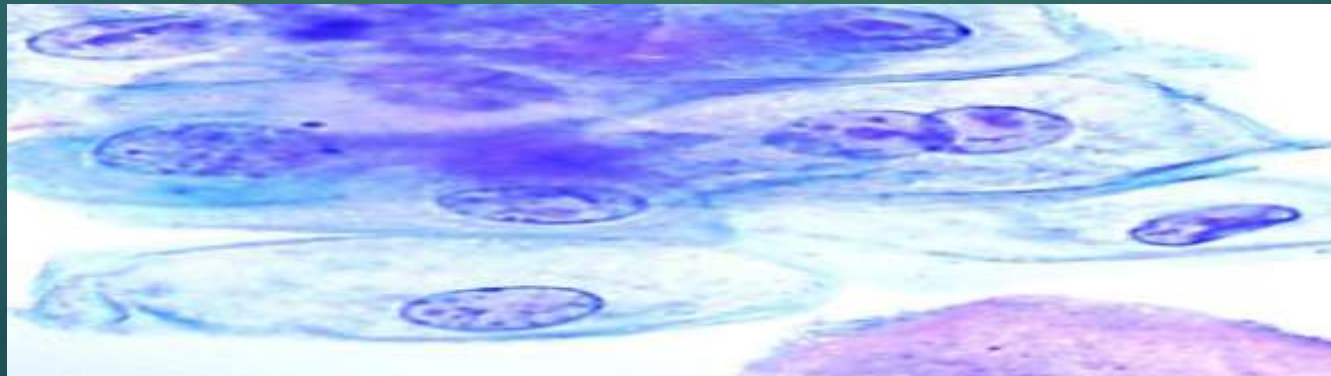


Diagnostic

Diagnostic cyto-histologique :

Le diagnostic s'appuie en pratique courante sur **le trépied cyto-histo-colposcopique** (après biopsie exérèse).

La cytologie montre la présence de koilocytes (cellules caractéristiques) sur le frottis cervico-vaginal ou anal



Diagnostic

DC virologique :

A- Diagnostic direct

1/ **Microscope électronique** et technique d'immuno-histochimie :
n'explore que les couches superficielles = **intérêt limité**

2/ **Culture cellulaire:**

La culture cellulaire conventionnelle est **impossible**

Diagnostic

3/ Techniques de biologie moléculaire ++++ :

- Recherche du génome viral par : PCR, hybridation.
- Génotypage : typage des HPV à haut risque par hybridation ou séquençage.
- En développement : quantification du génome viral , des ARNm codant les protéines E6 et E7...


B-Diagnostic indirect :

- Mesure la réponse immune
- Non réalisé en pratique (utilisé uniquement en recherche)
- Utilisation de pseudoparticules virales (VLP : virus-like particles)

Traitement



Traitement curatif

- ❑ Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique.
 - ❑ Traitements physiques des lésions
 - ❑ Le traitement des cancers du col utérin est exclusivement chirurgical.
- 

Traitement

Vaccination

- **Divalent** : 16 +18 (Cervarix TM , GSK)
- **Tétravalent** : 16 +18+6+11 (Gardasil TM , Merck)
- **Efficacité 100%** pour la prévention des cancers

Indications: En France :

-Filles à 11 ans

- A partir du 1^{er} janvier 2021, la vaccination contre les HPV sera également étendue à tous les garçons de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible chez les adolescents et les jeunes hommes de 15 à 19 ans révolus.

- **Obstacle majeur** : coût

Références

- S. Douvier S. Dalac Infections à papillomavirus EMC 2017
- A.Goffard Infections à Papillomavirus UNIVERSITÉ LILLE 2 DROIT ET SANTÉ FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE ANNE.GOFFARD@UNIV-LILLE2.FR 2012