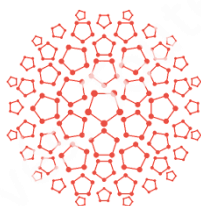


Infections à HPV : où en sommes-nous ?

Physiopathologie

Jean-Luc PRETET, PU-PH

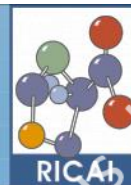


CARCINOGENÈSE
ASSOCIÉE AUX HPV - EA3181



Centre
National de
Référence
Papillomavirus

37^{ème} Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse
Lundi 18 et mardi 19 décembre 2017
Palais des Congrès de Paris



Lien d'intérêt

- Novacyt
- Roche Diagnostics



© RICAI 2017 Tous droits réservés

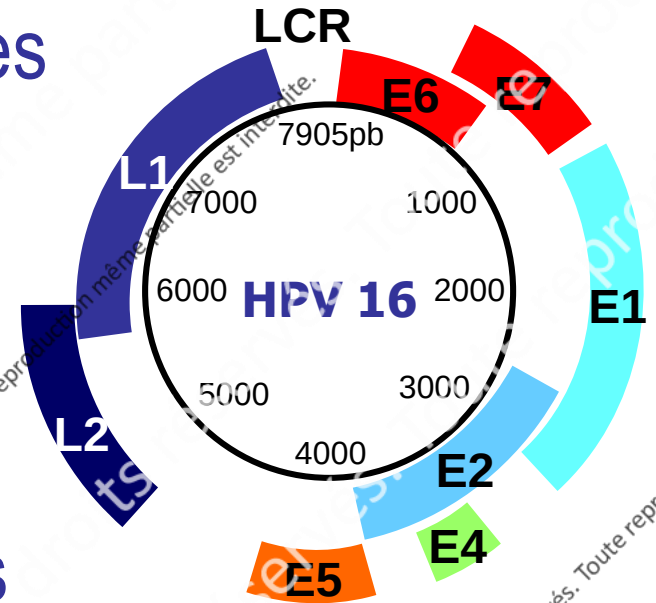
Organisation génomique

- 6 POL codant protéines précoces

- Dont E6 et E7

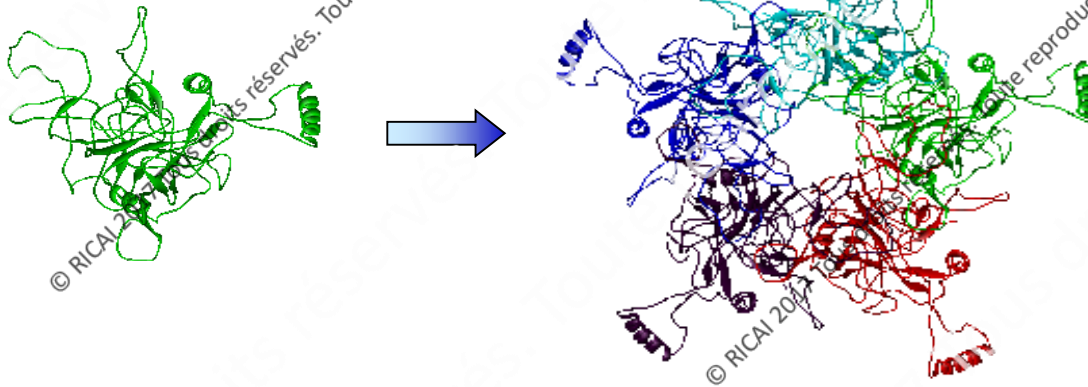
- 2 POL codant protéines tardives

- L1 et L2 : protéines de capside

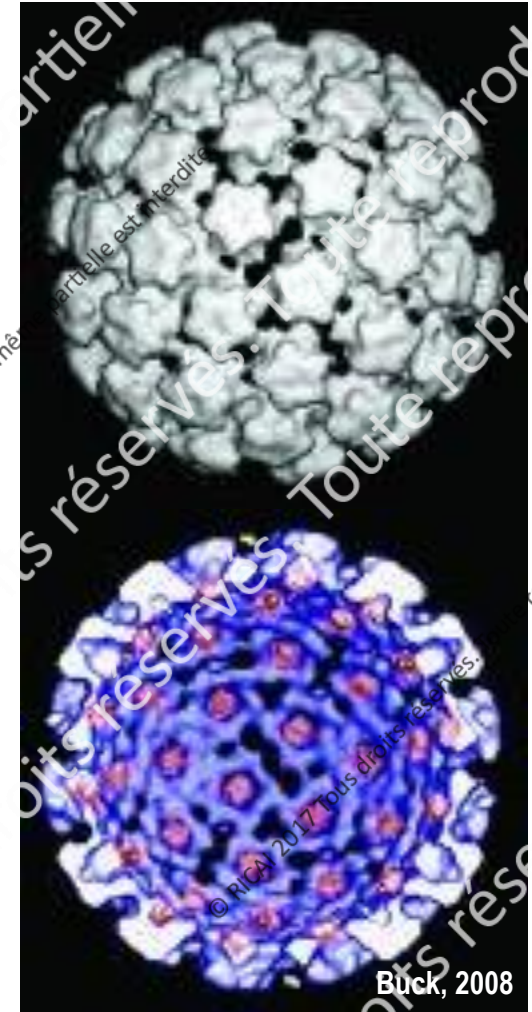


Structure

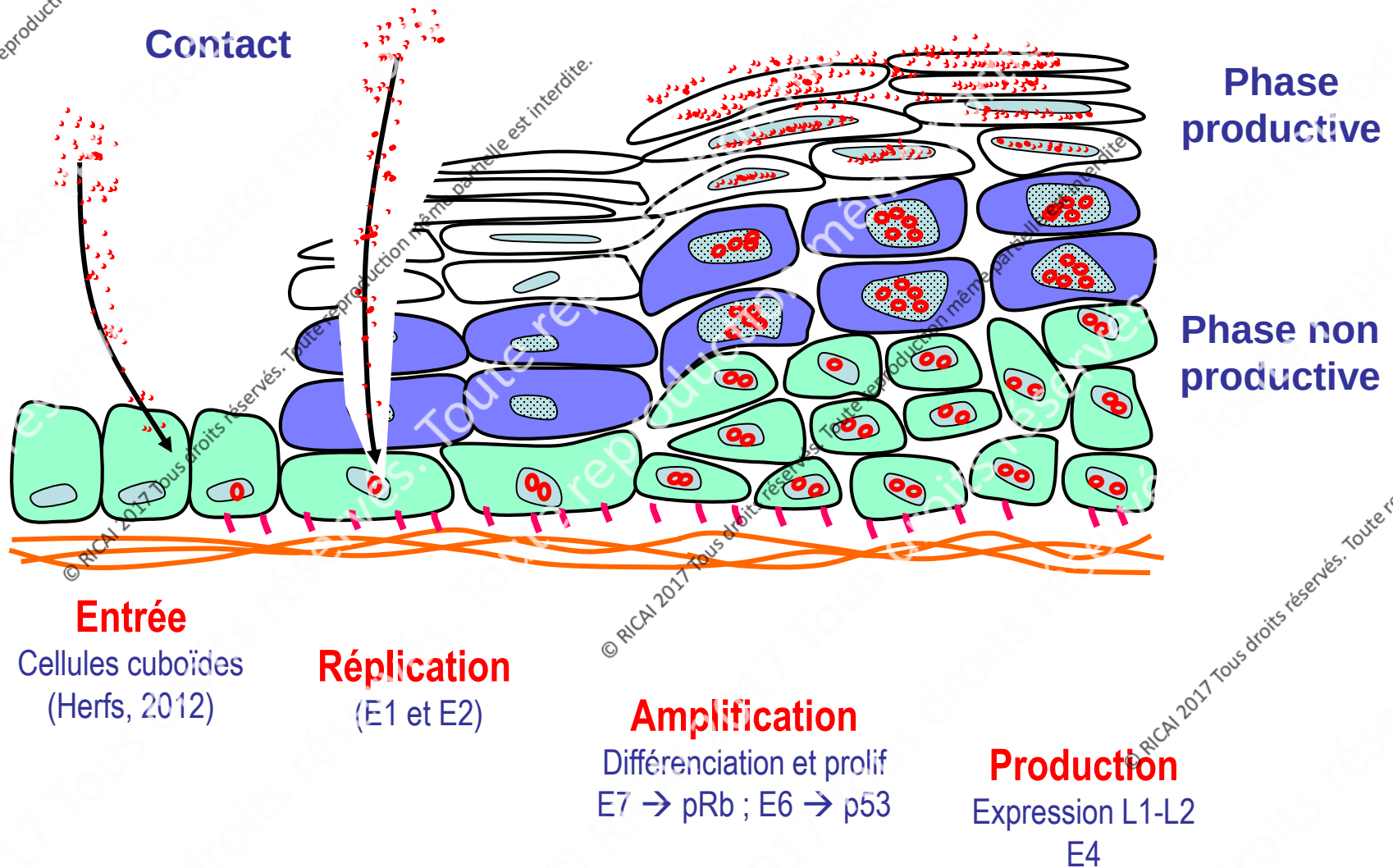
- Virus nu
- Capside icosaédrique
- L1 :
 - Capsomères



- Boucles hypervariables à la surface
- L2 : entrée cellulaire



Cycle de réplication (col de l'utérus)



Tropisme et pathogenèse

	Muqueuses ano-génitales	VADS	Revêtement cutané
Types d'HPV	Alpha	Alpha	Bêta, gamma
Réservoir	Cellules cuboïdes (col de l'utérus)	?	Follicule pileux
Lésions bénignes	HPV bas risque (HPV6, 11...)	HPV bas risque (HPV6,11)...	HPV "bas risque" (HPV1, 2, 27...)
Précancers	HPV Haut risque (HPV16, 18...)	?	?
Cancers	HPV Haut risque (HPV16, 18...)	HPV Haut risque (HPV16,...)	HPV "Haut risque" (HPV5, 8, 38...)

! Mais le plus souvent les infections sont asymptomatiques !

Sur le plan moléculaire

	HPV alpha haut risque	HPV alpha bas risque	HPV bêta
E6	E6*	Pas de E6*	
	Liaison à E6AP		
	Dégradation de p53 et protéine PDZ	Pas de dégradation de p53 et protéine PDZ	
	↓ voie Notch (p53)	?	↓ voie Notch (inh. MAML)
	↓ réponse IFN	≈ réponse IFN	↓ CMH1
	Dégradation de BAK		
	↑ télomérase	Pas d'activation de la télomérase	↑ télomérase
E7	Déstabilise pRb, p107, p130	Déstabilise p130	Cible faiblement pRB
	Induction cycle cellulaire et amplification du génome		Induction cycle cellulaire et prolifération cell. basales
	Immortalisation et transformation	Pas d'immortalisation, ni de transformation	
E5	↑ voie REGF	?	Pas de E5
	↓ CMH1	?	

Carcinogénicité (genre alpha)

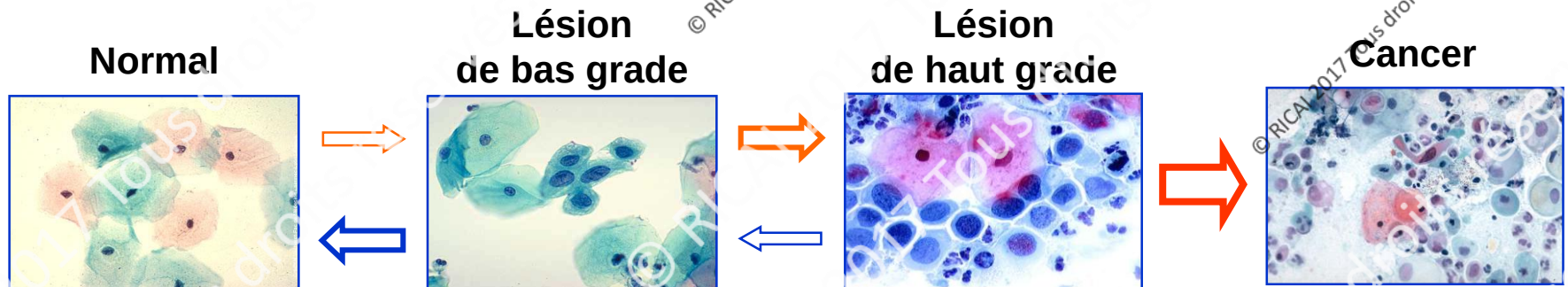
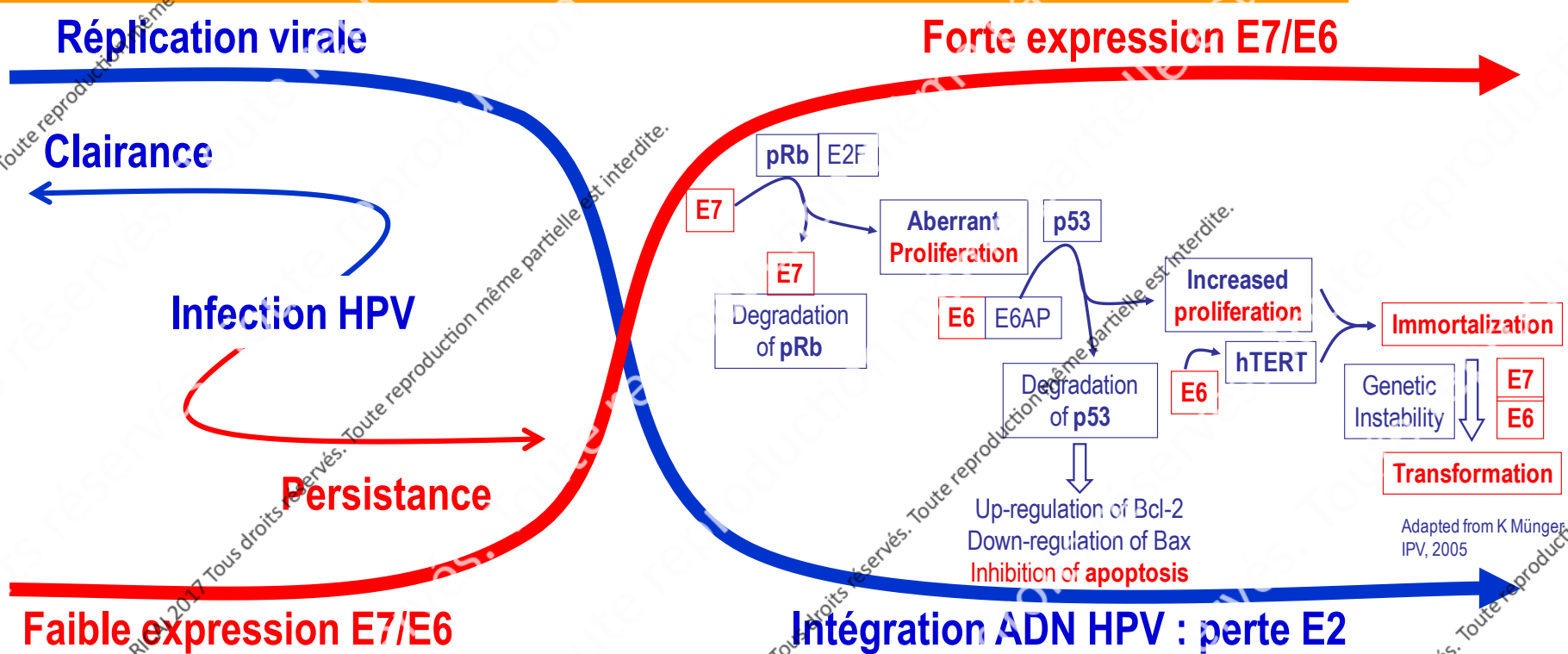
■ Classification des HPV par l'IARC

Groupes	Type d'HPV	Commentaires
1	16	Le plus carcinogène
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Preuves épidémiologiques suffisantes dans le cancer du col de l'utérus
2A probable	68	Immortalisation des cellules M180 Preuves limitées dans le cancer du col de l'utérus
2B possible	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Preuves limitées
3	6, 11	Non carcinogènes

Cancers associés aux HPV

	HPV (Martel 2012)	HPV16 (www.hpvcentre.net, 2017)
Col de l'utérus	100%	70%
Vulve	43%	20%
Vagin	70%	43%
Anus	88%	73%
Pénis	50%	23%
VADS	13-56%	?

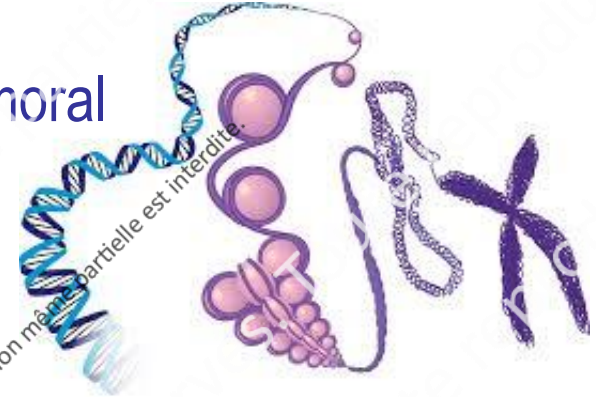
Cancer invasif



Cofacteurs

■ Épigénétiques

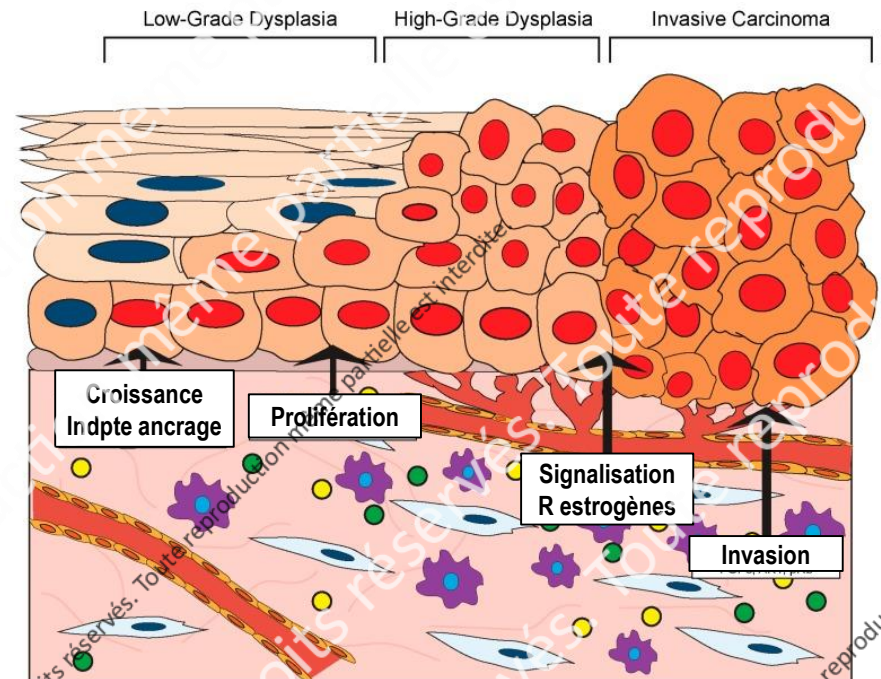
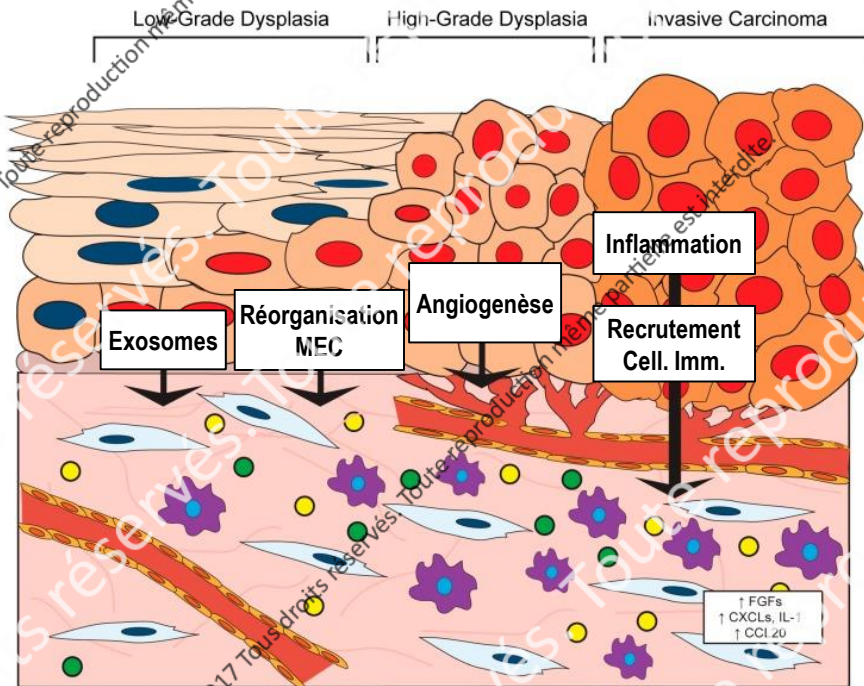
- Méthylation du génome viral, de l'ADN tumoral
 - E7
- Dérégulation miRNA (Kumar Gupta, 2015)



■ Hormonaux

- Éléments de réponse aux hormones sur la LCR
 - Glucocorticoïdes (Pater, 1988 ; Picini 1997)
 - Estrogènes (Arbeit, 1996 ; Gariglio, 2009 ; Son, 2014)
 - Contraception orale (Roura, 2016)
- Modulation du microenvironnement
 - Estrogènes (Megan, 2017)

Microenvironnement (Spurgeon 2017)

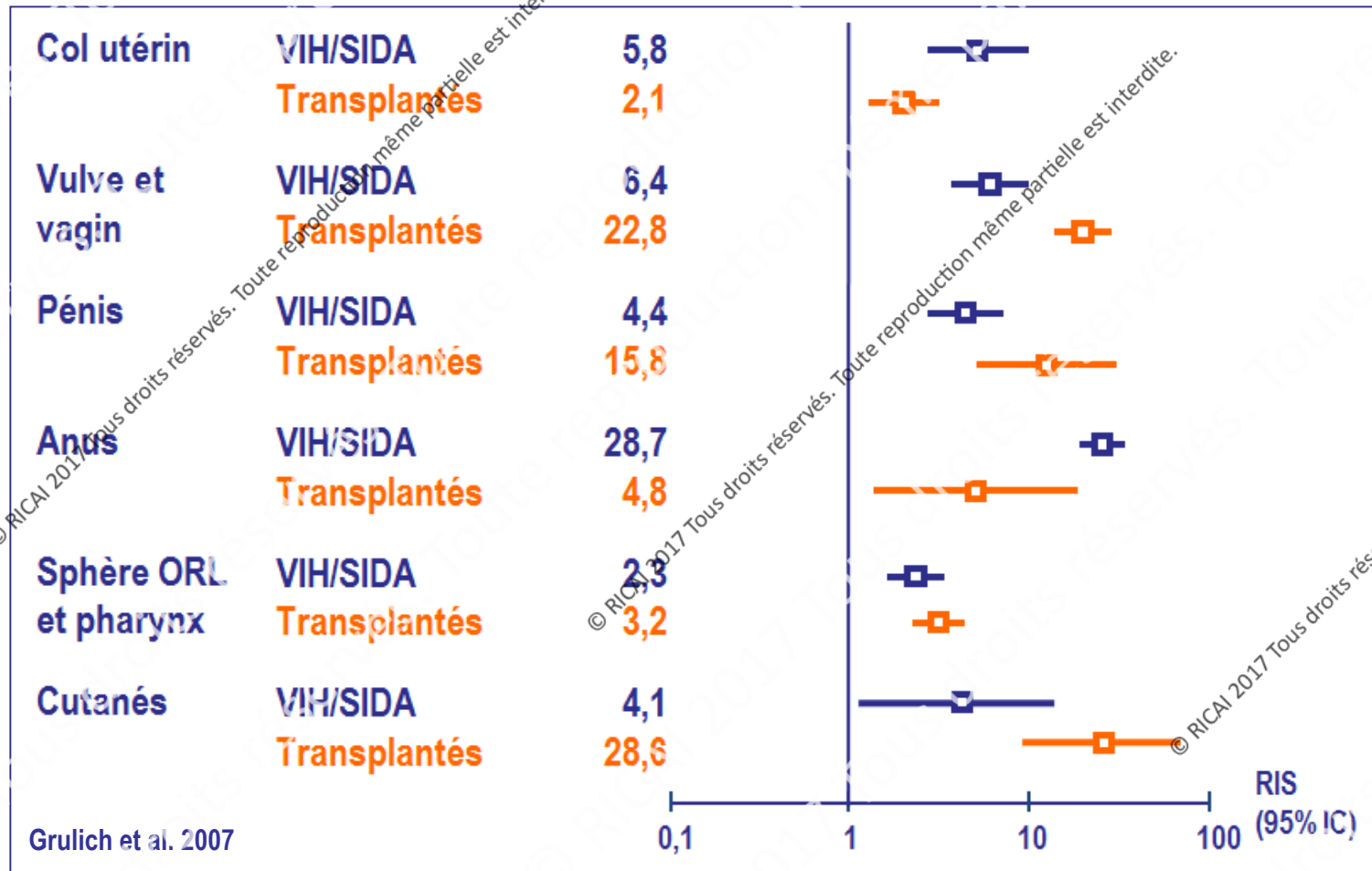


	HPV → stroma
Remodelage	Production MMP
Angiogenèse	$\uparrow$ VEGF, IL8, PDGF CXC ELR+
Inflammation	IL1- β , IL6, COX2, PD-L1
Recrutement	Th17, M ϕ

	Stroma → HPV
Cycle viral	Maintien des épisomes
	Diff. → cycle complet
Prolif.	FGF7, HBEGF
Progression	Estrogènes
Invasion	FGF7, AKT, pRb

Cofacteurs

■ Immunitaires



HPV bas risque muqueux

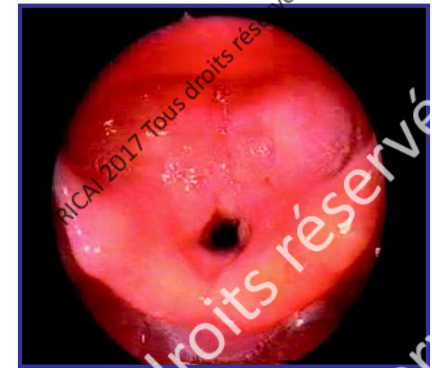
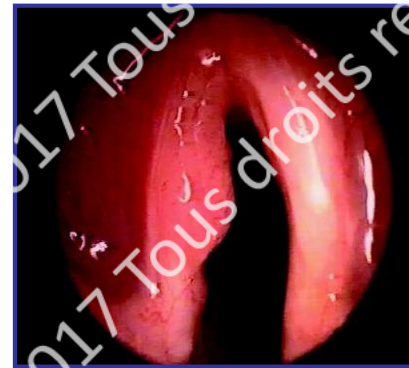
■ Condylomes ano-génitaux

- HPV6 et HPV11
- Récidivant
- Formes profuses si immunodépression



■ Lésions ORL

- Papillomatose laryngée
 - HPV11 et HPV6
- Principalement cordes vocales
 - Récidive, extension → obstruction des voies aériennes
- → transformation



HPV cutanés

- HPV « bas risque »
- Population susceptible ou non (co-facteurs)
- E6 et E7 initiation, accumulation de mutations
 - En limitant l'apoptose
 - Pas maintien phénotype transformé
 - Cofacteurs
 - UV
 - Immunodépression

■ Verrues vulgaires : HPV2, 27, 57

■ Verrues plantaires : HPV1



■ Epidermodysplasie verruciforme

➤ Génodermatose rare

➤ HPV5 et HPV8

➤ Risque +++ cancer (UV)

■ Cancers cutanés

■ Immunodépression

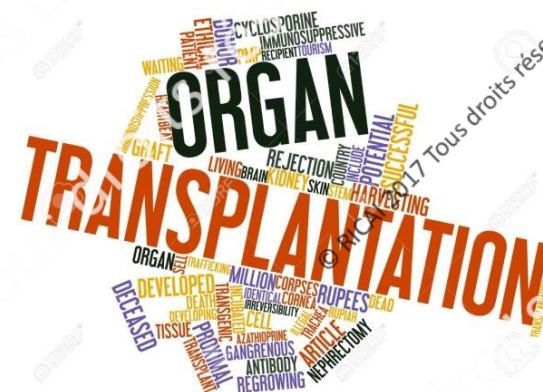
➤ VIH

	ICP n=58	HIV n=58	P
HPV	76%	86%	ns
alpha	4%	14%	ns
bêta	76%	84%	ns
gamma	18%	17%	ns
nb d'HPV	3	45	0.03



➤ Transplantés

- 80% verrues 5 ans post-greffe
- Lésions récalcitrantes
- Prévalence id ICP / plus de types



Pour conclure

- Co-évolution des papillomavirus avec l'hôte
- La majorité des infections sont asymptomatiques !!!
- Certains types → lésions hyper-prolifératives
 - Tropisme et pathogenèse spécifique
 - Résolution le plus souvent spontanée (clairance)
 - Dans de rares cas → pathologies graves (persistance, cofacteurs)
 - Papillomatose respiratoire récurrente
 - Épidermodysplasie Verruciforme
 - Cancers
- Il existe des outils de prévention primaire et secondaire

Merci

© RICAI 2017 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2017 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2017 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2017 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.