

## HPV (human papilloma virus)

Sources : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissances-v13b.pdf/view>

C'est une famille comprenant de nombreux virus (150 à 200) affectant les épithéliums (peau et muqueuse). Ainsi il existe différents types de HPV, certains à plus grand risques oncogènes que d'autres. Généralement, ils sont responsables de lésions fréquentes et bénignes mais certains génotypes sont associés à des cancers chez l'homme (notamment HPV 16 à 18). L'ADN viral des HPV potentiellement associés à des tumeurs malignes est présent dans 90% des tumeurs du cancer du col de l'utérus. Dans 90% des cas, il est intégré au génome de la cellule hôte.

3 types de vaccins existent en France ([un troisième est en train d'être évalué pour obtenir l'autorisation de la mise sur le marché en France](#)), ils ciblent les génotypes viraux les plus oncogènes (Gardasil : HPV 6,11,16,18 et Cervarix HPV 16,18) (6 et 11 n'étant pas très oncogènes. Le vaccin est constitué d'une seule protéine virale, L1, qui a la particularité de s'auto-assembler, même en absence de matériel génétique viral pour former des pseudo-virus, i.e. des particules vides. Puisque dépourvues de matériel génétique, ces pseudo-virus sont non infectieux, mais gardent les propriétés immunogènes du virus. Pour les produire, on introduit dans des cellules eucaryotes d'insectes (dans le cas du vaccin Cervarix) ou de levures (dans le cas de Gardasil) uniquement le gène codant pour la protéine L1 et on récolte dans le surnageant de culture les pseudo-virus. Ces vaccins sont multivalents c'est à dire qu'ils contiennent un mélange de pseudo virus produit à partir des protéines L1 des génotypes différents, comme indiqué dans le tableau

	Gardasil	Cervarix	Gardasil 9
Génotypes des pseudo-particules présentes	HPV6, HPV11, HPV16, HPV18	HPV16, HPV18	HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Adjuvant	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe	ASO4 (= hydroxyde d'aluminium + lipide A détoxifié)	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe

A savoir, seul le vaccin Gardasil (et Gardasil 9 aux Etats-Unis) a une autorisation pour l'administration aux hommes dans un but de prévention de condylomes ano-génitaux. **Gardasil 9 protège contre cinq autres types de virus HPV (31, 33, 45, 52, 58) qui peuvent également être responsables du cancer du col de l'utérus.**

*D'où la question, doit-on vacciner les hommes ?* Permettrait de diminuer l'incidence de la maladie vue que les garçons sont également porteurs du HPV.

### ***Idée reçue sur le vaccin :***

Il est dangereux : Faux, même si des effets secondaires ont été observés, cela représente moins de 0,05% des injections. Toutefois parmi ces effets secondaires il y a eu des cas de syncopes chez des adolescentes après vaccination, c'est pour cela qu'il faut garder en observation le patient pendant 15 minutes après l'injection.

Il provoque des maladies auto-immunes : faux, après analyse des données, sur 4 millions de doses de vaccins délivrées, seulement 1700 notifications d'effets indésirables ont été signalé. Ces effets peuvent être des réactions bénignes comme des réactions locales suite à l'injection, des saignements ou ecchymoses. Ou plus graves, comme des convulsions, des céphalées, un syndrome fébrile ou une syncope. Ce vaccin a donc été jugé comme sûr.

#### **Petit point sur les adjuvants présents dans le vaccin contre les HPV :**

Les adjuvants sont utilisés pour augmenter l'amplitude et la durabilité de la réponse vaccinale, ils permettent de réduire la quantité d'antigènes vaccinaux utilisés. Dans les vaccins contre HPV, deux sortes sont utilisés : des sels d'aluminium combinés ou non au lipide A amorphe (voir tableau). Ces adjuvants ont pour fonction d'amorcer la réponse innée et de spécifier le type de réponse immunitaire. Ainsi, en fonction du type d'adjuvant, on obtient une réponse spécifique.

Lipide A amorphe : active le TLR4 ce qui induit la production de cytokines pro inflammatoires tel que le TNF alpha et l'IL6 qui stimulent à leur tour les CPA (Cellules présentatrices d'antigènes, ce sont elles qui vont présenter les antigènes du pathogène aux lymphocytes T, permettant ainsi leur activation de manière spécifique).

Hydroxyphosphate d'aluminium : a plusieurs fonctions, indirecte (car il s'adhère à la protéine L1 présent dans le vaccin ralentissent la diffusion des Ag et donc permettent un maintien plus long pour une réponse plus étalée dans le temps) et directe (activation de l'inflammasome via l'activation de la caspase 1 dans les cellules qui l'ont internalisé (macrophages ou cellules musculaires), ce qui induit la production de cytokine inflammatoire (IL1 et IL18) qui vont elles-mêmes attirer les cellules de l'immunité innée et oriente la différenciation vers des cellules T helper (TH2) qui facilite l'activation des LB (Lymphocytes B) mémoires et de plasmocytes.

Il existe 3 voies de contaminations pour tous les géotypes de HPV confondus :

-> transmission par contact direct : par voie sexuelle, suite à des rapports génitaux, oraux et anaux. L'infection à HPV est l'IST (Infection sexuellement transmissible) la plus fréquente au monde et touche 75% à 80% des personnes sexuellement actives.

-> contamination indirecte par l'intermédiaire d'objets contaminés : linge, bain, sol des piscines ...

-> contamination mère-enfant : dans ces cas là, on évite un accouchement par voie naturelle, mais il peut également y avoir passage du virus in utero

**Contrairement à ce que l'on pourrait penser, il ne peut pas y avoir infection par voie sanguine.**

Dans leur vie, 70% des femmes seront infectées par au moins un type d'HPV, mais cela ne veut pas dire qu'elles développeront toutes un cancer. La majorité des infections à HPV sont inapparentes. Mais, certains facteurs augmentent le risque de développer un cancer lié aux HPV16 ou 18 notamment : un rapport sexuel à un âge précoce, la multiplicité des partenaires, la multiparité, le

tabagisme, l'utilisation prolongée de contraceptifs hormonaux, des immunosuppressions ou certaines infections (Chlamydia trachomatis, virus de l'herpès).

**Idées reçues :**

- Les dispositifs intra-utérins provoquent ce cancer : Faux, aucun lien de cause à effet n'a été démontré

- Un dépistage fait mal car on enlève du tissu : Faux, seulement quelques cellules sont récoltées

- Un seul dépistage dans la vie suffit : Faux, il faut en faire régulièrement afin de traiter une pré infection et diminuer le risque de développer le cancer

- Avec une bonne hygiène, on évite le cancer : Faux, le cancer du col de l'utérus est lié à une infection par un HPV qui est transmis par contact directe. Généralement, l'infection est temporaire et bénigne mais la probabilité que l'infection persiste est plus grande si la personne fume par exemple (Environ 70% des femmes sont infectées par au moins un type d'HPV à un moment de leurs vies).

- Un tampon provoque le cancer : Faux, le cancer du col de l'utérus est lié à une infection par un HPV aucune étude ne démontre un lien avec le fait de porter des tampons. La transmission du virus se fait par voie sexuelle. L'infection à HPV est l'IST (Infection sexuellement transmissible) qui touche 75% à 80% des personnes sexuellement actives.

- Le préservatif protège de ce cancer : vrai mais pas seulement car les HPV peuvent être présents sur la peau et transmis par simple contact (attouchement ?)

HPV échappe facilement au SI de son hôte, le virus en entier inhibe le déclenchement de la réponse immunitaire, tandis que le vaccin dépourvu de tous les constituants du virus à l'exception de la protéine L1 est incapable de bloquer cette réponse.

Virus à ADN :

Les nucléoprotéines qu'il produit pendant la phase précoce d'infection ne sont pas présentées par le CMH

Les protéines produites par HPV ne sont pas accessibles au SI, ou alors, en très faible quantité

HPV n'entraîne pas de mort cellulaire, phénomène impliqué dans le déclenchement de la réponse immunitaire

La réplication du virus et son assemblage se produisent dans les cellules qui sont déjà destinées à mourir

Les oncoprotéines peuvent inhiber la production de molécules médiatrices de l'immunité innée, inhibiteurs de la production de cytokines