

Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances

Dossier scientifique
à destination des enseignants

Sandrine Beaudin
Marianne Naspetti
Christine Montixi

avec la collaboration de Chloé Journo

Actualisation
des connaissances

informations et ressources

aces.ens-lyon.fr/acces/ressources/immunité-et-vaccination



Les papillomavirus humains
Actualisation des connaissances
Dossier scientifique à destination des enseignants

Les papillomavirus humains (HPV, *human papillomaviruses*), responsables du cancer du col de l'utérus, constituent un enjeu majeur de santé publique. Les problématiques liées à la vaccination contre les HPV constituent des questions socialement vives enseignées dans le secondaire qui nécessitent de la part des enseignants une bonne appropriation des savoirs scientifiques. Ce dossier présente les HPV et leur rôle dans le processus de cancérisation, ainsi que les stratégies vaccinales développées récemment.

Réalisé par

Sandrine BEAUDIN

Professeur de SVT académie Aix-Marseille au Lycée Saint-Exupéry

Marianne NASPETTI

Professeur de SVT académie Aix-Marseille au Lycée Marseilleveyre

Christine MONTIXI

Professeur de Biotechnologie académie Aix-Marseille au Lycée Marie Curie

Relecture – Référent scientifique :

Chloé Journo

Maître de Conférences en Infectiologie

École Normale Supérieure de Lyon - INSERM U1111

2014-2015



Ce dossier d'actualisation des connaissances est mis à disposition selon les termes de la [licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

I. PAPILOMAVIRUS : PRESENTATION DES VIRUS HPV	5
A. PRESENTATION GENERALE DE LA FAMILLE	5
B. FICHE D'IDENTITE GENERALE DES VIRUS DE LA FAMILLE DES PAPILOMAVIRUS.	5
1. <i>Tropisme et lésions des HPV en fonction des génotypes viraux</i>	6
2. <i>La phylogénie</i>	7
C. STRUCTURE DU VIRUS : EXEMPLE DU VIRUS HPV-16.....	9
1. <i>Ultrastructure du virus</i>	9
2. <i>Organisation du génome et principales fonctions des protéines</i>	10
D. CYCLE VIRAL DES PAPILOMAVIRUS.....	14
1. <i>Généralités sur le cycle de réplication du virus du papillome humain</i>	14
2. <i>Les particularités du cycle des papillomavirus</i>	16
II. EPIDEMIOLOGIE, MODE DE TRANSMISSION ET POUVOIR PATHOGENE DES HPV.....	19
A. MODALITES DE TRANSMISSION DES VIRUS HPV	19
1. <i>Généralités concernant tous les virus HPV</i>	19
2. <i>Mode de transmission des virus HPV-16 et 18</i>	19
B. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION A HPV : Du PREMIER CONTACT AVEC LE VIRUS A LA CANCERISATION	20
1. <i>Les devenir possibles de l'infection suite à une contamination par des HPV</i>	20
2. <i>De l'infection inapparente au cancer</i>	21
C. HISTOLOGIE DE L'UTERUS ET CLASSIFICATION DES LESIONS (PRE) CANCEREUSES DU COL DE L'UTERUS	23
1. <i>Histologie de l'utérus et du col de l'utérus : point d'entrée des virus HPV-16 et 18 dans l'organisme</i>	23
2. <i>Systèmes de classification des lésions cervicales précancéreuses</i>	26
D. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	30
1. <i>Quelques notions d'épidémiologie</i>	30
2. <i>Des données récentes sur le cancer du col de l'utérus</i>	33
E. QUELQUES IDÉES REÇUES À PROPOS DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS	41
F. LES POINTS CLÉS DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE L'HISTOIRE NATURELLE DES HPV	42
III. LE ROLE DES HPV DANS LE PROCESSUS DE CANCERISATION.....	43
A. RAPPELS : LA TRANSFORMATION CELLULAIRE	43
1. <i>Les sept propriétés fondamentales d'une cellule tumorale</i>	43
2. <i>Comparaison entre cellule immortelle et cellule transformée</i>	46
B. IMPLICATION DES ONCOGENES E6 ET E7 VERS LA CANCERISATION	46
1. <i>Structure des protéines E6</i>	46
2. <i>Structure des protéines E7</i>	46
C. INTERACTION ENTRE E6 ET p53 DANS LA VOIE DE CANCERISATION	47
1. <i>p53 et le contrôle du cycle cellulaire</i>	47
2. <i>Conséquences de l'interaction E6 et p53</i>	48
3. <i>Rôle de l'oncoprotéine E6 dans l'immortalisation cellulaire</i>	49
4. <i>Bilan des activités de l'oncoprotéine E6 dans le processus de cancérisation</i>	49
D. INTERACTION ENTRE E7 ET pRb DANS LA VOIE DE CANCERISATION	50
1. <i>Rôle de la protéine Rb au cours du cycle cellulaire</i>	50
2. <i>Rôle de E7 dans l'abolition de la fonction de Rb au cours du cycle cellulaire</i>	50
3. <i>Bilan des activités de l'oncoprotéine E7 dans le processus de cancérisation</i>	51
4. <i>Bilan de l'action conjointe des oncoprotéines E6 et E7 dans le processus de cancérisation</i>	51
E. LES POINTS CLÉS DU RÔLE DES HPV DANS LE PROCESSUS DE CANCÉRISATION :	51
IV. RELATIONS VIRUS - REPONSE IMMUNITAIRE - STRATEGIES VIRALES D'ECHAPPEMENT ET CORRELATS DE PROTECTION.....	52

A.	DETOURNEMENT DE LA REPONSE IMMUNITAIRE INNEE (REPONSE INFLAMMATOIRE)	52
1.	<i>Importance de la réponse immunitaire innée (réponse inflammatoire)</i>	52
2.	<i>Contrôle possible de l'expression des TLR par HPV</i>	53
3.	<i>Effets de l'infection par les HPV sur les molécules de l'immunité innée</i>	54
4.	<i>Action globale sur le microenvironnement inflammatoire</i>	55
B.	DECOUPLAGE REPONSE IMMUNITAIRE INNEE ET ADAPTATIVE	56
1.	<i>Inhibition du recrutement des cellules présentatrices de l'antigène</i>	57
2.	<i>Altération de la voie de signalisation de l'interféron.</i>	57
3.	<i>Altération de la présentation antigénique.</i>	57
C.	REPONSE IMMUNITAIRE ET PRONOSTIC DE PERSISTANCE OU DE REGRESSION	58
1.	<i>Immunité à médiation cellulaire</i>	59
2.	<i>Immunité à médiation humorale</i>	59
3.	<i>Lien entre cancérisation et réponse immunitaire</i>	59
D.	LES POINTS CLÉS SUR HPV ET REPONSE IMMUNITAIRE:	60
V.	VACCIN ET VACCINATION	61
A.	PRÉAMBULE	61
B.	ETAT DES LIEUX	61
1.	<i>Les deux vaccins</i>	61
2.	<i>Comment vaccine-t-on ?</i>	63
3.	<i>Quelle population vacciner ?</i>	64
4.	<i>Bénéfices attendus</i>	67
C.	LES CONTRES INDICATIONS A LA VACCINATION ET EFFETS SECONDAIRES	67
1.	<i>Contre-indications</i>	67
2.	<i>Sécurité, effets secondaires</i>	67
D.	COMPARAISON DES DEUX VACCINS : LA QUESTION DES ADJUVANTS	68
E.	EFFICACITE CLINIQUE	70
F.	LES NOUVELLES STRATEGIES VACCINALES	73

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : PARTICULES VIRALES DE DIFFERENTES TYPES D'HPV AU MET.	5
FIGURE 2 : ILLUSTRATION DES PRINCIPALES LESIONS BENIGNES LIEES AUX PAPILOMAVIRUS HUMAINS.	6
FIGURE 3 : LES DIFFERENTS TYPES DE LESIONS CUTANEO-MUQUEUSES ET LES GENOTYPES VIRAUX ASSOCIES.	6
FIGURE 4 : CLASSIFICATION DES HPV ANO-GENITAUX SELON LEUR POTENTIEL ONCOGENE.	7
FIGURE 5 : RELATION ENTRE LE TYPE ET LE TROPISME VIRAL.	7
FIGURE 6 : CLASSIFICATION DES PAPILOMAVIRUS HUMAINS ET ANIMAUX SUR LA BASE DE LA SEQUENCE DU GENE CODANT LA PROTEINE MAJEURE DE LA CAPSIDE L1.	8
FIGURE 7 : ARBRE PHYLOGENIQUE DES PRINCIPAUX PAPILOMES HUMAINS BASE SUR LE TROPISME DE CES VIRUS ET LEUR POTENTIEL ONCOGENE.	9
FIGURE 8 : ORGANISATION DE LA CAPSIDE D'UN VIRION DE HPV-16, AVEC UNE VUE MONTRANT LA PROTEINE L2 (ROUGE) DE LA CAPSIDE ASSOCIEE A LA SURFACE INTERIEURE DE LA PROTEINE L1 (BLEU).	9
FIGURE 9 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU GENOME CIRCULAIRE D'HPV-16 MONTRANT LA LOCALISATION DES GENES PRECOCES (E: EARLY) ET TARDIFS (L1 ET L2 : LATE) ET CELLE DE LA REGION LCR (LONG CONTROL REGION).	10
FIGURE 10 : LES PRINCIPALES PROTEINES DU PAPILOMAVIRUS HUMAIN DE TYPE 16 ET LEURS FONCTIONS ASSOCIEES.	11
FIGURE 11 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU GENOME D'UN PAPILOMAVIRUS HUMAIN INTEGRE AU GENOME HUMAIN.	12
FIGURE 12 : ROLES DE E6 ET E7 DANS LE PROCESSUS CANCERISATION SUITE A L'INTEGRATION DE L'ADN VIRAL DES HPV A HAUT POTENTIEL ONCOGENE.	13
FIGURE 13 : LES ETAPES ESSENTIELLES DU CYCLE VIRAL, L'ENTREE, LA DECAPSIDATION, OU ENCORE L'ASSEMBLAGE ET LA SORTIE DU VIRUS.	14
FIGURE 14 : MODELE DU MECANISME INFECTIEUX UTILISE PAR L'HPV16 POUR PENETRER DANS UNE CELLULE.	15
FIGURE 15 : LE CYCLE DE REPLICATION VIRAL EN PHASE NON PRODUCTIVE (1) ET PRODUCTIVE (2).	16
FIGURE 16 : RELATION ENTRE LE CYCLE VIRAL (PHASE PRODUCTIVE) ET LA STRUCTURE DE L'EPITHELIUM INFECTE.	17
FIGURE 17 : RELATION ENTRE LA DIFFERENCIATION DE L'EPIDERME ET CYCLE DU PAPILOMAVIRUS (EN PHASE PRODUCTIVE).	18
FIGURE 18 : HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS (A ET B).	20
FIGURE 19 : STADES ET TRANSCRIPTION DES HPV-16 ET HPV-18 DANS LES DYSPLASIES ET LES CANCERS DU COL UTERIN.	21
FIGURE 20 : DE L'INFECTION (A) AU CANCER (C).	22
FIGURE 21 : SCHEMA DE L'ANATOMIE DE L'UTERUS EN VUE FRONTALE (HAUT) ET ENDOVAGINALE (BAS)	23
FIGURE 22 : HISTOLOGIE DE L'ENDOCOL, DE LA ZONE DE JONCTION ET DE L'EXOCOL.	24
FIGURE 23 : HISTOLOGIE DE L'ENDOCOL ET DE L'EXOCOL.	25
FIGURE 24 : SCHEMA DE LA ZONE DE JONCTION (JPC) C'EST-A-DIRE LA ZONE DE TRANSITION ENTRE LES DEUX TYPES D'EPITHELIUMS.	25
FIGURE 25 : RELATION ENTRE LE CYCLE VIRAL ET LA CLASSIFICATION DES LESIONS (PRE)CANCEREUSES DU COL DE L'UTERUS.	26
FIGURE 26 : RELATION ENTRE L'HISTOLOGIE ET LA CLASSIFICATION DES LESIONS (PRE)CANCEREUSES DU COL DE L'UTERUS.	27
FIGURE 27 : CLASSIFICATION FIGO SIMPLIFIEE DES LESIONS CANCEREUSES DU COL DE L'UTERUS BASEE SUR L'ETENDUE DU CANCER DANS L'ORGANISME.	28
FIGURE 28 : ILLUSTRATION SCHEMATIQUE DE QUELQUES STADES DE LA CLASSIFICATION FIGO POUR DES LESIONS (PRE)CANCEREUSES DU COL DE L'UTERUS EN VUE ENDOVAGINALE ET FRONTALE.	29
FIGURE 29 : ASPECT CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES NEOPLASIES CERVICALES ET CANCERS DU COL DE L'UTERUS.	29
FIGURE 30 : DEFINITION DU TERME EPIDEMIOLOGIE.	30
FIGURE 31 : FACTEURS INFLUANT SUR LA PREVALENCE.	32
FIGURE 32 : COMPARAISON ENTRE LA PREVALENCE ET L'INCIDENCE.	32
FIGURE 33 : TAUX DE MORTALITE ET INCIDENCE STANDARDISE (ELIMINANT L'EFFET LIE A L'AGE) DE DIFFERENTS TYPES DE CANCERS SUR LA BASE DE LA POPULATION MONDIALE CLASSEE EN REGIONS SOUS ET SUR DEVELOPPEES.	33
FIGURE 34 : TAUX DE MORTALITE ET TAUX D'INCIDENCE STANDARDISES DU CANCER DU COL DE L'UTERUS (ELIMINANT L'EFFET LIE A L'AGE) SUR LA BASE DE LA POPULATION MONDIALE, EXPRIME POUR 100 000 FEMMES PAR AN.	34
FIGURE 35 : TAUX DE MORTALITE PAR CANCER DU COL DE L'UTERUS STANDARDISE (ELIMINANT L'EFFET LIE A L'AGE) SUR LA BASE DE LA POPULATION MONDIALE, EXPRIME POUR 100 000 FEMMES PAR AN.	35
FIGURE 36 : PREVALENCE MONDIALE DES DIFFERENTS GENOTYPES DE PAPILOMAVIRUS HUMAINS PRELEVES DANS DES ECHANTILLONS DE CANCER DU COL UTERIN.	36
FIGURE 37 : PREVALENCE DES DIFFERENTS TYPES DE PAPILOMAVIRUS HUMAINS PRELEVES DANS DES LESIONS A BAS GRADE (LSIL).	37
FIGURE 38 : PREVALENCE DES 8 PRINCIPAUX TYPES D'HPV PRESENTS DANS 14595 CAS DE CANCERS INVASIFS DU COL DE L'UTERUS.	37
FIGURE 39 : REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES HPV DANS LE CANCER DU COL UTERIN MONTRANT LA PREDOMINANCE D'HPV-16 (FREQUENCE CUMULEE).	38
FIGURE 40 : ÉPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS - DONNEES ESSENTIELLES EN FRANCE METROPOLITAINE.	38
FIGURE 41 : DISTRIBUTION DES GENOTYPES DE PAPILOMAVIRUS HUMAIN (HPV) DANS LES LESIONS GENITALES EN FRANCE.	39
FIGURE 42 : LA PREVALENCE DE L'INFECTION SELON L'AGE.	40
FIGURE 43 : RISQUE CUMULE D'INFECTION HPV APRES LE PREMIER RAPPORT SEXUEL.	40

FIGURE 44 : ÉPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION PAR LES HPV GENITAUX CHEZ LA FEMME EN FONCTION DE L'ÂGE	41
FIGURE 45 : QUELQUES IDEES REÇUES SUR LE CANCER DU COL DE L'UTERUS	41
FIGURE 46 : LES SEPT PROPRIETES FONDAMENTALES D'UNE CELLULE TUMORALE.	43
FIGURE 47 : TELOMERES ET SENESCENCE REPLICATIVE.....	44
FIGURE 48: ACTION DE LA TELOMERASE HUMAINE.	44
FIGURE 49 : SEQUENCE ET STRUCTURE DE LA PROTEINE E6 DU PAPILLOMAVIRUS DE TYPE 16 ;.....	46
FIGURE 50 : STRUCTURE SCHEMATIQUE DU DIMERE DE LA PROTEINE E7 DE HPV-18.....	46
FIGURE 51 : CYCLE CELLULAIRE ET POINTS DE CONTROLES ASSOCIES.	47
FIGURE 52 : MODE D'ACTION DE LA PROTEINE P53 A LA TRANSITION G1/S.	48
FIGURE 53 : EXPRESSION DE LA PROTEINE P53 (WESTERN BLOT) ET D'UNE PROTEINE TEMOIN GAPDH DANS LES CELLULES NOE (CELLULES EPITHELIALES HUMAINES, EPITHELIUM BUCCAL).	48
FIGURE 54 : LE SYSTEME UBIQUITINE-PROTEASOME.	49
FIGURE 55 : EFFET DE L'ONCOPROTEINE E6 SUR L'ACTIVITE TELOMERASE.	49
FIGURE 56 : ACTIVITES DE L'ONCOPROTEINE E6.	49
FIGURE 57 : ROLE DE LA PROTEINE Rb AU COURS DU CYCLE CELLULAIRE :.....	50
FIGURE 58 : MODE D'ACTION DE E7.....	50
FIGURE 59 : ACTIVITES DE L'ONCOPROTEINE E7.	51
FIGURE 60 : MECANISMES MOLECULAIRES PAR LESQUELS LES ONCOPROTEINES DU PAPILLOMAVIRUS COOPERENT POUR INDUIRE UNE CARCINOGENESE DU COL DE L'UTERUS.....	51
FIGURE 61 : TLR ET RECONNAISSANCE DE MOTIFS ASSOCIES AUX VIRUS CHEZ L'HOMME.	52
FIGURE 62 : EXPRESSION DE L'ARN MESSAGER DE TLR9.....	53
FIGURE 63 : SOUS EXPRESSION DE LA PROTEINE TLR9 DANS LES KERATINOCYTES EXPRIMANT LES ONCOPROTEINES E6 ET E7 D'HPV16.....	53
FIGURE 64 : PREMIERES ETAPES DE LA REPOSE INFLAMMATOIRE (REACTION IMMUNITAIRE INNEE). EN ROUGE, LES MOLECULES DONT L'EXPRESSION OU LA VOIE DE SIGNALISATION EST ALTEREE LORS D'UNE INFECTION PAR HPV.....	54
FIGURE 65 : QUELQUES STRATEGIES D'ECHAPPEMENT DES VIRUS HPV AU SYSTEME IMMUNITAIRE.	55
FIGURE 66 : DE LA REPOSE IMMUNITAIRE INNEE (FOND VERT) A LA REPOSE ADAPTATIVE (FOND ORANGE).	56
FIGURE 67 : CONTROLE DE L'EXPRESSION DE MIP-3ALPHA ET DE L'INTERFERON BETA PAR HPV16.	57
FIGURE 68 : CONSEQUENCE DE L'EXPRESSION DES PROTEINES E5, E6 ET E7 SUR LA PRESENTATION DES PEPTIDES VIRAUX PAR LES MOLECULES DU COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE (=CMH) DE CLASSE 1.	58
FIGURE 69 : DEVENIR POSSIBLE DE L'INFECTION A HPV.....	58
FIGURE 70 : CARACTERISTIQUES IMMUNITAIRES DANS LE CAS D'UNE INFECTION PERSISTANTE A PAPILLOMAVIRUS OU D'UNE REGRESSION-CLAIRANCE.....	59
FIGURE 71 : DEVENIR POSSIBLE DE L'INFECTION A HPV16 OU 18 SELON L'EXPRESSION DES MOLECULES E6 ET E7. RE : RETICULUM ENDOPLASMIQUE.	60
FIGURE 72: DEROULEMENT DE L'INFECTION GENITALE A HPV.	61
FIGURE 73 : PRODUCTION DE VLP L1 CHEZ SACCHAROMYCES POUR LE VACCIN GARDASIL®.	62
FIGURE 74 : CARACTERISTIQUES COMPAREES DES VACCINS ANTI-PAPILLOMAVIRUS GARDASIL® ET CERVARIX®.....	62
FIGURE 75 : RECOMMANDATIONS POUR LA VACCINATION CONTRE HPV (DONNEES 2007).....	65
FIGURE 76 : NIVEAUX D'ANTICORPS ANTI HPV-16 APRES ADMINISTRATION DU VACCIN BIVALENT EN FONCTION DE L'ÂGE DE LA VACCINATION.	65
FIGURE 77: TITRES D'ANTICORPS NEUTRALISANT CHEZ DES FILLES, DES GARÇONS ET DES FEMMES VACCINES PAR LE VACCIN QUADRIVALENT.	66
FIGURE 78 : BENEFICES ATTENDUS DE LA VACCINATION QUADRIVALENTE EN FRANCE.	67
FIGURE 79 : MODE D'ACTION DES ADJUVANTS ALUMINIQUES ET NON ALUMINIQUES TELS QUE LES AGONISTES DE TLR SUR LA REPOSE IMMUNE	69
FIGURE 80 : ANTICORPS NEUTRALISANTS ANTI HPV-16 ET 18 INDUITS PAR LA VACCINATION.	69
FIGURE 81 : COMPARAISON DES VACCINS GARDASIL® ET CERVARIX® EN TERME DE PRODUCTION DE CELLULES B MEMOIRES SPECIFIQUES D'HPV-16 ET 18. 70	70
FIGURE 82 : REPOSES EN ANTICORPS NEUTRALISANT AU COURS DE L'ETUDE.	71
FIGURE 83 : EFFICACITE DE LA VACCINATION QUADRIVALENTE SUR LES CIN 2/3 ET LES ADENOCARCINOMES <i>IN SITU</i> INDUITS PAR HPV-16 OU 18 SELON LE STATUT SEROLOGIQUE ET VIRAL (ADN HPV-16 OU 18) A L'INCLUSION.....	72
FIGURE 84 : TRAITEMENTS UTILISES POUR AMELIORER LA REPOSE CONTRE LES VIRUS HPV.	73
FIGURE 85 : LES DEFENSINES A LA RESCOURSE DU COL DE L'UTERUS.	74

I. PAPILOMAVIRUS : PRESENTATION DES VIRUS HPV

La cause majeure du cancer du col de l'utérus est l'infection par les papillomavirus humains (HPV) dits de haut risque dont on retrouve l'ADN dans 99,7 % des biopsies [Walboomers et al., 1999]. C'est en 1972 que les premières expériences initiées par le prix Nobel de médecine et de physiologie 2008, le Pr. Zur Hausen, ont permis d'établir une relation directe entre le cancer du col de l'utérus et l'infection par les HPV. Ce lien fut finalement reconnu en 1996 par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et le NIH (National Institutes of Health) [Cohen and Enserink, 2008 ; <http://www.who.int> (OMS- Février 2012)].

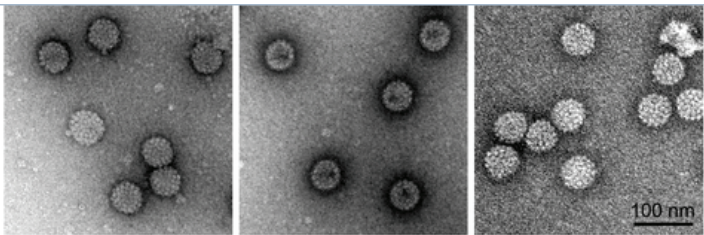
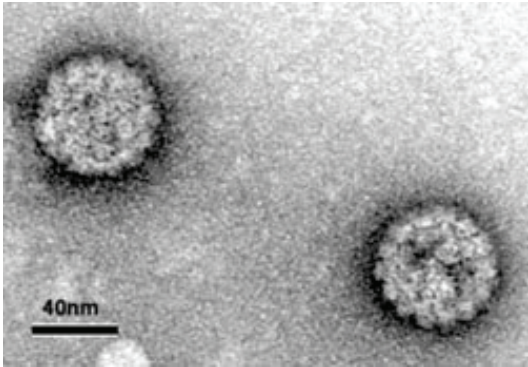
A. PRESENTATION GENERALE DE LA FAMILLE

Les papillomavirus humains constituent un groupe de virus appartenant à la famille des *Papillomaviridae* responsables des proliférations cutanéomuqueuses, le plus souvent bénignes, mais parfois malignes.

De 150 à 200 types viraux ont été identifiés à ce jour dans l'espèce humaine [Cours de faculté de médecine Pierre et Marie Curie + Jacques Balosso Université Joseph Fourier, Grenoble].

B. FICHE D'IDENTITE GENERALE DES VIRUS DE LA FAMILLE DES PAPILOMAVIRUS.

Le groupe des papillomavirus est un groupe hétérogène qui présente cependant des similitudes dans la structure de la capsid, dans l'organisation génomique et au niveau du cycle de réplication. Le tableau ci après résume les principales caractéristiques des virus de cette famille.

Photos	Fiche d'identité
 <p>HPV16 HPV18 HPV31</p> <p>Source : <i>Journal of virology</i> ; July 2013 Volume 87 Number 13</p> <p>Figure 1a: Structure de différents papillomavirus humains au MET.</p>  <p>Source : http://zmb.uni-muenster.de/institutes/imv/schelhaas/schelres_de.htm</p> <p>Figure 1b: Particule virale du virus HPV-16 au MET.</p> <p>Figure 1: Particules virales de différents types d'HPV au MET.</p>	<ul style="list-style-type: none">- Famille : <i>Papillomaviridae</i> (du latin <i>papilla</i>, diminutif de <i>papula</i> signifiant bouton, et du suffixe grec -ome, désignant le caractère tumoral).- Tropisme : épithélial (peau et muqueuse).- Taille de la particule virale : 45 à 55 nanomètres de diamètre.- Structure de la particule virale :<ul style="list-style-type: none">- virus nu (sans enveloppe)- capsid icosaédrique de 72 capsomères constituée de pentons de protéine majeure L1 associée à une protéine L2.- Génome : molécule circulaire d'ADN double brin d'environ 8 000 paires de bases dont un seul brin est codant. Une dizaine de cadres ouverts de lecture encore nommés phases ouvertes de lecture (POL ou ORF : <i>open reading frame</i> des Anglo-Saxons) portés par un seul des deux brins d'ADN sont groupées en deux grandes régions :<ul style="list-style-type: none">- une région E (<i>early</i>) codant des protéines non structurales- une région L (<i>late</i>) codant les protéines de capsid.Le nombre qui apparaît après E et L reflète la taille des POL, E1 étant la plus longue. Du fait d'un épissage alternatif, de 12 à 15 protéines sont en fait synthétisées. <p>Source : http://www.jle.com/e-docs/00/00/C6/85/article.phtml</p>

1. Tropicisme et lésions des HPV en fonction des génotypes viraux

Les HPV sont des virus extrêmement répandus, caractérisés par une spécificité d'hôte étroite, qui infectent la peau et les muqueuses, plus précisément les épithéliums malpighiens (pluristratifié, pavimenteux). Les virus HPV sont responsables de lésions fréquentes généralement bénignes telles que les verrues et condylomes (verrues localisées dans les régions génitales ou périanales que l'on connaît aussi sous le terme de "crêtes de coq"). Cependant, certains génotypes des papillomavirus humains sont associés à des cancers tels le carcinome du col utérin. *In vivo*, les virus HPV infectent les cellules de la couche basale des épithéliums malpighiens et ont un tropisme positif pour les kératinocytes.




Lésions bénignes liées aux HPV	Illustration
<p>Verrue palmaire source : http://www.allodocteurs.fr</p>	
<p>Verrue vulgaire digitale source : <i>mt pédiatrie</i>, vol. 13, n° 1, janvier-février 2010</p>	
<p>Condylomes acuminés de la région inguinale (région située entre l'abdomen et la cuisse) source : <i>mt pédiatrie</i>, vol. 13, n° 1, janvier-février 2010</p>	

Figure 2 : Illustration des principales lésions bénignes liées aux papillomavirus humains.

Le tableau ci-après résume les principales manifestations cliniques dues aux papillomavirus humains et les principaux génotypes viraux impliqués :

Localisation de l'infection	Lésions	Types viraux impliqués
Peau	Verrues plantaires	1, 2, 3, 4, 7, 10, 57, 60, 63 27 et 49 chez les patients immunodéprimés
	Epidermodysplasies verruciformes	5 ⁽¹⁾ , 8 ⁽¹⁾ , 9, 12, 14 ⁽¹⁾ , 15, 17 ⁽¹⁾ , 19, 20 ⁽¹⁾ à 25, 36, 46, 47 ⁽¹⁾ , 50
Muqueuse génitale	Carcinome du col utérin	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 ⁽²⁾
	Lésions dysplasiques	6, 11, 30, 40, 42 à 44, 56 à 58, 61, 62, 66
	Condylome acuminé	6, 11
	Tumeur de Buschke-Loewenstein ⁽³⁾	6, 11, 54
	Maladie de Bowen ⁽⁴⁾	16, 34
Muqueuse oro-pharyngée	Hyperplasie épithéliale focale	13, 32
	Papillomatose orale floride	6, 11, 16
Muqueuse laryngée	Papillomes laryngés	6, 11, 32

Figure 3 : Les différents types de lésions cutané-muqueuses et les génotypes viraux associés.

Légende :

- 1 = Génotypes associés aux cancers cutanés de l'épidermodysplasie verruciforme
- 2 = Tous les génotypes de cette série peuvent aussi être détectés dans les lésions dysplasiques du col utérin (Figure 9)
- 3 = Condylome acuminé géant
- 4 = Lésions précancéreuses (dyskératose vulvaire) de la femme ménopausée
 - cible du vaccin **Gardasil®** : HPV-6, 11, 16, 18
 - cible du vaccin **Cervarix®** : HPV-16, 18

Il est d'usage de distinguer les virus HPV en fonction de leur pouvoir oncogène comme le montre le tableau ci-après :

Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène	Types de virus
Haut risque	16, 18 , 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	25, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11 , 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

Légende :

cible du vaccin **Gardasil®** : HPV-6, 11, 16, 18

cible du vaccin **Cervarix®** : HPV-16, 18

Source : Anne Goffard université Lille 2 droit et santé faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Figure 4 : Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène.

Parmi les HPV à tropisme génital, qui retiennent toute notre attention puisque majoritairement impliqués dans le cancer du col de l'utérus, on distingue :

- les **HPV-16 et 18 à haut risque oncogène** qui sont responsables des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin, mais aussi d'autres localisations ano-génitales (anus, vagin, vulve, pénis).

Parmi les génotypes d'HPV à haut risque oncogène, les types 16 et 18 sont les plus prévalents dans le cancer du col de l'utérus. Au niveau mondial, le virus HPV-16 est associé à plus de 50 % des cas des cancers du col de l'utérus et HPV-18 à plus de 15 % des cas.

- les **HPV-6 et 11 à bas risque** qui sont associés à des lésions sans potentiel d'évolution vers des lésions de haut grade et le cancer invasif.

Les génotypes HPV-35, 11, 6 sont présents dans moins de 5% des cancers du col de l'utérus (source OMS – voir II.D).

Les co-infections avec plusieurs types d'HPV ne sont pas rares (20 à 30%). Les associations entre HPV à haut risque et à bas risque dans les lésions cancéreuses sont également fréquentes et certaines associations préférentielles ont été décrites (HPV-16 et 52, HPV-16 et 68, HPV-18 et 6/11). L'impact de la présence de plusieurs types d'HPV sur la durée et la persistance de l'infection n'est pas bien compris à l'heure actuelle.

Les **HPV ont un tropisme positif pour les kératinocytes et une spécificité pour certains sites anatomiques:**

- HPV-1 est associé aux verrues plantaires et ne s'observe que dans les épithéliums très kératinisés de la paume ou de la plante des pieds

- HPV-16 est associé avec l'épithélium squameux du col utérin et n'infecte jamais la plante des pieds.

Tropisme du virus HPV	Génotype viral
Cutané	1,2,4,5,8,9,12,14,17,19,20,21,22,23,25,27,36,38,41,47,48,49,50,57,60,63,65,75,76,80,88,92,93,95,96
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
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 78, 91,94

Légende :

cible du vaccin **Gardasil®** : HPV-6, 11, 16, 18

cible du vaccin **Cervarix®** : HPV-16, 18

Figure 5 : Relation entre le type et le tropisme viral.

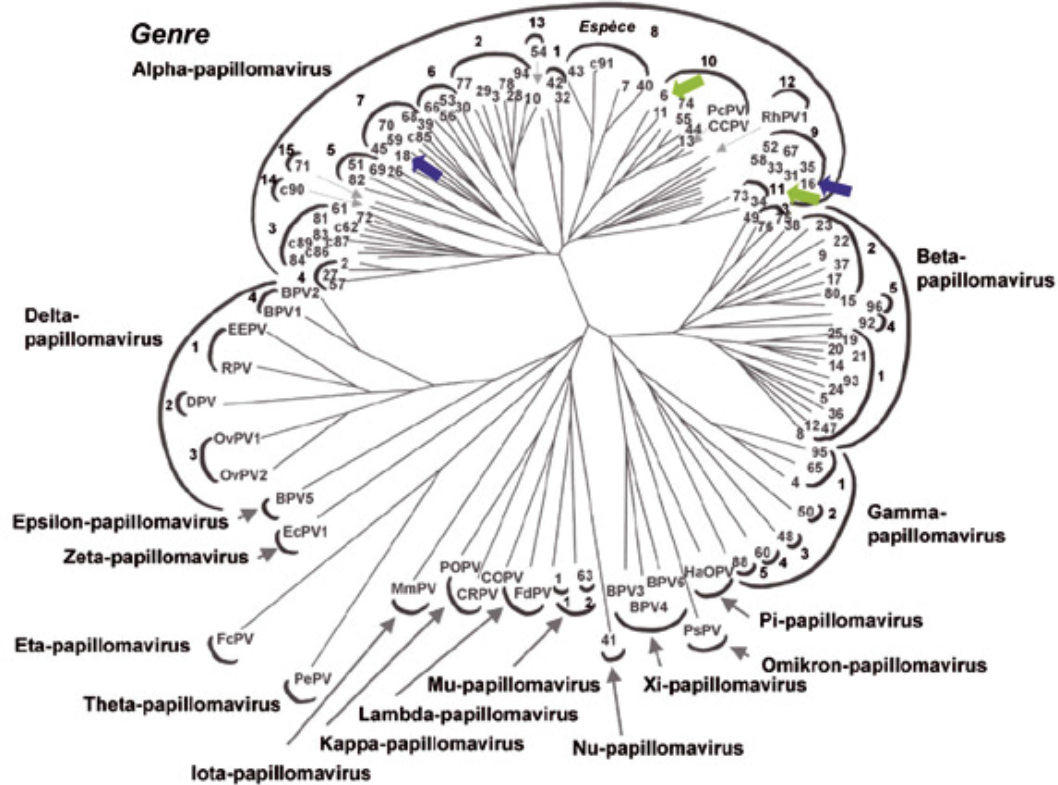
2. La phylogénie

Les papillomavirus appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont des virus très anciens qui ont évolué parallèlement à l'hôte qu'ils infectent. De ce fait, la nomenclature pour les désigner consiste à rajouter au suffixe PV (papillomavirus), l'abréviation désignant l'hôte infecté dérivée du terme anglais. Ainsi on parle d'HPV (*human papillomavirus*), de CRPV (*cottontail rabbit papillomavirus*), de BPV (*bovine papillomavirus*) etc. De très nombreuses espèces, appartenant à des groupes taxonomiques très éloignés, sont infectées par des papillomavirus.

En plus de leur spécificité d'hôte, les papillomavirus présentent une spécificité tissulaire. Ils sont **épithéliotropes stricts** et infectent les épithéliums muqueux comme cutanés. Leur tropisme tissulaire et la caractérisation de leur pouvoir pathogène ont longtemps servi de classification, cependant cette méthode ne reflétait pas correctement l'histoire évolutive des papillomavirus et ne rendait pas compte de leurs similitudes génétiques.

Devant le grand nombre de papillomavirus recensés, plus de 200 actuellement dont environ 100 humains, il était important d'établir les moyens de les ordonner.

L'arbre phylogénétique présenté dans la figure 6 est construit sur la base de la séquence de la protéine L1 qui est très conservée au cours de l'évolution chez les différents types de papillomavirus.



Source : <http://www.jle.com/e-docs/00/04/57/22/article.phtml?fichier=images.htm>

Schéma : S.Beaudin

Légende : Quelques exemples

- BPV : Bovine papillomavirus (bovin)
- CRPV : Cottontail Rabbit papillomavirus (lapin)
- ROPV : Rodent papillomavirus (rongeur)
- COPV : Canine papillomavirus (chien)
- EEPV : Equine papillomavirus (cheval)
- DPV : Deer papillomavirus (cervidés)

Les virus impliqués dans les principales pathologies humaines sont repérés par des flèches.

- Flèche bleu : HPV-16 et 18 (virus à haut risque oncogène) cible du vaccin **Cervarix®** et **Gardasil®**
- Flèche verte : HPV-6 et 11 (virus à bas risque oncogène) cible du vaccin **Gardasil®**

Figure 6 : Classification des papillomavirus humains et animaux sur la base de la séquence du gène codant la protéine majeure de la capsid L1.

On peut voir que la famille des *Papillomaviridae* est subdivisée en une douzaine de genres (variable selon les méthodes utilisées) désignés par une lettre grecque (α , β , γ , etc.). Chaque genre est divisé en espèces. Celles-ci sont désignées par un chiffre. Enfin, au sein d'une espèce, les virus sont classés en types (HPV-16, HPV-18 etc.). Par exemple, le papillomavirus humain HPV-16, susceptible de causer un cancer du col utérin, appartient au type HPV-16, à l'espèce 9 et au genre α .

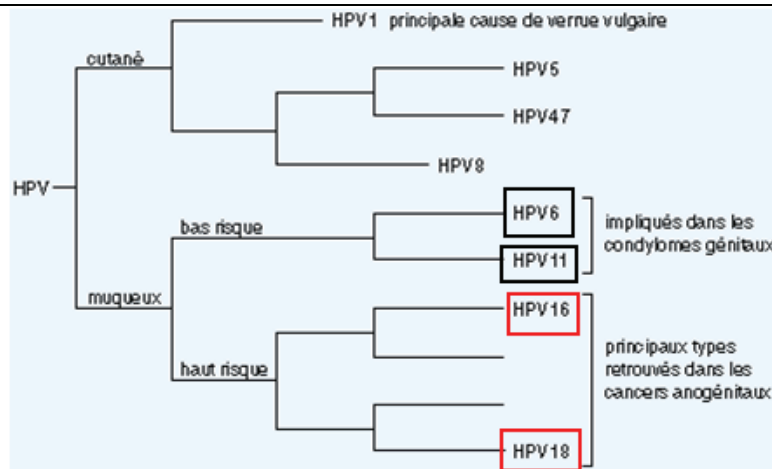
On considère que des virus appartiennent à des types distincts si leurs génomes présentent moins de 90% d'identité au niveau de la séquence nucléotidique. Au sein d'un sous-type, on peut trouver plusieurs variants et plusieurs isolats.

Les HPV pouvant infecter le col de l'utérus appartiennent au groupe alpha qui comprend soixante membres. Les HPV de type bêta, gamma, Mu et Nu sont retrouvés principalement dans les infections cutanées.

Cette classification illustre également la très grande variété des papillomavirus humains et autres animaux et montre la distance phylogénétique entre les groupes d'HPV α et β ou γ .

Ci-après (figure 7), une autre représentation de la classification des papillomavirus humains basée sur :

- le tropisme (cutané ou muqueux)
- les propriétés biologiques
- le potentiel oncogénique (haut risque et bas risque)



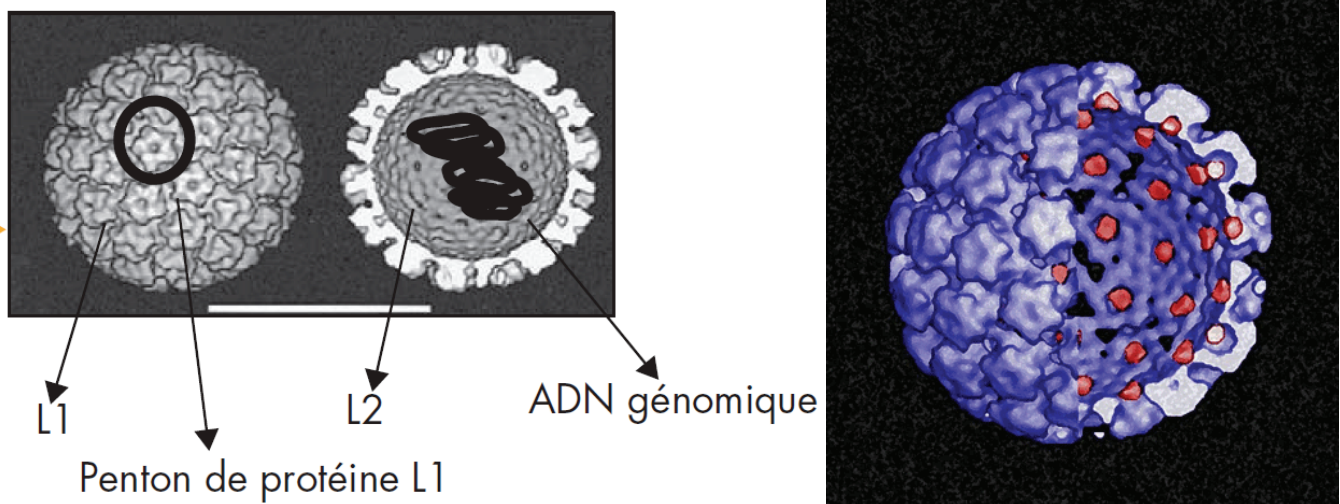
Source : http://www.jle.com/fr/revues/bio_rech/abc/e-docs/00/00/C6/85/article.phtml?fichier=images.htm (d'après Birley et al).

Figure 7 : Classification des principaux papillomes humains basé sur le tropisme de ces virus et leur potentiel oncogène.

C. STRUCTURE DU VIRUS : EXEMPLE DU VIRUS HPV-16

1. Ultrastructure du virus

Les premières études sur la biologie des papillomavirus ont porté sur le virus du papillome bovin de type 1 (BPV-1), qui a servi comme type de référence pour la caractérisation de la capside, du génome et de la réplication virale pour l'ensemble des papillomavirus. Il a ensuite été montré que ces éléments sont très similaires entre les divers types de papillomavirus.



Taille de la particule virale = environ 50 nm

Source : <http://ccr.cancer.gov/staff/gallery.asp?profileid=5921>

Figure 8 : Organisation de la capside d'un virion de HPV-16, avec une vue montrant la protéine L2 (rouge) de la capside associée à la surface intérieure de la protéine L1 (bleu).

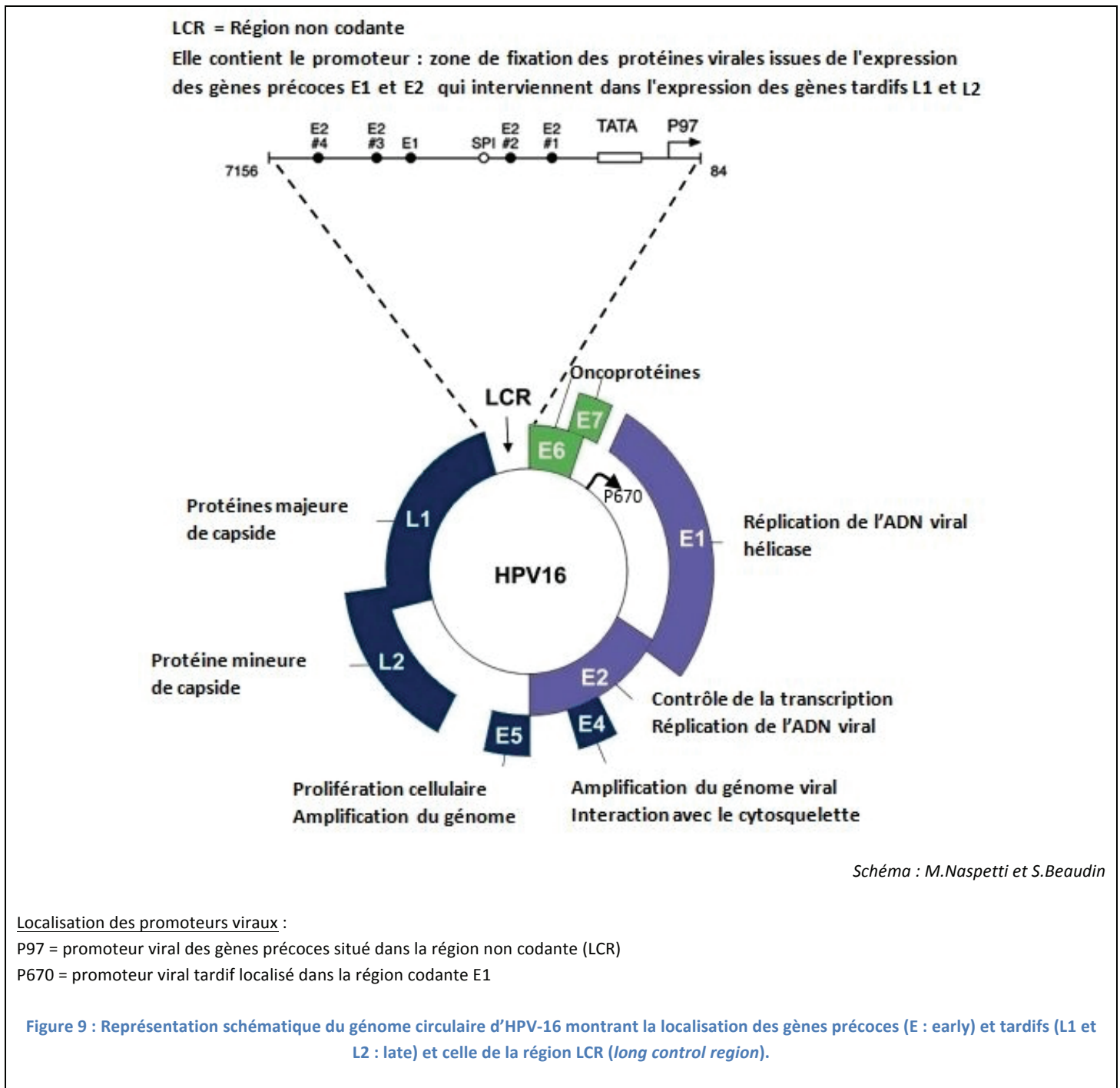
2. Organisation du génome et principales fonctions des protéines

Le génome des papillomavirus est divisé en trois sections:

- la région précoce contenant les gènes E6, E7, E1, E2, E4 et E5
- la région tardive contenant les gènes L1 et L2
- la région régulatrice LCR (*long control region*).

Le génome des papillomavirus humains permet l'expression d'au moins huit protéines (E1 à E7 + L1 et L2 sans compter les protéines produites par épissage alternatif) dont la fonction est indiquée dans les figures 9 et 10.

Dans la majorité des cellules infectées, le virus est sous forme épisomale, c'est-à-dire un ADN circulaire capable de se répliquer de manière autonome mais non intégré au génome de la cellule hôte (figure 9). Dans des cas minoritaires, on le retrouve intégré au génome de l'hôte qu'il infecte, ce qui participe au processus oncogène (figure 11).



Ci-après, les principales fonctions des protéines virales :

Protéine	Fonction des protéines virales
E1	<ul style="list-style-type: none"> • Impliquée dans la réplication de l'ADN viral • L'hétérodimère E1-E2 se lie à la séquence <i>ORI</i> (=origine de réplication) localisée dans la région non codante • Fonction hélicase qui permet de séparer les deux brins d'ADN avant leur réplication • Protéine très conservée au cours de l'évolution
E2	<ul style="list-style-type: none"> • Impliquée dans la régulation de la réplication et la transcription virale (par l'intermédiaire des 200 acides aminés du domaine N-terminal)
E3	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de fonction connue <p>Aucune information dans la littérature</p>
E4	<ul style="list-style-type: none"> • Maturation et relargage des particules virales : <ul style="list-style-type: none"> - facilite l'encapsidation du génome - favorise la diffusion et la libération des virions - intervient dans la destruction des filaments de cytokératine des cellules infectées ce qui permet la libération des particules virales • interaction avec les ARN hélicase des cellules infectées • Mutation des virions
E5	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulation de la prolifération cellulaire par un mécanisme d'activation du récepteur à l'EGF (epidermal growth factor) et au PDGF (platelet-derived growth factor) • Protéine transformante non considérée comme une oncoprotéine • Exprimée au stade précancéreux mais plus après intégration du virus dans le génome hôte • Déphosphorylation des connexines ce qui entraîne des troubles de la communication cellulaire • Régule la production d'interféron bêta par les kératinocytes (voir le IV)
E6	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine oncogène : se lie à p53 (voir le IV)
E7	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine oncogène : se lie à pRb (voir le IV)
E8	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de fonction connue <p>Aucune information dans la littérature</p>
L1	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine structurale majeure de la capsidie indispensable à la formation des particules virales qui se lie au récepteur de la cellule cible <p><i>Cette protéine glycosylée, hautement conservée entre les papillomavirus, porte les antigènes spécifiques de genre et certains antigènes spécifiques de type. La portion C-terminale de la protéine L1 d'HPV16 comporte deux signaux de localisation nucléaire qui permettent son transport dans le noyau où a lieu l'assemblage des différents constituants du virus. Les protéines L1 des papillomavirus sont capables de s'auto-assembler en l'absence d'autres protéines virales pour former des particules virales vides ressemblant à des capsides et dénommées VLP (virus-like particle). Celles-ci possèdent les mêmes épitopes conformationnels que la protéine native et sont hautement immunogéniques. (Voir partie V)</i></p> <p><i>La portion N-terminale de L1 contient une séquence YXPPXXP indispensable à la formation de VLP.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Protéine source d'antigènes pour le développement de tests sérologiques ELISA et pour la production de vaccins.
L2	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine structurale mineure de la capsidie, moins conservée que la protéine L1. <p><i>Elle contient des antigènes spécifiques de type. Comme pour L1, sa portion C-terminale possède une séquence signal de localisation nucléaire permettant son transfert dans le noyau, alors que la portion N-terminale serait capable de lier l'ADN viral et de le positionner correctement au sein de la capsidie (on ne sait pas encore comment cette protéine est capable de sélectionner l'ADN viral au sein de l'ADN total). Cette protéine L2 permet, en association avec la protéine L1, l'assemblage du virus et la stabilisation de la capsidie.</i></p>

Source : http://www.jle.com/fr/revues/bio_rech/abc/e-docs/00/00/C6/85/article.phtml?fichier=images.htm

Joseph Monsonogo

Figure 10 : Les principales protéines du papillomavirus humain de type 16 et leurs fonctions associées.

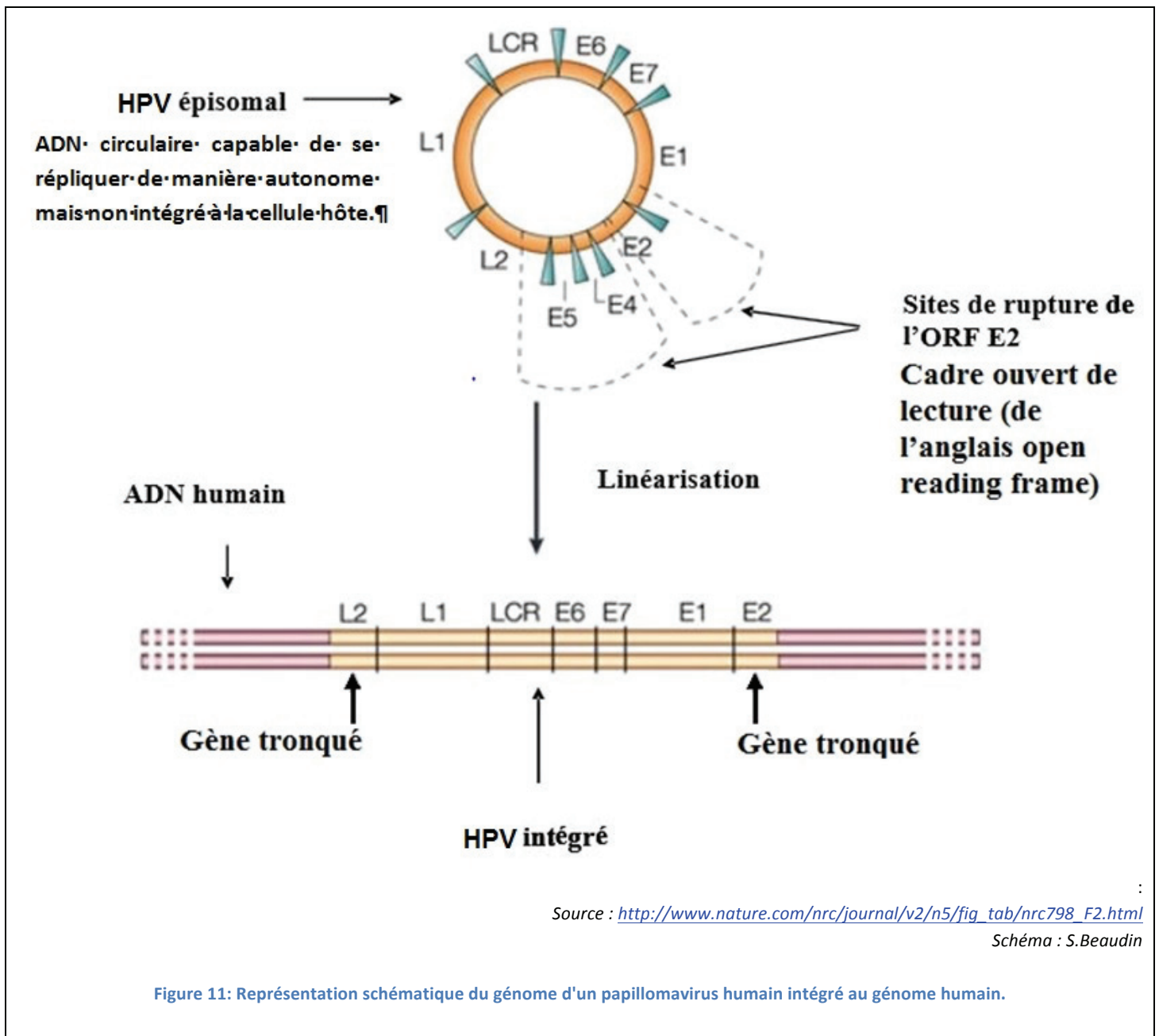
L'ADN viral des HPV à risque oncogène est présent dans 90% des tumeurs du cancer du col utérin et des cancers anaux génitaux. Dans 90 % des cancers, **l'ADN viral est intégré au génome** de la cellule hôte [Médecine Science].

La linéarisation et l'intégration du génome viral circulaire au sein d'un chromosome de la cellule épithéliale hôte se produisent habituellement dans les lésions précancéreuses (dysplasie, carcinome in situ). L'intégration du virus se fait préférentiellement dans des régions de grande instabilité génomique appelées *common fragile sites* (CFS) et suit un mécanisme précis où **les gènes codant pour les protéines E6 et E7 sont toujours conservés et fonctionnels**, alors que la plupart des autres séquences codantes virales sont supprimées ou non fonctionnelles.

Le clivage de la molécule circulaire d'ADN viral, lors de son intégration dans le génome de la cellule infectée, se réalise le plus souvent dans le cadre de lecture ouvert E2, ce qui entraîne la perturbation de la continuité de ce gène et qui dans un même temps libère les oncogènes E6 et E7 de la répression à laquelle ils étaient soumis. Ce phénomène de levée de répression conduit à l'hyperexpression des gènes E6 et E7 caractéristique des cellules cancéreuses.

Ainsi, les cellules cancéreuses surexpriment les protéines oncogéniques E6 et E7 qui sont responsables de l'inactivation des anti-oncogènes p53 et pRb de la cellule hôte, à l'origine de l'altération de la physiologie et de la transformation de cette dernière (Cf III.C et D – Fig 50 et 56).

Une partie du gène codant le protéine E2 ainsi que des cadres de lecture ouverts qui lui sont adjacents (E4, E5) et une partie du gène codant la protéine L2 sont régulièrement supprimés lors de la linéarisation et l'intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte.

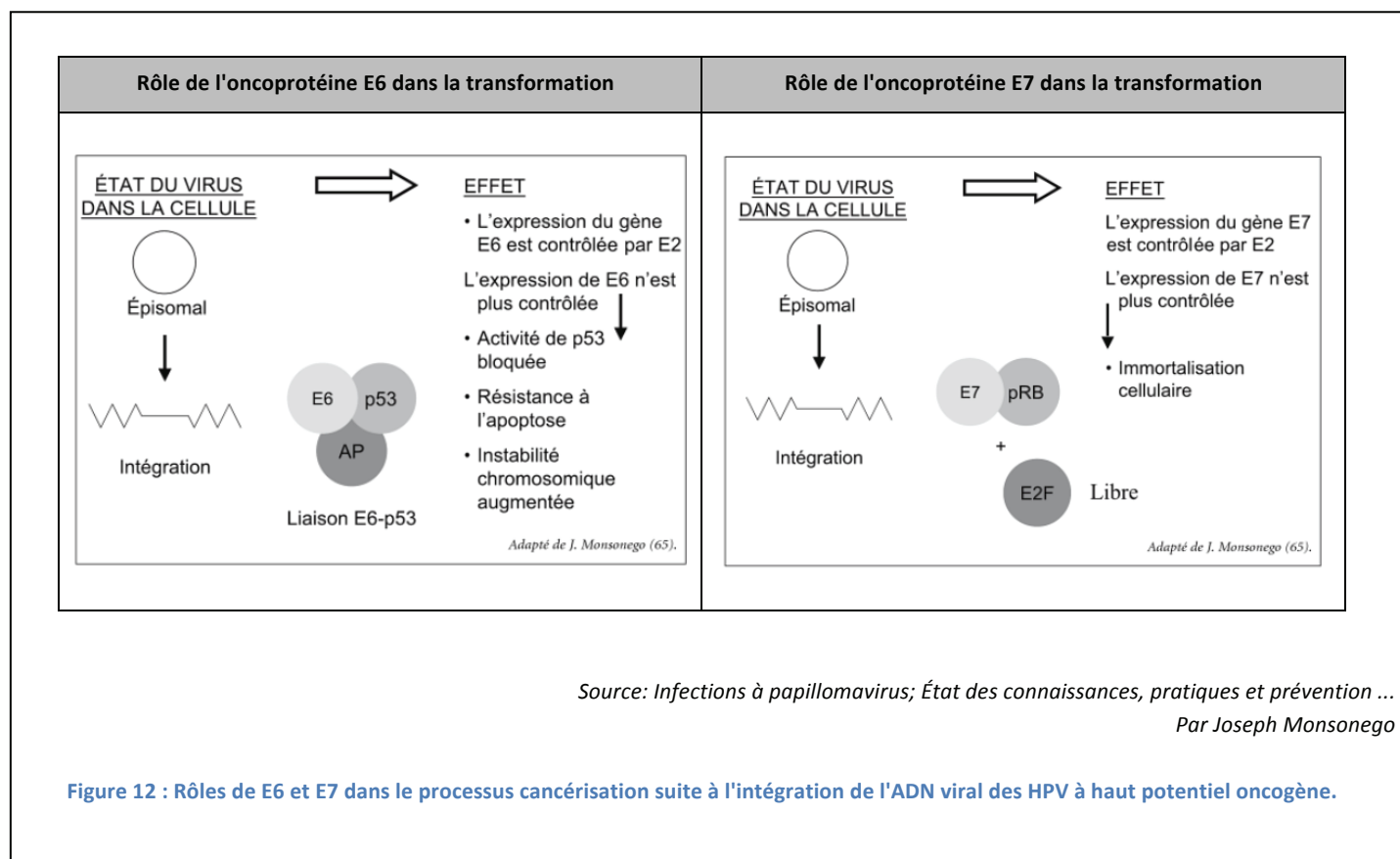


La séquence du virus HPV-16 intégré au génome humain est téléchargeable sur le site Acces-INRP.

On retiendra que l'intégration du génome viral dans le génome de la cellule infectée augmente le risque de transformation cellulaire et donc la survenue de cancer.

Les mécanismes d'action des oncoprotéines E6 et E7 dans la transformation des cellules infectées seront détaillés ultérieurement dans les figures 50 à 58.

Les schémas ci-après en présentent brièvement les principaux mécanismes sans entrer dans le détail.

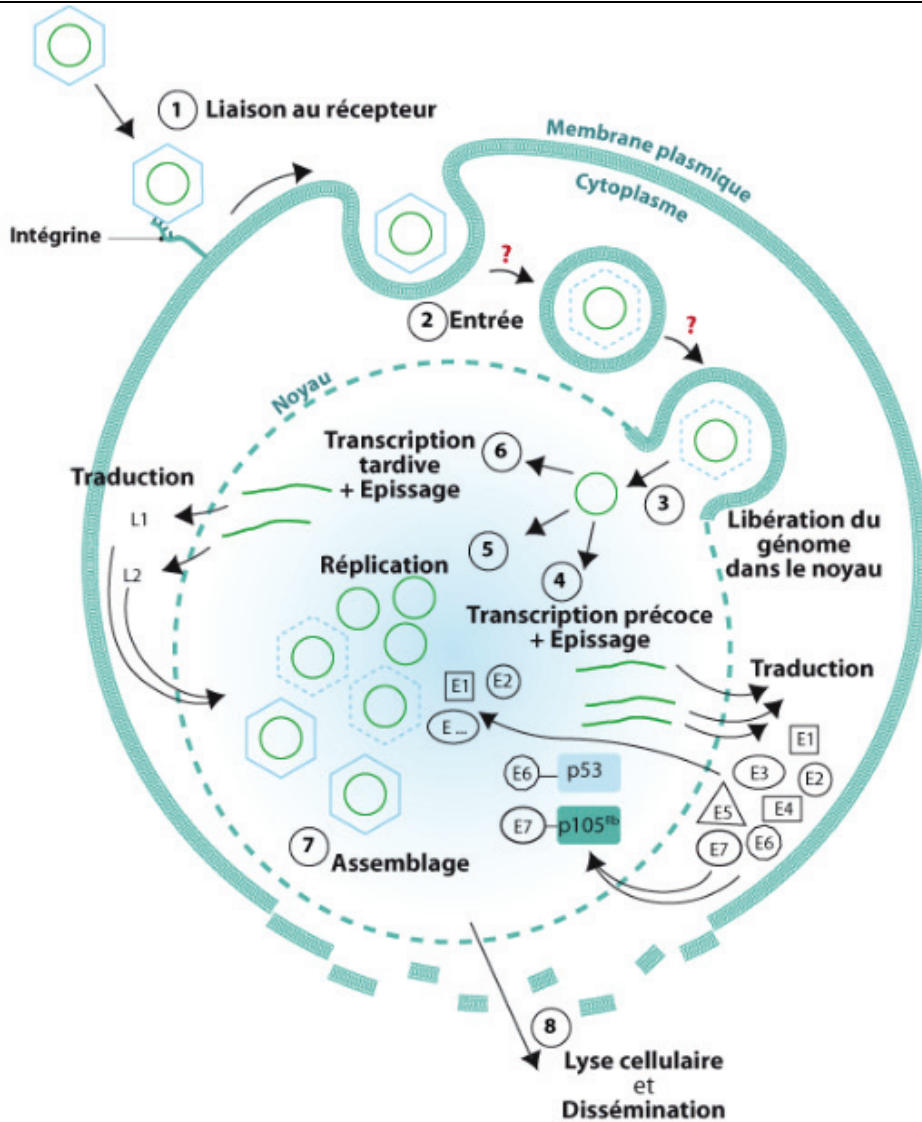


Source: *Infections à papillomavirus; État des connaissances, pratiques et prévention ...*
Par Joseph Monsonogo

Figure 12 : Rôles de E6 et E7 dans le processus cancérisation suite à l'intégration de l'ADN viral des HPV à haut potentiel oncogène.

1. Généralités sur le cycle de réplication du virus du papillome humain

Le cycle viral des virus HPV, dont les principales étapes sont présentées ci-après, outre le fait de présenter une spécificité d'espèce stricte, et un tropisme épithélial, présente également la singularité d'être conditionné par la différenciation de l'épithélium qu'il infecte.



Source : http://www.afd-ld.org/~fdp_viro/content.php?page=papillomavirus

Légende :

Bleu : capsid virale

Vert : génome viral

Figure 13 : Les étapes essentielles du cycle viral, l'entrée, la décapsidation, ou encore l'assemblage et la sortie du virus.

➤ 1/ La rencontre et l'attachement du virus et de la cellule cible.

Le premier stade de l'infection est la rencontre du virus et de la cellule cible. L'attachement du virus à la cellule survient, suite à la reconnaissance entre un motif antigénique présent à la surface du virus (protéines L1 de la capsid) et un récepteur de surface spécifique de la protéine virale présent à la surface de la cellule cible.

L'expression de ce récepteur chez l'individu infecté est souvent limitée à certains types de cellules ou de tissus. **Le récepteur est donc généralement un déterminant crucial du tropisme d'un virus.** Même si les mécanismes d'entrée des HPV ne sont pas encore parfaitement élucidés, des travaux de recherche montrent que l'intégrine alpha 6 bêta 4 est un bon candidat pour remplir le rôle de récepteur à la protéine virale.

L'expression de l'intégrine alpha 6 est généralement restreinte aux kératinocytes basaux de l'épithélium où cette protéine transmembranaire s'associe avec l'intégrine bêta 4. Ceci explique le tropisme des virus HPV pour les kératinocytes des épithéliums.

D'autres études montrent que les héparanes sulfates protéoglycanes, présents dans les matrices extracellulaires et à la surface des cellules, constituent un facteur d'attachement du virus HPV-16 permettant son entrée dans la cellule cible selon le modèle présenté ci après :

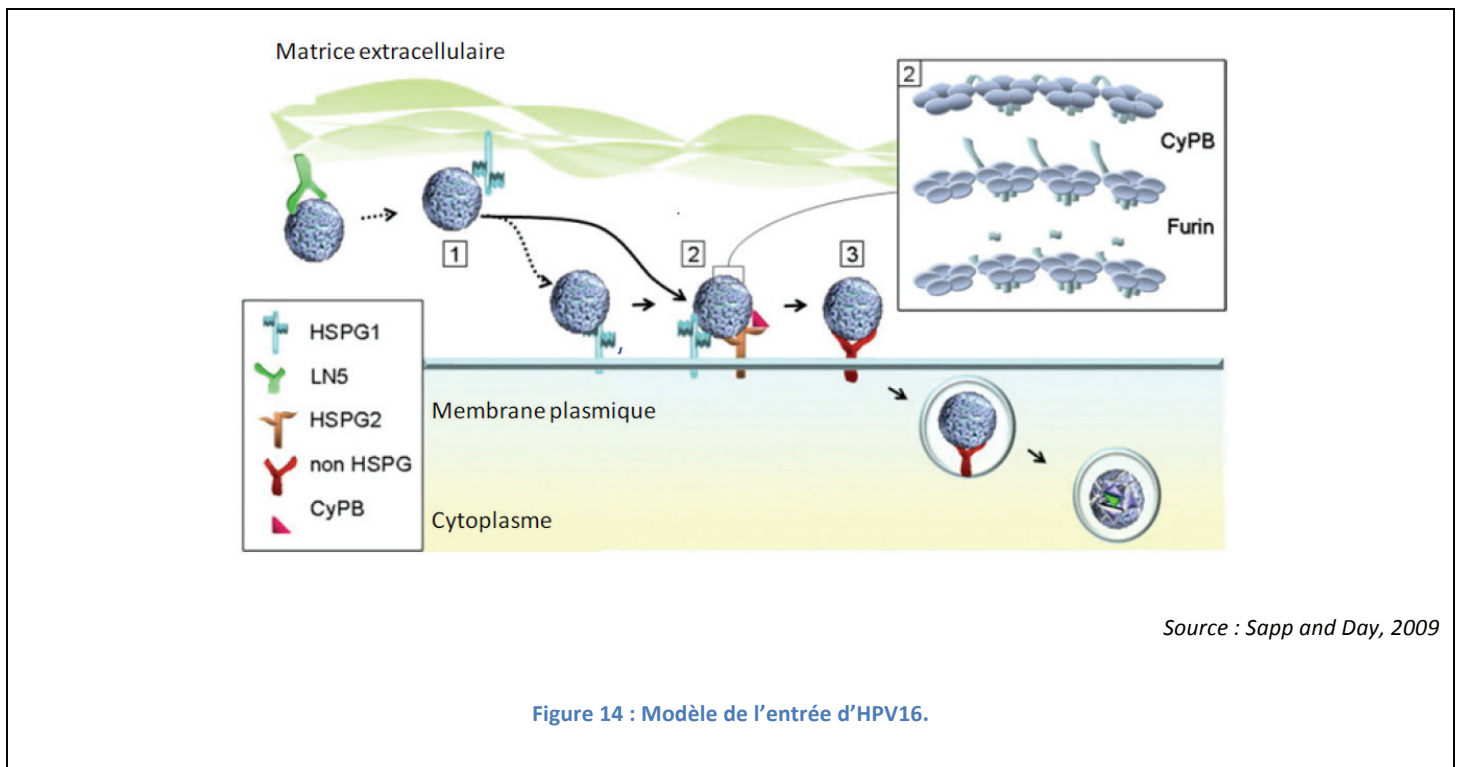


Figure 14 : Modèle de l'entrée d'HPV16.

1. La particule virale se lie au facteur d'attachement : les héparanes sulfates protéoglycanes de type 1 (HSPG1), présents au niveau de la matrice extracellulaire ou à la surface de la cellule.
2. La capsid virale est transférée à un second site de liaison aux HSPG2 présents à la surface de la cellule. Le changement conformationnel induit conduit à l'exposition de la partie N-terminale de la protéine L2 et au clivage de la furine. La cyclophiline B va favoriser cette étape.
3. Ces événements semblent induire d'autres changements conformationnels qui conduisent à une perte d'affinité pour les HSPG et conduisent à l'endocytose du virus.

Pour aller plus loin : Des articles sur les mécanismes d'entrée dans la cellule hôte des virus HPV-16, 18 et 31 sont disponible sur les liens suivants <http://jvi.asm.org/content/87/13/7765>

➤ 2/ Entrée et décapsidation

Il est établi que le mécanisme d'entrée des HPV dans les cellules cibles diffère selon le génotype viral : l'entrée du virus dans la cellule hôte se fait par endocytose à clathrines pour HPV-16 et 58 alors qu'elle fait intervenir des cavéoles pour HPV-31.

Les étapes de pénétration et de décapsidation aboutissent à la libération du génome viral dans le noyau de la cellule cible. Au cours de la pénétration du génome viral dans la cellule, celui-ci est partiellement ou totalement débarrassé des protéines qui le protégeaient dans le virion : ce processus de déshabillage est appelé "décapsidation". Le génome qui pénètre dans le noyau de la cellule peut rester sous forme épisomale ou s'intégrer aux chromosomes de la cellule infectée (c'est le cas des cellules des lésions précancéreuses et cancéreuses).

➤ 3/ Expression des gènes viraux et amplification du génome viral

Au sein de la cellule, le génome viral joue deux rôles distincts.

D'une part, il permet l'expression des protéines virales, nécessaires à la réplication du virus et ensuite à la formation de nouvelles particules virales. D'autre part, il est répliqué avant d'être encapsidé pour former de nouvelles particules virales.

➤ 4/Assemblage et relargage des virions nouvellement formés

Cette étape permet la diffusion du virus et la propagation de l'infection.

2. Les particularités du cycle des papillomavirus

❖ Les différents types de cycles viraux

Le cycle viral des HPV est lié au programme de différenciation des cellules infectées, ce qui implique l'existence d'une coordination entre l'expression des gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium.

Trois principaux types d'infection peuvent être définis sur la base de l'expression des gènes viraux dans les cellules infectées :

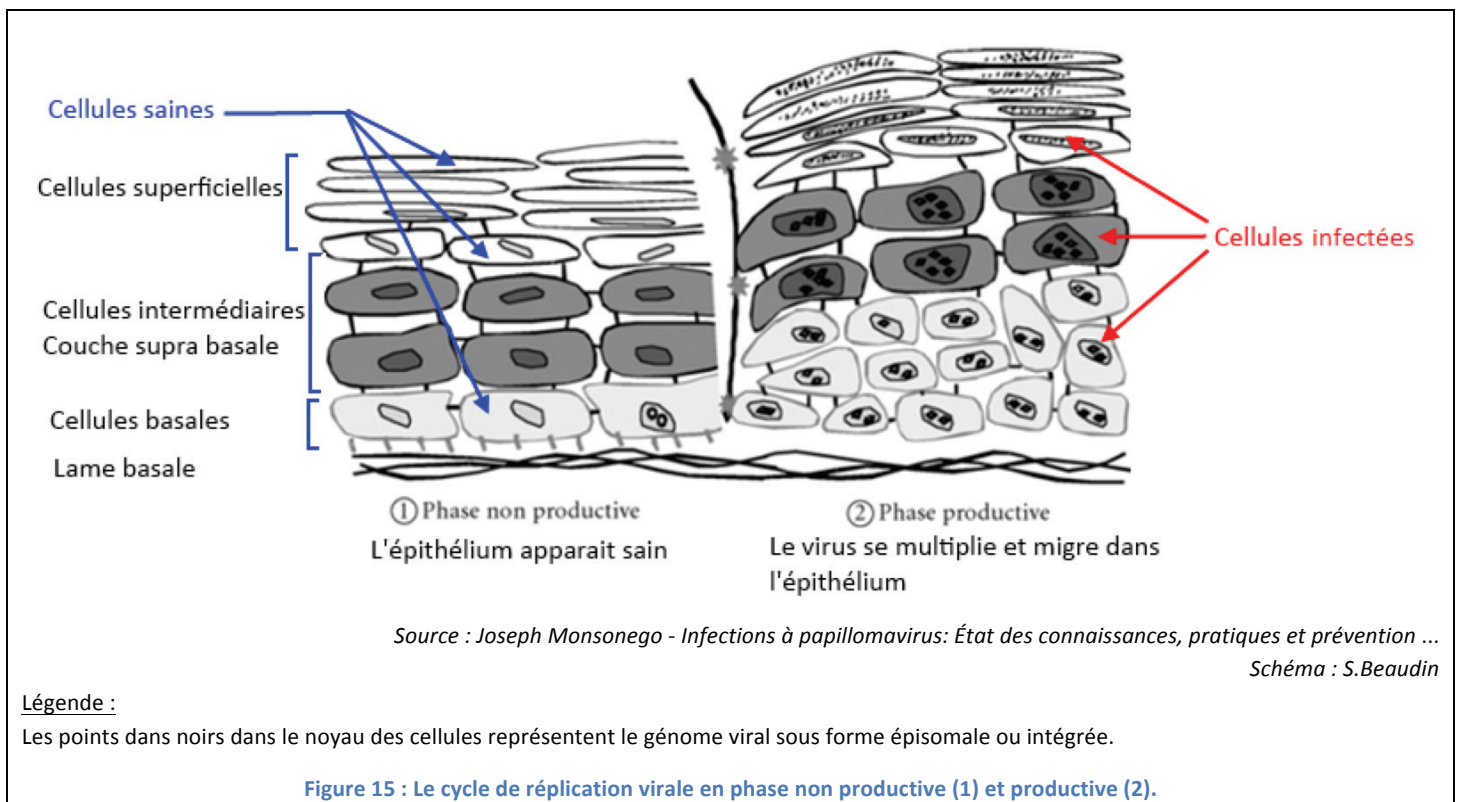
- **L'infection latente** ou **phase non productive (Figure 15)** au cours de laquelle le virus pénètre au niveau des cellules basales de l'épithélium sans expression des gènes dans aucune des cellules de l'épithélium. L'épithélium apparaît sain.

- **L'infection productive** ou **phase productive (Figure 15)**. Sous l'influence de certains facteurs endogènes et exogènes, le virus se réplique sans s'intégrer au génome de la cellule infectée. Cette phase est caractérisée par l'expression des gènes viraux tardifs, L1 et L2 dans les cellules intermédiaires et superficielles de l'épithélium infecté. Cela permet la production de particules virales complètes dans les cellules superficielles de l'épithélium et la propagation du virus.

- **L'infection transformante** qui se produit 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. Le génome viral des HPV à haut risque s'intègre alors au génome de la cellule infectée contrairement au HPV à bas risque (voir I.C).

Les mécanismes du maintien de l'infection latente et du passage de l'infection latente à productive ne sont pas parfaitement élucidés à ce jour.



❖ Le cycle viral dépend de l'état de différenciation de la cellule.

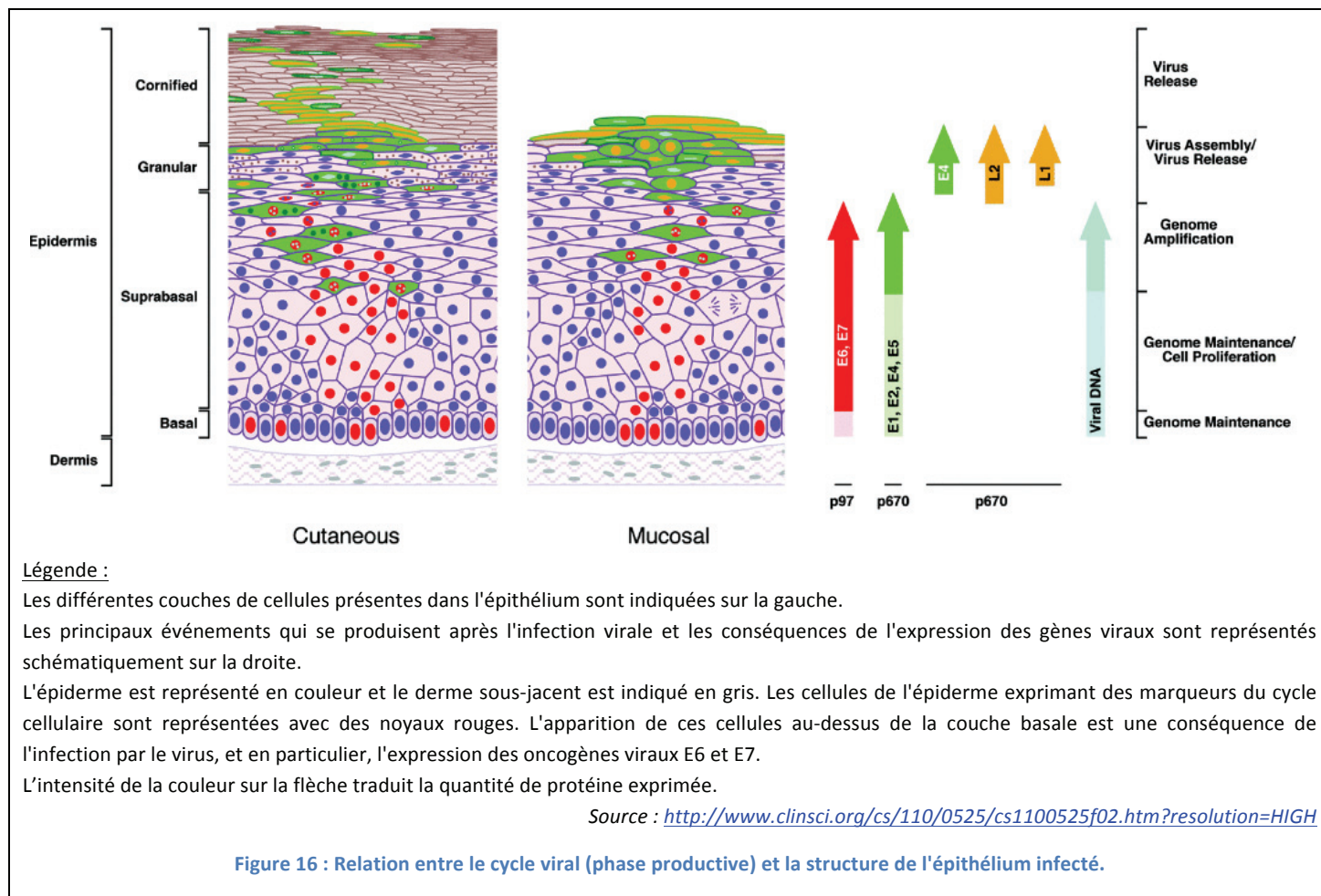
A la faveur d'une lésion dans le revêtement cutané ou muqueux le virus infecte les cellules basales de l'épithélium qui, en se multipliant, migrent vers la surface tout en se différenciant.

Dans les couches basales de l'épithélium, seuls s'expriment les gènes viraux précoces; il n'y a pas de production de particules virales.

Seules les cellules les plus différenciées des couches superficielles, c'est-à-dire les cellules en voie de kératinisation, assurent le cycle viral complet (expression des gènes précoces non structuraux et des gènes tardifs structuraux) avec une abondante production de particules virales. La desquamation de ces kératinocytes infectés assure la propagation du virus.

Dans les cellules basales de l'épithélium du col de l'utérus, le virus peut exister soit sous forme épisomale, soit s'intégrer au génome cellulaire selon le type d'infection.

La figure 16 ci-après présente les modalités d'expression des gènes viraux.



- Les gènes **E6 et E7** s'expriment en faible quantité dans la couche basale (cellules peu différenciées à forte activité mitotique) et en **grande quantité dans la couche suprabasale**.

- Les gènes **E1, E2, E4 et E5** s'expriment en faible quantité dans la couche basale et dans la partie inférieure de la couche suprabasale mais en forte quantité dans la partie supérieure de la couche suprabasale.

Ainsi l'expression de E6 et E7, en présence d'un faible niveau de E1 et E2 dans les couches basales et suprabasales permet la multiplication du génome viral sous forme épisomale (l'épisome correspondant à l'ADN viral circulaire capable de se répliquer de manière autonome mais non intégré dans les chromosomes de la cellule hôte) en quantité relativement limitée (10 à 200 copies).

Le maintien des cellules basales et suprabasales en phase de synthèse d'ADN (phase S du cycle cellulaire), indispensable au cycle viral, est assuré par les protéines E6 et E7, exprimées à faible taux.

- L'expression des protéines virales nécessaires à la réplication du génome se produit dans les cellules exprimant E6 et E7 qui suit l'activation du promoteur p670 (Figure 9) dans les couches supérieures (cellules épithéliales montrés dans le vert avec des noyaux rouges).

- L'élévation des niveaux d'expression des protéines E1, E2, E4 et E5 dans la partie supérieure la couche suprabasale et dans la couche granulaire facilite l'amplification du génome viral.

- Les protéines de capsid **L1 et L2** sont exprimées en quantité importante uniquement au sein des cellules les plus différenciées des couches supérieures de l'épithélium. La formation de la protéine L2 permet à l'assemblage des particules virales, l'expression de L1 permettant la formation de virions infectieux. L'accumulation de la protéine E4 (responsable des modifications du cytosquelette associées au trafic intracellulaire des constituants viraux) à proximité de la surface de l'épithélium permet d'améliorer l'efficacité de la libération du virus.

- Les cellules chargées de virions desquament et sont lysées à la surface de l'épithélium, permettant la propagation du virus. Ces cellules, visibles sur le frottis cervico-utérin, sont nommées **koilocytes** et sont **symptomatiques d'une infection par un HPV**. L'infection productive aboutit à la production d'un très grand nombre de particules virales, favorisant la dissémination de l'infection. Lorsque l'infection productive évolue vers la persistance virale, les protéines E6 et E7 permettant le maintien de la prolifération cellulaire, sont préférentiellement exprimées. Dans les lésions précancéreuses, les phases du cycle viral sont maintenues, mais la réplication virale est très faible et l'infection virale abortive stimule la prolifération cellulaire via E6 et E7. Le nombre de cellules produisant des virions est faible, les ARN messagers E6 et E7 sont abondants, et les cellules transformées par HPV sont majoritaires. Une forte charge virale d'ADN du virus HPV, en particulier une augmentation de la charge virale de E6 et une diminution de la charge virale de E2 témoignent de l'intégration virale. La présence d'ARN messagers E6 et E7 constituent également des facteurs pronostiques d'évolution vers une lésion de haut grade ou un cancer, que ce soit au niveau des muqueuses génitales ou des muqueuses oropharyngées [MTP Volume 13, Numéro 1, janvier-février 2010 <http://www.jle.com/e-docs/00/04/57/22/article.phtml>]

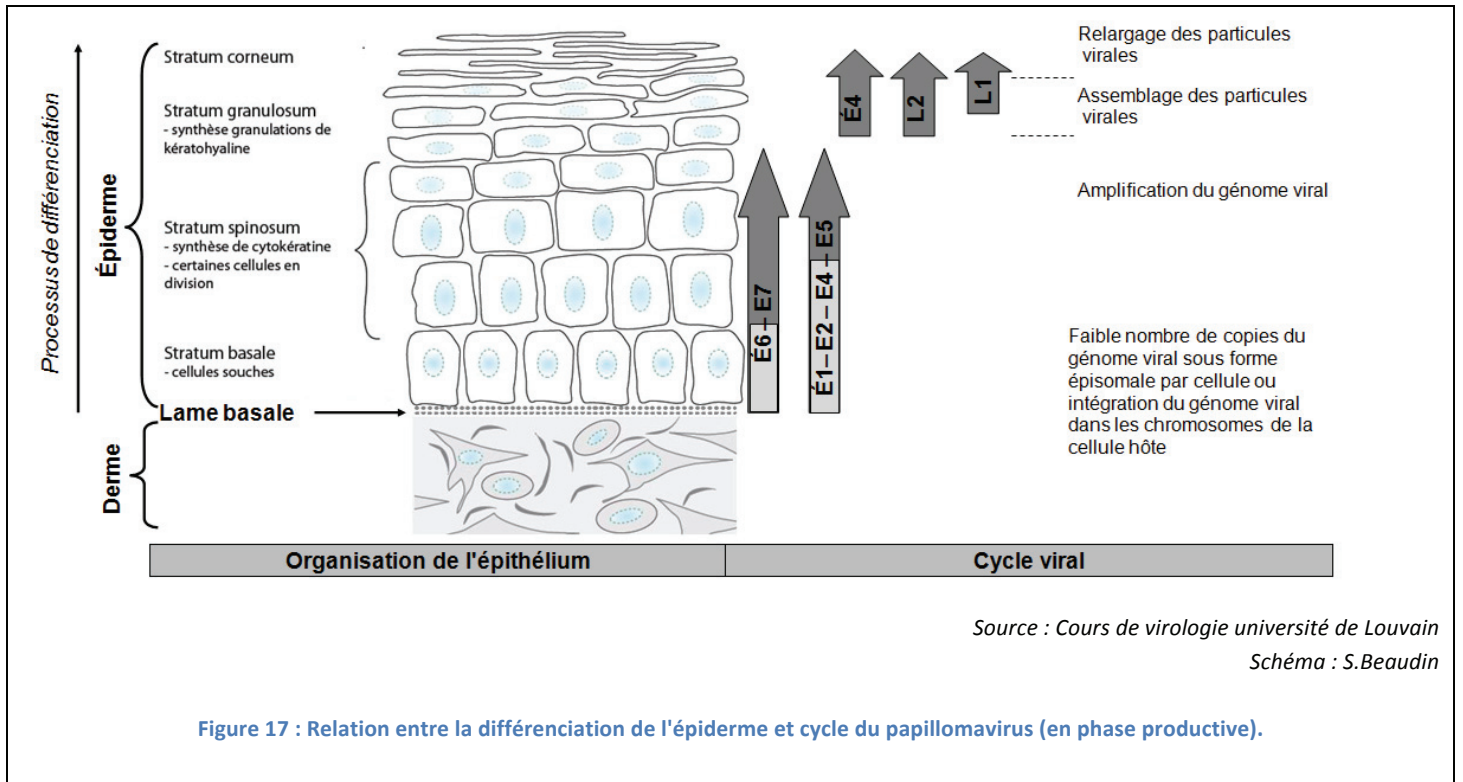


Figure 17 : Relation entre la différenciation de l'épiderme et cycle du papillomavirus (en phase productive).

Remarque :

Le virus progresse vers la surface de l'épithélium à la faveur de la différenciation de ce dernier. Ainsi lors de la progression des cellules épithéliales, il se retrouve vers la surface. En aucun cas, il n'y a de phénomène de migration active du virus dans l'épithélium.

L'infection à HPV représente l'Infection Sexuellement Transmissible (=IST) la plus fréquente au monde et touche 75 à 80% des personnes sexuellement actives. On estime en 2009 qu'environ 291 millions de femmes dans le monde sont infectées par l'HPV, autrement dit qu'elles sont porteuses de l'ADN d'un ou plusieurs type d'HPV [P.Ernoux – Bull Cancer vol 96. N°10 – Oct 2009].

En 2014, le nombre de femmes dans le monde porteuses d'HPV sous la forme de lésions visibles ou invisibles est estimé à 325 millions [<http://www.docteur-joseph-monsonogo.fr>].

A. MODALITES DE TRANSMISSION DES VIRUS HPV

1. Généralités concernant tous les virus HPV

On distingue trois modalités de transmission des papillomavirus (tous génotypes confondus) :

- **une transmission par contact direct** : Pour les HPV à localisation génitale ce contact peut avoir lieu par voie sexuelle. Sont également concernés les rapports oraux et anaux.

- des **contaminations indirectes par l'intermédiaire d'objets contaminés** qui s'expliquent par la grande résistance de la capsid de ces virus nus dans le milieu extérieur, à la congélation et à la dessiccation. Linge contaminé, bain avec un individu contaminé, sol contaminé des piscines ... sont autant de facteurs de transmission des papillomavirus.

Les HPV génitaux peuvent être retrouvés dans les poils pubiens et les sécrétions génitales. L'infection est alors possible en l'absence de toute pénétration.

- une **contamination de la mère à l'enfant** est également possible lors de l'**accouchement** par voie naturelle. La contamination de la mère à l'enfant **in utéro** par passage transplacentaire du virus a également été décrite. Ce fait est étayé par la présence d'ADN viral dans le liquide amniotique en l'absence de rupture des membranes chez des femmes ayant une infection cervicale à HPV.

Les virus HPV ne sont pas transmis par voie sanguine.

Compte tenu des modalités de transmission similaires, plusieurs types d'HPV peuvent être simultanément ou successivement inoculés à un même individu ; les co-infections sont donc fréquentes (de l'ordre de 20 à 30 % dans la population féminine).

2. Mode de transmission des virus HPV-16 et 18

Les principaux **facteurs favorisant le risque d'infection liés au comportement sexuel** des individus sont

- un grand nombre de partenaires sexuels
- une activité sexuelle précoce
- un nouveau partenaire sexuel
- un partenaire sexuel ayant eu de nombreux partenaires
- le type de rapport sexuel.

Certains facteurs tels la circoncision et l'utilisation systématique de préservatifs permettent de réduire le risque de contamination mais ne fournissent en aucun cas une protection absolue contre la transmission des papillomavirus entre les partenaires sexuels, compte tenu du fait que ces derniers se transmettent par contact et qu'ils sont présents sur la peau à proximité de la région génitale. [Source : Castellsagué.X – Gynecologie Ontology 2008; 110 : 4.7 + <http://www.docteur-joseph-monsonogo.fr>]]

1. Les devenir possibles de l'infection suite à une contamination par des HPV

Environ 75 % des femmes sexuellement actives rencontreront un HPV au cours de leur vie et seront susceptibles de développer une pathologie viro-induite. On estime que 70% des infections virales disparaissent spontanément à 1 an, 90 % à 3 ans (notion de "clairance virale"). L'âge avancé, un terrain immunodéprimé, une charge virale importante, le tabagisme (avec effet temps et effet dose), un groupe HLA particulier sont associés à la persistance de l'infection et au risque d'apparition de lésions histologiques viro-induites [Médecine. Volume 4, Numéro 2, 59-64, Février 2008, Thérapeutiques].

La majorité des infections à HPV sont inapparentes, c'est-à-dire asymptomatiques, et ne sont décelées que par un test virologique.

L'examen cytologique ou histologique révèle, le plus souvent, des anomalies cellulaires peu graves, liées à une multiplication du virus, qui correspondent à une lésion cervicale intra-épithéliale (CIN) de bas grade. La plupart des infections sont transitoires et guérissent spontanément.

En fait, leur histoire naturelle varie selon le type de HPV. Du type de HPV dépend la probabilité qu'une infection reste inapparente ou se traduise par des anomalies cytologiques, que la maladie guérisse spontanément ou persiste, et que l'infection conduise à une lésion intra-épithéliale de haut grade, qui régressera ou persistera (lésion précancéreuse).

La guérison d'une infection latente ou la régression d'une lésion dépendent d'une réponse immunitaire spécifique à médiation cellulaire mais non de la production d'anticorps antiviraux neutralisants. (Cf IV.A)

Il est important de noter que les lésions provoquées par les HPV guérissent spontanément dans l'immense majorité des cas et que la transformation en cancer invasif n'a lieu que chez un nombre restreint d'individus.

Le caractère asymptomatique et la guérison spontanée de ces infections constituent deux obstacles majeurs à la vaccination des populations qui peinent à se laisser convaincre de la nécessité d'une vaccination contre un agent pathogène dont l'infection demeure silencieuse et dont les effets ne se manifestent que des dizaines d'années après l'infection. Le travail des acteurs des campagnes de vaccination repose en partie sur l'éducation des populations aux notions de bénéfice-risque dans le cas d'une protection individuelle et collective.

Source : m/s n° 6-7, vol. 12, juin-juillet 96
Joseph Monsonego

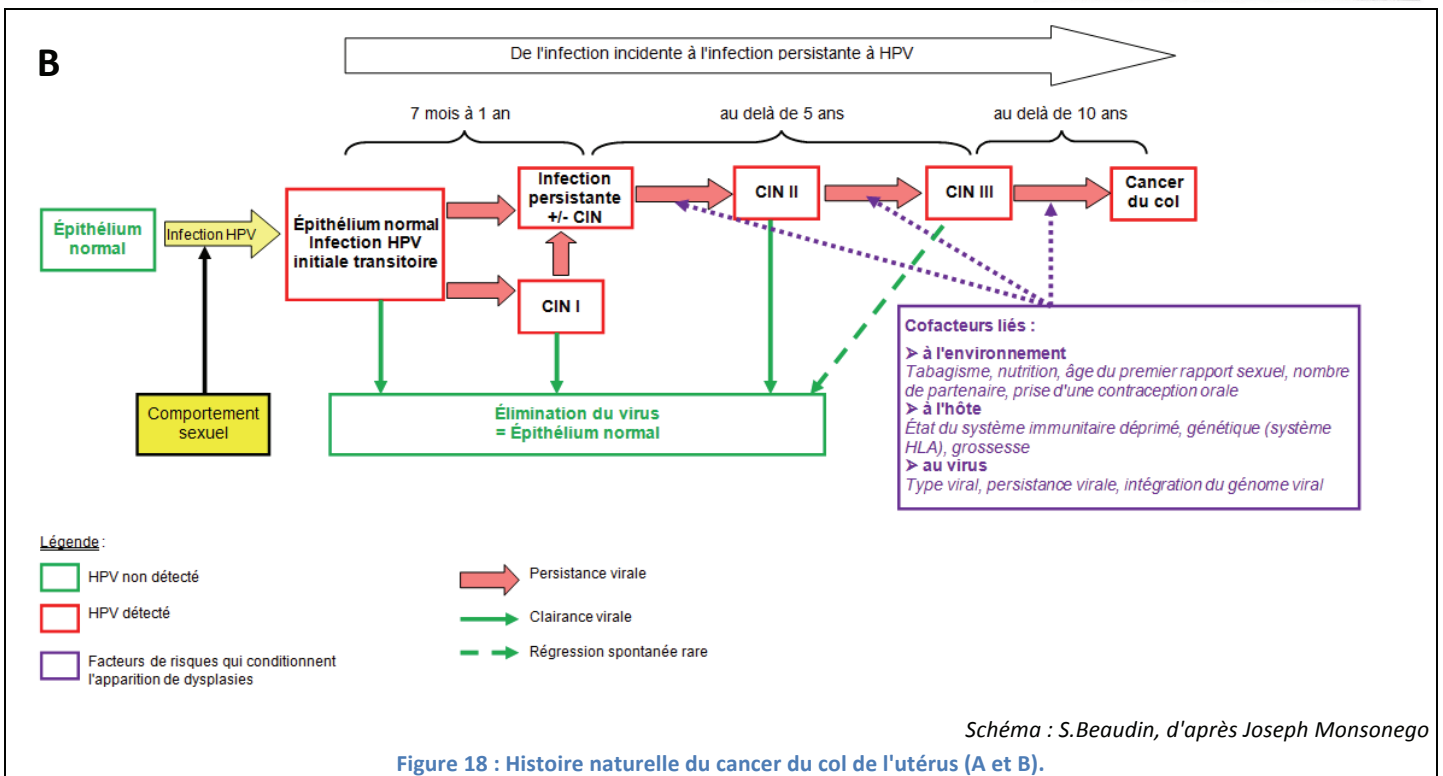
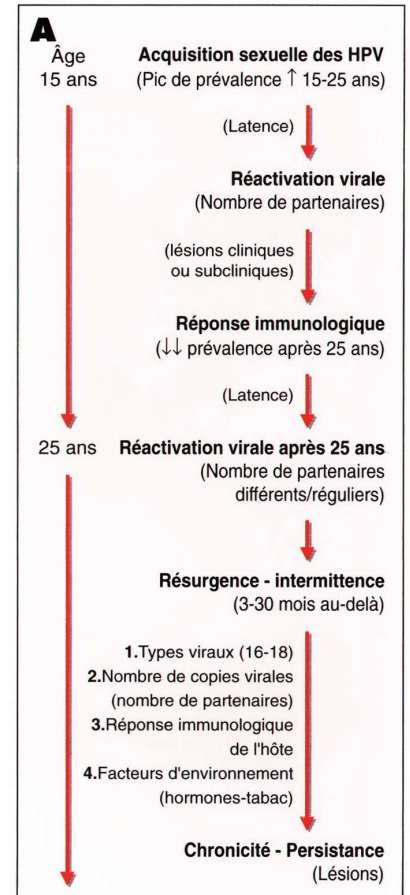


Figure 18 : Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (A et B).

Si l'infection par un HPV à haut risque est une condition nécessaire au développement d'une lésion précancéreuse et d'un cancer génital, elle n'est pas suffisante, car cette infection guérit souvent spontanément et le cancer n'en est qu'une conséquence rare. L'issue de l'infection (de la latence au cancer) dépend de facteurs viraux (variation du potentiel oncogène), de facteurs environnementaux et de facteurs (incomplètement identifiés) liés à l'hôte.

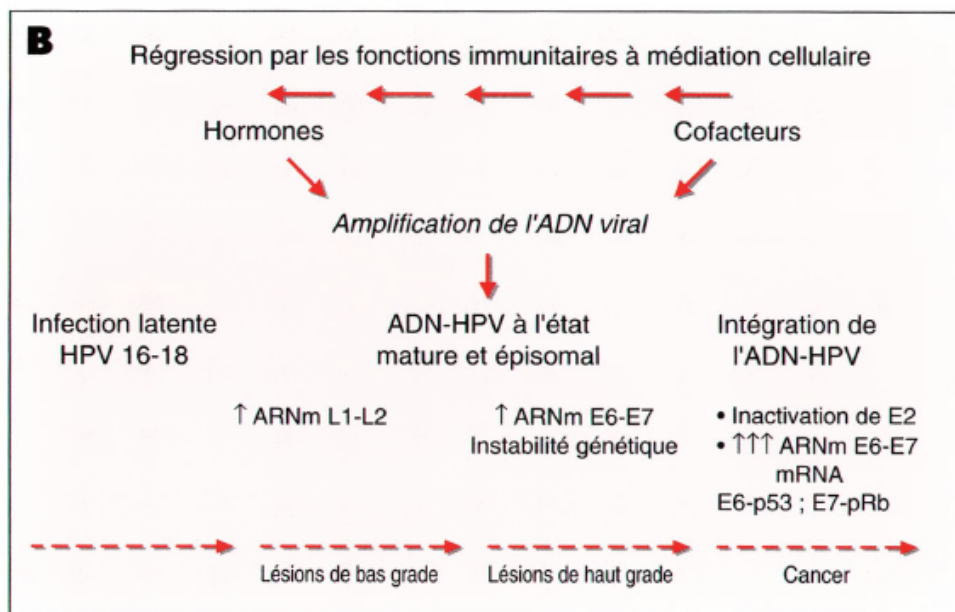
Des études suggèrent cependant que l'issue des lésions génitales est sous la dépendance de facteurs génétiques de l'hôte tels certains allèles des gènes du CMH de classe II.

Ci après, quelques **facteurs augmentant le risque de développer le cancer du col de l'utérus** :

- les infections à HPV (en particulier par des HPV à haut risque)
- les rapports sexuels à un âge précoce
- la multiplicité des partenaires sexuels
- la multiparité
- le tabagisme
- l'utilisation prolongée de contraceptifs hormonaux
- l'immunosuppression ou certaines infections (*Chlamydia trachomatis* ou virus de l'herpès simplex de type 2, VIH).

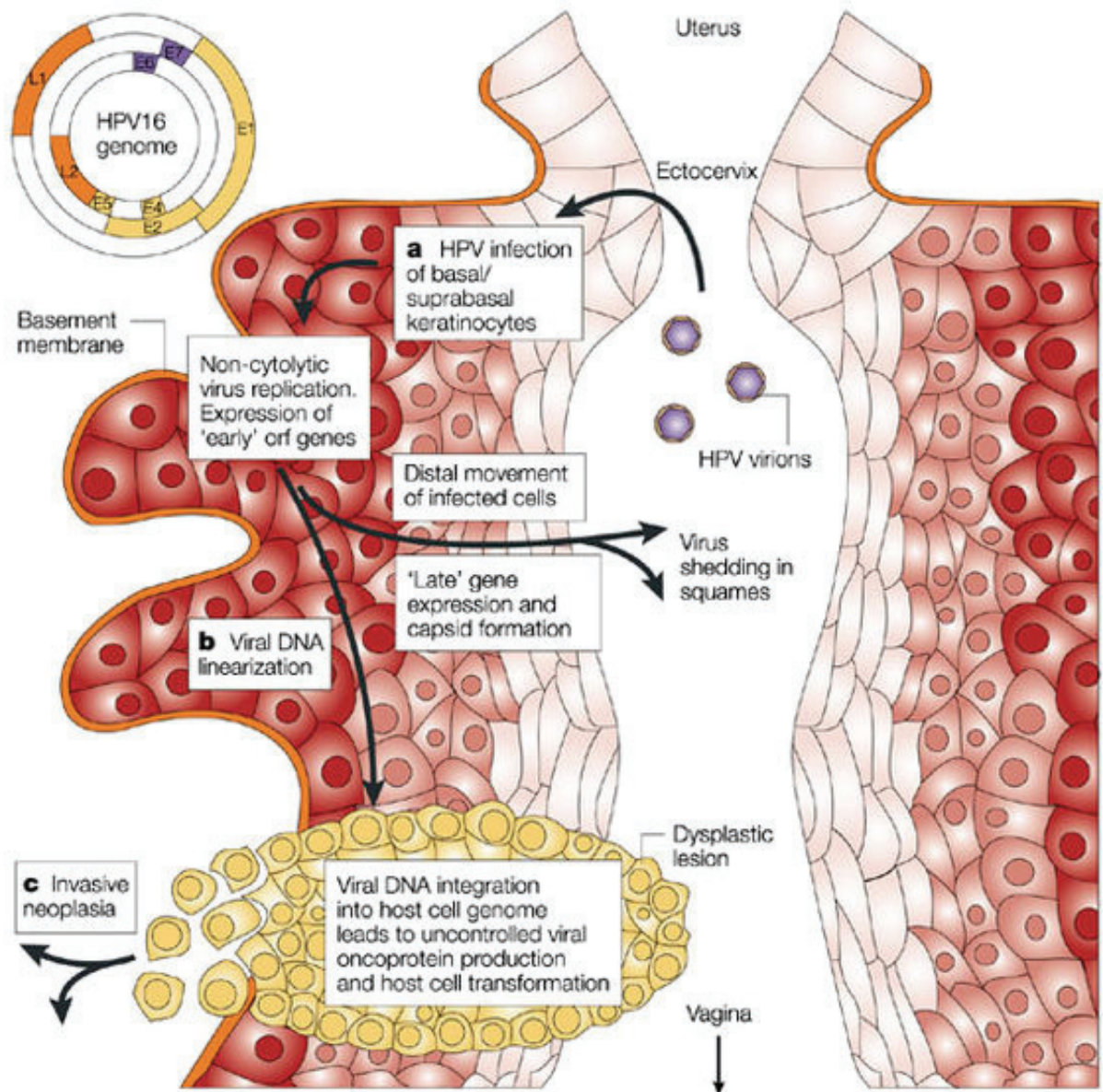
2. De l'infection inapparente au cancer

La persistance de l'infection par le HPV-16, le HPV-18 ou d'autres HPV à haut risque, comme les HPV -31, -33, -45, -52 et -58, est nécessaire pour qu'une lésion précancéreuse se développe et se transforme en un cancer invasif, en général, après un délai de 10 à 20 ans. C'est l'infection par le HPV-16 (à l'origine de plus de 50% des cancers cervicaux) qui confère le risque le plus élevé. **L'intégration de l'ADN viral au génome cellulaire** est une étape importante du développement d'un cancer (Figure 10). Le potentiel oncogène des HPV "à haut risque" résulte de la capacité de deux protéines virales (E6 et E7) à **perturber les mécanismes qui règlent la division des cellules épithéliales et assurent l'intégrité de leur génome, ce qui entraîne une prolifération anormale et des altérations génétiques** (Figure 54 et 57).



Source : Joseph Monsonego- m/s n° 6-7, vol. 12, juin-juillet 96

Figure 19 : Stades et transcription des HPV-16 et HPV-18 dans les dysplasies et les cancers du col utérin.



Nature Reviews | Cancer

Source : http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/HPV_Virology_and_Treatment
 Robert W. Trindle, Nature Reviews Cancer 2:59-64, 2002

Figure 20 : De l'infection (a) au cancer (c).

1. Histologie de l'utérus et du col de l'utérus : point d'entrée des virus HPV-16 et 18 dans l'organisme

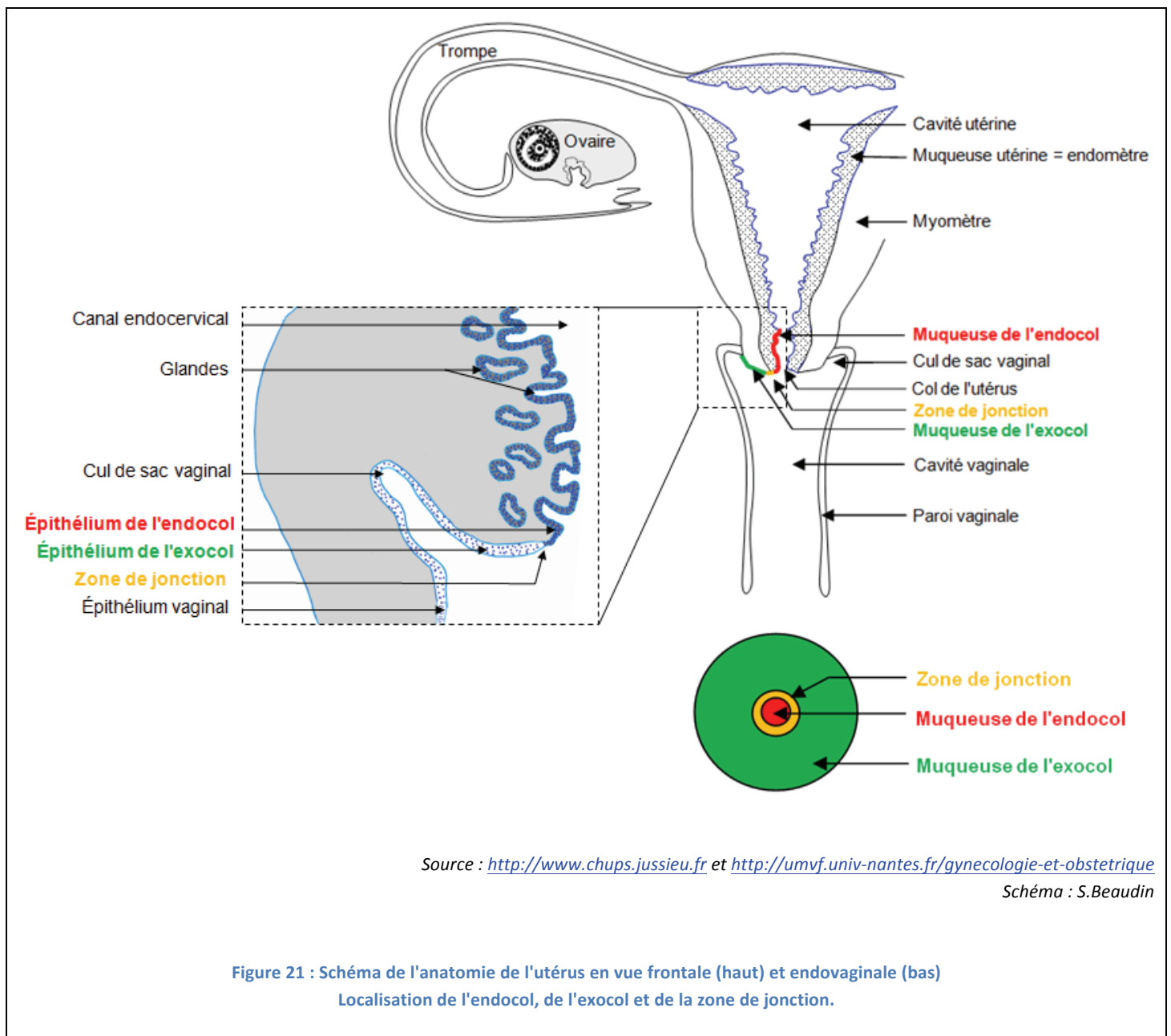
Le col de l'utérus, encore appelé cervix, correspond à la partie inférieure de l'utérus qui s'implante au sommet du vagin.

Le col de l'utérus se subdivise en différentes zones : l'**endocol** situé en position sus-vaginale qui relie la cavité utérine et vaginale et l'**exocol** situé en position intra-vaginale, visible à l'examen au spéculum et palpable au toucher vaginal. L'exocol comporte sur sa partie centrale l'orifice externe.

La zone de passage entre l'exocol et l'endocol se nomme **zone de jonction pavimento-cylindrique** (=JPC).

La localisation de la zone de jonction pavimento-cylindrique originelle (JPC) varie avec l'âge de la femme, son statut hormonal, le traumatisme provoqué par l'accouchement et l'utilisation ou non d'une contraception orale.

Le schéma ci-après localise ces principales structures anatomiques

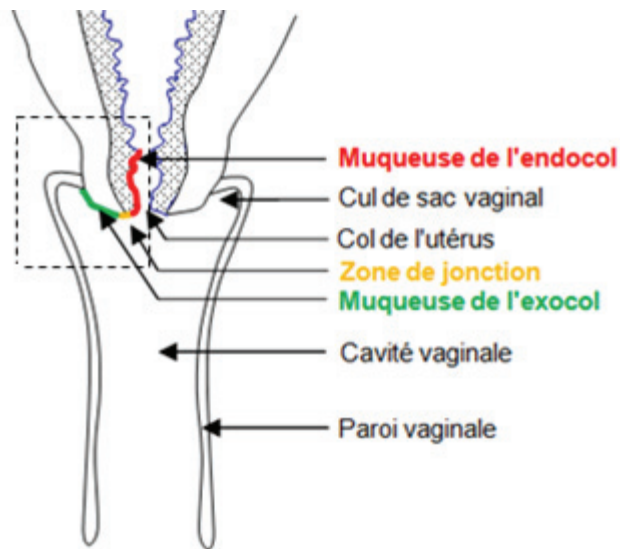


Source : <http://www.chups.jussieu.fr> et <http://umvf.univ-nantes.fr/gynecologie-et-obstetrique>

Schéma : S.Beaudin

Figure 21 : Schéma de l'anatomie de l'utérus en vue frontale (haut) et endovaginale (bas)
Localisation de l'endocol, de l'exocol et de la zone de jonction.

L'histologie de la muqueuse du col utérin est très différente selon que l'on se situe au niveau de l'endocol ou de l'exocol. L'endocol possède un épithélium cylindrique simple et l'exocol présente un épithélium non kératinisé, semblable à l'épithélium vaginal. Le tableau ci-après résume les principales caractéristiques histologiques de chacune des zones du col de l'utérus.



<p>ENDO</p>	<p>Endocol</p>	<p>Épithélium cylindrique glandulaire (une couche de cellules) en continuité avec l'épithélium glandulaire endométrial. Il présente un aspect rouge et brillant. Il intervient dans la sécrétion de la glaire cervicale (glycoprotéines) sous l'influence des œstrogènes.</p> <p>★ = glandes endocervicales</p>
<p>→</p>	<p>Zone de jonction</p>	<p>Zone de jonction pavimonto-cylindrique : région d'affrontement des 2 épithéliums qui subit des remaniements permanents. La transition entre les deux épithéliums se fait de manière abrupte et se situe au niveau de l'orifice externe.</p> <p>Zone de naissance des cancers qui doit être surveillée par frottis cervicaux vaginaux</p>
<p>EXO</p>	<p>Exocol</p>	<p>Épithélium malpighien (pluristratifié, pavimonteux et non kératinisé) en continuité avec l'épithélium malpighien vaginal. Il présente un aspect rose et lisse.</p>

Source : http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/histologie/appareil_genital_feminin/texte12.htm

Schéma : S.Beaudin

Figure 22 : Histologie de l'endocol, de la zone de jonction et de l'exocol.

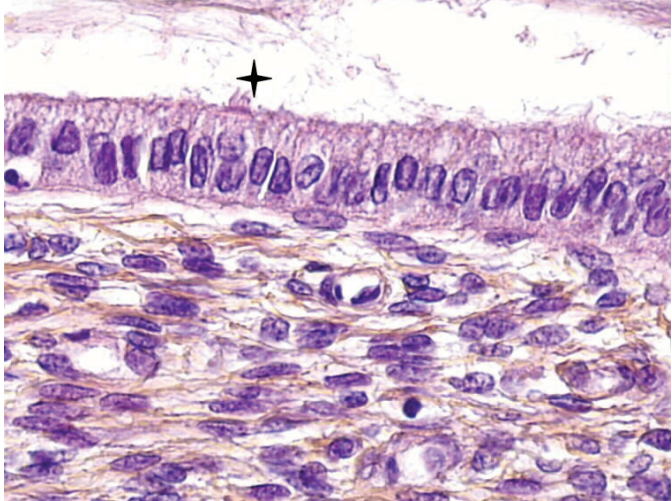
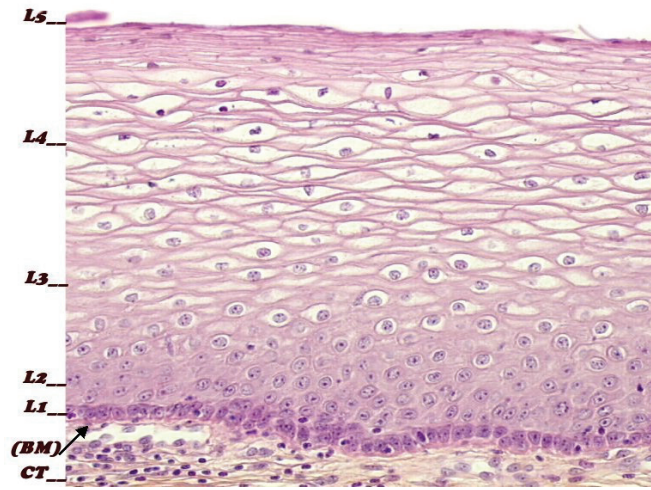
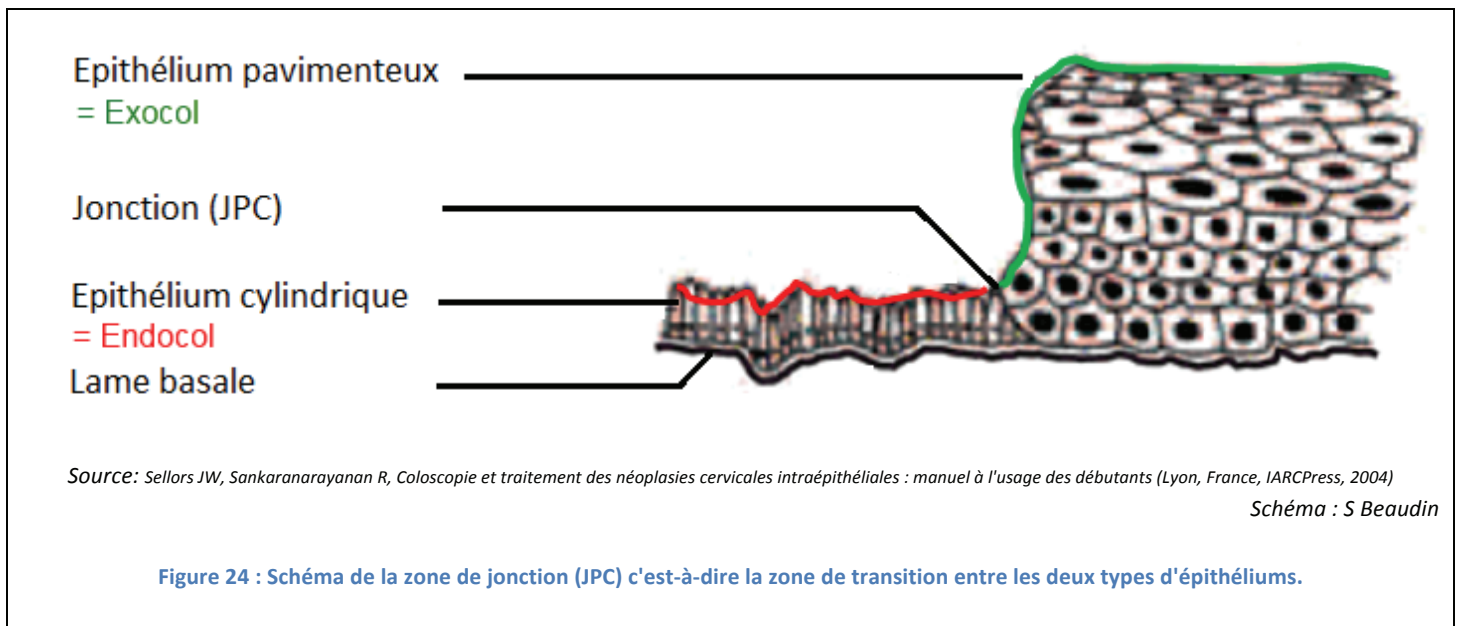
Structure de l'épithélium de l'endocol normal	Structure de l'épithélium de l'exocol normal
<p>Lumière</p>  <p>Endocol normal, épithélium constitué d'une couche de cellules mucipares avec de rares cellules ciliées (↗).</p> <p>Source : http://screening.iarc.fr/atlashisto_detail.php?flag=0&lang=2&Id=00003816&cat=B3</p>	<p>Lumière</p>  <p>CT=tissu conjonctif, BM=membrane basale, L1=cellules basales (1 couche), L2=cellules parabasales (1 ou 2 couches), L3=cellules intermédiaires (environ 8 couches), L4=cellules superficielles (5 ou 6 couches) et L5=cellules desquamantes.</p> <p>Source : http://screening.iarc.fr/atlashisto_detail.php?flag=0&lang=2&Id=hexocole&cat=B2</p>

Figure 23 : Histologie de l'endocol et de l'exocol.

La **zone de jonction (JPC)** entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol constitue une **zone de fragilité** au niveau de laquelle les virus peuvent pénétrer dans l'organisme **car** dans cette zone **les cellules se répliquent activement**.



Ainsi les virus HPV-16 et HPV-18 responsables du cancer du col de l'utérus peuvent atteindre leurs cellules cibles :

- soit directement au niveau de la zone de jonction (JPC) entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol
- soit par le biais de microlésions présentes au niveau de l'exocol qui rendent accessibles les cellules basales de l'épithélium.

⚠ Il paraît peu opportun de faire observer aux élèves des coupes de cancer du col de l'utérus disponibles dans le commerce en raison de :

- l'organisation complexe du tissu
- l'absence de coloration spécifique des cellules cancéreuses, ce qui rend difficile leur identification pour un public non averti.

Manipulation testée avec des lames Nublac coloration hématoxyline éosine.

2. Systèmes de classification des lésions cervicales précancéreuses

Il existe plusieurs systèmes de classification et de dénomination des lésions précancéreuses du col de l'utérus, mais pas de consensus quant à la nomenclature c'est-à-dire à l'utilisation de telle ou telle classification pour désigner la transformation cancéreuse de ces cellules au niveau du col de l'utérus. Ces classifications reposent sur des critères cytologiques, histologiques ou encore sur l'étendue des lésions.

Les deux classifications suivantes ont été choisies car elles sont utilisées dans les comptes rendus médicaux.

❖ La classification de Richart : pour les lésions précancéreuses

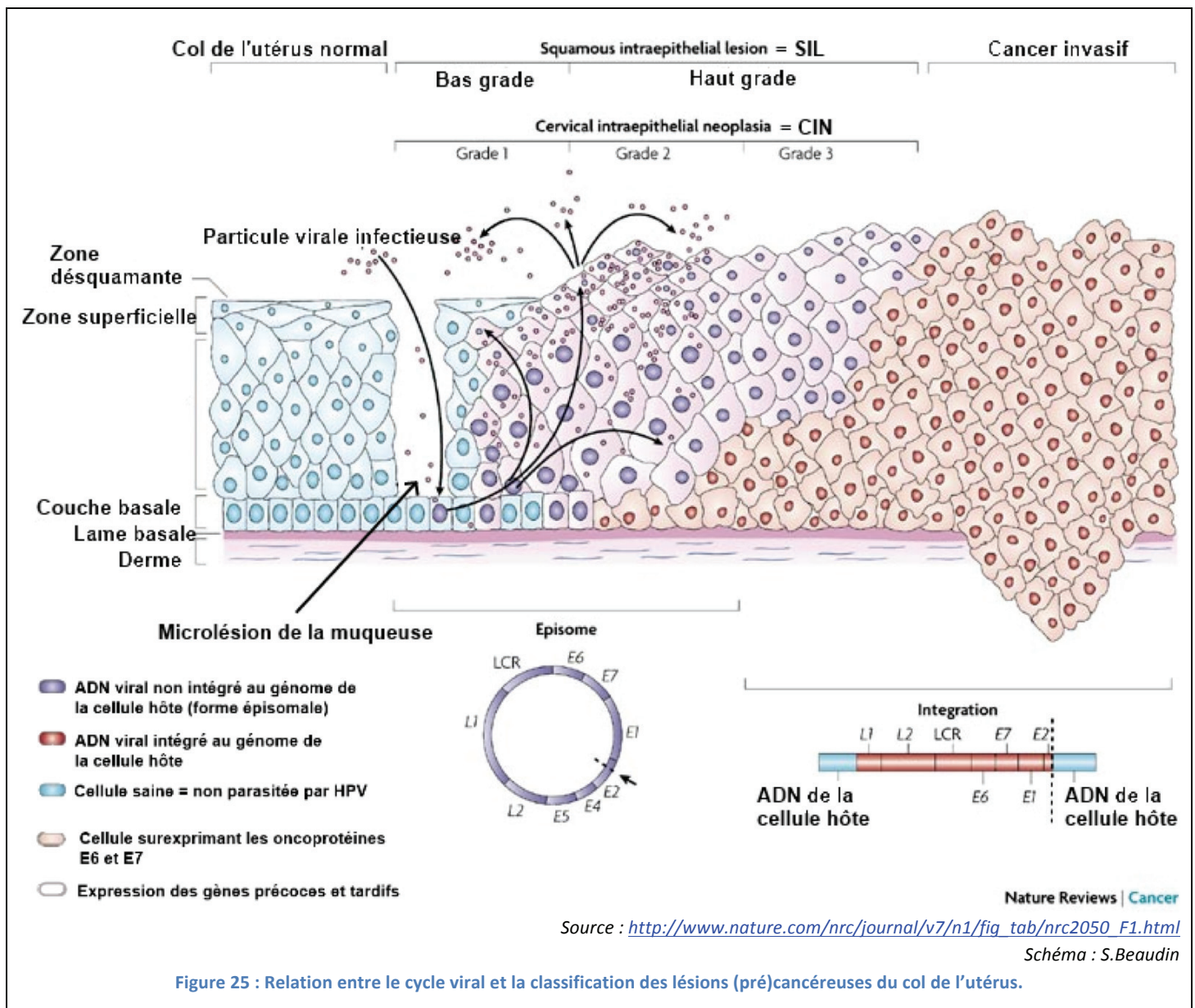
Les dysplasies correspondent à des lésions précancéreuses. Il ne s'agit pas de cancer. Certaines régressent spontanément mais d'autres peuvent évoluer et conduire à la formation d'un cancer.

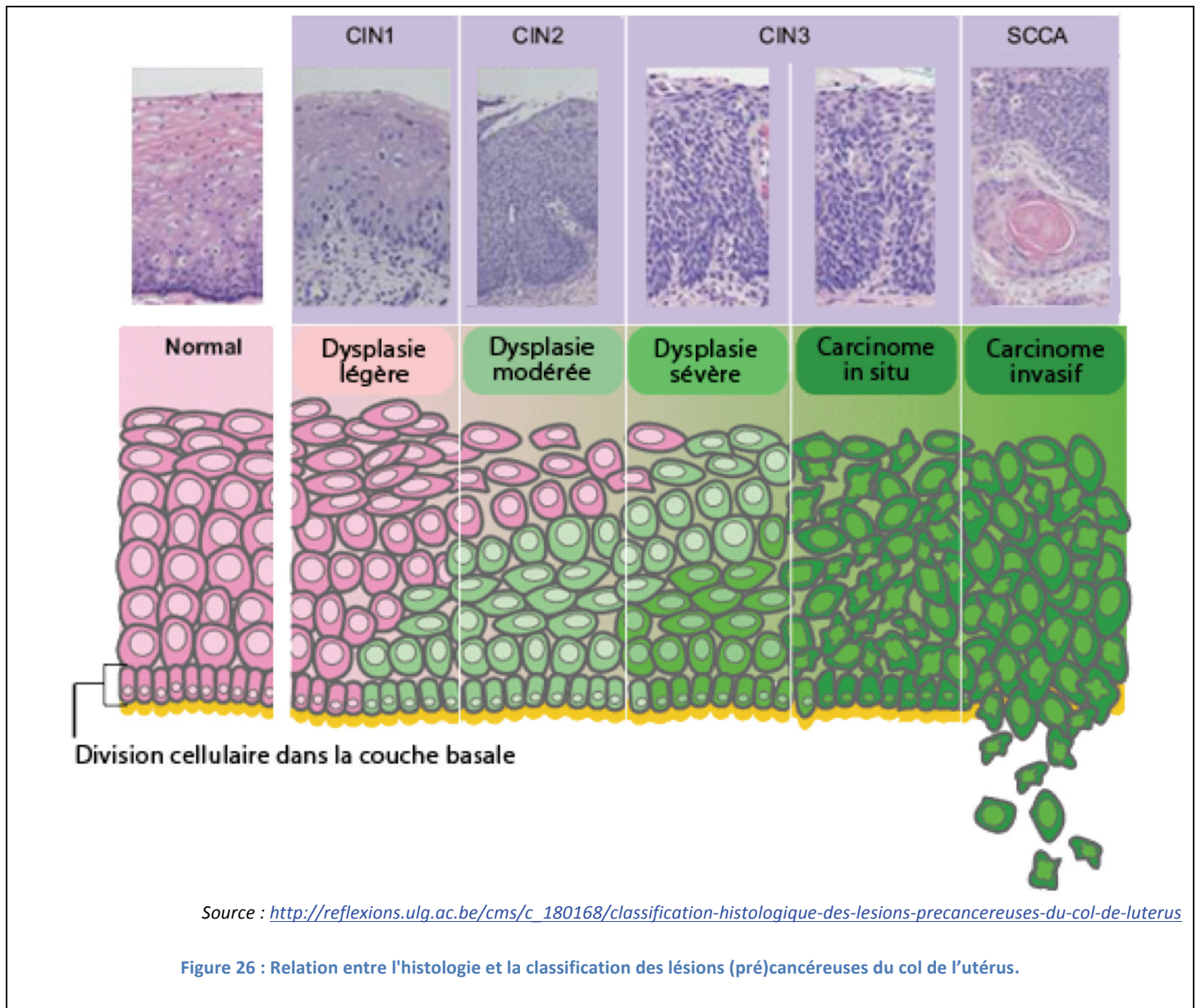
Les **CIN**, terme anglais signifiant **Néoplasies cervicales intraépithéliales**, se développent sur la zone de transformation du col utérin. Les CIN sont caractérisées par une **désorganisation architecturale** et une **prolifération de cellules atypiques plus ou moins différenciées**. La sévérité des lésions est évaluée par la hauteur des anomalies cellulaires dans l'épithélium.

La classification de Richart permet de se faire une idée exacte de l'intensité de la transformation cancéreuse des cellules à ce niveau.

La classification comporte 3 grades de dysplasie avant le stade de cancer proprement dit :

- CIN1 ou dysplasie légère : les anomalies ne dépassent pas le 1/3 inférieur de l'épithélium
- CIN2 ou dysplasie modérée : les anomalies ne dépassent pas les 2/3 de l'épithélium
- CIN3 ou dysplasie sévère : les anomalies atteignent toute la hauteur de l'épithélium
- Carcinome invasif : envahit le derme après avoir franchi la membrane basale.





❖ Les différents stades du cancer du col de l'utérus

La stadification est une façon de décrire ou de classer un cancer selon l'étendue de la maladie dans l'organisme.

- **Le système de classification TNM** (Tumeur, Nodes Métastases) qui permet de rendre compte du stade d'un cancer.
 - La lettre « T » symbolise la tumeur initiale. Elle est cotée de T0 (quand la lésion primitive n'est pas localisée) à T4 pour les tumeurs les plus étendues. Cette cotation dépend du volume tumoral, représenté par le diamètre maximum de la lésion, et de la fixation aux organes voisins (peau, vaisseaux, nerfs, os, etc.).
 - La lettre « N », de N0 à N2, dépend de l'atteinte du territoire ganglionnaire, plus ou moins proche de la tumeur, des dimensions des adénopathies, de leur nombre et de leur éventuelle fixation aux tissus voisins.
 - La lettre « M » est cotée M0 en l'absence de métastases connues ou M1 en leur présence, quel que soit leur siège, unique ou multiple.

- **Le système de classification FIGO** de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique qui est le plus fréquemment utilisé pour le cancer du col de l'utérus est présenté dans la figure 27. Il repose sur l'étendue du cancer dans l'organisme.

Stade FIGO		Description	Illustration schématique en vue frontale et sagittale
Stade 0		Carcinome in situ	
Stade I Tumeur limitée au col utérin	IA	micro-invasive.	
	IB	invasive vraie.	
Stade II Tumeur dépassant les limites du col utérin mais sans atteindre les parois pelviennes. Elle affecte le vagin, mais pas au-delà de ses deux tiers supérieurs.	IIA	Pas d'atteinte *paramétriale évidente. L'invasion touche les deux tiers supérieurs du vagin.	
	IIB	Atteinte paramétriale évidente, mais la paroi pelvienne n'est pas touchée.	
Stade III (Atteinte de la paroi pelvienne) Les stades précédents associés à	IIIA	l'extension de la tumeur au tiers inférieur du vagin. Pas d'atteinte de la paroi pelvienne.	
	IIIB	l'extension de la tumeur à la paroi pelvienne.	
Stade IV Extension de la tumeur au-delà du petit bassin. Les stades précédents associés à	IVA	l'extension de la tumeur aux organes voisins (rectum, vessie et au-delà du petit bassin).	
	IVB	l'extension de la tumeur aux organes éloignés.	

Légende :

Les zones cancéreuses sont représentées en vert

*le paramètre = tissus de soutien de l'utérus dans le pelvis

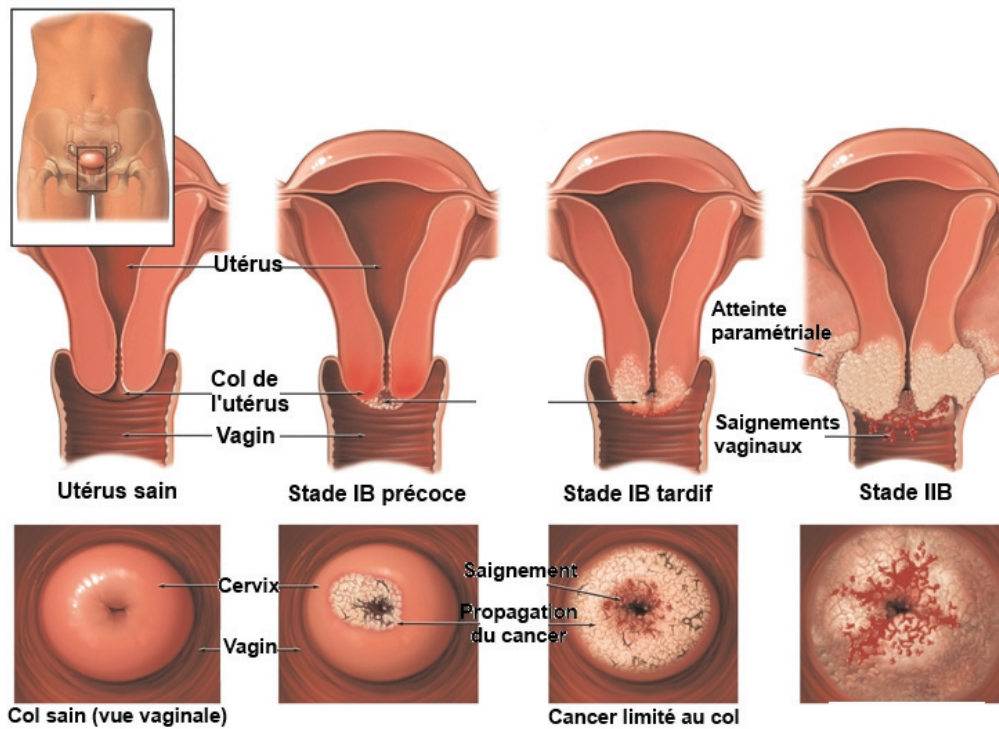
Sources : <http://screening.iarc.fr/viaviliappendix1.php?lang=2>

Images : © A.Micheau, MD Imaios

<http://www.imaios.com/fr/e-Cases/Chaines/Radiologie/Classifications/Cancer-du-col-de-l-uterus>

Schéma : S.Beaudin

Figure 27 : Classification FIGO simplifiée des lésions cancéreuses du col de l'utérus basée sur l'étendue du cancer dans l'organisme.



Source : <http://www.dreamstime.com/stock-photography-cervical-cancer-carcinoma-cervix-malignant-neoplasm-arising-cells-uteri-vaginal-bleeding-vector-diagram-image35899452>

Figure 28 : Illustration schématique de quelques stades de la classification FIGO pour des lésions (pré)cancéreuses du col de l'utérus en vue endovaginale et frontale.

Des saignements vaginaux entre les règles peuvent constituer un indicateur d'une lésion du col de l'utérus nécessitant une consultation médicale.

La figure 29 ci après résume de manière synthétique certains aspects cliniques et biologiques des lésions (pré)cancéreuses du col de l'utérus.

	CIN 2-3	Cancer du col
ADN HPV	HPV-16 et HPV-18 sont les plus fréquents	
Coloscopie	Anomalie de la zone de transformation (JPC)	Vaisseaux atypiques, ulcération, bourgeonnements
Histologie	Hyperplasie intra-épithéliale, mitose atypiques, koilocytes en surface	Infiltration du derme par le processus néoplasique, koilocytes en surface
Ploïdie	Aneuploïdie (50 à 80%)	Aneuploïdie (95%)
État de l'ADN viral	Épisomal (++) dans les cellules basales et intermédiaires, virion en surface	Intégré au génome des cellules tumorales
Expression des gènes viraux	E6 E7 (+) dans les cellules basales indifférenciées. E1 E2 E4 E5 (+) L1 L2 (+) dans les cellules différenciées	E6 E7 (+++) dans les cellules tumorales E2(-) L1 L2 (-)
Liaison avec les protéines des gènes suppresseurs (p53-pRb)	Rare. Dans les cellules indifférenciées (hybridation in situ)	Constante, dans les cellules cancéreuses de E6 et de E7 avec p53 et pRb respectivement
Contrôle de l'expression des protéines E6-E7 (Voir IV)	Macrophage Immunité à médiation cellulaire	Défaut de présentation des antigènes viraux au système CMH

Figure 29 : Aspect clinique et biologique des néoplasies cervicales et cancers du col de l'utérus.

1. Quelques notions d'épidémiologie

J.M Last dans l'ouvrage "A dictionary of epidemiology" [4th ed. Oxford, Oxford University Press,2001.] a défini l'épidémiologie comme "l'étude de la distribution et des facteurs étiologiques des états ou phénomènes liés à la santé dans une population déterminée et l'application de cette étude à la prévention et à la maîtrise des problèmes de santé".

Autrement dit l'épidémiologie est la science qui étudie la fréquence et la répartition dans le temps et dans l'espace des problèmes de santé dans les populations humaines, ainsi que le rôle des facteurs qui les déterminent. Les études épidémiologiques ont pour objet d'étude des populations et non pas l'individu. Ces études ont pour objectif d'améliorer la prévention des problèmes de santé publique des populations afin d'améliorer la santé de ces dernières. L'OMS a défini en en 1948 le terme de "bonne santé" comme étant "un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consistant pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité".

Le mot "épidémiologie" a été construit à partir du mot grec : "épi" qui signifie *sur - au-dessus*; "demos" qui signifie *peuple* et "logos" qui signifie *discours*.

La définition de J.M Last de l'épidémiologie peut être élaborée comme suit :

Terme	Explication
Étude	comprend la surveillance, l'observation, les tests d'hypothèses, la recherche analytique et les expériences.
Distribution	fait référence à l'analyse au cours du temps, des personnes, des endroits et des classes de sujets touchés.
Étiologie	comprennent les facteurs biologiques, chimiques, physiques, sociaux, culturels, économiques, génétiques et comportementaux qui influencent la santé.
États et phénomènes liés à la santé	font référence aux maladies, aux causes de décès, aux comportements tels que le tabagisme, aux états de santé positifs, aux réactions à des schémas préventifs, ainsi qu'à la fourniture et à l'utilisation des services de santé.
Populations déterminées	comprennent celles qui présentent des caractéristiques distinctes, comme les groupes professionnels.
Application à la prévention et à la maîtrise	les objectifs de la santé publique, à savoir promouvoir, protéger et restaurer la santé.

Source : *Éléments d'épidémiologie - R. Bonita, R. Beaglehole, T. Kjellström, 2^e édition. (OMS) ISBN 978 92 4 254707 8*

Figure 30 : Définition du terme épidémiologie.

Quelques indicateurs et déterminants de la santé d'une population sont présentés ci-après :

➤ **Les indicateurs de mortalité**

- La mortalité représente la fréquence des décès dans une population, c'est à dire le nombre de décès pendant une période donnée rapporté à l'effectif de la population étudiée pendant cette même période.

- **Le taux de mortalité** ou **taux brut de mortalité** correspond au nombre de décès imputables à une maladie rapporté au nombre de patients atteints par cette maladie au cours d'une période donnée.

Il s'exprime généralement sous la forme d'un nombre de cas pour 10ⁿ personnes par an et se calcule au moyen de la formule suivante :

$$\text{Taux brut de mortalité} = \frac{\text{Nombre de décès au cours d'une période donnée}}{\text{Nombre de personnes exposées au risque de décès au cours de la même période}} \times 10^n$$

➤ Les indicateurs de morbidité

La morbidité se définit comme la fréquence des pathologies dans les populations c'est-à-dire le nombre de malades rapporté à l'effectif de la population étudiée pendant une période donnée.

• Population à risque :

Les individus susceptibles de contracter une maladie donnée sont appelés population à risque. Une population à risque peut se définir sur la base de facteurs démographiques, géographiques, environnementaux, génétiques ...

Exemples :

- dans le cas du cancer du col de l'utérus, la population à risque est constituée uniquement des femmes appartenant à une certaine tranche d'âge, les hommes doivent être exclus car non concernés par cette pathologie.
- dans le cas des accidents du travail qui ne concernent que les individus occupant un emploi, la population à risque est constituée uniquement par les actifs.

• **L'incidence** désigne le nombre de nouveaux cas observés **pendant une période donnée (jours, semaines, mois, années...)** rapporté à la population exposée au risque pendant la période donnée. **L'incidence correspond au risque moyen de contracter la maladie pendant la période étudiée pour n'importe quel individu de la population étudiée.**

L'incidence fait référence à la **vitesse avec laquelle de nouveaux événements se produisent dans une population**. Elle se calcule de la manière suivante.

$$I = \frac{\text{Nombre d'événements nouveaux au cours d'une période donnée}}{\text{Nombre de personnes exposées au risque au cours de cette période}} (\times 10^n)$$

Les **enquêtes d'incidence ou enquêtes longitudinales** permettent de suivre une population ou une cohorte (groupe de personnes ayant des caractéristiques communes) sur une période donnée pendant laquelle on observe l'apparition d'une ou plusieurs maladies (un même individu est enquêté plusieurs fois). On réalise une enquête qualifiée de longitudinale, car elle se pratique à long terme, qui permet aussi d'**évaluer l'évolution d'une maladie et l'impact de mesures préventives**. **L'incidence est un indicateur d'un changement d'état.**

• **La prévalence** désigne la proportion d'une population atteinte par un problème de santé à un instant donné.

Les études de prévalence permettent d'observer la fréquence de survenue d'un phénomène de santé, dans une population, **à un moment précis**. Il s'agit d'**enquêtes transversales**. Le recueil d'information s'effectue sur une période brève, "un jour donné". La notion de suivi des patients dans le temps est absente ce qui fait de la **prévalence un indicateur d'état**.

La prévalence traduit la probabilité globale qu'un individu de la population soit malade à l'instant T

$$P = \frac{\text{Nombre de personnes présentant la maladie ou le trouble à un moment donné}}{\text{Effectif de la population à risque au même moment}} (\times 10^n)$$

"Faute de connaître toujours l'effectif de la population à risque, on le remplace dans de nombreuses études par une valeur approximative, à savoir l'effectif global de la population dans la zone d'étude.

La prévalence est souvent rapportée à 100 (pourcentage) ou 1000 personnes. En pareil cas, il faut utiliser le dernier facteur de la formule ci-dessus avec l'exposant n correspondant. "

[Élément d'épidémiologie - OMS]

La **prévalence** et l'**incidence** sont deux indicateurs de morbidité. Il s'agit là de deux moyens fondamentalement différents permettant de mesurer la survenue d'une maladie. La relation entre incidence et prévalence varie selon les maladies : l'incidence peut être faible alors que la prévalence est élevée et inversement.

A titre d'exemple :

- pour le diabète : l'incidence est faible (peu fréquent dans la population) et la prévalence élevée (une fois la maladie contractée elle dure toute la vie).
- pour un rhume : l'incidence est élevée (le rhume est très fréquent) alors que la prévalence est faible (il dure peu)

[Élément d'épidémiologie - OMS]

"En dehors de l'âge, plusieurs facteurs déterminent la prévalence (Figure 31), en particulier :

- la gravité de la maladie (lorsqu'un **grand nombre de personnes meurent** des suites de la maladie considérée au cours d'une courte période, la **prévalence** de cette dernière **est diminuée**) ;
- la durée de la maladie (quand une maladie est de **courte durée** sa **prévalence** est plus **faible** que lorsqu'elle dure longtemps) ;
- le nombre de nouveaux cas (si de **nombreuses personnes contractent la maladie**, sa **prévalence** est plus **élevée** que si peu de gens sont touchés)".

[Élément d'épidémiologie - OMS]

Paramètres favorisant l'augmentation (↗) de la prévalence d'une maladie	Paramètres favorisant la diminution (↘) de la prévalence d'une maladie
<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de longue durée - Survie des malades plus longue même en l'absence de guérison - Augmentation du nombre de nouveaux cas (hausse de l'incidence) - Immigration des sujets malades - Émigration des sujets bien portants - Immigration des sujets sensibles - Amélioration des moyens de diagnostic (meilleure notification) 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de courte durée - Taux de mortalité de la maladie élevé - Diminution du nombre de nouveaux cas (diminution de l'incidence) - Immigration de sujets bien portants - Émigration des sujets malades - Amélioration du taux de guérison

Source: Élément d'épidémiologie - OMS

Figure 31 : Facteurs influant sur la prévalence.

	Incidence	Prévalence
Numérateur	Nombre de nouveaux cas de maladie au cours d'une période précise	Nombre de cas observés d'une maladie à un moment donné
Dénominateur	Population à risque	Population à risque
Aspect important	L'événement est-il un nouveau cas ? Moment où la maladie se déclare	Présence ou absence d'une maladie La période considérée est arbitraire; il s'agit plutôt d'un « instantané »
Utilisations	Exprime le risque de contracter la maladie Constitue la principale mesure des maladies ou affections aiguës, mais est également utilisée pour les maladies chroniques Plus utile pour les études d'étiologie	Estime la probabilité que la population soit malade au moment étudié Utile dans l'étude du poids des maladies chroniques et de ses répercussions pour les services de santé

Note : Si des cas incidents ne sont pas réglés mais continuent à se produire au cours du temps, ils deviennent alors des cas existants (prévalents). Dans ce sens, prévalence = incidence x durée.

Source : Élément d'épidémiologie - OMS

Figure 32 : Comparaison entre la prévalence et l'incidence.

2. Des données récentes sur le cancer du col de l'utérus

➤ Où trouver des bases de données sur le cancer du col de l'utérus?

- La base de données en ligne du Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), GLOBOCAN 2012, donne les estimations les plus récentes pour 28 types de cancers dans 184 pays et offre un aperçu complet du fardeau mondial du cancer.

Accès aux bases de données du CIRC = <http://www-dep.iarc.fr>

Sur ce site, vous trouverez également les liens vers les bases de données :

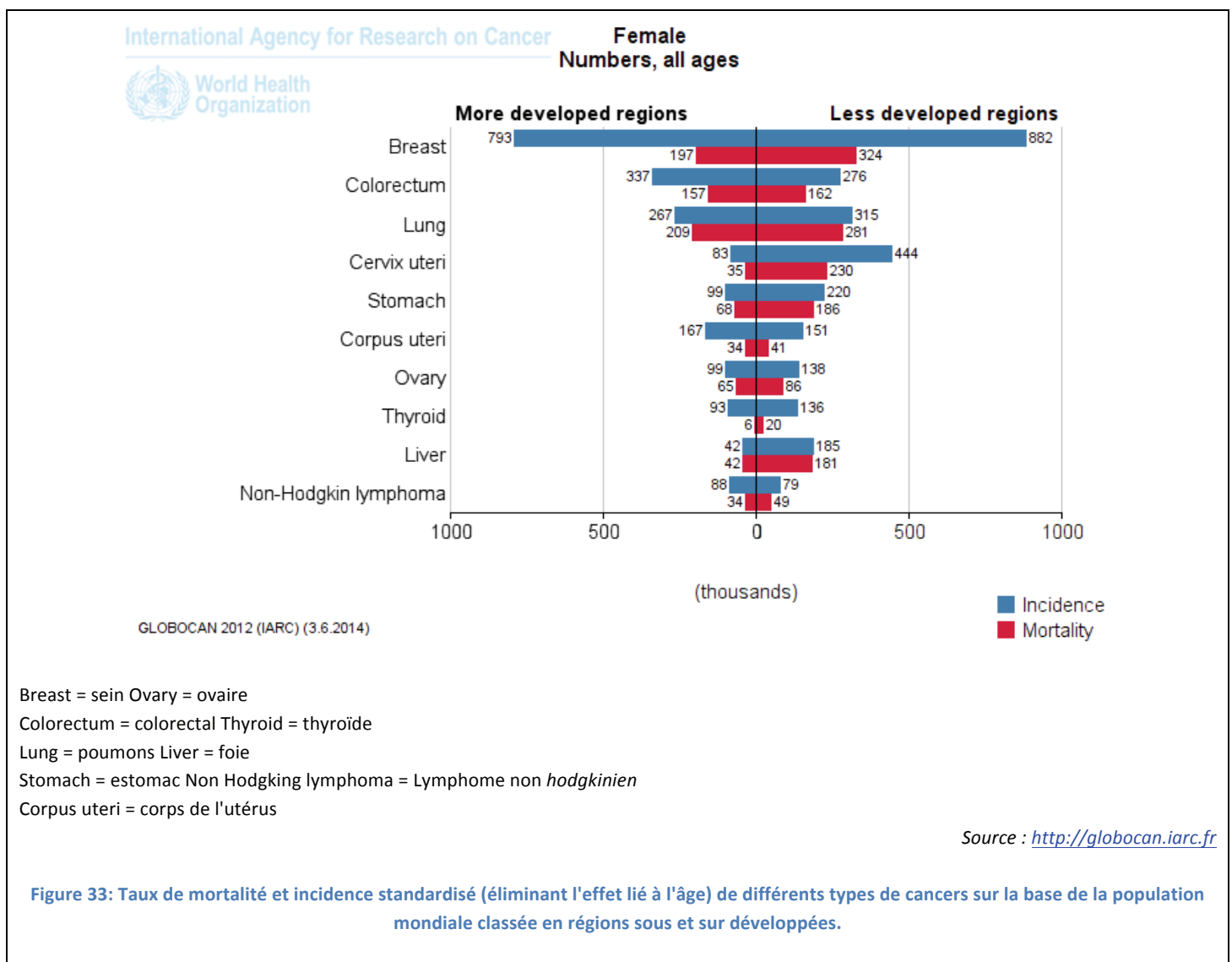
- de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé)
- de l'ECO (Observatoire européen du Cancer)
- du CI5 (Cancer Incidence in Five Continents)

- Les cancers en France - Edition 2013 <http://lesdonnees.e-cancer.fr>

➤ La mortalité mondiale liée au cancer du col de l'utérus

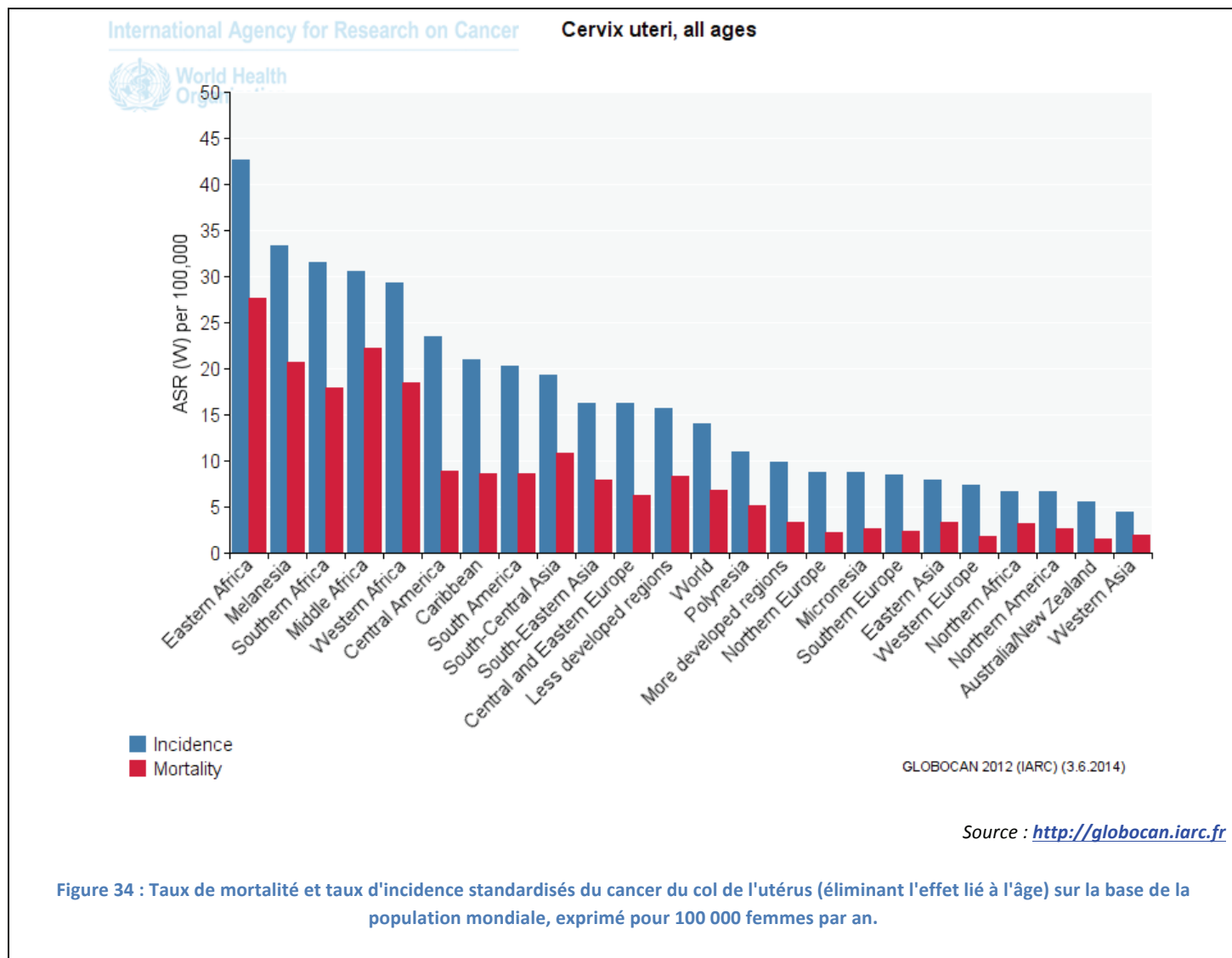
Avec 528 000 nouveaux cas chaque année, le cancer du col utérin est le **quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde**, après les cancers du sein, colorectal et du poumon, notamment dans les pays à faibles ressources de l'Afrique subsaharienne. Il est également la quatrième cause la plus fréquente de décès par cancer (266 000 décès en 2012) chez les femmes dans le monde.

C'est pourquoi le dépistage et la prévention des virus HPV constituent de réels enjeux de santé publique.



Un taux de mortalité standardisé sur l'âge correspond au taux de mortalité qu'aurait une population si elle avait une structure d'âge identique à celle d'une population de référence. Les taux standardisés sur l'âge permettent des comparaisons entre populations ayant des structures d'âge différentes.

➤ Le cancer du col de l'utérus est un cancer qui affecte toutes les femmes du monde mais dans des proportions variables

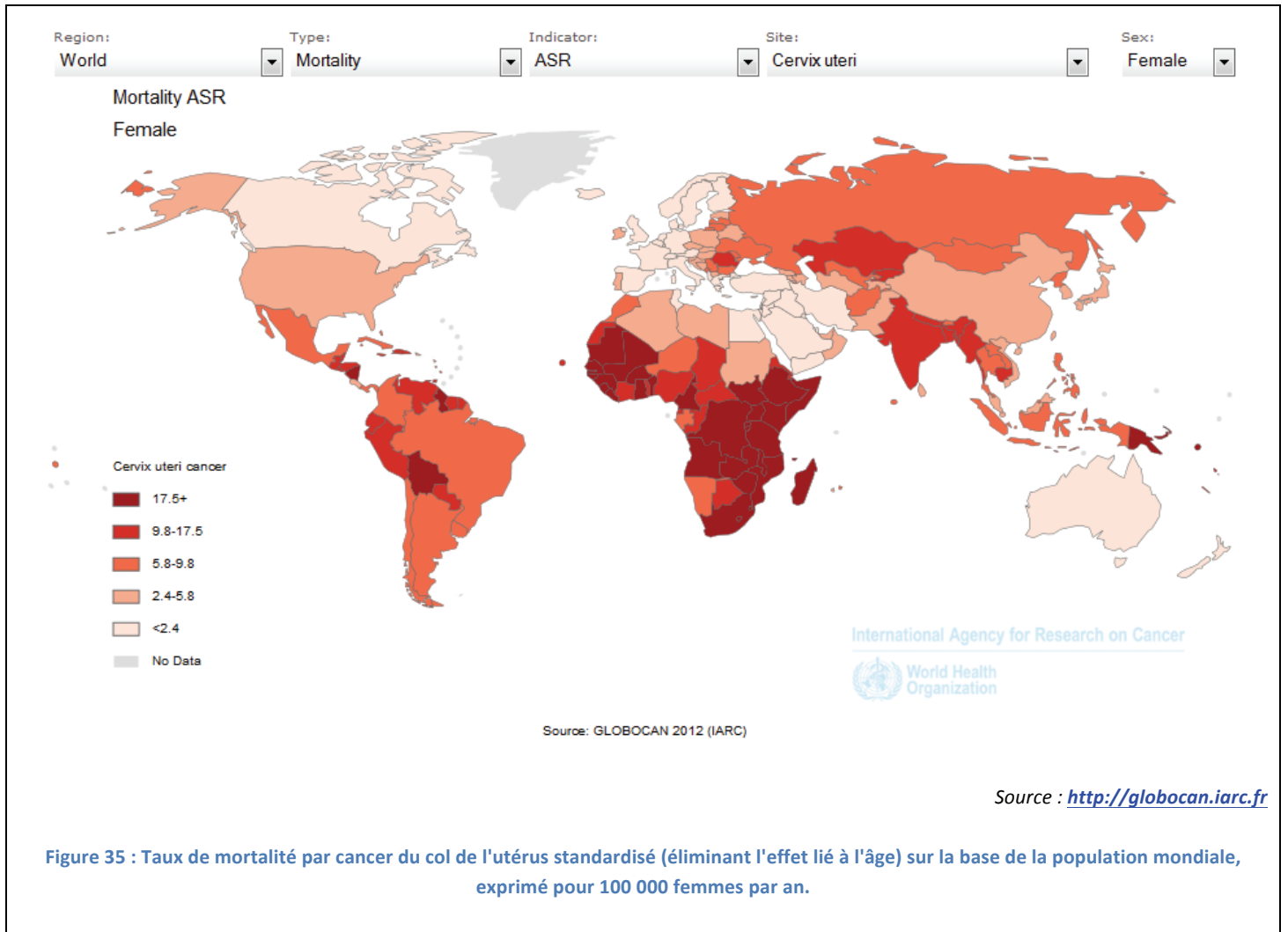


L'incidence du cancer du col de l'utérus est plus élevée dans les pays en voie de développement que dans les pays riches, avec des rapports variant du simple au quadruple. Autrement dit, le risque de contracter un cancer du col de l'utérus est trois à quatre fois plus important en Afrique qu'en Europe.

En outre, dans les pays sous-développés la mortalité est 4 à 5 fois plus importante que dans les pays développés ce qui est à corrélérer avec un accès au dépistage et aux soins inférieur à celui des pays développés.

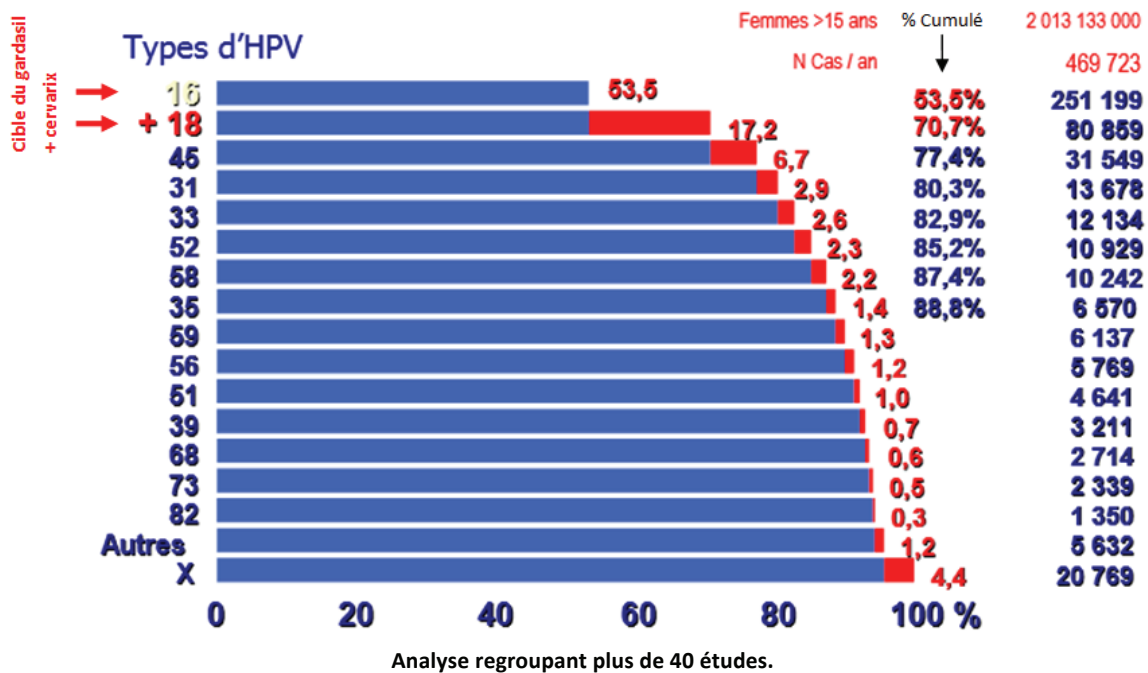
On retiendra qu'une femme a plus de risque de développer un cancer du col de l'utérus et d'en mourir dans les pays peu développés.

Cependant, il est nécessaire de rester prudent quant à l'interprétation de ces données qui sont liées aux modes de recensement des cas de ce type de cancer (registres nationaux dans certains pays, registres départementaux dans d'autres et absence de registre pour certains), aux politiques et pratiques différentes concernant le dépistage, mais également à d'autres paramètres sociaux, économiques, religieux...



On peut constater une inégale répartition de la mortalité par cancer du col de l'utérus dans le monde. La mortalité est plus importante dans les pays en voie de développement. (Bolivie, Congo, Éthiopie, Somalie, Mali, Mauritanie, Afrique du Sud ...) que dans les pays industrialisés.

➤ Répartition des génotypes des papillomavirus humains prélevés dans des échantillons de cancer du col de l'utérus dans la population mondiale



Source : Munoz et al., 2003

Figure 36a: Données cumulées (année 2003)

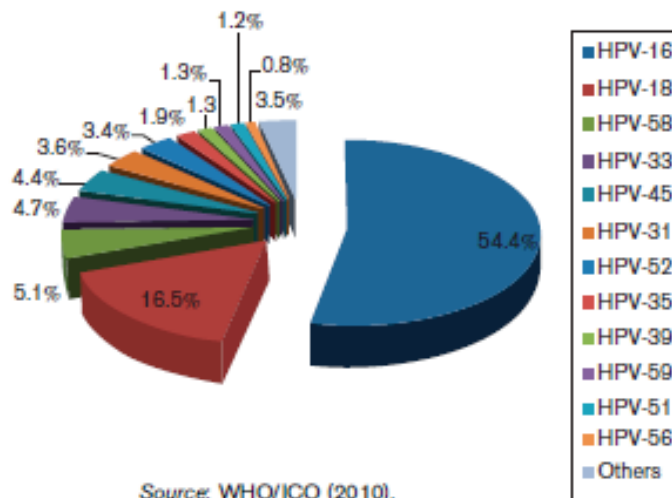


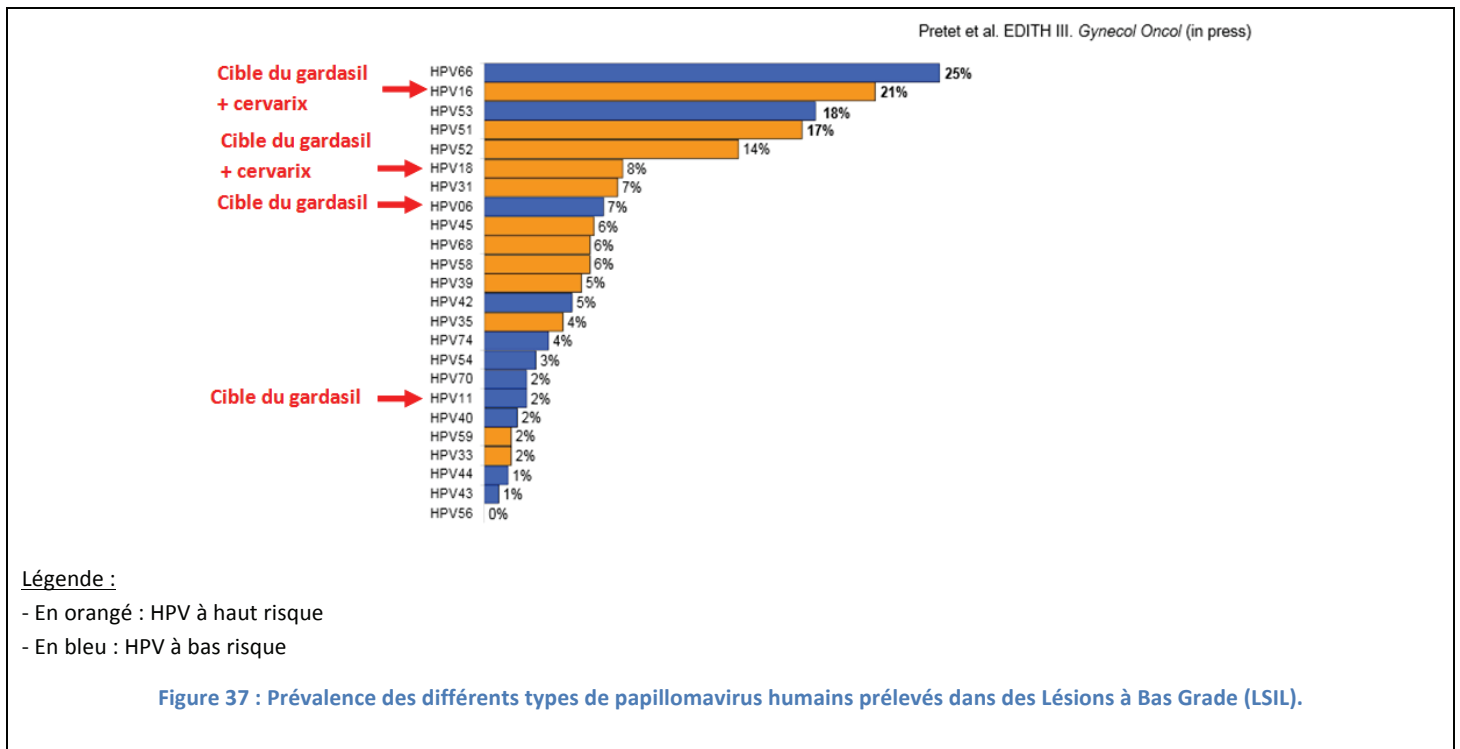
Figure 36b: Données non cumulées (année 2010)

Figure 36 : Prévalence mondiale des différents génotypes de papillomavirus humains prélevés dans des échantillons de cancer du col utérin.

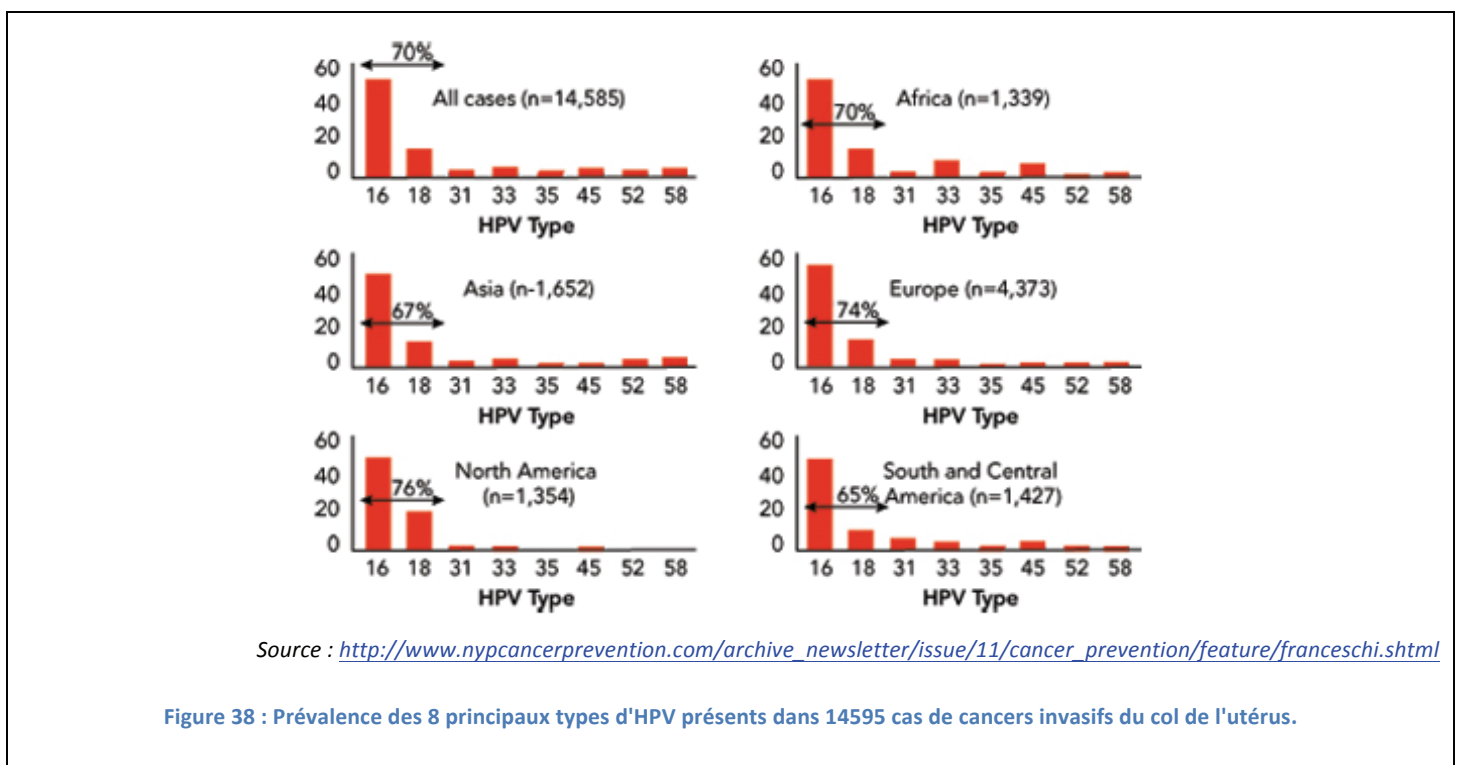
Au niveau mondial, le papillomavirus humain de type 16 est le plus fréquemment associé aux tumeurs du col de l'utérus (dans plus de 50 % des cas), viennent ensuite les types 18, 58, 33, 45 et 31. A eux seuls, les HPV de type 16 et 18 sont responsables de plus de 70 % des cancers du col de l'utérus au niveau mondial, ce qui justifie qu'ils soient des cibles de choix pour la vaccination.

➤ Répartition des génotypes des papillomavirus humains prélevés dans des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL).

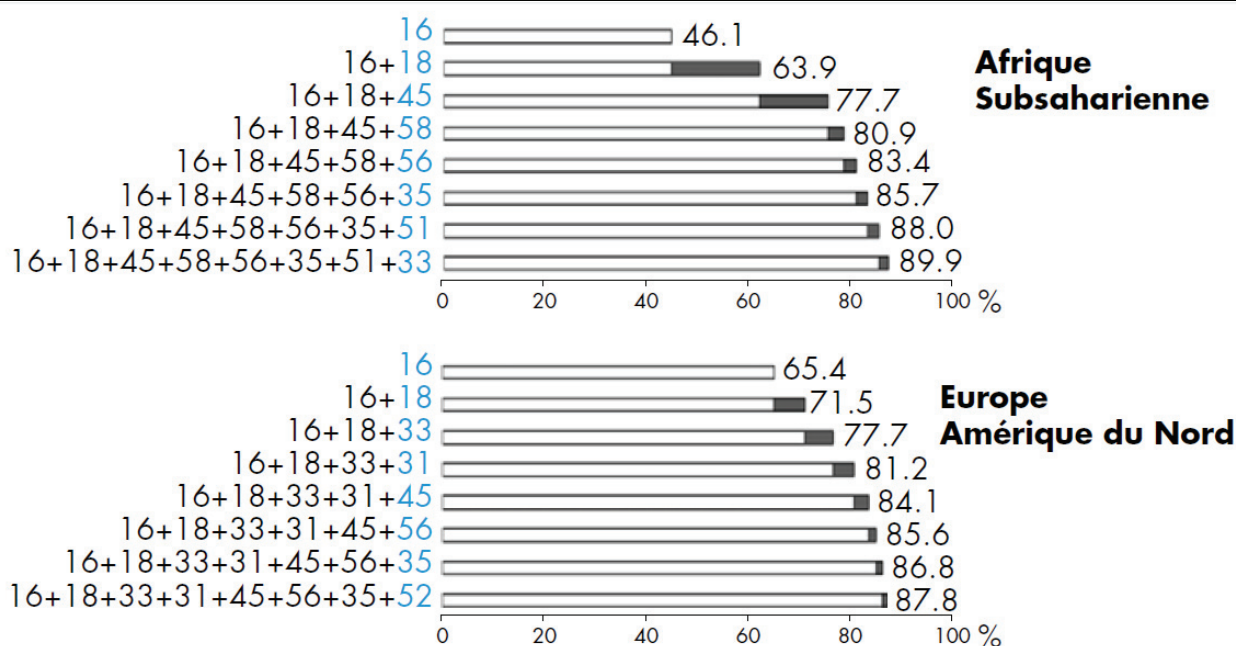
Lésions à Bas Grade: LSIL (pour low grade squamous intraepithelial lesion en anglais qui signifie lésion malpighienne intraépithéliale de bas grades) correspondent aux tout premiers stades de l'histoire naturelle de l'infection à HPV.



➤ Prévalence selon les zones géographiques des différents types de papillomavirus humains prélevés dans des échantillons de cancer du col utérin



Quelle que soit la zone géographique étudiée, les virus à haut risque HPV-16 et HPV-18 sont les plus prévalents dans le cancer du col de l'utérus. En revanche le rapport entre la prévalence cumulée (HPV-16 + HPV-18) varie selon les régions.



Source : *mt pédiatrie*, vol. 13, n° 1, janvier-février 2010

Figure 39 : Répartition géographique des HPV dans le cancer du col utérin montrant la prédominance d'HPV-16 (fréquence cumulée).

La répartition géographique des HPV illustre l'adaptation de ces virus au terrain génétique des différentes populations. Ainsi, l'écologie des HPV muqueux génitaux étudiée chez les femmes à frottis normaux montre une hétérogénéité entre les continents : HPV-16 reste le plus fréquent sur tous les continents, surtout en Europe où la fréquence des autres HPV est faible (21 %), au contraire de l'Asie ou de l'Afrique subsaharienne où tous les autres types sont retrouvés avec une fréquence de 4 à 6 %. Dans les cancers du col, HPV-16 (Figure 36) reste le type le plus fréquemment retrouvé, suivi par HPV-18 en Afrique subsaharienne et en Asie.

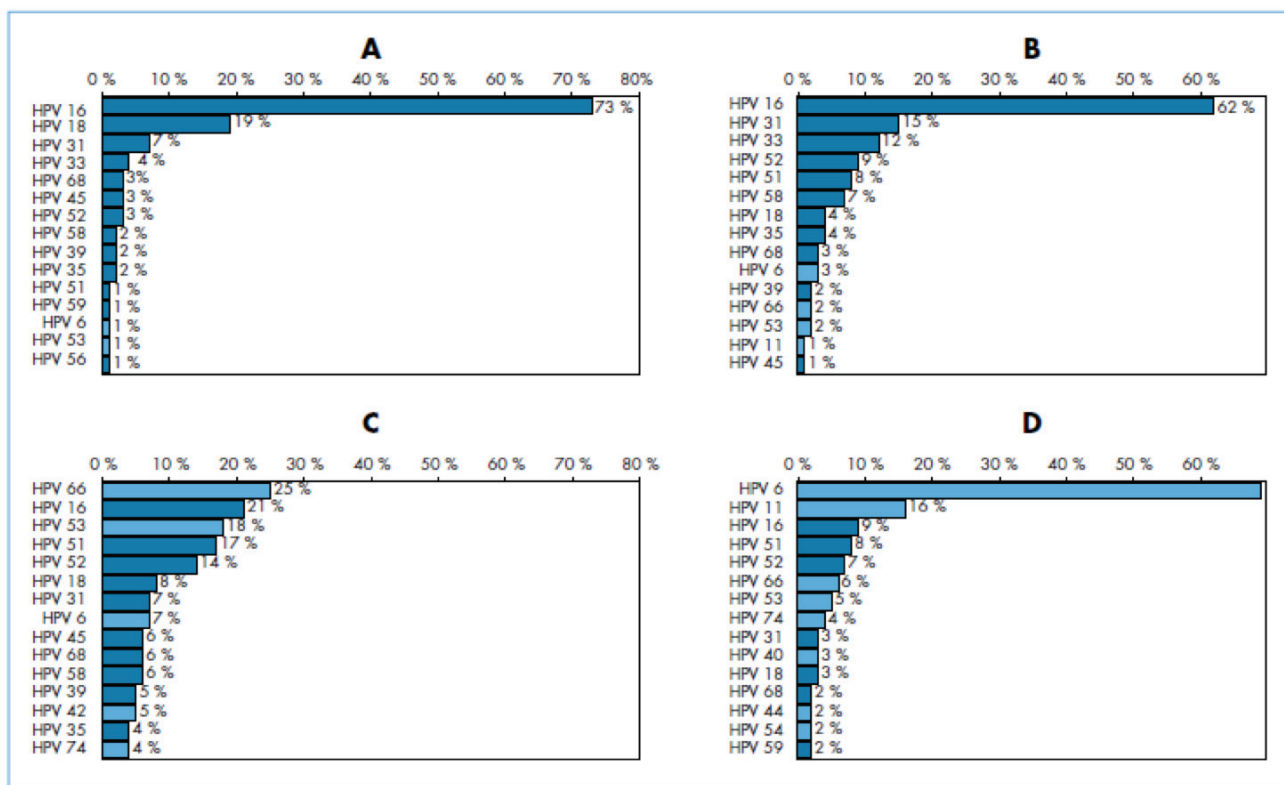
➤ **Quelques données épidémiologiques concernant la France métropolitaine sur le cancer du col de l'utérus**

En France, les études EDiTH (Etude de Distribution des Types d'HPV) permettent de disposer de données métropolitaines portant sur des milliers de prélèvements provenant de cancers invasifs du col de l'utérus et de cancers de l'anus, ainsi que de lésions de haut grade (CIN 2/3) et bas grade du col de l'utérus et de condylomes acuminés (verrues génitales).

Paramètre	Valeur
Nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus estimés en 2012	3 028
Âge moyen au diagnostic en 2012	54 ans
Incidence (standardisé monde) estimée en 2012	6,7 pour 100 000 femmes
Nombre de décès par cancer du col de l'utérus estimé en 2012	1 102
Taux de mortalité (standardisé monde) estimé en 2012	1,8 pour 100 000 femmes
Âge moyen au décès en 2012	66 ans
La survie nette des patientes diagnostiquées entre 1989 et 2004 est de	- 87 % à 1 an - 66 % à 5 ans - 59 % à 10 ans

Source : <https://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/13-cancer-col-uterus/12-epidemiologie-cancer-col-uterus-france-metropolitaine-essentiel.html>

Figure 40 : Épidémiologie du cancer du col de l'utérus - Données essentielles en France métropolitaine



Prévalence globale des différents types d'HPV dans :

A = 516 cas de cancer invasif

B = 493 CIN 2/3

C = 397 lésions de bas grade

D = 423 condylomes acuminés externes (verrues génitales)

Remarques :

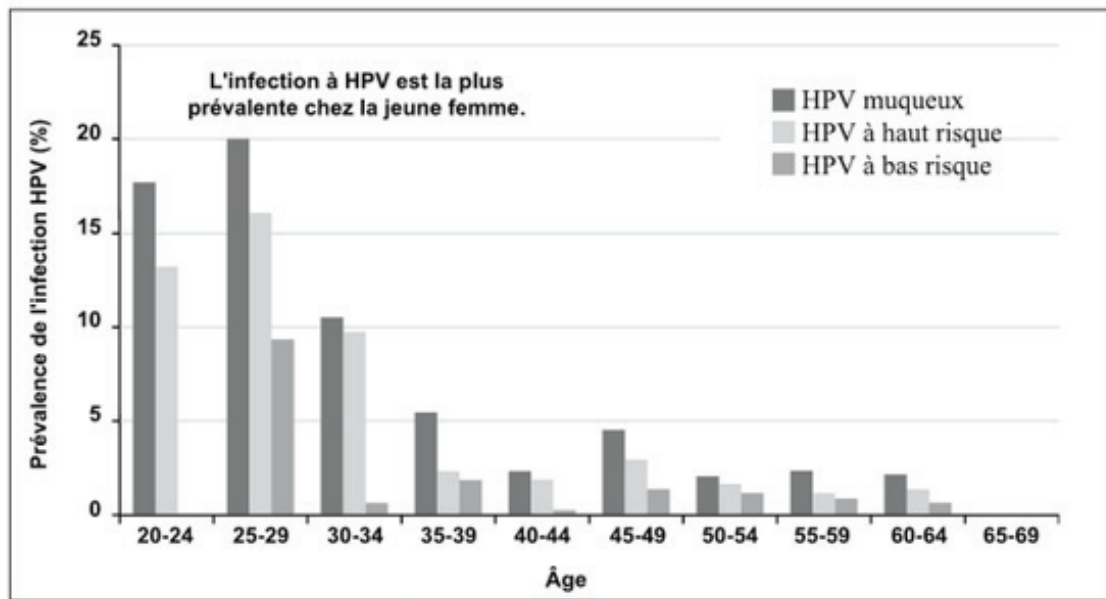
- Seuls les 15 génotypes les plus fréquents sont représentés
- les bâtons bleu foncé représentent les HPV à haut risque
- les bâtons bleu clair les HPV à bas risque

Source : études EDiTH. Bull Epidemiol Hebdo 2009 ; 7 juillet, n° 29 : 313-7. Issu de Jacquard et al.

Figure 41: Distribution des génotypes de papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France.

Les génotypes 16 et 18 sont retrouvés dans 82 % des cancers du col de l'utérus et 78 % des cancers anaux ; dans les condylomes c'est le type 6 (68 %) et le type 11 (16 %) qui prédominent.

➤ Prévalence de l'infection selon l'âge



Source : Joseph Monsonego (2007)

Figure 42 : La prévalence de l'infection selon l'âge.

"La prévalence des papillomavirus humains chez les jeunes femmes est fortement corrélée au nombre de partenaires sexuels et il est vraisemblable que plus de 50% des femmes en activité sexuelle sont ou ont été exposées aux HPV.

A partir d'un échantillon de 242 jeunes filles âgées de 15 à 19 ans et recrutées au plus tard 6 mois après leur premier rapport sexuel, Collins démontre, sur un suivi de trois ans que le risque d'exposition à l'HPV après le premier rapport est de 46%, les HPV (s) à risque sont les plus fréquents.

La diminution de la prévalence avec l'âge reflète l'acquisition d'une immunité aux différents types d'HPV mais peut correspondre à la diminution du nombre de partenaires sexuels. Elle suggère qu'une grande proportion des infections à HPV sont transitoires. Toutefois, si l'acquisition d'une immunité naturelle spécifique est responsable de la disparition des virus avec l'âge, nous ne savons pas si cela correspond à une élimination du virus ou simplement à la non détection par les techniques habituelles d'une faible quantité de virus résiduel". [Monsonego, 2007].

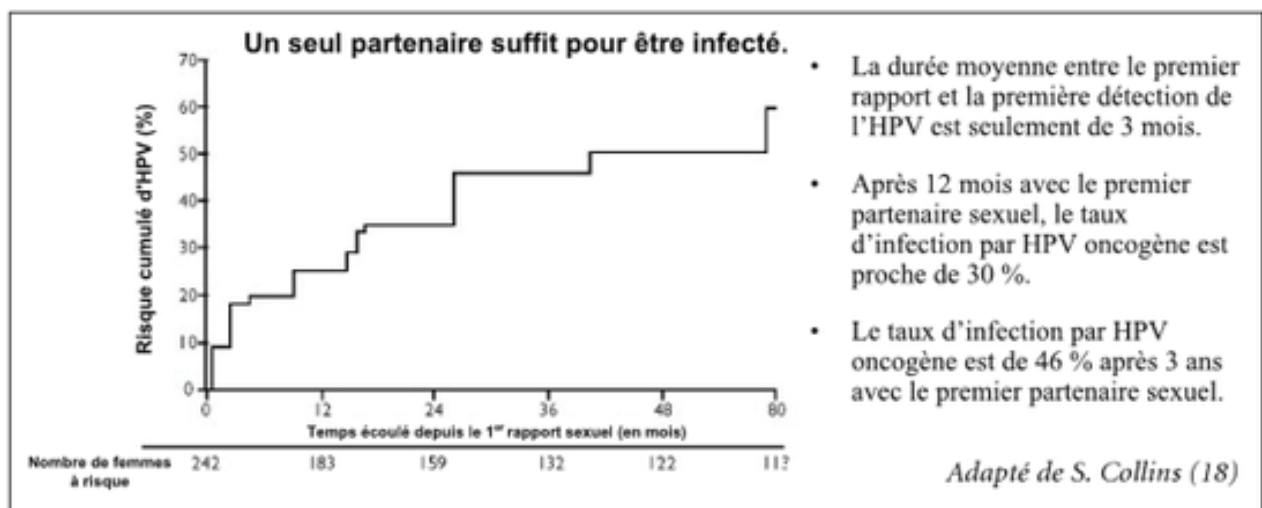


Figure 43 : Risque cumulé d'infection HPV après le premier rapport sexuel.

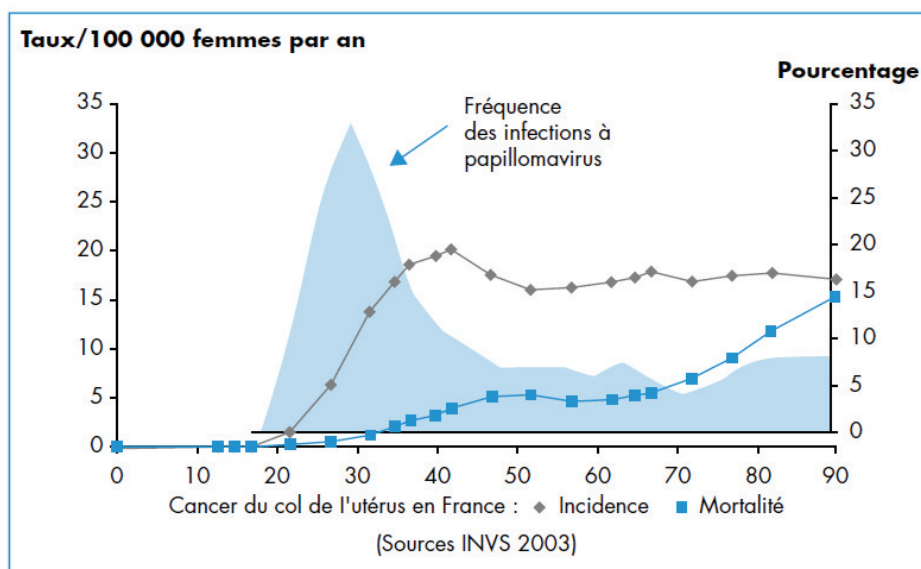


Figure 44 : Épidémiologie de l'infection par les HPV génitaux chez la femme en fonction de l'âge.

Concernant l'infection des voies sexuelles par les HPV génitaux, le pic d'infection est observé au moment des premiers rapports, soulignant la transmission sexuelle de l'infection. À 20 ans, près de 40 % des jeunes femmes ont été infectées par un HPV.

La prévalence de l'infection diminue ensuite du fait de la clairance spontanée du virus pour atteindre 10 % à partir de 30 ans.

Un deuxième pic d'infection, moins important, est souvent observé chez les femmes ménopausées.

L'infection à HPV touche les adolescents et jeunes adultes mais les manifestations affectent les adultes.

Chez l'homme, la prévalence de l'infection varie de 20 % à 80 % selon les études. Elle est globalement plus faible que chez la femme.

E. QUELQUES IDÉES REÇUES À PROPOS DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Idées fausses	Réalité
Les dispositifs intra-utérins (DIU) provoquent le cancer du col.	Il n'y a aucun lien entre les DIU et un risque accru de cancer du col.
Lors d'un dépistage on vous enlève un morceau de chair.	Le dépistage consiste à prélever délicatement des cellules à la surface du col. Aucun morceau de tissu n'est retiré.
Le dépistage c'est comme un vaccin : une fois que vous l'avez fait vous ne risquez plus d'avoir le cancer du col de l'utérus.	Le dépistage en lui-même ne protège pas contre le cancer du col de l'utérus, mais il permet d'établir si le col est normal ou non. Si des anomalies sont détectées suffisamment tôt et traitées, alors le cancer peut être évité.
Le dépistage ne sert à rien puisqu'il permet seulement de savoir qu'on est atteinte d'une maladie mortelle et qu'il n'y a rien à faire.	Le dépistage permet de détecter les anomalies du col avant qu'elles ne se transforment en cancer. De plus, si un cancer est détecté assez tôt, il peut être soigné par un traitement approprié.
Le cancer du col de l'utérus s'observe chez les femmes qui ont une mauvaise hygiène.	Il n'existe aucune preuve comme quoi une mauvaise hygiène serait responsable du cancer du col de l'utérus.
L'utilisation de tampons peut provoquer le cancer du col de l'utérus.	C'est une infection virale qui est à l'origine du cancer du col de l'utérus. Le tabagisme et la multiplicité des partenaires sexuels peuvent augmenter le risque. En revanche, il n'a pas été démontré que l'utilisation de tampons avait un effet quelconque sur ce risque.

Sources : OMS-2005

http://www.perinat-france.org/upload/GUIDE/oms/oms_cancer_uterus.pdf

Figure 45 : Quelques idées reçues sur le cancer du col de l'utérus

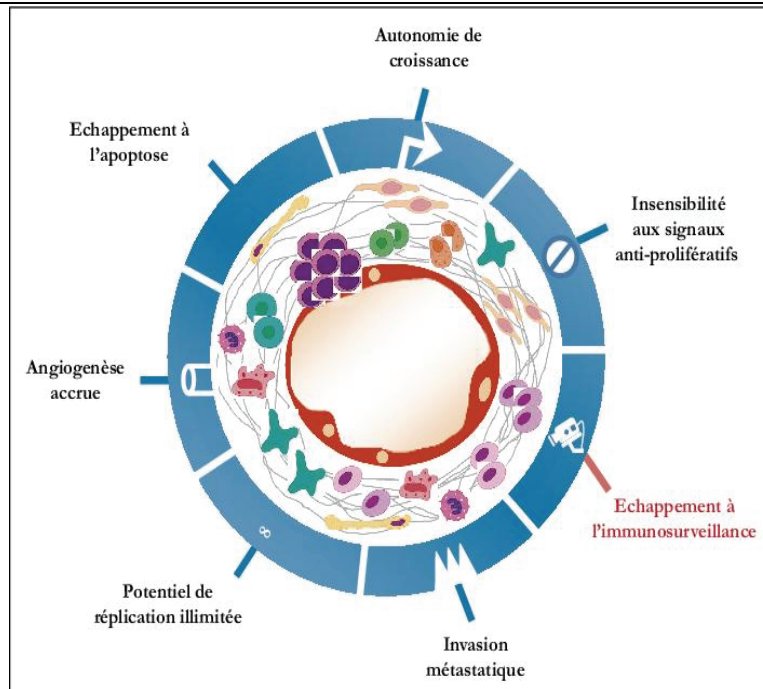
- Les HPV se transmettent par contact sexuel. Le préservatif ne protège pas toujours d'une exposition aux HPV.
- L'infection est très fréquente chez les jeunes. Elle est le plus souvent silencieuse. Durant la vie 70% des femmes ont été exposées au moins une fois aux HPV. Sur 5 femmes exposées aux HPV, une seulement gardera le virus persistant et 80% vont spontanément l'éliminer (clearance) dans un délai de 1 à 2 ans du fait de la réponse de leur système immunitaire.
- La fréquence des HPV est plus faible chez les femmes de plus de 30 ans comparées aux jeunes femmes.
- En moyenne 10 % des femmes, après l'âge de 30 ans, sont positives pour les HPV à haut risque.
- La majorité des HPV à haut risque ne développent pas de dysplasie (CIN) ou de cancer.
 - La majorité des infections à papillomavirus développées avant l'âge de 30 ans se résolvent spontanément (infection transitoire, clearance des HPV).
 - 3 à 10% des femmes ne peuvent éliminer l'ADN viral. Le portage persistant des papillomavirus à risque observé plus couramment après l'âge de 30 ans est un facteur de risque de progression vers les néoplasies cervicales et le cancer du col.
- Comparés aux autres types viraux, HPV-16 et 18 sont les plus fréquents et les plus persistants. A l'opposé des autres types viraux, leur présence induit un risque de lésions précancéreuses significatif actuel ou futur et augmente de façon linéaire avec la gravité des lésions.
- Le cancer du col est une complication rare d'une infection commune.
- La persistance du virus précède l'apparition des lésions et est un marqueur de risque plus pertinent que la présence instantanée de celui-ci. Celle-ci témoigne de l'incapacité immunologique à éliminer naturellement le virus.
- Les femmes infectées par les HPV à haut risque persistant sont à risque de lésions précancéreuses, même en l'absence d'anomalies cytologiques.
- Le test HPV négatif est plus précis que le frottis pour déterminer l'absence de pathologie.
- La présence d'HPV n'est pas un marqueur de comportement sexuel particulier.

Source : Monsonogo, Joseph *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*, Springer; 2007.

A. RAPPELS : LA TRANSFORMATION CELLULAIRE

De nombreuses preuves indiquent que le processus de tumorigénèse chez les humains est un processus en plusieurs étapes. Ces étapes sont le reflet de modifications génétiques qui conduisent à la transformation progressive de cellules humaines normales en cellules malignes. Ces modifications peuvent être regroupées en sept altérations essentielles de la physiologie cellulaire [the Hallmarks of Cancer, Cell 2000].

1. Les sept propriétés fondamentales d'une cellule tumorale



Source: bulletin du cancer, réponse immune et cancer volume 95, numéro 1, janvier 2008

Figure 46 : Les sept propriétés fondamentales d'une cellule tumorale.

De nombreuses différences moléculaires existent entre les cellules cancéreuses et les cellules saines. Ces différences peuvent être classées en sept catégories. L'acquisition de ses sept propriétés se déroule généralement selon la chronologie suivante :

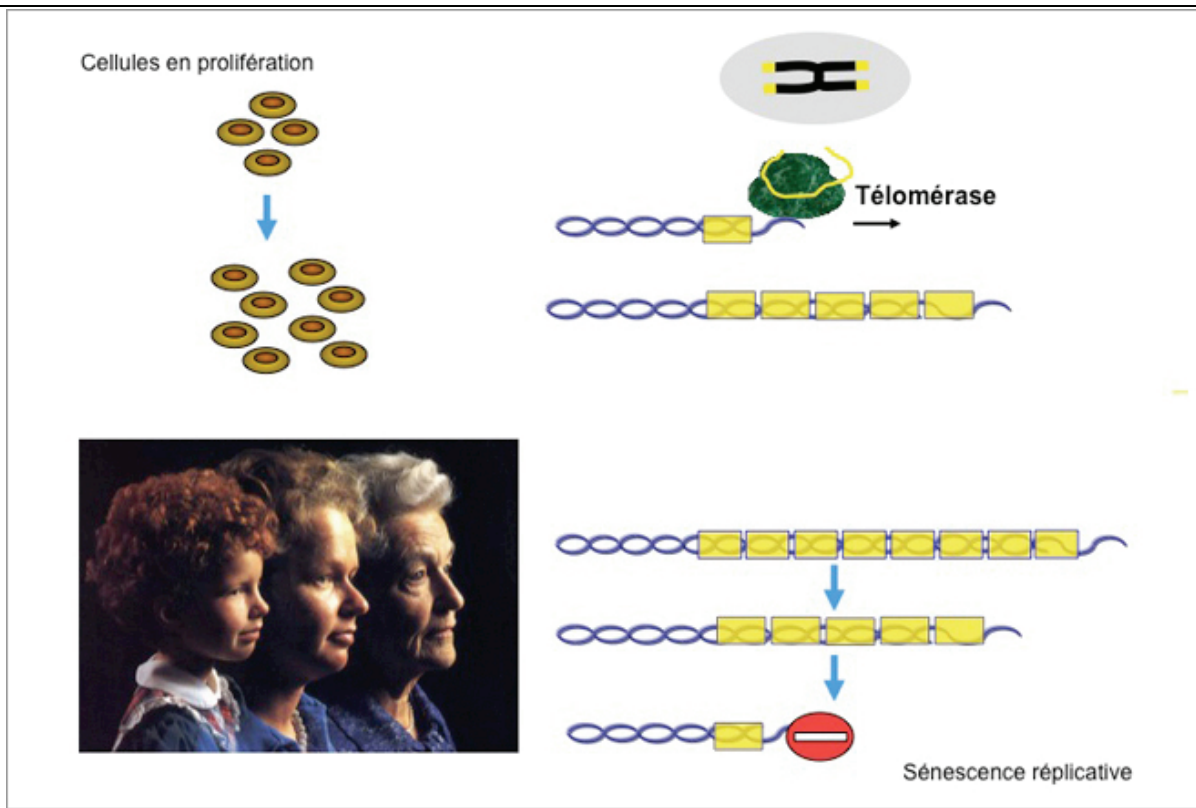
1- Potentiel réplcatif illimité.

Les cellules en culture possèdent un potentiel de réplication limité, une fois que ces cellules ont réalisé un certain nombre de divisions, elles cessent de proliférer selon un processus nommé sénescence. Inversement, la plupart des cellules tumorales en culture apparaissent immortelles suggérant que l'acquisition d'un potentiel réplcatif illimité est une des caractéristiques à acquérir pour une cellule en progression tumorale.

Le potentiel réplcatif d'une cellule est lié à l'extrémité de ces chromosomes : les télomères qui sont composés de milliers de courtes séquences de 6 paires de bases répétées. A chaque cycle cellulaire, 50 à 100 paires de bases sont perdues à l'extrémité de chaque chromosome. L'érosion progressive des télomères conduit à la perte de protection de l'extrémité des chromosomes, à la fusion des chromosomes, puis inévitablement à la mort des cellules concernées.

Le nombre de cycles cellulaires pouvant être effectués par une cellule est donc limité par la longueur des télomères.

En réponse à cette perte progressive, un mécanisme spécifique permet de rallonger les télomères. C'est l'activité de la télomérase, ribonucléoprotéine (assemblage d'ARN et de protéines) qui catalyse l'addition d'une séquence répétée spécifique à l'extrémité des chromosomes.



Légende :

Les télomères (en jaune) sont des structures nucléoprotéiques qui protègent l'extrémité des chromosomes contre la dégradation. L'action de la télomérase (en vert) permet l'addition d'ADN télomérique à l'extrémité des chromosomes et la synthèse *de novo* de télomères.

A : Situation correspondant aux cellules de la lignée germinale, télomérase active, élongation des télomères.

B : Situation correspondant aux cellules somatiques, télomérase inactive, érosion progressive des télomères jusqu'à la sénescence répliative

Source: <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/telomeres-et-telomerase>

Figure 47 : Télomères et sénescence répliative.

Chez l'Homme, la télomérase est active dans les tissus de la lignée germinale, mais pas dans les tissus somatiques. Par contre, elle est réactivée dans la majorité des cancers. Cette réactivation est nécessaire à la mise en place de l'immortalité dans ces cellules, et donc favorise la progression tumorale.

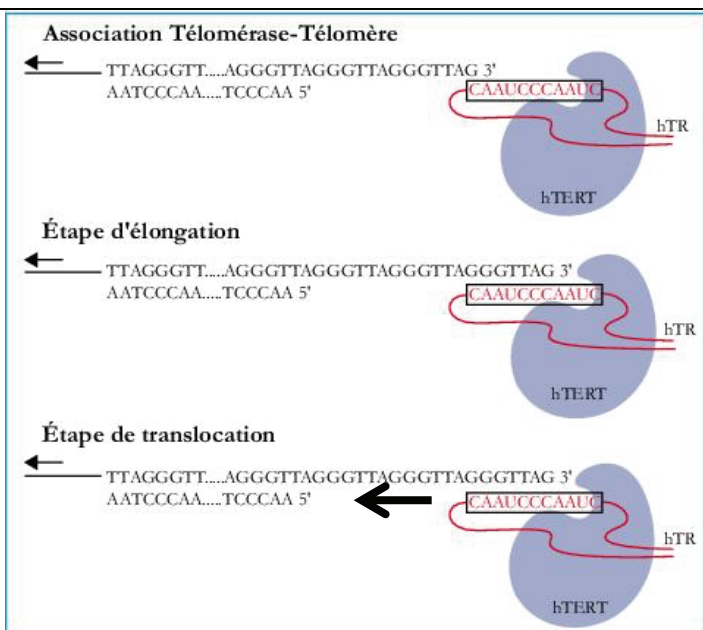


Figure 48: Action de la télomérase humaine.

La réplication des terminaisons chromosomiques nécessite l'action de la télomérase étant donné que les ADN polymérases conventionnelles sont incapables de synthétiser le dernier fragment d'ADN du brin retardé. La télomérase est une reverse transcriptase formée d'une sous-unité catalytique hTERT et d'un composant ARN hTR servant de matrice pour l'addition de nucléotides aux séquences répétées. Le rôle de hTERT est de catalyser la polymérisation des nucléotides (étape d'élongation), puis la télomérase glisse d'une unité vers l'extrémité 3' (étape de translocation) pour commencer une nouvelle étape d'élongation, et ainsi de suite.

Source : *Télomères et télomérase comme cibles thérapeutiques dans le traitement du cancer Bulletin du Cancer. Volume 97, Numéro 9, 1087-1104, septembre 2010*

2- Indépendance vis à vis des facteurs de croissance (= autonomie de croissance). Les cellules « normales » nécessitent des signaux de croissance mitogéniques pour pouvoir entrer dans un état de prolifération active. Ces signaux sont transmis à la cellule par des récepteurs transmembranaires qui se lient à différentes catégories de molécules signal : facteurs de croissance solubles, composants de la matrice extracellulaire et molécules d'adhésion. De nombreux oncogènes agissent en mimant ces signaux de croissance.

3- Insensibilité aux signaux inhibiteurs de la prolifération. Dans un organe ou tissu normal, de nombreux signaux antiprolifératifs maintiennent une quiescence cellulaire et une homéostasie tissulaire, ces signaux incluent à la fois des inhibiteurs solubles de croissance et des inhibiteurs liés à la matrice extracellulaire. Ces signaux inhibiteurs de croissance sont réceptionnés par des récepteurs membranaires et couplés à des voies de signalisation intracellulaire. Ces voies de signalisation sont associées à l'horloge du cycle cellulaire et plus particulièrement aux molécules gouvernant la progression durant la phase G1 du cycle telles que la protéine du rétinoblastome pRb. On retrouvera donc dans de nombreuses tumeurs humaines une altération de la voie de signalisation impliquant cette protéine et celles qui lui sont associées.

4- Echappement à l'apoptose. La capacité de populations de cellules tumorales à croître en nombre dépend non seulement de leur taux de prolifération mais aussi de leur taux de mortalité. La mort cellulaire programmée ou apoptose représente une part importante de ce taux de mortalité. Cette mort cellulaire résulte de la mise en place d'un véritable programme de destruction sélective des structures cellulaires, des organites et du génome.

La machinerie apoptotique peut être globalement divisée en deux catégories de molécules : les molécules inductrices (récepteurs membranaires pour des signaux de survie ou de mort ou détecteurs intracellulaires du « bon état physiologique » de la cellule) et les molécules effectrices (liées en général à l'activité des mitochondries, cytochrome C, et finalement aux caspases qui exécuteront le programme de mort cellulaire programmée). La résistance à l'apoptose peut être acquise par les cellules cancéreuses à travers de nombreuses stratégies, mais la plus courante toutefois implique le gène suppresseur de tumeur p53, véritable acteur de la réponse aux dommages à l'ADN, qui peut activer la machinerie apoptotique. L'inactivation fonctionnelle de la protéine p53 est en effet observée dans plus de 50% des cancers humains.

5- Stimulation de l'angiogenèse.

Le dioxygène et les nutriments apportés par la vascularisation sont cruciaux pour la survie cellulaire et obligent virtuellement toute cellule à se situer dans les 100µm autour d'un capillaire sanguin. Lorsqu'elles progressent en taille et se développent, les cellules tumorales acquièrent une capacité à stimuler la croissance des vaisseaux sanguins (angiogenèse).

6- Envahissement du tissu environnant et métastases

Tôt ou tard au cours du développement de la plupart des cancers, certaines cellules se détachent de la masse tumorale et migrent dans l'organisme. Cette capacité permet aux cellules tumorales de coloniser un nouveau territoire de l'organisme où, au moins au début, les ressources nutritives et l'espace ne sont pas limitants.

7- Echappement à l'immunosurveillance.

Plusieurs arguments expérimentaux et cliniques indiquent clairement que les tumeurs sont potentiellement immunogènes. En effet, l'instabilité génétique des cellules tumorales se traduit par l'accumulation de mutations, de translocations et de délétions provoquant l'expression d'antigènes normalement réprimés et produisant de nouveaux peptides antigéniques. Par ailleurs, l'instabilité de ces cellules induit la surexpression de certains gènes dépassant ainsi le seuil d'alerte du système immunitaire.

De nombreux travaux ont mis en évidence différents mécanismes moléculaires permettant à la tumeur d'échapper ou d'interférer avec la réponse immunitaire antitumorale. Ces mécanismes d'échappement peuvent être classés en plusieurs catégories, selon qu'ils sont inhérents aux cellules cancéreuses, au micro-environnement tumoral ou aux effecteurs du système immunitaire :

- Mécanismes inhérents aux cellules tumorales : des altérations de l'apprêtement et/ou de la présentation des peptides antigéniques par les cellules tumorales, permettent à ces cellules d'échapper à la lyse spécifique par les effecteurs cytotoxiques (LT CD8).
- Micro-environnement tumoral : les cellules tumorales se caractérisent par une capacité à moduler les réponses inflammatoires et à s'adapter au micro-environnement dans lequel elles évoluent et qu'elles façonnent de manière à ce qu'il leur soit favorable.

On peut citer également, la sélection au cours de la progression du cancer des cellules les moins immunogènes.

2. Comparaison entre cellule immortelle et cellule transformée

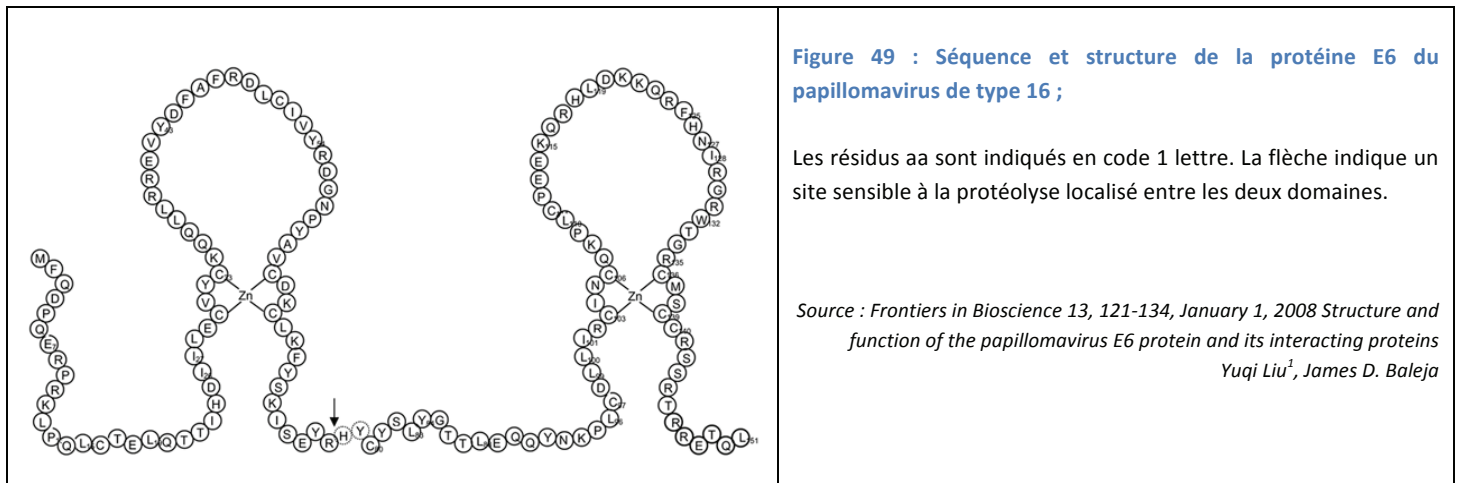
Immortalisation – principales caractéristiques-	Transformation – principales caractéristiques
<ul style="list-style-type: none"> - L'immortalisation correspond à l'acquisition d'une durée de vie infinie. - L'immortalisation implique l'inactivation du processus de sénescence par l'activation de l'activité de la télomérase - L'immortalisation n'implique pas une prolifération cellulaire anormale. - Les cellules immortalisées conservent une inhibition de contact, une mobilité, une limitation de croissance en fonction de la densité cellulaire et leurs capacités d'ancrage à la matrice extra cellulaire. 	<ul style="list-style-type: none"> - La transformation est un événement ou une série d'événements qui sont à la fois la conséquence et la source d'une instabilité génétique. - Les cellules transformées ont une croissance et une longévité altérées. Elles sont tumorales. - La transformation cellulaire implique un changement phénotypique spontané ou induit permanent qui résulte d'une modification héréditaire de l'ADN et de la variation de l'expression ou de la fonction de certains gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire comme Rb et p53.

B. IMPLICATION DES ONCOGENES E6 ET E7 VERS LA CANCERISATION

Des études *in vitro* indiquent qu'à eux seuls les gènes E6 et E7 des HPV à haut risque sont immortalisants et transformants, laissant suggérer le caractère à risque des lésions qu'ils induisent. [m/s n° 6-7, vol. 12, juin-juillet 96]

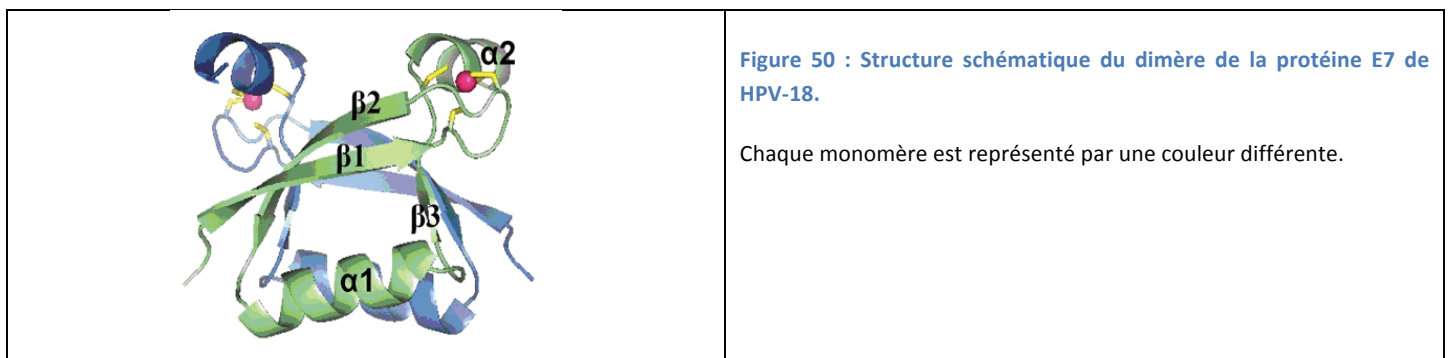
1. Structure des protéines E6

La protéine E6 est une petite protéine de 150 aa qui comporte 4 motifs Cys-X-X-Cys qui forment 2 motifs en doigts de zinc. Ces motifs seraient impliqués dans l'activité de l'oncoprotéine E6 (domaine transactivateur).



2. Structure des protéines E7

La protéine E7 du virus HPV-18, est une protéine de 98 acides aminés qui présente deux motifs Cys-X-X-Cys, impliqués dans sa dimérisation et nécessaires à son activité transformante [Jackson et al. 2000].



Seul le groupe des HPV à haut risque (16-18) est impliqué dans la transformation, alors que le groupe des HPV à bas risque (6-11) ne l'est qu'exceptionnellement (cf. Figures 36 et 37). En effet, les oncoprotéines E7 des papillomavirus à risque élevé et à bas risque se lient à leurs cibles avec une affinité de liaison qui varie selon le type des HPV. Les protéines E7 des HPV-6 et 11 ont une affinité respectivement 20 et 5 fois plus faible que celle des protéines E7 des HPV-16 et 18.

Les oncoprotéines E6 et E7 des HPV-16 et 18 se fixent spécifiquement à des protéines cellulaires codées par des gènes suppresseurs de tumeur, respectivement p53 et pRb. En inhibant l'activité de ces deux protéines, les virus empêchent le processus d'apoptose et incitent la cellule à passer en phase de division active.

C. INTERACTION ENTRE E6 ET P53 DANS LA VOIE DE CANCERISATION

La principale caractéristique de l'activité oncogénique de l'oncoprotéine E6 des papillomavirus à risque élevé est la dégradation du suppresseur de tumeur p53.

Chez les mammifères, les cellules en prolifération active cessent de se diviser lorsqu'elles sont exposées à des facteurs défavorables (rayons X, UV entre autres). Ces facteurs agissent par l'intermédiaire de divers suppresseurs de tumeur et notamment la protéine p53.

1. p53 et le contrôle du cycle cellulaire

La progression du cycle cellulaire est contrôlée d'une manière très rigoureuse. Elle peut être bloquée en quatre points principaux (R, S, T et A), qui opèrent au cours des phases G1, S, G2 et M. En principe, il s'agit de points de non-retour : une fois qu'ils sont franchis, la progression dans le cycle continue, quoiqu'il advienne.

Le premier (R) empêche l'entrée en phase S. Une fois cet obstacle franchi, la cellule est autorisée à répliquer son ADN. Mais la réplication peut s'arrêter au deuxième point de contrôle (S), si elle ne se déroule pas correctement. Le troisième point de contrôle (T) interdit à la cellule d'entrer en mitose. Le quatrième point (A), aussi appelé point de contrôle du fuseau, empêche la mitose de s'achever : les chromosomes ne peuvent pas migrer vers les pôles du fuseau mitotique et se séparer en deux lots, comme cela se produit au cours d'une anaphase normale.

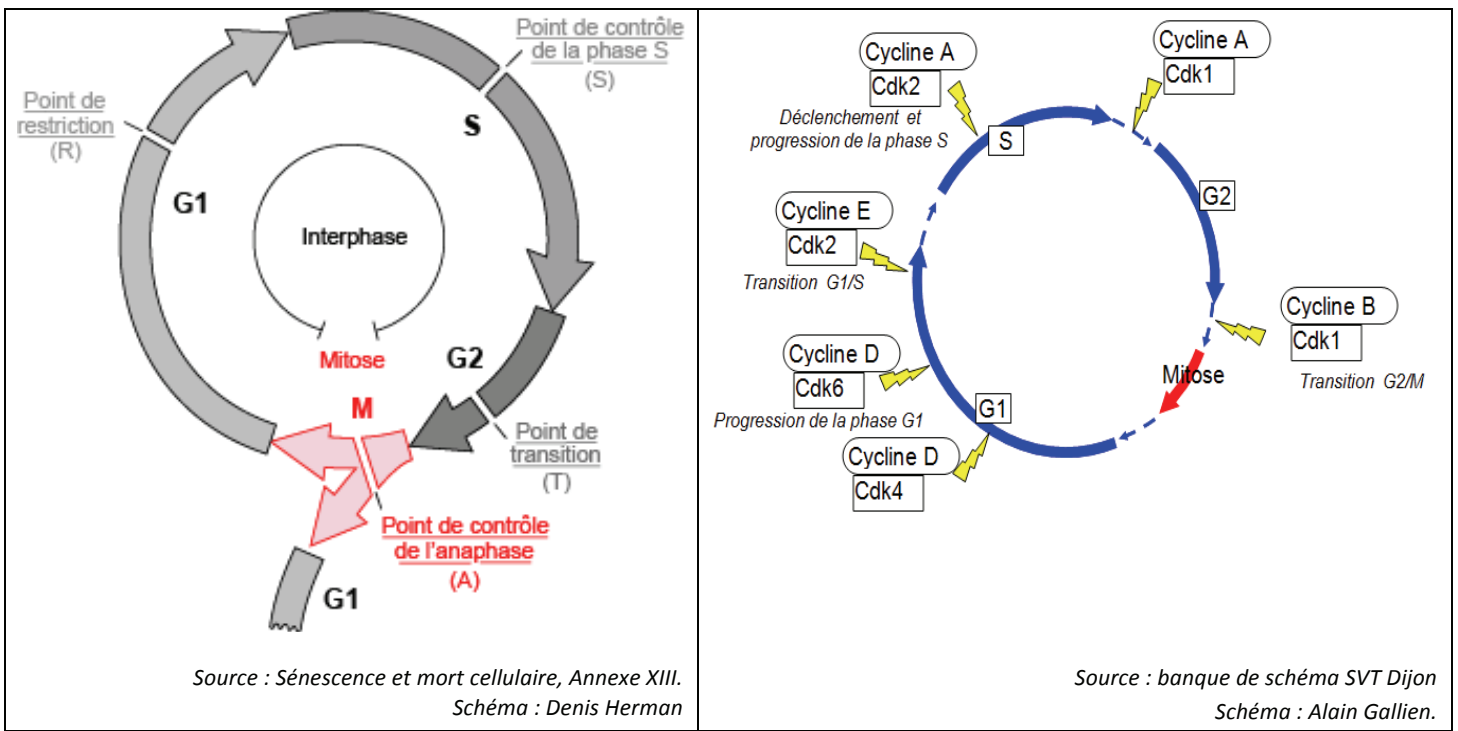


Figure 51 : Cycle cellulaire et points de contrôles associés.

Les transitions entre les phases G1/S et G2/M du cycle cellulaire sont sous le contrôle biochimique de la famille des protéines « cyclines ». Les cyclines fonctionnent par fixation et activation des kinases cyclines-dépendantes (Cdk). Leur nom dérive du fait qu'elles sont périodiquement synthétisées et détruites en synchronie avec le cycle cellulaire. Les fonctions de p53 dans le cycle cellulaire incluent le contrôle de la transition G1/S du cycle. Ce contrôle se fait par induction de la transcription des gènes codants des inhibiteurs de cyclines p16, p21 and p27 qui bloquent l'activité des complexes cycline-Cdks et entraînent ainsi l'arrêt du cycle en bloquant la progression à la transition G1/S.

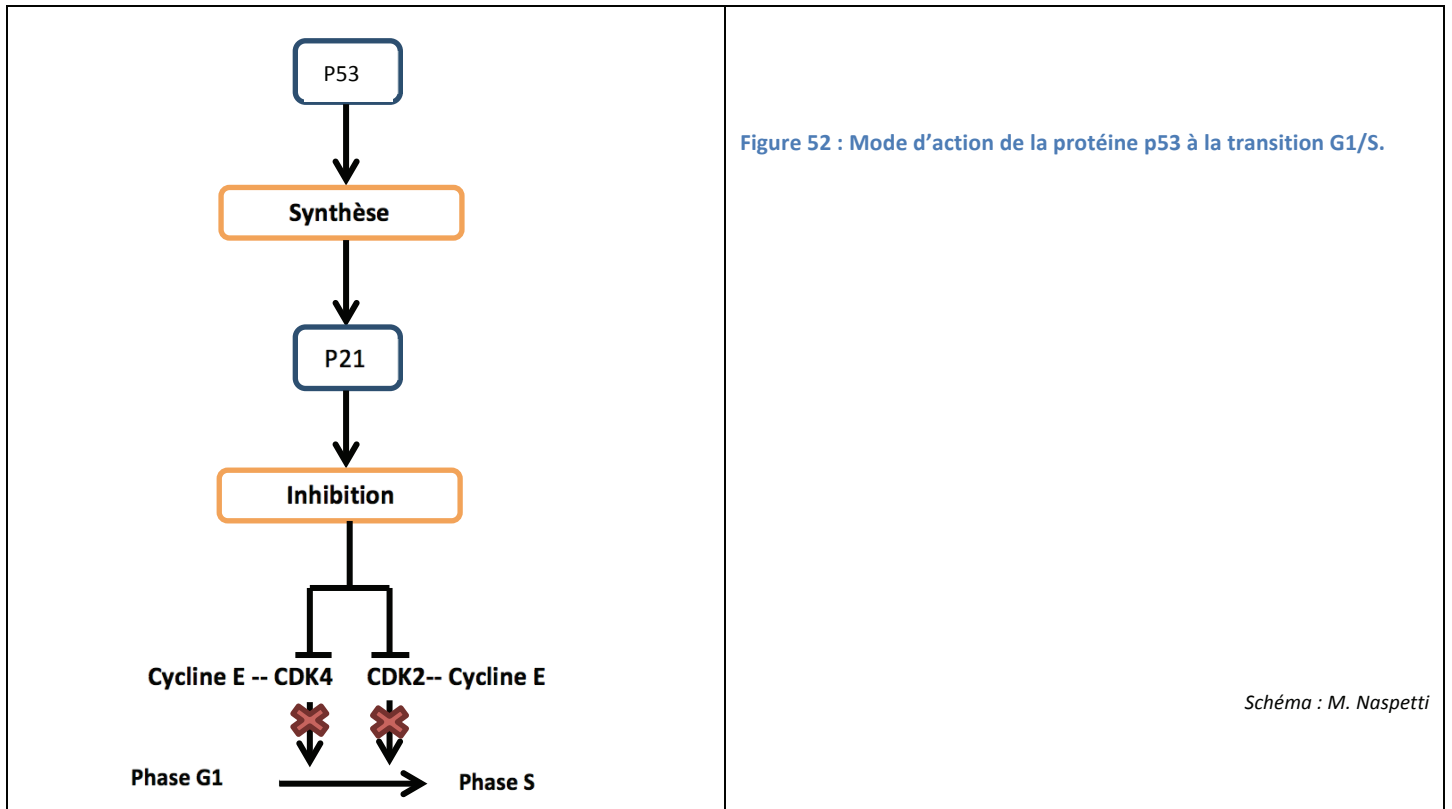


Figure 52 : Mode d'action de la protéine p53 à la transition G1/S.

Schéma : M. Naspetti

2. Conséquences de l'interaction E6 et p53

L'oncoprotéine E6, en se liant à p53, contribue à la dégradation de cette dernière avec comme conséquence une altération de la fonction régulatrice du cycle cellulaire. Dans les cellules transformées par HPV16 ou 18, les taux de p53 sont très faibles.

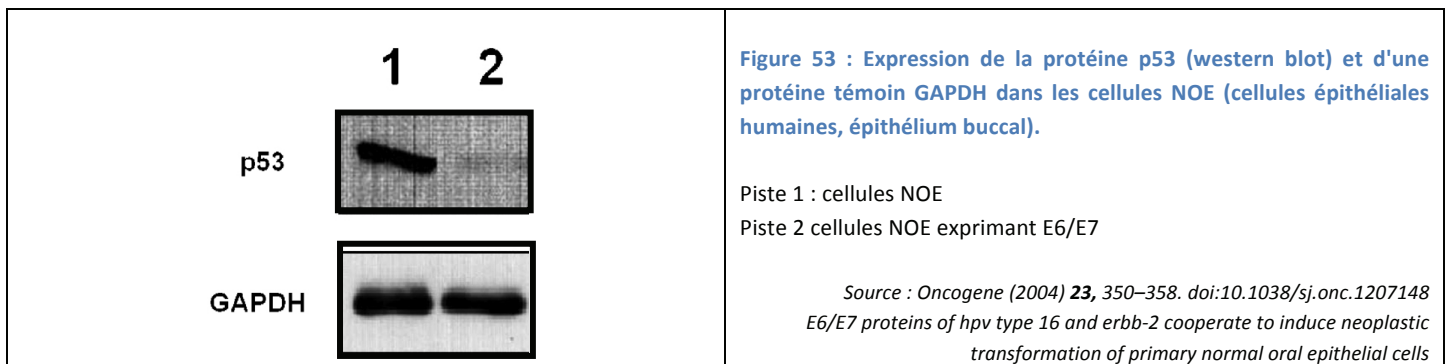


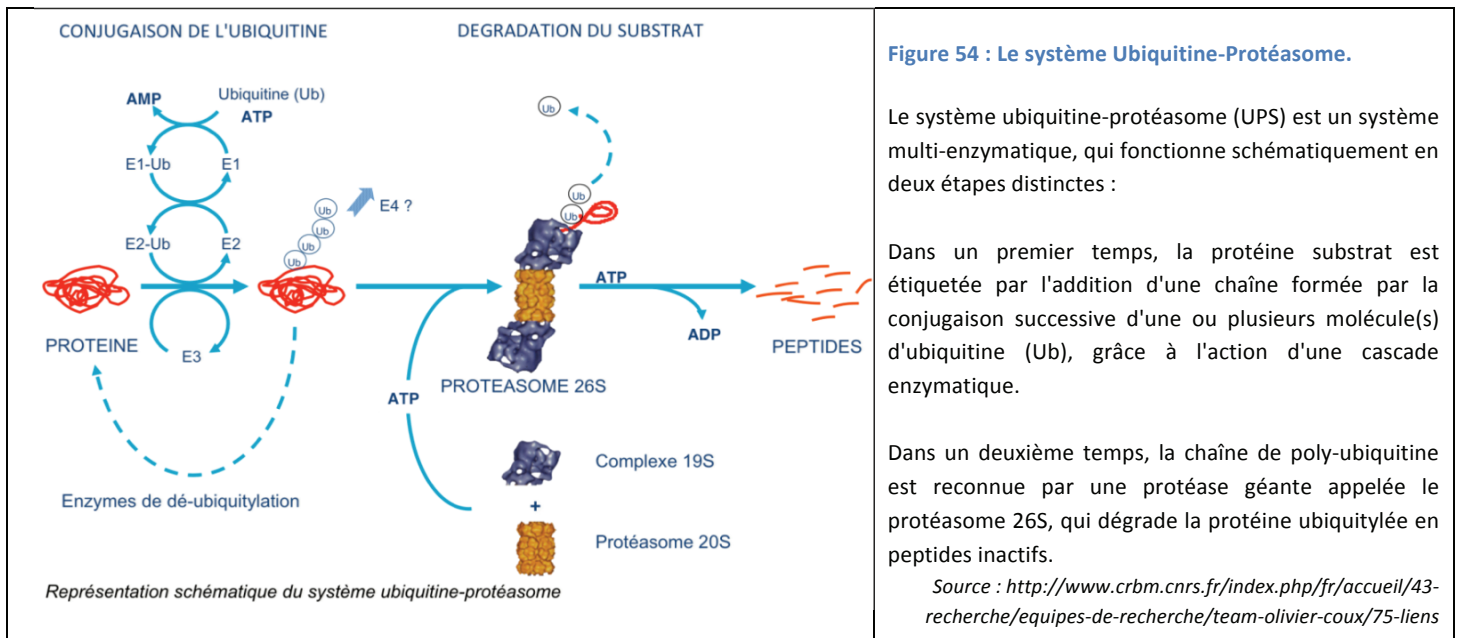
Figure 53 : Expression de la protéine p53 (western blot) et d'une protéine témoin GAPDH dans les cellules NOE (cellules épithéliales humaines, épithélium buccal).

Piste 1 : cellules NOE

Piste 2 cellules NOE exprimant E6/E7

Source : *Oncogene* (2004) **23**, 350–358. doi:10.1038/sj.onc.1207148
E6/E7 proteins of hpv type 16 and erbb-2 cooperate to induce neoplastic transformation of primary normal oral epithelial cells

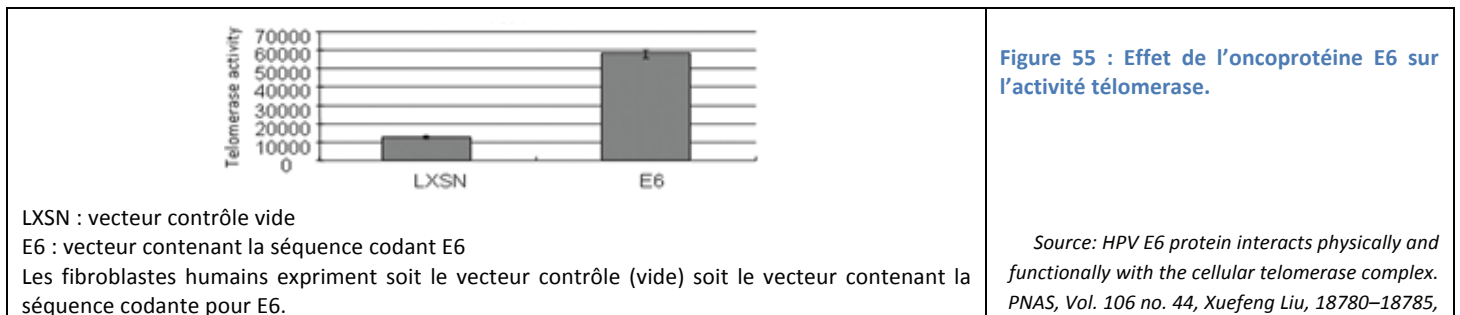
La liaison de l'oncoprotéine E6 à p53 conduit en effet à l'ubiquitylation de la protéine p53 via le recrutement d'un facteur cellulaire appelé E6AP (figure 12) puis finalement à sa dégradation par le protéasome.



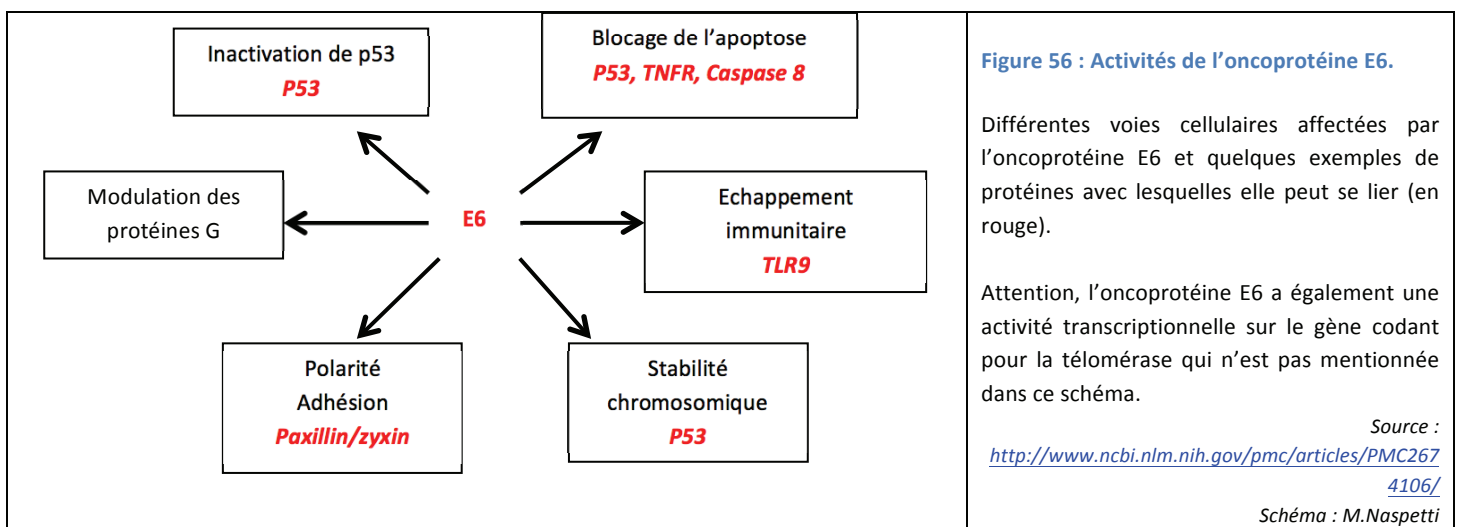
3. Rôle de l'oncoprotéine E6 dans l'immortalisation cellulaire

Le processus d'immortalisation est intimement lié à la capacité de renouvellement illimité d'une cellule. Cependant, à chaque cycle cellulaire, les télomères raccourcissent un peu plus et le risque de perte de l'information génétique peut conduire la cellule à entrer en sénescence ou en apoptose.

L'activité immortalisante de l'oncoprotéine E6 du papillomavirus humain HPV type -16 se réalise en partie via l'induction de l'expression de hTERT, la sous unité catalytique de la télomérase, enzyme permettant de rallonger les télomères. E6 active fonctionnellement la télomérase (hTERT), par une action directe sur le promoteur du gène [Gewin and Galloway, 2001; Oh et al, 2001 ; Veldman et al, 2001].



4. Bilan des activités de l'oncoprotéine E6 dans le processus de cancérisation



La protéine E6 est à elle seule capable d'immortaliser les cellules. En revanche, la transformation des kératinocytes par les papillomavirus nécessite l'activité d'une seconde protéine, la protéine E7 [Barbosa and Schlegel, 1989 ; Munger et al. 1989].

D. INTERACTION ENTRE E7 ET PRB DANS LA VOIE DE CANCERISATION

Le gène de susceptibilité au rétinoblastome (Rb) fait partie d'une famille de gènes connus comme des gènes suppresseurs de tumeur qui ont pour propriété de régler le cycle cellulaire.

La protéine pRb régule le cycle cellulaire en séquestrant, sous une forme peu phosphorylée (= hypophosphorylée), le facteur de transcription E2F, essentiel à l'activation transcriptionnelle de gènes impliqués dans la stimulation de la prolifération cellulaire. Dans les conditions normales, la phosphorylation de pRb par les complexes CDK4/ cycline D et CDK2/ cycline E libère E2F et permet l'entrée en phase S [Ewen et al. 1993].

1. Rôle de la protéine Rb au cours du cycle cellulaire

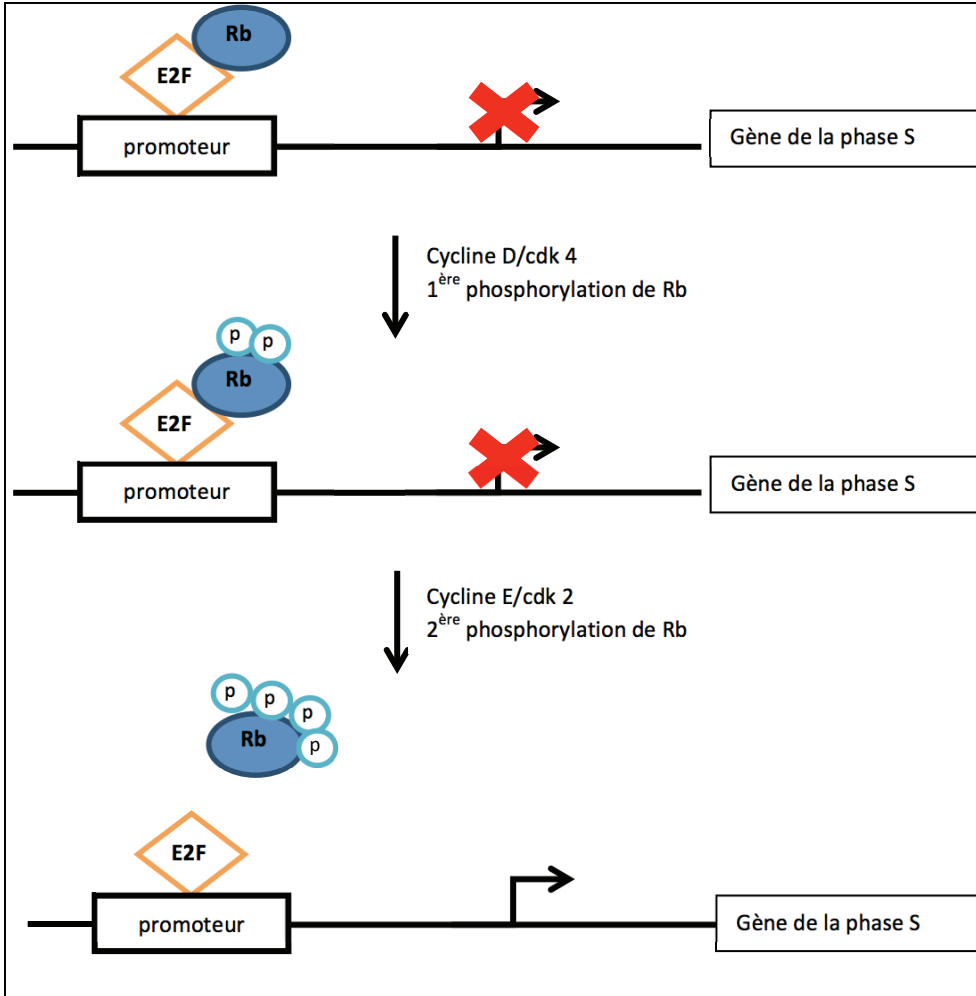


Figure 57 : Rôle de la protéine Rb au cours du cycle cellulaire :

1 La protéine Rb est sous sa forme hypophosphorylée (forme active) et complexée à E2F. E2F est inactif et ne peut donc pas diriger la transcription des gènes de la phase S.

2 La protéine Rb est partiellement phosphorylée par le complexe Cycline D/cdk 4 et reste complexée à E2F. E2F est toujours inactif et ne peut donc pas diriger la transcription des gènes de la phase S.

3. La protéine Rb est totalement phosphorylée par le complexe Cycline E/cdk 2. E2F est libéré et peut alors assurer la transcription des gènes de la phase S ce qui entraîne la poursuite du cycle cellulaire.

Source: http://masterbiologie.fr/M1_web/index2.php?id=1&p=3
Schéma : M. Naspetti

2. Rôle de E7 dans l'abolition de la fonction de Rb au cours du cycle cellulaire

L'oncoprotéine E7 se fixe spécifiquement à la forme hypophosphorylée de pRb, ce qui libère E2F. E2F peut alors activer constitutivement les gènes nécessaires à la transition G1/S, et induit une dérégulation du cycle cellulaire.

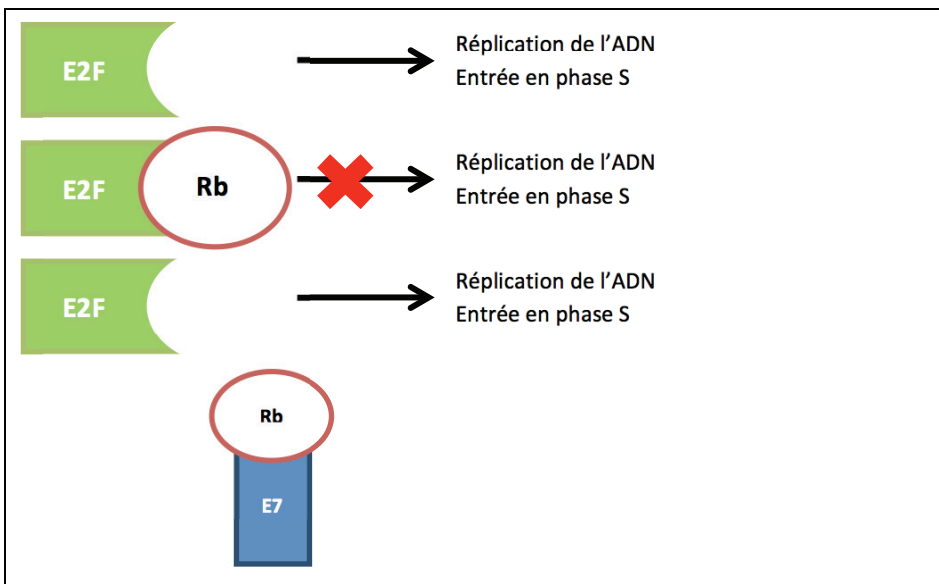


Figure 58 : mode d'action de E7.

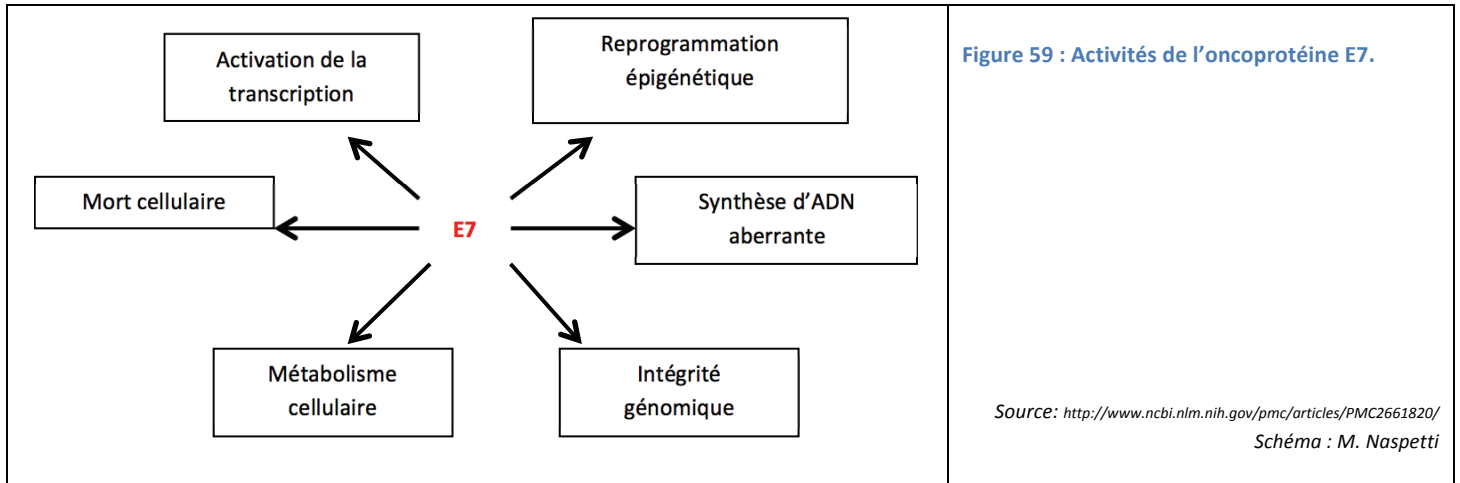
1 : E2F entraîne la réplication de l'ADN et la l'entrée dans le cycle cellulaire.

2 : La liaison de Rb à E2F empêche la réplication de l'ADN et l'entrée dans le cycle cellulaire.

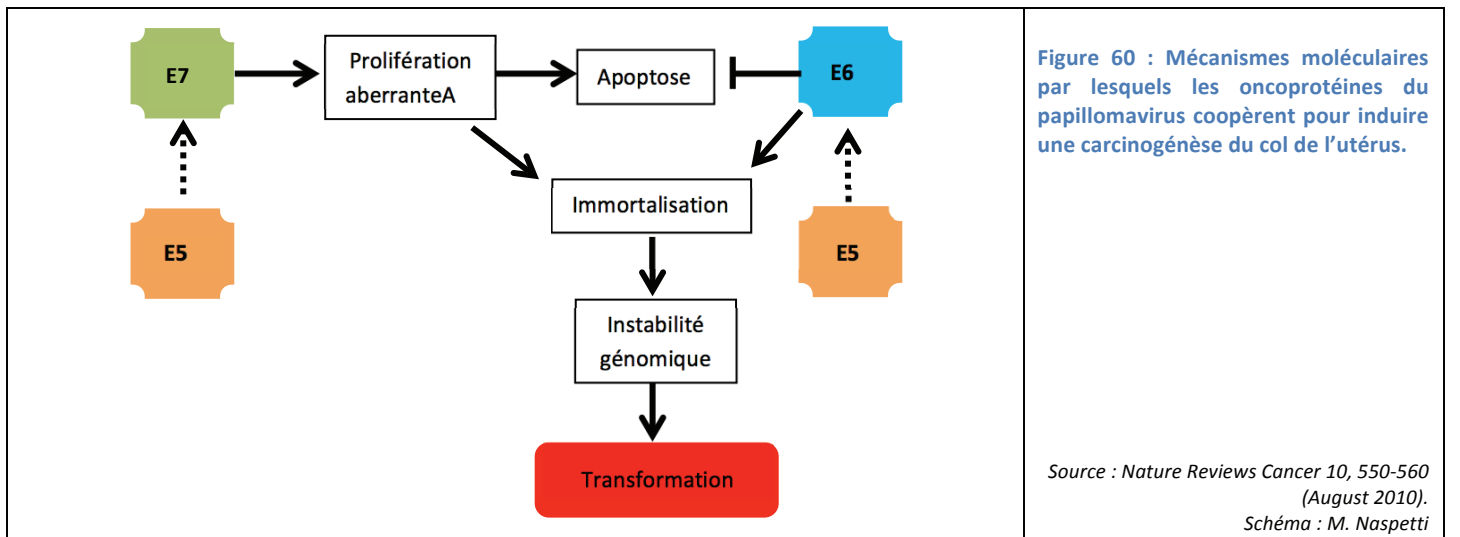
3 : La liaison de E7 à Rb libère E2F et entraîne à nouveau réplication de l'ADN et division cellulaire

Source : <http://www.di.uq.edu.au/sparq/images/proj8fig2.jpg>
Schéma : M. Naspetti

3. Bilan des activités de l'oncoprotéine E7 dans le processus de cancérisation



4. Bilan de l'action conjointe des oncoprotéines E6 et E7 dans le processus de cancérisation



L'induction d'une prolifération aberrante par l'oncoprotéine E7 est un signal inducteur d'apoptose qui est bloqué par les actions de l'oncoprotéine E6. La coopération efficace de ces deux oncoprotéines immortalise les cellules et ce processus est amplifié par l'action de l'oncoprotéine E5. La capacité des oncoprotéines E6 et E7 à cibler des régulateurs de la prolifération, de l'apoptose, de la stabilité génomique et de l'immortalisation, entraîne l'émergence d'une population clonale de cellules qui possèdent une propension à transformation et à la progression tumorale.

E. LES POINTS CLÉS DU RÔLE DES HPV DANS LE PROCESSUS DE CANCÉRISATION :

- E6 et E7 sont les oncoprotéines transformantes.
- L'affinité de liaison des oncoprotéines E6 et E7 avec leur cible varie selon le type des HPV et conditionne le potentiel à haut risque ou à bas risque du virus.
- Les HPV à haut risque sont la cause suffisante et nécessaire au développement des précancers et des cancers du col de l'utérus et du bas de l'appareil génital. Les protéines E6 et E7 interfèrent avec les protéines inhibitrices du cycle cellulaire responsables des anomalies des cellules épithéliales repérables sur les frottis.
- E6 agit sur p53.
- E7 agit sur pRb.
- E6 et E7 coopèrent dans la dérégulation de la physiologie cellulaire.

L'échappement à l'immunité joue un rôle important dans la progression tumorale des carcinomes HPV positifs. Le système immunitaire joue un rôle de protection contre l'infection aux HPV dans les lésions du col de l'utérus comme l'illustre la multiplicité des infections chez les sujets immunodéprimés (Byrne et al. 1989).

Cependant, comparé à d'autres pathogènes, HPV est un pauvre immunogène et ceci est dû à plusieurs de ses caractéristiques structurales et physiologiques :

Quelques caractéristiques du virus HPV qui lui permettent d'échapper au SI de l'hôte :

- 1) HPV est un virus à ADN double brin sans ARN intermédiaire qui pourrait amplifier la stimulation de la réponse immunitaire innée (Les ARN simple brin et les ARN double brins viraux peuvent être reconnus par les récepteurs TLR de l'immunité innée, cf figure 61 à 63).
- 2) Pendant la phase précoce d'infection, HPV produit des nucléoprotéines qui ne seront pas présentées (par le Complexe Majeur d'Histocompatibilité noté CMH) à la surface des cellules infectées. Dans les conditions « classiques » d'infection, les peptides antigéniques sont présentés par les molécules du CMH.
- 3) La plupart des protéines produites par le virus HPV dans l'épithélium basal accessible au système immunitaire, le sont en très faible quantité.
- 4) HPV n'infecte que les cellules des épithéliums (peau et muqueuses) et n'entraîne pas de mort cellulaire (phénomène activement impliqué dans le déclenchement de la réponse immunitaire innée et adaptative).
- 5) La réplication du virus et son assemblage se produit dans des cellules qui sont déjà destinées à mourir (death by anoikis or "death by natural causes").

Le résultat est une **absence de réaction inflammatoire, de signaux de danger** qui pourraient alerter le système immunitaire de l'hôte. HPV est donc très efficace pour échapper à la détection par le système immunitaire de l'hôte chez qui il ne provoque qu'une lente et faible réponse. Cet échappement "passif" est également associé à plusieurs actions mises en œuvre par le virus pour détourner la réponse innée (inflammatoire) et la découpler de la réponse immunitaire adaptative.

A. DETOURNEMENT DE LA REPONSE IMMUNITAIRE INNEE (REPONSE INFLAMMATOIRE)

1. Importance de la réponse immunitaire innée (réponse inflammatoire)

Le signal de départ d'une infection, d'un danger est déclenché par la reconnaissance de déterminants ou motifs associés aux pathogènes : les PAMPs (pour "**P**athogen **A**ssociated **M**olecular **P**atterns"). Ces motifs peuvent être reconnus par des récepteurs exprimés à la surface de nombreux types cellulaires : les PRR (pour **P**athogen **R**ecognition **R**eceptors).

Les récepteurs Toll (ou **TLRs** pour **T**oll-**L**ike **R**eceptors) sont des PRR(s) qui ont la capacité de détecter et de se lier à des ligands associés à des pathogènes distincts. Ils signalent de ce fait la présence d'un microorganisme et en conséquence initient et dirigent une réponse immunitaire à leur rencontre. La liaison des TLRs conduit à l'expression de nombreuses molécules effectrices, telles que des cytokines pro inflammatoires. Dix TLRs ont été identifiés chez l'homme ; parmi ces derniers TLR3, TLR7, TLR8, et TLR9 sont associés à la membrane des endosomes, et sont impliqués dans la reconnaissance des séquences nucléiques virales. TLR2 (associé en hétérodimère avec TLR1 ou TLR6) et TLR4 sont exprimés en surface et pourraient interagir avec des protéines virales.

TLR	Motif viral reconnu	Compartiment cellulaire concerné
TLR3	ARN double brin constituant le génome de certains virus mais pouvant aussi être généré pendant le cycle viral	endosomes
TLR7 and 8	ARN simple brin	
TLR9	ADN double brin. L'ADN viral possède des îlots CpG non méthylés.	
TLR2 and TLR4	Molécules virales telles que les glycoprotéines d'enveloppe	Membrane plasmique

Figure 61 : TLR et reconnaissance de motifs associés aux virus chez l'homme.

2. Contrôle possible de l'expression des TLR par HPV

Dans le cas d'une infection par HPV, l'ADN double brin ainsi que les molécules L1 et L2 de la capside des virions HPV sont des PAMPs potentiels qui peuvent signaler un danger une fois liés aux récepteurs reconnaissant ces motifs comme les récepteurs de la famille Toll ou TLR.

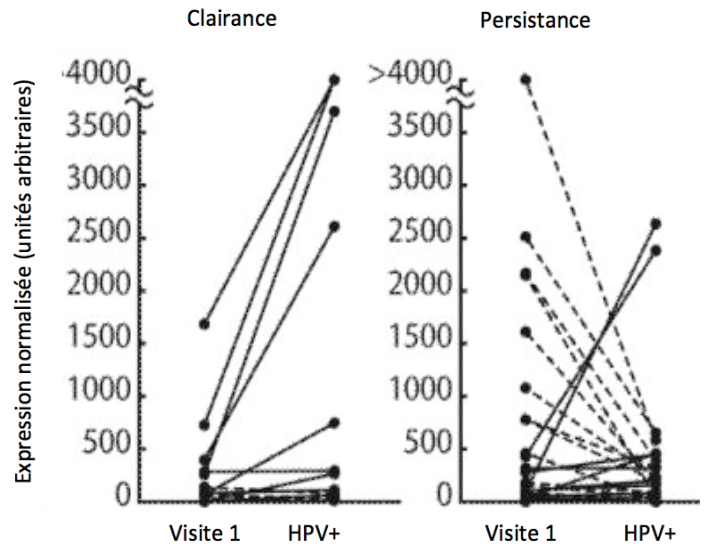
In vivo, l'étude d'échantillons cytologiques de patientes infectés par HPV en guérison montre une augmentation significative de l'expression de l'ARNm des TLR 1-3 et 6-9 impliqués dans la reconnaissance des ARN ou ADN double brins. Au contraire l'expression de ces mêmes TLR semble drastiquement diminuée chez les patientes présentant des lésions progressives, suggérant un rôle pour les TLR dans la régression des pathologies liées à HPV.

Figure 62 : expression de l'ARN messager de TLR9.

Le graphique montre les changements dans l'expression de l'ARNm de TLR entre deux visites de patientes avant (visite 1) et après infection avec HPV16 (HPV+).

Les résultats sont présentés chez deux cohortes de patientes selon le devenir de l'infection virale : clairance/élimination ou persistance.

Source: *Int J Cancer*. 2011 February 15; 128(4): 879–886.

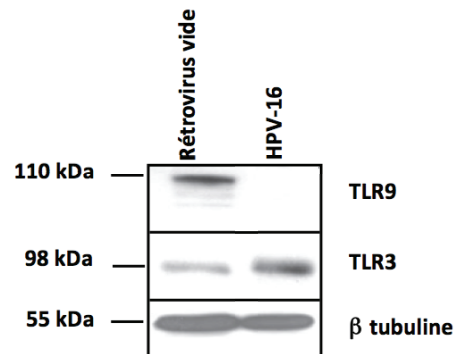


In vitro, certaines études montrent que les oncoprotéines E6 et E7 d'HPV16 pourraient interférer avec l'activation de la réponse immunitaire innée. En effet, l'expression des oncoprotéines E6 et E7 d'HPV16 dans des kératinocytes humains entraîne une diminution de la quantité d'ARNm codant pour le récepteur TLR9 qui intervient dans la reconnaissance de l'ADN double brin ce qui correspond au génome viral des HPV. L'activation potentielle de la voie TLR9 par l'ADN viral peut donc être altérée. Ce phénomène est également observé dans des lignées de cellules cancéreuses HPV16+ ou dans des cultures primaires de cellules de cancers du col.

Figure 63 : sous expression de la protéine TLR9 dans les kératinocytes exprimant les oncoprotéines E6 et E7 d'HPV16.

A. Détermination des niveaux d'expression des protéines TLR3 et TLR9 dans des kératinocytes infectés avec des rétrovirus vides (faisant fonction de vecteur de gène) ou exprimant les oncoprotéines E6 et E7 d' HPV16 (HPV16).

β tubuline : protéine contrôle.

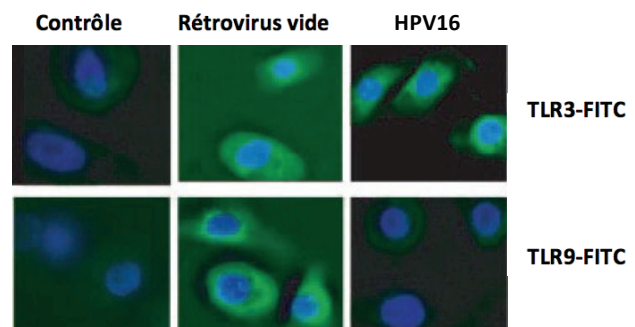


B. Marquage immunofluorescent de cultures primaires de kératinocytes (contrôle), de kératinocytes infectés avec des rétrovirus vides ou exprimant les oncoprotéines E6 et E7 d'HPV16 (HPV16).

Les kératinocytes ont été incubés avec des anticorps primaires anti TLR3 et TLR9. Un anticorps secondaire conjugué à la fluorescéine (FITC) a été utilisé pour révéler la présence des TLR.

Comme contrôle, les kératinocytes de cultures primaires ont été incubés avec l'anticorps secondaire seul.

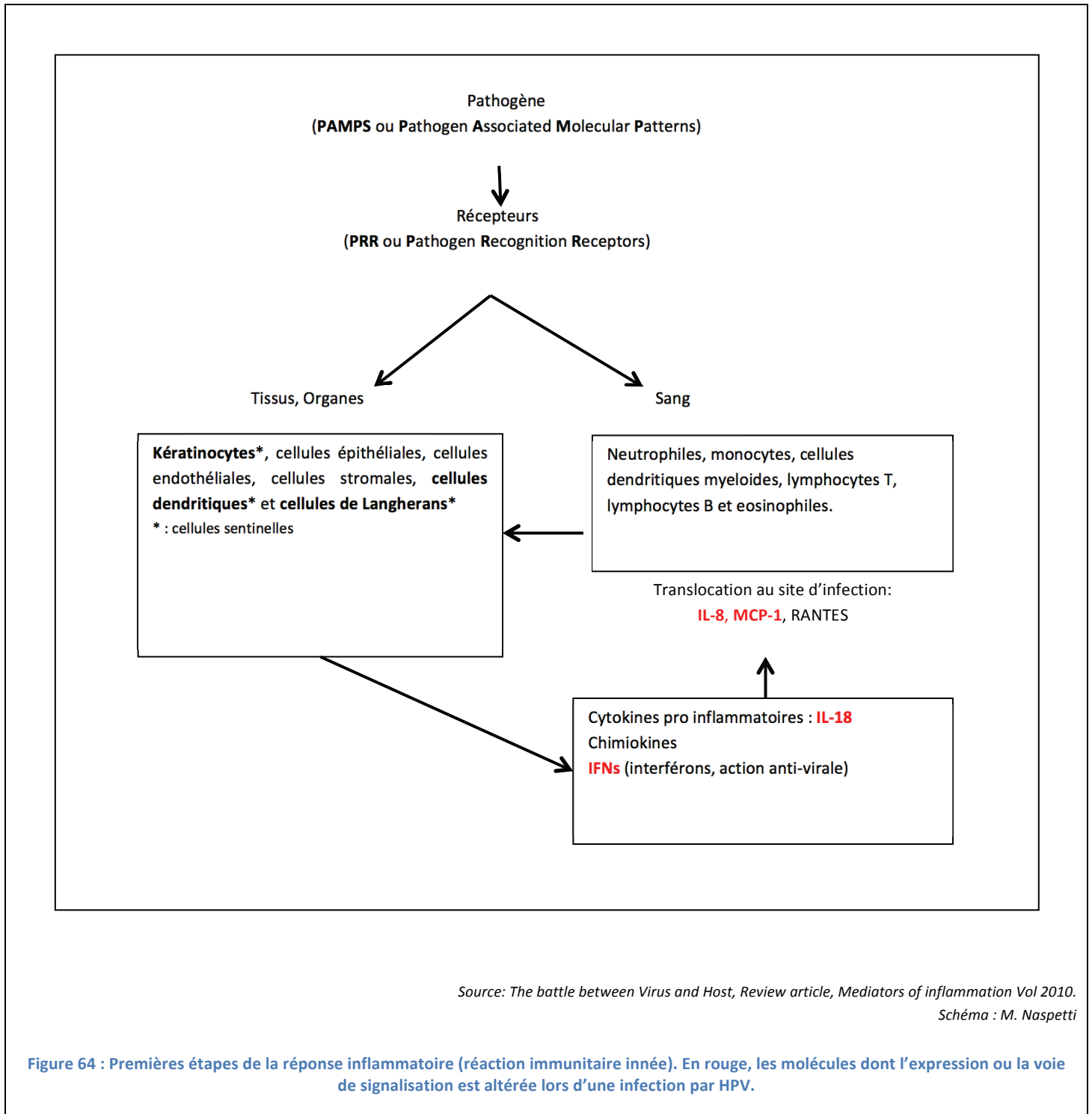
En bleu: marquage du noyau



Source: *TLR9 Expression and Function Is Abolished by the Cervical Cancer-Associated Human Papillomavirus Type 16*. *J Immunol* 2007; 178:3186-3197.

3. Effets de l'infection par les HPV sur les molécules de l'immunité innée

Une des plus précoces réponses à l'infection est la libération de molécules telles que des cytokines, des chimiokines, des molécules d'adhésion ou encore des protéases qui vont permettre l'infiltration locale des cellules participant à la réaction inflammatoire et la migration des cellules du système immunitaire. Une altération de l'expression de ces protéines aurait donc pour conséquence de diminuer voire d'inhiber la réponse immunitaire nécessaire pour résoudre l'infection. Contrôler l'expression de ces molécules permettrait donc au virus d'échapper à la réponse immunitaire. Plusieurs études ont documenté la capacité des oncoprotéines E6 et E7 à inhiber la production de molécules médiatrices de l'immunité innée et à modifier le spectre des cytokines produites lors d'une infection par HPV.



Source: *The battle between Virus and Host, Review article, Mediators of inflammation Vol 2010.*

Schéma : M. Naspetti

Figure 64 : Premières étapes de la réponse inflammatoire (réaction immunitaire innée). En rouge, les molécules dont l'expression ou la voie de signalisation est altérée lors d'une infection par HPV.

Molécules cibles de l'action d'HPV et rôle	Régulation par HPV	Source
Identifiée comme l'une des premières chimiokines, MCP-1 (pour Monocyte Chemoattractant Protein-1) attire un large spectre de cellules incluant des monocytes, des cellules T mémoires, des cellules NK (pour Natural Killer) et représente par conséquent un acteur clé dans la résolution des infections virales.	L'expression de MCP-1 est supprimée après infection par HPV. E6 et E7 des formes à haut risque de HPV peuvent individuellement ou ensemble supprimer l'expression de MCP-1 dans des cultures primaires de cellules épithéliales dérivées du col de l'utérus.	Source: <i>Differential regulation of the JE gene encoding the monocyte chemoattractant protein (MCP-1) in cervical carcinoma cells and derived hybrids. J. Virol. 1994, 68, 2142-2150.</i> <i>Selective suppression of monocyte chemoattractant protein-1 expression by human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins in human cervical epithelial and epidermal cells. Int. J. Cancer 2003, 107, 407-415.</i>
L'interleukine 8 (IL-8) est une autre chimiokine produite principalement par les monocytes et les macrophages. L'IL-8 est un puissant activateur et un facteur chimio-attractant pour les neutrophiles, basophiles et lymphocytes T.	Au cours d'une infection par HPV, l'IL-8 est sous exprimée lorsque les oncoprotéines E6 et E7 sont exprimées. Cette sous expression est le résultat d'une inhibition indirecte de la transcription du promoteur à l'IL-8 par les oncoprotéines E6 et E7.	Source: <i>Down regulation of the interleukin-8 promoter by human papillomavirus type 16 E6 and E7 through effects on CREB binding protein/p300 and P/CAF. J. Virol. 2002, 76, 8710-8721.</i>
L'Interleukine 18 (IL-18) est une cytokine pro-inflammatoire définie par sa capacité à contrôler l'expression de gènes associés à l'inflammation comme celle de l'interféron gamma. L'IL-18 est considérée comme un acteur clé intervenant dans la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives.	L'oncoprotéine E6 d'HPV16 est seule responsable de la diminution de l'expression de l'IL-18. E6 se lie directement à l'IL-18 et entraîne sa dégradation.	Source: <i>Down modulation of IL-18 expression by human papillomavirus type 16 E6 oncogene via binding to IL-18. FEBS Lett. 2001, 501, 139-145.</i>
Nommés pour leur capacité à interférer avec la réplication virale, les interférons (IFN) sont des facteurs solubles qui peuvent limiter à la fois les infections virales lytiques et non lytiques, aussi bien qu'activer ou attirer les cellules du système immunitaire incluant les neutrophiles, les macrophages, les cellules NK et les cellules dendritiques. Ils peuvent être classés en deux groupes : type 1 (IFN alpha et beta) ou type 2 (IFN gamma) selon leur homologie de séquence et le récepteur utilisé pour leur signalisation.	L'oncoprotéine E7 est capable d'inhiber la signalisation de différentes isoformes de l'interféron (IFN) et de ses signaux antiprolifératifs. L'oncoprotéine E6 peut également interférer avec la voie de signalisation de l'interféron et inhiber la transcription de l'interféron bêta. La protéine E5 pourrait également réguler la production d'interféron bêta par les kératinocytes.	Source: <i>Arany et al. 1995 ; Arany et al. 1994 ; Barnard et al. 2000</i> <i>Human papillomavirus 16 E6 oncoprotein binds to interferon regulatory factor-3 and inhibits its transcriptional activity. Genes Dev. 1998, 12, 2061-2072.</i>

Figure 65 : Quelques stratégies d'échappement des virus HPV au système immunitaire.

4. Action globale sur le microenvironnement inflammatoire

Durant les étapes précoces de l'infection par HPV, la réponse immunitaire innée crée un microenvironnement pro-inflammatoire en recrutant des cellules de l'immunité innée qui peuvent éliminer les cellules infectées et initier une réponse adaptative efficace.

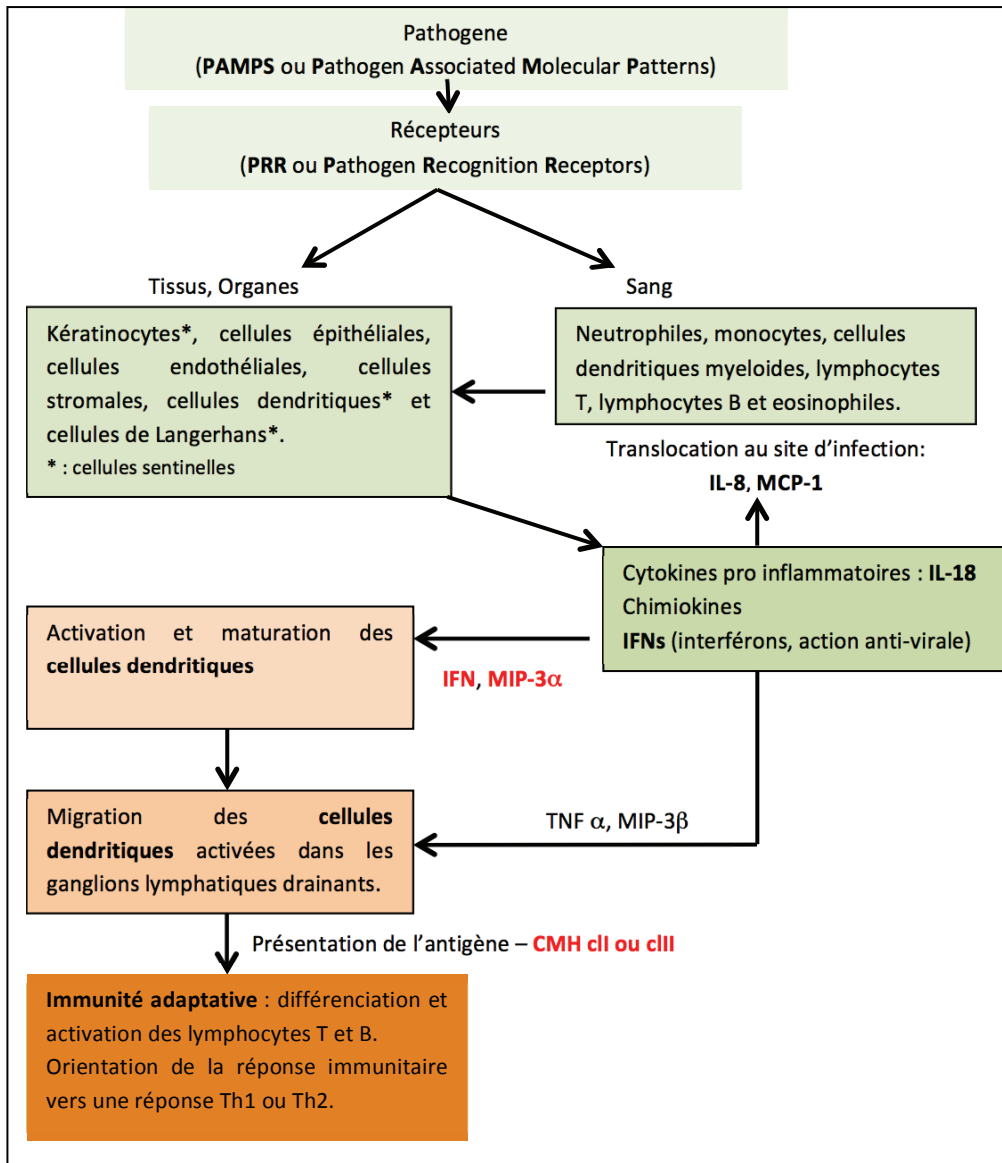
Toutefois, le virus HPV échappe à cette réponse immunitaire, principalement grâce à l'action des oncoprotéines E6 et E7 qui permettent de moduler l'expression des cytokines et facteurs chimiotactiques, d'inhiber la voie de l'interféron, générant ainsi un véritable microenvironnement anti-inflammatoire.

Cet échappement à la réponse immunitaire innée est donc critique pour une infection réussie et la stimulation de la réponse innée à travers l'action de puissants adjuvants est une des stratégies thérapeutiques à l'étude pour tenter de briser cette évasion (voir V.).

B. DECOUPLAGE REPOSE IMMUNITAIRE INNEE ET ADAPTATIVE

Les cellules dendritiques, seules CPA (pour Cellules Présentatrices de l'Antigène) capables d'activer les lymphocytes T naïfs, se situent à l'interface entre immunité innée et immunité adaptative. Les cellules dendritiques existent sous deux états de différenciation : les cellules dendritiques immatures, localisées en périphérie, analysent en permanence leur environnement pour détecter des agents étrangers et sont spécialisées dans la capture des micro-organismes. Après contact avec les micro-organismes, elles subissent un processus de maturation et migrent vers les ganglions périphériques proximaux (ganglions lymphatiques drainants), pour présenter aux lymphocytes T naïfs les antigènes issus des micro-organismes capturés. Les lymphocytes T activés par les cellules dendritiques pourront alors se diviser et se différencier en cellules effectrices.

Dans le cas d'une infection par HPV, ces cellules dendritiques peuvent être la cible de l'action de différentes protéines virales. Ces actions auront alors pour conséquence de ne pas déclencher une réponse immunitaire adaptative efficace à l'encontre du virus.



CMH cII : molécules du complexe majeur d'histocompatibilité présentant les peptides endogènes

CMH cIII : molécules du complexe majeur d'histocompatibilité présentant les peptides exogènes

Source: The battle between Virus and Host, Review article, Mediators of inflammation Vol 2010

Schéma : M. Naspetti

Figure 66 : De la réponse immunitaire innée (fond vert) à la réponse adaptative (fond orange).
En rouge, les molécules dont l'expression ou la voie de signalisation est altérée lors d'une infection par HPV.

1. Inhibition du recrutement des cellules présentatrices de l'antigène

Bien que les cellules présentatrices de l'antigène soient présentes dans le microenvironnement épidermique, leurs précurseurs sont recrutés lors d'une réaction inflammatoire. Ce recrutement est sous la dépendance de cytokines et chimiokines sécrétées par les cellules épidermiques. Parmi ces molécules, le **MIP-3alpha** (pour **M**acrophage **I**nflammatory **P**rotein-3alpha) est l'agent chimio-attractant le plus puissant pour les précurseurs des CPA. MIP-3alpha est produit par une variété de tissus incluant les kératinocytes épidermiques mais aussi les régions de l'épithélium enflammées. Les cellules exprimant le récepteur de MIP-3alpha (CCR6) migrent en réponse à l'expression de MIP-3alpha. Les cellules exprimant les oncoprotéines E6 and E7 des formes de virus HPV à haut risque ou bas risque produisent moins de MIP-3alpha, ce qui se traduit par une migration ralentie de ces précurseurs et donc par un nombre réduit de cellules présentatrices de l'antigène sur le site de l'inflammation.

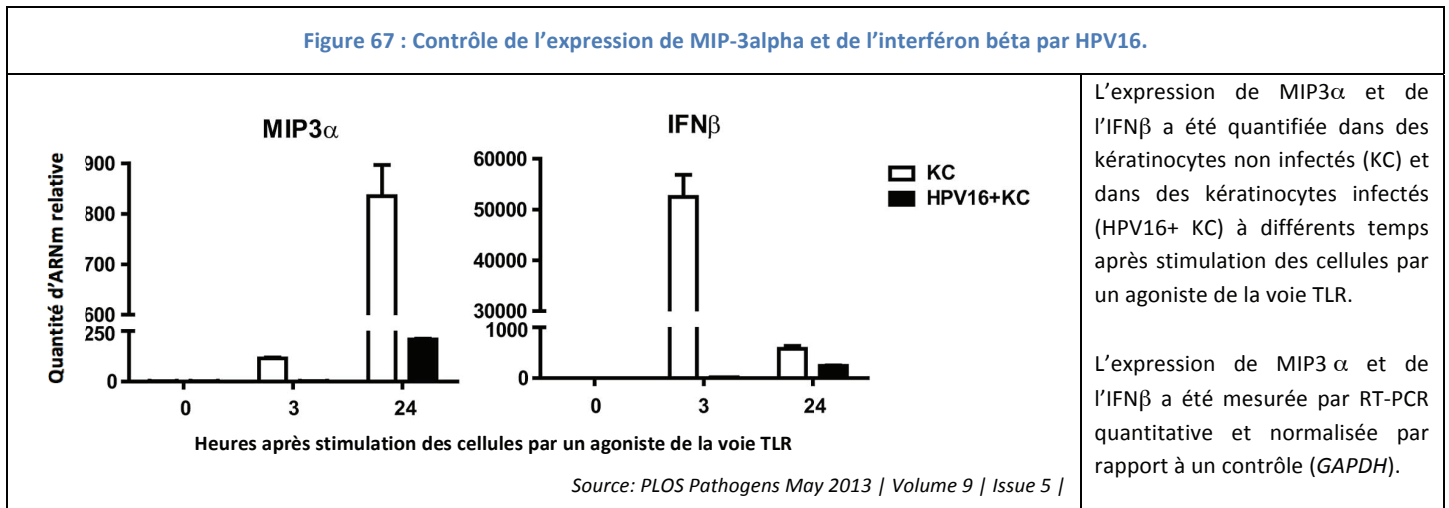
2. Altération de la voie de signalisation de l'interféron.

Si les interférons de type 1 ont des activités antivirales, antiprolifératives et anti-angiogéniques, ce sont également de véritables molécules passerelles entre la réponse innée et la réponse adaptative. Cette action se fait via l'induction de la transcription d'un ensemble de gènes appelés **ISG** (pour **I**FNs **S**timulated **G**ene).

L'importance de la voie de signalisation de l'interféron dans la défense antivirale est telle que son contrôle a été un processus largement sélectionné chez les virus au cours de l'évolution.

[Ref: Alcamì, A.; Koszinowski, U. H. Viral mechanisms of immune evasion. Immunol. Today **2000**, 21, 447-455.]

Figure 67 : Contrôle de l'expression de MIP-3alpha et de l'interféron bêta par HPV16.



3. Altération de la présentation antigénique.

Une des conséquences les plus documentées de l'infection HPV est la perte de l'expression par les cellules tumorales des molécules du **CMH** de classe I. L'oncoprotéine E7 des HPV-16 ou 18 peut en effet réprimer directement le promoteur de la chaîne lourde du CMH classe I. La protéine E5 peut également perturber la stabilité et la synthèse des molécules du CMH classe I en les retenant dans l'appareil de Golgi.

De plus, l'oncoprotéine E7 d'HPV-18 peut également réprimer l'expression de gènes impliqués dans le transport des peptides antigéniques. En conséquence, les peptides immunogéniques des protéines virales d'HPV ne sont pas efficacement apprêtés et présentés par les cellules présentatrices de l'antigène dont font également partie les cellules infectées.

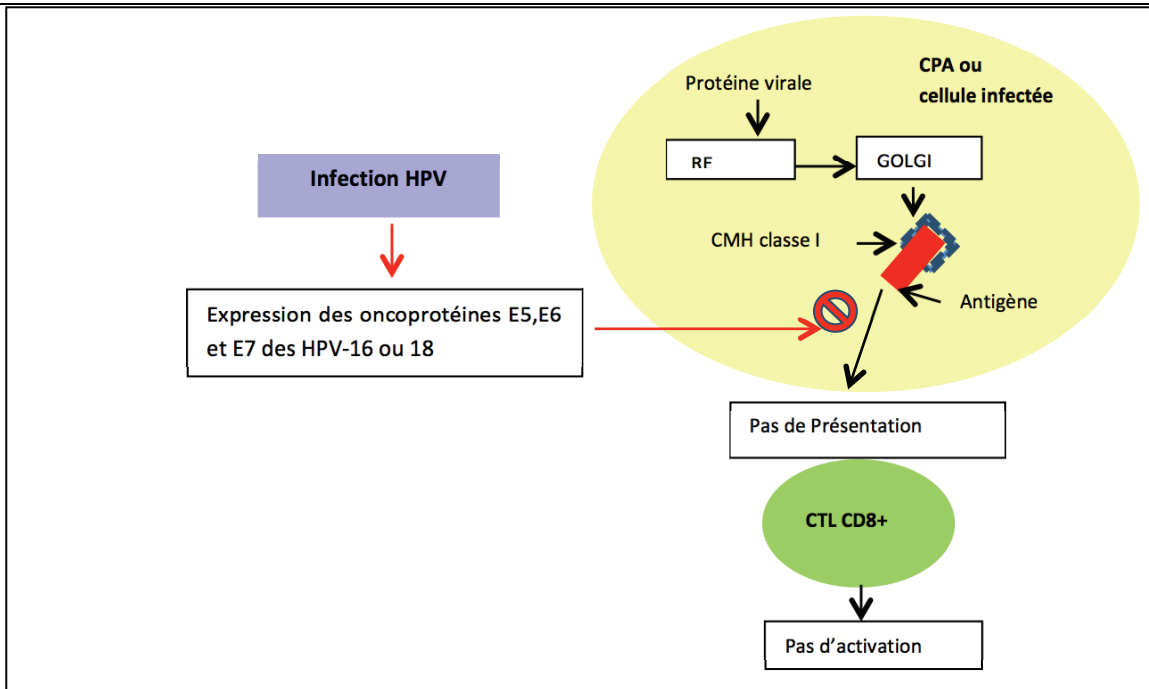
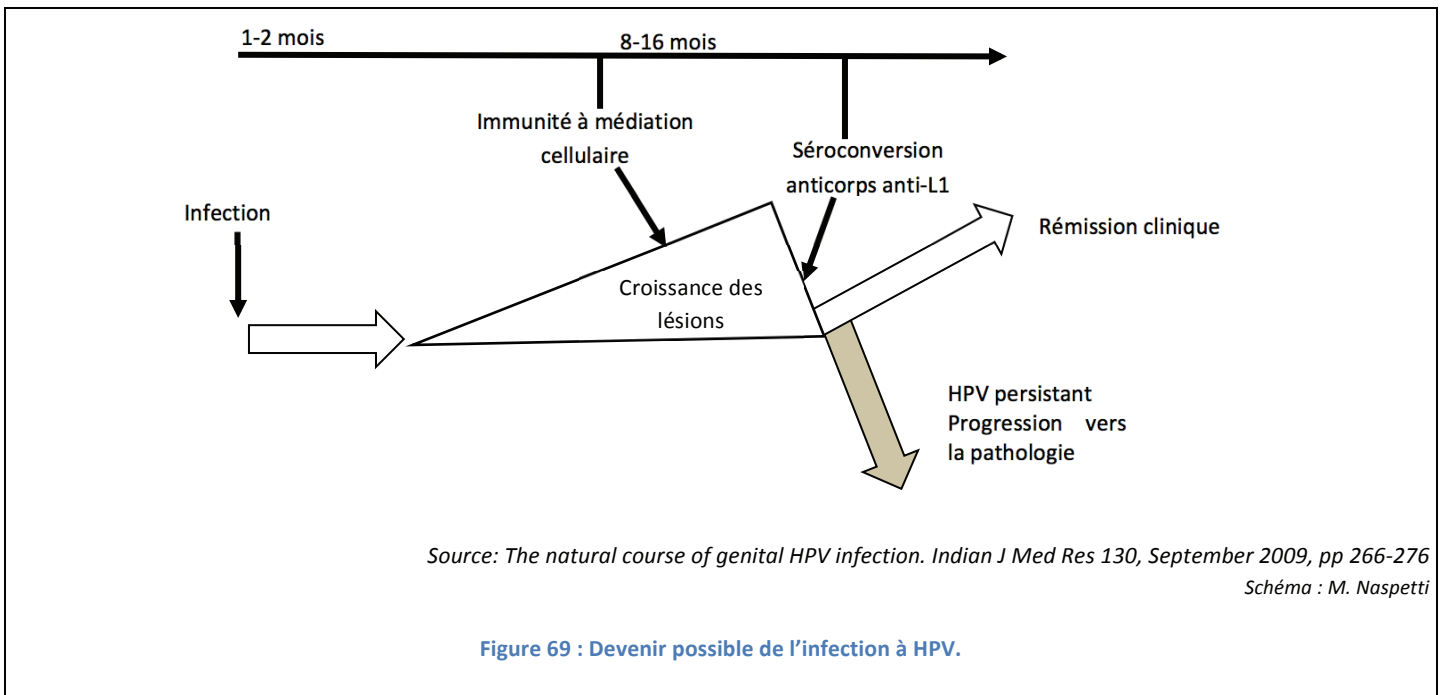


Schéma : M. Naspetti

Figure 68 : Conséquence de l'expression des protéines E5, E6 et E7 sur la présentation des peptides viraux par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (=CMH) de classe 1.

C. REPONSE IMMUNITAIRE ET PRONOSTIC DE PERSISTANCE OU DE REGRESSION



Source: The natural course of genital HPV infection. Indian J Med Res 130, September 2009, pp 266-276

Schéma : M. Naspetti

Figure 69 : Devenir possible de l'infection à HPV.

1. Immunité à médiation cellulaire

La composante cellulaire de l'immunité cervicale joue un rôle déterminant dans le contrôle et l'élimination des lésions précancéreuses. La stimulation du système immunitaire lymphocytaire T, initialement naïf vis-à-vis des HPV, passe obligatoirement par une présentation de l'antigène viral aux lymphocytes T, par des cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Les CPA présentent ces antigènes à la fois aux lymphocytes T CD4 qui se différencieront en "helpers" ou auxiliaires et aux lymphocytes T CD8 qui se différencieront en "cytotoxiques" (ou CTL). Les lymphocytes T ainsi stimulés, migrent grâce à la circulation sanguine vers les épithéliums infectés et détruisent les kératinocytes infectés selon 2 modalités :

- soit par la mise en place précoce d'une réponse immunitaire auxiliaire (CD4) grâce aux lymphocytes T CD4 qui jouent un rôle important dans la clairance du virus. Ces lymphocytes CD4 anti-HPV sont initialement dirigés contre les protéines précoces E2 et E6.
- soit par cytotoxicité directe grâce aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui sont les effecteurs antiviraux majeurs dans l'élimination des cellules infectées. Ils sont dirigés contre les protéines E6 et E7.

Dans les modèles animaux comme chez l'Homme, les réponses cytotoxiques sont faibles ou indétectables dans les lésions cancéreuses. Au contraire, la régression des lésions est associée à une réponse cytotoxique et T helper intense, dirigée contre les protéines E1, E2, E6, E7 et L2.

Régression-Clairance	Persistence
<ul style="list-style-type: none"> • expression des TLR élevée • Production de TNFα par les cellules mononuclées infiltrantes. • infiltration de cellules présentatrices de l'antigène • ratio CD4/CD8 élevé • immunité à médiation cellulaire contre des antigènes précoces. 	<ul style="list-style-type: none"> • expression des TLR réduite • inflammation chronique • voie de l'IFN altérée • nombre réduit de cellules présentatrices de l'antigène et présentation antigénique altérée. • Infiltration de lymphocytes T régulateurs • ratio CD4/CD8 faible • immunité à médiation cellulaire limitée.

Figure 70 : Caractéristiques immunitaires dans le cas d'une infection persistante à papillomavirus ou d'une régression-clairance.

2. Immunité à médiation humorale

La réponse humorale se traduit par la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et donc par la synthèse, dans les sécrétions et le sang, d'anticorps de classe IgA et IgG respectivement dirigés contre les épitopes conformationnels portés par les protéines de capsid L1 et L2 du virus HPV.

La réponse immunitaire humorale du tractus génital féminin associe une synthèse locale à une transsudation d'immunoglobulines depuis le plasma.

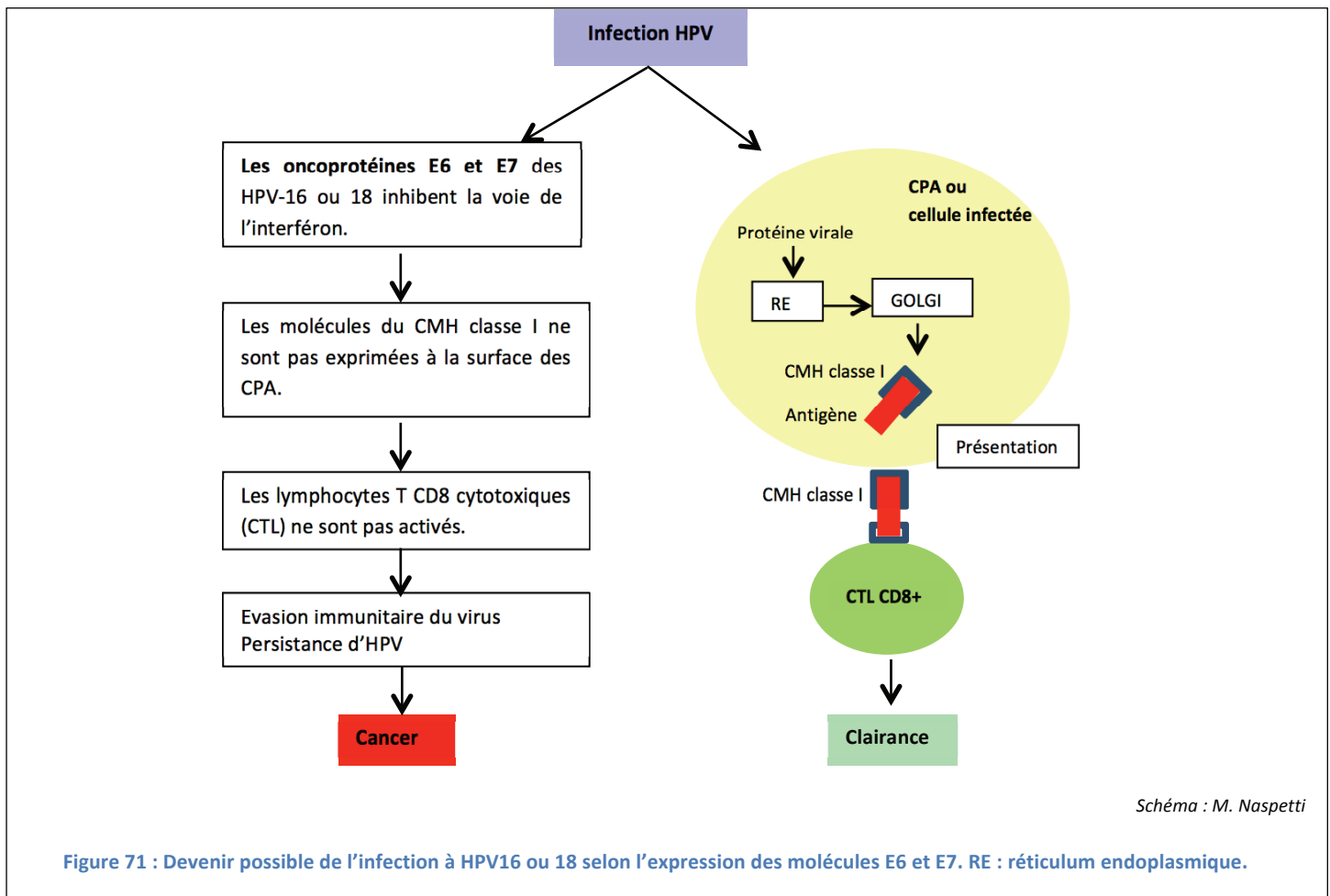
La production d'anticorps reste cependant faible car le virus est localisé dans les cellules épithéliales et à peu d'accès aux ganglions.

3. Lien entre cancérisation et réponse immunitaire

Il existe une forte association entre l'infection à HPV et le développement d'un cancer à cause de la capacité du virus HPV d'échapper à la surveillance du système immunitaire. On peut citer :

- la modification de l'expression des cytokines et facteurs chimiotactiques, l'inhibition de la voie de l'interféron, générant ainsi un véritable microenvironnement anti-inflammatoire.
- la mauvaise présentation des antigènes viraux par les cellules infectées ou les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) aux cellules du système immunitaire. En effet, E6 et E7 interfèrent avec la voie de l'interféron ce qui réduit le nombre de molécules de CMH classe I présentes à la surface des cellules. La conséquence directe est une mauvaise activation des lymphocytes T CD8 cytotoxiques dont le rôle est essentiel dans l'élimination des cellules infectées par le virus.

Cet échappement régulier à la surveillance du système immunitaire conduit à la persistance du virus dans l'organisme et à long terme au développement d'un cancer.



D. LES POINTS CLÉS SUR HPV ET REPONSE IMMUNITAIRE:

- HPV est un pauvre immunogène car il ne déclenche pas de réaction inflammatoire, de signaux de danger.
- HPV contrôle l'expression et la voie de signalisation des TLR (récepteurs de l'immunité innée)
- HPV découple la réponse immunitaire innée de la réponse immunitaire adaptative en bloquant la présentation des protéines virales par les CPA (cellules présentatrices de l'antigène).
- Les oncoprotéines E6 et E7 sont les principaux médiateurs de ces actions.

A. PRÉAMBULE

Comme cela a été vu dans le paragraphe II-D « Epidémiologie », tandis que la plupart des infections à HPV sont transitoires et bénignes, une infection génitale persistante par certains génotypes viraux peut conduire au développement de lésions précancéreuses et de cancers anogénitaux. Les génotypes 16 et 18 sont retrouvés dans 82 % des cancers du col de l'utérus et 78 % des cancers anaux ; dans les verrues génitales (condylomes) c'est le type 6 (68 %) et le type 11 (16 %) qui prédominent.

L'infection est -dans la plupart des cas- transitoire par la mise en place d'effecteurs immunitaires aboutissant à la clairance virale. La plupart des infections à HPV régressent en effet sous l'effet d'une réponse immunitaire cellulaire vis-à-vis des protéines virales précoces. Ceci peut s'accompagner d'une séroconversion et d'une production d'anticorps mais à un niveau faible parce que le virus reste dans les cellules épithéliales et a peu d'accès aux ganglions lymphatiques.

Ce phénomène a permis d'envisager la mise au point de **vaccins prophylactiques**.

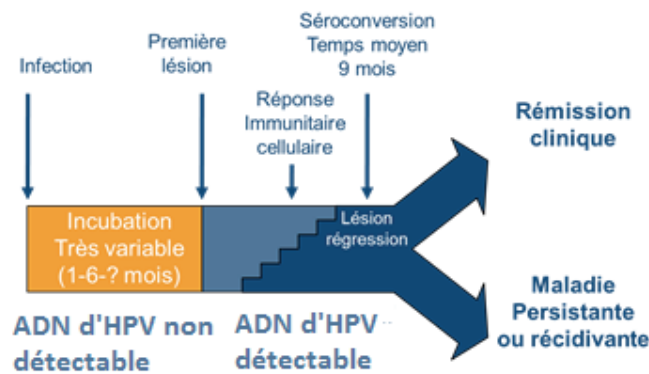


Figure 72: Déroulement de l'infection génitale à HPV.

Le but de la vaccination anti-papillomavirus est de réduire l'incidence des lésions génitales à HPV et des lésions précancéreuses en administrant précocement des particules mimant le virus mais dénuées de matériel génétique. Cette vaccination ne fait pas partie du calendrier vaccinal obligatoire mais est recommandée par les autorités de santé publique. Les vaccins anti-HPV sont uniquement destinés à l'usage prophylactique; ils n'éliminent pas une infection existante ni ne traitent une maladie liée au HPV. Les mécanismes par lesquels ces vaccins induisent une protection n'ont pas été entièrement élucidés mais semblent faire intervenir à la fois l'immunité cellulaire et des immunoglobulines G neutralisantes.

B. ETAT DES LIEUX

1. Les deux vaccins

Deux vaccins sont actuellement disponibles, **Gardasil®**, **vaccin quadrivalent**, et **Cervarix®**, **vaccin bivalent**.

Ces vaccins prophylactiques sont élaborés à partir de pseudoparticules virales L1 non infectantes, bien tolérées et très immunogènes. Elles empêchent l'infection virale par la production d'anticorps secondairement transsudés au niveau génital (immunité humorale). Les génotypes à **haut risque** retenus dans les vaccins Gardasil® et Cervarix® sont les HPV-16 et 18, responsables de près de 80% des cancers. Ils préviennent l'infection à HPV et les lésions cervicales et périnéales viroinduites dans plus de 90 % des cas.

La conception de ces vaccins repose sur la propriété d'auto-assemblage de la protéine de capsid L1. L'introduction du gène de la protéine L1 au sein de cellules eucaryotes aboutit à la production de pseudo particules virales ou VLP, ayant un fort potentiel immunogène mais non infectieuses car dénuées de matériel génétique. Ces cellules eucaryotes sont différentes pour chaque vaccin, des cellules d'insectes infectées par des Baculovirus sont utilisées pour le Cervarix® alors que pour le Gardasil® ce sont des levures *Saccharomyces cerevisiae*.

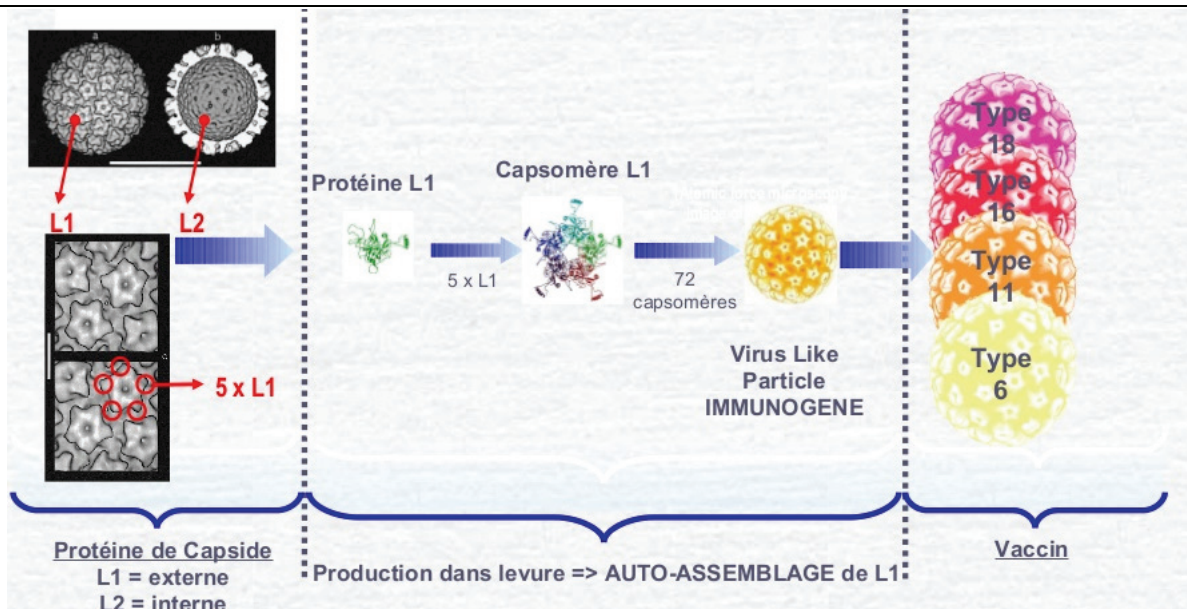


Figure 73 : Production de VLP L1 chez *Saccharomyces* pour le vaccin Gardasil®.

En résumé :

	Gardasil®	Cervarix®
Caractéristiques	Vaccin quadrivalent	Vaccin bivalent
	HPV-6, 11, 16 et 18	HPV-16 et 18
Système d'expression	Levures (<i>S. cerevisiae</i>) par la technologie de l'ADN recombinant.	Cellules d'insecte /baculovirus
Composition, teneur en VLP L1	20 µg HPV6	
	40 µg HPV11	
	40 µg HPV16	20 µg HPV-16
	20 µg HPV18	20 µg HPV-18
Adjuvant	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (225 µg)	AS04 (500 µg d'hydroxyde d'aluminium + 50 µg de lipide A détoxifié)
Dose et voie d'administration	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,5 mL ▪ intramusculaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,5 mL ▪ intramusculaire
Calendrier, schéma vaccinal	0, 2 et 6 mois (intervalle entre injection) 0 et 6 mois (schéma à deux doses)	0, 1 et 6 mois (schéma à 3 doses) 0 et 6 mois (schéma à deux doses)

D'après « Les vaccins contre les papillomavirus », P. Coursaget, A. Touzé *Virologie*. Volume 10, Numéro 5, 353-68, Septembre-Octobre 2006, Revue; http://www.jle.com/e-docs/00/04/26/62/vers_alt/VersionPDF.pdf

Figure 74 : Caractéristiques comparées des vaccins anti-papillomavirus GARDASIL® et CERVARIX®.

- **Le vaccin quadrivalent : Gardasil® (Merck -Sanofi Pasteur MSD)**

Le vaccin **quadrivalent** contient des VLP des types 6, 11, 16 et 18 du HPV. Il est produit sur un substrat constitué de levure et contient du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe comme adjuvant. Chaque dose de 0,5 ml de ce vaccin contient 20 µg de protéine L1 du HPV-6, 40 µg de protéine L1 du HPV-11, 40 µg de protéine L1 du HPV-16 et 20 µg de protéine L1 du HPV-18 adsorbés sur 225 µg d'adjuvant. La formulation ne contient pas d'antibiotique, pas de thiomersal, ni aucun autre conservateur.

- **Le vaccin bivalent : Cervarix® (GlaxoSmithKline)**

Le vaccin **bivalent** contient des particules de type viral correspondant aux types 16 et 18 du HPV. Il est produit dans des cellules *Trichoplusia ni* au moyen d'un nouveau système d'expression du baculovirus. Chaque dose de 0,5 ml du vaccin **bivalent** contient 20 µg de protéine L1 du HPV-16 et 20 µg de protéine L1 du HPV-18 adsorbés sur un système d'adjuvant AS04 contenant 500 µg d'hydroxyde d'aluminium et 50 µg de lipide A (3-O-désacyl- 4'-monophosphoryl). Ce vaccin ne contient pas de thiomersal, pas d'antibiotiques, ni aucun autre conservateur.

2. Comment vaccine-t-on ?

- **Le vaccin quadrivalent : Gardasil® (Merck -Sanofi Pasteur MSD)**

Ce vaccin, homologué pour la première fois en 2006, a reçu une autorisation de mise sur le marché pour être administré aux jeunes adolescentes (dès 9 ans dans certains pays) afin de prévenir les lésions précancéreuses et les cancers du col. En outre, ce vaccin **quadrivalent** est également homologué pour la prévention des lésions précancéreuses et des cancers de la vulve et du vagin, ainsi que des condylomes ano-génitaux chez la femme. Dans certains pays, il est également homologué pour la prévention des condylomes ano-génitaux chez l'homme.

- **Le vaccin bivalent : Cervarix® (GlaxoSmithKline)**

Le vaccin **bivalent**, homologué pour la première fois en 2007, a reçu une autorisation de mise sur le marché pour être utilisé chez les adolescentes dès l'âge de 10 ans afin de prévenir les lésions précancéreuses et les cancers du col. Les indications chez l'homme n'ont pas fait l'objet d'une demande d'homologation.

- **Conservation, administration et calendriers**

Ces deux vaccins sont disponibles sous forme de suspension stérile dans des flacons en verre ou dans des seringues pré remplies à usage unique, qui doivent être conservés entre 2 et 8°C et ne doivent pas être congelés. Ces vaccins ne doivent être administrés que par injection intramusculaire à des doses de 0,5 ml.

Ces 2 vaccins sont destinés à l'administration chez la jeune fille avant le début de l'activité sexuelle – c'est-à-dire avant la première exposition à l'infection par le HPV. La plupart des pays qui ont homologué ces vaccins recommandent de les utiliser chez les filles âgées de 10 à 14 ans. Certains programmes nationaux recommandent également la vaccination systématique ou une vaccination de rattrapage temporaire chez les adolescentes plus âgées et les jeunes femmes.

Le vaccin **quadrivalent** est administré une première fois, puis au bout de 2 et 6 mois. Un intervalle minimum de 4 semaines entre la première et la deuxième dose et un intervalle minimum de 12 semaines entre la deuxième et la troisième dose sont recommandés par le fabricant si une certaine souplesse dans le calendrier est nécessaire.

Le vaccin **bivalent** est administré une première fois, puis au bout de 1 et 6 mois. S'il faut introduire de la souplesse dans ce calendrier, le fabricant recommande d'administrer la deuxième dose 4 à 10 semaines après la première dose.

- **Schéma vaccinal à 2 doses**

Le vaccin **Cervarix® (GlaxoSmithKline)** a obtenu le 18 décembre 2013 une modification d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) autorisant l'administration du vaccin en deux doses espacées de six mois chez les jeunes filles âgées de 9 à 14 ans révolus. Ces données amènent à réétudier les recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus (HPV) chez les jeunes filles ;

« *Le Haut Conseil de la santé publique*

- *rappelle que, conformément à l'avis du 28 septembre 2012 et selon le calendrier vaccinal en vigueur, la vaccination contre les infections à papillomavirus est recommandée chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage limité à l'âge de 19 ans révolus ;*
- *recommande que :*
 - *les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus pour lesquelles le vaccin Cervarix® a été choisi pour la vaccination HPV, soient vaccinées selon un schéma à deux doses espacées de six mois ;*
 - *pour les jeunes filles âgées de 15 à 19 ans révolus le schéma à trois doses soit maintenu ;*
 - *pour les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus ayant déjà initié leur vaccination avec le vaccin Cervarix® et ayant reçu deux doses dans un délai inférieur à cinq mois, une troisième dose de vaccin Cervarix® soit administrée cinq mois après la deuxième dose. Si les deux premières doses ont été administrées avec un délai supérieur ou égal à cinq mois, ces jeunes filles sont considérées comme complètement vaccinées. »*

Issu de l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Cervarix®, 20 février 2014

Le vaccin Gardasil® (Sanofi-Pasteur MSD) a obtenu en février 2014 une opinion positive du CHMP de l'EMA (Committee for Human Medical Product de l'Agence européenne des médicaments) pour une modification d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) concernant l'administration du vaccin en deux doses espacées de six mois chez les jeunes filles âgées de 9 ans à 13 ans révolus. Ces données amènent à réétudier les recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus (HPV) chez les jeunes filles :

« Le Haut Conseil de la santé publique :

- rappelle que, conformément à l'avis du 28 septembre 2012 et selon le calendrier vaccinal en vigueur, la vaccination contre les infections à papillomavirus est recommandée chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage limité à l'âge de 19 ans révolus ;
- recommande que :
 - o les jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus à la première dose, pour lesquelles le vaccin Gardasil® a été choisi pour la vaccination HPV, soient vaccinées selon un schéma à deux doses espacées de six mois ;
 - o pour les jeunes filles âgées de 14 ans à 19 ans révolus le schéma à trois doses soit maintenu ;
 - o pour les jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus à la première dose, si la deuxième dose de vaccin est administrée moins de six mois après la première dose, une troisième dose devra toujours être administrée. »

Issu de l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Gardasil®, 28 mars 2014

1. « Les vaccins contre les papillomavirus », P. Coursaget, A. Touzé *Virologie*. Volume 10, Numéro 5, 353-68, Septembre-Octobre 2006, Revue.
2. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Cervarix®, 20 février 2014.
3. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Gardasil®, 28 mars 2014.
4. Vaccins anti-papillomavirus humain : Note d'information de l'OMS. 2009 : *Weekly Epidemiological Record*, N° 15, 10 Avril 2009
5. Guide des vaccinations Édition 2012 : Direction générale de la santé Comité technique des vaccinations. INPES : Vaccination contre les infections à papillomavirus humains.
6. Épidémiologie des géotypes de papillomavirus (HPV) dans les lésions ano-génitales en France. Jacquard et al. *mt pédiatrie*, vol. 13, n° 1, janvier-février 2010.

3. Quelle population vacciner ?

Immunogénicité et âge

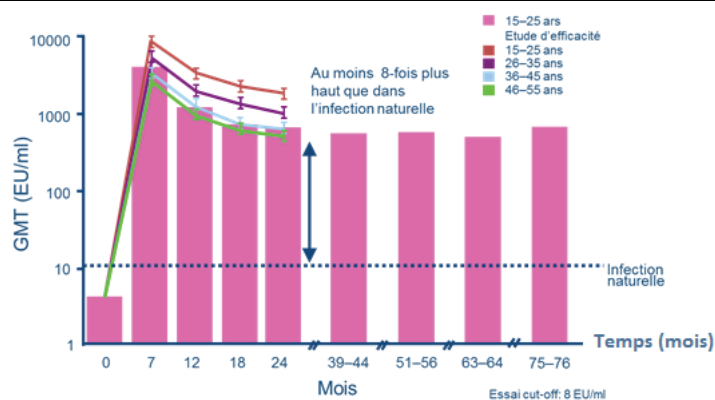
La décision de vaccination implique la prise en compte de nombreux aspects, soit d'ordre sociétal concernant le comportement sexuel, l'éducation à la sexualité, en particulier en direction des jeunes et de leur famille, soit d'ordre éducatif comme la prévention des infections sexuellement transmissibles (IST). Pour la France, ces aspects ne sont pas forcément superposables à ceux des autres pays, européens ou non, développés ou en voie de développement.

La transmission des papillomavirus étant essentiellement sexuelle, la vaccination **doit donc intervenir avant l'âge des premiers rapports sexuels**. L'âge moyen des premiers rapports sexuels a tendance à diminuer dans les pays industrialisés. En Europe, il est estimé à 17 ans. Mais 20 % des jeunes filles ont eu des rapports à l'âge de 15 ans. Les préadolescentes de 10 - 14 ans sont donc une cible privilégiée. De plus, le vaccin est très immunogène entre 9 et 15 ans. Si les jeunes filles de 10 - 14 ans sont probablement les meilleures candidates à la vaccination, prévoir une vaccination « de rattrapage » chez les jeunes femmes jusqu'à 26 ans peut être nécessaire afin d'avoir une couverture vaccinale la plus complète possible. Il est probable qu'à cet âge l'acceptabilité du vaccin soit plus importante à l'occasion d'une première visite de contraception par exemple.

Pays	Population cible (âge)	Rattrapage (âge)	Date
EUROPE			
France	14	15 – 23	15 mars 2007
Suisse	11 – 14	15 – 19	18 juin 2007
Belgique	10 – 13	14 – 15	11 mai 2007
Luxembourg	11 – 12	13 – 18	27 février 2007
Italie	12	–	12 avril 2007
Allemagne	12 – 17	17 – 26	26 mars 2007
Autriche	9 – 26	–	20 décembre 2006
Danemark	12	13 – 15	2 mai 2007
Norvège	11 – 12	13 – 16	12 avril 2007
Royaume-Uni	12 – 13	–	20 juin 2007
AMÉRIQUE			
États-Unis	11 – 12	13 – 26	22 septembre 2006
Canada	9 – 13	14 – 26	15 février 2007
Océanie			
Australie	12 – 13	13 – 26	22 juin 2006
Notes			
France : Rattrapage chez les femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.			
Belgique : La vaccination peut être proposée jusqu'à 26 ans chez les femmes n'ayant pas eu de rapports sexuels.			
Allemagne : La vaccination peut être proposée au-delà de 17 ans chez les femmes avant les premiers rapports sexuels.			
Autriche : La population cible inclut les garçons âgés de 9 à 15 ans.			
Royaume-Uni : Les autorités de santé britanniques recommandent d'introduire la vaccination en routine chez les filles entrant au collège afin d'en établir le rapport coût-bénéfice.			
États-Unis : La vaccination des filles de 9 à 18 ans est recommandé par le <i>Vaccines for Children Program</i> qui couvre 43% des enfants américains. La vaccination de rattrapage peut être faite sans dépistage cytologique ou recherche d'HPV préalable, quel que soit le statut des femmes vis-à-vis de l'infection HPV et de ses conséquences (antécédents de condylomes ou de dysplasies cervicales).			
Canada : Le rattrapage peut être proposé chez les femmes de 14 à 26 ans, quel que soit leur statut vis-à-vis de l'infection HPV et de ses conséquences (antécédents de condylomes ou de dysplasies cervicales).			
Australie : Le rattrapage se réalisera en milieu scolaire chez les filles de 13 à 18 ans et par l'intermédiaire du médecin généraliste pour les femmes de 18 à 26 ans.			

Source : « Vaccination HPV : quels sont les résultats cliniques à ce jour ? »; D. RIETHMULLER, J.-L. BRUN. Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale, volume 2007

Figure 75 : Recommandations pour la vaccination contre HPV (données 2007)



En ordonnées : GMT= moyenne géométrique des titres en EL.U/mL (unités ELISA).

Taux d'anticorps anti HPV-16 chez des femmes de 15 à 55 ans, initialement séro-négatives pour les anticorps anti-HPV-16 et anti HPV18. Barres d'erreur : intervalle de confiance 95%; **15-25 ans** : femmes de 15-25 ans au moment de la première injection ; **26-45 ans**, femmes de 26-45 ans au moment de la première injection ; **46-55 ans** : femmes de 46-55 ans au moment de la première injection; **Infection naturelle** : GMT de sujets séropositives pour HPV-16 mais négatives pour la détection d'ADN de HPV16 (i.e., qui ont guéri d'une infection naturelle).

(source : Schwarz et al. Human vaccines, 2011)

Figure 76 : Niveaux d'anticorps anti HPV-16 après administration du vaccin bivalent en fonction de l'âge de la vaccination.

Ce graphique montre qu'après vaccination par le vaccin **bivalent**, les 15-25 ans ont des titres d'anticorps (GMT= *geometric mean titer*) vis-à-vis de l'HPV-16 plus élevés que les 46-55 ans. Les titres d'anticorps pour l'HPV-18 donnent des résultats similaires avec cependant des titres globalement plus bas.

Bien que les réponses d'anticorps obtenues par les deux vaccins ne puissent pas être directement comparées en raison des différences entre méthodes d'analyse, on observe le même type de réponse dans chaque groupe d'âge pour le vaccin **quadrivalent**, avec un pic juste après la 3^{ème} injection puis un déclin graduel jusqu'à un plateau prolongé.

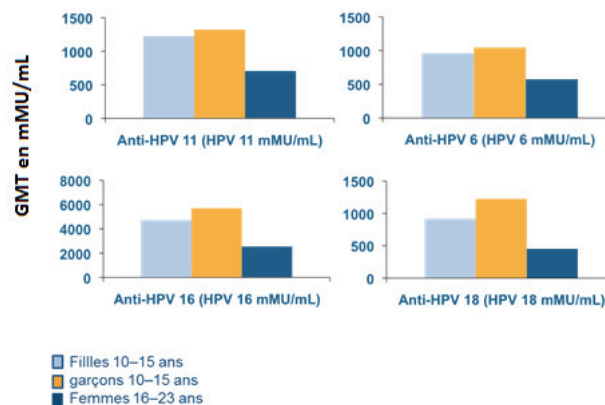
Ainsi, même si la plupart des études documentent la réactivité vis-à-vis des deux vaccins chez des femmes de 15 à 25 ans, ces données avec d'autres confirment l'immunogénicité chez des femmes plus jeunes et des femmes plus âgées, ainsi que chez des hommes. En particulier, deux études réalisées avec le vaccin GSK ont montré que la séroconversion est de 100 %, quel que soit l'âge des sujets vaccinés, et que le titre moyen

d'anticorps est maximum chez les sujets de 10 à 14 ans, puis décroît avec l'âge pour atteindre un taux moyen qui est environ 8 à 10 fois moindre chez les sujets de 46 à 55 ans.

- Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15–55 years. Schwarz et al. *Human Vaccines* 7:9, 958-965; Septembre 2011.

Faut-il vacciner les garçons contre le papillomavirus ?

L'homme étant lui aussi porteur et vecteur d'HPV, il pourrait paraître judicieux de l'inclure dans un programme de vaccination. La vaccination des hommes contre les types 16 et 18 présente un intérêt certain du fait des lésions du pénis, de l'anus et de l'oropharynx qui, bien que moins fréquentes que chez la femme, concernent un nombre non négligeable de sujets. Cette vaccination des adolescents des deux sexes contre les HPV aurait également l'avantage de responsabiliser garçons et filles en termes de prévention des infections sexuellement transmissibles et devrait réduire l'incidence de la maladie dans l'ensemble de la population en diminuant le nombre de contaminations lors des rapports sexuels. Une approche statistique a estimé qu'avec un taux de couverture de 90%, une efficacité vaccinale de 75% et une immunité persistante sur 10 ans, la vaccination des deux sexes réduirait la prévalence d'un génotype donné de 45%, contre 30% en cas de vaccination des seules femmes. Il semble établi que les hommes développent une réponse immunitaire contre le HPV après vaccination :



En ordonnées : GMT, moyenne géométrique des titres en mMU/mL; *mMu = Milli Merck units (unité de titre anticorps obtenu par un Merck's competitive luminex immunoassay (CLIA)) ; (adapté de Block S, Nolan T, Sattler C et al. *Pediatrics*. 2006; 118(5):2135-2145)

Figure 77: Titres d'anticorps neutralisant chez des filles, des garçons et des femmes vaccinés par le vaccin quadrivalent.

De plus, l'efficacité de Gardasil® chez les hommes de 16 à 26 ans a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase III, contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle, sur un total de 4 055 hommes qui ont été inclus et vaccinés sans dépistage préalable d'infection à HPV. La durée médiane de suivi a été de 2,9 ans. Les critères d'efficacité retenus sont les verrues génitales externes, les néoplasies intra-épithéliales péniennes/ périnéales/ périanales (PIN) de grade 1/2/3 et les infections persistantes, associées aux HPV de types 6, 11, 16, 18. Cette étude est la première étude randomisée de grande envergure chez l'homme : les sujets entre 16 et 26 ans ont été randomisés (2033 placebos), en deux groupes comparables pour : ethnicité, âge, sexe, sexualité, circoncision, statut tabagique.

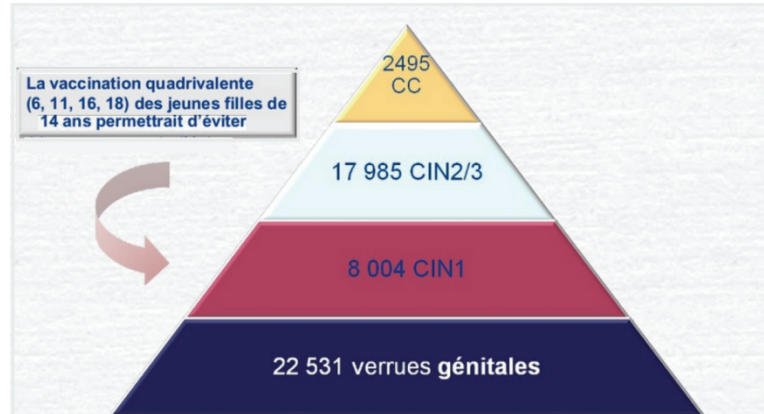
L'impact de Gardasil® sur le risque global de lésions génitales externes (EGL) a été évalué après l'administration de la première dose chez 2545 sujets inclus dans l'étude d'efficacité de phase III. Parmi les hommes qui étaient non infectés par 14 types de HPV courants, l'administration de Gardasil® a réduit l'incidence des lésions génitales externes causées par les types HPV vaccinaux ou non de 81,5% (IC à 95% : 58,0 - 93,0). Dans l'analyse de l'ensemble de la population, le bénéfice du vaccin sur l'incidence globale d'EGL était plus faible, avec une réduction de 59,3% (IC à 95% : 40,0 - 72,9), étant donné que Gardasil® n'a pas d'effet sur l'évolution des infections ou des maladies en cours au moment de la vaccination (voir E).

On s'en doutait donc, il n'y a aucune raison pour que le vaccin ne soit pas efficace chez l'homme. Le débat se place désormais sur le terrain médico économique. Plus le pourcentage de femmes vaccinées augmente, moins il est intéressant de vacciner les hommes ; et inversement ! La question médico économique est d'autant plus importante qu'il s'agit là de l'un des vaccins les plus chers : le rapport coût-efficacité de la vaccination chez l'homme présente – pour l'instant- un surcoût considérable (et déraisonnable ?) de la vaccination des deux sexes.

1. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of a Prophylactic **Quadrivalent** Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine in Male and Female Adolescents and Young Adult Women. Block et al. *PEDIATRICS* Volume 118, N° 5, November 2006.
2. [https://www.mesvaccins.net/home/Gardasil® .html](https://www.mesvaccins.net/home/Gardasil%20.html)
3. Efficacy of **Quadrivalent** HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. Giuliano A-R, Palefski J-M, Goldstone S, et al. *New England Journal of Medicine*, 2011; 364:401-411.

4. Bénéfices attendus

En France, dans les prochaines années, l'utilisation du vaccin contre l'infection par les HPV de types 16 et 18 devrait permettre de voir diminuer, au fil de la couverture vaccinale grandissante, non seulement les cancers qui demandent de nombreuses années à se constituer, mais aussi les lésions précancéreuses. Ainsi, avec une couverture vaccinale idéale, près de 80% des cancers pourraient être prévenus, mais environ 50% des CIN 1 et les deux tiers des CIN 2/3 seraient également évités, c'est-à-dire des milliers de lésions, de consultations et de traitements.



Source : "Modélisation de l'impact de la vaccination HPV quadrivalente en France", D. Riethmuller et al. 2009 ; *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 38, n° 5, pages 389-395 ; septembre 2009)

Figure 78 : Bénéfices attendus de la vaccination quadrivalente en France.

La vaccination des jeunes filles de 14 ans permettrait d'éviter : 22 531 verrues génitales, 8 004 CIN 1, 17 985 CIN 2/3 et 2 495 cancers du col de l'utérus (CC sur la figure 78) ; hypothèses utilisées dans le modèle : efficacité à 100% contre les maladies liées aux HPV-6, 11, 16, 18, durée de protection à vie, vaccination d'une cohorte de 370 000 filles âgées de 14 ans; couverture vaccinale de 80%. Les estimations prennent en compte la prévalence globale (mono et multi-infections) des HPV-6, 11, 16, 18.

- Modélisation de l'impact de la vaccination HPV quadrivalente en France. D. Riethmuller et al. 2009 ; *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 38, n° 5, pages 389-395 (septembre 2009).

C. LES CONTRES INDICATIONS A LA VACCINATION ET EFFETS SECONDAIRES

1. Contre-indications

Les vaccins anti-HPV ne doivent pas être administrés aux personnes ayant présenté des réactions allergiques graves après une dose précédente du vaccin ou vis-à-vis d'un constituant du vaccin. Plusieurs pays recommandent de retarder la vaccination anti-HPV chez les sujets présentant un stade aigu d'une maladie grave. Rien ne permet de penser qu'il y ait un risque accru de syncope suite à la vaccination anti-HPV, mais les études après la mise sur le marché indiquent en général une augmentation des cas de syncope post vaccinale lors de la vaccination des adolescents. Il est donc recommandé de garder les personnes vaccinées en observation pendant 15 minutes après l'injection.

Les vaccins anti-HPV ne sont pas recommandés chez la femme enceinte. Le vaccin quadrivalent peut être administré aux femmes qui allaitent du fait que les données disponibles n'indiquent aucune préoccupation concernant son innocuité. On ne dispose pas de données relatives à l'innocuité du vaccin bivalent pour les femmes qui allaitent.

2. Sécurité, effets secondaires

Les vaccins anti-papillomavirus font l'objet d'une surveillance particulière sur la survenue d'effets indésirables. Depuis leur commercialisation, ils sont soumis à un plan de gestion de risque européen et national visant à recueillir tous les effets indésirables liés à la vaccination notamment la survenue de manifestations auto-immunes.

Au niveau national, jusque fin décembre 2010, 4 millions de doses de vaccins ont été délivrées et 1700 notifications ont été signalées. Après analyse, le profil de sécurité de ces vaccins a été jugé satisfaisant, les résultats ne montrent pas d'association significative entre la vaccination et l'apparition de maladies auto-immunes.

Les effets indésirables rencontrés sont :

- Des réactions locales au niveau du site d'injection présentant un caractère bénin et transitoire
- Des saignements ou ecchymoses
- Des effets indésirables graves comme un syndrome fébrile, des céphalées ou une syncope, des convulsions ayant nécessité une hospitalisation présentent une évolution favorable dans la majorité des cas.

Le nombre de manifestations auto-immunes recueillies (arthrite, démyélinisation aigue centrale, lupus érythémateux systémique, thyroïdite, diabète insulino-dépendant, thrombopénies...) est inférieur à celui attendu dans la population générale, sur la base des données d'incidence et de prévalence disponibles. Ces maladies peuvent survenir en l'absence de vaccination.

Ces données se confirment au niveau mondial, provenant notamment des Etats-Unis, du Japon et de l'Australie. Avec plus de 175 millions de doses délivrées dans le monde, le Comité de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) se montre rassurant concernant l'innocuité des produits disponibles. Ce comité continue de récolter des données d'innocuité, surtout dans les pays et les régions où le vaccin est en cours d'introduction, ou comme en Australie où le programme de vaccination s'est étendu depuis le 1er février 2013 aux hommes.

1. Vaccins anti-papillomavirus humain : Note d'information de l'OMS. *Weekly epidemiological record*, N° 15, 10 avril 2009.
2. mise à jour sur les vaccins contre le papillomavirus humain: Note d'information de l'OMS. *Weekly epidemiological record*, N° 29, 19 juillet 2013.
3. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus : *Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) HAS 2013.*

D. COMPARAISON DES DEUX VACCINS : LA QUESTION DES ADJUVANTS

La formulation du vaccin est étudiée de manière à potentialiser l'activité du système immunitaire, les adjuvants présents dans les vaccins permettent d'augmenter l'amplitude et la durabilité de la réponse vaccinale. Ils permettent également de réduire la quantité d'antigènes vaccinaux utilisés.

Dans un premier temps, ils activent les TLRs indispensables au déclenchement de la réponse immunitaire innée. Puis en fonction des propriétés de chaque adjuvant, on obtient une réponse spécifique :

- L'adjuvant phospholipidique, tel que MPL (monophosphoryl lipid A) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, le AS04, contenu dans le vaccin Cervarix®, active le TLR4 ce qui induit la production de cytokines pro inflammatoires comme le TNF α et IL6, qui stimulent à leur tour les CPA. En complément, le MPL induit une différenciation de lymphocytes T Helper de type 1 Th1 (Didierlaurent et al. *The Journal of Immunology*, 2009, voir références ci-après).
- L'hydroxyphosphate d'aluminium, présent dans les deux vaccins, oriente la différenciation vers des cellules T Helper de type 2 (Th2) qui facilite l'activation de lymphocytes B mémoires et de plasmocytes. Les sels d'aluminium pourraient aussi induire l'activation de la caspase 1 permettant le clivage et la libération des cytokines IL-1 β , IL-18 et IL-33. Ces interleukines peuvent alors activer les lymphocytes Th2.

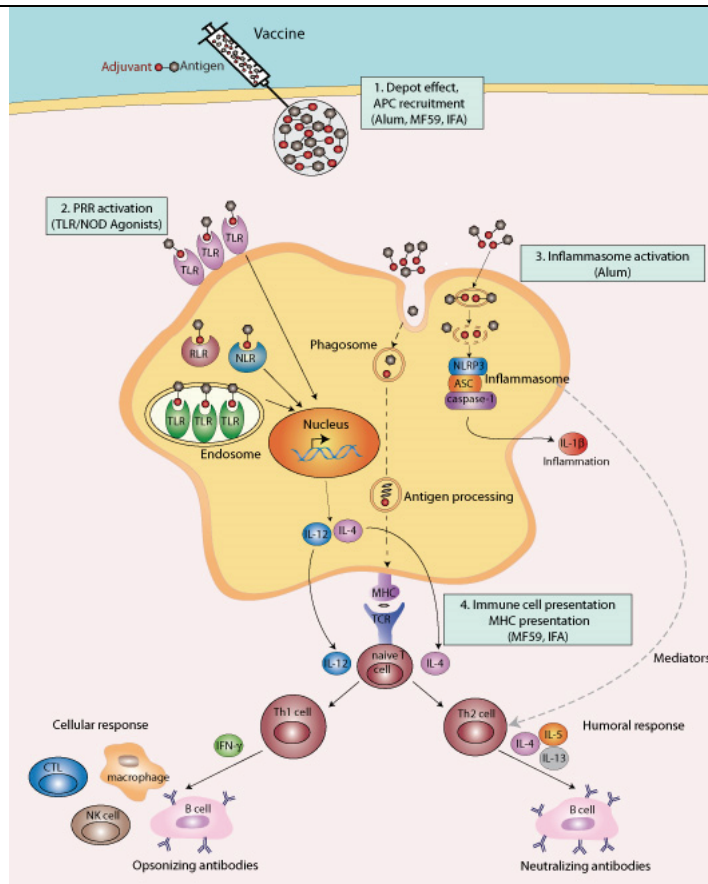


Figure 79 : Mode d'action des adjuvants aluminiques et non aluminiques tels que les agonistes de TLR sur la réponse immune .

(source : InvivoGen: <http://www.invivogen.com/review-vaccine-adjuvants>)

Agoniste : substance qui se fixe sur le récepteur d'une molécule informative et qui déclenche le même effet dans la cellule cible.

Les progrès en immunologie ont conduit à reconnaître l'importance des récepteurs *Toll-like* (TLR), présents notamment sur les cellules dendritiques, dans la réponse adaptative du système immunitaire. Les stimuler permet l'activation des cellules présentatrices d'antigène et la sécrétion de cytokines. Très logiquement, la recherche s'est penchée sur ces TLR de manière à affiner la réponse immunitaire, et le concept d'agents stimulateurs spécifiques des TLR a été adapté avec le développement de l'adjuvant AS04 aux vaccins contre le virus HPV. Pour être réellement efficace, l'immunité engendrée par le vaccin doit être de longue durée. Or, l'adjuvant AS04, en interagissant avec les TLR de type 4 (TLR4) amplifie la réponse immunitaire humorale, et plus particulièrement sa durée d'une manière supérieure aux adjuvants généralement utilisés comme le montrent plusieurs études comparant l'immunogénicité du Gardasil® et du Cervarix® sur une cohorte de femmes ayant reçu les trois doses de l'un ou l'autre des vaccins.

Production d'anticorps neutralisants dirigés contre HPV-16 ou 18 suite à la vaccination :

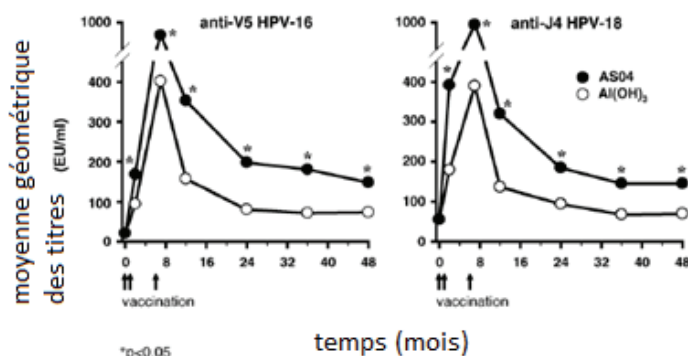


Figure 80 : Anticorps neutralisants anti HPV-16 et 18 induits par la vaccination.

Le vaccin formulé avec l'adjuvant AS04 induit une réponse plus importante et durable que le vaccin formulé avec de l'hydroxyde d'aluminium seul, en terme d'anticorps sériques neutralisants dirigés contre les épitopes V5 et J4. Ces deux épitopes sont des épitopes conformationnels importants pour la neutralisation des HPV-16 et 18 respectivement.

Source: *Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: Improving upon nature; 2008.*

Le MPL est la forme non toxique du lipopolysaccharide de la paroi de la bactérie Gram négative *Salmonella minnesota* souche R595. Il potentialise la réponse immunitaire adaptative au cours de la vaccination et agit par des mécanismes impliquant la réponse immunitaire innée, particulièrement en activant les cellules dendritiques (Didierlaurent et al. *The Journal of Immunology*, 2009). Quand le vaccin formulé avec l'adjuvant AS04 (500 µg d'hydroxyde d'aluminium + 50 µg de lipide A détoxifié) est comparé avec celui formulé avec l'hydroxyde d'aluminium seul, même si les deux induisent une réponse humorale de longue durée persistant sur plusieurs années chez les femmes vaccinées, la vaccination avec l'adjuvant AS04 induit des niveaux de production d'anticorps significativement plus hauts sur la période d'observation.

Par ailleurs, AS04 induit avec une plus grande fréquence (2.2–5.2 fois plus) d'apparition de cellules B mémoires spécifiques d'HPV-16 et 18 en comparaison des fréquences obtenues avec le vaccin formulé avec l'hydroxyde d'aluminium seul.

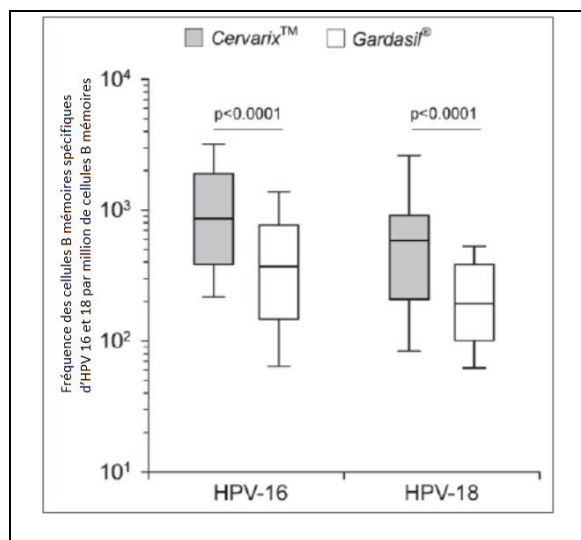


Figure 81 : Comparaison des vaccins Gardasil® et Cervarix® en terme de production de cellules B mémoires spécifiques d'HPV-16 et 18.

Fréquence des cellules B mémoires spécifiques d'HPV-16 et 18 par million de cellules B mémoires détectables le 7ème mois chez les répondeuses ayant suivi un schéma vaccinal complet ; échelle logarithmique.

Source: « Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. Einstein et al. *Human Vaccines* 5:10, 705-719; October 2009.

- Role of Innate Immunity against Human Papillomavirus (HPV) Infections and Effect of Adjuvants in Promoting Specific Immune Response. Amador-molina et al. *Viruses* 2013, 5, 2624-2642.
- AS04, an Aluminum Salt- and TLR4 Agonist-Based Adjuvant System, Induces a Transient Localized Innate Immune Response Leading to Enhanced Adaptive Immunity. Didierlaurent et al. *The Journal of Immunology*, 2009, 183: 6186–6197.
- Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® TM and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. Einstein et al. *Human Vaccines* 5:10, 705-719; October 2009.
- Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: Improving upon nature. Schwarz et al. *Gynecologic Oncology* 110 (2008) S1–S10.

E. EFFICACITE CLINIQUE

Les vaccins papillomavirus induisent chez les adolescents et les jeunes femmes des anticorps spécifiques de chacun des types viraux. Les données immunologiques, avec un recul d'au moins cinq ans, montrent un titre des anticorps sériques supérieur à celui observé après infection naturelle guérie (voir chapitres précédents).

L'efficacité du vaccin anti papillomavirus contre le cancer invasif du col de l'utérus ne peut pas être actuellement démontrée puisque le délai moyen d'apparition d'un tel cancer après une infection est d'environ 15 ans. Cependant l'efficacité de ce vaccin peut être évaluée sur les lésions cervicales de haut grade (CIN2/3) qui font suite à une infection mais qui précèdent le stade de cancer invasif du col de l'utérus.

Gardasil®

À partir de deux études pivots ayant inclus plus de 17 500 femmes âgées de 16 à 26 ans, sur une durée médiane de 42 mois, l'efficacité de Gardasil® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des adénocarcinomes *in situ* associés à l'infection par les HPV-16 et 18 était de 98,2 % dans la population âgée de 16 à 26 ans, ayant reçu les trois doses vaccinales dans l'année suivant l'inclusion, non infectée à l'inclusion par les types de HPV inclus dans le vaccin, avant la première dose et jusqu'à un mois après la troisième dose, soit au septième mois. L'efficacité de Gardasil® était de 99 % dans la prévention des condylomes et de 100 % dans la prévention des lésions vulvaires et vaginales de haut grade liées aux HPV-6, 11, 16 et 18 (VIN 2/3, et VaIN 2/3).

En revanche, dans l'analyse incluant aussi des sujets ayant reçu au moins une dose vaccinale, quel que soit leur statut HPV initial, donc qui peuvent être déjà infectés par les génotypes contenus dans le vaccin lors de la première injection vaccinale, l'efficacité vaccinale est nettement moindre (39 %) contre les CIN2/3 ou adénocarcinomes *in situ* associés aux infections par les HPV-16 et 18.

À partir d'une étude pivot ayant inclus plus de 18 000 femmes âgées de 15 à 25 ans sur un suivi moyen de trente-neuf mois, l'efficacité de Cervarix® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) associées à l'infection par les HPV-16 et 18 était de 92,9 % (IC 95 % : 79,9-98,3), de 95,7 % (IC 95 % : 82,9-99,6) pour HPV-16, de 86,7 % (IC 95 % : 39,7-98,7) pour HPV-18, dans la cohorte présentant une absence d'anticorps anti-HPV-16 ou 18, un test ADN négatif vis-à-vis de HPV-16 ou 18, ayant une cytologie normale ou de bas grade (ASC-US ou LSIL) à l'inclusion et ayant reçu trois doses de vaccin.

A noter qu'il a été observé, pour les deux vaccins, une protection croisée vis-à-vis de certains autres types de HPV oncogènes que les HPV-16 et 18.

La protection croisée

Parmi la quarantaine de types HPV infectant la sphère anogénitale, quinze représentent un génotype oncogène. HPV-16 et 18 sont responsables de 70% des cancers du col de l'utérus, alors que les autres types, incluant HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, sont impliqués dans 30% des cancers du col utérin. HPV-31 et 45 semblent être fréquemment rencontrés puisqu'ils représentent 10% des cancers du col utérin, de même HPV-16, 18, 45 sont responsables de 90% des adénocarcinomes.

La protection croisée correspond à la capacité de prévenir une infection contre un type oncogène non contenu dans le vaccin. Le mécanisme physiologique n'est pas encore clairement élucidé mais il semblerait qu'il repose sur une relation phylogénétique entre ces types HPV.

HPV-16, 18, 31 et 45 appartiennent au genre α papillomavirus, qui est classé en espèces puis en types. HPV-16 et 31 font partie de l'espèce $\alpha 9$ et HPV-18 et 45 à l'espèce $\alpha 7$. Ces types HPV appartenant à la même espèce sont ainsi reliés phylogénétiquement entre eux, l'homologie se base sur la séquence d'acides aminés de la protéine de structure L1. HPV 31 partage ainsi 83% d'identité avec le type 16 et HPV 45, 88% d'identité avec HPV18.

La vaccination par Cervarix® ou Gardasil® semblerait induire une protection croisée contre les types HPV31 et HPV45. La réponse humorale pour ces types oncogènes reste cependant bien inférieure à celle observée pour HPV16/18, leur taux d'anticorps neutralisant est à la limite de la détection.

Chez les femmes âgées de 18 à 26 ans, la séroconversion pour chaque vaccin est proche de 100%, ce pourcentage décline chez les femmes plus âgées. Cette séroconversion est cependant à relativiser au vue du taux d'anticorps généré.

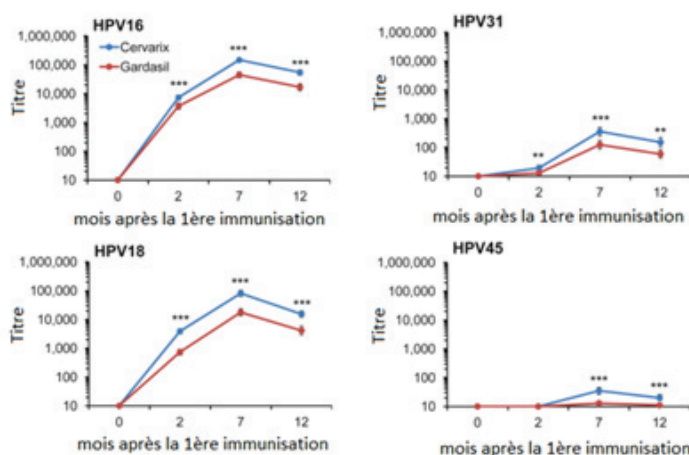


Figure 82 : Réponses en anticorps neutralisant au cours de l'étude.

Moyenne géométrique des titres d'anticorps contre les types (HPV16, HPV18) indiqués par le vaccin et les types (HPV31, HPV45) non représentés dans le vaccin.

Barres d'erreur, $\pm 95\%$ CI. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Cervarix® (courbes bleues) : M0 (n = 94), M2 (n = 91), M7 (n = 91), M12 (n = 92);

Gardasil® (courbes rouges) : M0 (n = 93), M2 (n = 98), M7 (n = 97), M12 (n = 96).

Source: « A Randomized, Observer-Blinded Immunogenicity Trial of Cervarix® and Gardasil® Human Papillomavirus Vaccines in 12-15 Year Old Girls ». Draper et al. 2013

Parmi ces deux vaccins, le vaccin **bivalent** apparaît comme celui présentant une protection croisée plus importante par rapport au vaccin **quadrivalent**. Le regroupement des données de l'étude PATRICIA et FUTURE I/II, établit une efficacité vaccinale contre HPV-31 et 45 plus forte avec ce vaccin **bivalent**.

Sur les infections persistantes dues à HPV-31, l'efficacité vaccinale du vaccin **bivalent** est à 77,1% comparé à 46,2% pour le vaccin **quadrivalent**. Et pour ces infections dues à HPV-45, le vaccin **bivalent** est à 79% contre 7,8% pour le vaccin **quadrivalent**.

Influence d'un antécédent d'infection à HPV

Les 20 583 femmes issues de l'analyse combinée des essais randomisés de la vaccination **quadrivalente** ont été séparées en trois groupes :

- protocole respecté (vaccination complète, sérologie et PCR négatives le 1er jour et le 7e mois, signifiant une absence d'infection préliminaire lors de l'inclusion dans l'essai) ;
- protocole respecté sans restriction (vaccination complète ou incomplète, sérologie et PCR négatives le 1er jour pouvant devenir positives avant le 7e mois, correspondant à des femmes infectées après le début de la vaccination) ;
- et « en intention de traiter » (toutes les femmes y compris celles ayant une sérologie ou une PCR positive à l'inclusion).

Le vaccin **quadrivalent** était efficace pour prévenir les lésions CIN2 induites par HPV-16 ou 18 lorsque le protocole était respecté avec ou sans restriction : 99 % (IC 95 % : 93-100 %) et 98 % (IC 95 % : 93-100 %) respectivement. L'efficacité n'était que de 44 % (IC 95 % : 31-55 %) « en intention de traiter » pour HPV-16 et 18, et de 18 % (IC 95 % : 7-29 %) pour tout type d'HPV. Les femmes séropositives ou PCR positives à l'inclusion ont été extraites de cette cohorte pour une analyse spécifique. Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant :

Statut des femmes à l'inclusion	Vaccin (n = 6 087) CIN ≥ 2 (%)	Placebo (n = 6 080) CIN ≥ 2 (%)	Réduction des CIN ≥ 2 % (IC 95 %)
Séronégative et PCR négative	1 / 5 305 (< 0,1)	42 / 5 260 (0,3)	98 (86-100)
Séronégative et PCR positive	33 / 423 (2,9)	35 / 402 (10,6)	10,6 (<0-46)
Séropositive et PCR négative	0 / 498 (0)	4 / 524 (0,3)	100 (<0-100)
Séropositive et PCR positive	47 / 298 (6,1)	52 / 332 (6,2)	1,2 (<0-35)

Figure 83 : Efficacité de la vaccination quadrivalente sur les CIN 2/3 et les adénocarcinomes *in situ* induits par HPV-16 ou 18 selon le statut sérologique et viral (ADN HPV-16 ou 18) à l'inclusion.

D'après ce tableau de synthèse, dans cette étude, le vaccin n'a pas d'influence chez les femmes positives en PCR, alors qu'il reste efficace chez les femmes séropositives et négatives en PCR. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution en raison des faibles effectifs et de la largeur des intervalles de confiance mais indiquent que le Gardasil® **n'a pas d'effet sur l'évolution des infections ou des maladies en cours au moment de la vaccination.**

De la même manière pour le vaccin **bivalent** l'effet du vaccin à base de particules pseudovirales VLP a été testé chez des femmes déjà infectées par le virus HPV pour une évaluation thérapeutique. Dans une étude randomisée, la clairance virale a été évaluée chez 1259 femmes - positives pour la présence d'ADN viral - et vaccinées par Cervarix® (HPV-16 et 18) ou Havrix® (hépatite A). Le taux de disparition des HPV-16 et 18 n'était significativement pas différent dans ces deux groupes, respectivement 35 et 31 % à six mois et 53 et 55 % à 12 mois. Il en était de même pour les autres HPV identifiés par PCR, qu'ils soient de type oncogénique ou non.

Efficacité des vaccins sur la diminution de la prévalence des HPV-6, 11, 16 et 18

On manque encore de recul pour évaluer correctement l'efficacité de ces vaccins sur la survenue des cancers, qui se constituent des années après l'infection initiale. Cependant, une étude américaine de Markowitz et collègues vient de produire des résultats très favorables à la vaccination (voir référence ci-dessous). Les auteurs ont recherché les papillomavirus 6, 11, 16 et 18 dans les frottis vaginaux de femmes de 14 à 59 ans prélevées entre 2003 et 2006 (avant l'introduction du vaccin **quadrivalent**) ou entre 2007 et 2010, alors que le vaccin était recommandé à l'âge de 11 ou 12 ans. Ils ont observé que chez les femmes de 14 à 19 ans, la prévalence des virus avait chuté de 56 % depuis l'introduction du vaccin, passant de 11,5 % à 5,1 %. Pour les femmes de plus de 19 ans, aucune différence significative n'a été constatée. Ce résultat démontre une bonne efficacité du vaccin, supérieure même à celle attendue, puisque 30 % seulement des jeunes filles concernées par la recommandation ont été totalement vaccinées (3 injections). Les auteurs donnent trois explications possibles à cette efficacité : l'effet d'une immunité collective qui diminue la circulation des virus, une protection conférée par un schéma de vaccination incomplet (1 ou 2 doses), un changement non détecté dans les comportements sexuels.

- A Randomized, Observer-Blinded Immunogenicity Trial of Cervarix® and Gardasil® Human Papillomavirus Vaccines in 12-15 Year Old Girls 2013. Draper et al. *PLoS ONE* 8(5).
- Guide des vaccinations Édition 2012 : Direction générale de la santé Comité technique des vaccinations. INPES : Vaccination contre les infections à papillomavirus humains.
- Efficacy of a **quadrivalent** HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 VLP vaccine against cervical intraepithelial neoplasia grades 1–3 and adenocarcinoma in situ- A combined analysis. Nubia Munoz. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* (2006).
- Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15–55 years. Schwarz et al. *Human Vaccines* 7:9, 958-965; Septembre (2011).
- Effect of a HPV-16/18 vaccine on resolution of infections in women with pre-existing HPV. Hildesheim A and Herrero R. *Proceedings of the 23rd international papillomavirus conference and clinical workshop*. Prague. 2006 6.
- Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence Among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. Markowitz et al. ; *The Journal of Infectious Diseases* 2013;208:385–93.

F. LES NOUVELLES STRATEGIES VACCINALES

Même si l'efficacité **des vaccins prophylactiques** contre le cancer du col de l'utérus semble très prometteuse, ceux-ci ne s'adressent qu'aux femmes indemnes d'infection virale et *a fortiori* de lésions cervicales.

Les scientifiques se penchent maintenant sur la possibilité d'éliminer une infection déjà en cours à l'aide de **vaccins thérapeutiques**. Ceux-ci auraient pour objectif d'éradiquer un processus néoplasique ou précancéreux présent chez les patientes. Pour développer de tels vaccins il est primordial de garder à l'esprit que la présence du virus chez une personne infectée n'entraîne pas une immunisation suffisamment efficace : l'intrus peut donc envahir le col de l'utérus sans que le système immunitaire ne déclenche l'état d'alerte.

→ **Plusieurs types d'approches sont en cours de développement pour stimuler la réponse immunitaire de l'hôte et l'aider à combattre le virus.**

Une première consiste à injecter une protéine virale associée à des stimulants du système immunitaire. Le tableau ci-après rappelle les différentes approches de traitements déjà utilisées pour stimuler la réponse contre les HPV dans divers modèles animaux et chez l'homme (source : Amador-Molina et al. *Viruses* 2013):

Treatment	Effect	Model
CpG ODN (TLR-9 agonist) + E7 recombinant protein	Suppression of tumor formation.	Mouse
3M002 (TLR-8 agonist), resiquimod or (TLR-8 and 7 agonist) + VLP-L1-L2 or VLP-L1-L2-E7	Overexpression of chemokines and pro-inflammatory T _{H1} cytokines (MIP, IL-6, TNF- α , IL-12, IL-8). Stimulation of LC migration related to CCL21. Induction of specific CD8+ T cell response.	Human immune cells isolated from peripheral blood lymphocyte (PBL)
LPS (Lipopolysaccharide) TLR-4 agonist or polyinosinic acid-polycytidylic acid (PIC, TLR-3 agonist) + HPV11-E7 epitopes.	Up-regulation of CD40, CD80, CD86, CD83, HLA-DR, IL-12 and IFN- γ , in monocyte-derived dendritic cells (mdDC). Promotion of specific cytotoxic T lymphocyte response.	Human immune cells isolated from PBL
Live or inactivated <i>Listeria monocytogenes</i> or endotoxin.	Promote E7-specific T CD8+ cell immune response.	E7-Skin graft challenge.
Hydralazine and valproate	Decrease of soluble MICA and increase of susceptibility of target cells to NK attack.	NK cells isolated from PBL and tumor cells lines.
Short hairpin RNA (shRNA) plasmid targeting the IDO gene	Susceptibility to NK cell attack.	<i>In vitro</i> assays.
Gardasil HPV vaccine	Induction of protective antibodies. Increase NK cell population following immunization. Increase of the expression of NKG2D, Nkp30, Nkp46 and ILT2 receptors.	Peripheral blood samples from vaccinated patients.
α -GalCer + DNA vaccine encoding the HPV16-E7 oncoprotein.	Increase of E7-specific CD8+ T cells and inhibition of tumor growth.	Mouse
β -GalCer	Inhibition of TC-1-tumor growth.	Mouse
B subunit of Shiga toxin coupled with ovalbumin or the E7 polypeptide + α -GalCer	Break tolerance generated against self Ag-elicited antiviral immunity	Mouse

Figure 84 : Traitements utilisés pour améliorer la réponse contre les virus HPV.

On retrouve - par exemple - parmi ces traitements le lipopolysaccharide (LPS), agoniste de TLR-4 (voir paragraphe V-D) mais aussi l'inosine-cytosine polynucléotide (poly I-C, analogue d'ARN double brin) qui est un agoniste du TLR-3 ; utilisés conjointement à des épitopes HPV11/E7, ils peuvent permettre la surexpression de CD40, CD80, CD86, CD83, HLA-DR, de cytokines telles que IL-12 et IFN- γ , dans des cellules dendritiques dérivées de macrophages (mdDC), et peuvent promouvoir des réponses T cytotoxiques (Figures 84 et 79).

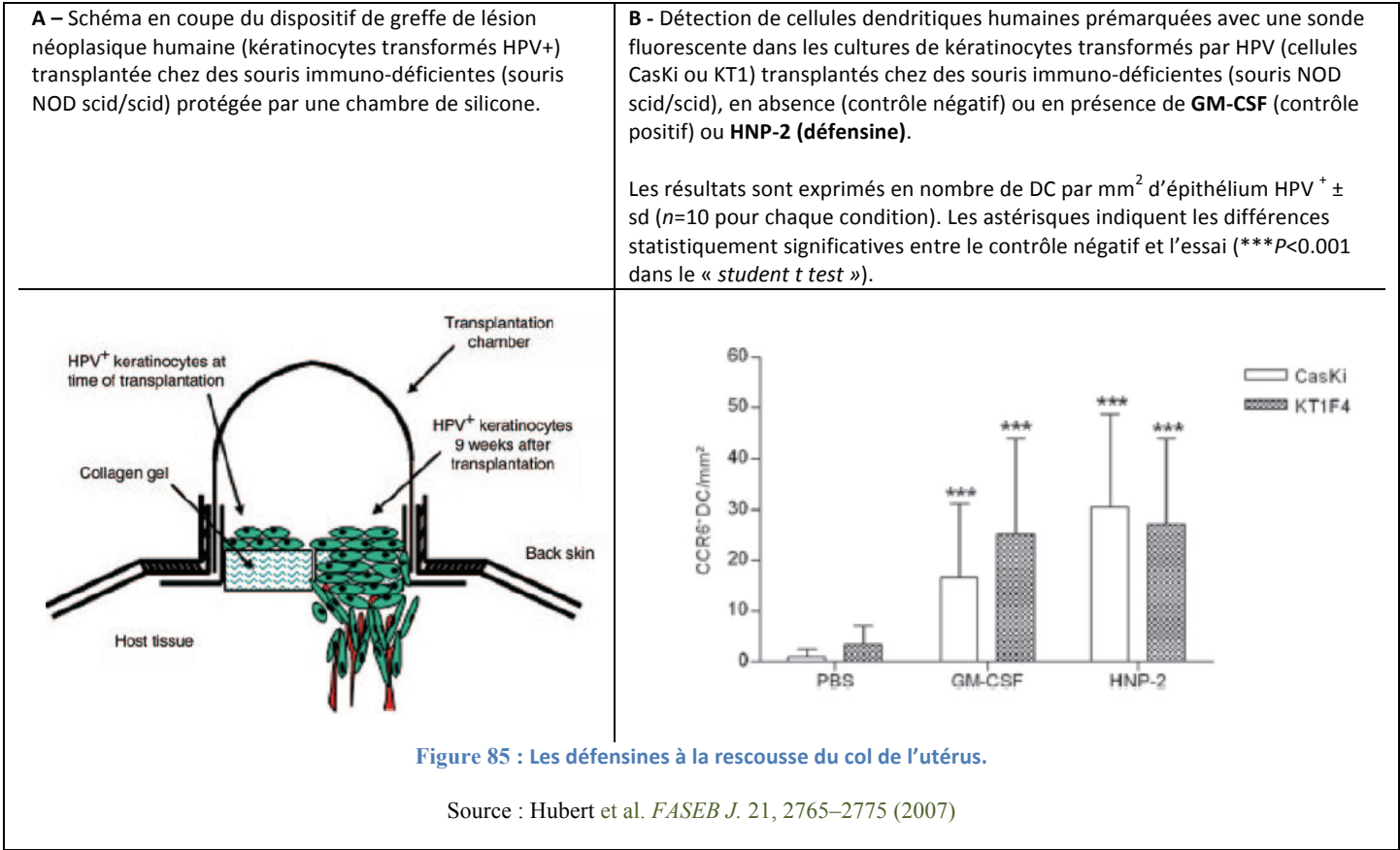
De manière plus générale, l'induction d'une réponse **pro-inflammatoire** peut être envisagée pour rompre la tolérance induite par HPV. La légitimité de cette approche a été démontrée dans des modèles de souris transgéniques pour E7. Des souris non-transgéniques s'avèrent incapables de répondre à l'antigène E7 lors d'une greffe de peau d'une souris de même fond génétique, transgénique pour cette oncoprotéine. Chez ces souris en revanche, une co-stimulation avec la bactérie *Listeria monocytogenes* (vivante ou inactivée) ou par une endotoxine semble suffisante pour promouvoir une réponse T CD8+ spécifique de l'antigène E7, conduisant au rejet de la greffe.

Ainsi, l'initiation de signaux pro-inflammatoires semble importante pour induire une réponse efficace et conduire à la rupture de la tolérance suscitée par les infections à HPV.

- Role of Innate Immunity against Human Papillomavirus (HPV) Infections and Effect of Adjuvants in Promoting Specific Immune Response. Amador-Molina et al. *Viruses* 2013, 5(11), 2624-2642.

Une autre piste, explorée par Philippe Delvenne et ses collaborateurs, a fait l'objet d'une publication dans le *FASEB Journal*. Ces chercheurs ont décrit que les défensines (peptides antimicrobiens), sont capables de **recruter** des cellules dendritiques immatures *in vivo*, dans un modèle de greffe de lésions néoplasiques humaines de haut grade (kératinocytes transformés HPV+, issus d'hystérectomies = opérations d'ablation de l'utérus) transplantées chez des souris immuno-déficientes (souris NOD *scid/scid*).

Dans ce modèle (voir figure 84), des cellules dendritiques humaines injectées en i.v. sont capables d'**infiltrer** les greffons de kératinocytes humains HPV+ après administration de défensine HNP-2 (human neutrophil peptide 2) dans la chambre de transplantation par rapport au contrôle négatif, alors que ce même type de cellules dendritiques semble insuffisamment recruté chez l'homme dans les lésions précancéreuses (au niveau des kératinocytes infectés par HPV).



En conclusion, les auteurs suggèrent que les défensines (naturellement peu produites par les kératinocytes infectés par HPV) permettent le recrutement de cellules dendritiques au sein d'une greffe de lésion néoplasique humaine HPV+ maintenue *in vitro* et transplantée chez des souris immuno-déficientes, suggérant que ces molécules peuvent restaurer des fonctions immunes altérées au cours du processus de carcinogenèse du col de l'utérus.

- Defensins induce the recruitment of dendritic cells in cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions formed *in vitro* and transplanted *in vivo*. Hubert et al. *FASEB J.* 21, 2765–2775 (2007).

Les approches vaccinales thérapeutiques, utilisant des peptides ou des protéines libres, des bactéries ou virus recombinants, des plasmides ADN ou des cellules dendritiques sensibilisées par des antigènes viraux, **visent à stimuler l'immunité cellulaire** en présentant les antigènes vaccinaux à la surface des cellules qui les ont intégrés en association avec les molécules HLA de classe I ou II afin de stimuler respectivement les lymphocytes T CD8+ et CD4+.

Ils restent du domaine de la recherche, contrairement aux vaccins prophylactiques disponibles. L'efficacité démontrée des vaccins thérapeutiques chez l'animal s'avère plus nuancée chez la femme, les modèles murins ne reflétant qu'imparfaitement les néoplasies cervicales humaines induites par HPV. Plusieurs études évaluant l'efficacité vaccinale chez les femmes ayant une lésion intraépithéliale de haut grade suggèrent que si la réponse vaccinale sur les tumeurs invasives reste décevante, les résultats sur les lésions intraépithéliales de haut grade sont encourageants ; Inefficaces dans les cancers du col, ils permettent une régression des dysplasies cervicales dans environ 50 % des cas. Les essais continuent à se mettre en place en Europe et aux États-Unis avec un degré d'avancement variable selon les équipes. Si ces résultats sont confirmés, voire améliorés par des adjuvants ou étendus à d'autres HPV du même type phylogénique que ceux injectés, les vaccins thérapeutiques pourraient représenter une nouvelle alternative pour traiter les lésions cervicales intraépithéliales de haut grade (actuellement traitées par acte chirurgical).

- Vaccination prophylactique et thérapeutique contre le papillomavirus humain. J.-L. Brun, D. Riethmuller ; *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 36 (2007) 631–641.