

Fiche espèce VIROLOGIE

AEMIP 2019

Papillomavirus humains (HPV)

Auteurs : A Esclatine, V Marchais, C Pasquier, G Duverlie

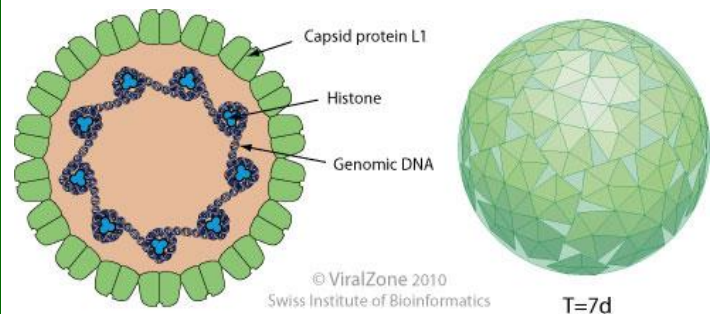
Classification

- **Famille :** *Papillomaviridae*
- **Genres :** *Alphapapillomavirus* et *Betapapillomavirus*

Près de 200 génotypes, dont 120 infectent l'Homme avec un tropisme cutané pour certains et génital pour d'autres. Parmi ces derniers, des génotypes sont à haut risque oncogène (HPV-HR) comme HPV16 ou HPV18, d'autres à bas risque comme HPV6 ou 11 (HPV-LR)

Structure

- **Virus nu**, diamètre 55 nm
- **Génome :** ADN double brin circulaire 8kpb, un seul brin codant
Le pouvoir oncogène peut s'exprimer après intégration dans le génome humain
- **Capside icosaédrique**, 72 capsomères, protéines L1 et L2
- Infection via les cellules basales des épithéliums malpighiens pour aboutir au cours de la multiplication-différenciation cellulaire à la production de nouveaux virions au sommet de l'épiderme kératinisé.



Physiopathologie

• Transmission

HPV à tropisme cutané : virus nus résistants dans l'environnement, transmission directe par contact cutané ou indirecte (linge, eau de baignade, objets...)

HPV à tropisme génital : la voie sexuelle est la voie classique de contamination. Fréquence des infections plus élevée chez les femmes jeunes. Importance du nombre de partenaires sexuels. Contamination mère-enfant au cours de l'accouchement.

• Infections cutanées

- Verrues (plantaires, vulgaires, planes...) : Infections communes et bénignes qui régressent en général spontanément. Des génomes HPV peuvent-être retrouvés sur la peau saine sans conséquence apparente.
- Epidermodysplasie verruciforme (maladie génétique rare associée avec certains HPV et des lésions diffuses)

• Infections des muqueuses orales ou laryngées

- Papillomes laryngés, ce sont des tumeurs bénignes du larynx (transmission de la mère à l'enfant à l'accouchement, HPV6+++)
- Cancer de l'oropharynx (HPV associés dans environ 25 % des cas)

• Infections des muqueuses génitales

L'infection génitale par un HPV est l'infection sexuellement transmissible (IST) virale la plus fréquente dans la population générale. Dans la majorité des cas, les infections sont asymptomatiques et transitoires.

Condylomes anogénitaux plans ou acuminés (crêtes de coq, HPV6 et 11). Pas de risque de dégénérescence
Lésions précancéreuses et cancéreuses

- ♦ Cancer du col de l'utérus (HPV-HR, génotypes 16 et 18 responsables de plus de 70% des cas). HPV associés dans près de 100 % des cas. Cancer d'évolution lente. 2^{ème} cancer le + fréquent chez la femme au niveau mondial (311 000 décès en 2018). En France, environ 3000 cas et plus de 1000 décès estimés par an.
- ♦ Cancers du vagin et de la vulve
- ♦ Cancer du canal anal (homosexuels, VIH+)
- ♦ Oncogenèse toujours liée à la persistance de la réplication de HPV-HR conduisant à l'intégration accidentelle du génome viral et à la surexpression de protéines virales transformantes (E6 et E7). Elles conduisent à la transformation et à l'immortalisation des cellules infectées, avec une instabilité génétique pouvant conduire au cancer. Ce processus prend environ 10 ans.

Diagnostic

• Recherche du génome viral

L'hybridation et la PCR sont les techniques les plus commercialisées. Certaines troupes permettent un génotypage partiel des HPV 16-18 ou des HPV à haut risque oncogène ou non.

Depuis 2019 l'HAS recommande un dépistage systématique du cancer du col utérin par le test HPV-HR à partir de 30 ans. Dans ce cadre, le génome des HPV est recherché uniquement dans des échantillons cervico-utérins. Le test HPV peut également être réalisé sur des échantillons anaux, cutanés, amygdaliens ou des biopsies. La sérologie n'est pas utilisée en pratique.

Elle devrait être prise en charge par l'assurance maladie dans le cadre du dépistage primaire et le suivi post-conisation très prochainement comme proposé par l'HAS.

• Génotypage des HPV

Différentes techniques de biologie moléculaire sont utilisées pour réaliser le génotypage des HPV. Des hybridations sur puces à ADN à partir de produits de PCR amplifiés à l'aide d'amorces consensus, des PCR multiplex, des PCR consensus couplés à du séquençage, des PCR nichés (deux amplifications successives).

Prévention

• Prévention primaire :

1 - Vaccination anti-HPV

- Selon calendrier vaccinal en vigueur. En 2019, la vaccination est recommandée (i) chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage limité à l'âge de 19 ans révolus, (ii) chez les patients immunodéprimés filles et garçons et (iii) pour les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes jusqu'à 26 ans révolus. Deux ou 3 doses en IM en fonction de l'âge.

Trois vaccins sont disponibles en France. C'est le Gardasil 9® (nonavalent, avec 5 génotypes supplémentaires) qui est actuellement recommandé dans le calendrier vaccinal pour initier une vaccination. Cervarix® (bivalent HPV16 et 18) et Gardasil® (quadrivalent HPV16, 18, 6 et 11) sont également disponibles. Les vaccins sont préparés sous forme de pseudoparticules composées uniquement de protéines virales recombinantes, donc sans ADN viral. Très bonne efficacité contre l'infection à HPV et les lésions cervicales associées aux HPV inclus dans le vaccin. Excellent profil d'innocuité, réactions locales rapportées. Pas d'effets secondaires notables démontrés. La vaccination ne dispense pas du dépistage par frottis cervico-utérin.

- Lutte contre le tabagisme, le multipartenariat, l'exposition aux autres agents oncogènes. Seulement protection partielle des préservatifs.

2- dépistage du cancer du col utérin

Dépistage systématique des femmes de 25 à 65 ans, qu'elles soient vaccinées ou non.

Entre 25 et 30 ans, examen cytologique (FCU) permettant de détecter les cellules infectées par HPV (koilocytes) et les cellules transformées par HPV, avec si négatif, contrôle à un an puis à 3 ans.

De 30 ans à 65 ans, test HPV tous les 5 ans. En cas de test HPV-HR positif, examen cytologique réflexe.

Les femmes n'ayant pas de suivi gynécologique pourront réaliser des auto-prélèvements vaginaux pour réalisation du test HPV-HR

En cas de résultat anormal du FCU, une colposcopie (examen du col à l'aide d'une loupe) précisera le siège et la taille des lésions et permettra de réaliser des biopsies ciblées avec un diagnostic histologique de la dysplasie précisant le grade, de la néoplasie intra-épithéliale jusqu'au cancer.

Si le résultat de la cytologie est normal, un test HPV est réalisé 1 an plus tard.

• Prévention secondaire :

Pour le suivi post-traitement des lésions précancéreuses, il est recommandé de pratiquer 6 mois après le traitement un test HPV-HR qui permet de contrôler l'élimination de la réplication virale (VPN 100% - non remboursé).

L'ADN tumoral circulant (HPV ct DNA) peut-être détecté dans une biopsie liquide (plasma) par PCR digitale pour le dépistage très précoce des cancers métastatiques et leur suivi thérapeutique.

Traitement

- **Pas de traitement antiviral**

- **Traitement des lésions**

- ◆ **Verrues et condylomes** : cryothérapie (surtout azote liquide), laser, imiquimod (agoniste TLR7)
- ◆ **Lésions du col de bas grade** : aucun traitement (régression spontanée dans l'année) ou cryothérapie
- ◆ **Lésions du col de haut grade** : conisation (ablation conique d'une partie du col), laser ou cryothérapie si désir de grossesse,
- ◆ **Cancers** : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie
- ◆ **Surveillance** : après traitement, indispensable et régulière par colposcopie et cytologie. Un test HPV négatif effectué 6 mois après conisation est de très bon pronostic.