



**ENSEIGNANT : PAYAN**

**DATE : 04/10/2024**

**GROUPE : Benjamin Coquoin, Alexandre Thomas, Loiz Orvoen**

**REMARQUES : pas de changements majeurs**

---

## Infections sexuellement transmissibles virales

---

### Table des matières

<b>I) Introduction</b>	<b>2</b>
<b>II) Les herpès virus</b>	<b>2</b>
A) Historique	3
B) Description du virus	4
C) Physiopathologie	4
D) Évolution	5
1) Primo-infection	6
2) Récurrence +++	7
E) Diagnostic	7
1) Clinique	7
2) Sérologie	8
3) Virologie	8
F) Traitement	9
1) Anti-herpétiques	9
2) Prévention	10
<b>III) Les papillomavirus humains - HPV</b>	<b>10</b>
A) Virus et cancer	10
B) Physiopathologie	11
C) Structure du HPV	12
D) Contexte HPV et Cancer	13
E) Incidence et Mortalité en France	14
F) Papillomavirus et cancer	14
1) Histoire naturelle	15
2) Contexte	17
3) Dépistage du CCU	17
4) Traitement	17
5) Prévention	18
<b>IV) Conclusion</b>	

## I) Introduction

Il est important de ne pas confondre :

- **MST** (= Maladie Sexuellement Transmissible) → porteurs forcément malades
  - terme plus vraiment utilisé
- **IST** (= Infection Sexuellement Transmissible) → porteurs symptomatiques et asymptomatiques
  - Exemple : VIH est présent dans les filières génitales, il est donc transmissible mais sans forcément qu'il y ait de signes cliniques identifiables

Différents agents étiologiques que l'on retrouve dans les IST :

- Bactéries en cause d'IST :
  - Treponema pallidum (Syphilis)
  - Haemophilus ducreyi (Chancres-mou)
  - Chlamydia trachomatis (Fièvre de Nicolas-Favre)
  - Neisseria gonorrhoeae (Gonococcie)
  - Mycoplasma genitalium (Cervicite)
- Parasite en cause d'IST :
  - Trichomonas vaginalis (Vulvovaginite)
- Virus en cause d'IST :
  - Herpès simplex virus (Herpès génital) se transmet à partir de lésion muqueuse
  - **Cytomégalovirus (CMV)**
  - Virus de l'hépatite B (*voir le cours spécifique dessus*)
  - Virus de l'immunodéficience humaine (SIDA) (*voir le cours spécifique dessus*)
  - Human papillomavirus (Cancer du col de l'utérus)

Pour l'hépatite B et le VIH c'est une sécrétion muqueuse à partir du virus circulant dans le sang (papilloma virus et herpes pas dans le sang) qui amène à la transmission sexuelle entre un individu porteur et un individu sain.

## II) Les herpès virus

Déjà vu dans le cours sur les transmission materno-foetales

QCM :

- A. sont des virus à ARN sans enveloppe résistante.
- B. sont le plus souvent retrouvés dans un réservoir animal
- C. sont à l'origine de lésions buccales et génitales

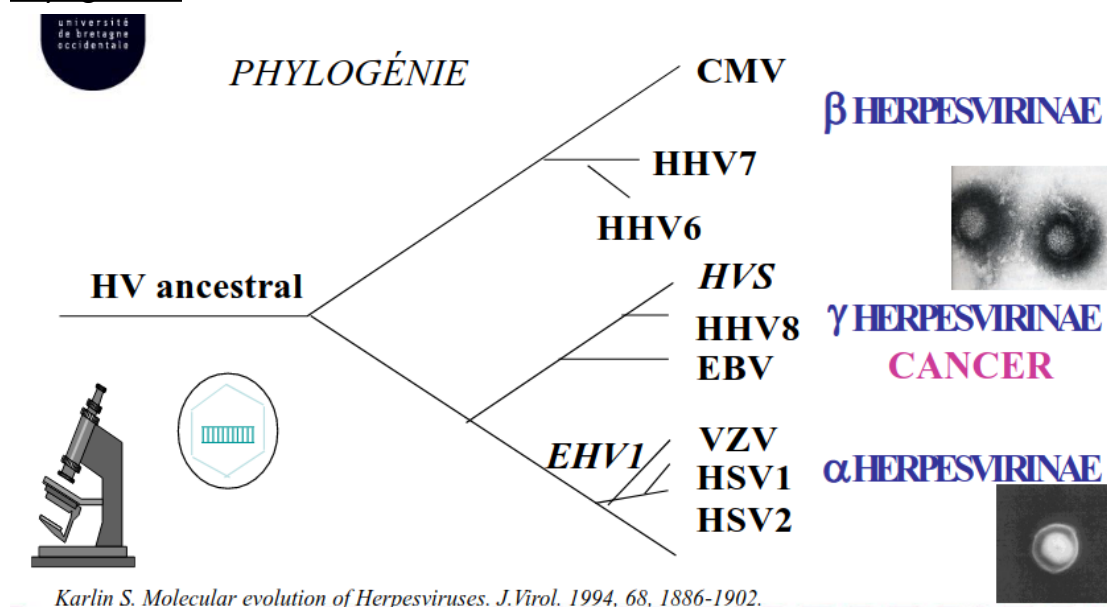
Réponse :

- A. Faux, virus à ADN avec enveloppe (sensible à l'environnement)
- B. Faux, réservoir spécifiquement humain
- C. **Vrai**

## A) Historique

- Infection connue depuis l'antiquité (herpein = serpent, rampant, latent).
- Description « **Herpes simplex** » dans les lésions cutané-muqueuses par le chirurgien Boulton en 1713. Ce sont des éléments cliniques qui sont à l'origine de ces descriptions.
- Mise en évidence de la **transmission interhumaine** en 1863 (Vidal).
- Étude de la réponse immunitaire en 1930 (Andrews) pose le problème de la **récurrence** non connue chez les autres virus. Cette récurrence est liée à une réponse immunitaire irrégulière. Il y a une **persistance** et une **récurrence** chez les personnes infectées tout le long de leur vie.
- Isolement et différenciation Herpès 1 et 2 en 1968 (Nahmias).
- Il existe 8 virus humains connus d'une même famille (Herpesviridae) contractés dès l'enfance (60 à 95% pour le type 1).
- Virus très nécrotiques dans les tissus infectés (surtout les alphaherpesvirus).

### Phylogénèse:



- Herpès virus humain
  - α-herpesviridae (on retrouve les herpès dans animaux dans cette branche)
    - **+ nécrosants**
    - type neuronale (neurotrope)
    - herpès simplex 1 et 2 (HSV 1 et 2)
      - type 1 : enfance (60%)
      - type 2 : adolescence
    - *EHV1* : herpès équin (PAS humain)
    - *HVS* : herpès simien (PAS humain non plus)
 il n'y a pas de transfert inter-espèce du virus de l'herpès.
  - γ-herpesviridae
    - type lymphocytaire (lymphotrope) → **cancer**
    - EBV → cancer lymphome



## C) Physiopathologie

### Chez l'adulte :

- Portes d'entrées → muqueuses :
  - Respiratoire
  - Pharynx
  - Digestive
  - Génitale → pour le CMV réactivation sanguine risque TMF, aussi retrouvé chez les patients immunodéprimés au stade sida
- Varicelle et Herpès simplex : il entre à partir d'une **muqueuse** puis il migre dans les **ganglions sensitifs** puis vers les **voies nerveuses périphérie (voie nerveuse)** et les **organes centraux** pouvant donner une atteinte du SNC, de l'oeil, du foie, cutanéomuqueuse, et +/- du poumons
  - on le retrouve normalement au niveau de la **lésion périphérique**, pas dans le sang SAUF s'il y a une atteinte hépatique, des tissus profonds car le virus y sera en contact avec le sang, donc si on le retrouve dans le sang c'est qu'il y a une atteinte des organes profonds, c'est un signe de gravité. La virémie est beaucoup plus éphémère pour ces souches de virus
- Pour les autres herpès (6 et 7) : il entre dans la **sous muqueuse (voie lymphocytaire)** pour aller infecter les **LTB** et les monocytes, on les retrouve donc dans le sang total (= avec les cellules)
  - il y a donc une virémie, avec un risque de TMF, transfusion, greffe (il va y avoir une réactivation chez le sujet receveur avec risque de rejet du greffon)
- Voie élimination :
  - salive
  - urine
  - larme (si atteinte oculaire), sperme, lait (dans le cas de l'allaitement maternel)
  - voie génitale → donne la notion IST
  - vésicule

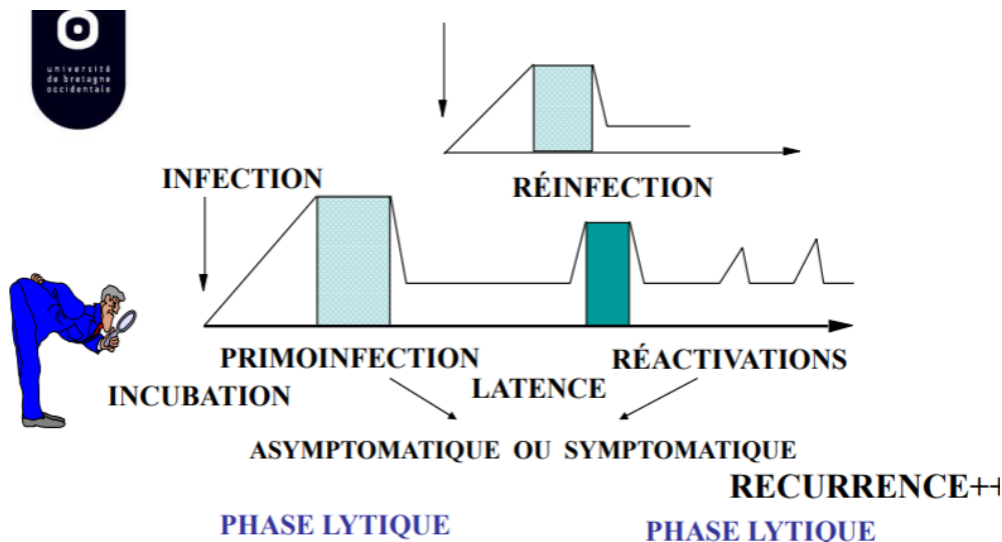
Les virus qui sont installés dans les lymphocytes et SNP, toute la vie et sont sous le contrôle de l'immunité (avec des Ac neutralisants). Mais il peut y avoir une **réactivation** du virus dû aux facteurs de réactivations

- Facteur de réactivation :
  - personnes âgées
  - femme enceinte
  - personnes en situation de stress
  - UV solaires
  - traitements anti-corticoïdes (effet anti inflammatoire, atteinte oculaire herpétique oculaire = contre indication absolue à la prescription de corticoïdes)
  - traitements immunosuppresseurs
  - leucémie
  - SIDA

- immunodépression
- ...

## D) Évolution

Voici un graphique montrant l'évolution du virus et ses différentes phases.



Au début, il y a bien évidemment la **contamination** avec sa **période d'incubation** résultant de la **primo-infection** (premier contact avec le virus) qui peut être **symptomatique** (lésions, fièvre, ganglionopathie) ou complètement **asymptomatique**.

Grâce au système immunitaire le virus traverse ensuite une **période de latence** où il devient totalement silencieux et absent de toute muqueuse ou organe mais présent dans les cellules (durant toute la vie, et il n'est plus contagieux).

Et puis par période on va avoir des **réactivations spontanées** causées par les facteurs de réactivations (traitements immunosuppresseur, UV, modification hormonale etc ...), ce sera alors à ces moments que le virus se retrouvera à nouveau dans les muqueuses, dans les sécrétions, causant des lésions etc ... mais peut être asymptomatique (=pas de lésions) mais présent au niveau muqueuse donc **peut se transmettre !** (risque TME, IST)

On a aussi une possibilité de **réinfection** mais qui est difficile à objectiver, car peut être des souches herpès différentes ou venant d'un autre patient. Certains patients peuvent être porteurs de 2 types Ac, signifiant qu'il a été en contact avec 2 types de virus.

L'herpès a tendance à **réapparaître toujours au même endroit**. Quand le virus s'exprime plus largement, qu'il n'est plus limité par le système immunitaire, cela va donner des formes plus graves. La réaction d'Ac est certes plus faible mais toujours présente dans le temps. (positif si sérologie)

### 1) Primo-infection

L'**herpès simplex** de type 1 est principalement **buccal** quand le **type 2** est surtout **génital** (mais il est possible d'avoir un type 1 en génital et vice versa mais moins fréquent). Quand c'est au niveau génital, cela est souvent très douloureux donc c'est plus difficile d'avoir des rapports. Mais si c'est asymptomatique donc sans douleur, alors la transmission est favorisée.

**HSV1** : Chez l'enfant, 70% sont immunisés à 10 ans, asymptomatique ++.

- Herpès buccal : pharyngite, gingivostomatite, adénopathies ;
- Herpès néonatal : éruption, hépatite, encéphalite mortelle (50%).

**HSV2** : Chez l'adolescent 20% sont immunisés, asymptomatique ++

- Herpès génital : avec vésicules +/- ulcérations douloureuses
- Herpès néonatal : 0.01-0.05% ; 75% lors de primo-infection génitale maternelle.  
Avant 20 semaines de grossesse, 25% avortements spontanés

Les conséquences sur le fœtus sont terribles, mort in-utéro, FC.

Image de lésions au niveau de la muqueuse génital, lésions **très nécrosantes** diffusant à partir d'un point central d'où se trouvent les terminaisons nerveuses avec le virus et infectant les cellules environnantes qui vont nécroser elles aussi. Cela a 2 conséquences : c'est très **inflammatoire** et très **douloureux (éviter un max d'utiliser corticoïde sur un herpès car il peut aggraver les lésions)**. Les lésions herpétiques sont toujours **très douloureuses. (c'est caractéristique de l'herpès)**

## 2) Récurrence +++

Sur des lésions muqueuses : on ne peut **pas différencier** une lésion de primo-infection d'une lésion de récurrence (c'est pareil pour la varicelle). Le seul moyen de faire la différence est lorsque le patient dit qu'il a déjà eu une lésion de ce type au même endroit, de connaître son statut avant l'apparition des lésions. HSV1 et HSV2 donnent majoritairement des encéphalites chez les adultes et les enfants, qui donnent des pronostics très sombres en absence de traitement.

HSV1 : Lésions cutanéomuqueuses avec ulcérations très localisées ;

- Conjonctivites avec atteintes cornéennes (majorées par les corticoïdes) et risque de cécité.
- **Encéphalites** (lobe temporal)
- Ulcération chez ID (Immunodéprimés).

HSV2 :

- Herpès génital
- Herpès néonatal
- **Encéphalites** (très rare mais mortel)
- Méningites (Syndrome de Mollaret) relativement rare

!! Le plus souvent ce virus est asymptomatique mais sa transmission est toujours possible malgré l'absence de signes cliniques !!

## E) Diagnostic



### 1) Clinique

Lésions herpétiques **ulcératives douloureuses** (plus fréquente chez les femmes que les hommes), enflammées et érodées. Il y a peu d'autres cas similaires, même les autres maladies ne sont pas aussi douloureuses et moins inflammatoires.

Il faut confronter la présence d'atteinte cérébrale avec la présence de lésions génitales ou pas. Mais, on peut avoir des signes encéphaliques sans lésion cutanéomuqueuse.

### 2) Sérologie

Cela permet de connaître le **statut immunitaire** des patients et prédire les personnes qui risquent d'avoir une réactivation. Intérêt limité cependant important pour les femmes avec projets de grossesses : connaître les risques de réactivation ou contamination pour les prévenir. On va rechercher une **séroconversion**, qui sera le plus souvent chez des personnes asymptomatiques .

- Épidémiologie : la présence d'IgG montre que le patient a été exposé au virus, mais pas forcément malade. Ils vont être retrouvés par ELISA pour HSV1-2.

- En cas d'**infection récente**, on aura IgG > x2 sur 2 prélèvements à 15 j et présence d'IgM par ELISA

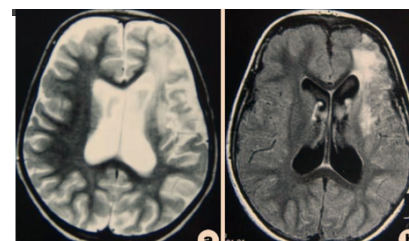
Quand il y a présence d'**IgM** : indicateur d'infection récente/ réapparition. C'est une méthode qui a tendance à disparaître. Les IgM apparaissent lors de la primo-infection mais peuvent réapparaître assez souvent quand l'herpès se réactive → Cependant les techniques IgM ne sont pas très fiables avec beaucoup de faux positifs: on a parfois présence à cause d'autres infections qui vont donner des IgM positifs. On cherche plutôt à trouver des virus à cause des lésions.

On peut différencier un type 1 ou 2 grâce à sérologie (car réponse Ac différente).

### 3) Virologie

Ce qui va prédominer c'est la recherche du virus dans les lésions, sur LCR, et cela par la technique PCR.

Imagerie avec une atteinte du lobe temporal qui oriente vers une encéphalite herpétique. Regarder si lésion bucco-génital mais pas de lésions obligatoires.



Lésion : Antigène HSV (1 ou 2) par IF (immunofluorescence), technique rapide (30min) mais peu sensible, on a une perte de ¼ des diagnostics. -> plus très utilisé...

Sinon, il est possible de faire des cultures cellulaires à partir d'un prélèvement par écouvillon (24-48h), plus lent mais plus précis. -> moins sensible que la PCR.

LCR : recherche HSV DNA par PCR (encéphalite) → analyse par PCR

HSV1/2 (réponse en 3 heures aujourd'hui) Cette technique est de + en + Utilisée !

Aujourd'hui on passe tous les prélèvements (LCR et cutanéomuqueux) à la PCR.

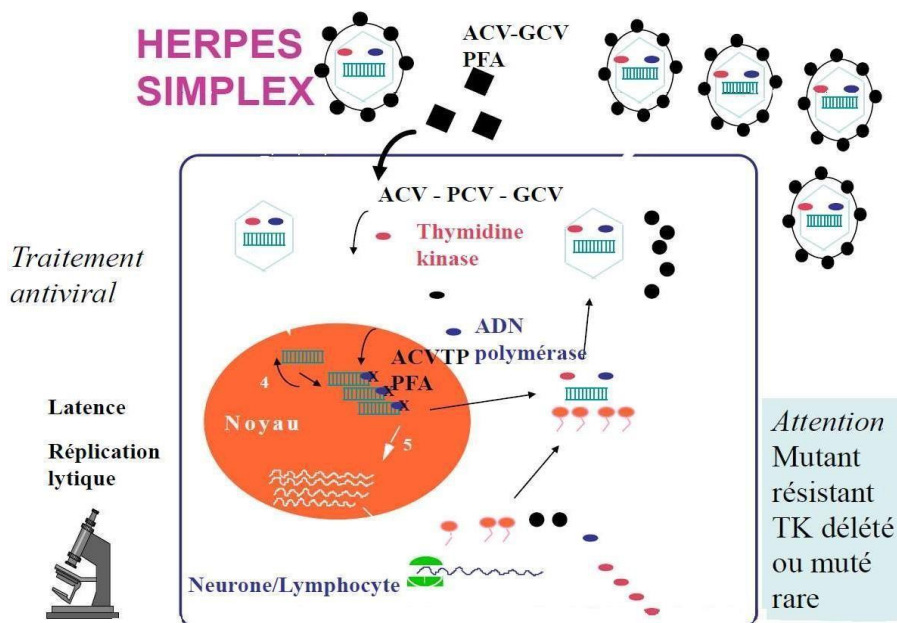
Le prélèvement est cutanéomuqueux à la périphérie de la lésion (lieu de concentration virus) à l'aide d'un écouvillon.

Le virus est enveloppé donc virus fragile si on le laisse sur écouvillon sec, il se détruit. Il faut donc le placer dans un milieu spécifique. De plus, le transport au labo doit être rapide sinon destructeur.

## F) Traitement

### 1) Anti-herpétiques

Les antiviraux agissent dans la cellule qui possède le virus et cherche à s'y multiplier. On doit donc avoir un antiviral qui arrive jusqu'au tissu et qui entre dans la cellule, et bloque la reproduction du virus dans la cellule. On a le plus souvent des **anti polymérase** (qui est propre à chaque virus, donc si on cible bien on peut sélectionner les virus tués). On ne doit pas bloquer les cellules non infectées, sinon on ne peut pas reconstituer les tissus à partir des cellules environnantes. On doit donc faire un compromis entre arrêter le virus et continuer la vie des cellules adjacentes.



Possibilités de traitement par inhibiteurs compétitif de l'ADN polymérase :

- **Aciclovir ACV** (voie IV)<sup>++</sup> (Zorivac, GlaxoWellcome) (agit sur la synthèse de base permettant de donner de l'ADN) : interfère dans les voies de kinase
  - L'ADN polymérase capte des bases pour permettre la synthèse de l'ADN. Ces bases intègrent le nouvel ADN. Or l'aciclovir mime une base, une **thymine**, mais il va lui manquer un hydroxyle présent dans la base physiologique de l'ADN. Elle rentre dans la cellule, est attrapé par une **thymidine kinase** spécifique du virus, elle va être **phosphorylée** puis elle va être **intégrée** dans l'ADN. Cependant l'aciclovir est un nucléotide **terminateur de chaîne**, donc cette chaîne s'arrête. Il y a donc une rupture dans la reproduction de l'ADN virale et donc on se retrouve un virus qui n'est pas viable. Il y a une **grande spécificité d'action +++** car elle peut être intégrée seulement si elle est phosphorylée par la thymidine kinase produite seulement par l'ADN viral. Donc seules les cellules infectées vont être touchées. L'aciclovir est largement utilisée (marche aussi sur le virus de la varicelle car sont de la même famille). Mais il a été décrit des **mutants résistants** qui n'expriment pas la thymidine kinase, or le virus perd une bonne partie de sa virulence car elle est donnée par la thymidine kinase. Donc ce n'est pas très grave si le patient possède des résistances.
- **Valaciclovir** (Zelitrex, GlaxoSmithKline) → prodrogue pour les immunodéprimés et aussi utilisé pour la varicelle. Elle peut passer par la voie digestive contrairement à l'aciclovir.
- **Foscarnet PFA** (Foscavir, AstraLabo) : Très toxique sur le plan hématologique. Utilisé généralement quand l'Aciclovir n'est pas efficace (très rare). Il bloque la **polymérase** du virus.

Ces molécules sont **inactives** sur la forme latente de HSV mais **actives** sur les formes **actives**.

Pour les cas les plus sévères, traitement par **voie IV** (hospitalisation) et **per os préventive** (chez les transplantés, et forme qui est moins active que IV).

## 2) Prévention

- **Dépistage** sérologique
- **Préservatif** : efficace contre l'herpès, le VIH, syphilis, beaucoup moins efficace contre les HPV (virus sans enveloppe donc plus résistant sur les surfaces).
- **Césarienne** si lésion génitale proche de l'accouchement.

## III) Les papillomavirus humains - HPV

### QCM :

- A. sont des virus à ADN sans enveloppe résistant
- B. sont le plus souvent retrouvés dans un réservoir animal
- C. sont impliqués dans la survenue de cancer

### Réponses :

- A. Vrai, comme l'herpès c'est un virus à ADN (= intégré au génome et persiste donc longtemps dans les cellules), mais contrairement à l'herpès il n'a pas d'enveloppe et est donc bcp plus résistant dans l'environnement = virus à ADN nu. Cela peut entraîner des transmissions à travers des serviettes à l'inverse de l'herpès où il y a une contamination contact.
- B. Faux, virus exclusivement humain.
- C. **Vrai**

### A) Virus et cancer

Maintenant on utilise beaucoup des dépistage au niveau du col de l'utérus, associé à des risques de cancer (incidence d'âge autour de 41ans, et acquisition dès les premiers rapports sexuels). **7/10** femmes rencontre au moins une fois dans sa vie ce virus, ce qui fait qu'il est très fréquent. Ces infections sont capables de **persister dans le temps** avec des formes latentes et actives, donc on a beaucoup de formes différentes.

Quand il persiste longtemps dans nos cellules, cela peut donner des **cancers**. C'est retrouvés chez la femme et chez l'homme, avec des cancers du **col +++**, mais aussi **anaux** et **oro-pharyngés**, de **l'oesophage** et **pulmonaires** (mais plus discutable). Ce risque amène donc à rechercher ces infections persistantes. On attend le plus souvent car **9/10** femmes infectées vont guérir spontanément.

#### 2 conditions nécessaires à la survenue d'un cancer :

- Interaction virus-cellule obligatoire : pour développer un cancer suite à une infection virale, il faut une **interaction** entre virus et cellule et que cette infection virale soit **persistante** (latence, chronicité). Le virus doit entraîner la cellule dans un processus de cancérisation.
- Infection virale persistante : notion de persistance rare dans les infections virales : relativement peu de virus répondent à ce critère de **persistance**. On commence par des lésions précancéreuses puis cancéreuses, qui peut aller du stade 1 à un stade invasif, qui relargue des cellules cancéreuses et peut donner des métastases.

La prévalence est identique chez les hommes et les femmes mais les femmes sont plus à risque de développer un cancer.

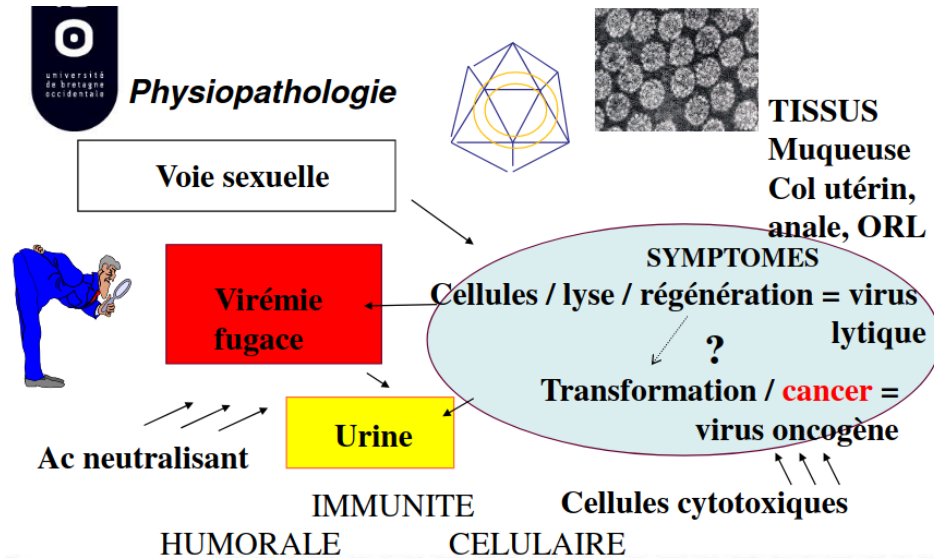
Il y a également des cofacteurs oncogènes :

- **Iatrogènes** : Tabac, UV, hormonaux...
- **Endogènes** : Héritéité, Immunité...

Il n'y a cependant jamais de cancers sur infections aiguës (ex : grippe). Il faut une infection qui persiste pour donner un cancer. Mais pour autant, tous les virus qui perdurent ne donnent pas un cancer (comme pour herpès simplex, et comme le VIH qui en lui même ne donne pas de cancer, mais plutôt du à l'immunodépression, donc c'est indirect).

### B) Physiopathologie

Les **portes d'entrées** sont orales et génitales (+ souvent), et quand il est rentré, il va



chercher à aller vers les **cryptes** (zone de jonction entre 2 tissus). Pour le PMV au niveau génital, il va aller au niveau de jonction et endocol et de l'exocol. Au niveau anal, il va s'implanter à la jonction entre anus et colon. Le virus va se reproduire et s'implanter dans les cellules basales, puis elles vont se retrouver à la surface de la muqueuse. Dans les lésions à papillomavirus, c'est pour cela que l'on va faire des frottis au niveau de la **zone de jonction du col**.

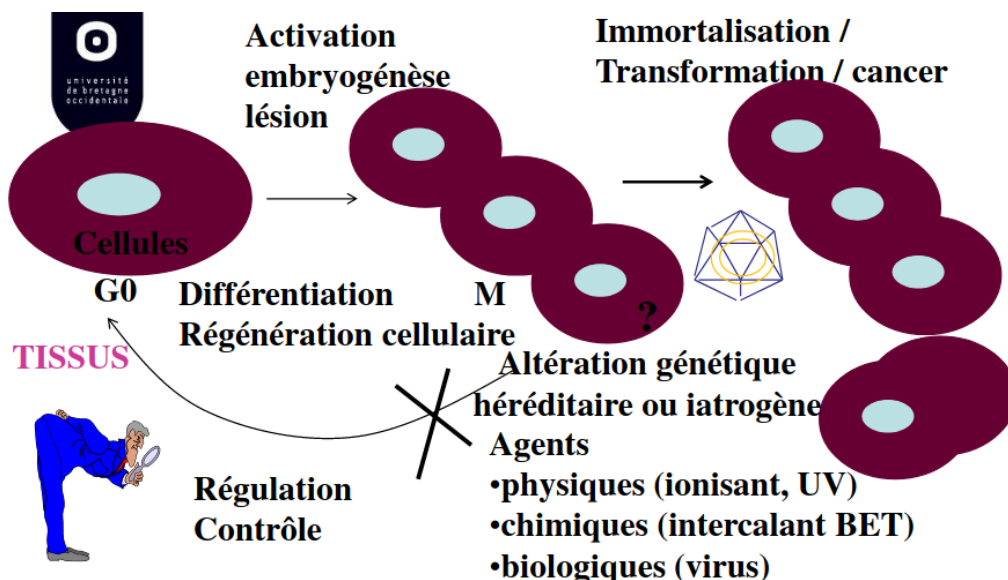
La **prévalence** est presque la même chez l'homme et chez la femme avec un taux de transmission plus important de l'homme vers la femme que l'inverse.

La **virémie** est très fugace et le virus va rester au niveau des muqueuses, ils s'y reproduisent, s'y intègrent. Il y a une production d'une **réponse immunitaire** (humorale et cellulaire) pour éviter la propagation du virus, et c'est ce qui contribue le plus souvent à la guérison.

Le **vaccin** permet la production d'Ac qui neutralise le virus avant d'entrer dans les cellules.

Quand le virus s'installe dans un tissu, il entraîne des lésions, notamment une lyse cellulaire :

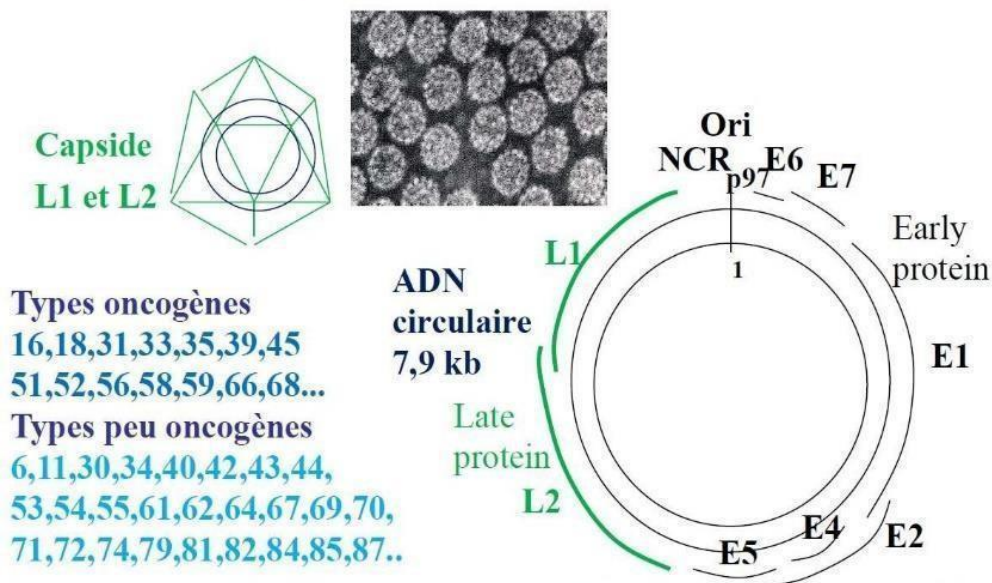
- Soit **directement** (le virus détruit la cellule en passant de cellule en cellule),
- Soit **indirectement** par la réponse immune (cellules cytotoxiques (LTC D8) qui luttent contre les cellules infectées par le virus).



Les virus interfèrent avec les cellules qui se divisent et par des mécanismes oncogènes ils vont maintenir les cellules en phase M pour favoriser la lésion. La division des cellules favorise la division des virus. Ainsi il bloque la capacité de l'apoptose ce qui marque la cancérisation. La multiplication devient incontrôlée. Il y a un cancer car même si le virus n'est plus là grâce aux antiviraux, les cellules continuent de se multiplier. Il faut donc utiliser les antiviraux le plus tôt possible, pour favoriser le retour à un tissu normal.

### C) Structure du HPV

## Le Papillomavirus (HPV)



Le virus est non enveloppé et donc résistant dans l'environnement donc même avec préservatif risque de contamination (environnement de la personne, contamination du préservatif).

Virus à **ADN nu circulaire double brin** de 30nm.

Protéines :

- E6, E7 : favorise la cancérisation, et la perte de l'apoptose
- E1, E2, E4, E5 : permet la réplication du virus en augmentant l'activité des polymérase de la cellules infectées, c'est un des seul virus à ne pas avoir de polymérase spécifique
- L1, L2 : structure de la capsid, spécifique à chaque génotype
  - pour vaccin création de capsid vide → production Ac (protège contre les génotypes 6, 11, 16 et 18)

Il y a beaucoup de génotypes (numéroté de 1 → 150):

- Cutanées (tropisme pour la peau)
  - 3, 4, 5
- Muqueux (tropisme pour les muqueuses)
  - Peu Oncogènes
    - 6, 11 : condylomes (= verrues) (ttt: excision)

- Oncogènes
  - 16 : 60-70% cancer col (épidermoïde)
  - 18 : cancer des ganglion sous jacent (adénocarcinomes)

### D) Contexte HPV et Cancer

- **2ème cancer de la femme dans le monde**, 8ème en France : **3000** nouveaux cas / an, 1000 décès /an (1 décès pour 3 cas) (risque à 5 ans de cancer et mortalité assez élevé)

- Dépistage par **Frottis cervical**, efficace en France : diminution de l'incidence des cancers invasifs de 22,4 à 9 femme / 100.000 entre 1975-2013. donc une division par 3 de l'incidence de cancer. Le non-dépistage est la 1ère cause de survenue de cancer

- Mais **encore 40 % des femmes sont non dépistées avant le cancer** : manque d'accès au dépistage, sensibilité des tests insuffisante ? (diagnostique car saignement génital)

- Cancer solide viro-induit, HPV présent dans près de 100% des cancers du col (VPN = 100 % → si test - sur de ne pas avoir le cancer) (mais VPP faible car si infection pas forcément de cancer)

Si **test +**, on fait une **cytologie** pour voir si on trouve des cellules tumorales. Si la cytologie est négative, on refait 1 an après si test - alors il y a pas de risque, mais si test + alors il y a une persistance le gynécologue va donc faire colposcopie avec spéculum pour biopsier les éventuelles lésions.

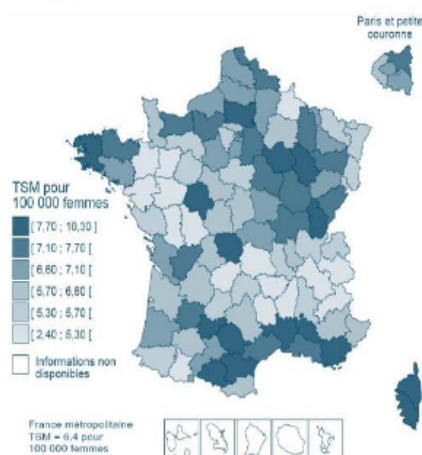
=> Infection fréquente et avec risque de cancer donc dépistage pour toutes les femmes but est de traiter avant le cancer car c'est très facile à traiter

#### Facteurs :

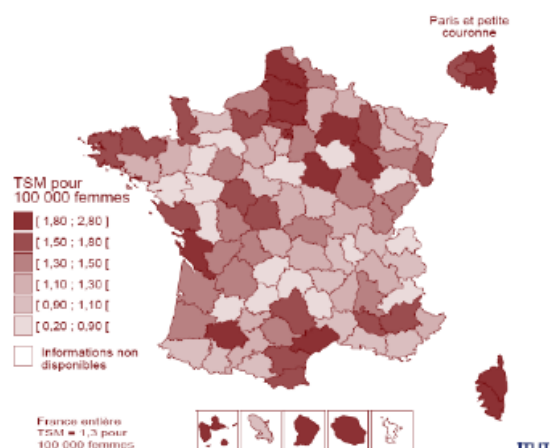
- **hôte** : âge, nombre de partenaires → plus de risque de rencontrer de nouveaux génotypes de HPV (si bcp de génotype augmente le risque de persistance)
- **virus** : HPV oncogène 16, 18, 31, 45 +++ risque x 50, et Persistance virale et Charge virale ?

### E) Incidence et Mortalité en France

Taux d'incidence standardisés du cancer du col de l'utérus à l'échelle départementale (2008-2010)



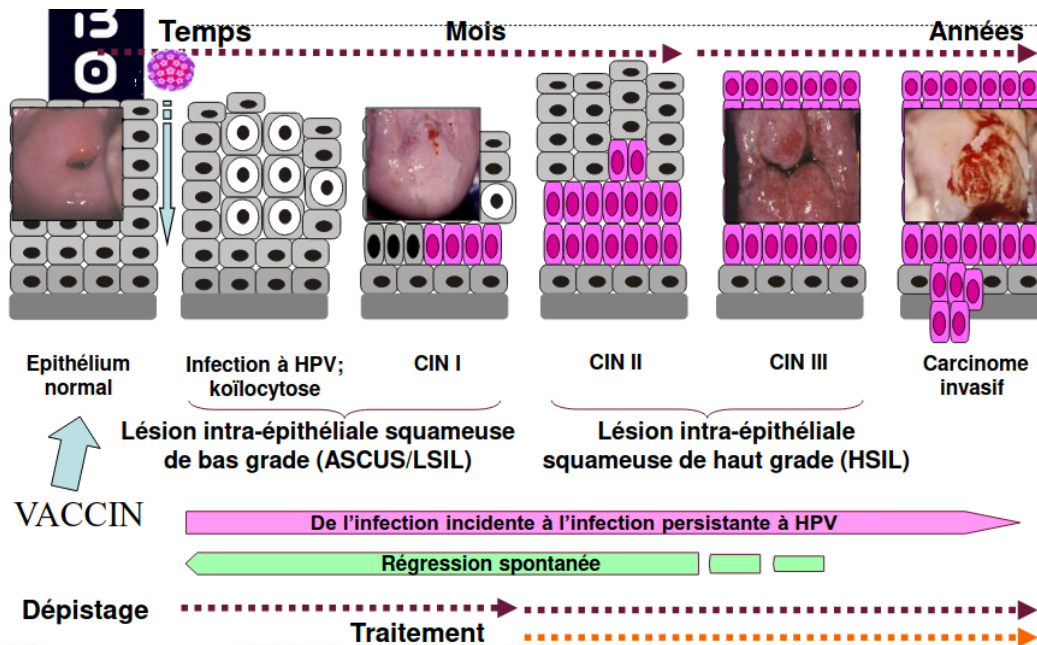
Taux de mortalité standardisés du cancer du col de l'utérus à l'échelle départementale (2011-2013)



En Bretagne, il y a un mauvais dépistage. On observe une corrélation entre le dépistage et la mortalité (moins on dépiste et moins on a une population ayant le cancer).

## F) Papillomavirus et cancer

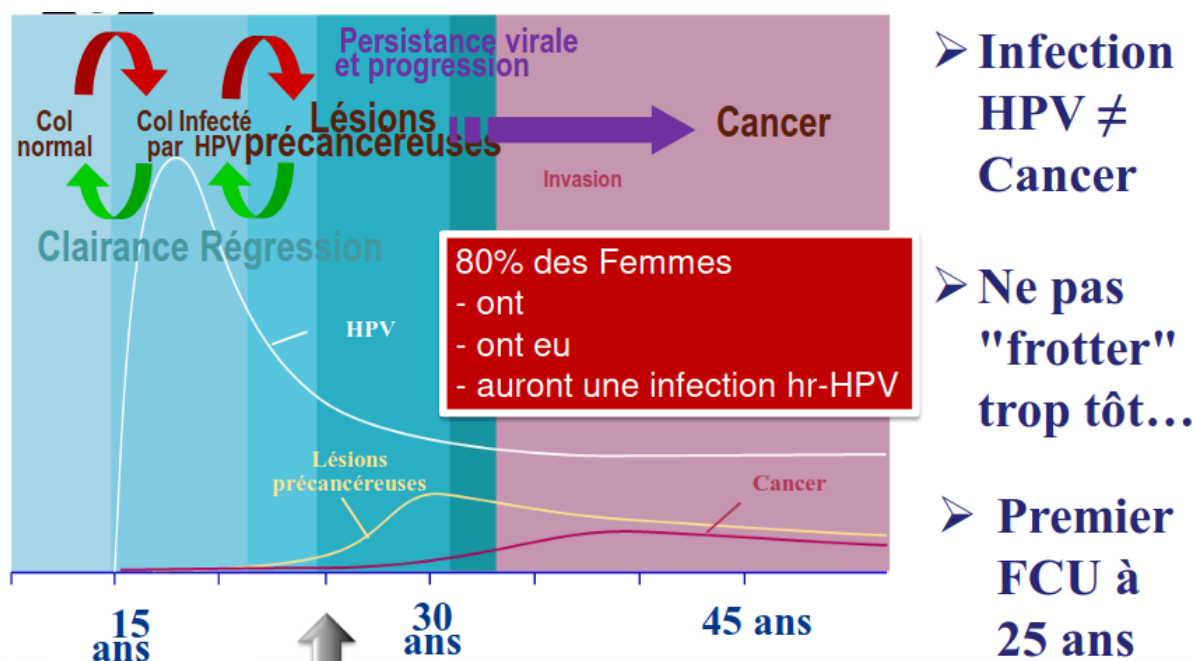
### 1) Histoire naturelle



Le **virus** pénètre dans les tissus, atteint les cellules basales et remonte à la surface, c'est là qu'on commence à avoir des lésions. On voit sur la diapo la **progression**, image normale à gauche puis ça devient blanc jusqu'à rougeâtre et ça va jusqu'à une forme invasive (tout à droite). Tant que ce n'est pas invasif: l'immunité peut à tout moment faire revenir en arrière à une situation normale. Plus on avance et plus la probabilité de revenir en arrière est faible.

La femme va chercher un **diagnostic** car elle observe des saignements dans ses sécrétions. Le virus s'infiltré partout depuis les sécrétions vaginales et se retrouve dans le sang (infiltrat sanguin: très mauvais).

Le **processus de cancérisation** n'augmente pas la capacité du virus à infecter plus de cellules (ça va même plutôt dans l'autre sens). Plus on a de virus au niveau des muqueuses et plus on a de chance de développer un **cancer**, mais quand on commence à développer le cancer le virus s'intègre aux cellules. Ce processus fait partie de la cancérisation: **intégration du virus** dans les cellules avec sécrétion des protéines E6 et E7 qui vont favoriser le passage de contrôle des cellules cancéreuses. Le virus excrète donc E6 et E7 quand tout le génome est intégré, au détriment de la production virale (il est totalement intégré aux cellules et cesse d'envahir). Au moment du cancer on ne détecte quasi plus le virus, c'est pour cela que quand on avait des techniques peu sensibles de détection on ne faisait pas le lien entre le virus et le cancer. On sait détecter les Ac qui viennent empêcher cette progression au niveau de la muqueuse.



Le prof dit "25%-25 ans" soit 1/4 des femmes sont infectées à 25 ans. Après 30 ans ça se stabilise car c'est là qu'on commence à avoir des **infections persistantes**. Au début on a une majorité d'infections qui vont disparaître puis au fil du temps ce sont plutôt des femmes qui n'ont pas guéri: infections persistantes. C'est le début du cancer, d'où le dépistage à ce moment pour détecter les patients à risque. Ne pas dépister trop tôt, au pic de l'infection il y a une probabilité que ça guérisse seul, mais pas trop tard pour détecter avant que le cancer ne se développe.

#### Histoire naturelle :

- MST / multipartenaires - portage sain chez l'homme ? Autres modes de transmission (virus résistant)??
- 7 femmes sur 10 à rencontrer au moins une fois ce virus.
- Prévalence de l'HPV diminue avec l'âge (25% avant 30 ans à 10% après 30 ans et 5% après 55 ans).
- Infection transitoire dans 90% des cas (résolutive à 6-12 mois).
- Évolution des lésions à 6 mois en cas d'HPV oncogène : bas grade LSIL 25% dont 40% persistant, haut grade HSIL 10% dont 65% persistant, Cancer 3,4%.
- Persistence des lésions toujours associée à celle du virus.
- Latence ou infection chronique ? / réinfections (25% de coinfections avec plusieurs types).
- Coinfection autres MST (prévalence x2 si Chlamydia trachomatis, si infection à VIH).
- Persistence et coinfections ? Et charge virale ?
- Condylome ou crête de Coq fréquent au niveau vulvaire (environ 1%, lésions vulvaires le plus souvent) à HPV 6 et 11. Exérèse proposé pour enlever mais tant qu'il y a du virus ça repousse. Ce n'est pas cancéreux.

## 2) Contexte

### Contexte:

- Prévalence 10 à 25% (++) < 30 ans) chez les jeunes, 90% clairance (élimination spontanée).
- Clinique: lésions du col utérin, canal anal, ORL

Contamination aussi anale par contamination sexuelle ou génitale = contamination anale par continuité avec la sphère génitale, utilisation objets de toilettes qui contaminent par exemple. Cela augmente le risque de cancer anaux. Contamination génitale par production virale au niveau du col utérin, se retrouve au niveau du vagin. On peut faire un test urinaire sur le premier jet, si positif on fait frottis du col. Tant qu'on n'a pas un cancer invasif on n'a pas de signes d'alerte clinique pour la femme, cela rend l'approche difficile.

## 3) Dépistage du CCU

**Avant:** Frottis et cytologie du col utérin tous les 3 ans de 25 à 65 ans. Avec un spéculum on brosse bien la zone de jonction pour prélever la zone infectée.

**Depuis 2019** On met en avant le **test HPV**. C'est un PCR qui permet de rechercher le risque d'HPV. Test à haut-risque oncogènes (ADN HPV-HR par PCR) c'est-à-dire que ça ne cible que les génotypes oncogènes (il y en a une 15aine). Sur frottis cervico-utérin en milieu liquide, tous les 5 ans, par gynéco, médecin traitant ou sage-femme. Le test se fait à partir de 30 ans et le délai est allongé à tous les 5 ans car on sait que tant que le test est négatif il n'y a pas de risque de cancer avant de nombreuses années.

**Chez le sujet jeune (25 ans)** on fait le frottis cytologique, si négatif on en refait un 1 an après, si les deux sont normaux on passe à tous les 3 ans.

**A partir de 30 ans** on commence à faire le test HPV tous les 5 ans. Si HPV positif, faire la cytologie sur le frottis et colposcopie-histologie si lésion anormale au frottis.

C'est le gynéco qui cherche les lésions, s'il en trouve il fait une biopsie pour anapath et c'est l'anapath qui permettra de grader le niveau de lésion.

Si HPV positif mais pas de lésion à la cytologie: contrôle du test HPV 1 an après. Si contrôle négatif: dépistage tous les 5 ans; si contrôle positif: infection persistante, on ne refait pas de cytologie mais on fait directement une colposcopie.

A 30 ans il y a plutôt 10 % de positif, c'est pour cela qu'on dépiste ++ à 25 ans: détection des 25% positifs et on les rend négatif. Parmi les 10% qui sont positives, il y en a environ 1/2 qui ont une infection persistante, donc 5%.

## 4) Traitement

NON, **pas d'antiviraux spécifiques**, traitement symptomatique. Traitement des lésions par électroréssection ou conisation locale si lésions peu étendues. La conisation permet de retrouver des projets de grossesse si la muqueuse cicatrise bien, même s'il y a des risques de prématurité liés aux traitements. On peut attendre d'avoir une grossesse pour traiter, et on fait alors le suivi des lésions chez la femme enceinte mais dans ce cas il ne faut pas tarder pour traiter les lésions avant qu'elles n'évoluent trop et qu'on soit obligé de faire une

hystérectomie. Hystérectomie partielle ou complète si lésions plus étendues (plus de possibilité grossesse). Après conisation il y a un risque de récurrence au niveau de cette zone par réinfection à partir des cellules bordantes qui n'auraient pas été retirées. Le gynéco doit bien regarder la zone où il y a des lésions pour essayer de tout retirer et limiter les risques de récurrence. On fait un test HPV à 6 mois pour voir si récurrence: si +, colposcopie.

### 5) Prévention

**Vaccin HPV Gardasil9** (contient des pseudoparticules L1-L2 de 9 géotypes: le 6 et le 11 responsables des condylomes et 7 autres les plus à risque de cancer); indication SC en 2 doses: jeune fille et garçon 11-14 ans et rattrapage (3 doses) chez les filles <19 ans (bien toléré, efficace autour de 80%). Quand on se rapproche des 19 on a plus de risques d'avoir été contaminé lors des premiers rapports et c'est alors trop tard.

Auparavant vaccination que des filles, l'HAS a étendu pour les garçons depuis 2019 car transmission entre garçons et filles: si les garçons sont vaccinés, ils ne s'infectent pas et ne transmettent pas aux filles. La deuxième raison est la protection des garçons contre les cancers anaux pour les HSH.

### IV) Conclusion

Baisse de la réplication virale: chez tous les virus donnant des cancers. Une fois que la cellule est cancérisée, elle n'a plus besoin du virus pour continuer, c'est pour ça qu'il faut intervenir suffisamment tôt sur les lésions.



## 2 phases

**Production virale**

**Cofacteurs ?**

**Oncogénèse**



## Éléments communs :

- **Persistance virale (avec réplication) / déficit immunitaire**
- **Intégration de l'ADN viral (délai ?)**
- **Baisse de la réplication virale**
- **Surexpression de protéines virales et interaction avec des protéines cellulaires suppresseur de tumeur (contrôle du cycle cellulaire modifié).**
- **Déficit immunitaire**
- **Immortalisation / transformation = CANCER**

### **A RETENIR:**

- **Herpes?** Souvent asymptomatique, si lésion génitale (récurrence?), recherche antigène par IF, virus en culture ou ADN par PCR, traitement aciclovir IV si sévère (encéphalite, hépatite, kératite...) ou per os (prévention sujet ID).
- **Papillomavirus?** souvent asymptomatique, condylome ou lésions du col de l'utérus et anale?. Faire une recherche d'ADN des Papillomavirus (HPV) à haut-risque sur frottis; si HPV positif, faire la cytologie; si cytologie anormale faire une coloscopie-biopsie pour histologie. Si lésion de Haut grade, traiter les lésions (conisation). Vaccin (2 doses) chez les filles et garçons de 11-14 ans et rattrapage F <19 ans.

**QCMs entraînement :**

**Quel est le mécanisme d'action de l'Aciclovir ?**

- A) Il bloque la réplication de l'ARN viral.
- B) Il inhibe l'ADN polymérase virale en mimant une base de l'ADN.
- C) Il détruit les cellules infectées directement.
- D) Il stimule le système immunitaire pour attaquer le virus.

Réponse : B

**Les papillomavirus humains (HPV) sont des :**

- A) Virus à ADN sans enveloppe et résistants.
- B) Virus retrouvés dans un réservoir animal.
- C) Virus à ARN avec enveloppe fragile.
- D) Virus à ADN avec enveloppe.

Réponse : A

**Quel pourcentage de femmes rencontrent au moins une fois le virus HPV dans leur vie ?**

- A) 3 sur 10.
- B) 5 sur 10.
- C) 7 sur 10.
- D) 9 sur 10.

Réponse : C