



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Mise au point

Infection génitale à papillomavirus humain au cours des maladies auto-inflammatoires et/ou auto-immunes[☆]

François Aubin^{a,b,*}, Mickaël Martin^c, Eve Puzenat^b, Nadine Magy-Bertrand^c,
 Michel Segondy^d, Didier Riethmuller^{a,e}, Daniel Wendling^f

^a Université de Franche-Comté, EA3181, IFR133, place Saint-Jacques, 25030 Besançon, France

^b Service de dermatologie, CHU de Besançon, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon cedex, France

^c Service de médecine interne, CHU de Besançon, boulevard Flemming, 25030 Besançon, France

^d Laboratoire de virologie, CHU Saint-Eloi, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

^e Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Besançon, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon, France

^f Service de rhumatologie, CHU de Besançon, boulevard Flemming, 25030 Besançon, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 15 novembre 2010

Disponible sur Internet le 27 mars 2011

Mots clés :

Papillomavirus humains

Lupus

Maladies auto-immunes

Biothérapies

Immunosuppression

RÉSUMÉ

L'évolution thérapeutique des dernières années a totalement transformé la prise en charge de patients souffrant de pathologies dysimmunitaires auto-immunes et/ou auto-inflammatoires nécessitant un traitement immunosuppresseur classique ou biologique. Ces affections et ces traitements prédisposent aux infections et en particulier aux infections génitales par Papillomavirus humains (HPV). Ces infections ont été particulièrement étudiées chez les patients transplantés d'organe ou infectés par le virus de l'immunodéficience humaine ou porteurs de déficits immunitaires congénitaux. Si celles-ci se manifestent essentiellement par des lésions bénignes génitales externes (condylomes), le risque de tumeurs solides est augmenté chez ces patients. Or, il existe très peu de données sur l'infection génitale à HPV au cours des maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires et de leurs traitements. C'est pourquoi il nous a semblé utile de faire le point sur les infections génitales à HPV dans ces situations.

© 2010 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

L'infection génitale à papillomavirus humains (HPV) est une des infections sexuellement transmissibles la plus fréquente. Cette infection est la plus souvent asymptomatique et synonyme d'activité sexuelle, en particulier chez la jeune femme. Quatre-vingt pour cent des adultes âgés de 50 ans ont été en contact avec des HPV génitaux et 1% ont présenté des condylomes. Les porteurs sains d'HPV génital représentent environ 25% des hommes et femmes de moins de 25 ans.

Les HPV sont des virus strictement épithéliotropes, présentant soit un tropisme cutané, soit un tropisme muqueux. Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre *Alphapapillomavirus* et sont subdivisés en types dits à haut risque (HR-HPV), comme par exemple HPV16 (Fig. 1) et HPV18, associés au développement de lésions malignes, et en types dits à bas risque (LR-HPV), comme HPV6 et HPV11 qui ne sont observés que dans les lésions ne progressant pas vers un grade élevé [1]. Dans la très grande majorité des cas (90%) cette infection est éliminée en quelques mois (clair-

rance) suite à la mise en jeu de réponses immunes efficaces, notamment à médiation cellulaire. La clairance virale est beaucoup plus difficile à obtenir chez les sujets immunodéprimés qui présentent, de ce fait, un risque accru de développer des lésions malignes associées à la présence d'HPV. En effet, seule l'infection persistante par un HR-HPV confère un risque de développement de lésions précancéreuses et de progression de celles-ci vers un cancer [2].

L'évolution thérapeutique des dernières années a totalement transformé la prise en charge de patients souffrant de pathologies dysimmunitaires auto-immunes et/ou auto-inflammatoires nécessitant un traitement immunosuppresseur classique ou biologique. Ces affections et ces traitements prédisposent aux infections et en particulier aux infections génitales par HPV. Ces infections ont été particulièrement étudiées chez les patients transplantés d'organe ou infectés par le virus de l'immunodéficience humaine ou porteurs de déficit immunitaire congénitaux [3,4]. Si celles-ci se manifestent essentiellement par des lésions bénignes génitales externes (condylomes), le risque de néoplasie cervicale est augmenté chez les femmes immunodéprimées. Les autres cancers significativement associés à ces virus sont des cancers génitaux (vagin, vulve, pénis), les cancers du canal anal, et les cancers de la cavité buccale et de la sphère ORL [5,6].

Il existe très peu de données sur l'infection génitale à HPV au cours des maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires traitées

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2011.03.002).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francois.aubin@univ-fcomte.fr (F. Aubin).

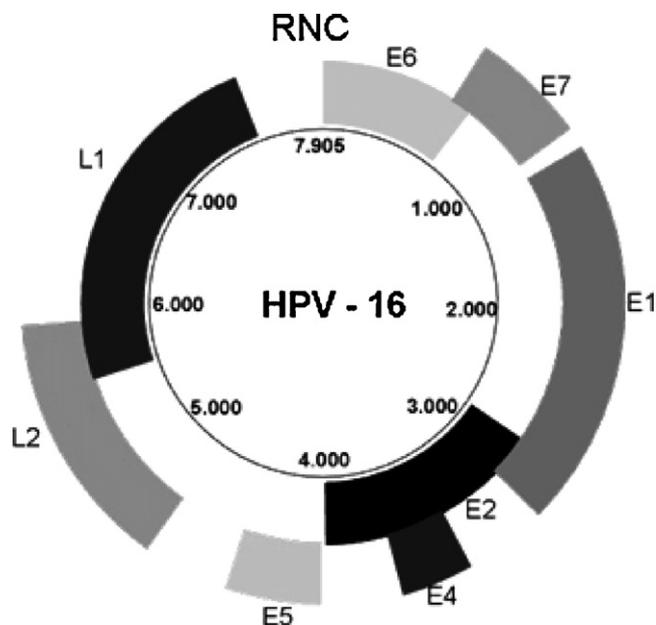


Fig. 1. Représentation du génome du virus HPV 16. Les phases ouvertes de lecture précoces (*early*, E) et tardives (*late*, L) sont indiquées ainsi que la région non codante (RNC). La région E code les protéines non structurales et la région L code les protéines de capsid L1 et L2. Parmi les protéines E, les protéines E1 et E2 sont impliquées dans la réplication virale, la protéine E4 dans la production virale et les protéines E5, E6 et E7 dans l'immortalisation et la transformation cellulaire.

par biothérapies. C'est pourquoi il nous a semblé utile de faire le point sur les infections génitales à HPV dans ces situations.

1. Réponses immunitaires aux infections à HPV [7]

Les réponses immunitaires aux infections à HPV ont été surtout explorées pour HPV 16 qui est le type de HR-HPV majoritairement associé au développement de lésions malignes. D'une manière générale, les HPV stimulent très peu le système immunitaire. Il existe, de ce fait, une relative tolérance expliquant le délai de plusieurs mois habituellement nécessaire à la clairance virale et la possibilité d'infections persistantes (plusieurs années) chez une proportion notable d'individus immunocompétents.

Différents facteurs peuvent expliquer cette faible réponse immunitaire à l'infection naturelle (Tableau 1) :

- les HPV sont strictement épithéliotropes et ils n'entraînent pas de virémie. Ils infectent les cellules basales, mais les particules virales, fortement immunogènes ne sont produites que dans les couches les plus externes de l'épithélium, à distance des cellules pouvant présenter les antigènes viraux aux cellules immunocom-

Tableau 1

Mécanismes de résistance immunitaire des HPV [7].

<i>Immunité innée</i>	
Diminution de l'expression des TLR9	
Diminution de l'activation des cellules de Langerhans	
Diminution de l'expression des chemokines CCL3, CCL5, MIP3alpha/CCL20 et CXCL8	
Déplétion en cellules de Langerhans	
Diminution de la production d'IFN, de TNF- α , IL-8	
Résistance au TNF- α	
<i>Immunité adaptative</i>	
Diminution de la réponse Th1 (IFN, IL-2)	
Diminution de l'expression du transporteur TAP1	
Diminution de la réponse cytotoxique CD8+	
Augmentation de la réponse T régulatrice (CD4+, CD25+, FoxP3, IL-10)	

pétentes. Les HPV, qui entraînent une prolifération cellulaire, ne sont pas cytolitiques. Du fait de l'absence de cytolyse, il n'y a pas de réponse inflammatoire susceptible d'activer les réponses immunitaires. La majorité des protéines virales synthétisées dans la cellule infectée sont des protéines nucléaires, non sécrétées et ne stimulant donc pas le système immunitaire [7];

- les HPV ont développé de nombreuses stratégies leur permettant d'échapper à la réponse immunitaire innée de l'hôte. Dans l'épiderme, ce sont les cellules de Langerhans qui peuvent capter les particules virales et présenter les antigènes viraux aux cellules immunocompétentes. Or, il a été démontré que, contrairement aux cellules dendritiques situées dans le derme ou le chorion, les cellules de Langerhans ne sont pas activées par les particules virales de HPV 16. La protéine E6 inhibe l'interaction entre les cellules de Langerhans et les cellules épithéliales ainsi que la production de chémokines, ce qui pourrait contribuer à la déplétion en cellules dendritiques observée dans les épithéliums infectés par HPV [8];
- les protéines E6 et E7 bloquent la production d'interféron de type I et la réponse à celui-ci par les cellules infectées [9], en particulier l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I [10] et donc la présentation des particules virales. L'HPV16 module aussi l'expression des récepteurs Toll [11,12] responsables de la réponse immunitaire innée initiale. La production de TNF- α est fortement diminuée dans les lésions infectées par les HPV [13]. De plus, les kératinocytes transformés ou immortalisés par HPV16 et HPV18 deviennent résistants aux effets antiprolifératifs du TNF- α et à l'apoptose induite par le TNF- α [14];
- la clairance virale repose essentiellement sur l'immunité à médiation cellulaire : les lymphocytes CD8+ cytotoxiques détruisent les cellules infectées exprimant les protéines précoces du virus en association avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et le transporteur TAP1 [10]. Mais les réponses des lymphocytes T vis-à-vis des cellules exprimant les protéines précoces d'HPV16 sont altérées chez les sujets présentant des lésions précancéreuses ou cancéreuses associées à ce virus [15]. L'environnement cytokinique est perturbé par l'infection par HPV et il est observé une hyperexpression de la cytokine immunorégulatrice, IL-10, et une sous-expression de la sous-unité p40 de l'IL-12 [16]. Les patients porteurs de condylomes présentent une diminution des réponses lymphocytaires Th1 et une augmentation de la réponse T régulatrice [17];
- au cours de l'infection naturelle, les anticorps neutralisants, spécifiques de type, n'apparaissent que chez environ la moitié des sujets infectés; ils sont produits de manière retardée, de quatre mois à cinq ans après l'infection, et les titres d'anticorps restent faibles [18]. Les études sur l'immunité vaccinale ont montré que ces anticorps, qui ont un rôle protecteur contre l'infection par le type d'HPV correspondant lorsqu'ils sont présents à titre élevé, n'ont pas d'impact sur l'élimination du virus.

2. Liens entre infection génitale par HPV et maladies auto-inflammatoires et/ou auto-immunes

Ces liens sont bien démontrés pour le lupus érythémateux systémique (LES). Les autres localisations muqueuses d'infection par HPV, en particulier anale et ORL, n'ont pas été étudiées chez ces patients. La prévalence d'infection génitale à HPV était relativement plus importante chez les patientes atteintes de LES [19,20] par rapport à la population générale (12 à 20% contre 7%) et devenait statistiquement significative pour les infections multiples et certains HPV à haut risque oncogène tels que HPV 16 [21]. Dans une étude prospective plus récente [22], les auteurs ont montré après trois années de suivi une augmentation significative de la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387640>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387640>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)