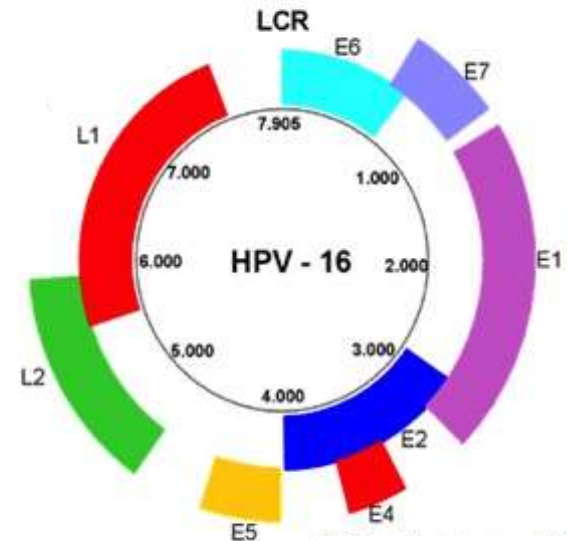
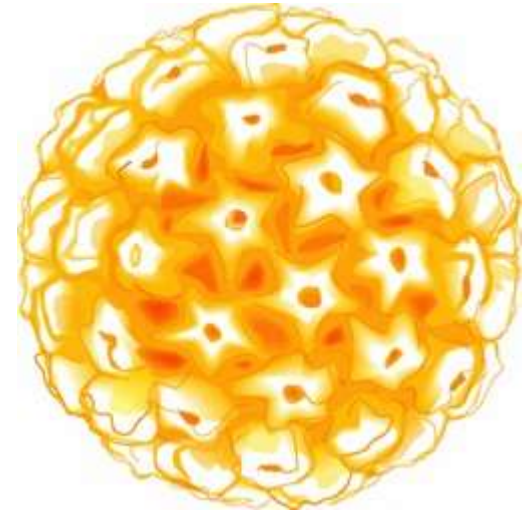


# Infections cutanéomuqueuses par les papillomavirus humains (HPV)

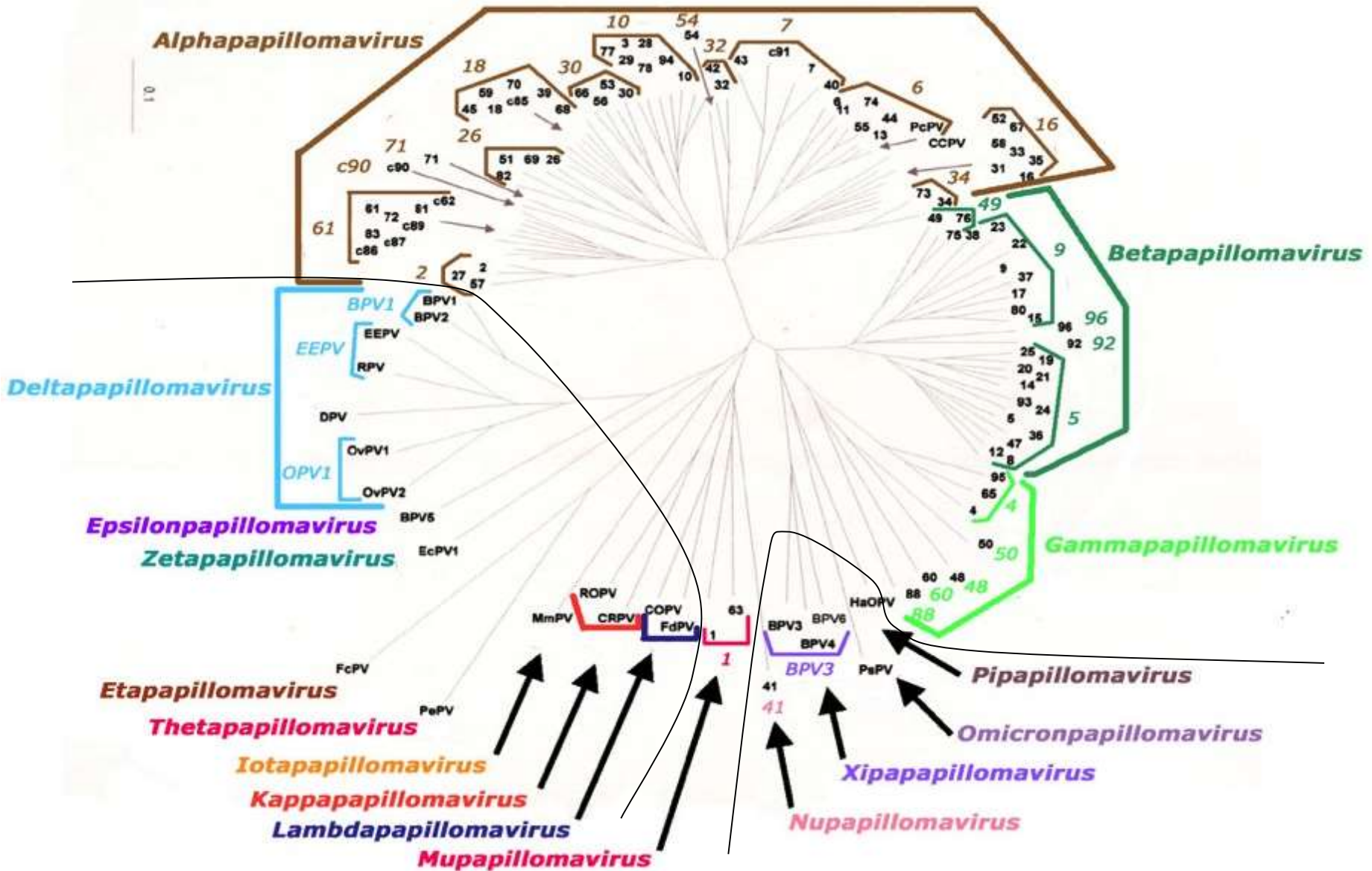
Pr Isabelle Bourgault Villada  
UF de dermatologie-immunologie clinique  
Hôpital Ambroise Paré

# Papillomavirus humains (HPV)

- Famille des Papillomaviridae
- $\geq 200$  types et sous-types selon le % d'homologie du génome (région codant pour la protéine de capsid L1) (de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. Virology 2004;324:17-27.)
- Virus non enveloppés, virions de 55nm
- Génome = ADN double brin circulaire
- Tropisme pour les épithéliums malpighiens pluristratifiés

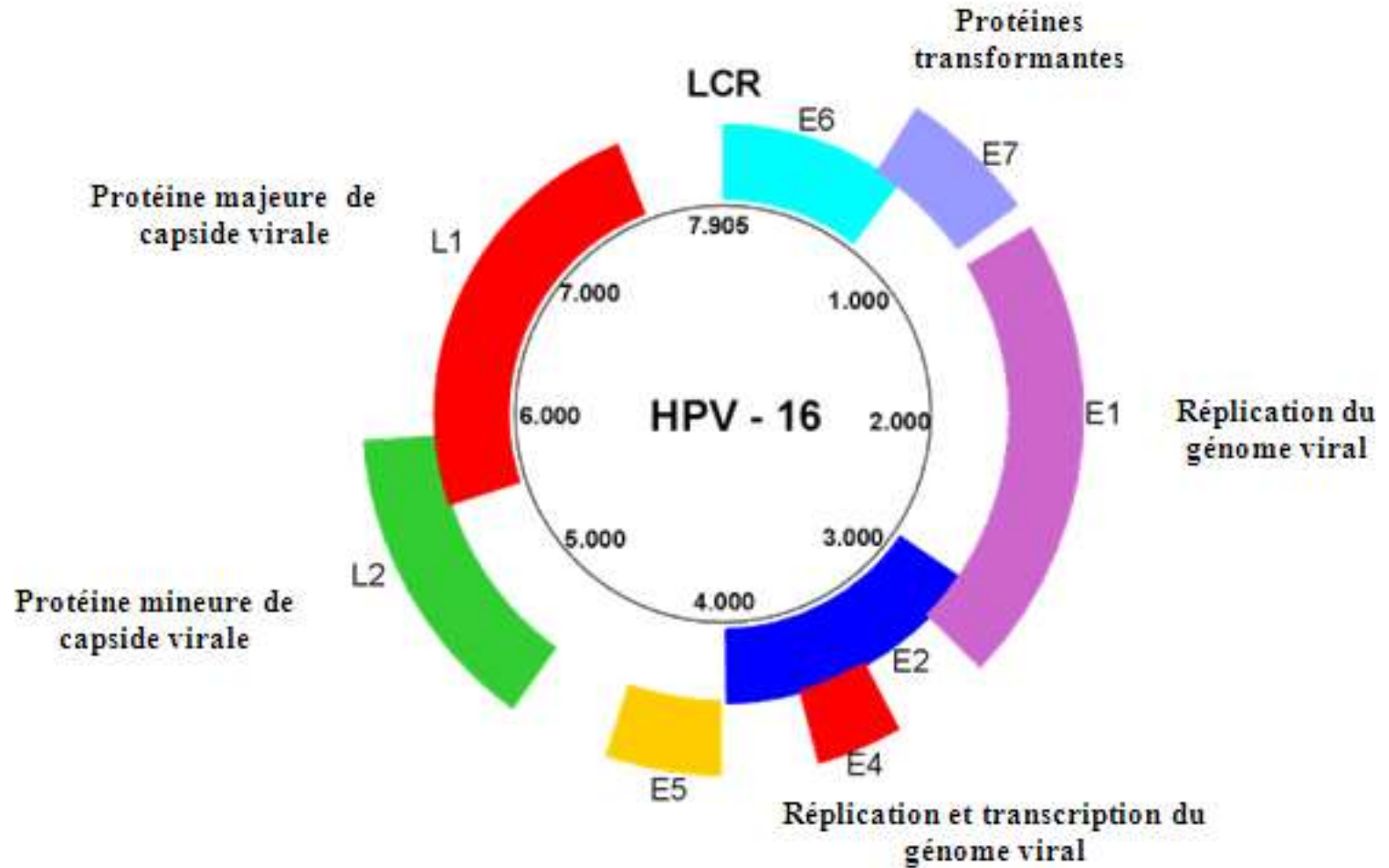


# Arbre phylogénétique des Papillomaviridae

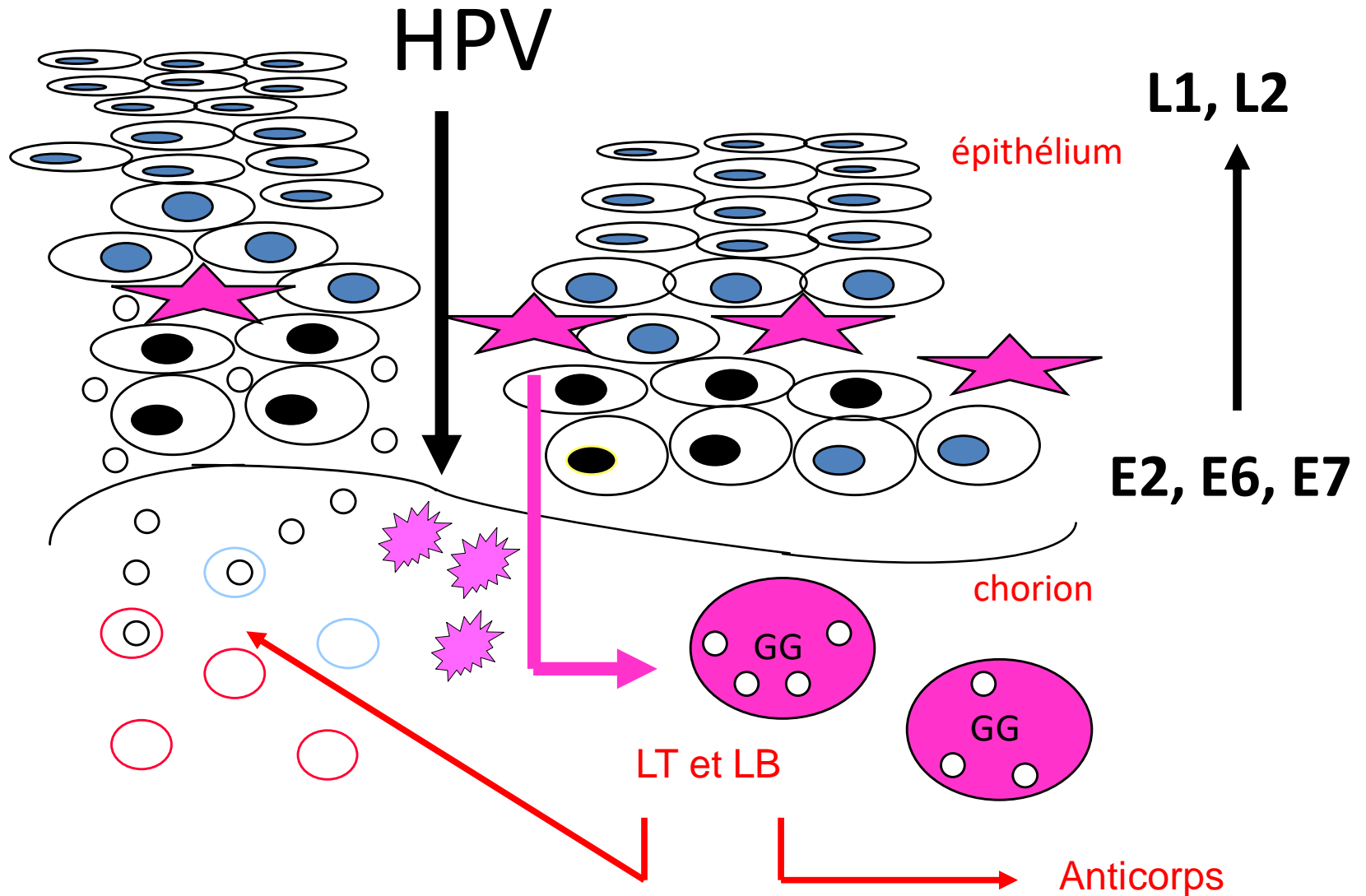


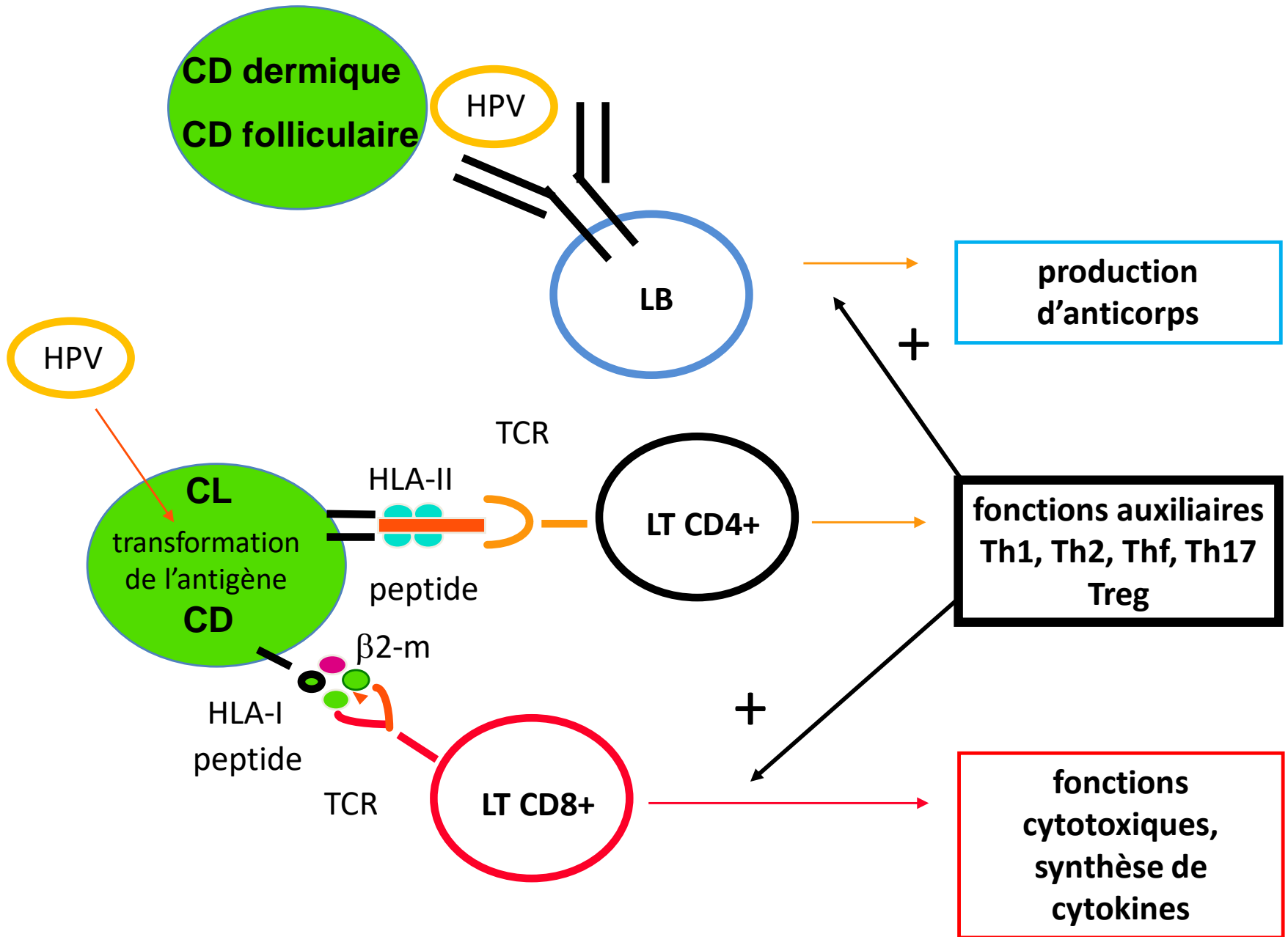
# HPV16: Structure du génome

8000 pb



# Mécanisme de l'infection des épithéliums par HPV

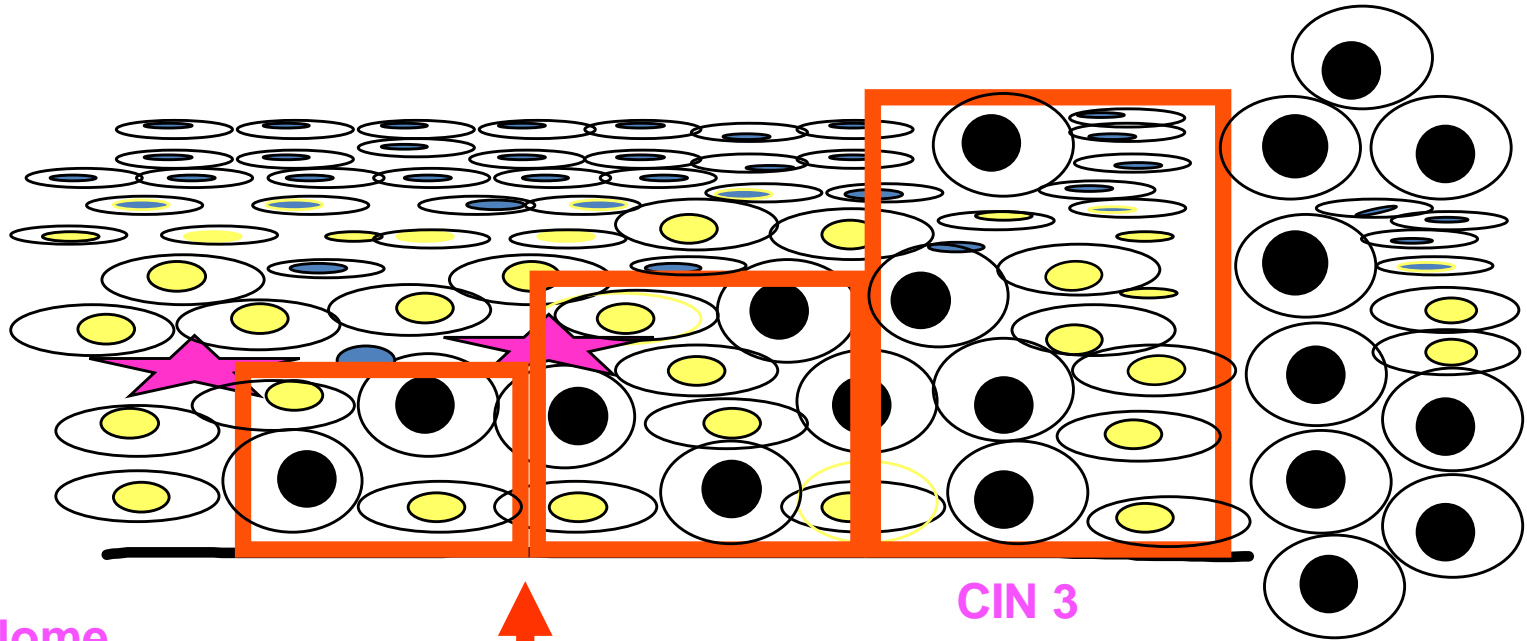




HPV muqueux

HPV cutané

## Stades des lésions



Condylome  
(LR-HPV)  
HPV6>HPV11  
Verrue

CIN 1  
(LR-HPV  
HR-HPV)

CIN 2-3

CIN 3  
HPV 16 62%  
(Pretet. 2008)

VIN 3  
HPV 16 90%  
(Srodon. 2006)

Carcinome  
cervical/vulvaire  
invasif (HR-HPV)

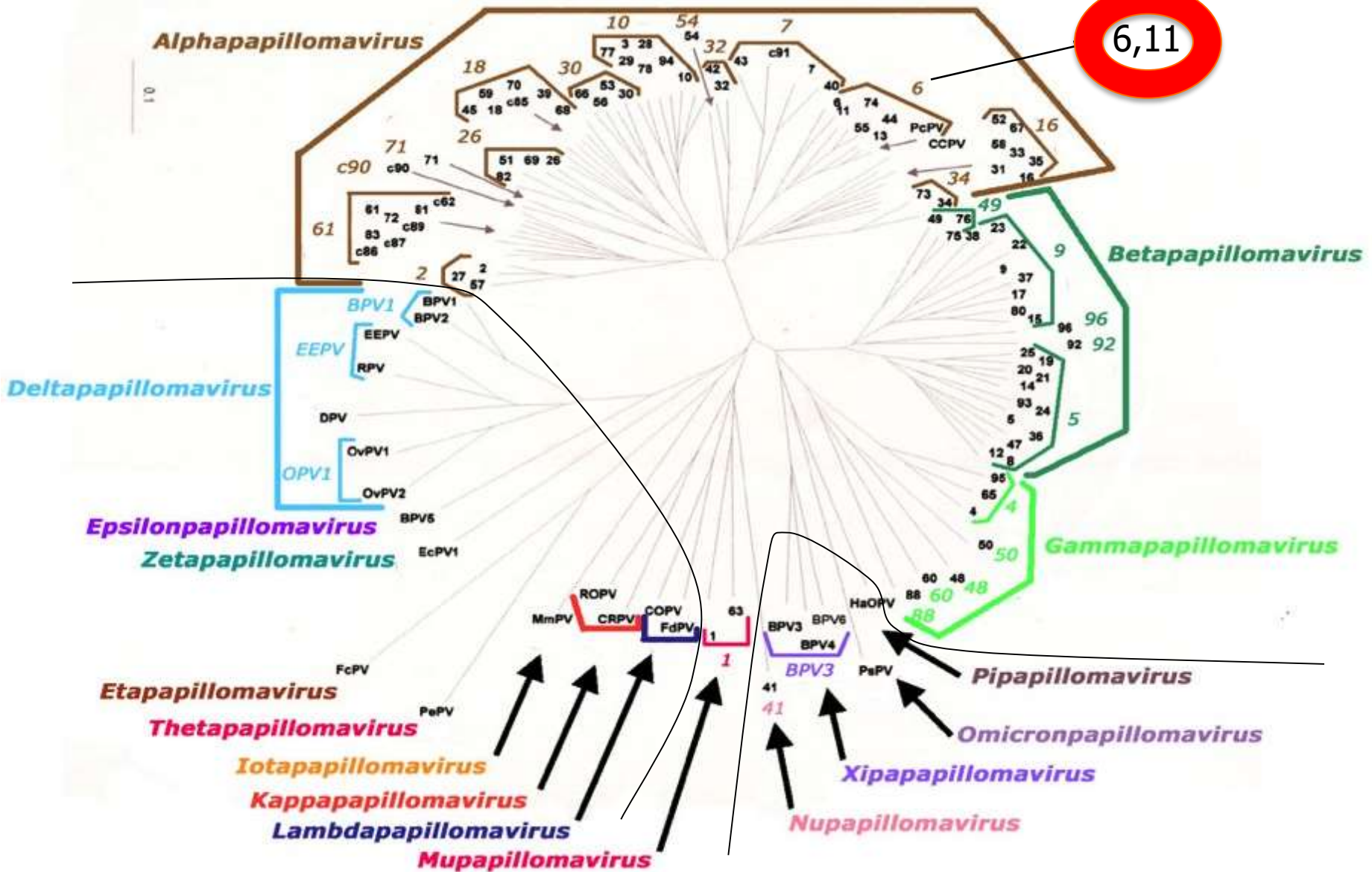
Carcinome  
épidermoïde cutané  
(HPV  $\beta$  = HPV5/8)

Lésions intraépithéliales  
de bas grade

Lésions intraépithéliales  
de haut grade



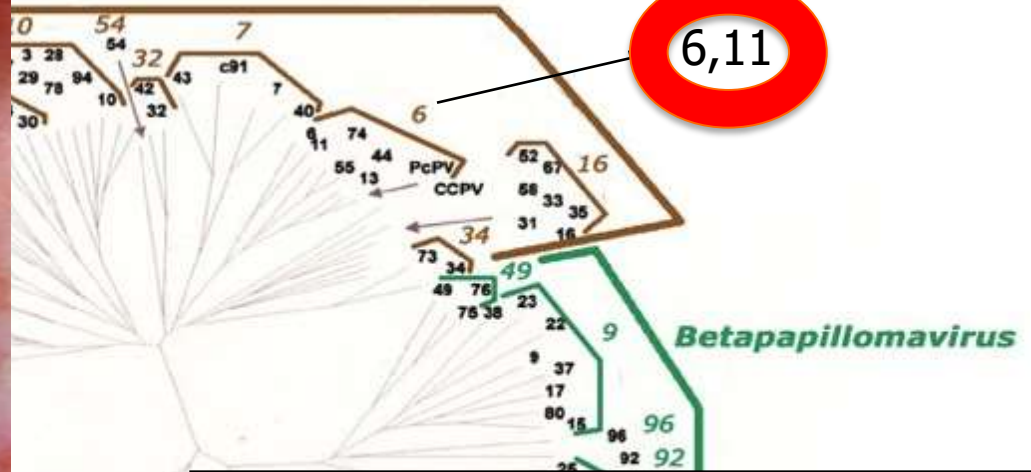
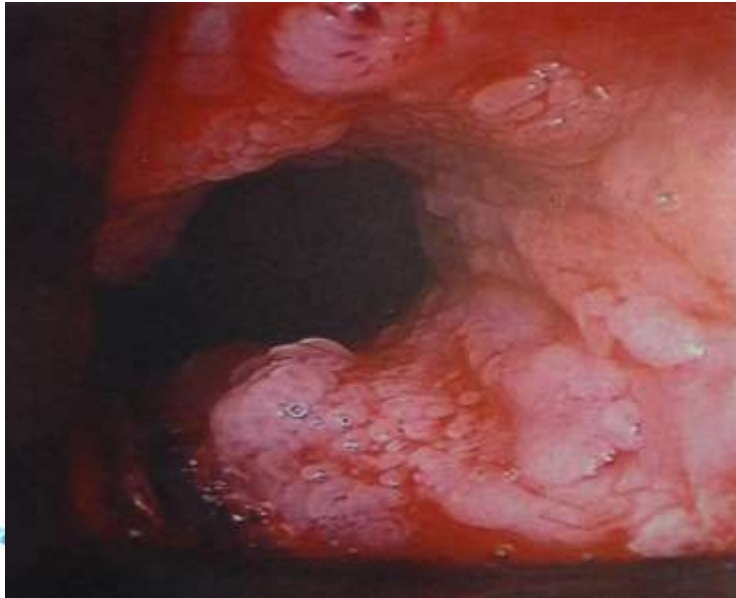
# HPV muqueux non oncogènes (LR)



6,11



# HPV muqueux non oncogènes (LR)

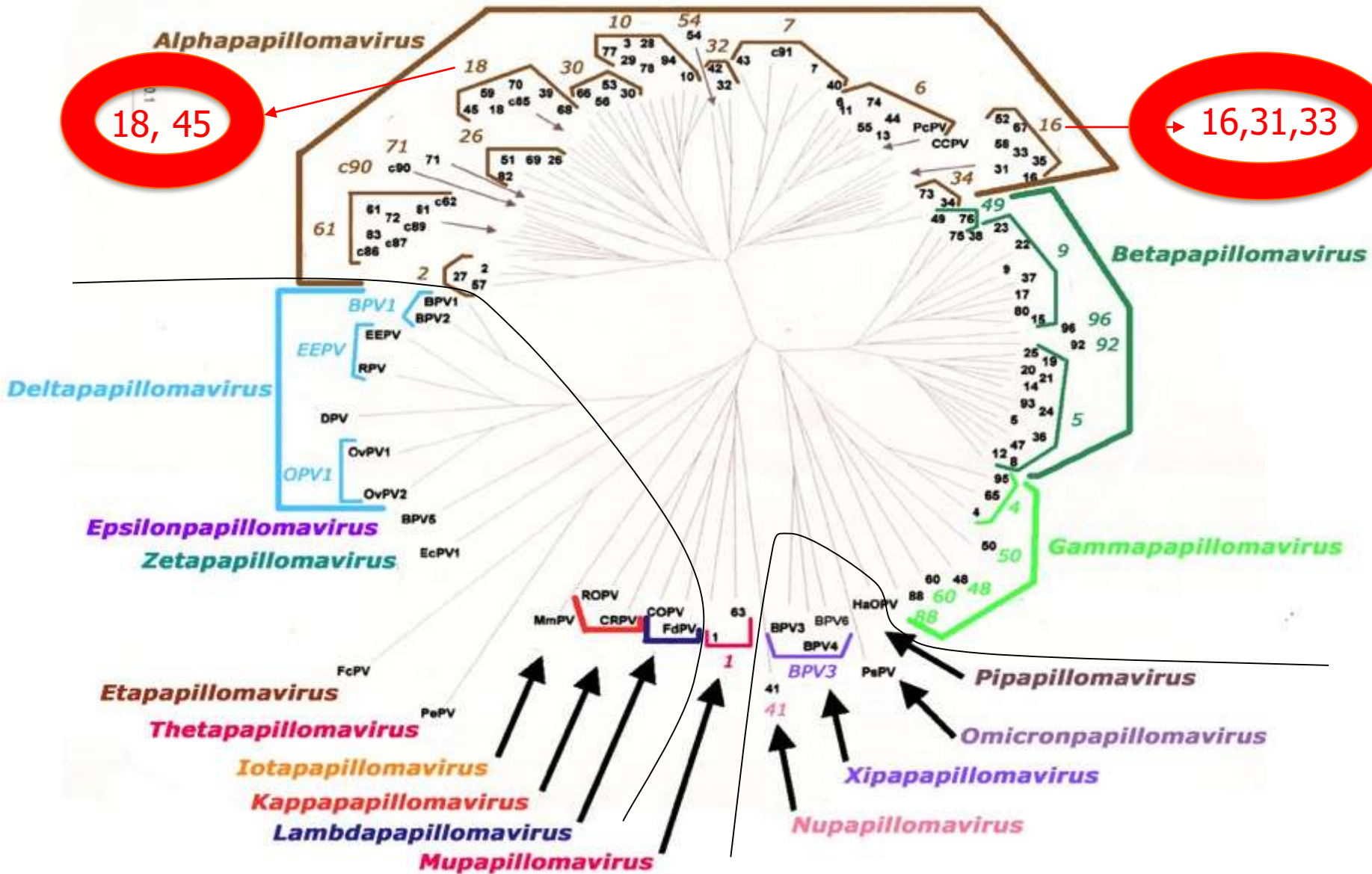








# HPV muqueux oncogènes (HR)



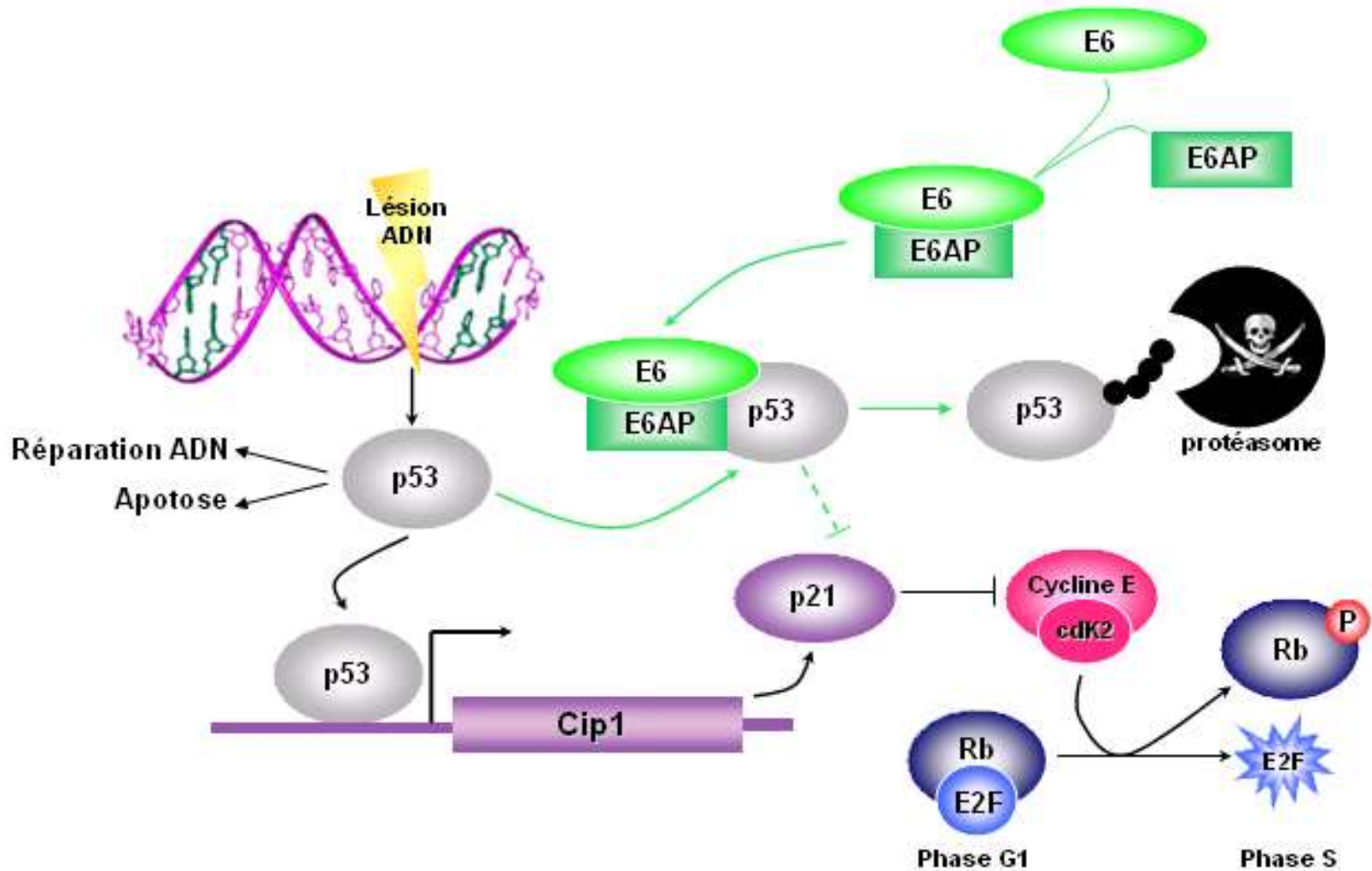
# HPV muqueux et carcinogenèse

La carcinogenèse des HPV à haut risque (HR-HPV) met en jeu:

- L'intégration du génome viral chez l'hôte
- Les propriétés oncogènes des protéines E6 et E7 via leur interaction avec les produits de gènes suppresseurs de tumeurs (p53 et pRb)

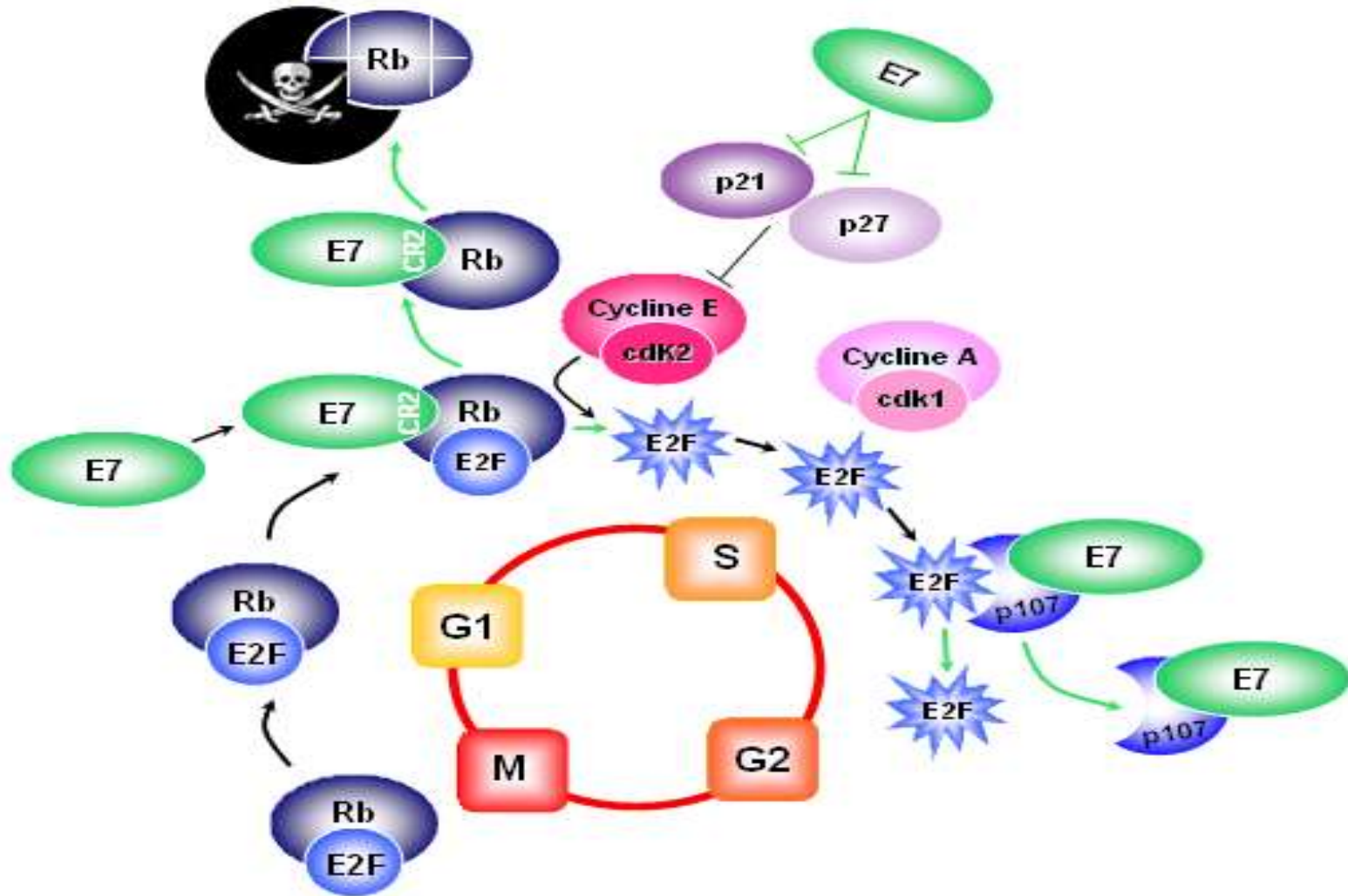
Ces mécanismes sont absents chez les HPV à bas risque (LR-HPV)

# Rôle oncogène de la protéine E6





# Rôle oncogène de la protéine E7



# Rôle de la protéine E2

- réplication virale
- pro-apoptotique
- régulatrice : répresseur de la transcription des gènes E6-E7 par interaction avec leur promoteur P97

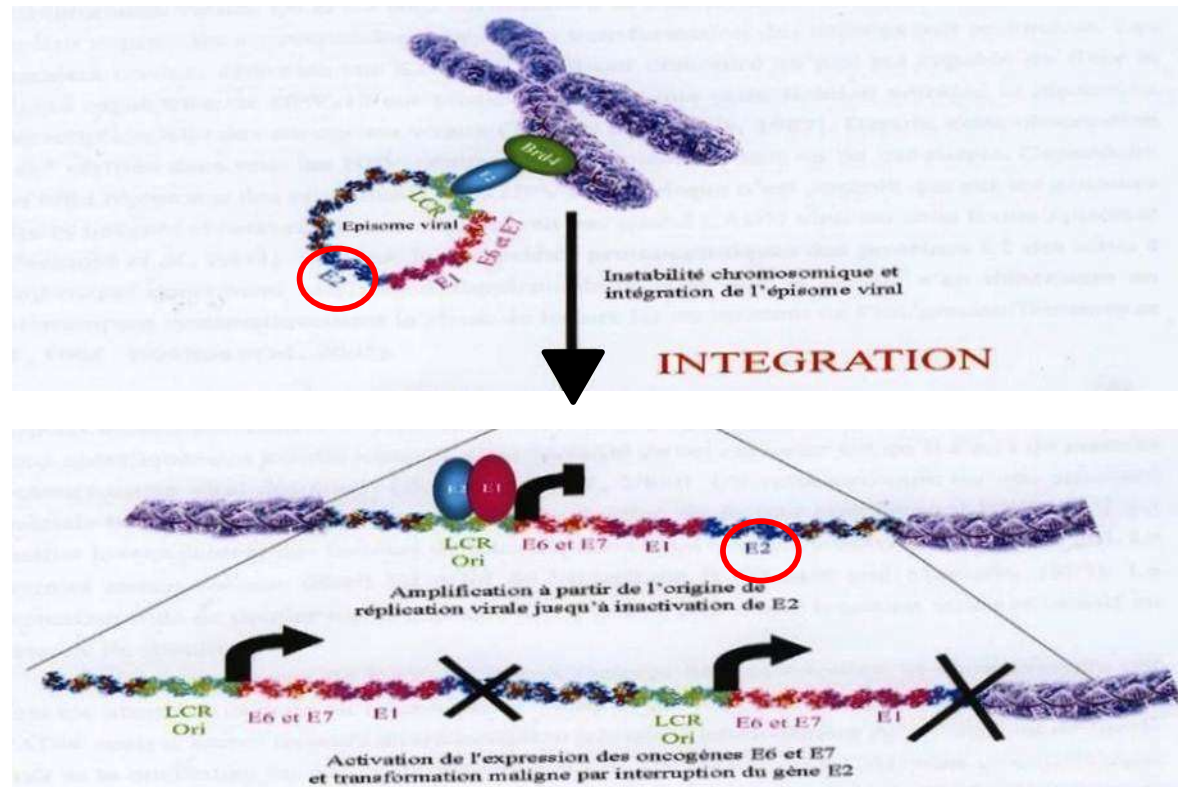
(Soeda E et al. Repression of HPV16 early region transcription by the E2 protein. Virology 2006 Apr 17).



pas d'effet oncogène dans les formes épisomiques

# E2

- E2 réprime la transcription des oncogènes viraux E6 et E7
- La répression est levée après intégration par rupture de l'ORF de E2
- Disparition de l'expression de E2



(Baxter. 2005)

# HPV muqueux oncogènes (HR)

The image is a composite of several elements related to HPV:

- Top Left:** A diagram of the **Alphapapillomavirus** genus. A red circle highlights the numbers **18, 45**, with an arrow pointing to the diagram. Below this, the **Deltapapillomavirus** genus is listed with subtypes: BPV, EEPV, RPPV, DPV, OPVI, and OvPV.
- Top Right:** A diagram of the **Betapapillomavirus** genus. A red circle highlights the numbers **16, 31, 33**, with an arrow pointing to the diagram. Other subtypes shown include 9, 96, 92, and 5.
- Center:** A clinical photograph showing a gloved hand examining a patient's genital area, which exhibits several raised, reddish, cauliflower-like warts.
- Bottom Left:** A microscopic view of a lesion, likely a genital wart, stained with a pink dye, showing the characteristic cauliflower-like structure.
- Bottom Right:** Another clinical photograph of a genital wart lesion, with a small white tag labeled "L-N. Hg. Mycolog." placed next to it.



# Papulose bowénoïde

VIN3 de type classique

Femmes jeunes ++

HPV16 = 90%

Papules pigmentées  
multifocales

Grande surface muqueuse

Chronicité, récurrences

Faible risque invasif

Régression spontanée possible:

35% des femmes < 30 ans

(médiane 9,5 mois)

(Bourgault-Villada, 2010)

















Papulose bowénoïde

## VIN classique ou indifférenciée extensive

















VIN classique

Maladie de Bowen



## Lésions cutanéomuqueuses

## Types d'HPV

## Localisation

condylomes acuminés

6,11,44,53,54

anogénitales

Tumeur de Buschke Lowenstein  
condylomes plans, CIN1,  
PIN1, VIN1, AIN1

6,11,40,42,43,57,59,  
61,62,64,67,68,69,70,71

anogénitales

papulose bowénoïde

16,18, 34,39,55

anogénitales

CIN2-3, PIN3, VIN3, AIN3,  
Bowen, cancer invasif

16,18,31,33,35,39,  
45,51,52,56,58,66,69

anogénitales

papillomes laryngés,  
conjonctivaux, buccaux

6,11,72,73

laryngées,  
conjonctivales, buccales

hyperplasie épithéliale  
focale (Heck)

13,32

buccale

cancer laryngé

30,46

larynx

# Evolution vers l'invasion

## Fonction

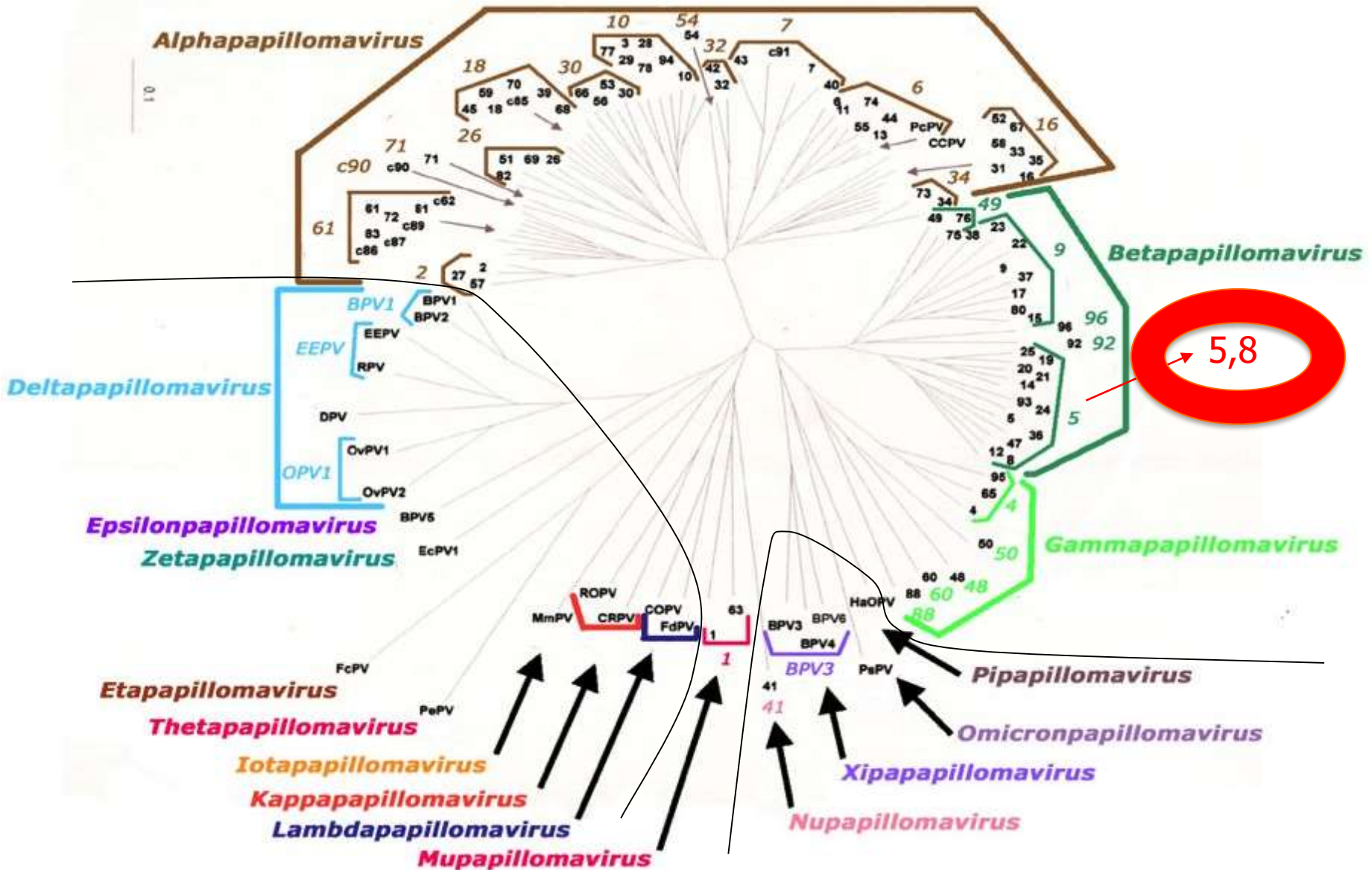
- du type d'HPV:
  - HPV 16 = carcinome épidermoïde
  - HPV18 = adénocarcinome (délai + rapide)
- du site anatomique:
  - 30% des CIN3 non traitées (Ostor, 1993)
  - 9% des VIN non traitées (van Seters, 2005)

attention à la maladie de Bowen (de Belilovsky, Lessana Leibowitch, 1993)

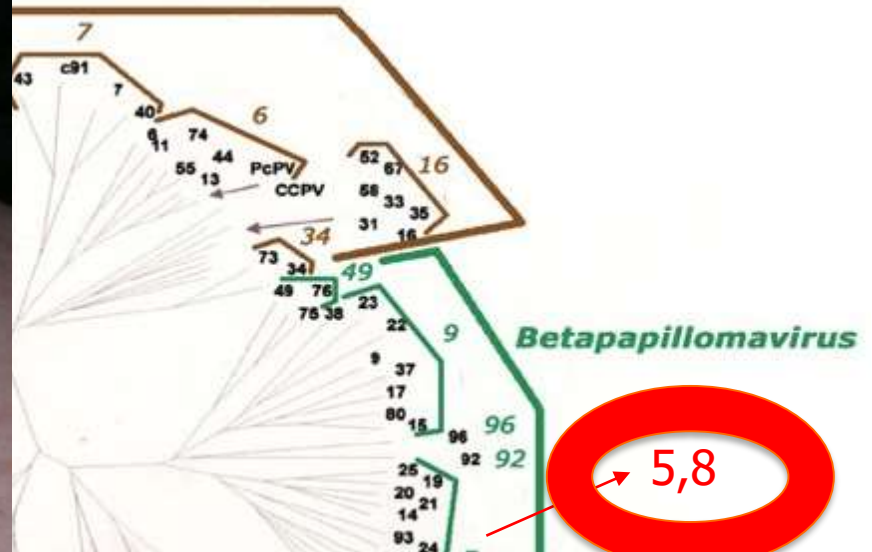
- d'un traitement adapté:
  - 9% des VIN non traitées
  - 3% des VIN traitées
- De l'existence d'une immunodépression sous-jacente
  - cancer invasif du col : RR = 5,6 chez les femmes VIH+, RR = 3 chez les transplantées du rein (Chaturvedi, 2009)
  - RR = 34,6 cancer invasif anal chez les hommes VIH+ (Meeuwis, 2010)



# HPV cutanés du genre $\beta$ : +/- oncogènes



# HPV cutanés du genre $\beta$ : +/- oncogènes



# Modèle de l'épidermodysplasie verruciforme (EV)

- Génodermatose autosomique récessive
- Infection profuse et chronique par HPV  $\beta$
- Début dans l'enfance:
  - Verrues planes
  - Macules pityriasis-versicolor-like
  - Zones photo-exposées
  - Pas d'atteinte muqueuse
- Histologie caractéristique
- Risque 50% de carcinomes épidermoïdes à l'âge adulte (HPV5+++ , 8) dans un délai moyen de 24 ans (*Lutzner. 1978*)
- Mutations EVER1/2 dans 75% des cas d'EV (*Orth. 2006; Ramoz. 2002*)

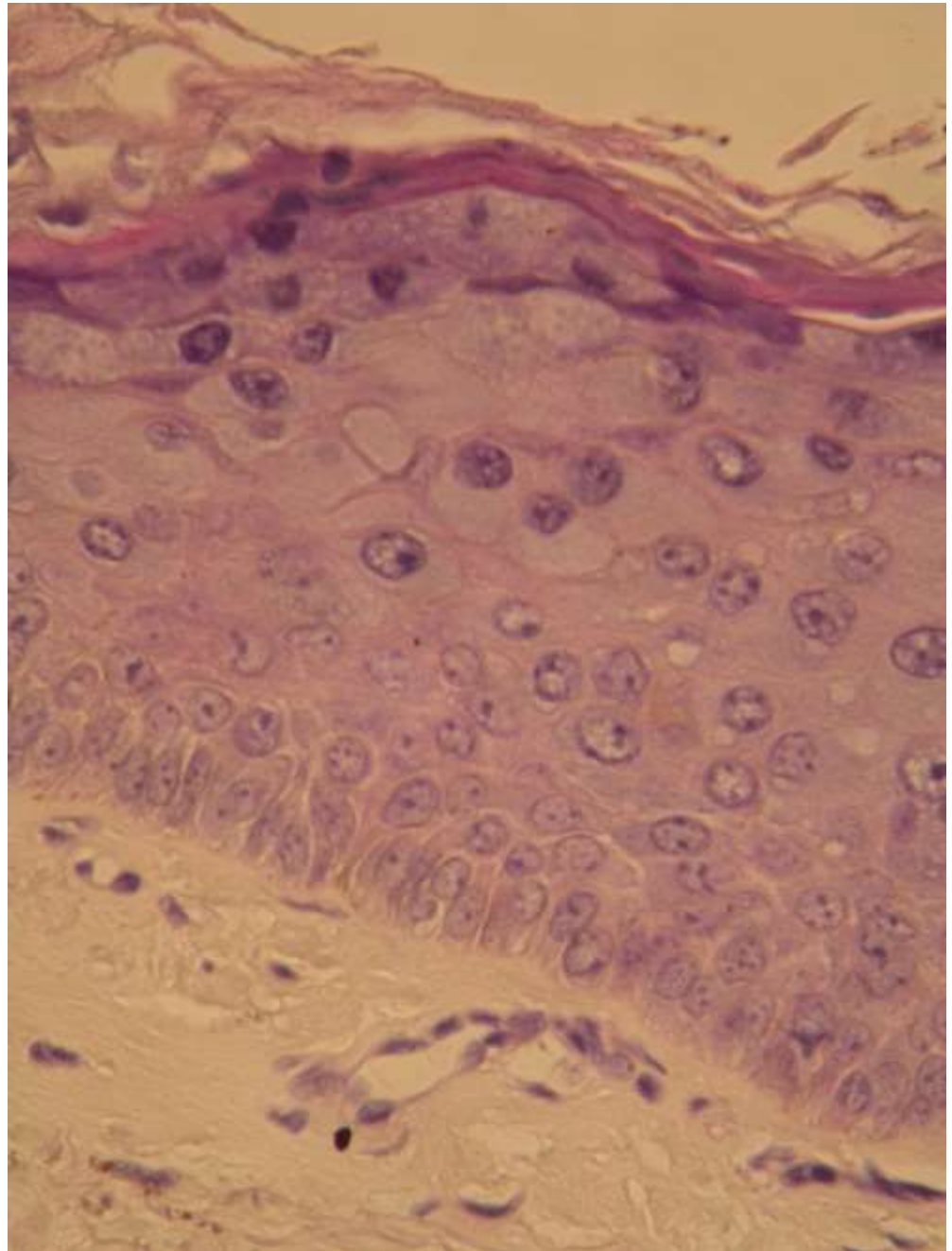




# Histologie

Hyperplasie épidermique –  
hyperkératose

Kératinocytes de grande taille à  
grand cytoplasme = koilocytes





# HPV et EV

- HPV associés à l'EV: genre  $\beta$ -HPV
  - **5,8,12,14,19,20,21,24,25,36,47**
  - charge virale +++ mais pas de contagiosité

90% des malades

risque oncogène +++

- Oncogénicité:
  - Pas d'interaction avec p53 et pRb
  - Altération des capacités de réparation de l'ADN après exposition UV
  - Effet anti-apoptotique

# Immunité T et phénocopies d'EV

- Tableaux cliniquement proches de l'EV dans différents modèles d'immunodépression avec déficit cellulaire T :
  - Infection par le VIH (*Jacobelli. 2011*)
  - Lymphopénie CD4 idiopathique (*Stetson. 2002*, Tobin E. BJD 2003, Cloyce L. J Cut Pathol 2002, Stetson CL. J Cutan Pathol 2002)
  - Lymphopénie CD8 (*Azzimonti B. Arch Dermatol 2005*)
  - Lupus sous IS (*Tanigaki T. Arch Dermatol Res 1986, Garcia Rio I. Acta Derm Venereol 2003*)
  - Hödgkin, autres lymphomes (*Gross G. JID 1988, Slawsky LD. JAAD 1992, Kawai K. Dermatology 2009, Kunishige JH. JAAD 2007*)
  - Déficiences immunitaires génétiques (SCID) ou iatrogènes (transplantés) (*Laffort. 2004 ; Lutzner. 1980*)
- +++ déficit immunitaire cellulaire
- +/- humoral
  - DICV (*Vu J. Am J Clin Dermatol 2007 – Goldes JA. Pediatr Dermatol 1984*)

- Homme de 49 ans
- VIH + depuis 1985
- ATCD IO +++
- ATCD K épidermoïde du mamelon (sur Bowen)

- Sous ttt ARV:
- CD4 380
- CV < 50 depuis 6 mois



# Lésions papillomateuses muqueuses labiales





papulose bowénoïde  
génitale





aspect lichénoïde

hypo-hyperpigmentations





- Homme de 45 ans
- VIH + depuis 1987
- ATCD Hödgkin - HCV
- Lésions cutanées depuis 2002

- Sous ttt ARV:
- CD4 334
- CV < 50







lésions en 2005 (sous IFN pour HCV)

Bowen



- Femme de 42 ans
- VIH + depuis 1986
- Passé de CIN III, VaIN et VIN indifférenciée
- Lésions cutanées depuis 1999

- Sous ttt ARV:
  - CD4 1200
  - CV < 50





Koebner ?



Maladie génétique  
indéterminée

+ greffée rénale sous IS

VP + Bowen

+ K épidermoïde digital

Histo EV-like



# Lymphopénie CD4 idiopathique



# Phénocopie d'EV + Bowen multiples + VIN

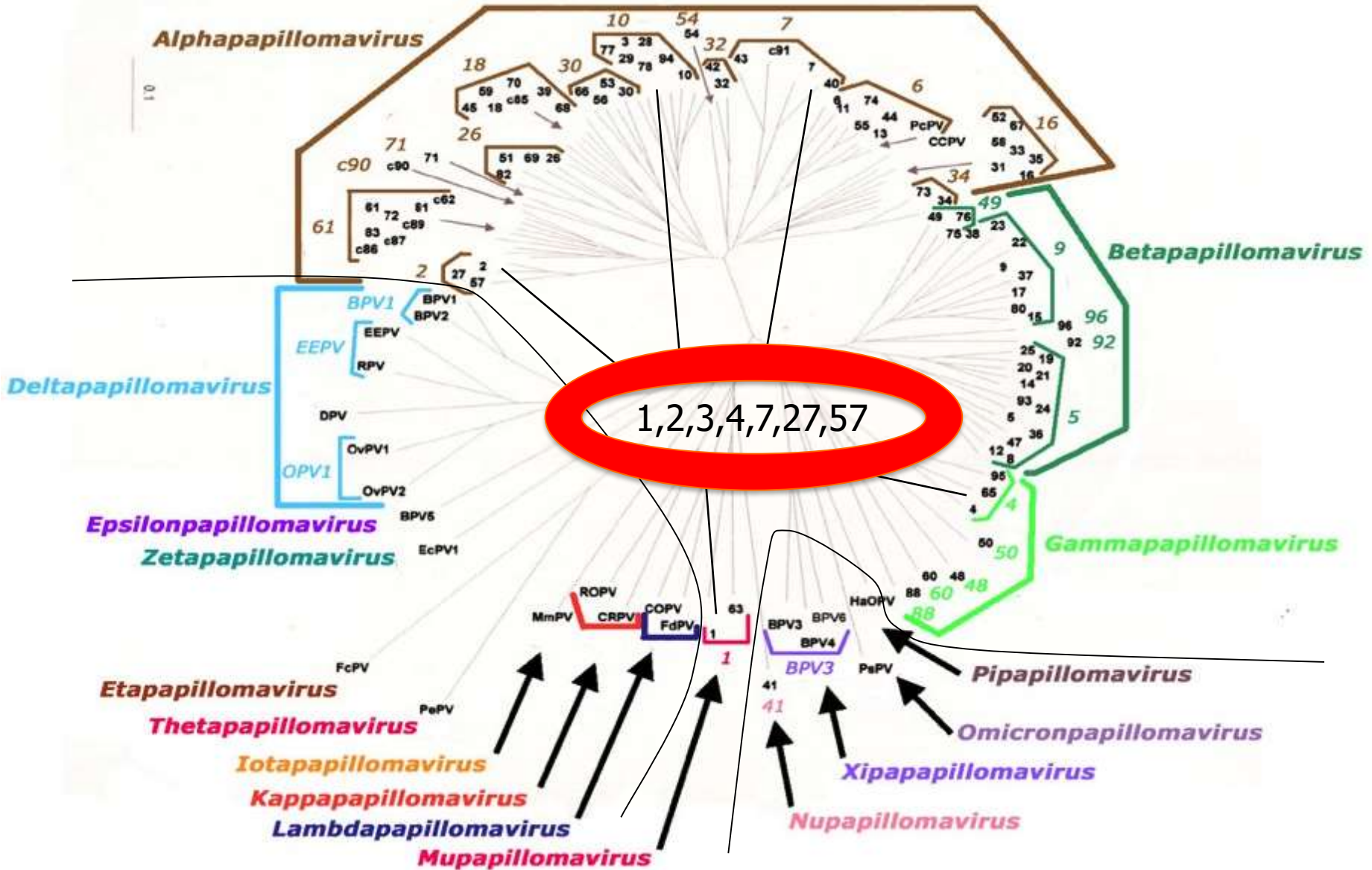


# Phénocopies d'EV et infection VIH

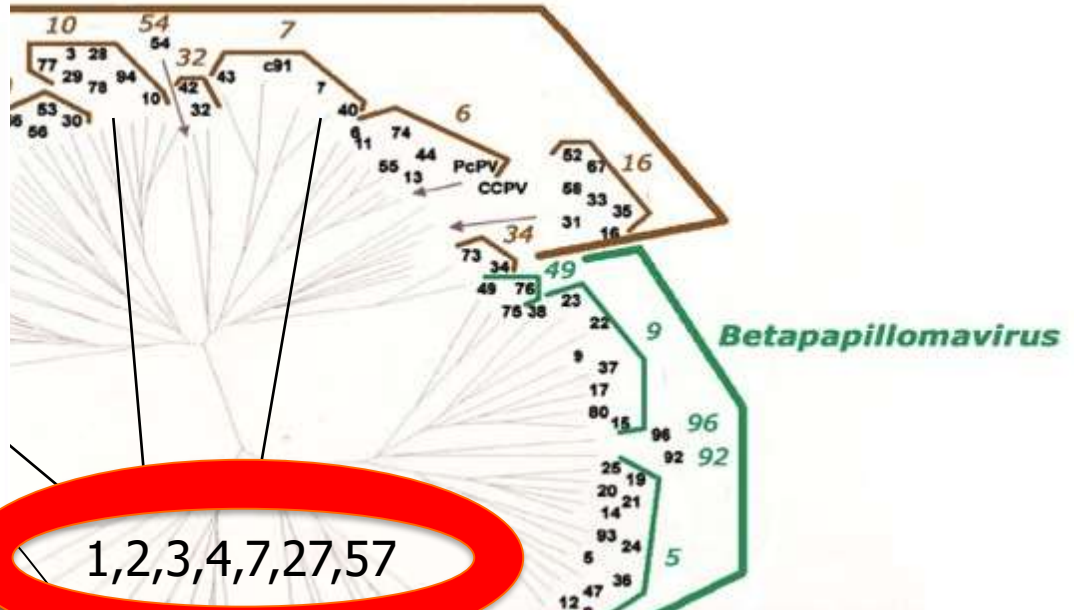
- Une prédisposition génétique pourrait expliquer la rareté des lésions à HPV  $\beta$  comparativement aux HPV  $\alpha$
- Mutation homozygote faux-sens dans le gène EVER1 dans un cas pédiatrique (*Burger. 2010*)
- Polymorphisme homozygote TT dans le gène EVER2 (*Hohenstein. 2009*)
- Haplotypes de prédisposition conduisant à la synthèse de protéines EVER1/2 partiellement altérées, sans expression clinique dans les conditions physiologiques mais dont l'association à un déficit immunitaire entraînerait une phénocopie d'EV



# HPV cutanés non oncogènes



# HPV cutanés non oncogènes



## Lésions cutanées

## Types d'HPV

## Localisation

myrmécie

1

plantaire, palmaire

mosaïque



plantaire

vulgaire



mains, membres

planes



mains, membres, face

Bowen péri-unguéal



doigts

épidermodysplasie  
verruciforme



face, tronc, mains,  
membres

## Lésions cutanées

## Types d'HPV

## Localisation

myrmécie

1

plantaire, palmaire

mosaïque

2

plantaire

vulgaire

2,4,27,29,75,76,77

mains, membres

planes

3,10

mains, membres, face

Bowen péri-unguéal

2,16,34

doigts

épidermodysplasie

5,8,9,12,14,15,

face, tronc, mains,

verruciforme

17,19,20,22-25,46,

membres

47,49,50