

L'HPV A-T-IL UNE PLACE DANS L'INFERTILITÉ ?

Qu'attendre de la biopsie d'endomètre ?

**Clinique Saint GEORGE
Jean Claude Hammou**

Infertilité masculine et féminine

**Deux physiopathologies différentes, souvent indépendantes,
parfois combinées**

Le point d'orgue de la fertilité est l'endomètre :

- Interface ultime pour l'accueil embryonnaire**
- Seul lieu de la 'décision d'implantation'**
- Sensible aux agressions infectieuses, hormonales,
immunitaires**

HPV : un acteur de l'infertilité

- **Silencieux et persistant, longtemps sous-estimé**
- **Perturbateur immunitaire local dans l'endomètre sans nécessité d'une atteinte cervicale associée**
 - **Responsable d'échecs d'implantation de fausses couches et de complications obstétricales**
- **Doit bénéficier d'une prise en charge spécifique**

La biopsie d'endomètre est l'équivalent du spermogramme chez l'homme

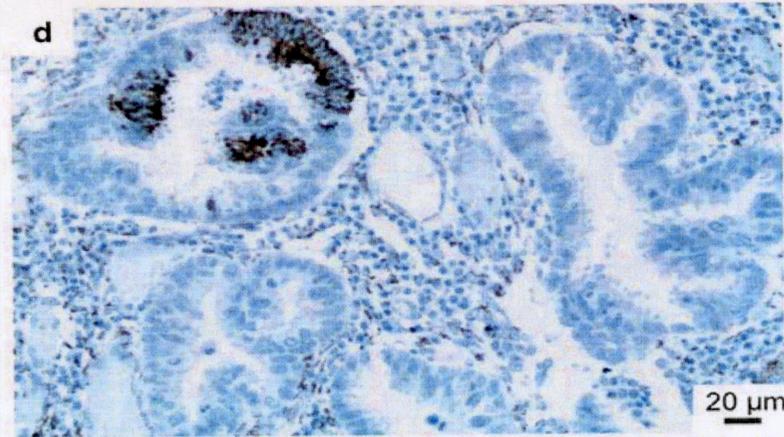
P ermet un accès direct à l'environnement utérin.

- morphologie glandulo-stromale
- profil immunitaire
- présence de pathogènes .

**L'implantation du blastocyte dépend
d'un équilibre entre tolérance et défense.**

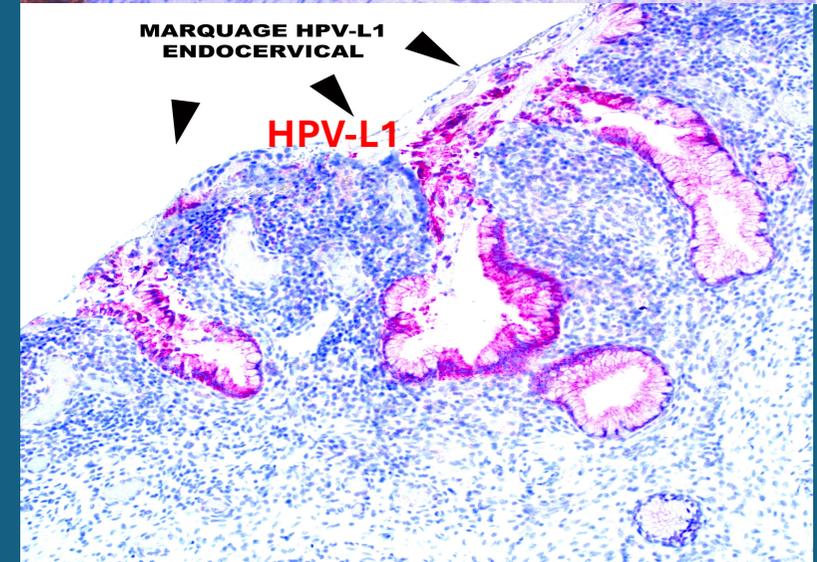
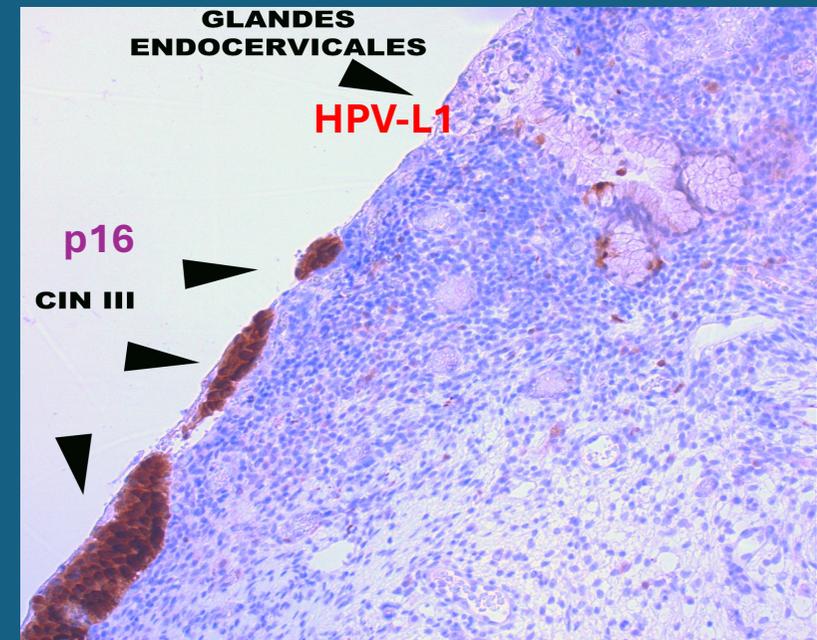
A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications (2017)

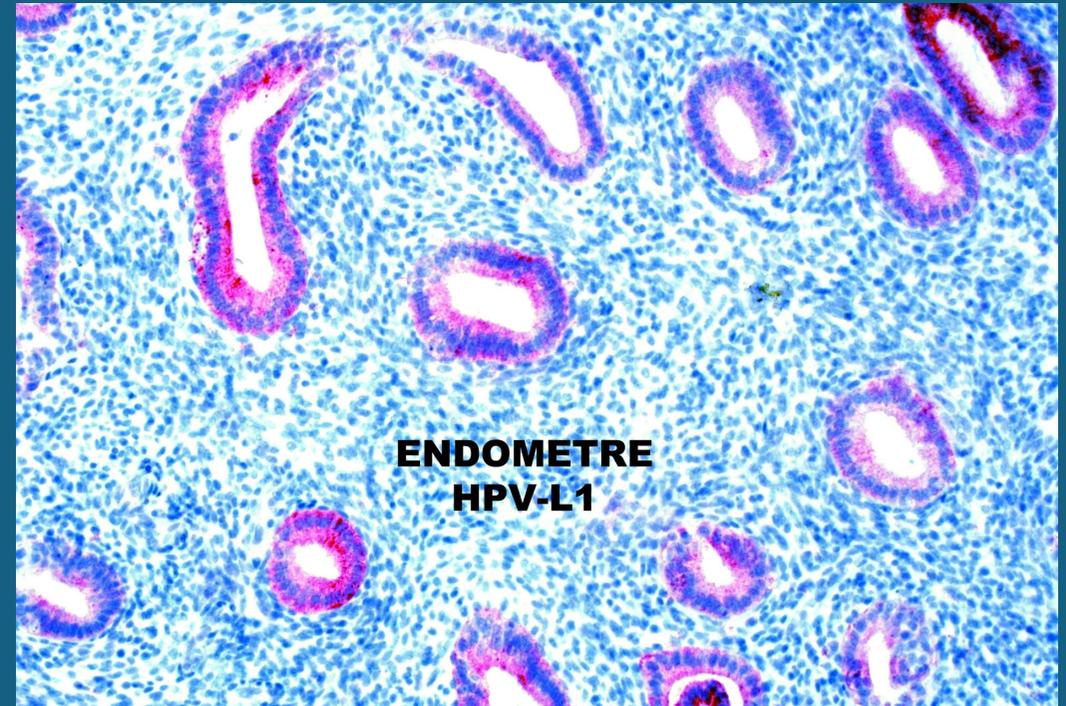
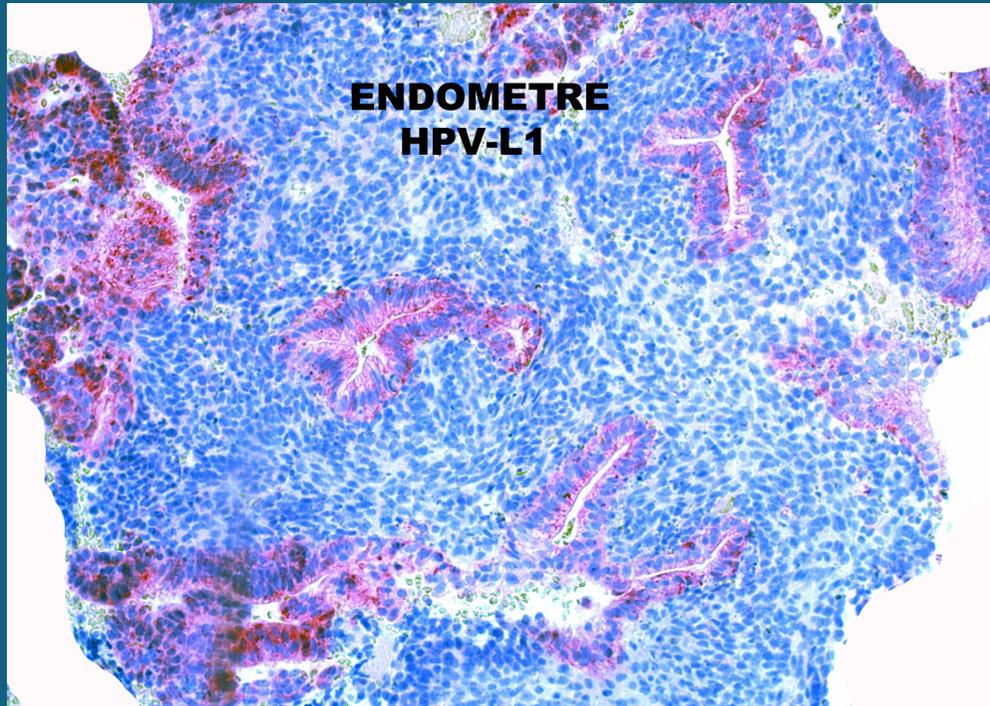
Tania L Slatter¹ and all. New Zealand



Mise en évidence sur coupes en paraffine par immunohistochimie anti-HPV-L1.

C'est une infection épisomale active, non intégrée, bénigne





**L'ENDOMETRE N'EST PAS EPARGNE PAR
L'HPV INFECTANT N'EXCLUANT PAS SON
IMPLICATION EN MATIERE D'INFERTILITE**

Endométrite chronique

- **Définition** : L'endométrite chronique est une inflammation persistante de l'endomètre, souvent pauci-symptomatique et multifactorielle elle ne se resume pas seulement à une infection bacterienne

Causes possibles :

- Infections bactériennes:
Gardnerella, Mycoplasma, Chlamydia.....
- Infections virales : HPV, CMV, HSV, VIH
- Suites de grossesse : post-partum, post-IVG
- Maladies auto-immunes et autres... cas particulier endometriose

HPV-L1 detecte HR : 16/18/31/33/51/52/56/58

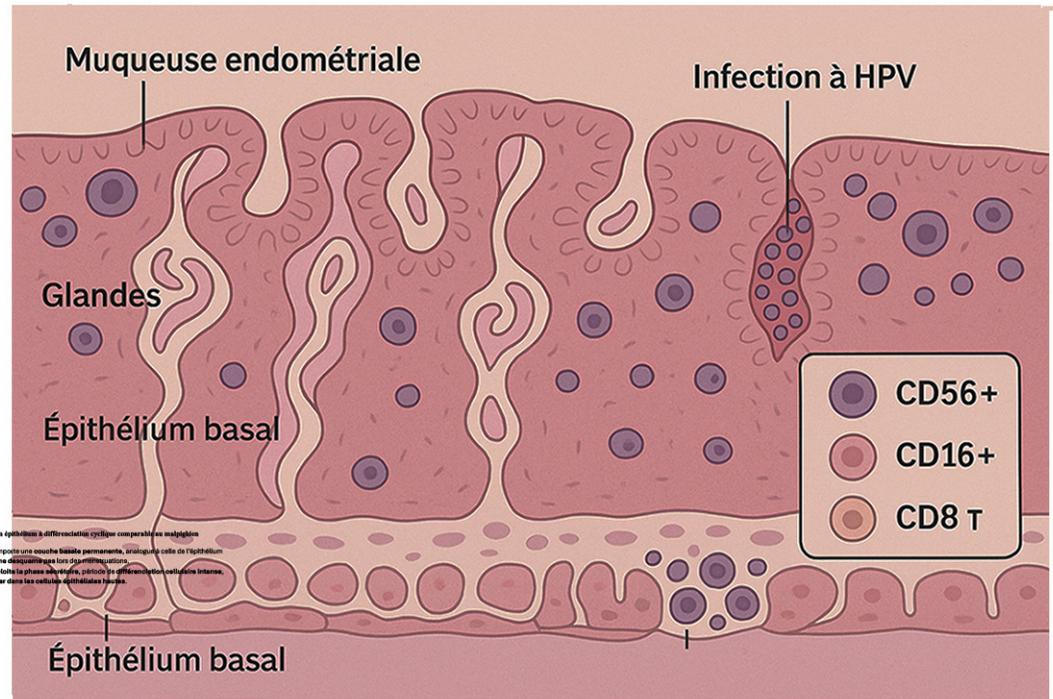
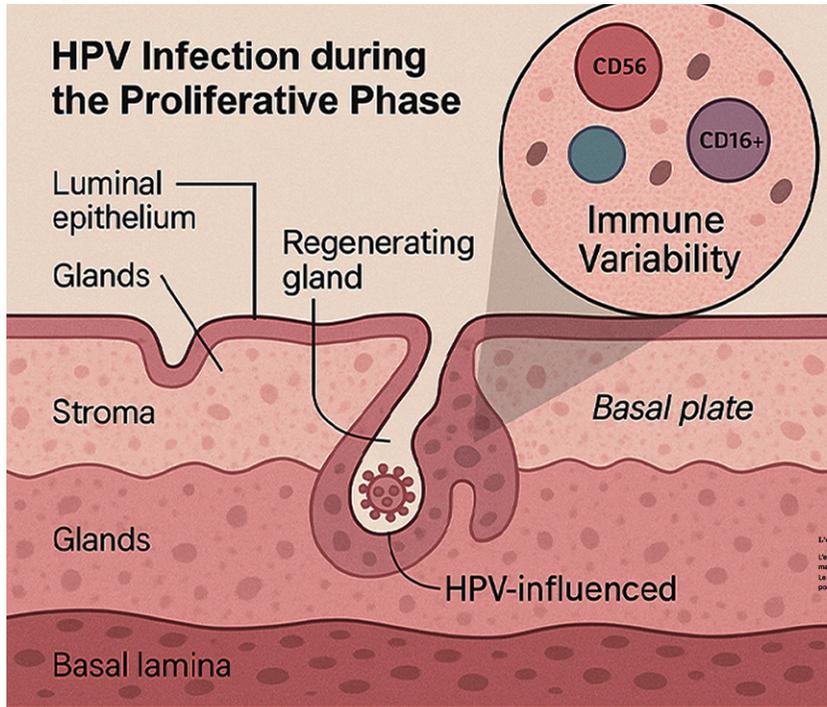
BR : 6/11/42

La sonde E6/E7 d'AML Anvers identifie les HPV suivants :

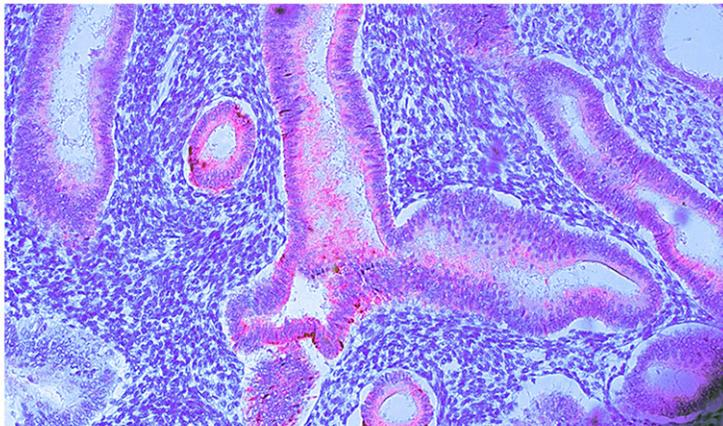
- HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 6, 53, 66, 11, 67
-

Génotypes **non couverts** par Gardasil 9 mais détectés par AML :

- HPV 35, 39, 51, 53, 56, 59, 66, 67, 68



L'endomètre : un épithélium à différenciation cyclique comparable au malpighien
L'endomètre comporte une couche basale permanente, analogue à celle de l'épithélium malpighien, qui ne desquame pas lors des menstruations.
Le virus HPV exploite la phase sécrétoire, période de différenciation cellulaire intense, pour se multiplier dans les cellules épithéliales hautes.



L'endomètre : un épithélium à différenciation cyclique comparable au malpighien

**L'endomètre comporte une couche basale permanente, analogue à celle de l'épithélium malpighien, qui ne desquame pas lors des menstruations.
Le virus HPV exploite la phase sécrétoire, période de différenciation cellulaire intense, pour se multiplier dans les cellules épithéliales hautes.**

AMPs : Première ligne de défense de l'immunité innée endométriale

- ◆ Les AMPs (Antimicrobial Peptides) sont produits immédiatement en réponse à une alerte immunitaire précoce.
- ◆ Reconnaissance de PAMPs (microbes) ou DAMPs (dommages viraux) par les PPR
- ◆ PPR : récepteurs de l'immunité innée capables de reconnaître des structures moléculaires microbiennes ou virales rendant compte de la grande variabilité immunitaire d'un individu à l'autre.
- ◆ Réponse locale immédiate, sans activation des T CD8 ou CD4.
- ◆ Maintien d'un équilibre entre défense et tolérance dans l'endomètre en phase péri-implantatoire.

PAMPS : Pathogen Associated Molecular Pattern

DAMPS : Damage Associated Molecular Pattern

PPR : Pattern Recognition Receptor

Activation des défenses immunitaires après échec des peptides antimicrobiens

Peptides antimicrobiens

Innée non cellulaire



uNK, macrophages, DC, CD8 locaux

Innée cellulaire



CD4+, CD8+, plasmocytes (si bactérie)

Adaptative

Note spécifique HPV

L'infection à HPV peut passer inaperçue si les peptides sont partiellement efficaces et si la réponse immunitaire reste silencieuse (hypo-immunisation). Cela favorise la persistance virale

Cellules Immunitaires et leurs Fonctions au Niveau Endométrial

| Type Cellulaire | Marqueurs de Surface | Rôle / Fonction |
|-------------------------------------|---|---|
| Cellules NK endométriales | CD56 [^] bright, CD16 ⁻ | <ul style="list-style-type: none"> - Sécrétion de cytokines immunomodulatrices - Favorise l'immunotolérance et la préparation à l'implantation |
| Macrophages M1 | CD68 | <ul style="list-style-type: none"> - Phagocytose - Sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (ex. TNF-α, IL-1β) contribuant à la réponse inflammatoire |
| Macrophages M2 | CD163 ⁺ | <ul style="list-style-type: none"> - Réparation tissulaire - Sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (ex. IL-10, TGF-β) |
| Lymphocytes T (helper) | CD4 ⁺ | Coordination de la réponse immunitaire par la sécrétion de cytokines |
| Lymphocytes T (cytotoxiques) | CD8 ⁺ | - Élimination des cellules infectées ou altérées |

Action ciblée proportionnée Non immunitaire / Immunitaire tolérée / Immunitaire délétère

biopsie

HPV

Absence de plasmocytes

CD56+CD16+ élevés

CD8+ variable

Macrophages M1 bas, M2 dominant

Perturbateur immunitaire locale.

BACTERIES

Présence de plasmocytes

CD56+CD16+ élevés

CD8+ modéré à élevé

Macrophages M1/M2 en équilibre

Infiltration inflammatoire marquée

HYPERIMMUNISATION AVEC ACTIVITE CYTOTOXIQUE IDENTIQUE

CONSEQUENCES : ECHEC D'IMPLANTATION

Un seul effecteur activé au-delà du seuil suffit à conclure à une hyperimmunité si le contexte est compatible.

| Profil observé | Hyperimmunité | Remarques |
|--|----------------------|--------------------------------------|
| CD56+ CD16+ > 10 %, CD8 normaux, M1 modérés | ✓ Oui | uNK cytotoxiques seuls suffisent |
| CD8+ > 15 %, uNK faibles | ✓ Oui | cytotoxicité T dominante |
| M1 > M2, sans activation uNK ou CD8 | ✓ Oui | inflammation chronique macrophagique |
| CD56+, CD8+, M1 tous légèrement élevés (mais < seuils) | ✗ Non | pas de déséquilibre significatif |
| CD56+ CD16+ à 14 %, CD8+ normaux, M2 absents | ✓ Oui | un seul marqueur élevé suffit |

Le temps de restitution ad integrum peut varier de 3 à 12 mois

Comment l'HPV échappe à l'immunité endométriale

- ◆ En cas de persistance de l'HPV, le virus se loge dans la couche basale, échappant à la desquamation.
- ◆ Le déficit lutéal entraîne une hypo-immunisation facilitant l'évasion virale et favorise une tolérance prolongée.
- ◆ L'activation prolongée des cellules NK et CD8 sans élimination efficace provoque :
l'exhaustion : perte de fonction cytotoxique Épuisement de la mémoire immunitaire locale

Enfin le virus persiste silencieusement et peut réactiver ou réensemencer le col c'est sa capacité de latence.

L'HPV un acteur méconnu de l'infertilité ?

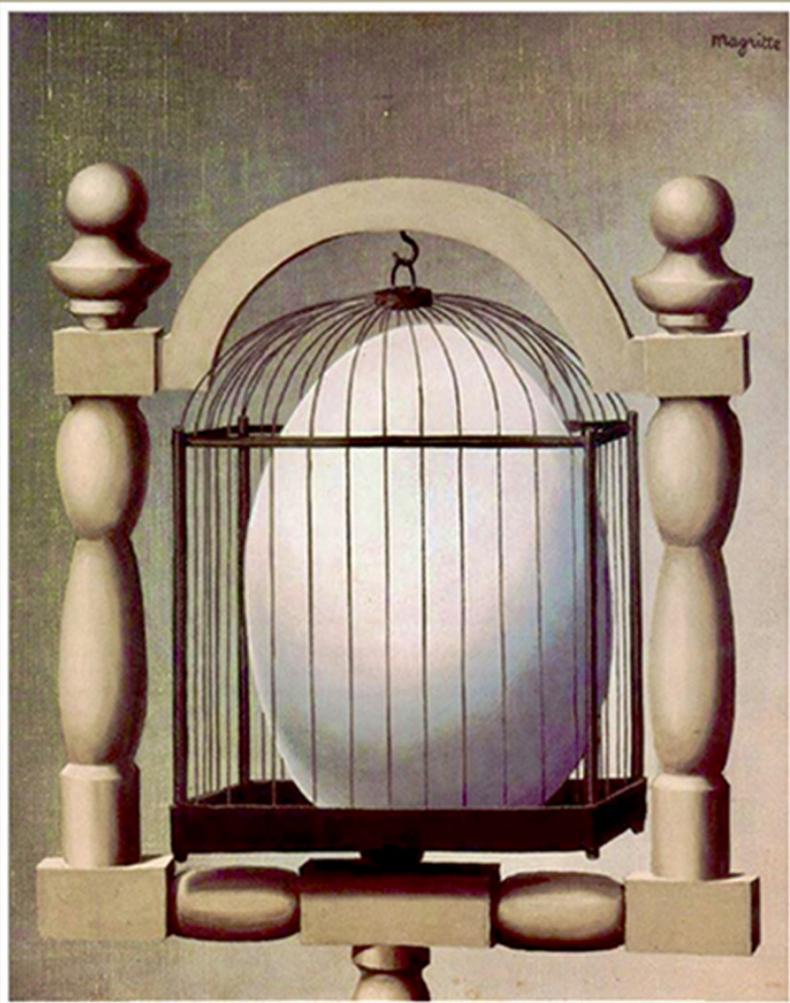
j'espère vous avoir convaincus que l'HPV est bien présent dans l'endomètre et responsable de troubles transitoires d'infertilité

Le propos a-t-il été suffisamment étayé pour y penser face

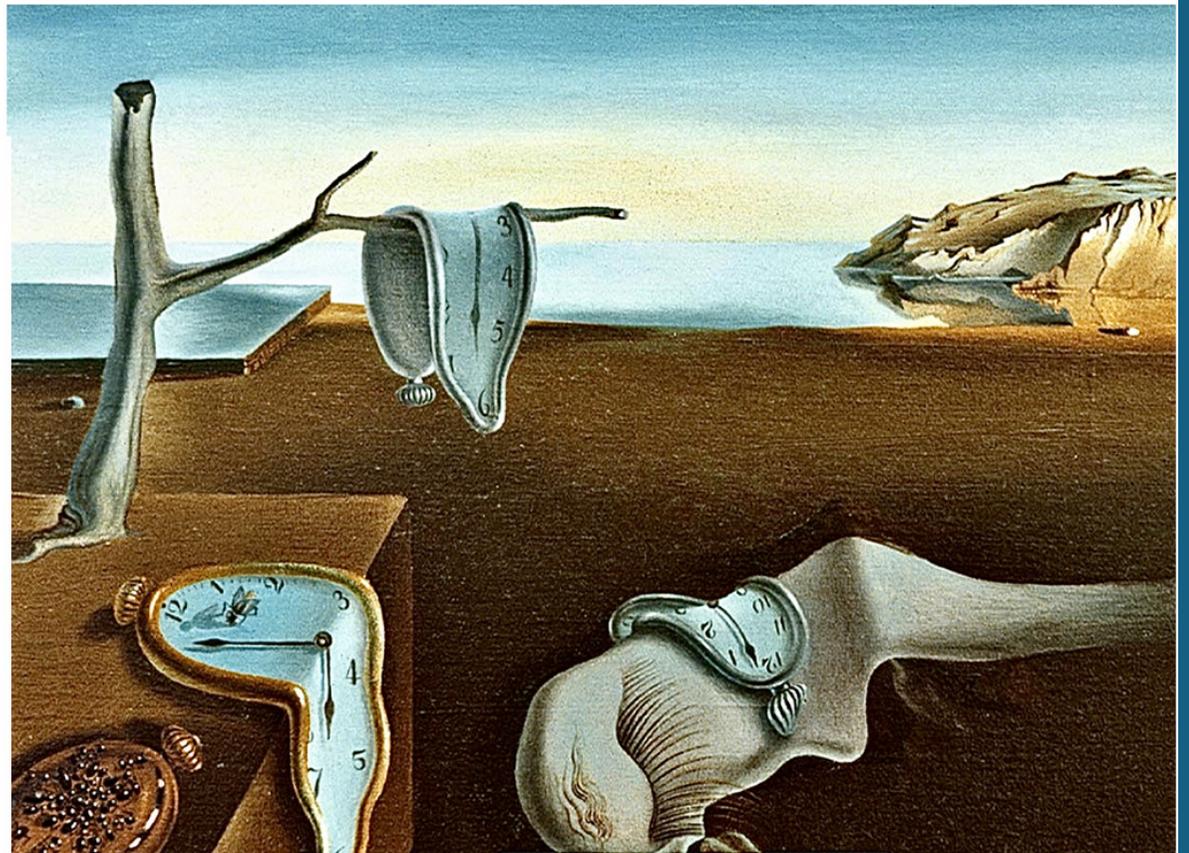
- A des échecs répétés d'implantation**
- Fausses couches inexplicables**

L'HPV sait s'implanter dans l'endomètre, sans lésion cervicale associée.

Si oui j'estime avoir atteint mon objectif



Les affinités électives
René Magritte - 1933



La persistence de la mémoire
Salvador DALÍ 1931