



SECTION INFECTIONS (INF)

Chef
Dr Massimo Tommasino

LA SECTION INFECTIONS (INF) RASSEMBLE LES GROUPES BIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICB) ET EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICE). CES DEUX GROUPES POURSUIVENT DES OBJECTIFS SIMILAIRES QUI CONSISTENT A ETUDIER LE ROLE DES AGENTS INFECTIEUX DANS LA CANCEROGENESE CHEZ L'HOMME. ILS UTILISENT POUR CELA DES STRATEGIES COMPLEMENTAIRES. LE GROUPE ICB S'ATTACHE ESSENTIELLEMENT A CARACTERISER LES PROPRIETES BIOLOGIQUES DE VIRUS RECONNUS ONCOGENES OU POTENTIELLEMENT ONCOGENES ET PROPOSE DE NOMBREUX TESTS DE LABORATOIRE LARGEMENT UTILISES EN RECHERCHE EPIDEMIOLOGIQUE. DE SON COTE, LE GROUPE ICE ETUDIE LE SPECTRE DES CANCERS D'ORIGINE INFECTIEUSE ET L'IMPACT DES STRATEGIES DE PREVENTION.

Au cours du biennium 2014–2015, le Groupe ICB a réalisé plusieurs études fonctionnelles sur des virus reconnus oncogènes ou potentiellement oncogènes, tels que le virus d'Epstein–Barr (EBV pour *Epstein-Barr virus*) et des membres de la famille des virus du papillome humain (VPH). Ses recherches ont notamment montré que les virus oncogènes dérèglent les mêmes voies cellulaires, mais par des mécanismes différents. Ces études fonctionnelles permettent ainsi de prédire le rôle de nouveaux virus dans la cancérogenèse humaine.

Récemment, le Groupe ICE a concentré ses recherches sur l'estimation du fardeau mondial du cancer imputable aux virus de l'hépatite B et C, ainsi qu'au VIH après l'introduction de la thérapie antirétrovirale. Il a notamment consacré des efforts tout particuliers à l'organisation

d'études sur plusieurs années, pour évaluer l'efficacité de la vaccination anti-VPH et du dépistage du VPH, au Bhutan et au Rwanda, les deux premiers pays à revenu faible à avoir adopté avec succès la vaccination anti-VPH. Il a également amélioré les méthodes statistiques et autres méthodes quantitatives pour produire des estimations concernant les cancers d'origine infectieuse.

Enfin, les Groupes ICB et ICE ont collaboré à plusieurs études visant à caractériser les relations entre différents polymorphismes naturels des types de VPH à « haut risque », leur répartition géographique et la gravité des lésions du col utérin. Ils ont aussi conjugué leurs efforts pour mieux comprendre l'histoire naturelle de l'infection de la cavité buccale par le VPH et mieux définir son rôle dans l'étiologie des cancer de la tête et du cou, en Europe et en Asie.

GROUPE BIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICB)

Chef

Dr Massimo Tommasino

Chercheurs

Dr Rosita Accardi-Gheit

Dr Tarik Gheit

Assistants techniques

Sandrine McKay-Chopin

Cécilia Sirand

Secrétariat

Isabelle Rondy

(jusqu'en juin 2015)

Nicole Suty

Chercheurs extérieurs

Dr Andres Castillo

(jusqu'en juin 2014)

Dr Sébastien Chevalier

(jusqu'en juin 2015)

Dr Alba Lucia Combita

(jusqu'en octobre 2014)

Dr Ramona Gabriela Ursu

(jusqu'en juillet 2015)

Dr Noel Whitaker

(jusqu'en décembre 2014)

Boursiers postdoctoraux

Dr Sankhadeep Dutta

Dr Lisa Kitasato

(jusqu'en août 2014)

Dr Mariafrancesca Scalise

(jusqu'en avril 2015)

Dr Maha Siouda

(jusqu'en juin 2014)

Dr Vitaly Smelov

(jusqu'en juin 2015)

Dr Montserrat Torres Hortal

(jusqu'en juin 2014)

Etudiants

Maiken Angell Hansen

(jusqu'en juin 2015)

Gennaro Altamura

(jusqu'en février 2015)

Claudia Aveni

(jusqu'en septembre 2015)

Johanna Ira Blase

Dounia Benamar

(jusqu'en juillet 2014)

Serena Fasiello

(jusqu'en octobre 2014)

Roberto Gallus

(jusqu'en mai 2015)

Alison Grant

(jusqu'en juillet 2014)

Irene Masini

(jusqu'en janvier 2015)

Lucia Minoni

Laura Pacini

Ingunn Tjelde Fauskrud

(jusqu'en juin 2015)

Gessica Torre

Katharina Wiedorfer

(jusqu'en décembre 2014)

L'objectif principal du Groupe Biologie des infections et cancer (ICB) consiste à élucider les mécanismes moléculaires des virus réputés oncogènes et potentiellement oncogènes, qui interviennent dans le dérèglement des voies associées à la prolifération et à la transformation cellulaires, ainsi qu'à la réponse immunitaire. Ses études ont montré la capacité de plusieurs virus oncogènes à induire des changements épigénétiques et à dérégler l'expression génique cellulaire, favorisant ainsi la transformation cellulaire et l'inactivation des voies impliquées dans la réponse immunitaire innée (Figure 1). Au cours du biennium 2014–2015, le Groupe ICB a caractérisé de nouvelles propriétés

biologiques chez certains de ces virus (Bazot et coll., 2014 ; Leitz et coll., 2014 ; Shterzer et coll., 2014 ; Siouda et coll., 2014 ; Frecha et coll., 2015 ; Pacini et coll., 2015).

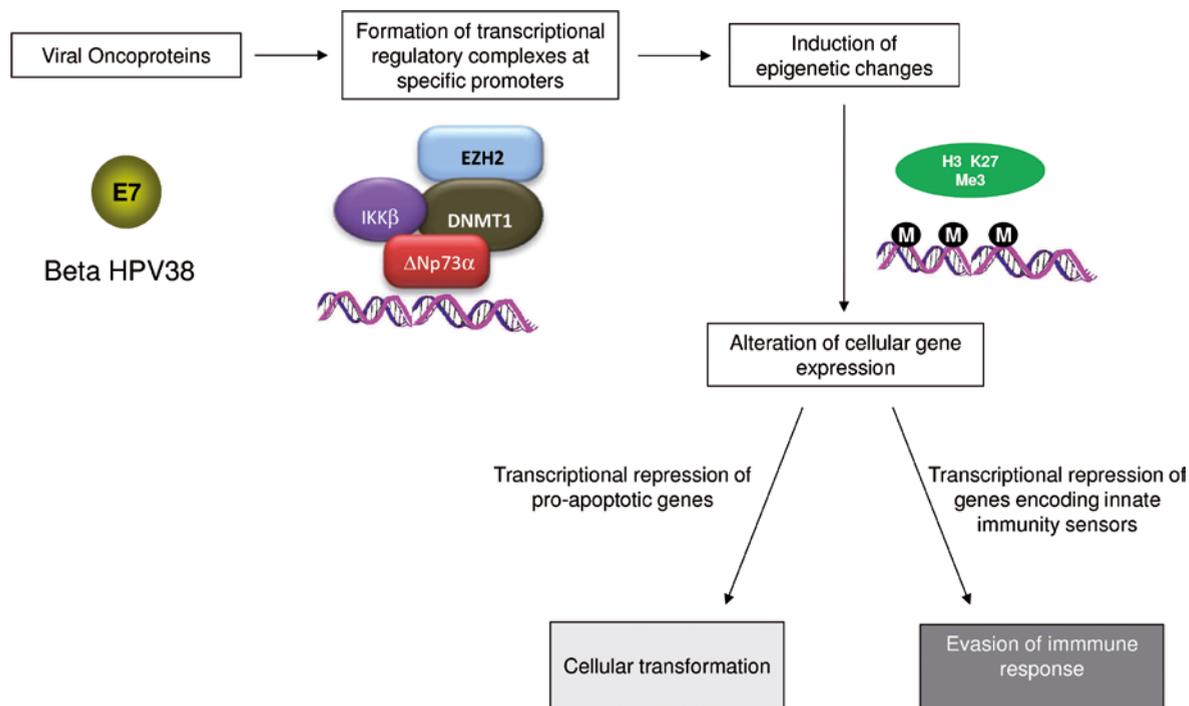
Parallèlement aux études fonctionnelles, le Groupe ICB a participé à plusieurs études épidémiologiques collaboratives, s'appuyant sur les tests de laboratoire établis par ses soins, pour caractériser l'histoire naturelle de plusieurs virus en différents sites anatomiques (Hampras et coll., 2014 ; Donà et coll., 2015 ; Franceschi et coll., 2015 ; Hampras et coll., 2015 ; Torres et coll., 2015) et leur contribution au développement de cancers (Anantharaman et coll., 2014a ;

Bussu et coll., 2014 ; Corbex et coll., 2014 ; Gheit et coll., 2014 ; Iannacone et coll., 2014 ; Joshi et coll., 2014 ; Toll et coll., 2014).

ROLE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN ET D'AUTRES COFACTEURS DANS L'ÉTIOLOGIE DES CANCERS DE LA TÊTE ET DU COU, EN EUROPE ET EN INDE (CONSORTIUM HPV-AHEAD)

Pendant quatre ans (2010–2015), le Groupe ICB a coordonné le consortium HPV-AHEAD qui réunit une équipe pluridisciplinaire en Europe et en Inde, pour étudier de quelle façon le virus du papillome humain (VPH) et d'autres

Figure 1. Les oncoprotéines virales modifient l'expression de gènes cellulaires, dérégulant ainsi d'importantes voies impliquées dans la transformation cellulaire et la réponse immunitaire. De nombreuses oncoprotéines virales, comme LMP1 du virus d'Epstein-Barr (EBV) ou E7 de plusieurs types de virus du papillome humain (VPH), sont capables d'induire la formation de complexes de régulation transcriptionnelle ou d'en altérer la composition, ce qui entraîne un dérèglement de l'expression des gènes cellulaires. Cette figure montre, à titre d'exemple, un mécanisme caractérisé lors des études du Groupe ICB sur l'oncoprotéine E7 du VPH 38 (revue dans Tommasino, 2014). Lorsqu'il est combiné aux rayonnements ultraviolets (UV), ce virus appartenant au genre beta de l'arbre phylogénétique des VPH, est soupçonné d'être impliqué dans le développement de cancer cutané non-mélanome. L'oncoprotéine E7 du VPH beta 38 est capable d'augmenter le taux d'un antagoniste de la p53, Δ Np73 α , qui aboutit à la formation d'un complexe de régulation transcriptionnelle contenant Δ Np73 α , IKK β et deux enzymes épigénétiques, à savoir l'ADN méthyltransférase 1 (DNMT1) et l'histone méthyltransférase (EZH2 pour *enhancer of zeste homologue 2*). Ce complexe se lie à de nombreux promoteurs, induisant ainsi des modifications épigénétiques (par exemple, triméthylation de la lysine 27 de l'histone 3 [H3K27] et/ou méthylation de l'ADN) et réprimant l'expression de gènes pro-apoptotiques (comme *Pig3*) et de gènes codant pour des « détecteurs » d'infection dans le cadre de la réponse immunitaire innée (par exemple, le récepteur 9 de type Toll). © CIRC.



cofacteurs interviennent dans le développement des cancers de la tête et du cou (CTC). Dans le cadre de ce consortium, des échantillons de plasma/sérum ($n = 4000$) ont été recueillis dans plusieurs centres européens, et des biopsies de CTC ($n = 8000$) ont été collectées dans 42 centres des 16 pays européens participant au consortium, ainsi que dans 6 centres indiens. Ces biopsies ont fait l'objet de plusieurs analyses de laboratoire, notamment la détection d'ADN et d'ARN viraux, afin de déterminer avec précision la proportion de CTC imputables aux types de VPH muqueux à « haut risque », présents dans de nombreuses régions d'Europe et d'Inde. L'analyse des résultats est en cours.

GENES *EVER1* ET *EVER2* IMPLIQUÉS DANS L'ÉPIDERMODYSPLASIE VERRUCIFORME COMME DETECTEURS POTENTIELS D'ADN LORS DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE INNÉE À L'INFECTION PAR L'EBV

Une étude récente a montré que les produits de deux gènes humains, *EVER1* et *EVER2*, qui semblent être impliqués dans la cancérogenèse viro-induite, pourraient agir comme des détecteurs d'ADN exogène dans le cadre de la réponse immunitaire innée (Frecha et coll., 2015). Initialement, ces gènes ont été identifiés parce qu'ils sont mutés chez les patients atteints d'une maladie génétique rare, l'épidermodysplasie verruciforme (EV). On observe en effet chez ces patients une prédisposition accrue à l'infection par des types cutanés de VPH et au développement de carcinome épidermoïde. Des polymorphismes mononucléotidiques particuliers dans *EVER1* et *EVER2* sont

également associés à un risque plus élevé d'infection persistante par des types de VPH muqueux à haut risque et au développement ultérieur de lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. De récents résultats du Groupe ICB montrent que l'expression de ces gènes est fortement activée immédiatement après l'infection par l'EBV ou le virus herpès simplex de type 1 dans des cellules humaines primaires ou immortalisées. L'activation de l'expression d'*EVER* pourrait donc participer à la réponse immunitaire innée à la présence d'un ADN exogène. Tout aussi important, la transcription d'*EVER1* et *EVER2* est fortement réprimée au stade plus tardif de l'infection EBV. Enfin, l'infection EBV est entravée dans les cellules exprimant des taux hétérotropes d'*EVER1* ou d'*EVER2*. Tous ces résultats indiquent un lien entre les protéines EVER et l'infection par des virus oncogènes. Ces protéines servent probablement de détecteurs d'ADN exogène dans le cadre de la réponse immunitaire innée.

HISTOIRE NATURELLE ET RÔLE EN CANCÉROGENÈSE HUMAINE DES TYPES DE VPH BETA

Suite au développement par le Groupe ICB d'une plateforme de diagnostic Luminex, permettant la détection de plus de 140 virus à ADN double brin, de nombreuses études épidémiologiques collaboratives ont été lancées. L'un des objectifs consiste à évaluer le rôle de différents types de VPH cutanés dans le développement du cancer de la peau non mélanome, les candidats les plus intéressants étant les types cutanés du genre beta de l'arbre phylogénétique des VPH, subdivisé en cinq espèces (beta 1 à

beta 5). Initialement, ces types de VPH ont été isolés de tumeurs cutanées chez des patients prédisposés au cancer, atteints d'EV, maladie génétique rare, transmise sur le mode autosomal récessif (revue dans Tommasino, 2014). Ces patients sont en effet fortement prédisposés aux cancers cutanés induits par l'infection à VPH beta et par les rayons ultraviolets (UV). On sait désormais que les VPH beta sont présents en abondance dans la peau d'individus sains. En utilisant les anticorps anti-VPH et l'ADN viral comme marqueurs de l'infection, le Groupe ICB a récemment montré que les individus non-EV avec un antécédent de cancer cutané ont un taux de positivité aux infections VPH beta plus élevé que les témoins (Iannacone et coll., 2014).

En accord avec d'autres études menées indépendamment, le Groupe ICB a montré que les types de VPH beta peuvent également coloniser différents sites du tractus anogénital (Hampras et coll., 2014 ; Donà et coll., 2015 ; Torres et coll., 2015), ce qui suggère un tropisme n'étant pas strictement limité à la peau. L'étude de la prévalence des types de VPH beta dans le canal anal des hommes séronégatifs et séropositifs pour le VIH, ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, a mis en évidence une prévalence accrue des espèces beta 1 et beta 3 chez les individus immunodéprimés. En revanche, l'espèce beta 2 était équitablement répartie dans les deux groupes (Torres et coll., 2015). Le fait qu'une perturbation de la surveillance immunitaire de l'hôte affecte différemment l'infection en fonction des espèces de VPH beta prouve que ces dernières ont des propriétés biologiques différentes.

Le Groupe ICB remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Gerhard Dyckhoff, Lutz Gissmann, Christel Herold-Mende, Dana Holzinger, Michael Pawlita, Rüdiger Ridder, Daniele Viariso, Heidelberg, Heiner Boeing, Potsdam, Allemagne; Marc Arbyn, John-Paul Bogers, Anvers, Belgique; Luisa Lina Villa, São Paulo, Brésil; Francisco Aguayo, Santiago, Chili; Xavier Bosch, Xavier Castellsagué, Laia Alemany, Silvia de Sanjosé, Belén Lloveras Rubio, Barcelone, Espagne; Christine Pierce-Campbell, Anna R. Giuliano, Dana E. Rollison, Tampa, Etats-Unis; François Aubin, Besançon, Uzma A. Hasan, Lyon, Christine Clavel, Reims, France; Devasena Anantharaman, Paul Brennan, David Forman, Zdenko Herceg, Maimuna Mendy, Rengaswamy Sankaranarayanan (collaborateurs du CIRC), Lyon, France; George Mosialos, Thessalonique, Grèce; Radhakrishnan Pillai, Thiruvananthapuram, Inde; David Hughes, Dublin, Irlande; Diego Serraino, Aviano, Vito de Pinto, Catania, Cesare Indiveri, Cosenza, Fausto Chiesa, Susanna Chiocca, Fausto Maffini, Marta Tagliabue, Milan, Giovanna Romeo, Rome, Lawrence Banks, Manola Comar, Trieste, Italie.

Le Groupe ICB remercie les organismes suivants pour leur contribution financière :

Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA)
Comité du Rhône de la Ligue Nationale contre le Cancer (LNCC)
Fonds de la Commission européenne HPV-AHEAD

GROUPE EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICE)

Chef et conseiller spécial

Dr Silvia Franceschi

Chercheurs

Dr Iacopo Baussano
Dr Gary Clifford
Dr Jean-Damien Combes
Dr Catherine de Martel
Dr Martyn Plummer
Dr Salvatore Vaccarella

Chercheurs extérieurs

Dr Delphine Maucort-Boulch
Dr Robert Newton
Dr Christian Partensky
Dr Jonathan Wakefield
(jusqu'en janvier 2014)

Gestionnaires de données

Vanessa Tenet
Jérôme Vignat

Secrétariat

Dominique Bouchard
(jusqu'en février 2014)
Véronique Chabanis
Susan Gamon

Boursiers postdoctoraux

Dr Alyce A. Chen
(jusqu'en septembre 2014)
Dr Jean-Claude Dusingize
(jusqu'en juin 2014)
Dr Chunqing Lin
Dr Stephen Tully

Etudiants

Henri Crozel
(jusqu'en juillet 2014)
Fulvio Lazzarato
Tharcisse Mpunga

Au cours du biennium 2014–2015, le Groupe Epidémiologie des infections et cancer (ICE) a contribué à améliorer les connaissances et la prévention des cancers d'origine infectieuse grâce à trois principaux types d'études.

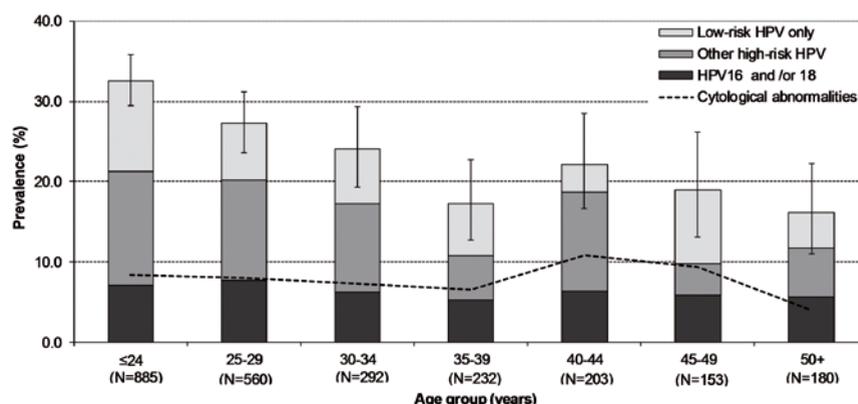
MISE EN ŒUVRE ET SURVEILLANCE DE LA VACCINATION ANTI-VPH ET DU DÉPISTAGE DU VPH DANS LES PAYS A REVENU FAIBLE

Le Bhoutan et le Rwanda, où la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) a débuté respectivement en 2010 et en 2011, ont été choisis comme pays pilotes par le Groupe ICE pour fournir les premières évaluations sur l'efficacité et la viabilité d'une stratégie de prévention du cancer du col utérin entièrement basée sur la détection du VPH, dans les pays à revenu faible. La Figure 1 montre la prévalence pré-vaccinale assez élevée de l'infection à VPH au Bhoutan (Baussano et coll., 2014b ; Tshomo et coll., 2014).

Chez les femmes séropositives pour le VIH, le dépistage du cancer du col utérin basé sur la détection du VPH représente un défi particulier. Au Kenya, Le Groupe ICE a montré l'efficacité relativement élevée de la cryothérapie pour traiter les néoplasies cervicales intraépithéliales de grade 2 ou 3 (CIN2/3 pour *cervical intraepithelial neoplasia*) (77 % ; IC à 95 %, 66 à 86 %), mais aussi la persistance très souvent de l'infection à VPH (78 %) (de Vuyst et coll., 2014). Il a également montré pour la première fois dans les cas de co-infection par le VIH et le VPH, que le triage à l'aide d'un test de détection de l'ADN méthylé était tout aussi efficace que la cytologie pour prédire les CIN2/3, voire même avait une valeur prédictive supérieure à celle de l'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA) (de Vuyst et coll., 2015).

Le Groupe ICE profite également de la biobanque historique du CIRC (échantillons issus de 27 pays) pour étudier les variants susceptibles d'affecter le potentiel transformant des types de VPH à haut risque. Par exemple, la répartition des variants de VPH 33 diffère selon la région et la souche A1 est nettement sur-représentée dans les cas de cancer du col utérin par rapport aux témoins, en Afrique et en Europe (Chen et coll., 2014a, 2014b).

Figure 1. Prévalence de l'ADN de virus du papillome humain (VPH) et des anomalies cytologiques chez 2505 femmes, en fonction de l'âge, au Bhoutan, en 2011–2012. Reproduit avec l'autorisation de Tshomo et coll. (2014). © 2014 Tshomo et coll. ; licence BioMed Central Ltd.

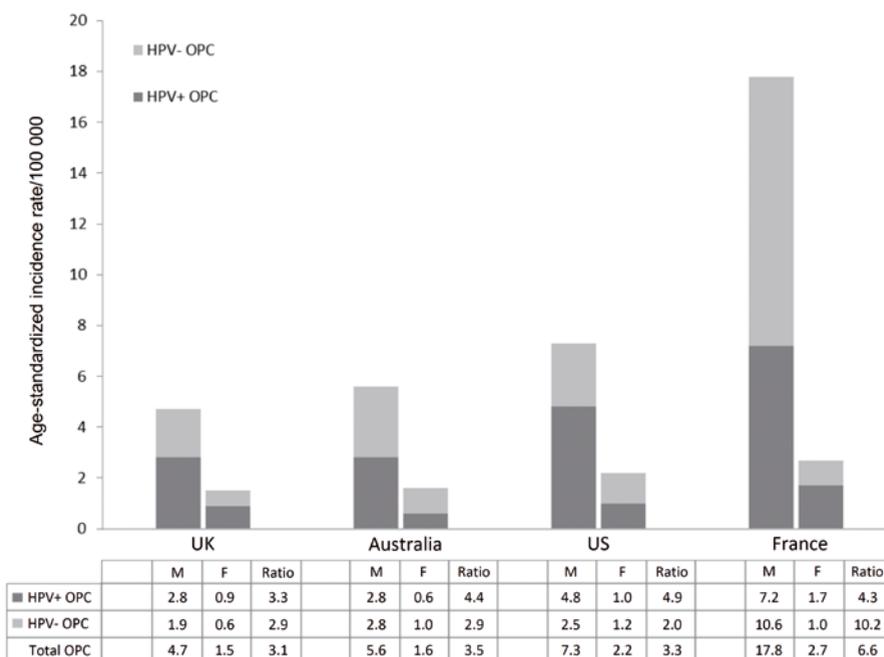


SPECTRE, HISTOIRE NATURELLE ET PREVENTION DES CANCERS D'ORIGINE INFECTIEUSE AUTRES QUE LE CANCER DU COL UTERIN

Le rôle des infections à VPH dans le développement des cancers de la tête du cou (CTC) reste mal défini et varie beaucoup en fonction du type de cancer et de la région géographique. Le Groupe ICE a réalisé une méta-analyses des données provenant d'études comparant

la prévalence de marqueurs moléculaires et sérologiques des VPH entre différents cas de CTC et des témoins n'ayant pas de cancer (Combes et Franceschi, 2014). Les données relatives aux marqueurs de la cancérogenèse induite par VPH (données d'hybridation *in situ* ou détection d'ARNm E6/E7 de VPH) montrent que les tumeurs imputables au virus sont fréquentes dans le cancer de l'oropharynx (COP) (~50 %), mais rares dans les cancers de la cavité

Figure 2. Taux d'incidence standardisés sur l'âge (population mondiale) du cancer oropharyngé (OPC) pour 100 000 personnes, stratifiés par pays, par sexe et en fonction des estimations du statut infectieux par le virus du papillome humain (HPV). Le tableau donne les ratios correspondants homme (M) femme (F). Reproduit avec l'autorisation de Combes et coll. (2014a) et de l'American Association for Cancer Research.



buccale (~3 %), du larynx (~7 %) et de l'hypopharynx (~0 %). Le Groupe ICE a également montré que la prévalence du VPH varie en fonction du sexe et du pays, sans doute en raison des fortes variations internationales du tabagisme chez les hommes et les femmes (Combes et coll., 2014a). Quoiqu'il en soit, on observe davantage de COP VPH-positifs chez les hommes que chez les femmes, pour des raisons qui restent à élucider, mais parmi lesquelles figurent peut-être une prévalence plus élevée chez les hommes de l'infection à VPH ou de facteurs de risque liés aux modes de vie (Figure 2).

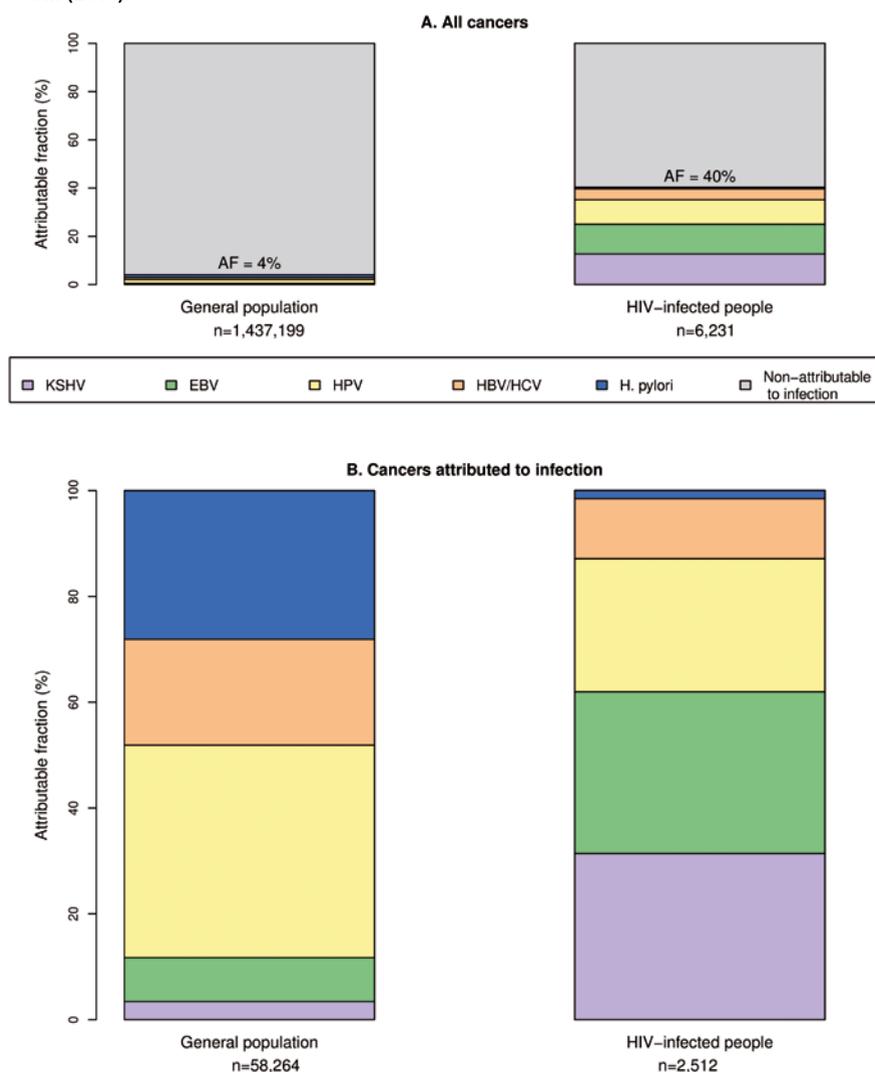
METHODES STATISTIQUES ET AUTRES METHODES QUANTITATIVES D'ESTIMATION DES CANCERS D'ORIGINE INFECTIEUSE

Le Groupe ICE met régulièrement à jour les estimations concernant la proportion de cancers d'origine infectieuse dans le monde entier, en fonction des régions et de chaque agent infectieux cancérogène ; voir Plummer et coll. (2015) pour *Helicobacter pylori*. Récemment, cette proportion a été quantifiée au sein d'une population particulièrement vulnérable : les personnes séropositives pour le VIH aux Etats-Unis (Figure 3). Dans cette population, la proportion de cancers d'origine infectieuse atteignait 40 %,

soit 10 fois plus que dans la population générale (de Martel et coll., 2015). Ce pourcentage était également plus élevé que dans la population générale de toute autre région du monde, y compris d'Afrique subsaharienne où 33 % des cancers sont imputables aux infections.

Le Groupe ICE a publié plusieurs rapports sur l'histoire naturelle des infections à VPH, ainsi que sur la performance et les coûts des différentes stratégies de vaccination et de dépistage, en exploitant les séries de données de haute qualité enregistrées pour le CIRC et les consortiums européens (Franceschi et Baussano, 2014). Il a également passé en revue les principes de la dynamique de transmission, la structure élémentaire des modèles de transmission de l'infection et leur exploitation combinée aux données empiriques. Cette revue comporte aussi un aperçu des modèles de cancérogenèse et de leur possible intégration à ceux de l'histoire naturelle des infections (Baussano et coll., 2014a).

Figure 3. Cancers d'origine infectieuse dans la population générale et chez les personnes séropositives pour le VIH, aux Etats-Unis, en 2008. HIV, virus de l'immunodéficience humaine ; AF, fraction imputable ; EBV, virus d'Epstein-Barr ; HBV, virus de l'hépatite B ; HCV, virus de l'hépatite C ; HPV, virus du papillome humain ; *H. pylori*, *Helicobacter pylori* ; KSHV, sarcome de Kaposi induit par l'herpèsvirus. Reproduit avec l'autorisation de Martel et coll. (2015).



Pour dissocier les effets de l'évolution temporelle des modes de vie et des pratiques de dépistage et de diagnostic sur les tendances du cancer, le Groupe ICE a modifié le modèle âge-période-cohorte (APC) dans lequel le problème de non-identification a été partiellement contourné en préjugant d'une relation constante entre l'âge et l'incidence individuelle du cancer. C'est ainsi qu'on estime qu'en l'absence de dépistage du cancer du col utérin, les taux d'incidence de ce cancer dans les pays nordiques, entre 2006 et 2010, auraient été 3 à 5 fois supérieurs à ceux observés (Vaccarella et coll., 2014). L'évolution des méthodes diagnostiques (principalement l'échographie du cou et autres techniques d'imagerie) expliquerait plus de 50 % des carcinomes différenciés de la thyroïde actuellement diagnostiqués chez les femmes de moins de 80 ans, dans de nombreux pays à revenu élevé, notamment en République de Corée (> 80 %), en France, en Italie, aux Etats-Unis et en Australie (Franceschi et Vaccarella, 2015 ; Vaccarella et coll., 2015).

Enfin, le personnel du Groupe ICE a participé au développement et à la diffusion du logiciel R pour l'analyse statistique.

