



SECTION INFECTIONS (INF)

Chef

Dr Massimo Tommasino

Groupe Biologie des infections et cancer (ICB)

Chef

Dr Massimo Tommasino

Chercheurs

Dr Rosita Accardi-Gheit
(jusqu'en avril 2018)
Dr Tarik Gheit

Assistants techniques

Sandrine McKay-Chopin
Cécilia Sirand

Secrétariat

Nicole Suty

Chercheurs extérieurs

Dr Laura Mendoza
(jusqu'en juin 2018)
Dr Leticia Rocha Zavaleta
(jusqu'en janvier 2018)
Dr Valerio Taverniti
Dr Assunta Venuti

Boursiers postdoctoraux

Dr Sankhadeep Dutta
(jusqu'en avril 2018)
Dr Purnima Gupta
Dr Racheal Dube Mandishora

Etudiants

Rafaella Almeida Lima Nunes
(jusqu'en octobre 2018)
Rosario Brancaccio
Maria Grazia Ceraolo
(jusqu'en mars 2018)

David Ismael Escobar Marcillo

Luisa Galati

Simone Gobato

Ivana Gorbasljeva
(jusqu'en février 2018)

Marit Kristine Hoff
(jusqu'en juin 2018)

Antonin Jay (jusqu'en avril 2018)

Hira Khursheed
(jusqu'en juillet 2019)

Karoline Kloster
(jusqu'en juin 2018)

Hanna Krynska

Giusi Melita (jusqu'en août 2018)

Lucia Minoni (jusqu'en janvier 2018)

Imogen Ochoa (jusqu'en juillet 2018)

Leslie Olmedo Nieva

(jusqu'en avril 2018)

Rosamaria Pennisi

(jusqu'en juin 2018)

Alexis Robitaille

Maria del Carmen Romero Medina

Rajdip Sen (jusqu'en juillet 2019)

Romina Carla Vargas Ayala

(jusqu'en mai 2018)

Groupe Epidémiologie des infections et cancer (ICE)

Chef

Dr Gary Clifford

Chercheurs

Dr Iacopo Baussano

Dr Jean-Damien Combes

Dr Catherine de Martel

Dr Martyn Plummer

(jusqu'en août 2018)

Dr Salvatore Vaccarella

(jusqu'en mai 2019)

Chercheurs extérieurs

Dr Delphine Maucort-Boulch

(jusqu'en août 2019)

Dr Robert Newton

Dr Guglielmo Ronco

Gestionnaires de données

Damien Georges

Vanessa Tenet

Assistant de projet

Philippine Gason

Secrétariat

Susan Gamon

Boursiers postdoctoraux

Dr Catherina J. Alberts

Dr Mayo Hirabayashi

Dr Ahmadaye Ibrahim Khalil

Dr Meng-Meng Li (jusqu'en mai 2019)

Dr Chunqing Lin

(jusqu'en novembre 2018)

Dr Joannie Lortet-Tieulent

(jusqu'en mai 2019)

Dr Adalberto Miranda Filho

(jusqu'en mai 2019)

Dr Feixue Wei

Etudiants

Maxime Bonjour

Rosa Frohlinde-Schulte

(jusqu'en avril 2019)

Fulvio Lazzarato

(jusqu'en mars 2018)

Elske Marra (jusqu'en juillet 2018)

Tharcisse Mpunga

(jusqu'en mars 2018)

Eliane Rohner (jusqu'en février 2018)

Raphaël Simon (jusqu'en mai 2019)

Marie Chantal Umulisa

Nicolas Voisin

La Section Infections (INF) rassemble le Groupe Biologie des infections et cancer (ICB) et le Groupe Epidémiologie des infections et cancer (ICE). Les études biologiques et épidémiologiques de ces deux groupes visent à évaluer le rôle des agents infectieux dans le développement de cancers chez l'homme.

En s'appuyant sur des modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo*, le Groupe ICB s'attache essentiellement à i) caractériser les propriétés transformantes de virus oncogènes reconnus ou de nouveaux virus potentiellement oncogènes, et ii) évaluer de possibles coopérations entre les virus et d'autres facteurs de risque environnementaux, comme les rayonnements ultraviolets (UV), pour promouvoir la cancérogenèse (Viarisio et coll., 2018). Par ailleurs, le Groupe ICB collabore intensivement avec les épidémiologistes du CIRC et du monde entier, en proposant des tests de

détection de biomarqueurs afin d'évaluer le rôle des infections dans la cancérogenèse humaine (Donà et coll., 2019 ; Hampras et coll., 2019).

La stratégie générale du Groupe ICE consiste à améliorer la base des données épidémiologiques relatives à la prévention des cancers imputables aux infections. Cette stratégie s'appuie sur l'obtention à la fois de données de grande qualité et d'échantillons biologiques provenant de populations bien caractérisées au plan épidémiologique. Même si sa stratégie est à l'échelle mondiale, le Groupe ICE concentre tout naturellement ses travaux sur les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) qui supportent la plus grande part du fardeau des cancers imputables aux infections, notamment en Asie et en Afrique. Il existe aujourd'hui 11 agents infectieux classés cancérogènes par les *Monographies du CIRC*. Ils se situent tous à différents stades du

parcours conduisant de leur découverte aux interventions en santé publique. Par conséquent, les activités du Groupe ICE englobent toute une gamme de modèles d'étude adaptés à différents agents infectieux, *via* un large éventail de recherches épidémiologiques qui vont de l'étude de l'étiologie ou de l'histoire naturelle de l'infection, en passant par l'évaluation du fardeau mondial, jusqu'à l'étude et la modélisation de l'impact des interventions et/ou des politiques de santé publique.

Les Groupes ICB et ICE participent aussi à plusieurs études collaboratives pour évaluer l'impact de la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) dans les PRFI (voir encadré) et définir le rôle de l'infection par des VPH muqueux à haut risque (HR) dans l'étiologie des cancers de la tête et du cou.

GROUPE BIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICB)

ROLE DES TYPES DE VPH BETA DANS LE DEVELOPPEMENT DU CARCINOME EPIDERMIOIDE

A ce jour, de nombreux types de VPH ont été isolés et parfaitement caractérisés (Rollison et coll., 2019a). Ils sont regroupés en espèces, puis en genres, dans l'arbre phylogénique des VPH construit sur la base de la séquence ADN du gène tardif *L1*. La plupart des types de VPH connus appartiennent aux genres alpha, beta et gamma. Un sous-groupe du genre alpha, appelé VPH muqueux HR, infecte l'épithélium des voies génitales et des voies respiratoires supérieures. Ces types de VPH ont été associés à un large éventail de cancers humains, en particulier ceux du col utérin et de l'oropharynx. Il existe également des VPH du genre beta, à tropisme cutané, qui seraient eux aussi impliqués dans la cancérogenèse, mais *via* des mécanismes différents. En effet, des

études biologiques et épidémiologiques valident un modèle de coopération synergistique entre les VPH cutanés beta et les rayonnements ultraviolets (UV) dans le développement du carcinome épidermoïde (ou carcinome cutané à cellules squameuses) (Rollison et coll., 2019a). De nombreux résultats indiquent que l'infection à VPH beta joue un rôle dans la phase initiale de la cancérogenèse cutanée, mais qu'elle n'est pas nécessaire à la viabilité des cellules une fois celles-ci transformées en cellules tumorales (Rollison et coll., 2019a ; Tommasino, 2019). L'utilisation d'un modèle murin transgénique (Tg) d'infection par le VPH, dans lequel l'expression des oncogènes *E6* et *E7* du VPH peut être suspendue sous certaines conditions grâce au système Cre/Lox, a récemment permis au Groupe ICB d'obtenir des éléments de preuve supplémentaires en faveur du modèle de cancérogenèse cutanée induite par

les VPH beta (Viarisio et coll., 2018). Ce modèle murin présente une forte prédisposition au cancer cutané induit par les UV. En effet, l'exposition permanente aux UV de souris transgéniques — dans lesquelles *E6* et *E7* du VPH 38 sont sous le contrôle du promoteur de la kératine 14 (K14 HPV38 *E6/E7*) — induit des carcinomes épidermoïdes, alors que les souris de type sauvage, soumises au même traitement, ne développent aucune lésion cutanée. Ainsi, les souris Tg K14 HPV38 *E6/E7* accumulent dans leur génome des mutations induites par les UV, dont le nombre augmente proportionnellement avec la gravité des lésions cutanées (Viarisio et coll., 2018). A l'inverse, aucune mutation n'a été détectée dans la peau des souris de type sauvage exposées aux mêmes doses d'UV. Le profil mutationnel détecté dans les lésions cutanées des souris Tg est très similaire à celui détecté dans les carcinomes épidermoïdes chez l'homme,

le taux le plus élevé de mutations étant observé dans les gènes *p53* et *Notch* (Figure 1) (Viario et coll., 2018). Suspendre l'expression des oncogènes *E6* et *E7* du VPH38 avant l'exposition permanente aux UV empêche l'apparition de lésions cutanées. En revanche, leur perte d'expression après l'apparition de lésions cutanées induites par les UV n'a aucun effet sur la prolifération des cellules cancéreuses.

L'ensemble de ces résultats valide le modèle dans lequel les protéines *E6* et *E7* des VPH beta, en agissant de façon ciblée sur d'importantes voies cellulaires, facilitent l'accumulation de mutations induites par le virus et l'exposition aux UV. Il est possible que les VPH de type beta, pour mener à bien leur cycle viral, aient développé des stratégies leur permettant de maintenir la capacité proliférative des cellules infectées, même

lorsqu'elles sont endommagées par les UV. De cette façon, ils augmentent fortement la probabilité pour les cellules infectées d'évoluer vers un cancer. Et comme les lésions de l'ADN induites par les UV sont irréversibles, l'expression des oncogènes viraux ne serait plus nécessaire au maintien du carcinome épidermoïde (Figure 2).

Figure 1. Plusieurs gènes porteurs de mutations dans les lésions cutanées chez l'homme sont également porteurs de mutations dans les lésions cutanées induites par les ultraviolets (UV) des carcinomes épidermoïdes (cSCC pour *cutaneous squamous cell carcinoma*) chez la souris transgénique (Tg) kératine 14 (K14) E6/E7 du VPH38. Carte des mutations ADN dans les tissus cutanés normaux, les lésions précancéreuses et les cSCC de différentes souris (M1–3), affectant des gènes souvent porteurs de mutations dans les cSCC chez l'homme. SNV : variant mononucléotidique. Extrait de Viario et coll. (2018).

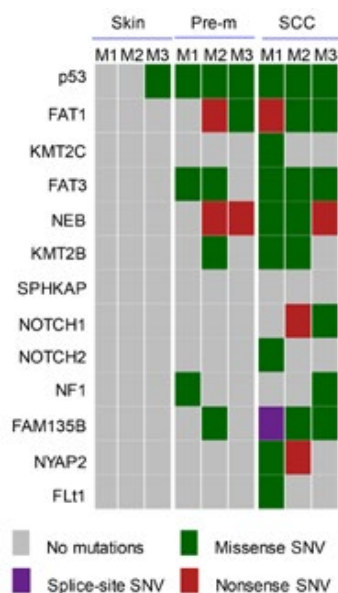
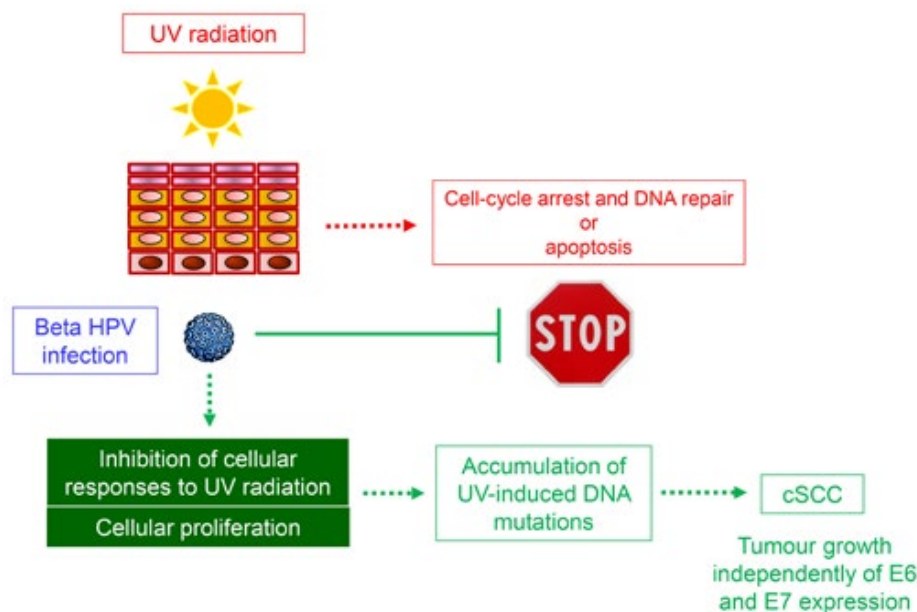


Figure 2. Modèle opérationnel représentant la coopération entre les virus du papillome humain de type beta (HPV pour *human papillomavirus*) et l'exposition aux ultraviolets (UV) dans la promotion du carcinome épidermoïde (cSCC pour *cutaneous squamous cell carcinoma*). Dans les conditions normales, l'exposition de la peau aux UV induit des mutations dans le génome des kératinocytes de la couche basale, entraînant i) l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN, ou ii) l'apoptose, si le dommage à l'ADN est irréparable. Lors d'une infection à VPH beta, l'expression de *E6* et *E7* inhibe la réponse cellulaire au stress induit par les UV. En conséquence, les cellules dont l'ADN est endommagé continuent de proliférer avec un risque élevé de se transformer en cellules cancéreuses. Lorsque des mutations inactivent des gènes suppresseurs de tumeur ou activent des oncogènes cellulaires, l'expression des gènes viraux n'est plus nécessaire. Extrait de Tommasino (2019), Copyright 2019, avec l'autorisation d'Elsevier.



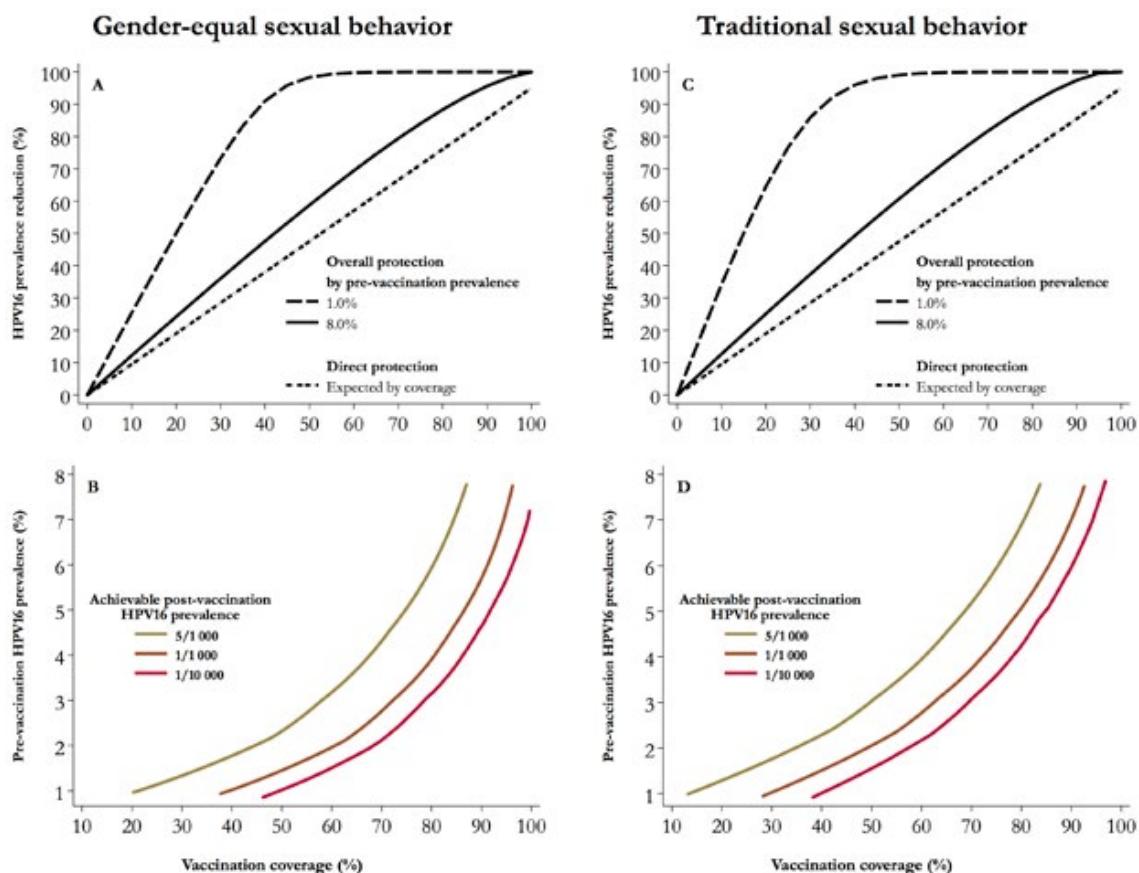
MODELISATION DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER DU COL DE L'UTERUS DANS LES PAYS A REVENU FAIBLE ET INTERMEDIAIRE (PRFI)

Combiner les techniques de modélisation des maladies chroniques et infectieuses permet non seulement de mieux comprendre la dynamique de transmission du VPH et l'histoire naturelle du cancer du col utérin, mais aussi de concevoir et d'évaluer des programmes de prévention (Baussano et Bray, 2019). Le Groupe ICE a ainsi développé des modèles mathématiques pour appuyer l'introduction de la vaccination anti-VPH

et du dépistage du cancer du col utérin avec le test de détection de l'ADN VPH, à la fois dans les pays à revenu élevé et dans les PRFI. Les résultats montrent que les variations internationales de prévalence du VPH, principalement liées à des différences de comportements sexuels, influencent directement les niveaux de protection collective et l'impact des programmes de vaccination (Baussano et coll., 2018). Ces derniers sont généralement plus efficaces dans les populations aux comportements sexuels traditionnels et à plus faible prévalence de VPH (Figure 3). La combinaison des résultats de la modélisation avec des

données empiriques montre également que la couverture vaccinale et la protection croisée, requises pour atténuer ou éliminer l'infection VPH, varient selon le type de VPH HR. Ainsi, l'infection à VPH 16 et les cancers associés sont les plus difficiles à éliminer (Lehtinen et coll., 2018a, 2019). En s'appuyant sur les données des essais du programme européen de dépistage du cancer du col utérin par détection de l'ADN VPH, le Groupe ICE a utilisé la modélisation du dépistage de la maladie pour évaluer l'efficacité attendue de divers scénarios de dépistage et de vaccination dans différentes populations (Berkhof, 2018).

Figure 3. a) Diminution relative de la prévalence du VPH 16 et b) prévalence post-vaccinale du VPH 16 pouvant être atteinte chez les femmes âgées de 15 à 34 ans, après vaccination des filles de 11 ans, dans une population aux comportements sexuels égalitaires, en fonction de la couverture vaccinale et de la prévalence pré-vaccinale du VPH 16. c) Diminution relative de la prévalence du VPH 16 et d) prévalence post-vaccinale du VPH 16 pouvant être atteinte chez les femmes âgées de 15 à 34 ans, après vaccination des filles de 11 ans, dans une population aux comportements sexuels traditionnels, en fonction de la couverture vaccinale et de la prévalence pré-vaccinale du VPH 16. Extrait de Baussano et coll. (2018). © 2018 CIRC/OMS ; avec l'autorisation de l'UICC.



GÉNOMIQUE DU VPH

On s'explique mal pourquoi seule une petite minorité de femmes infectées par des VPH HR développent un cancer du col de l'utérus. De plus, le risque cancérigène des 13 types définis de VPH HR varie énormément : le VPH 16 possède un risque cancérigène exceptionnel, mais les types génétiquement apparentés de façon étroite sont bien moins cancérigènes. Ces observations intéressantes, dont on pense qu'elles s'expliquent en partie par la petite taille des génomes des VPH (8 kb), ont motivé l'étude de la génomique du VPH sur les échantillons de la biobanque du Groupe ICE. Ce dernier a en effet coordonné un large éventail d'études épidémiologiques sur le VPH et le cancer du col utérin, menées dans le monde entier. La biobanque ainsi constituée représente une ressource unique de

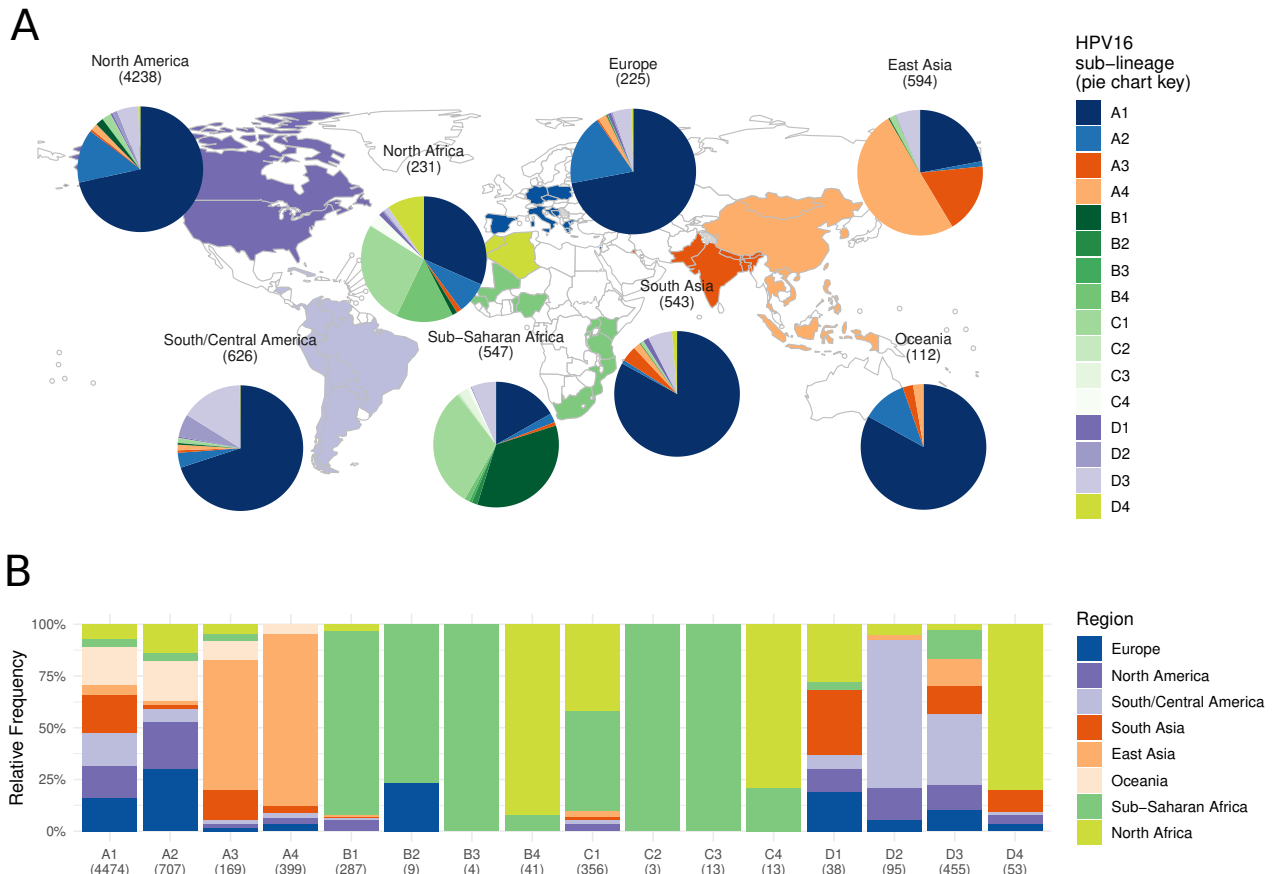
diversité ethnique et géographique pour étudier les déterminants génétiques de la cancérogenèse associée au VPH. Une plateforme de séquençage haut débit du génome complet du VPH 16, développée au *National Cancer Institute* des Etats-Unis, a permis le séquençage à grande échelle des génomes du VPH 16 dans 7116 frottis cervicaux (dont 2076 témoins, 1878 carcinomes épidermoïdes et 186 adénocarcinomes). On a ainsi obtenu une description globale de la génomique du VPH 16 (Figure 4) qui a abouti à l'identification d'une nouvelle lignée de VPH 16 et à l'élaboration d'un modèle évolutif expliquant la coévolution de l'homme et des VPH, notamment la transmission du virus de l'homme de Néandertal à l'homme moderne (Chen et coll., 2018a). Enfin, on a observé que les variations génétiques du VPH 16 influent sur le risque de cancer du col utérin : les risques de cancer sont plus élevés dans

les régions du monde où les lignées A3, A4 et D de VPH 16 sont fréquentes (Clifford et coll., 2019) (Figure 4).

VPH 16 ET RISQUE DE CANCER DE L'ANUS

L'incidence du cancer de l'anus dû au VPH augmente au niveau de la population, avec un taux plus élevé dans les groupes présentant un risque accru d'exposition anale au virus et/ou une immunosuppression, notamment chez les hommes séropositifs au VIH ayant des rapports sexuels avec des hommes. Comparé au VPH et au cancer du col utérin, on en sait très peu sur l'histoire naturelle du cancer anal, ce qui est pourtant essentiel pour renseigner des approches de prévention adaptées. Le Groupe ICE a donc entrepris une série d'études dans ce domaine. Dans un premier temps, une méta-analyse du spectre complet de la maladie,

Figure 4. Répartition géographique des différentes lignées de VPH 16 détectées dans 7116 échantillons. Les limites et les appellations figurant sur cette carte, ainsi que les désignations employées, n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits formés d'une succession de lignes et de points sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif. Extrait de Clifford et coll. (2019), Copyright 2019, avec l'autorisation d'Elsevier.



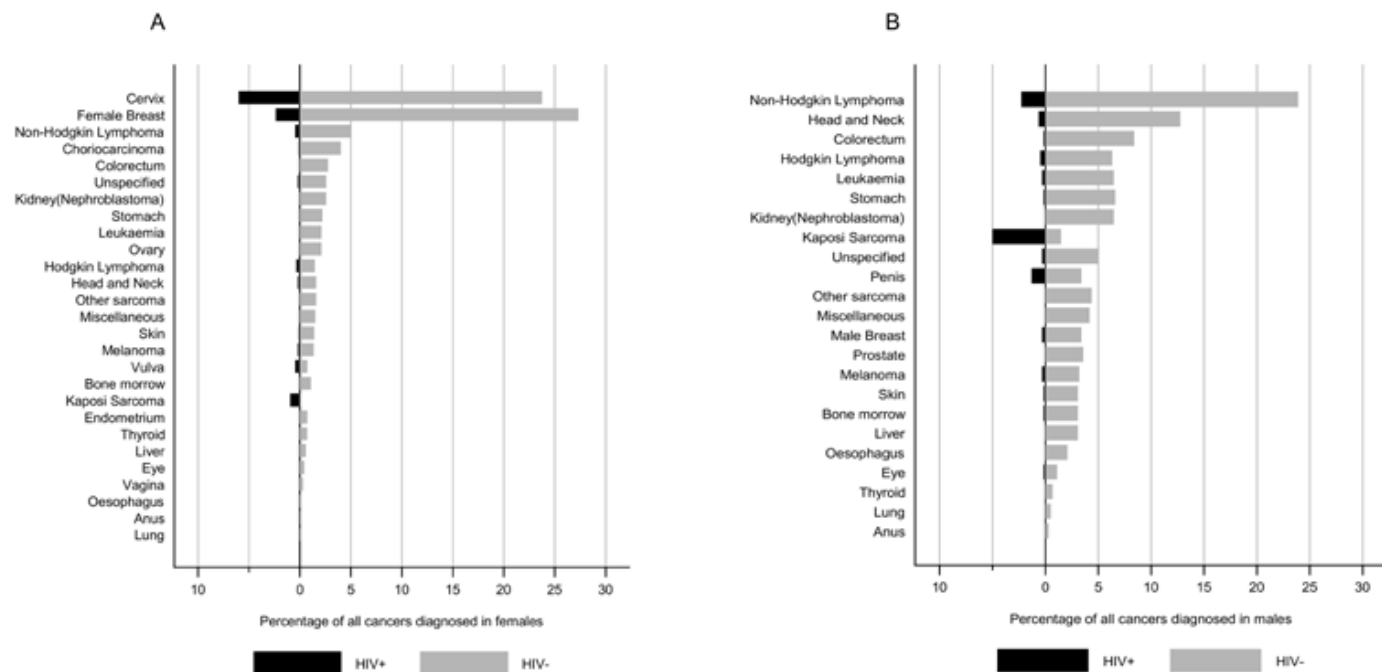
depuis l'infection anale par le VPH jusqu'au cancer, est venue confirmer l'importance exceptionnelle du VPH 16 dans la cancérogenèse anale : le type 16 prédomine sur tous les autres types de VPH dans les cancers de l'anus, indépendamment du statut VIH (Lin et coll., 2018a) (Tableau 1). Des méta-analyses de suivi ou des analyses combinées ont montré que les facteurs déterminants de l'infection anale à VPH 16 étaient la préférence sexuelle et la séropositivité pour le VIH chez les hommes (Marra et coll., 2019) et l'infection à VPH 16 du col utérin chez les femmes (Lin et coll., 2019). D'après ces observations, le dépistage du cancer du col utérin par détection du VPH pourrait également contribuer à la prévention du cancer de l'anus chez les femmes (Lin et coll., 2019). Enfin, dans l'étude APACHES sur l'histoire naturelle de l'infection anale à VPH chez 500 hommes séropositifs au VIH ayant des rapports sexuels avec des hommes en France, les résultats ont montré que l'infection anale par le VPH 16 était aussi le meilleur prédicteur des lésions précancéreuses de l'anus (Clifford et coll., 2018 ; Combes et coll., 2018a).

Tableau 1. Nombre et prévalence (%) des infections simples et multiples par différents types de virus du papillome humain (VPH) dans les cas de cancer de l'anus, positifs pour le VPH, en fonction du statut VIH. Extrait de Lin et coll. (2018), Copyright 2018, avec l'autorisation d'Elsevier.

Type de VPH	Négatif au VIH ou inconnu	Positif au VIH
VPH 16	1333/1554 (86 %)	96/144 (67 %)
VPH 18	66/1554 (4 %)	21/144 (15 %)
VPH 33	44/1369 (3 %)	12/130 (9 %)
VPH 6	54/1415 (4 %)	8/124 (6 %)
VPH 58	23/1198 (2 %)	1/123 (1 %)
VPH 35	12/1332 (1 %)	0/123 (0 %)
VPH 31	19/1338 (1 %)	6/129 (5 %)
VPH 52	21/1198 (2 %)	12/123 (10 %)
VPH 11	37/1415 (3 %)	10/124 (8 %)
VPH 45	10/1329 (1 %)	8/125 (6 %)
VPH 56	6/1190 (1 %)	1/123 (1 %)
VPH 39	7/1190 (1 %)	8/123 (7 %)
VPH 68	4/1190 (< 1 %)	10/123 (8 %)
VPH 59	2/1190 (< 1 %)	5/123 (4 %)
VPH 51	11/1190 (1 %)	8/123 (7 %)
N'importe quel VPH	1424/1430 (> 99 %)	128/130 (98 %)
VPH 16/18	552/629 (88 %)	87/118 (74 %)
VPH 6/11/16/18	579/629 (92 %)	91/118 (92 %)
VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58	618/629 (98 %)	109/118 (92 %)

Les données sont n/N (%) pour le taux global de prévalence.

Figure 5. Proportion de certains types de cancer parmi tous ceux diagnostiqués au Cancer Center of Excellence du district de Butaro, au Rwanda, entre 2012 et 2016, en fonction du statut VIH : a) femmes et b) hommes. Extrait de Mpunga T, Chantal Umulisa M, Tenet V, Rugwizangoga B, Milner DA Jr, Munyanshngore C, et coll. (2019). *Human papillomavirus genotypes in cervical and other HPV-related anogenital cancer in Rwanda, according to HIV status*. Int J Cancer. ijc.32491. <https://doi.org/10.1002/ijc.32491> PMID:31173641. © 2019 CIRC/OMS ; avec l'autorisation de l'UICC.



L'immunosuppression associée au VIH est susceptible d'aggraver les infections par des virus oncogènes et d'augmenter ainsi le risque de cancer lié à ces infections. Le Groupe ICE a étudié la relation entre l'infection à VIH et toute une série de cancers diagnostiqués à l'ère des traitements antirétroviraux combinés (cART pour *combination antiretroviral therapy*), au Rwanda. Les personnes consultant le service de cancérologie du *Cancer Center of Excellence* du district de Butaro ont été systématiquement dépistées pour le VIH, avant confirmation ou non d'un cancer (2656 cas et 1196 témoins).

Cette enquête montre une nette association de l'infection à VIH avec les diagnostics de sarcome de Kaposi, de lymphomes de Hodgkin (LH) et non hodgkinien (LNH), et de cancers du col utérin, de la vulve, du pénis et de l'œil (Figure 5). Dans le cas des lymphomes, l'association variait selon le sous-type de LH ou de LNH. Pour les LNH, elle était limitée au lymphome diffus à grandes cellules B, notamment le lymphome plasmablastique. En revanche, il n'y avait aucune association de l'infection à VIH avec les cancers fréquemment diagnostiqués, comme ceux du sein, de la prostate ou du côlon-rectum. Dans l'ensemble, on a estimé que 6 % de

tous les cas de cancer diagnostiqués dans cet hôpital de référence national étaient imputables à l'infection à VIH. Dans le cadre d'une étude collaborative séparée, s'appuyant sur un consortium mondial d'études de cohorte, on a observé d'importantes variations géographiques de l'incidence du LNH chez les personnes séropositives pour le VIH. Ces variations peuvent sans doute s'expliquer par des différences de prévalence des virus oncogènes et/ou d'accès aux traitements antirétroviraux combinés (*AIDS-defining Cancer Project Working Group of leDEA and COHERE in EuroCoord*, 2018).

TEST URINAIRE DE DETECTION DU VPH POUR EVALUER L'IMPACT DE LA VACCINATION ANTI-VPH

Le Groupe ICE évalue l'impact de l'introduction à l'échelle nationale du vaccin contre le virus du papillome humain (VPH) dans plusieurs pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI), tels que l'Arménie, le Bhoutan, le Rwanda et l'Ouganda. En étroite collaboration avec les autorités locales de santé publique, le Groupe ICE utilise le test urinaire de détection du VPH dans le cadre d'une série d'enquêtes de référence chez les femmes jeunes, réalisées avant et après l'introduction de la vaccination anti-VPH, pour suivre les tendances de prévalence du virus en fonction du type de VPH et de l'âge. Les données obtenues au Rwanda et au Bhoutan, les deux premiers PRFI à instaurer la vaccination anti-VPH à l'échelle nationale, montrent que la prévalence des types de VPH ciblés par le vaccin a fortement diminué grâce à la couverture élevée du programme national de vaccination en milieu scolaire.

Enquêtes avec le test urinaire de détection du VPH pour évaluer l'impact de la vaccination anti-VPH au Rwanda. © CIRC.



Le test urinaire est une excellente alternative aux méthodes standard de détection du VPH car il s'agit d'un test non invasif, bien accepté ; la conservation et le traitement des échantillons sont plus faciles et il affiche une bonne concordance avec le frottis cervico-vaginal pour la positivité du VPH chez les femmes. Le Groupe a également développé et perfectionné des compétences et des procédures faciles à transmettre pour organiser et mener des enquêtes répétées de dépistage du VPH dans l'urine, afin de permettre aux autorités de santé publique d'autres PRFI de suivre l'impact de leurs programmes de vaccination et d'optimiser l'allocation des ressources dédiées à la lutte contre le cancer du col utérin.