

SECTION INFECTIONS (INF)

Chef

Dr Massimo Tommasino

Groupe Biologie des infections et cancer (ICB)

Chef

Dr Massimo Tommasino

Chercheurs

Dr Rosita Accardi-Gheit
Dr Tarik Gheit

Assistants techniques

Audrey Diederichs
(jusqu'en novembre 2016)
Sandrine McKay-Chopin
Cécilia Sirand

Secrétariat

Nicole Suty

Chercheurs extérieurs

Dr Maria Gabriella Donà
(jusqu'en mai 2017)
Dr John Charles Rotondo
(jusqu'en septembre 2017)
Dr Koichiro Sumi
(jusqu'en décembre 2017)
Dr Valerio Taverniti
Dr Assunta Venuti

Boursiers postdoctoraux

Dr Sankhadeep Dutta
(jusqu'en août 2017)
Dr Purnima Gupta

Etudiants

Cristina Artaza Irigaray
(jusqu'en novembre 2017)
Rosario Brancaccio
Lise Brault
(jusqu'en février 2017)
Maria Grazia Ceraolo
Dr Sankhadeep Dutta
Antonin Jay
Francesca Manara
(jusqu'en juin 2017)
Denise Martinez Sapien
(jusqu'en juin 2017)
Giusi Melita
Lucia Minoni
Serena Montalbano
(jusqu'en décembre 2017)
Juan Pablo Muñoz
(jusqu'en février 2016)
Laura Pacini
(jusqu'en février 2017)
Alexis Robitaille
Maria del Carmen Romero Medina
Romina Carla Vargas Ayala

Groupe Epidémiologie des infections et cancer (ICE)

Chef

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
(jusqu'en août 2016)
Dr Tiejun Zhang
(jusqu'en octobre 2016)

Gestionnaires de données

Damien Georges
Vanessa Tenet
Jérôme Vignat (jusqu'en mars 2016)

Secrétariat

Véronique Chabanis
(jusqu'en mai 2016)
Susan Gamon
Philippine Gason

Boursiers postdoctoraux

Dr Chunqing Lin
Dr Joannie Tieulent
Dr Stephen Tully
(jusqu'en novembre 2016)

Etudiants

Blandine Claret de Fleurieu
(jusqu'en juillet 2016)
Matteo di Maso (jusqu'en août 2017)
Aboud Kourieh
Fulvio Lazzarato
Tharcisse Mpunga
Eliane Rohner

La Section Infections (INF) rassemble les Groupes Biologie des infections et cancer (ICB) et Epidémiologie des infections et cancer (ICE). Les études biologiques et épidémiologiques conduites par ces deux Groupes visent à évaluer le rôle des agents infectieux dans les cancers humains.

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 à ii) évaluer de possibles coopérations entre les virus et d'autres facteurs de risque environnementaux, tels que les rayons ultraviolets (UV), pour promouvoir la cancérogenèse (Hernandez-Vargas et coll., 2017; Mattoscio et coll., 2017;

Pacini et coll., 2017). Par ailleurs, le Groupe ICB collabore intensivement avec les épidémiologistes du CIRC et du monde entier en proposant de nombreux tests diagnostiques en laboratoire pour la détection de plus de 200 agents infectieux dans les échantillons humains (Donà et coll., 2016; Anantharaman et coll., 2017; Gheit et coll., 2017a; Hampras et coll., 2017; Moscicki et coll., 2017).

De son côté, le Groupe ICE consacre ses recherches à i) améliorer la prévention du cancer du col utérin grâce à la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) et le dépistage de l'infection à VPH, plus particulièrement dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) (Schiffman et coll., 2016; Vaccarella et coll., 2016a); ii) étudier l'histoire naturelle des cancers associés aux infections, particulièrement dans les

populations séropositives pour le VIH, chez lesquelles l'immunodéficience tend à aggraver l'issue des infections par des virus oncogènes (Clifford et coll., 2017b; Combes et coll., 2017b; Franceschi et Clifford, 2017); et iii) développer des méthodes quantitatives pour estimer le fardeau du cancer et modéliser l'impact des interventions, notamment sur les tumeurs malignes associées aux infections (Plummer et coll., 2016) et le carcinome thyroïdien.

Enfin, les Groupes ICB et ICE collaborent à plusieurs études visant à mieux caractériser l'histoire naturelle de l'infection de la cavité buccale par des VPH à haut risque et d'autres virus oncogènes, avec pour objectif final une meilleure définition du rôle des infections virales dans l'étiologie des cancers de la tête et du cou.

GROUPE BIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICB)

VPH BETA ET CANCER CUTANÉ NON MELANOME

A ce jour, on dénombre environ 50 différents types de VPH beta parfaitement caractérisés, la plupart ayant été isolés de la peau d'individus sains. Toutefois, les premiers types de VPH beta avaient été identifiés chez des sujets atteints d'une maladie génétique, l'épidermodysplasie verruciforme, qui prédispose fortement à l'infection par le VPH beta et le cancer cutané non mélanome induit par les UV. De nombreuses observations épidémiologiques et biologiques appuient désormais le rôle des VPH beta dans la cancérogenèse cutanée, même chez les sujets ne souffrant pas d'épidermodysplasie verruciforme (Tommasino, 2017; Viariso et coll., 2017a). Les précédentes études du Groupe ICB dans un modèle de souris transgénique montraient que l'expression des oncogènes précoces E6 et E7 de VPH38 du genre beta dans la couche basale de l'épiderme augmentait fortement la prédisposition à la cancérogenèse cutanée induite par les UV (Viariso et coll., 2017a). De récents résultats sont venus confirmer le rôle du VPH38 dans la cancérogenèse cutanée

(Viariso et coll., 2017b). Par ailleurs, chez les patients atteints de mélanome métastatique, porteurs d'une mutation *BRAF*, le traitement avec un inhibiteur de *BRAF* (vémurafénib ou dabrafénib) s'est avéré efficace. On observe cependant chez un certain nombre de ces patients l'apparition d'un cancer cutané non mélanome, en partie imputé aux infections cutanées à VPH beta (Tommasino, 2017), scénario confirmé par une étude chez les souris transgéniques exprimant E6/E7 de VPH38, qui montre que le traitement par vémurafénib augmente fortement le développement de lésions cutanées cancéreuses induites par les UV (Viariso et coll., 2017b).

D'autres études mécanistiques conduites par le Groupe ICB apportent une possible explication concernant la coopération des oncoprotéines E6 et E7 de VPH38 avec les UV pour promouvoir le développement du cancer cutané non mélanome (Viariso et coll., 2016; Pacini et coll., 2017). En effet, E6 et E7 dérégulent des voies cellulaires dont on sait qu'elles sont activées sous l'effet du stress provoqué par les UV. Sur une peau saine, l'exposition aux UV active l'inflammasome, entraînant la sécrétion d'interleukine 18 (IL-18). Mais chez les souris transgéniques, E6 et E7

de VPH38 diminuent l'expression d'IL-18 induite par l'exposition aux UV (Viariso et coll., 2016).

Les UV activent également, *via* p53, l'expression de TLR9 (récepteur de type Toll) qui va détecter les ligands générés par le stress, tels que des motifs moléculaires associés aux altérations (Pacini et coll., 2017). En affectant les fonctions de la p53, les oncoprotéines E6 E7 de VPH38 affectent aussi très sérieusement l'expression de TLR9 induite par les UV (Pacini et coll., 2017).

Il serait donc possible que les VPH beta jouent un rôle au stade précoce de la cancérogenèse, en facilitant l'accumulation de mutations induites par les UV dans le génome de l'hôte, conduisant ensuite la transformation cellulaire.

BIOLOGIE ET EPIDEMIOLOGIE DES TYPES DE VPH β -3

De récentes études ont montré que le tropisme des types de VPH beta ne se limite pas à la peau et qu'ils peuvent également coloniser la cavité buccale et différentes localisations du tractus anogénital (Donà et coll., 2016; Hampras

et coll., 2017 ; Smelov et coll., 2017a). On distingue cinq espèces de VPH beta : β -1, β -2, β -3, β -4 et β -5. Chez les individus normaux, la majorité des VPH beta, présents en abondance dans la peau saine et associés au cancer cutané non mélanome, appartiennent aux espèces β -1 et β -2. En revanche, l'espèce β -3 compte seulement quatre types de VPH : les VPH49, 75, 76 et 115, qui semblent infecter les épithéliums cutanés et muqueux (Hampras et coll.,

2017). Il est intéressant de noter que les oncoprotéines E6 et E7 de VPH49 présentent des similitudes fonctionnelles avec celles des VPH16 de type muqueux à haut risque (Viarisio et coll., 2016, 2017a). Par ailleurs, les souris transgéniques exprimant E6/E7 de VPH49 ou VPH16 sont fortement prédisposées au cancer de l'appareil digestif supérieur, initié par la 4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO), une molécule qui reproduit l'exposition aux produits du tabac. En revanche,

les souris de type sauvage et les souris transgéniques exprimant E6/E7 de VPH38 β -2 ne sont pas affectées de façon significative par la 4NQO. L'ensemble de ces résultats montrent qu'il existe des différences biologiques au sein du groupe des VPH beta. Il est nécessaire de conduire d'autres études moléculaires et épidémiologiques pour confirmer le tropisme muqueux des types de VPH β -3 et leur lien éventuel avec des maladies chez l'homme.

GROUPE EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICE)

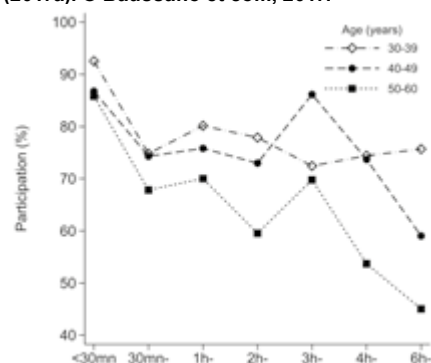
DEPISTAGE BASE SUR LA DETECTION DU VPH ET VACCINATION ANTI-VPH DANS LES PRFI

Au Bhoutan, le test de détection du VPH s'est avéré plus performant que la cytologie conventionnelle pour dépister le cancer du col utérin (Tshomo et coll., 2017a). De plus, le dépistage de 2500 femmes basé sur la détection du VPH dans des échantillons auto-collectés a atteint une couverture élevée dans les régions rurales (Baussano et coll., 2017c), même si le taux de participation était inversement associé à l'âge et au temps nécessaire pour se rendre au centre de dépistage, le trajet jusqu'au centre étant

souvent difficile (Figure 1). Au Rwanda, une étude prévacinale a montré une prévalence élevée du VPH dans les cellules cervicales de femmes de plus de 20 ans, ainsi que des affections du col utérin aggravées par la présence du VIH (Ngabo et coll., 2016). Dans ces deux pays, l'analyse des échantillons d'urine pour mesurer l'efficacité de la vaccination anti-VPH a déjà montré une diminution de la prévalence du VPH chez les jeunes femmes, 3 ans après l'introduction de la vaccination (Franceschi et coll., 2016).

En nous appuyant sur notre modèle dynamique appliqué à la transmission du VPH, nous avons prévu que la

Figure 1. Impact du temps de trajet (à pied) sur le taux de participation au dépistage du cancer du col utérin au Bhoutan, en 2016, en fonction de la tranche d'âge. Figure reproduite à partir de Baussano et coll. (2017a). © Baussano et coll., 2017.



PREVENTION DU CANCER DU COL UTERIN AU BHOUTAN ET AU RWANDA

Le Groupe ICE contribue depuis longtemps à la prévention du cancer du col utérin dans les PRFI. Depuis 2010, il travaille notamment avec les ministères de la santé et les hôpitaux publics du Bhoutan et du Rwanda pour renforcer les activités de dépistage et suivre la vaccination anti-VPH.

Au cours du biennium 2016–2017, plusieurs initiatives de renforcement des capacités se sont concentrées sur la formation de personnel local et le transfert de technologies. Par exemple, au Bhoutan, le Groupe ICE a soutenu l'introduction du dépistage du cancer du col utérin basé sur la détection de l'ADN de VPH. Il a également réalisé des études de validation concernant la précision du test VPH au Bhoutan et au Rwanda. Il était indispensable que ces nouvelles techniques de diagnostic soient disponibles dans les populations rurales qui sont généralement les moins bien desservies. Dans ces deux pays, des cours ont été organisés et des équipements médicaux ont été fournis pour améliorer le diagnostic et permettre un meilleur traitement des lésions cervicales, identifiées au cours du dépistage.

Enfin, le Groupe ICE a contribué à la création de bases de données informatisées et de biobanques d'échantillons d'urine, de cellules cervicales et de biopsies. Il a aussi facilité les échanges entre experts locaux et internationaux au CIRC et lors de réunions scientifiques internationales. Le personnel du CIRC supervise également quelques étudiants en master et en doctorat, originaires du Bhoutan et du Rwanda, et nombre d'étudiants de ces pays ont pu faire un bref séjour au CIRC ou assister à son Université d'été.



Infirmière bhoutanaise en route vers un dispensaire rural pour procéder au dépistage du cancer du col utérin. © Chhimi Wangmo.

protection indirecte conférée par les sujets vaccinés aux sujets non vaccinés (immunité de groupe) serait différente selon la population et le type de VPH. Ainsi, le VPH16 est moins facile à éliminer de la population que d'autres types de VPH à haut risque en raison d'une plus grande capacité à persister et à induire des tumeurs malignes (Baussano et coll., 2017b). Par ailleurs, une prévalence prévacinale élevée du VPH rend son élimination plus difficile (Baussano et coll., 2017a). Dans les PRFI où le comportement sexuel est basé sur la tradition, il est préférable d'introduire la vaccination tant que la prévalence du VPH est encore faible chez les jeunes femmes, avant qu'elle n'augmente peut-être sous l'effet d'une libéralisation des mœurs (Baussano et coll., 2016).

VARIATIONS DES TAUX DE PREVALENCE DU VPH EN FONCTION DU STATUT VIH ET DE L'ORGANE

Le Groupe ICE a procédé à des études internationales, systématiques et de

grande envergure qui ont mis en évidence une prédominance du VPH16 dans les tumeurs du col utérin et les lésions cervicales précancéreuses chez les femmes séropositives pour le VIH (Clifford et coll., 2016a, 2017a). Le Groupe ICE a également mis sa biobanque au service d'une étude consistant à séquencer l'ensemble du génome viral de 5 570 échantillons infectés par le VPH16. Les résultats indiquent qu'une conservation stricte des 98 paires de bases du gène *E7* de VPH16 est essentielle à la cancérogenèse du col utérin (Mirabello et coll., 2017). Par ailleurs, le Groupe ICE a montré que le VPH est rarement présent dans le brossage des amygdales chez l'enfant et l'adulte sains, alors qu'il est relativement fréquent dans les gargarismes chez l'adulte (Combes et coll., 2017b). Cette observation suggère donc que les gargarismes ne sont pas représentatifs de la prévalence du VPH dans les amygdales, principale localisation des cancers oropharyngés associés au VPH (Lacau St Guily et coll., 2017).

FARDEAU MONDIAL DU CANCER LIE AUX INFECTIONS

En 2012, environ 2,2 millions des 14 millions de nouveaux cas de cancer (soit 15 %) étaient imputables à des agents infectieux cancérogènes (Plummer et coll., 2016), essentiellement par *Helicobacter pylori*, les VPH et les virus de l'hépatite B et C. Le pourcentage de cancers imputable aux infections varie selon les pays. Il est inférieur à 5 % aux Etats-Unis, au Canada, en Australie, en Nouvelle-Zélande et dans certains pays d'Europe occidentale et d'Europe du Nord, alors qu'il atteint plus de 50 % dans certains pays d'Afrique subsaharienne. A lui seul, le VPH compte pour 630 000 cas de cancer par an (Tableau 1), soit 9 % de tous les cancers féminins et moins de 1 % de tous les cancers masculins (de Martel et coll., 2017). Le cancer du col utérin représente 83 % des cas de cancer imputables au VPH, dont les deux tiers surviennent dans les pays moins développés. D'autres cancers anogénitaux sont associés

Tableau 1. Nombre de tous les cas de cancer imputables au virus du papillome humain (VPH) et fraction attribuable correspondante (%) pour tous les cancers, selon le(s) localisation(s) anatomique(s), le sexe et la tranche d'âge ; monde, 2012. Tableau reproduit d'après Martel et coll. (2017). © 2017 CIRC/OMS ; autorisé par l'UICC.

Localisation de cancer associée au VPH (code CIM-10)	Nombre de nouveaux cas ^{a,b}	Nombre de cas attribuables au VPH	Fraction attribuable (%)	Nombre de cas attribuables au VPH selon le sexe		Nombre de cas attribuables au VPH selon la tranche d'âge		
				Hommes	Femmes	< 50 ans	50-69 ans	≥ 70 ans
Col de l'utérus (C53)	530 000	530 000	100,0	0	530 000	250 000	220 000	58 000
Anus ^c (C21)	40 000	35 000	88,0	17 000	18 000	6 600	17 000	12 000
Vulve ^c (C51)	34 000	8 500	24,9	0	8 500	2 600	3 400	2 500
Vagin ^c (C52)	15 000	12 000	78,0	0	12 000	2 500	5 200	3 900
Pénis ^c (C60)	26 000	13 000	50,0	13 000	0	2 700	5 800	4 400
Oropharynx ^c (C01, C09-10)	96 000	29 000	30,8	24 000	5 500	5 400	18 000	6 000
Cavité buccale ^c (C02-06)	200 000	4 400	2,2	2 900	1 500	890	2 300	1 200
Larynx (C32)	160 000	3 800	2,4	3 300	460	420	2 200	1 200
Autres pharynx ^c (C12-C14)	78 000	0	0	—	—	—	—	—
Total des cancers associés au VPH	1 200 000	630 000	54,0	60 000	570 000	270 000	270 000	88 000

CIM-10, Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10^{ème} révision.

^a Source de données : Ferlay et coll. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet]. Lyon, France : CIRC. Disponible à : <http://globocan.iarc.fr>.

^b Les nombres sont arrondis au deuxième chiffre significatif.

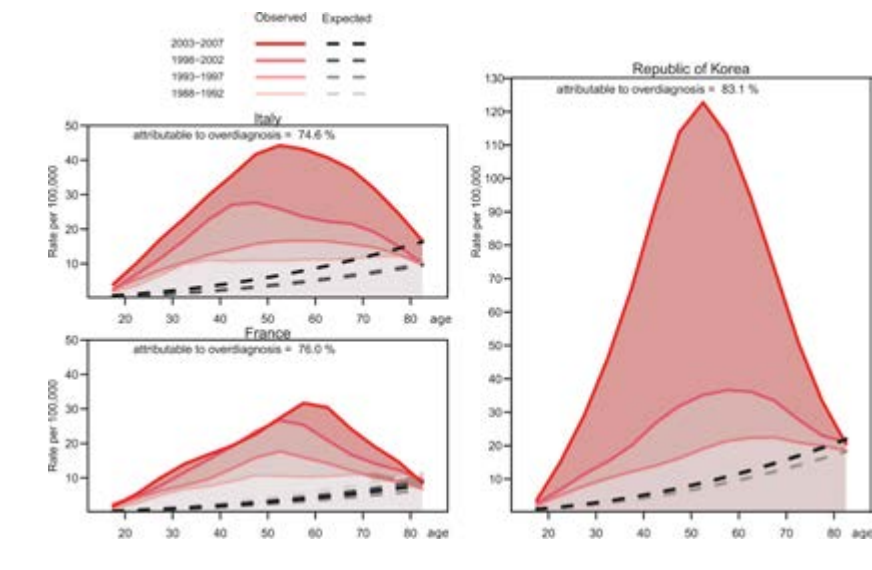
^c Ces localisations de cancer n'étant pas directement disponibles dans GLOBOCAN 2012, le nombre de cas correspondant a été estimé à partir de la base de données du Volume X de *Cancer Incidence in Five Continents (CI5-X)*. Source de données : Forman D et coll., éditeurs (2013). *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. X (version numérique). Lyon: CIRC. Disponible à : <http://ci5.iarc.fr>.

au VPH, notamment le cancer de la vulve (8500 cas), du vagin (12000 cas), de l'anus (35000 cas, dont la moitié chez l'homme) et du pénis (13000 cas) (Tableau 1). Les cancers de la tête et du cou imputables au VPH représentent 38000 cas, dont 21000 cas de cancer oropharyngé dans les pays plus développés.

SURDIAGNOSTIC DE CANCER DE LA THYROÏDE

L'expérience acquise avec le cancer du col utérin a conduit le Groupe ICE à étudier d'autres cancers dont l'incidence évolue rapidement, tels que le cancer de la thyroïde. Il a ainsi apporté la preuve indirecte que l'importante augmentation, ces vingt dernières années, du nombre de cancers thyroïdiens différenciés était, pour l'essentiel, la conséquence de surdiagnostics de tumeurs peu susceptibles de provoquer des symptômes durant la vie d'une personne ou de provoquer sa mort (Vaccarella et coll., 2016b). L'utilisation croissante des techniques d'imagerie, notamment de l'échographie, serait responsable d'environ 470000 cas de cancer de

Figure 2. Augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde en fonction de l'âge pour 100 000 femmes, 1988–2007. La zone rose des courbes au-dessus de la ligne en pointillés gras correspond à la part de maladie imputable au surdiagnostic aux différentes périodes. Figure d'après Vaccarella et coll. (2016b). Copyright © 2016, Massachusetts Medical Society. Reproduit avec l'autorisation de la Massachusetts Medical Society.



la thyroïde surdiagnostiqués chez les femmes et 90000 chez les hommes, dans 12 pays à revenu élevé. La Figure 2 indique l'augmentation progressive d'incidence de ce cancer chez les jeunes adultes et les adultes d'âge moyen dans

3 pays particulièrement affectés par cette épidémie de cancer thyroïdien. Notons que la plupart des patients subissent une ablation totale de la thyroïde et autres traitements nocifs.