



## SECTION INFECTIONS (INF)

### Chef

D<sup>r</sup> Massimo Tommasino

### Groupe Biologie des infections et cancer (ICB)

### Chef

D<sup>r</sup> Massimo Tommasino

### Chercheur

D<sup>r</sup> Tarik Gheit

### Assistants techniques

M<sup>me</sup> Sandrine McKay-Chopin  
M<sup>me</sup> Cécilia Sirand

### Secrétariat

M<sup>me</sup> Nicole Suty

### Chercheurs extérieurs

D<sup>r</sup> Abbas Karimi Postakan  
(jusqu'en mai 2020)  
D<sup>re</sup> Vanessa Salete de Paula  
D<sup>r</sup> Valerio Taverniti  
(jusqu'en mars 2020)  
D<sup>re</sup> Assunta Venuti  
(jusqu'en novembre 2021)

### Boursiers postdoctoraux

D<sup>re</sup> Racheal Dube Mandishora  
(jusqu'en septembre 2021)  
D<sup>re</sup> Purnima Gupta  
(jusqu'en janvier 2020)

### Etudiants

M. Rosario Brancaccio  
(jusqu'en décembre 2020)  
M<sup>me</sup> Irena Dus-Ilnika  
M. David Ismael Escobar Marcillo  
(jusqu'en avril 2020)  
M<sup>me</sup> Luisa Galati  
M<sup>me</sup> Simone Gobbato  
(jusqu'en avril 2020)  
M<sup>me</sup> Hanna Krynska  
M<sup>me</sup> Eugénie Lohmann  
(jusqu'en décembre 2020)  
M<sup>me</sup> Aline Lopes-Ribeiro  
(jusqu'en septembre 2021)  
M<sup>me</sup> Grete Privitera  
(jusqu'en août 2021)  
M. Mathis Ratel  
(jusqu'en septembre 2021)  
M. Alexis Robitaille  
(jusqu'en mars 2020)  
M<sup>me</sup> Maria del Carmen Romero  
Medina (jusqu'en décembre 2020)  
M. Rajdip Sen  
(jusqu'en décembre 2020)  
M<sup>me</sup> Maria Tolomeo  
(jusqu'en avril 2020)

### Groupe Epidémiologie des infections et cancer (ICE)

### Chef

D<sup>r</sup> Gary Clifford

### Chercheurs

D<sup>r</sup> Iacopo Baussano  
D<sup>r</sup> Jean-Damien Combes  
D<sup>re</sup> Catherine de Martel  
D<sup>re</sup> Jin Young Park

### Chercheurs extérieurs

D<sup>r</sup> Robert Newton  
(jusqu'en mars 2020)  
D<sup>r</sup> Guglielmo Ronco  
(jusqu'en septembre 2021)

### Gestionnaires de données

M. Damien Georges  
M<sup>me</sup> Vanessa Tenet

### Assistants de projet

M<sup>me</sup> Philippine Gason  
M<sup>me</sup> Viktoria Knaze

### Secrétariat

M<sup>me</sup> Susan Gamon

### Boursiers postdoctoraux

D<sup>re</sup> Catherina J. Alberts  
D<sup>r</sup> Ahmad Fuady  
D<sup>re</sup> Mayo Hirabayashi  
D<sup>r</sup> Ahmadaye Ibrahim Khalil  
(jusqu'en octobre 2021)  
D<sup>re</sup> Irene Man  
D<sup>re</sup> Feixue Wei

### Etudiants

M. Kueshivi M. Atsou  
(jusqu'en juillet 2020)  
M. Maxime Bonjour  
M<sup>me</sup> Séphora Campoy  
M<sup>me</sup> Marie Chantal Umulisa  
(jusqu'en janvier 2020)  
M. Nicolas Voisin  
(jusqu'en juin 2020)

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.

Lors de l'exercice 2020–2021, le Groupe ICB a concentré ses études fonctionnelles sur la caractérisation des propriétés biologiques des oncoprotéines de plusieurs virus capables d'infecter l'homme, notamment les types de virus du papillome humain (VPH) cutanés du genre beta (Gupta et coll., 2020a ; Minoni et coll., 2020 ; Romero-Medina et coll., 2020 ; Magnotti et coll., 2021). Concernant les études épidémiologiques, le Groupe ICB a développé un test diagnostique très sensible pour un grand nombre d'agents infectieux afin i) d'évaluer le rôle des infections dans la cancérogenèse humaine, et ii) d'identifier de nouveaux algorithmes pour le diagnostic précoce des cancers d'origine

infectieuse chez l'homme (Amorrortu et coll., 2020, 2021 ; Galati et coll., 2020a, 2021 ; Tagliabue et coll., 2020 ; Rollison et coll., 2021 ; Simoens et coll., 2021).

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 poids des cancers d'origine infectieuse, notamment en Asie et en Afrique. A ce jour, il existe 11 agents infectieux classés cancérogènes par les *Monographies du CIRC*, tous situés 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 des agents infectieux spécifiques *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 qu'elle représente dans le monde, jusqu'à l'étude et la modélisation de l'impact des interventions et/ou des politiques de prévention et de lutte contre l'infection.

Les Groupes ICB et ICE participent aussi à plusieurs études collaboratives pour évaluer l'impact de la vaccination contre le VPH dans les PRFI 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.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2021, suite au lancement de la Stratégie à moyen terme 2021–2025 du CIRC et à la mise en place de la nouvelle structure organisationnelle, la Section INF fait désormais partie de la Branche Détection précoce, prévention et infections.

#### PREVENTION DU CANCER GASTRIQUE EN REPUBLIQUE DE COREE : ETUDE HELPER

*Helicobacter pylori* est la première cause de cancer d'origine infectieuse dans le monde. En 2013, le CIRC et le *National Cancer Center* de la République de Corée ont lancé l'étude HELPER, un essai contrôlé, randomisé, en double aveugle, multicentrique, pour étudier l'impact de l'éradication de *H. pylori* sur l'incidence du cancer gastrique en République de Corée. Cette étude a recruté près de 12 000 participants d'âge moyen dans la population générale, dont 5269 positifs pour *H. pylori*, qui ont ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement d'éradication de *H. pylori* (quadruple thérapie contenant du bismuth) ou un placebo. Le suivi est assuré tous les deux ans par endoscopie dans le cadre du Programme national de dépistage du cancer de la République de Corée. Une analyse intermédiaire est prévue en 2026.

Atelier des chercheurs de l'étude HELPER, Séoul, République de Corée. © CIRC.



Cet essai vise à déterminer dans quelle mesure l'éradication de *H. pylori* réduit le risque de cancer gastrique dans la population générale, tout en apportant d'importantes informations pour une allocation optimale des ressources destinées à la lutte contre le cancer gastrique dans le pays. A l'échelle mondiale, cette étude aura des répercussions majeures sur la santé publique car elle donne des pistes pour la prévention du cancer gastrique dans les populations où l'incidence est élevée, en particulier dans les pays asiatiques.

## ROLE DES TYPES DE VPH BETA DANS LE DEVELOPPEMENT DU CARCINOME EPIDERMOÏDE CUTANE

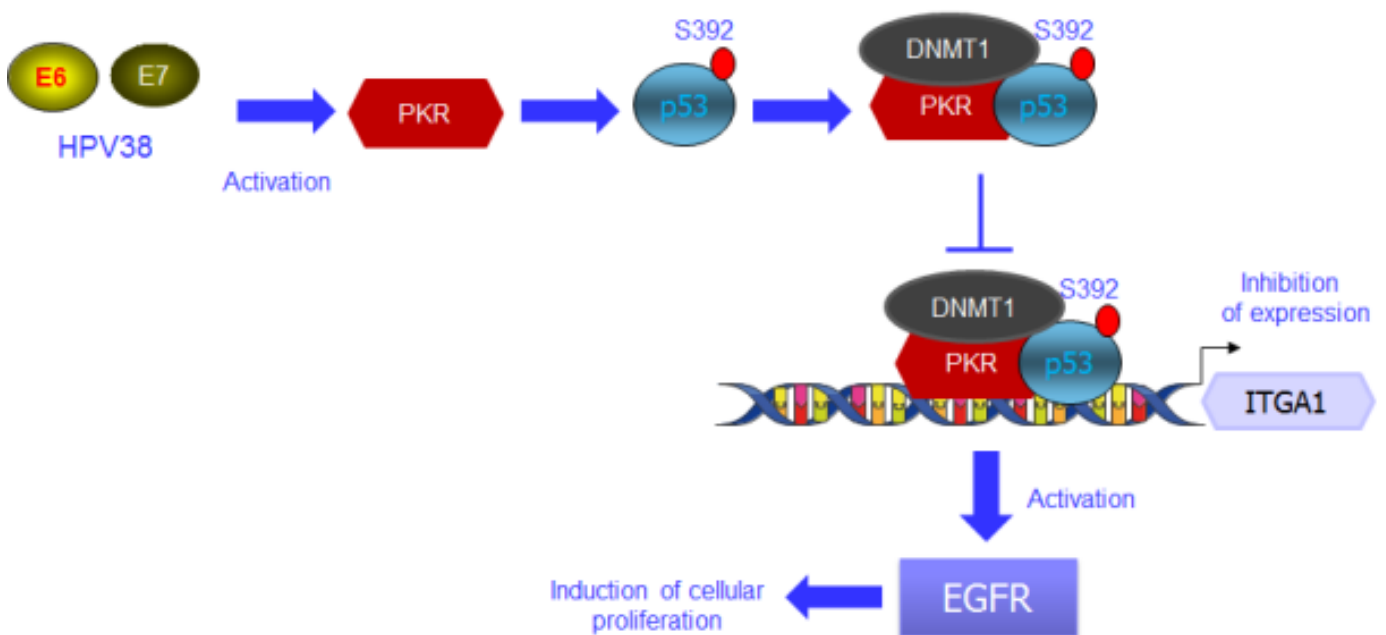
A ce jour, de nombreux types de VPH ont été isolés et parfaitement caractérisés. Ils sont regroupés en espèces, puis en genres, dans l'arbre phylogénique des VPH établi d'après la séquence du génome viral. Un sous-groupe du genre alpha, appelé VPH muqueux HR, infecte l'épithélium du tractus ano-génital 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. Les résultats des études du Groupe ICB et d'autres groupes, obtenus dans des modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo*, ont montré les propriétés transformantes des oncoprotéines E6 et E7 de plusieurs types de VPH cutanés

beta. Une récente étude du Groupe ICB a permis de caractériser un nouveau mécanisme viral d'inactivation de p53. Les oncoprotéines E6 et E7 du VPH beta 38 induisent l'accumulation d'une forme phosphorylée de la protéine sauvage p53 dans les kératinocytes humains, favorisant leur prolifération. L'inactivation de p53 par différents moyens réduit fortement la prolifération des kératinocytes humains induite par VPH38 E6 et E7. Le VPH38 active en effet la protéine kinase dépendante de l'ARN double brin PKR qui phosphoryle la p53 sur S392. Cette phosphorylation entraîne la formation d'un complexe p53–DNMT1 qui inhibe l'expression de l'intégrine alpha 1 (ITGA1), régulateur négatif de la voie de signalisation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (Romero-Medina et coll., 2020) (Figure 1). Ces résultats montrent qu'il existe une forme sauvage particulière de p53 qui présente des propriétés pro-prolifération en accord avec un modèle dans lequel les protéines E6 et E7 des

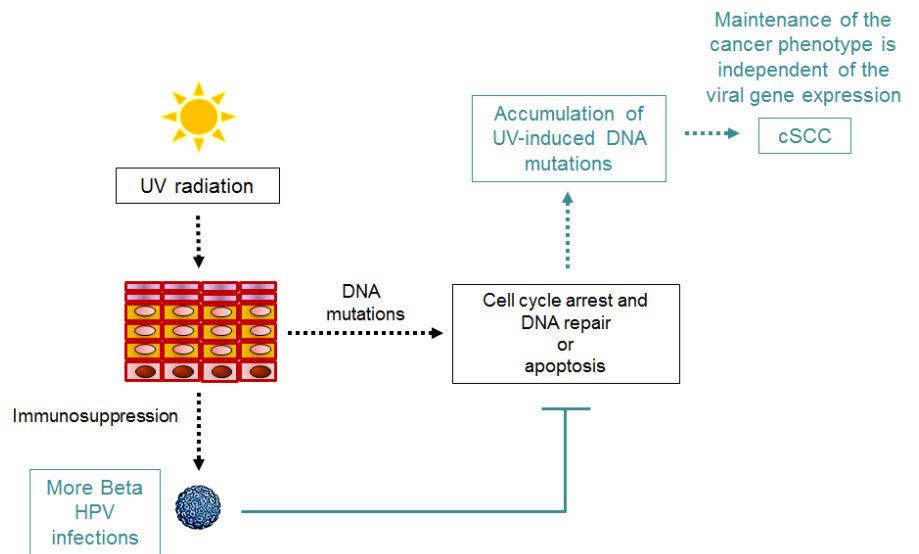
VPH beta et le rayonnement ultraviolet (UV) coopèrent étroitement pour favoriser la cancérogenèse cutanée (Figure 2). Une étude récente du Groupe ICB a ainsi montré que les UV favorisent l'infection cutanée par les VPH beta, très probablement du fait de leur activité inhibitrice sur le système immunitaire. De leur côté, les types de VPH beta facilitent l'induction par les UV de mutations dans l'ADN en affectant d'importantes voies cellulaires. Toutefois, après l'accumulation de mutations dans le génome et le développement de lésions cutanées, l'expression des gènes E6 et E7 du VPH38 n'est pas nécessaire au maintien du phénotype malin des cellules cancéreuses (Lambert et coll., 2020a).

Une étude prospective est venue conforter ce modèle en montrant que la détection de VPH beta en amont était un bon prédicteur du développement d'un carcinome épidermoïde de la peau (Rollison et coll., 2021).

Figure 1. VPH38 altère l'activité de la forme sauvage de p53 pour favoriser la prolifération cellulaire *via* la régulation négative de l'expression de l'intégrine alpha 1 (ITGA1). EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique. © CIRC.



**Figure 2. Modèle de coopération entre certains types de virus du papillome humain beta (VPH) et le rayonnement ultraviolet (UV) dans le développement du carcinome épidermoïde cutané (cSCC : *cutaneous squamous cell carcinoma*).** Dans les conditions physiologiques, le rayonnement UV induit des mutations dans l'ADN des kératinocytes et une immunosuppression. Les altérations provoquées par les UV entraînent i) un arrêt du cycle cellulaire et la réparation des mutations ou ii) l'apoptose si les dommages à l'ADN sont irréparables. Les protéines précoces de VPH beta, E6 et E7, peuvent altérer la réponse cellulaire au stress induit par les UV et permettre aux cellules dont l'ADN est endommagé de poursuivre leur cycle cellulaire avec un risque élevé d'évoluer en cellules cancéreuses. Une fois les mutations accumulées dans des gènes conducteurs (par exemple, gènes suppresseurs de tumeurs ou oncogènes), l'expression des gènes viraux n'est plus nécessaire. D'après Lambert et coll. (2020a). Copyright © 2020, les auteurs, sous licence exclusive de Springer Nature Limited.



## GROUPE EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICE)

### POIDS DES CANCERS D'ORIGINE INFECTIEUSE DANS LE MONDE

Sachant qu'il est possible de prévenir et de traiter les infections, les estimations relatives à la charge que représentent les cancers d'origine infectieuse constituent d'importants indicateurs de santé publique. Le Groupe ICE a mis à jour ces estimations aux niveaux national, régional et mondial, à l'aide des outils d'évaluation de l'exposition les plus appropriés et des dernières données mondiales d'incidence de cancer pour 11 agents infectieux, classés cancérogènes (virus, bactéries et parasites) (de Martel et coll., 2020) (Figure 3). Il a ainsi estimé à 2,2 millions le nombre de nouveaux cas de cancer d'origine infectieuse, diagnostiqués en 2018 dans le monde, avec un taux d'incidence standardisé sur l'âge (TISA) de 25,0 cas pour 100 000 personnes-années. Les principaux agents en cause étaient : *H. pylori* (810 000 cas ; TISA : 8,7), les VPH (690 000 cas ; TISA : 8,0), le virus de

l'hépatite B (360 000 cas ; TISA : 4,1) et le virus de l'hépatite C (160 000 cas ; TISA : 1,7). Les TISA imputables aux infections étaient plus élevés en Asie orientale (37,9) et en Afrique subsaharienne (33,1), et plus faibles en Europe du Nord (13,6) et en Asie occidentale (13,8) (de Martel et coll., 2020) (Figure 3). La Chine comptait un tiers des cas de cancer d'origine infectieuse dans le monde, en raison de TISA élevés pour les infections par *H. pylori* (15,6) et par le virus de l'hépatite B (11,7). Une relation a également été constatée entre le niveau de revenu et l'incidence des cancers d'origine infectieuse, la plus forte étant observée pour les cancers imputables aux VPH avec un TISA qui passe de 6,9 dans les pays à revenu élevé à 16,1 dans les pays à revenu faible. Les études de suivi se sont concentrées sur la charge représentée par le cancer du col utérin imputable au VIH dans le monde (Stelzle et coll., 2021) et au VPH en Chine (Duan et coll., 2020). Ces résultats sont importants pour sensibiliser à la lutte contre

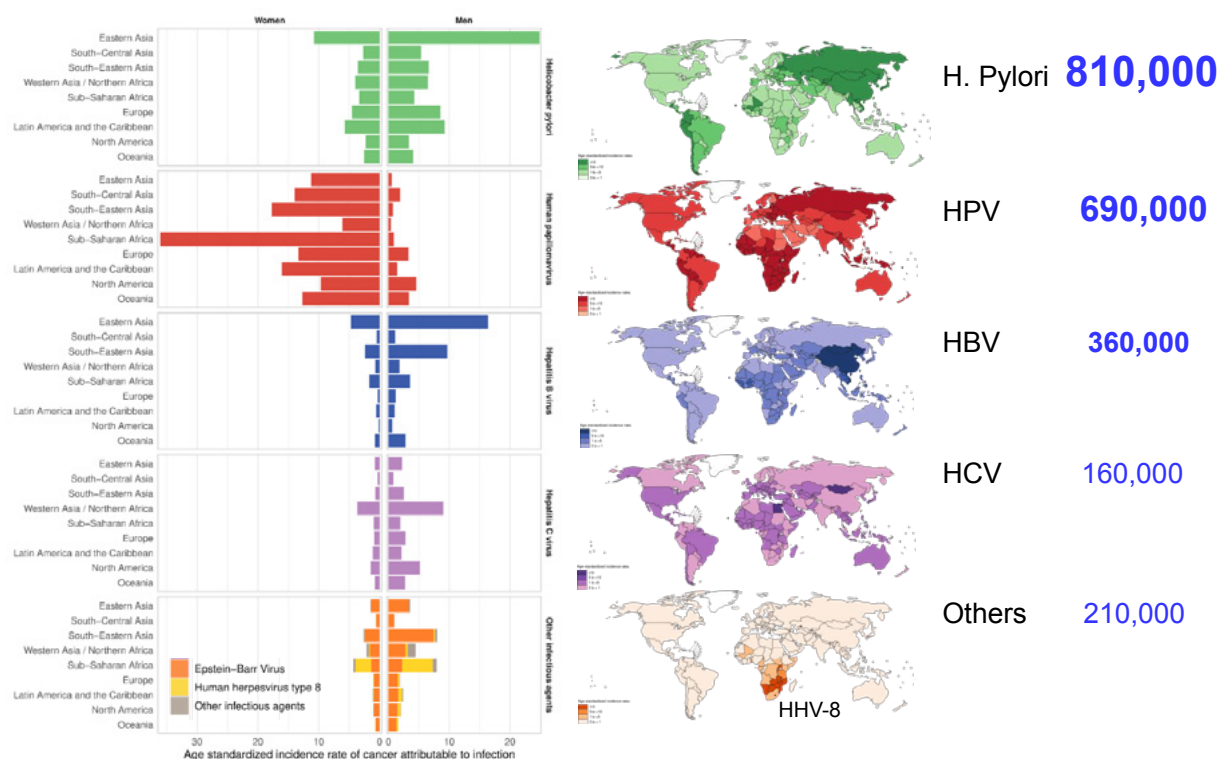
les infections par des virus oncogènes, d'autant plus qu'aujourd'hui la prévention du cancer dans le monde s'inscrit dans le contexte des maladies non transmissibles.

### EPIDEMIOLOGIE ET PREVENTION DU CANCER DE L'ANUS

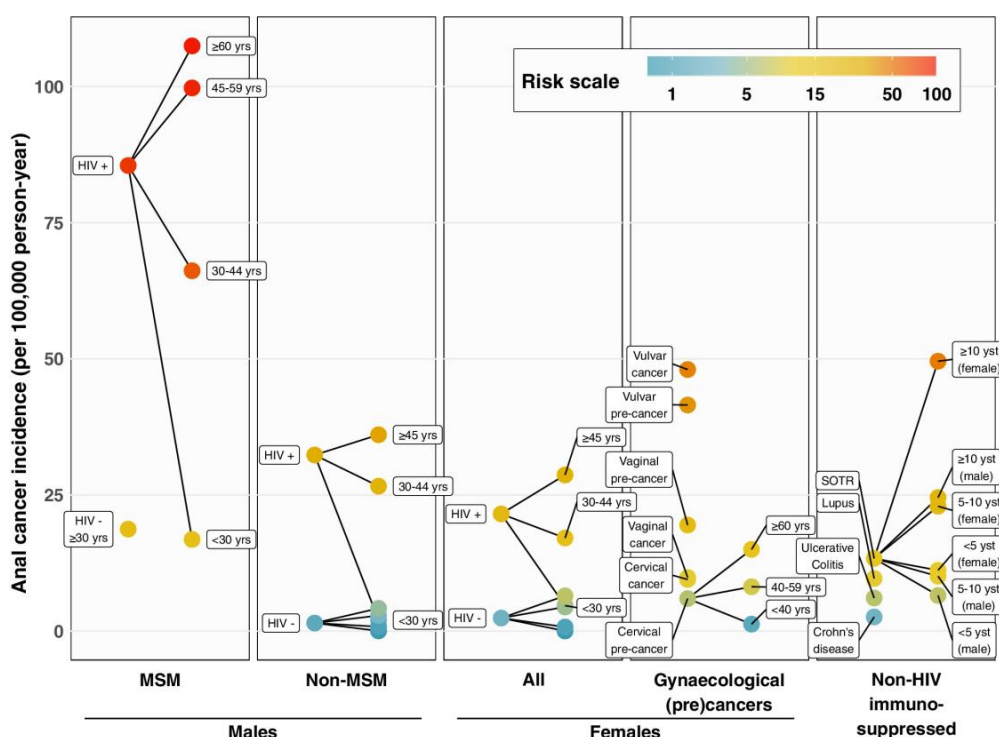
Il est essentiel de connaître l'histoire naturelle du carcinome épidermoïde de l'anus (CEA) associé au VPH, ainsi que le fardeau qu'il représente, pour sensibiliser et renseigner les initiatives de prévention. Chaque année, dans le monde, on estime à 29 000 le nombre de cas de CEA diagnostiqués, principalement chez les femmes (de Martel et coll., 2020). Le Groupe ICE a développé une échelle du risque de CEA à partir d'une méta-analyse de l'incidence, afin d'aider les programmes de prévention du cancer anal à prioriser les groupes à risque élevé, notamment les personnes porteuses du VIH, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, les femmes



**Figure 3. Poids des cancers d'origine infectieuse dans le monde en 2018 : 2,2 millions de nouveaux cas (13 % de tous les cancers). HBV : virus de l'hépatite B ; HCV : virus de l'hépatite C ; HPV : virus du papillome humain. D'après Martel et coll. (2020). © 2019 Centre international de recherche sur le cancer ; licence Elsevier.**



**Figure 4. Echelle du risque de cancer anal, donnant des estimations pour les personnes porteuses du VIH, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (MSM), les femmes chez lesquelles on a diagnostiqué un cancer ou des lésions gynécologiques précancéreuses associés au VPH, et les receveurs de greffes d'organes (SOTR) à différentes périodes depuis la transplantation (yrs : années ; yst : années depuis la transplantation). D'après Clifford et coll. (2021). © 2020 Centre international de recherche sur le cancer (CIRC/OMS) ; licence par John Wiley & Sons Ltd au nom de l'Union internationale contre le cancer.**

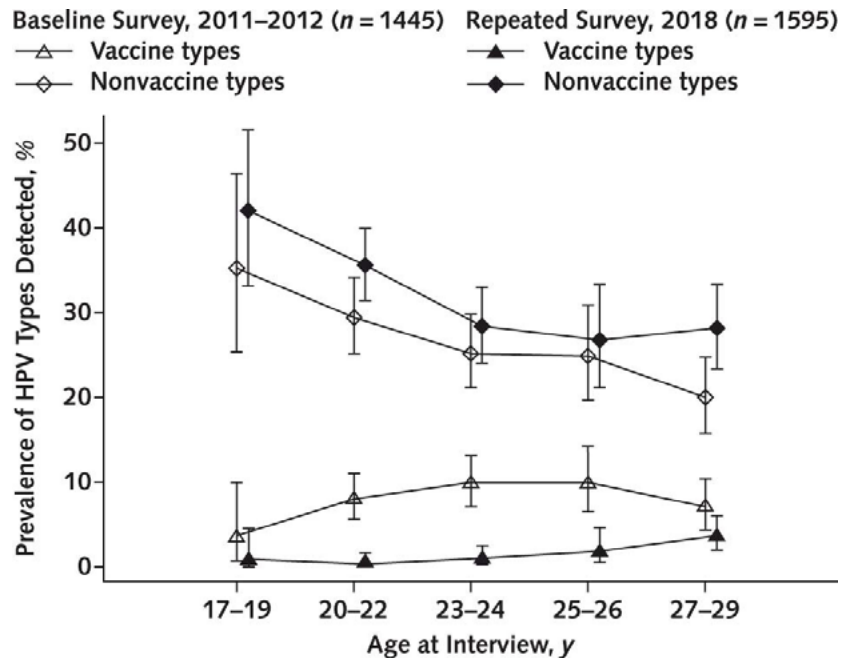


chez lesquelles on a diagnostiqué un cancer ou des lésions gynécologiques précancéreuses associés au VPH, et les receveurs de greffes d'organes (Clifford et coll., 2021) (Figure 4). Une nouvelle analyse collaborative des données individuelles de 64 études regroupant près de 30 000 participants de sexe masculin, a livré une description détaillée de l'épidémiologie en fonction de l'âge de l'infection anale par le VPH et des lésions précancéreuses de haut grade selon les principaux déterminants établis du risque de CEA chez les hommes, à savoir statut VIH et sexualité (Wei et coll., 2021a). Une autre méta-analyse s'est attachée à décrire l'infection anale à VPH, les lésions et le cancer de l'anus chez des receveurs de greffes d'organes (Albuquerque et coll., 2020). Des études cliniques continuent également de livrer des informations sur l'histoire naturelle de la maladie dans ces groupes à haut risque, notamment sur i) les taux de prévalence de VPH anal chez les femmes séropositives en Chine, ii) l'utilité de la recherche d'anticorps dirigés contre E6 du VPH16 pour stratifier les personnes séropositives présentant un risque élevé de cancer anal au sein de l'Etude de cohorte suisse sur le VIH (Combes et coll., 2020) et iii) l'incidence et l'élimination des VPH beta 16 et 18 dans l'étude APACHES conduite en France, portant sur 500 hommes séropositifs ayant des rapports sexuels avec des hommes (Alberts et coll., 2020a).

#### IMPACT DE LA VACCINATION CONTRE LES VPH DANS LES PRFI : MODELISATION DES DECISIONS EN MATIERE DE SANTE PUBLIQUE

Les vaccins prophylactiques contre les types de VPH HR ont démontré leur innocuité et une efficacité élevée. Toutefois, si dans les pays à revenu élevé, les programmes de vaccination anti-VPH se sont avérés rentables, leur introduction dans les PRFI reste difficile et nécessite l'engagement à long terme des autorités locales de santé publique. Pour soutenir cette vaccination, le Groupe ICE mène des études sur le terrain visant à évaluer

Figure 5. Prévalence du VPH en fonction du type de VPH et de la tranche d'âge lors des enquêtes initiales et répétées, conduites au Bhoutan. Types ciblés par le vaccin : HPV6, HPV11, HPV16 et HPV18 ; 42 types non ciblés par le vaccin, détectés par GP5+/6+, excluant les 4 types ciblés par le vaccin. Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance à 95 %. D'après Baussano et coll. (2020a). Copyright © 2020 American College of Physicians. Tous droits réservés. Reproduit avec l'autorisation de l'American College of Physicians, Inc.



son impact local et développe des algorithmes prédictifs permettant de prévoir, à l'échelle mondiale, la réduction attendue de l'incidence du cancer du col de l'utérus grâce à la vaccination. Au Rwanda et au Bhoutan, des enquêtes sur la prévalence du virus dans l'urine, conduites dans des écoles (Baussano et coll., 2021), et des études en population générale basées sur la cytologie (Baussano et coll., 2020a) ont ainsi démontré l'efficacité de la vaccination contre le VPH (Figure 5). Au Rwanda, le Groupe ICE a évalué en parallèle la couverture vaccinale à l'échelle nationale (Sayinzoga et coll., 2020). Il a également réalisé une estimation des taux d'incidence de cancer du col de l'utérus attendus et évitables chez les femmes nées entre 2005 et 2014 dans 185 pays, afin d'encourager l'introduction de la vaccination contre le VPH à l'échelle mondiale (Bonjour

et coll., 2021 ; Piñeros et coll., 2021b) (Tableau 1). Par ailleurs, le Groupe ICE a mis au point une méthode permettant d'estimer l'incidence du cancer du col de l'utérus à partir des données de prévalence du VPH dans la population, pour évaluer le poids que représente la maladie au plan local quand on ne dispose pas de données des registres du cancer. Enfin, en collaboration avec des collègues d'autres instituts de premier plan dans le monde, le Groupe ICE a évalué les stratégies optimales de vaccination contre le VPH pour prévenir le cancer du col utérin dans les milieux aux ressources limitées (Drolet et coll., 2021). Toutes ces études s'inscrivent pleinement dans l'initiative mondiale de l'OMS visant à éliminer le cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique.

**Tableau 1. Nombre de femmes à risque et nombre de cas de cancer du col de l'utérus attendus et évitables chez les femmes nées entre 2005 et 2014, selon le continent, la catégorie de la charge représentée par la maladie et l'indice de développement humain 2018**

	Nombre de femmes à risque	Cas attendus en l'absence de vaccination		Cas évitables grâce à la vaccination	
		Nombre (95 % IC)	Pourcentage du total des cas dans chaque catégorie	Nombre (IC 95 %)	Pourcentage du total des cas dans chaque catégorie
<i>Continent</i>					
Afrique	165 606 523	5 648 149 (5 428 370–6 021 112)	48,7	4 162 782 (4 000 569–4 437 821)	73,7
Asie	344 978 554	4 486 109 (4 372 716–4 643 003)	38,7	3 480 802 (3 380 678–3 608 856)	77,6
Europe	38 508 937	416 241 (410 384–423 343)	3,6	332 124 (327 352–337 944)	79,8
Amérique latine	52 222 051	863 532 (835 639–919 393)	7,4	605 918 (586 145–644 957)	70,2
Amérique du Nord	22 124 133	140 961 (137 550–144 461)	1,2	111 009 (107 869–114 330)	78,8
Océanie	3 061 127	42 855 (39 073–47 384)	0,4	35 485 (32 318–39 271)	82,8
<i>Charge du cancer du col utérin<sup>a</sup></i>					
Très élevée	292 719 493	5 949 749 (5 745 857–6 186 696)	51,3	4 568 726 (4 405 526–4 755 927)	76,8
Élevée	136 428 165	2 808 840 (2 671 891–3 045 844)	24,2	2 062 358 (1 961 833–2 236 491)	73,4
Moyenne	77 561 473	1 697 817 (1 597 925–1 890 372)	14,6	1 231 586 (1 158 349–1 372 443)	72,5
Faible	106 942 955	1 027 948 (992 516–1 118 556)	8,9	778 124 (752 326–844 285)	75,7
Très faible	12 849 239	113 492 (109 602–120 963)	1,0	87 326 (84 360–93 058)	76,9
<i>Indice de développement humain<sup>b</sup></i>					
Faible–moyen	352 464 260	8 025 880 (7 794 459–8 447 380)	69,2	6 117 421 (5 939 136–6 430 904)	76,2
Élevé	186 108 791	2 775 193 (2 720 782–2 837 271)	23,9	1 994 697 (1 954 640–2 039 514)	71,9
Très élevé	87 928 274	796 774 (786 593–810 166)	6,9	616 002 (607 835–626 440)	77,3
Total	626 501 325	11 597 847 (11 366 107–12 027 739)	100,0	8 728 120 (8 549 700–9 049 217)	75,3

IC, intervalle de confiance (plage d'incertitude).

<sup>a</sup> Les pays ont été triés individuellement en fonction du nombre attendu de cas de cancer du col de l'utérus, puis regroupés dans les catégories suivantes : charge très élevée (8 pays comptent 50 % du total des cas dans le monde), charge élevée (17 pays comptent les 25 % suivants), charge moyenne (25 pays comptent les 15 % suivants), charge faible (68 pays comptent les 9 % suivants), et charge très faible (67 pays comptent le 1 % restant).

<sup>b</sup> Faible–moyen : < 0,70 ; élevé : 0,70–0,79 ; très élevé : ≥ 0,80.

Source : D'après Bonjour et coll. (2021). © 2021 Organisation mondiale de la Santé ; licence Elsevier.