

17èmes Journées Scientifiques

Association Francophone pour l'étude des Infections par les Papillomavirus et les Polyomavirus



Comité d'organisation

Samuel ALIZON
Françoise BACHELERIE
Claire DEBACK
Emmanuelle JEANNOT
Hélène PÉRÉ
Julien POTHICHET
Géraldine SCHLECHT-LOUF
David VEYER

Informations pratiques :

Centre de formation Benoît Frachon, Gif-sur-Yvette

12 rue Fernand Leger Courcelle, 91190 Gif-sur-Yvette

Site web: <https://cbf.cgt.fr/>

Coordonnées GPS : 48°42'08.1"N 2°05'58.9"E

Venir en transports en commun : RER B Direction Saint-Rémy-lès-Chevreuse - station Courcelle-Sur-Yvette (6 mn de marche) et Bus : 11, 12, 262, N

Accès : [Plan google map](#) (accès à partir de la gare)

PROGRAMME

Mercredi 10 septembre 2025

14h00-17h00 : Arrivée, accueil et installation des participants

17h00-19h00 : **SESSION 1 : Virome épithélial – de l'homéostasie à la pathogénèse**

Session Soutenue par la Société Française de Virologie

Modérateurs : Françoise BACHELERIE/ Ignacio BRAVO

17h00-18h30 : **Communications orales (10 min + 2 min questions)**

IPVS consensus statement on the natural history of cervical HPV infection

[Ignacio Bravo](#), CNRS – MIVEGEC – Team Virostyle – CNRS, IRD, MIVEGEC – France

High-risk human papillomavirus cervical infection prevalence: a nationwide retrospective study comparing opportunistic and organised screening, France, 2020 to 2023

[Samuel Alizon](#), Centre interdisciplinaire de recherche en biologie – Labex MemoLife, Collège de France, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre National de la Recherche Scientifique – France

Epidémiologie des Papillomavirus et Polyomavirus au sein du virome séminal et impact sur la fertilité masculine

[Baptiste Demey](#), Laboratoire de Virologie [CHU Amiens] – CHU Amiens-Picardie – France

HPV spermatique : nouvelle cible pour améliorer la fertilité humaine

[Sophie Brouillet](#), CHU Montpellier, Montpellier University Hospital – Centre Hospitalier Régional Universitaire [Montpellier] – France

Prévalence et génotypes de papillomavirus humains oncogènes en milieu endémique drépanocytaire à Kisangani, République Démocratique du Congo

[Yvette Neema Ufoy Mungu](#), Université de Liège – Belgique

Approche multi-omique pour l'étude conjointe du microbiote et du virome HPV vaginal

[Melissa Kordahi](#), INSERM UMR996, Inflammation, microbiome, immunosurveillance, Université Paris-Saclay, Orsay, France – France

18h30-19h00 : **Conférence invitée - One Health - Changement climatique et Santé**

[Sophie Szopa](#) - Laboratoire des Sciences du Climat et de l'Environnement, LSCE UMR8212 CEA, Gif-Sur-Yvette

19h00 : dîner

Jeudi 11 septembre 2025

9h00-10h30 : SESSION 2 : Polyomavirus et oncogénèse

Session Soutenue par la Société Française du Cancer

Modérateurs : Antoine TOUZÉ / Céline BRESSOLLETTE

9h00-9h30 : **Conférence** - HPV42 et adénocarcinome papillaire digital : nouvelle perspective pour la carcinogénèse liée aux HPVs

Thibault Kervarrec - Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHRU de Tours ; Réseau Caraderm; Équipe Biologie des infections à polyomavirus, INRAE 1282 ISP, Tours

9h30-10h30 : **Communications orales (10 min + 2 min questions)**

Le statut HLA-B Leader comme marqueur prédictif de la réplication du polyomavirus BK après une transplantation rénale

Aurélien Aubry, Agents infectieux, résistance et chimiothérapie - UR UPJV 4294 – Université de Picardie Jules Verne, CHU Amiens-Picardie – France, Laboratoire de Virologie [CHU Amiens] – CHU Amiens-Picardie – France

Épuisement des lymphocytes T spécifiques du BKPyV chez les transplantés rénaux : le ciblage des récepteurs inhibiteurs améliore leur fonctionnalité

Karen Bargiel, UMR1186 – Université Paris Saclay – France

Les lymphocytes T CD4 allogéniques maintiennent une réponse efficace des lymphocytes T CD8 spécifiques du polyomavirus BK chez les receveurs de greffe de rein

Manon Dekeyse, UMR1186 – Université Paris Saclay – France

Le complexe SMC5/6 : un nouveau facteur de restriction ciblé par le polyomavirus BK

Pauline Gaboriaud, Infectiologie et Santé Publique – Université de Tours, Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement : UMR1282

Analyse du répertoire B spécifique du polyomavirus BK chez les receveurs de greffe de rein par l'approche LIBRA-seq/BEAM

Sarah Marchand, Nantes Université, INSERM, Center for Research in Transplantation and Translational Immunology, UMR 1064, ITUN2, F-44000, CHU Nantes, Service de Virologie, F-44000, Nantes – Nantes Université – France

10h30-10h45: pause-café

10h45-12h30 : SESSION 3 : HPV – mécanismes de l'oncogénèse

Session Soutenue par la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

Modérateurs : Michael HERFS/ Hélène PÉRÉ

10h45-11h15 : **Conférence invitée** - Susceptibilité génétique à la pathogénèse des HPV

Emmanuelle Jouanguy - Génétique humaine des maladies infectieuses : prédisposition mendélienne, Institut Imagine, Paris

11h15-12h30 : Communications orales (10 min + 2 min questions)

Evaluation par l'approche de la méthode du "Holdup natif" de petites molécules inhibitrices de l'oncoprotéine E6 de HPV16 et 18

Théo Juncker, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire IGBMC – université de Strasbourg, U964, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR7104, université de Strasbourg, U1258, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Natural PDZ Variants Modulate High-Risk HPV E6 Binding and Potentially Drive Oncogenic Pathways

Yushi Men, IGBMC – IGBMC University of Strasbourg -CNRS - INSERM – France

Caractériser le rôle des β -HPV et leur synergie avec les rayons UV dans la carcinogenèse cutanée non-mélanique

Diane Bruyère, Laboratoire de pathologie expérimentale – Avenue Hippocrate 13, 4000 Liège, Belgique

Evidences d'une origine cellulaire commune entre les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus

Florian Poulain, Experimental Pathology - GIGA Cancer - Université de Liège – Bât. B23 GIGA Cancer -Experimental Pathology Quartier Hôpital avenue de l'Hôpital 3 4000 Liège Belgique, Belgique

The prognosis value of HPV integration status in Early Cervical Cancer

Imane Doghman, Centre de Recherche des Cordeliers – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Sorbonne Université, Université Paris Cité – France

12h25 : Photo de groupe

12h30-14h00 : *déjeuner*

14h00 : temps libre – *Château des Roches – Maison Littéraire Victor Hugo*

17h00-19h00 - SESSION 4 : Diagnostic moléculaire, biomarqueurs et thérapies

Session Soutenue par la Ligue contre le Cancer

Modérateurs : Christine CLAVEL/ Quentin LEPILLER

17h00-17h30 : **Conférence invitée** - *IA et imagerie : principes et exemples d'applications*

Roger Sun - Département de radiothérapie, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif

17h30-18h45 : Communications orales (10 min + 2 min questions)

Episomal HPV as a Prognostic Marker in HPV16_A1-Positive OPSCC after treatment using Capture-HPV and ViroCapt2

Victor Malassigne, Service Virologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris – Université Sorbonne Paris Cité – France

Caractérisation immunologique du microenvironnement tumoral des cancers oropharyngés HPV-induits : vers un score pronostique personnalisé

[Dac Hung Nguyen](#), Service d'immunologie [HEGP, Paris] – Hôpital Européen Georges Pompidou [APHP], Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpitaux Universitaires Paris Ouest - Hôpitaux Universitaires, Île de France Ouest – France

Méthylation du génome de l'hôte : un marqueur prometteur pour le dépistage du cancer anal
[Valentine Marie Ferré](#), Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, Inserm, IAME, F-75018, Service de Virologie [CHU Bichat] – Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), AP-HP -Hôpital Bichat - Claude Bernard [Paris] – France

Characteristics and Risk Factors of Multiple HPV-related Neoplastic Events: A Case-Control Study
[Laurane Edorh](#), Institut Gustave Roussy – Institut Gustave Roussy – France

PrévIST HPV, une sous-étude biologique de la prévalence des infections vaginales et péniennes par HPV en population générale en France
[Jean-Luc Prétet](#), Laboratoire Chrono-environnement (UMR 6249) – Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Franche-Comté – France, CNR Papillomavirus – CHU de Besançon – France, Santé publique France

Comparaison inter-laboratoires des tests HPV : étude collaborative nationale
[Sandy Gross](#), CNR Papillomavirus – CHU Besançon – France

18h45-19h00 : [Présentation de l'IHU Cancer des femmes](#)

19h00-19h25 : [Présentation des sponsors](#)

19h25-20h00 : [Bilan d'activité du CNR / Assemblée générale de l'AFIPP / élections](#)

20h00 : dîner

Vendredi 12 septembre 2025

9h00-11h30 - **SESSION 5 : HPV- Réponse épithéliale, immunité antivirale et vaccination**

Session Soutenue par MSD France « Aire Thérapeutique Vaccins »

Modérateurs : Julien POTHICHET /Alain JUNG

9h00-9h30 : **Conférence invitée** - *Relations entre les effecteurs de la voie Hippo YAP/TAZ et les virus oncogéniques HPV et MCV*

[Murielle Masson](#) – Régulations des infections virales par l'ARN, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire de Strasbourg, Strasbourg

9h30-10h30 : **Communications orales (10 min + 2 min questions)**

Efficacité de traduction différentielle de la protéine virale E7 entre les alphaPV oncogènes et non-oncogènes : rôle de la régulation post-transcriptionnelle des ARNm viraux et de la différenciation de la cellule hôte

[Philippe Paget-Bailly](#), Institut de Recherche pour le Développement (IRD en Occitanie) – CNRS : UMR5290, CNRS : UMREspace-Dev, CNRS-Université de Montpellier-Université de Guadeloupe – France, UMR5290 - MIVEGEC, Montpellier – CNRS – France

Host Adaptive Immunity Shapes Asymptomatic HPV Clearance
[Inayat Bhardwaj](#), Virostyle – Perturbations, Evolution, Virulence, Montpellier, France

La réplication du virus HPV18 modifie le profil d'expression protéique des récepteurs de l'immunité innée (PRR) au sein de cultures épithéliales tridimensionnelles (3D-EpC)

Celia Kemmat, UMR 996 INSERM, Université Paris-Saclay, Orsay – Univ Paris-Sud, Fac Pharmacie, INSERM, Université Paris-Saclay – France

Phenotypic and functional modulation of skin antigen-presenting cells by human papillomavirus replication

Mathilde Puel, Inflammation, microbiome, immunosurveillance – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université Paris-Saclay – France, Hôpital Paris-Saclay, 91400 Orsay – Groupe Hospitalier Nord Essonne [Longjumeau] – France

Human 3D skin models reveal the biophysical and structural footprint of commensal HPV on epithelial architecture

Tarek Sayde, UMR 996 INSERM, Université Paris-Saclay, Orsay, France – UMR 996 INSERM – France

10h30-11h00 : *pause-café*

11h00-11h20 : **Conférence invitée** - *Monitoring des cancers HPV-induits par biopsie liquide*
Emmanuelle Jeannot – Institut Curie, Paris

11h20-11h50 : **Conclusions** –

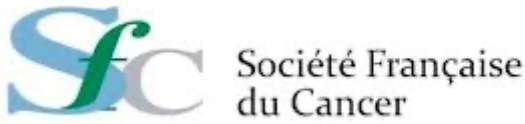
Modérateurs : Claire DEBACK, Géraldine SCHLECHT-LOUF, Samuel ALIZON

Remise des prix aux étudiants - *Session Soutenue par la Société Française de Microbiologie*

11h50- 12h00 : *distribution des panier repas*

SPONSORS & SOUTIENS

ABBOTT France	
ALTONA DIAGNOSTICS France	
COPAN Italia S.p.A.	
EUROBIO SCIENTIFIC	
Fondation ARC pour la recherche sur le cancer	
Fujirebio France	
Graduate School Life Sciences and Health	
Institut Curie- L'Institut des Cancers des Femmes	
Ligue Nationale Contre Le Cancer	

MSD	
QIAGEN France	
Société Française du Cancer	
Société Française de Microbiologie	
Société Française de Virologie	
V-Veil-Up Production	

Bureau de l'AFIPP

Ignacio BRAVO (Montpellier)
Céline BRESSOLLETTE (Nantes)
Christine CLAVEL (Reims)
Michael HERFS (Liège)
Alain JUNG (Strasbourg)
Quentin LEPILLER (Besançon)
Hélène PÉRÉ (Paris)
Antoine TOUZÉ (Tours)

LISTE DES PRESENTS

LASTNAME	FIRSTNAME	MAIL
TOUZE	Antoine	antoine.touze@univ-tours.fr
ROUSSEL	Mathilde	mathilde.roussel@lab-cerba.com
MICHEL	Judith	judith.michels@gustaveroussy.fr
NICOLAS	Alain	alain.nicolas@unice.fr
DEBACK	Claire	claire.deback@universite-paris-saclay.fr
BOULLE	Nathalie	n-boulle@chu-montpellier.fr
PRETET	Jean-luc	jean_luc.pretet@univ-fcomte.fr
SERVANT	Marc	marc.servant@umontreal.ca
HELLE	Francois	francois.helle@u-picardie.fr
KORDAHI	Melissa	melissa.kordahi@inserm.fr
JEANNOT	Emmanuelle	emmanuelle.jeannot@curie.fr
BROCHOT	Etienne	etienne.brochot@u-picardie.fr
REBRAB	Rosa	jlpretet@chu-besancon.fr
CLAVEL CRAVOISIER	Christine	cclavel@chu-reims.fr
BURREL	Sonia	sonia.burrel@chu-bordeaux.fr
COLLET	Louison	louison.collet@u-picardie.fr
BROUILLET	Sophie	s-brouillet@chu-montpellier.fr
SOLIS	Morgane	morgane.solis@chru-strasbourg.fr
HERFS	Michael	m.herfs@uliege.be
COUSIDO	Alexandra	cousido@igbmc.fr
VEYER	David	david.veyer@aphp.fr
FERRE	Valentine	valentinemarie.ferre@aphp.fr
CHARPENTIER	Charlotte	charlotte.charpentier@aphp.fr
SCHLECHT-LOUF	Géraldine	geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr
TRAVE	Gilles	traveg@igbmc.fr
ALIZON	Samuel	samuel.alizon@college-de-france.fr
BRESSOLLETTE-BODIN	Celine	celine.bressollette@univ-nantes.fr
LEPILLER	Quentin	q1lepiller@chu-besancon.fr
JUNG	Alain	a.jung@icans.eu
BACHELERIE	Françoise	francoise.bachelerie@universite-paris-saclay.fr
POTHLICHET	Julien	julien.pothlichet@inserm.fr
OUCHAKOFF	Alexie	alexie.ouchakoff@sfr.fr
BRAVO	Ignacio	ignacio.bravo@cnrs.fr
NICOLAS	Tessandier	nicolas.tessandier@ird.fr
MARIN-ESTEBAN	Viviana	viviana.marin-esteban@u-psud.fr
OCIMEK	Morgan	morgan.ocimek@universite-paris-saclay.fr
BADOUAL	CV@cile	cecile.badoual@gustaveroussy.fr
HAIM-BOUKOBZA	Stéphanie	Stephanie.Haim-Boukobza@cerbahealthcare.com
JACQUET	Chloé	jacquet.chloe@outlook.fr
DESMET	Matéo	matdesmet59@gmail.com
AHMED KARIM	Moriom	moriom.ahmed-karim@universite-paris-saclay.fr
MEN	Yushi	meny@igbmc.fr
GÖRLITZ	Kristof	gorlitzk@igbmc.fr
PICAVET	Léa	lea.picavet-ext@aphp.fr
PUECH	Julien	julien.puech-ext@aphp.fr
MARCHAND	Sarah	sarah.marchand@chu-nantes.fr
GROSS	Sandy	
MOUMEN	Narjiss	narjiss.moumen@universite-paris-saclay.fr
MARIN	Rose	rose.marin@college-de-france.fr

GABORIAUD	Pauline	pauline.gaboriaud@univ-tours.fr
DEMEY	Baptiste	demey.baptiste@u-picardie.fr
AUBRY	Aurélien	aubry.aurelien@chu-amiens.fr
DOGHMAN	Imane	
KEMMAT	Célia	
NEEMA UFOY MUNGU	Yvette	
JUNCKER	Théo	junckert@igbmc.fr
MALASSIGNE	Victor	victor.malassigne@inserm.fr
BHARDWAJ	Inayat	inayat.bhardwaj@umontpellier.fr
PUEL	Mathilde	
NGUYEN	Dac hung	dac-hung.nguyen@inserm.fr
BRUYERE	Diane	diane.bruyere@uliege.be
POULAIN	Florian	
PAGET-BAILLY	Philippe	
EDORH	Laurane	
BARGIEL	Karen	karen.bargiel@inserm.fr
SAYDE	Tarek	tarek.sayde@inserm.fr
PÈRE	Hélène	helene.pere@aphp.fr
SZOPA	Sophie	sophie.szopa@universite-paris-saclay.fr
MAJLESSI	Laleh	laleh.majlessi@pasteur.fr
MASSON	Murielle	murielle.masson@unistra.fr
KERVARREC	Thibault	
JOUANGUY	Emmanuelle	emmanuelle.jouanguy@inserm.fr
SUN	Roger	roger.sun@gustaveroussy.fr
LEYGUES	Jessica	jessica.leygues@curie.fr
SALOMON	Anne	anne.salomon@curie.fr
DUMINIL	Sophie	

Virome épithélial – de l'homéostasie à la pathogenèse

Approche multi-omique pour l'étude conjointe du microbiote et du virome HPV vaginal

Jeanne Beaudoin^{* 1}, Françoise Bachelier^{*}

¹, Géraldine Schlecht-Louf^{* † 1}, Melissa Kordahi^{* ‡ 1}

¹ INSERM UMR996, Inflammation, microbiome, immunosurveillance, Université Paris-Saclay, Orsay, France – INSERM UMR996, Inflammation, microbiome, immunosurveillance, Université Paris-Saclay, Orsay, France – France

Le microbiote vaginal joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie de la muqueuse et dans la protection contre les infections génitales par des agents pathogènes. Un déséquilibre de cette communauté microbienne - marqué notamment par une réduction des *lactobacilles* dominants et une augmentation de la diversité bactérienne - est associé à une présence accrue des papillomavirus humains (HPV) ainsi qu'à un risque élevé de lésions précancéreuses du col de l'utérus. Pourtant, les mécanismes à l'origine de ces interactions " trans-royaumes " restent encore largement méconnus, et la contribution du virome vaginal, notamment des génotypes HPV présents dans cet écosystème, dans le contexte de la santé comme de la pathologie, demeure peu explorée.

Ce projet vise à caractériser le virome HPV cervico-vaginal à partir de données publiques issues de séquençage shotgun métagénomique d'échantillons vaginaux. Les séquences ont été analysées par alignement avec la base PAVE (Papillomavirus Episteme) pour identifier les génotypes présents. En parallèle, la composition du microbiote a été réévaluée, permettant une analyse intégrée des communautés virales et bactériennes.

Ces données offrent une base descriptive en vue de futures études sur des cohortes plus larges, incluant des données cliniques et phénotypiques, afin d'explorer plus finement les relations entre microbiote, virome HPV et santé génitale. Elles contribueront également au développement de modèles 3D d'épithélium cervico-vaginal immunocompétents, destinés à étudier *in vitro* la réplication des HPV en présence de microbiotes bactériens contrastés, dans le but de mieux comprendre l'influence de ces communautés microbiennes sur la réponse épithéliale à l'infection virale.

*Intervenant

†Auteur correspondant: geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr

‡Auteur correspondant: melissa.kordahi@universite-paris-saclay.fr

HPV spermatique : nouvelle cible pour améliorer la fertilité humaine.

Nathalie Boulle ¹, Violaine Durand ¹, Alizée Eymann ¹, Vanessa Loup ¹,
Sophie Brouillet * ¹

¹ CHU Montpellier = Montpellier University Hospital – Centre Hospitalier Régional Universitaire
[Montpellier] – France

La présence de l'HPV dans le sperme est connue depuis 30 ans, pourtant sa présence est encore trop rarement recherchée lors d'un projet parental. Ceci est surprenant car son impact négatif sur la fertilité humaine est rapporté depuis une quinzaine d'années. Son incidence est significativement augmentée chez les patients infertiles ($\approx 15\%$) en comparaison aux patients fertiles ($\approx 10\%$). Les patients infectés peuvent être porteurs de plusieurs génotypes différents d'HPV dans leur sperme (jusqu'à 10 génotypes différents retrouvés dans un même échantillon de sperme d'un patient infertile). A ce jour, tous les génotypes (haut risque, bas risque...) semblent impacter négativement la fertilité humaine, qu'elle soit spontanée ou après assistance médicale à la procréation (AMP). En effet, les virions d'HPV se fixent sur les spermatozoïdes, notamment au niveau de leur tête. Lors de la fécondation (spontanée ou après AMP), les virions vont entrer à l'intérieur de l'ovocyte et perturber la fécondation, le développement embryonnaire pré-implantatoire, l'implantation embryonnaire, et/ou la grossesse causant alors des fausses-couches. Ainsi, il est important de s'assurer que le sperme du conjoint ou du donneur est dépourvu d'HPV afin d'offrir les meilleures chances de naissances aux patientes. Pour les patients porteurs d'HPV spermatique et pris en charge en AMP au CHU de Montpellier, nous testons actuellement 3 stratégies : le lavage des spermatozoïdes, la biopsie testiculaire et la vaccination à l'âge adulte, afin d'offrir les meilleures chances de naissances à nos patient.e.s. Les premiers résultats de cette étude démontrent clairement l'importance d'éliminer l'HPV spermatique avant toute prise en charge.

*Intervenant

IPVS CONSENSUS STATEMENT ON THE NATURAL HISTORY OF CERVICAL HPV INFECTION

Ignacio Bravo * ¹, Marc D Ryser , Nicole Campos , Anne Hammer , Anne
F. Rositch , Patti E. Gravitt

¹ CNRS – MIVEGEC – Team Virostyle – CNRS, IRD, MIVEGEC – France

Contexte. En vingt ans, le dépistage du cancer du col est passé de la recherche de signes cliniques ou cytologiques d'infection à la détection des papillomavirus humains (HPV) oncogènes. **Méthodes.** Le Policy Committee de l'International Papillomavirus Society (IPVS) a réuni un groupe pluridisciplinaire pour réexaminer les données et la terminologie décrivant l'histoire naturelle des infections cervicales par HPV, selon le type viral. **Résultats.** Le groupe propose un modèle distinguant trois états: *no HPV infection*, *undetectable HPV infection* et *detectable HPV infection*. L'"infection indétectable" correspond à une charge virale sous le seuil de détection des tests ADN HPV ou à un état de latence virale, deux situations difficiles à distinguer. Le passage de *HPV not detected* à *HPV detected* peut refléter: (i) une acquisition récente auprès d'un partenaire; (ii) une autoinoculation depuis un autre site; (iii) une augmentation de charge ou une réactivation; (iv) un dépôt transitoire de matériel viral sans infection (autre site corporel ou partenaire). À l'inverse, le retour à *HPV not detected* peut indiquer: (i) une clairance virale; (ii) un passage à un état indétectable par baisse de charge ou latence; (iii) un prélèvement inadéquat. **Conclusion.** Ce modèle distingue clairement l'état biologique du col (sans HPV, infection indétectable ou détectable) de son observation (*HPV detected / not detected*), améliorant l'interprétation clinique et scientifique des résultats.

*Intervenant

Epidémiologie des Papillomavirus et Polyomavirus au sein du virome séminal et impact sur la fertilité masculine

Olivier Carpentras¹, Elissa Kansou¹, Aurélien Aubry^{2,3}, Armin Priam⁴, Etienne Brochot^{5,1}, Rosalie Cabry^{6,7}, Dorian Bosquet^{6,7}, Baptiste Demey^{*† 5,1}

¹ Laboratoire de Virologie [CHU Amiens] – CHU Amiens-Picardie – France

² Agents infectieux, résistance et chimiothérapie - UR UPJV 4294 – Université de Picardie Jules Verne – France

³ Laboratoire de Virologie (CHU Amiens) – CHU Amiens-Picardie – France

⁴ Services Urologie et Transplantation [CHU Amiens-Picardie] – CHU Amiens-Picardie – France

⁵ Agents infectieux, résistance et chimiothérapie - UR UPJV 4294 – Université de Picardie Jules Verne, CHU Amiens-Picardie – France

⁶ Médecine et biologie de la reproduction, CECOS, CHU Amiens Picardie – CHU AMIENS, Université de Picardie Jules Verne – France

⁷ Périnatalité et Risques Toxiques - UMR INERIS_I1UPJV –
–Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, Université de Picardie Jules Verne, CHU Amiens –
Picardie – France

Les conséquences de l'altération du virome génital sur la fertilité chez l'homme sont peu explorées. Une étude incluant prospectivement des hommes consultant en clinique d'infertilité a été menée au CHU Amiens Picardie. L'objectif était de décrire l'épidémiologie des Papillomavirus et Polyomavirus dans le sperme des patients infertiles et d'évaluer l'impact de la présence de ces virus et de la diversité du virome sur les paramètres spermatiques.

467 patients ont été inclus pour analyse du liquide séminal. Les données d'anamnèse et cliniques ont été recueillies pour chaque patient. Des PCR spécifiques ont été réalisées pour différents types d'HPV et les BK, JC et Merkel Cell Polyomavirus. La diversité du virome séminal a été évalué par une méthode de séquençage haut-débit "pan"-virale.

La prévalence des Papillomavirus était forte (22,3%), avec une sur-représentation des espèces à haut risque oncogène. Le portage séminal de Papillomavirus augmentait le le risque d'infertilité dans une analyse multivariée (Odd Ratio : 4,10). Malgré une prévalence de 34,8% des Polyomavirus (3,2% pour le BK, 21,8% pour le JC et 14.5% pour le Merkel Cell), aucun argument fort ne permettait d'associer leur présence à un risque accru d'infertilité. En analyse intégrative par séquençage haut-débit, les virus composant le virome génital masculin sont principalement les *Papillomaviridae*, *Herpesviridae* et *Polyomaviridae*. La diversité virale était corrélée à la variation des paramètres spermatiques, particulièrement chez les porteurs de Papillomavirus. Cependant, la présence de Papillomavirus au sein du virome génital ne semble pas être un élément suffisant pour expliquer le risque accru d'infertilité masculine.

*Intervenant

†Auteur correspondant: demey.baptiste@u-picardie.fr

Prévalence et génotypes de papillomavirus humain oncogènes en milieu endémique drépanocytaire à Kisangani, République Démocratique du Congo

Yvette Neema Ufoy Mungu ^{*† 1}

¹ Université de Liège – Belgique

Introduction

Notre étude analyse la distribution des génotypes d'HPV à haut risque (HPVHR) dans un contexte d'endémie drépanocytaire à Kisangani, en République Démocratique du Congo

Matériel et méthodes

C'est une étude descriptive menée du 17 février 2023 au 18 février 2024 à Kisangani (RDC), portant sur une cohorte de 712 femmes. Les analyses biologiques ont été réalisées au CHU de Liège (Belgique): la drépanocytose a été diagnostiquée par chromatographie liquide, tandis que les tests HPV ont été effectués à l'aide du système Cobas 6800, complété par un séquençage viral du génome entier sur la plateforme nanopore.

Résultats

Les femmes porteuses de l'allèle drépanocytaire (AS) représentaient 18.26% de notre cohorte. La prévalence globale de l'infection HPVHR était de 28.4% (IC 95% : 25-32), avec une prédominance des HPVHR non 16 et non 18 de 24% (IC95% :22.7-30%). Aucune association significative n'a été observée avec le statut drépanocytaire. Les HPV 35 et HPV52 prédominaient respectivement chez les femmes non drépanocytaires (AA) et chez les AS (40% vs 21,4%). Les HPV103 et 226 " like-novel ", variants nouveaux et peu/pas caractérisés, ont été détectés dans 3 frottis cervicaux.

Conclusion

La prévalence de l'infection HPVHR est élevée en RDC avec une prédominance des HPV35 et HPV 52 à Kisangani. L'AS ne semble pas influencer la prévalence globale de l'infection à HPV. Dans cette étude, deux nouvelles souches potentielles de HPV auraient été identifiées.

Mots clés : papillomavirus humain à haut risque, drépanocytose, Kisangani, RDC.

*Intervenant

†Auteur correspondant: dr.yneema@gmail.com

High-risk human papillomavirus cervical infection prevalence: a nationwide retrospective study comparing opportunistic and organised screening, France, 2020 to 2023

Olivier Supplisson* , Nicolas Tessandier , Mathilde Roussel , Stéphanie Haïm Boukobza , Sonia Burrel , Mircea T. Sofonea , Samuel Alizon ^{† 1}

¹ Centre interdisciplinaire de recherche en biologie – Labex MemoLife, Collège de France, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre National de la Recherche Scientifique – France

Background: In France, cervical cancer screening for females aged 30–65 years primarily tests for high-risk (HR) human papillomavirus (HPV) infections.

Aim: We aimed to map the prevalence of cervical infections caused by HPV16 and/or 18, or by any of 12 other carcinogenic HPV genotypes and compare prevalence estimates from tests from spontaneous medical visits (opportunistic screening) or the national screening programme (organised screening).

Methods: We extracted data from a large network of biology laboratories, containing all available results from HR HPV tests performed between 1 January 2020 and 30 November 2023 in metropolitan France. A full hierarchical Bayesian model was used to compute spatially resolved expected prevalence maps at the postcode level.

Results: The analytic sample contained results of 362,963 HR HPV tests. Among samples positive for HPV16 and/or 18, 2.9% and 3.8% were from organised and opportunistic screening, respectively. Samples positive for other genotypes were 6.9% and 9.4%, respectively.

During the last week of the study (week 48 2023), among females aged 30 years, opportunistic screening was associated with a greater expected prevalence of HPV16 and/or 18 and other genotypes in 97.2% and 99.9% of postcodes, respectively. The probability this percentage was lower among females aged 66 years was below 95% for both genotype groups.

For organised screening, a pronounced north-west/south-east gradient in infection prevalence was found across France for both genotype groups, with hotspots located at the border with Italy, Spain and Switzerland.

Conclusion: Opportunistic screening is associated with systematic inflation of HR HPV infection prevalence.

*Auteur correspondant: osupplis@gmail.com

[†]Intervenant

Polyomavirus et oncogenèse

Le statut HLA-B Leader comme marqueur prédictif de la réplication du polyomavirus BK après une transplantation rénale

Aurélien Aubry * ^{1,2}, Baptiste Demey ^{1,2}, François Helle ¹, Nicolas Guillaume ³, Etienne Brochot ^{1,2}

¹ Agents infectieux, résistance et chimiothérapie - UR UPJV 4294 – Université de Picardie Jules Verne, CHU Amiens-Picardie – France

² Laboratoire de Virologie [CHU Amiens] – CHU Amiens-Picardie – France

³ HEMATIM - Hématopoïèse et immunologie - UR UPJV 4666 – Université de Picardie Jules Verne, CHU Amiens-Picardie, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – France

Les facteurs de risques de la réplication du BKPyV post-transplantation rénale sont encore imparfaitement compris. Etant donnée l'importance de l'immunité, certaines caractéristiques génétiques capables de moduler la réponse anti-BKPyV peuvent être étudiées. Parmi elles, la divergence évolutive des allèles HLA (HED) reflète l'étendue de peptides que le système HLA est capable de présenter. D'autre part, le génotype B leader (MM, MT ou TT), codé par HLA-B, influence l'activation des cellules NK via HLA-E. Un typage HLA a été réalisé chez les receveurs et donneurs de 306 greffes rénales effectuées au CHU Amiens-Picardie entre 2019 et 2023, permettant le calcul de l'HED et la détermination du statut B leader. La réplication du BKPyV était définie par la présence d'une PCR $> 7 \log_{10}$ copies/mL dans les urines ou une ADNémie au cours de la première année post-transplantation, et l'infection à CMV par une PCR quantifiable dans le sang total ou le plasma. En analyse univariée, trois variables semblaient significativement associées à une absence de BKPyV : un HED HLA-B élevé chez le receveur, un HED HLA-A élevé chez le donneur et un mismatch B leader entre le donneur et le receveur. Seul le mismatch B leader est resté significativement protecteur en analyse multivariée (OR = 0,49 ; $p = 0,02$). Aucune association n'a été retrouvée entre ces données génétiques et l'infection à CMV. En cas de validation de ces résultats, le statut B leader pourrait donc être un biomarqueur prédictif du risque de réplication du BKPyV en transplantation rénale.

*Intervenant

Épuisement des lymphocytes T spécifiques du BKPyV chez les transplantés rénaux : le ciblage des récepteurs inhibiteurs améliore leur fonctionnalité

Karen Bargiel ^{*} , Ivan Scriabine , Florence Herr , Marie Ghislaine De Goer De Herve ^{*}

, Houria Handel Chavez , Yassine Taoufik , Slim Fourati , Manon Dekeyser , Antoine Durrbach ^{*} [†] ¹

¹ UMR1186 – Université Paris Saclay – France

Contexte: La néphropathie à BKPyV (BKPyVAN) est une complication importante de la transplantation rénale, associée à des taux élevés de réplication plasmatique du BKPyV et à une faible survie du greffon. Son traitement actuel consiste à réduire l'immunosuppression afin de restaurer la réponse immunitaire.

Méthodes: Les lymphocytes-T circulants (Phénotype, Fonctionnalité) de 28 greffés rénaux atteints de ont été analysés.

Résultats: La BKPyVDNAémie a été contrôlée chez 13 malades (groupe-C), alors qu'elle a persisté chez 15 malades (groupe-NC). La perte de fonction rénale était plus prononcée dans le groupe-NC que dans le groupe-C ($p < 0,055$). Le groupe-NC présentait une perte des fonctions des lymphocytes-T spécifiques du BKPyV (prolifération des lymphocytes-T, sécrétion de cytokines) par rapport au groupe-C. Cette altération fonctionnelle était associée à une surexpression de récepteurs inhibiteurs (RI) (PD1, TIGIT ou TIM3), mettant en évidence un phénotype d'épuisement des lymphocytes T-CD4 et CD8 spécifiques du BKPyV dans le groupe-NC. Les CD8 spécifiques du BKPyV dans le groupe-NC exprimaient plus fréquemment > 2 RI que dans le groupe C ($p < 0,05$). Un seul anticorps bloquant les RI n'a pas restauré la fonction des lymphocytes-T, tandis qu'une combinaison d'anticorps anti-PD1 et anti-TIM3 augmente les fonctions des lymphocytes-T CD8 spécifiques du BKPyV ($p < 0,05$).

Conclusions: Une BKPyVDNAémie prolongée était associée à un phénotype épuisé des lymphocytes T spécifiques de BKPyV chez les transplantés. Les fonctions CD8 anti-BKPyV spécifiques peuvent être restaurées ex vivo en bloquant les voies PD1 et TIM3, ouvrant la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

^{*}Intervenant

[†]Auteur correspondant: antoine.durrbach@universite-paris-saclay.fr

Les lymphocytes T CD4 allogéniques maintiennent une réponse efficace des lymphocytes T CD8 spécifiques du polyomavirus BK chez les receveurs de greffe de rein

Manon Dekeyser , Marie Ghislaine De Goer De Herve , Houria Hendel Chavez , Romain Lhotte , Ivan Scriabine , Karen Bargiel ^{*} , Emmabuelle Boutin , Florence Herr ^{*}

, Jean Luc Taupin , Yassine Taoufik , Antoine Durrbach ^{*}

1

¹ UMR1186 – Université Paris Saclay – France

Introduction: La néphropathie associée au polyomavirus BK (BKPyVAN) est une complication importante chez les transplantés rénaux (TxR). Elle est associée à une réplication plasmatique accrue du polyomavirus BK (BKPyV) et entraîne une faible survie du greffon.

Méthodes: Nous avons suivi prospectivement 100 TxR présentant différents degrés de réactivation du BKPyV (absence de réactivation du BKPyV, ADNurie du BKPyV, ADNémie du BKPyV et BKPyVAN confirmée par biopsie (bp-BKPyVAN), 25 patients par groupe) et évalué la fonctionnalité et le phénotype des lymphocytes T spécifiques du BKPyV.

Résultats: Nous démontrons que le bp-BKPyVAN est associé à une perte de la prolifération des lymphocytes T spécifiques du BKPyV, de la sécrétion de cytokines et des capacités cytotoxiques. Cette altération fonctionnelle est associée à une surexpression des récepteurs inhibiteurs des lymphocytes (PD1 et CTLA4), mettant en évidence un phénotype d'épuisement des lymphocytes-T spécifiques du BKPyV. Ce dysfonctionnement est associé à une faible divergence des HLA de classe II entre le donneur et le receveur (D/R-HLA). A l'inverse, lors d'une divergence plus élevée du D/R-HLA de classe II, les lymphocytes-T CD4 allogéniques peuvent contribuer au maintien des réponses des lymphocytes-T CD8 spécifiques du BKPyV. In vitro, les lymphocytes-T CD4 allogéniques HLA incompatibles restaurent les réponses des lymphocytes-T CD8 spécifiques du BKPyV.

Conclusion: Nos résultats suggèrent que au cours des TxR, les lymphocytes-T CD4 allogéniques peuvent aider à maintenir une réponse efficace des lymphocytes-T CD8 spécifiques du BKPyV qui contrôle mieux la réplication du BKPyV dans l'allogreffe rénale et peut protéger contre le BKPyVAN.

^{*}Intervenant

Le complexe SMC5/6 : un nouveau facteur de restriction ciblé par le polyomavirus BK

Pauline Gaboriaud * ¹, Etienne Coyaoud ², Etienne Brochot ³, Francois Helle ³, Antoine Touzé ¹

¹ Infectiologie et Santé Publique – Université de Tours, Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement : UMR1282, Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement – France

² Protéomique, Réponse Inflammatoire, Spectrométrie de Masse (PRISM) - U 1192 – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université de Lille, Centre Hospitalier Régional Universitaire [CHU Lille] – France

³ Agents infectieux, résistance et chimiothérapie - UR UPJV 4294 – Université de Picardie Jules Verne, CHU Amiens-Picardie – France

Le polyomavirus BK (BKPyV) est un virus ubiquitaire dont la réactivation chez les patients immunodéprimés, notamment les transplantés rénaux, peut entraîner une néphropathie tubulo-interstitielle sévère. En l'absence de traitement antiviral spécifique, l'identification des mécanismes cellulaires impliqués dans la régulation de la réplication virale est cruciale.

Dans ce contexte, notre équipe s'est intéressée au complexe SMC5/6, connu pour son rôle dans la maintenance de l'intégrité du génome et décrit comme un facteur de restriction dans plusieurs infections virales (HPV, HBV, HIV, HHV8). Une approche par interactomique proximale (BioID) a permis d'identifier l'interaction entre la protéine virale LTag du BKPyV et les sous-unités du complexe SMC5/6. L'infection de cellules MRC5 par le BKPyV a révélé une diminution significative de la protéine SMC6, suggérant une dégradation induite par le virus.

Nous étudions actuellement le mécanisme sous-jacent, notamment une dégradation ubiquitine-dépendante via le protéasome, impliquant potentiellement des E3 ubiquitines ligases identifiées dans l'interactome viral (SLF2, NSMCE1 et NSMCE2). Des knockdowns par siRNA sur des lignées stables exprimant LTag du BKPyV, en combinaison avec l'inhibiteur MG132 ou bortezomib sont en cours pour valider ces cibles. L'impact fonctionnel du complexe SMC sur la réplication virale sera également évalué par extinction génique de SMC6 suivie d'analyses de l'expression virale (LTag, VP1) et la progénie virale.

*Intervenant

Analyse du répertoire B spécifique du polyomavirus BK chez les receveurs de greffe de rein par l'approche LIBRA-seq/BEAM

Sarah Marchand ^{*† 1,2}, Manon Loirat ¹, Laurence Delbos ¹, Martin Braud ¹, Lucas Brusselle ¹, Cynthia Fourgeux ¹, Agathe Trochel ³, Laetitia Gautreau Rolland ³, Xavier Saulquin ³, Jeremie Poschmann ¹, Gilles Blancho ¹, Céline Bressollette-Bodin ^{1,2}, Dorian Mcilroy^{‡ 1}

¹ Nantes Université, INSERM, Center for Research in Transplantation and Translational Immunology, UMR 1064, ITUN2, F-44000, Nantes – Nantes Université – France

² Nantes Université, CHU Nantes, Service de Virologie, F-44000, Nantes – Nantes Université – France

³ Nantes Université, INSERM, CNRS, Université d'Anges, CRCI2NA, Nantes – Nantes Université – France

Chez les receveurs de greffe rénale avec une virémie persistante au polyomavirus BK (BKPyV), la protéine de capside VP1 accumule des mutations dont certaines favorisent l'échappement à la réponse humorale. Pour comparer le répertoire B spécifique du BKPyV entre patients contrôlant la réplication virale et ceux présentant une virémie persistante, nous avons adapté la technique LIBRA-seq/BEAM au BKPyV en utilisant des particules pseudo-virales (VLPs) doublement marquées (fluorophores et oligonucléotides).

Quatre expériences de scRNAseq ont été réalisées sur PBMCs de 16 greffés de rein, marqués avec des VLPs BKPyV (géotypes Ib2, II, III, IV) et des VLPs de polyomavirus murin. Des sous-populations B présentant différents profils antigéniques ont été identifiées par clustering Leiden et visualisées par UMAP. Les séquences des chaînes lourdes et légères des récepteurs B (BCR) ont été analysées via la plateforme Immcantation.

Les séquences de BCR ont été obtenues pour 5182 cellules spécifiques du BKPyV. La plupart étaient spécifiques au géotype I, mais des réactivités croisées fréquentes ont été observées (gI-gII, gI-gIV, gI-gII-gIV, et gI-gII-gIII-gIV). Chaque patient présentait ces groupes avec une variabilité inter-individuelle. Chez les patients avec une virémie persistante, le profil de réactivité croisée, le taux de mutation somatique, et la proportion de lymphocytes B IgA/IgG étaient comparables aux données observées chez les patients ayant contrôlé la réplication virale.

Ainsi, le répertoire B du BKPyV inclut une large part de lymphocytes cross-réactifs, même en cas de virémie persistante, suggérant que la réponse humorale reste active mais insuffisante à elle seule pour contrôler la réplication virale installée.

^{*}Intervenant

[†]Auteur correspondant: sarah.marchand@chu-nantes.fr

[‡]Auteur correspondant: dorian.mcilroy@univ-nantes.fr

HPV – mécanismes de l'oncogenèse

Caractériser le rôle des β -HPV et leur synergie avec les rayons UV dans la carcinogenèse cutanée non-mélanique

Diane Bruyere ^{*} , Thomas Lerho ¹ , Patrick Roncarati , Célia Reynders ,
Romane Geuzaine , Elodie Hendrick , Philippe Delvenne , Pascale Hubert ,
Michael Herfs

¹ Laboratoire de pathologie expérimentale – Avenue Hippocrate 13, 4000 Liège, Belgique

Une augmentation de l'incidence du cancer de la peau est observée chez les patients immunodéprimés. Des théories suggèrent l'implication de certains β -HPV qui pourraient amplifier les effets nocifs des rayonnements ultraviolets (UV). Comme la charge virale détectée pourraient être plus importante dans les lésions pré-néoplasiques par rapport aux cancers invasifs (où moins d'une copie d'HPV est détecté par cellule), une théorie du " hit and run " a émergé, suggérant l'importance de l'expression des protéines virales dans l'initiation de la cancérisation mais pas dans sa persistance.

Les lésions de Bowen résultent majoritairement d'une exposition solaire. Une collection de 162 lésions de Bowen ont révélé 14% de positivité pour les β -HPV, majoritairement situées dans des zones photo-exposées et souvent associées à une hyperkératose. La nature productive et l'activité transcriptionnelle virale de ces lésions ont également été évaluées. Ces observations soutiennent l'hypothèse d'une synergie entre les UV et les β -HPV dans le développement des cancers cutanés. Sur le modèle des études menées sur les α -HPV, des tests de complémentation ont été réalisés pour investiguer la contribution des β -HPV dans cette synergie. L'objectif était d'identifier de potentielles interactions binaires entre E6 et E7 de plusieurs β -HPV et les protéines de réparation de l'ADN. Les résultats obtenus soutiennent l'hypothèse selon laquelle le β -HPV pourrait détourner les voies de réparation de l'ADN de l'hôte. En effet, certaines des cibles identifiées jouent un rôle clé dans différentes voies de réparation, notamment dans le NER, voie clé pour la réparation des cassures induites par les UV.

^{*}Intervenant

The prognosis value of HPV integration status in Early Cervical Cancer

Imane Doghman ^{* 1}, Rosa Montero-Macías , Victor Malassigne ¹, Julien Puech ², Sandrine Imbeaud ¹, Pascal Rigolet , Marie-Aude Le Frère-Belda ³, Mélanie Boulhic , Ivana Stankovic ³, Martina Aida Angeles , Eliane Mery , Anne-Sophie Bats ⁴, Patrice Mathevet ⁵, Fabrice Lécuru ⁶, David Veyer ², Hélène Pere[†]

¹ Centre de Recherche des Cordeliers – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Sorbonne Université, Université Paris Cité – France

² Unité de virologie [CHU HEGP] – Service de Microbiologie [CHU GeorgesPompidou], Hôpital Européen Georges Pompidou [APHP] – France

³ Service de pathologie [CHU HEGP] – Hôpital Européen Georges Pompidou [APHP] – France

⁴ Département de gynécologie, Hôpital européen Georges-Pompidou – Hôpital Européen Georges Pompidou [APHP] – France

⁵ Département de Gynécologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) – Suisse

⁶ Gynecologic oncology Department – Curie Institute – France

Aim: Identify specific HPV genomic signatures by HPV Capture technique coupled with Next-Generation Sequencing (NGS) in patients with early cervical cancer (ECC) regarding 2018 FIGO stages and correlate these signatures with prognosis.

Material and Methods: HPV sequencing by Capture technique coupled with NGS was performed on 34 tumors samples of ECC patients without histologically sentinel lymph node (SLN) metastasis in a retrospective study. NGS data were analyzed in our in-house VIROCAPT2 pipeline to determine precise HPV genomic signatures such as the complete sequence of HPV genome, its integration or not in host genome and correlate this viral identity card with patient's clinical prognosis.

Results: As expected, HPV16 remains the most common genotype (60%, n=21/35) in ECC. HPV integration was identified in 40% (n=14/35) of samples. We found that in ECC, integration events were related with HPV genotype (p=0.0005). Among the 40% of integrated HPV, 8 were found integrated within human genes, including 2 into oncogenes. Finally, women with integrated HPV had a poorest outcome with a strong correlation between progression-free survival and HPV integration (p=0.0035) and interestingly, the 2 HPV integrated into oncogenes were observed in patients who died from cancer.

Conclusion: HPV genomic signature seems to be a key prognostic factor in early-stage cervical cancer, with HPV integration strongly linked to poor outcomes. Larger studies are needed to confirm the clinical relevance of HPV ID card for risk stratification and treatment decisions.

*Intervenant

[†]Auteur correspondant: helene.pere@aphp.fr

Evaluation par l'approche de la méthode du " Holdup natif" de petites molécules inhibitrices de l'oncoprotéine E6 de HPV16 et 18.

Théo Juncker ^{*† 1}, Alexandra Cousido-Siah ², Mariel Donzeau^{‡ 3}, Gilles Travé^{§ 4}

¹ Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire – université de Strasbourg, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre National de la Recherche Scientifique, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : U964, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR7104, université de Strasbourg : UMR7104, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : U1258 – France

² Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire – IGBMC – France

³ Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire – université de Strasbourg, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre National de la Recherche Scientifique, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : U964, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR7104, université de Strasbourg : UMR7104, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : U1258 – France

⁴ Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire – IGBMC University of Strasbourg -CNRS - INSERM – France

Les papillomavirus humains(HPV), notamment les types à haut risque comme HPV16/18, sont responsables d'environ 5 % des cancers mondiaux. L'oncoprotéine E6 joue un rôle clé dans la carcinogenèse en interagissant avec des protéines cellulaires: protéines à domaines PDZ via son motif PBM en C-terminal, ou encore protéines portant le motif LxxLL via sa poche de liaison hydrophobe. L'interactions de E6 la plus étudiée et ayant potentiellement le plus d'impact sur la cellule, est le recrutement de E6AP(UBE3A) et p53, induisant la dégradation de p53. Cette interaction conduit à une instabilité génomique, favorisant le développement tumoral. Notre étude vise à évaluer des inhibiteurs covalents ciblant la cystéine 51 de la poche de liaison hydrophobe de E6 pour bloquer les interactions avec certains de ces partenaires cellulaires. Pour cela nous utilisons une méthode développée au sein de notre laboratoire, le Holdup natif. Cette technique permet de quantifier indirectement les affinités d'une protéine-appât immobilisée sur une résine, pour n'importe quelle protéine-proie détectable au coeur d'un extrait cellulaire. Nos premiers résultats démontrent que notre méthode permet de quantifier l'inhibition des interactions de E6 en présence d'inhibiteurs. Les premiers essais, d'abord réalisés en " single point ", révèle une diminution globale des interactions, mais des analyses plus approfondies par titration, permettent l'évaluation quantitative et comparative de l'efficacité des différents inhibiteurs testés. Le Holdup natif apparaît donc comme un outil robuste et flexible pour évaluer et caractériser plus rapidement l'efficacité d'inhibiteurs de E6, soutenant ainsi l'exploration de stratégies thérapeutiques ciblées contre les cancers liés au HPV.

*Intervenant

†Auteur correspondant: junckert@igbmc.fr

‡Auteur correspondant: mariel.donzeau@unistra.fr

§Auteur correspondant: travegi@igbmc.fr

Natural PDZ Variants Modulate High-Risk HPV E6 Binding and Potentially Drive Oncogenic Pathways

Yushi Men ^{*} ¹, Gilles Trave[†] ¹, Elodie Monsellier[‡] ¹, Renaud Vincentelli[§] ²,
Jaime Fernandez Macgregor[¶] ²

¹ IGBMC – IGBMC University of Strasbourg -CNRS - INSERM – France

² AFMB – CNRS, Aix Marseille Univ, UMR 7257 AFMB, 13288 Marseille, France – France

Individual genetic variations can influence susceptibility, progression, and clinical outcomes of viral infections and related cancers. In HPV-induced cancers, the high-risk HPV oncoprotein E6 has been shown to hijack host epithelial polarity and signaling regulators by interacting with PDZ domain-containing proteins, such as DLG4, through its C-terminal PDZ-binding motif (PBM), thereby promoting uncontrolled cell proliferation and immortalization.

In this study, we investigated how natural single amino acid variants within PDZ domain affect their binding affinity to high-risk HPV E6 PBMs. The selected PDZ variants were curated from the Genome Aggregation Database (gnomAD) and the cBioPortal for Cancer Genomics. Our affinity-based analysis revealed that specific type of variants within the $\beta 2$ – $\beta 3$ loop of the cancer-related PDZ protein TAX1BP3 significantly enhance binding to high-risk HPV E6 PBMs. Importantly, these mutations also strongly modulate interactions with PBMs from other cancer-associated signaling proteins, either enhancing or impairing binding. It is worth noting that according to the data from gnomAD, such kind of natural variants can occur in the human population at allele frequencies reaching up to 0.01%.

These findings suggest that even a single amino acid change within a PDZ domain can rewire interaction specificity, potentially reshaping host-pathogen interactions and altering susceptibility to HPV-driven oncogenesis. Based on these insights, we plan to introduce selected PDZ variants into SiHa cervical cancer cells using CRISPR-Cas9 genome editing. We aim to systematically characterize the downstream effects on interactome, proteome, and transcriptome profiles, and assess phenotypic consequences including changes in cell proliferation, metastasis potential, and malignant progression.

^{*}Intervenant

[†]Auteur correspondant: traveg@igbmc.fr

[‡]Auteur correspondant: monselle@igbmc.fr

[§]Auteur correspondant: renaud.vincentelli@univ-amu.fr

[¶]Auteur correspondant: jaime.FERNANDEZ-MACGREGOR-AUTRIQUE@univ-amu.fr

Evidences d'une origine cellulaire commune entre les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus

Florian Poulain * ¹

¹ Experimental Pathology - GIGA Cancer - Université de Liège – Bât. B23 GIGA Cancer - Experimental Pathology Quartier Hôpital avenue de l'Hôpital 3 4000 Liège Belgique, Belgique

Toujours associés à une infection par HPV, les cancers du col de l'utérus ont la particularité de pouvoir afficher une différenciation épidermoïde (~80%) ou glandulaire (~20%). Dans de rares cas (appelés carcinomes adéno-squameux), les deux sous-types cancéreux peuvent s'observer en même temps. Alors que durant des décennies, deux origines distinctes étaient supposées, cette affirmation fut, pour la première fois, remise en question en 2012 avec la découverte des cellules dites " jonctionnelles " (située entre l'exocol et l'endocol) et la mise en évidence de biomarqueurs spécifiques exprimés tant par les carcinomes épidermoïdes que par leurs homologues glandulaires. Malgré cela, des preuves directes et irréfutables d'une origine commune entre ces deux sous-types cancéreux restent manquantes. Dans un premier temps, en consultant les archives belges de pathologie sur une période de 10 ans, nous avons constitué une cohorte de 12 patientes atteintes d'un cancer adéno-squameux présentant des composantes épidermoïdes et glandulaires distinctement séparées. Grâce à la microdissection et une combinaison de séquençage par capture du génome viral et de séquençage de l'exome entier, nous avons confirmé sans équivoque une origine clonale entre les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes appariés, sur la base des sites d'intégration du génome HPV et de la détection des SNPs, indels et CNV. De telles observations apportent un élément clé dans notre compréhension de la carcinogenèse cervicale induite par HPV et, plus largement, démontrent l'existence de cellules souches multipotentes chez l'adulte et la conservation de cette caractéristique " plastique " durant le développement cancéreux.

*Intervenant

Diagnostic moléculaire, biomarqueurs et thérapies

Characteristics and Risk Factors of Multiple HPV-related Neoplastic Events: A Case-Control Study

Laurane Edorh * ¹, Ryma Bessa , Marion Aupomerol , Felix Blanc-Durand ,
Phillipe Gorphe , Catherine Genestie , Lucie Veron , Alexandra Leary ,
Mohamed-Amine Bani , Cécile Badoual , Franck Griscelli , Kaissa Ouali ,
Christina Smolenschi , Patricia Pautier , Dan Chaltiel , Judith Michels

¹ Institut Gustave Roussy – Institut Gustave Roussy – France

Background Human papillomaviruses (HPV) cause approximately 630,000 new cancers annually worldwide (cervical, vulvar, vaginal, penile, anal, oropharyngeal, and cutaneous). Improved treatments have extended survival, increasing the risk of subsequent HPV-related lesions. This study investigates the characteristics and risk factors in patients with second primary HPV-related cancers or high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). Methods A retrospective matched case-control study (n=104) was conducted at Gustave Roussy (2000–2023). Cases (n=52) had two distinct HPV-related neoplastic events. Controls (n=52), matched by site, stage, age, diagnosis period, and follow-up duration, had a single HPV-related cancer. Results Among cases, 69.2% developed a second cancer and 30.8% developed HSIL. Median age at primary diagnosis was 45.8 years. Squamous cell carcinoma was the predominant histology in primary (86.5%) and second cancers (97.2%). Median intervals were 7 years between cancers and 5 years from cancer to HSIL. Anal canal (50%), vulva/vagina (30.6%), and oropharynx (11.1%) were the most common second cancer sites; HSIL mainly affected the cervix (93.8%). Cases had more frequent prior HSIL (17.3% vs. 7.7%) and LSIL (32.7% vs. 7.7%; OR = 5.42, p = 0.012) at the primary site, more tobacco exposure (median 23.5 vs. 15.0 pack-years), and absence of brachytherapy was strongly associated with multiple events (86.5% vs. 46.2%, OR = 7.50, p < 0.001). Immunodeficiency was observed in 7.6% of cases (versus 3.8% of controls). Conclusions Multiple HPV-related events follow distinct anatomical patterns, with anal and vulvar sites frequently involved. These findings support multi-site surveillance, tailored screening strategies, and further studies to better identify high-risk populations

*Intervenant

IDENTIFICATION D'UNE SIGNATURE MOLECULAIRE HPV A PARTIR DE FROTTIS CERVICO UTERINS PAR CAPTURE-NGS

Juliette Fantuzzi * ¹, Hélène Péré

¹ INSERM UMR-S 1147, Centre de Recherche des Cordeliers – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM – France

Introduction : Les papillomavirus humain à haut risque oncogène (HPVHR) sont responsables de la quasi-totalité des cancers du col utérin. Les mécanismes oncogéniques induits par HPV ont été associés au statut moléculaire du virus notamment à son intégration dans le génome humain. Une carte d'identité HPV décrivant notamment ce statut moléculaire peut être obtenue par la technique de Capture-NGS, déjà utilisée sur des biopsies de tumeurs. L'objectif de cette étude était d'identifier sur des frottis cervico-utérins (FCU) ces signatures moléculaires HPV et de les corrélés au statut histologique.

Matériels et Méthodes : 51 FCU HPV-HR positifs ont été réalisés entre 2021 et 2023 à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, dont le test ont été analysés par technique de Capture HPV-NGS. Les données de séquençage NGS ont été traitées par un pipeline bioinformatique VIROCAPT2 développé en interne par notre équipe. Les résultats obtenus ont été corrélés au statut histologique correspondant.

Résultats : Parmi les 51 échantillons, 12 correspondaient à des patientes ayant des lésions histologiques de haut grade (HG) ou un cancer, et 39 à des lésions histologiques de bas grade. Quatre cas présentaient une intégration HPV dans le génome humain, toujours associée à des lésions histologiques HG.

Conclusion : Cette étude montre, dans les FCU en situation de dépistage ou de suivi, la faisabilité et l'intérêt de la capture-NGS pour identifier les signatures moléculaires HPV et en particulier son intégration qui est systématiquement associée à une lésion de HG. Ces premiers résultats devront être confirmés sur une plus large cohorte.

*Intervenant

Méthylation du génome de l'hôte : un marqueur prometteur pour le dépistage du cancer anal

Valentine Marie Ferré ^{*† 1,2}, Axelle Dupont ^{1,3}, Eva Le Disquet ^{4,2}, Asha Antoine ^{2,1}, Albertus T Hesselink ⁵, Renske D.m. Steenbergen, Anne Laurain ⁶, Samia Rekik ⁶, Antoine Bachelard ⁷, Diane Descamps ^{1,2}, Jade Ghosn ^{1,7}, Laurent Abramowitz, Charlotte Charpentier ^{* ‡ 1,2}

¹ Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, Inserm, IAME, F-75018 Paris, France – Université Paris Cité, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM – France

² Service de Virologie [CHU Bichat] – Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), AP-HP - Hôpital Bichat - Claude Bernard [Paris] – France

³ Unité de Recherche Clinique – Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Bichat - Claude Bernard – France

⁴ Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, Inserm, IAME, F-75018 Paris, France – Université Paris Cité, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM – France

⁵ Self-screen BV – Pays-Bas

⁶ Service de Gastro-entérologie – Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Bichat - Claude Bernard – France

⁷ Services de Maladies Infectieuses et Tropicales [CHU Bichat] – AP-HP - Hôpital Bichat - Claude Bernard [Paris] – France

Introduction

L'augmentation de l'incidence du cancer anal, les résultats d'ANCHOR et les nouvelles recommandations de dépistage émises par la SNCFP et l'IANs vont augmenter le recours à l'AHR difficilement accessible et coûteuse. Le test HPV est sensible, mais des biomarqueurs sont nécessaires pour détecter les patients les plus à risque. Une corrélation a été montrée, sur biopsies anales, entre la méthylation des gènes *ZNF582* et *ASCL1* et la sévérité des lésions.

Méthode

La méthylation des marqueurs *ZNF582* et *ASCL1* a été quantifiée sur les frottis anaux d'inclusion de la cohorte AIN3, cohorte nationale multicentrique de patients avec antécédent d'HGAIN et sur les auto-prélèvements anaux de l'étude AMethysT, incluant une population de dépistage selon les recommandations de la SNCFP.

Résultats

Dans la cohorte AIN3, l'analyse de 514 frottis anaux (âge moyen 51 ans, 40% de femmes) a montré une meilleure valeur prédictive pour le cancer anal (n=22 sur une période de 4 ans en

*Intervenant

†Auteur correspondant: valentinemarie.ferre@aphp.fr

‡Auteur correspondant: charlotte.charpentier@aphp.fr

médiane) que la cytologie ou le test HPV avec un surrisque de 1,43 (IC95=1,21-1,69) et 1,40 (IC95=1,15-1,71) pour *ZNF582* et *ASCL1* respectivement en analyse multivariée ajustée sur l'âge et le statut VIH. Dans l'étude AMethysT, les résultats préliminaires rapportent une association significative entre le niveau de méthylation et la positivité HPV16.

Conclusion

Les marqueurs de méthylation du génome de l'hôte sur frottis anal, prélèvement non invasif, sont prometteurs, de par leur caractère prédictif du cancer anal démontré dans la cohorte AIN3 et leur faisabilité sur auto-prélèvement anal démontré dans l'étude AMethysT.

Comparaison inter-laboratoires des tests HPV : étude collaborative nationale

Sandy Gross ^{*} ¹, Marty Poy ¹, Killian Jacquot ¹, Jean-Luc Prétet ^{1,2},
Quentin Lepiller ^{*}

1,3,4

¹ CNR Papillomavirus – CHU Besançon – France

² UMR 6249 Laboratoire Chrono-environnement, CNRS-UFC, Besançon – Laboratoire
Chrono-environnement - UFC (UMR 6249) – France

³ Laboratoire de Virologie, CHRU Besançon – Centre Hospitalier Régional Universitaire [Besançon] –
France

⁴ UMR 6249 Laboratoire Chrono-environnement, CNRS-UMLP, Besançon – Laboratoire
Chrono-environnement - UFC (UMR 6249) – France

Objectif :

Le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus nécessite de disposer de tests HPV fiables et de performances équivalentes. Afin de comparer les performances des différentes trousse utilisées pour le dépistage, le CNR Papillomavirus a développé et proposé un test de comparaison inter-laboratoires (CIL) à destination de laboratoires français.

Méthodes :

Sept échantillons ont été préparés à partir de cellules SiHa (HPV16+), HeLa (HPV18+), C33-A (HPV-) et à partir de plasmides contenant de l'ADN d'HPVhr (dont HPV33, 39, 52, 56). Ce panel a été envoyé à 24 laboratoires volontaires pour réaliser les analyses selon leurs protocoles habituels de détection des HPV. Des réponses qualitatives et quantitatives (en Ct) étaient possibles.

Résultats :

Les tests HPV les plus fréquemment utilisées étaient les tests Abbott Alinity m (36,4%), Roche Cobas (27,3%) et Hologic Aptima (13,6%). Aucun laboratoire n'a fourni de résultat faussement positif pour l'échantillon dépourvu d'ADN d'HPVhr. Pour les échantillons contenant de l'ADN d'HPVhr, 19 laboratoires ont fourni des réponses quantitatives. Il existait des discordances entre les techniques dans la détection et dans la quantification des HPVhr. Ces différences quantitatives étaient fortement réduites en normalisant les valeurs de Ct obtenues sur le gène cible par les valeurs de Ct du gène cellulaire.

Conclusions :

Bien que les tests HPV soient validés selon les mêmes critères cliniques pour pouvoir être utilisés

^{*}Intervenant

dans le dépistage du CCU, des différences subsistent dans le *design* des tests et dans les résultats obtenus.

Episomal HPV as a Prognostic Marker in HPV16₊ Positive OPSCC after treatment using Capture-HPV and ViroCapt2

Victor Malassigne ^{*†}, Julien Puech ¹, Victor Euzen ², Imane Doghman ³, Léa Picavet ⁴, Léa Benyakar ⁵, Maxime Wack ⁶, Bastien Rance ⁷, Cécile Badoual ⁸, Laurent Bélec ⁹, Haitham Mirghani ¹⁰, Hélène Pere ¹, David Veyer[‡] ¹

¹ Service Virologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris – Université Sorbonne Paris Cité – France

² Hôpital Européen Georges Pompidou [APHP] – Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) – France

³ Centre de Recherche des Cordeliers – Centre de Recherche Inserm – France

⁴ Centre de Recherche des Cordeliers – Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM, Université de Paris, Sorbonne Université, Functional Genomics of Solid Tumors (FunGeST), Paris, France, Hôpital Européen Georges Pompidou, Laboratoire de Virologie, Service de Microbiologie, Paris, France – France

⁵ Centre de Recherche des Cordeliers – Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM, Université de Paris, Sorbonne Université, Functional Genomics of Solid Tumors (FunGeST), Paris, France – France

⁶ Département d'Informatique Médicale, Biostatistiques et Santé Publique, Hôpital Européen Georges Pompidou, and Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France. – Hôpital Européen Georges Pompidou [APHP] – France

⁷ Centre de Recherche des Cordeliers – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM – France

⁸ Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) – Hôpital Européen Georges Pompidou [APHP], Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM – Service d'Anatomie pathologie HEGP 20 rue Leblanc 75015 Paris, France

⁹ Laboratoire de Virologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, and Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France. – Hôpital Européen Georges Pompidou [APHP], Hôpital Européen Georges Pompidou [APHP] – France

¹⁰ Georges Pompidou European Hospital, University Paris-Descartes, Oto-rhino-laryngology department, Paris, France – Georges Pompidou European Hospital, University Paris-Descartes, Oto-rhino-laryngology department, Paris, France – France

We prospectively included OPSCC patients with biopsies collected before treatment that were both positive for p16 and HPV molecular detection. Our work sought to decipher HPV molecular signature in oropharyngeal biopsies and their association with disease progression. Frozen specimens underwent HPV capture followed by Illumina sequencing. The data were analyzed with our bioinformatics pipeline ViroCapt2, a successor to ViroCapt (Wack et al., 2022), with enhanced sensitivity for HPV genotype determination, assessment of integration status within the human genome, variant calling, and structural variants. Disease progression was analyzed.

*Intervenant

†Auteur correspondant: victor.malassigne@inserm.fr

‡Auteur correspondant: david.veyer@aphp.fr

Out of the 76 patients included in the study, 70 samples were analyzed, revealing 97% HPV16 (n=68) and 3% HPV33 (n=2). HPV16 was mainly represented by the HPV16-A1 subgenotype (79%), which could be further delineated into five distinct subgroups. 60% of the HPVs integrated into the human genome. The integration event occurred significantly more in the HPV E4 gene, and in clonal HPV integration, the E6 and E7 oncogenes were consistently conserved. Moreover, structural variants were detected within 37 samples (53%). 20% samples did not show integration or structural variants and were considered as wild-type episomal HPV. Among the 55 patients with HPV16_A1, 10 experienced disease progression. None of them showed WT-episomal HPV but either integration and/or virus-virus rearrangement. Using ViroCapt2, around 80% of HPV cases showed either integration or structural variants. Within the HPV16_A1 population, WT-episomal HPV signature is a better prognostic. This allows us to propose a new strategy for better classification of OPSCC HPV16_A1 patients, potentially leading to therapeutic de-escalation.

Caractérisation immunologique du microenvironnement tumoral des cancers oropharyngés HPV-induits : vers un score pronostique personnalisé

Dac Hung Nguyen ^{*} , Pierre Blanchard , Amine Majdi , Florence Marliot ,
Eric Tartour ¹ , David Veyer ² , Hélène Pere ² , Franck Pagès , Haitham
Mirghani ³ , Jérôme Galon

¹ Service d'immunologie [HEGP, Paris] – Hôpital Européen Georges Pompidou [APHP], Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpitaux Universitaires Paris Ouest - Hôpitaux Universitaires Île de France Ouest – France

² Service Virologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris – Université Sorbonne Paris Cité – France

³ Georges Pompidou European Hospital, University Paris-Descartes, Oto-rhino-laryngology department, Paris, France – Georges Pompidou European Hospital, University Paris-Descartes, Oto-rhino-laryngology department, Paris, France – France

Les cancers oropharyngés (COP) induits par les papillomavirus humains (HPV) sont en forte augmentation et présentent un pronostic global favorable. Cependant, 20 à 25 % des patients évoluent défavorablement, ce qui limite les stratégies de désescalade thérapeutique. L'objectif de cette étude est de mieux caractériser le microenvironnement tumoral (TME) des COP HPV(+) afin d'identifier des biomarqueurs pronostiques plus précis.

Une cohorte monocentrique de 75 patients (48 HPV(+), 27 HPV(-)) traités entre 2019 et 2024 a été analysée. L'Immunoscore® (IS) a été évalué par immunohistochimie (CD3, CD8), et la technologie de marquage Hyperplex, basée sur un panel de 26 marqueurs immunitaires, a permis une analyse fine du TME.

Chez les HPV(+), un IS élevé est associé à un risque plus faible de récurrence (p=0,0002; AUC=0,808). Cette corrélation persiste après ajustement multivarié de Cox sur le sexe, le statut tabagique et le stade clinique (HR=0,06 ; p=0,004). Aucun lien pronostique n'a été retrouvé chez les HPV(-).

L'analyse Hyperplex révèle une densité immunitaire accrue (CD4+, PD1+, CD8+, CD20+) dans les tumeurs HPV(+) par rapport aux HPV(-). Les patients HPV(+) non récidivants présentent davantage de cellules CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, MUM1+, GZMB+ et Ki67+. L'analyse phénotypique et spatiale révèle des lymphocytes T et B activés plus denses et plus proches des cellules tumorales. Un score pronostique (ImmunORO) pour les COP HPV(+), basé sur MUM1, CD4, CD20 et CD3, a été développé (AUC=0,839, sensibilité:80 %, spécificité:84,2 %).

Ces résultats soutiennent l'utilisation de l'IS et de l'analyse Hyperplex pour mieux stratifier les COP HPV(+).

*Intervenant

PrévIST HPV, une sous-étude biologique de la prévalence des infections vaginales et pénienne par HPV en population générale en France

Jean-Luc Prétet * ^{1,2}, Anne-Sophie Barret ³, Alice Baraquin ², Line Puget ², Carla Balcon ⁴, Cécile Bébéar ⁴, Caroline Moreau ⁵, Aline Bohet ⁶, Isabelle Parent ³, Quentin Lepiller ^{1,2}

¹ Laboratoire Chrono-environnement (UMR 6249) – Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Franche-Comté – France

² CNR Papillomavirus – CHU de Besançon – France

³ Santé publique France - French National Public Health Agency [Saint-Maurice, France] – Santé publique France – France

⁴ CNR des IST bactériennes – CHU de Bordeaux – France

⁵ Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health [Baltimore] – États-Unis

⁶ Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) – Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique – France

Peu d'études ont mesuré l'efficacité vaccinale en vie réelle en tenant compte de la chronologie entre la vaccination et les premiers rapports sexuels. Par ailleurs peu de données de prévalence des infections pénéennes sont disponibles en France. Nous avons proposé aux femmes et aux hommes de 18 à 29 ans ayant participé à l'enquête nationale " Contexte des Sexualités en France " de recevoir un kit d'auto-prélèvement vaginal ou pénien afin d'estimer la prévalence génitale des HPV chez les femmes et la prévalence pénienne des HPV chez les hommes.

Après extraction automatisée de l'ADN, les HPV ont été détectés en utilisant la trousse INNO-LiPA HPV Genotyping Extra II (Fujirebio).

Le CNR Papillomavirus a reçu 560 auto-prélèvements vaginaux et 362 auto-prélèvements péniers. Cinq auto-prélèvements péniers ont été exclus en l'absence d'ADN. La prévalence d'infection par HPV était de 50% chez les femmes (41% d'infections multiples) et de 35% chez les hommes (35% d'infections multiples). Dans les auto-prélèvements vaginaux, les génotypes les plus fréquents sont les HPV53 (7,9%), HPV66 (6,4%), HPV52 (5,4%) et HPV51 (4,8%) ; les HPV16, 18, 6 et 11 sont détectés dans 2,5%, 1,1%, 1,4% et 0,4% des cas respectivement. Dans les auto-prélèvements péniers, les génotypes les plus fréquents sont les HPV51 (5,3%), HPV89 (3,6%), HPV53 et 66 (3,4%) ; les HPV16, 18, 6 et 11 sont détectés dans 1,7%, 0,3%, 1,4% et 0,3% des cas respectivement.

Ces résultats indiquent que la prévalence de l'infection par HPV est élevée au niveau génital chez les jeunes hommes et jeunes femmes.

*Intervenant

HPV- Réponse épithéliale, immunité antivirale et vaccination

Host Adaptive Immunity Shapes Asymptomatic HPV Clearance

Inayat Bhardwaj ^{*}, Vanina Boué ^{1,2}, Ignacio G. Bravo ², Samuel Alizon ³,
Nicolas Tessandier^{† 2}

¹ Maladies infectieuses et vecteurs : écologie, génétique, évolution et contrôle – Université de Montpellier : UMR5290, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR5290, Institut de Recherche pour le Développement – 911 Avenue Agropolis BP 64501 34394 Montpellier cedex 5, France

² Virostyle – Perturbations, Evolution, Virulence – France

³ Centre interdisciplinaire de recherche en biologie – Labex MemoLife, Collège de France, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre National de la Recherche Scientifique – France

Human papillomaviruses (HPVs) are among the most prevalent sexually transmitted infections and a major etiological factor in cervical cancer. More than 80% of cervical cases are caused by persistent infection with oncogenic HPV, with types 16 and 18 accounting for approximately 75% of cases. Although most HPV infections clear spontaneously within two years, persistent oncogenic infections can lead to high-grade precancerous lesions and, if untreated, invasive cervical cancer. Despite this, the host factors that enable spontaneous viral clearance are still poorly understood. In this study, we used bulk RNA sequencing data from cervical samples (n=100) from the PAPCLEAR clinical cohort to identify host transcriptomic signatures that distinguish individuals who clear asymptomatic HPV infections.

Post-sample pre-processing, differential expression was assessed for samples that passed the quality assessment (n=71). Gene set enrichment analysis (GSEA) was used to identify significantly enriched biological pathways.

Based on our data, HPV16-dominated infections showed upregulation of innate antiviral pathways, including type I interferon signaling. Furthermore, non-clearing infections exhibited activation of adaptive immune response, including pathways based on recombination of immune receptors built from immunoglobulin domains and downregulation of keratinocyte differentiation pathways. Strikingly, infections lasting for the longest duration were marked by negative enrichment of pathways related to tumor necrosis factor (TNF) production and regulation, leukocyte activation, and a positive enhancement of B-cell and immunoglobulin-mediated adaptive immune responses. Our analyses of host transcriptomic data from asymptomatic infections suggest that adaptive immunity is the most prominent factor distinguishing non-clearing infections.

^{*}Intervenant

[†]Auteur correspondant: nicolas.tessandier@umontpellier.fr

La réplication du virus HPV18 modifie le profil d'expression protéique des récepteurs de l'immunité innée (PRR) au sein de cultures épithéliales tridimensionnelles (3D-EpC)

Celia Kemmat * ¹, Morgan Ocimek ¹, Agnieszka Jaracz-Ros ¹, Marta Laganà ¹, Alexie Ouchakoff ¹, Françoise Mercier-Nomé ¹, Géraldine Schlecht-Louf ¹, Claire Deback ², Françoise Bachelier ¹, Julien Pothlichet[†]
1

¹ UMR 996 INSERM, Université Paris-Saclay, Orsay – Univ Paris-Sud, Fac Pharmacie, INSERM, Université Paris-Saclay – France

² UMR 996 INSERM, Université Paris-Saclay, Orsay – Univ Paris-Sud, Fac Pharmacie, INSERM, Université Paris-Saclay, Hôpital Ambroise Paré [AP-HP], Hôpital Ambroise Paré [AP-HP] – France

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus commensaux des épithéliums stratifiés qui répliquent dans les kératinocytes humains, le plus souvent de façon asymptomatique. Pourtant, près de 5% des cancers sont associés aux HPV. Des facteurs de l'hôte, viraux, et environnementaux peuvent favoriser le passage du virus d'un état commensal à pathogène. Nous formulons l'hypothèse que des dysfonctionnements de la réponse immunitaire innée, impliquant notamment une dérégulation du profil d'expression protéique des récepteurs de l'immunité innée (PRR), puissent participer à la transition des HPV vers la pathogénèse. Ainsi, nous avons caractérisé l'expression protéique de 5 PRR par Western-blot et immunohistofluorescence (IHF) : **(i)** d'une part, au sein de cultures épithéliales tridimensionnelles (3D-EpC), unique modèle permettant d'étudier le cycle réplcatif de HPV18 ; **(ii)** et d'autre part, au sein de la peau humaine saine et d'une tumeur associée à HPV5. Nos résultats suggèrent que la réplication d'HPV18 est associée à une modification des niveaux d'expression et de distribution tissulaire de certains PRR comme révélé par une nouvelle technique d'analyse par couche en IHF que nous avons mise au point. De plus, les profils observés dans les 3D-EpC en présence ou absence d'HPV18 correspondent respectivement à ceux détectés dans la peau saine et dans les tissus adjacents à la tumeur associée à HPV5. Ces résultats étayent l'hypothèse d'une contribution de certains PRR dans le contrôle des infections par HPV et ouvrent la voie à des études plus approfondies qui permettraient, à terme, d'identifier de nouveaux biomarqueurs ou traitements des cancers associés aux HPV.

*Intervenant

[†]Auteur correspondant: julien.pothlichet@inserm.fr

Efficacité de traduction différentielle de la protéine virale E7 entre les alphaPV oncogènes et non-oncogènes : rôle de la régulation post-transcriptionnelle des ARNm viraux et de la différenciation de la cellule hôte.

Philippe Paget-Bailly * ¹, Antoinette Guenole , Roxane Bories ¹, Sarah Bouzidi , Ignacio G. Bravo ²

¹ Institut de Recherche pour le Développement (IRD en Occitanie) – CNRS : UMR5290, CNRS : UMREspace-Dev, CNRS-Université de Montpellier-Université de Guadeloupe – France

² UMR5290 - MIVEGEC, Montpellier – CNRS – France

Une douzaine de Papillomavirus (PV) humains sont oncogènes et induisent de nombreux cancers. Nous ignorons pourquoi HPV16 et HPV18 sont surreprésentés dans les cancers par rapport aux autres, pourtant phylogénétiquement très proches. La carcinogenèse repose sur l'expression des oncoprotéines virales E6 et E7. Nous ignorons si des différences de régulation de leur expression au niveau ARN, entre oncogènes et non-oncogènes, aboutit à une production accrue de E7. En effet, à partir du génome où *e6* et *e7* sont en tandem, chaque type produit deux ARNm possédant l'ORF *e7* mais avec des organisations très différentes (mono ou bicistronique, épissage ou non dans *e6*, etc.).

Notre objectif double était i) d'évaluer l'efficacité de traduction de E7 sur le plus large panel d'alphaPV testé à ce jour, ii) de déterminer le potentiel des quatre ARNm à produire l'oncoprotéine E7, dans des kératinocytes différenciés ou non. Pour ce faire, nous avons transfecté la lignée Ha-CaT avec les séquences sauvages produisant l'ensemble des ARNm ou chaque ARNm séparément. Nous avons identifié de nouveaux épissages minoritaires pour certains génotypes oncogènes et proposons une nouvelle nomenclature des épissages *e6*. Nous montrons que les génotypes oncogènes traduisent mieux E7 que les non-oncogènes mais que HPV16 et HPV18 sont cependant indifférenciable des autres génotypes oncogènes. Enfin, nous montrons que les quatre ARNm, oncogènes *e6_e7*, non-oncogène *e6_e7*, oncogène *e6*_e7* et non-oncogène *e7*, sont capable de traduire E7 mais avec une efficacité croissante. De plus, la différenciation augmente la traductibilité des ARNm, mais sans modifier l'efficacité de l'épissage.

*Intervenant

Phenotypic and functional modulation of skin antigen-presenting cells by human papillomavirus replication

Mathilde Puel ^{*† 1,2}, Narjiss Moumen ¹, Tarek Sayde ¹, Carmen Gallego ³,
Françoise Bachelier ⁴, Géraldine Schlecht-Louf ^{‡ 5}

¹ Inflammation, microbiome, immunosurveillance – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université Paris-Saclay – France

² Hôpital Paris-Saclay, 91400 Orsay – Groupe Hospitalier Nord Essonne [Longjumeau] – France

³ UMR996-Inflammation, Chemokines and Immunopathology- Inserm – Université Paris Sud - Paris XI – 92140 Clamart, France

⁴ Université Paris Saclay MI2 INSERM U996 – University paris saclay – France

⁵ Inflammation, Microbiome and Immunosurveillance (Université Paris-Saclay, UMR-996 INSERM) – Université Paris Sud, Université Paris Saclay, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – INSERM – Bâtiment Henri Moissan 17 avenue des Sciences 91400 Orsay, France

Few studies have investigated the contribution of the virome to the epithelial and immune homeostasis. The skin virome mainly encompasses human papillomaviruses (HPVs) and polyomaviruses, which are in close contact with the immune cells of the superficial layers of the skin, such as Langerhans cells (LCs) and dendritic cells (DCs). Patients with inborn errors of immunity affecting these cells develop severe HPV-induced lesions that may lead to tumors, suggesting that these cells respond to commensal HPV replication, which may be key to avoiding viral escape from immune responses and progression to malignant lesions. To test this hypothesis, we took advantage of 3D skin organotypic models that allow for a complete HPV productive cycle (3D-EpC). First, we tested the impact of the supernatants from 3D-EpCs with and without HPV18 replication on LCs' and DCs' phenotypes. The cells were incubated for four days with the supernatants and then analysed by flow cytometry to identify cell subtypes and their expression levels of an activation marker (CD83) and chemokine receptors (CCR7, CXCR4). We also collected cell culture supernatant to measure the levels of inflammatory and antiviral cytokines secreted, as well as dry pellets for further transcriptomic analyses. In the next step, we will sort DCs and LCs and add them to the dermal and epidermal equivalents of 3D-EpCs, respectively, to study the phenotypic and functional changes induced by HPV replication upon both cell-cell contact and cytokine secretion. Together, these works will clarify the effects of productive HPV replication on LCs and DCs.

*Intervenant

†Auteur correspondant: m.mathilde.puel@gmail.com

‡Auteur correspondant: geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr

Human 3D skin models reveal the biophysical and structural footprint of commensal HPV on epithelial architecture

Tarek Sayde ^{*† 1}, Nicolas Huang ², Florence Agnely ², Franck Fortuna ³,
Françoise Mercier-Nomé ¹, Morgan Ocimek ¹, Julien Pothlichet ¹, Claire
Deback ¹, Géraldine Schlecht-Louf ¹, Françoise Bachelier^{‡ 1}

¹ UMR 996 INSERM, Université Paris-Saclay, Orsay, France – UMR 996 INSERM – France

² Institut Galien Paris-Saclay – Institut de Chimie - CNRS Chimie, Université Paris-Saclay, Centre National de la Recherche Scientifique – France

³ Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay – Université Paris-Saclay, Centre National de la Recherche Scientifique, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR8214 – France

Human-derived 3D skin models composed of a fully stratified epidermis overlying a dermal compartment of human fibroblasts embedded in a collagen-based scaffold, faithfully recapitulate the architecture of native human skin. These models provide a robust platform to investigate the interplay between skin structure, mechanical properties, and epithelial virome components, particularly human papillomaviruses (HPV). Increasingly recognized as commensal residents of the skin, HPVs are detectable even in the epithelia of newborns suggesting early and persistent interactions with humans. This raises important questions about the capacity of HPV, to influence the structural organisation and biological landscape of the skin, as well as how these viruses that harbour a pathogenic potential may, under certain conditions, prime the tissue microenvironment for oncogenesis.

Our research focuses on characterising the biological and mechanical properties of 3D skin harbouring an active full HPV18 replicative cycle. Using advanced imaging and biophysical techniques, like texture analysis and shear rheology, we aim to quantify how the presence of HPV alters key parameters at the cellular and matrix levels, particularly at the epidermal-dermal interface. We are also laying the groundwork for future studies into how specific microenvironmental changes may be associated to the transition from viral commensalism to oncogenesis. This approach enables us to construct a multidimensional map depicting the influence of viral presence, cell source and scaffold composition on skin physiology, with the goal of establishing biologically and mechanically relevant 3D skin models to deepen our understanding of early pathogenic events in HPV-associated skin diseases.

*Intervenant

†Auteur correspondant: tarek.sayde@inserm.fr

‡Auteur correspondant: francoise.bachelier@inserm.fr