

**14<sup>e</sup> Journées de l'Association Francophone pour l'étude des Infections  
par les Papillomavirus et les Polyomavirus (AFIPP)  
à Sedan, septembre 2022**

Du 28 au 30 septembre 2022 se sont tenues à Sedan les 14<sup>e</sup> Journées de l'Association Francophone pour l'étude des Infections par les Papillomavirus et les Polyomavirus (AFIPP). 74 personnes étaient inscrites lors de cette réunion annuelle, regroupant des chercheurs d'horizons variés, permettant des échanges riches et souvent porteurs de collaborations allant de la recherche fondamentale à l'épidémiologie en passant par la physiopathologie des infections par ces petits virus à ADN. Des prix de communication orale ont été remis à trois étudiants à l'issue du congrès.

**1- Une première session du mercredi 28 septembre 2022 portait sur « Papillomavirus - Cycle viral, entrée et (pré)cancers » était consacrée à l'étude des interactions hôte-pathogène dans différents modèles.** Les thèmes suivants ont été abordés :

- Entrée des HPV dans la cellule et le trafficking HPV (conférence d'invité Mario Schelhaas, Münster, Allemagne).
- Pathogénèse des papillomavirus (HPVs) dans certaines immunodéficiences primaires rares avec l'influence des fibroblastes sur le cycle de vie du papillomavirus humain (HPV18) dans des cultures 3D de kératinocytes (analyse de transcriptome des épidermes) (Marta Lagana, Paris Saclay).
- Récepteur(s) impliqué(s) lors de l'entrée d'HPV dans les cellules hôtes avec l'interaction entre les particules virales d'HPV16 et la laminine 332 (LN332) (Aurore Boclinville, Liège).
- Etude par séquençage NGS de la dynamique de l'infection par HPV16 avec l'évolution en fonction du temps, du nombre de cellules infectées et du nombre de copies virales dans des frottis cervicaux (Baptiste Elie, MIVEGEC Montpellier).
- Impact des variants HPV16 et leur pouvoir oncogène (étude des génomes complets) par le Centre National de Référence des HPV à Besançon (Alice Debernardi, Nolwenn Di Domizio, CNRP Besançon).
- Etude d'approches performantes de criblage à travers l'exemple du virus du SARS-CoV 2, afin d'identifier de manière systématique les interactions entre les protéines virales et les protéines de la cellule infectée (Etienne Coyaud, Lille).

**2- La seconde session (jeudi 29 septembre 2022) était consacrée à l'« Immunité anti-virale et vaccination »,** avec les thèmes suivants :

- Caractérisation des réponses immunitaires innées et adaptatives dans le contexte des infections virales non persistantes (Nicolas Tessandier, Montpellier).
- Etude des mécanismes d'activation de la réponse immunitaire par la famille p53 dans les cancers de l'oropharynx HPV+ avec des analyses transcriptomiques de l'expression du facteur de transcription  $\Delta$ Np63 impactant significativement la survie sans métastases de ces patients et avec un infiltrat immunitaire plus important (lymphocytes T CD8 et rôle des macrophages présents dans le microenvironnement tumoral) (Jana Mourtada, Strasbourg).
- Génotypage et données sérologiques chez des patientes vaccinées ou non : prévalence des HPV, présence d'anticorps anti-HPV avec des données socio-démographiques et comportementales (effets significatifs de l'âge, du nombre de partenaires, de l'indice de masse corporelle, du statut contraceptif sur la détection des HPV, des coinfections à HPV ; effet de la vaccination sur les protections croisées (Baptiste Reyné, Montpellier).
- Etude de la famille des APOBEC (en particulier APOBEC3) : impact sur les séquences nucléotidiques virales et les stratégies mises en place par les virus pour échapper à ce mécanisme antiviral inné (conférence d'invité Nicolas Gillet, Namur).

**3- Une troisième session (jeudi 29 septembre 2022) sur « Diagnostic moléculaire, biomarqueurs et thérapies » a regroupé des aspects épidémiologiques variés avec la caractérisation de diverses tumeurs HPV-induites et la description de nouveaux outils moléculaires avec les thèmes suivants.**

- Des technologies moléculaires plus performantes, sensibles et rapides sont nécessaires pour le dépistage, le diagnostic et le suivi thérapeutique (détection d'ADNtc HPV par PCR digitale en gouttelettes (dd-PCR) permettant le diagnostic de métastases, le suivi de l'efficacité du traitement, la détection précoce de rechutes par biopsie liquide ; Capture HPV par séquençage NGS assurant le séquençage complet du génome viral, le génotypage, la détection des sites d'intégration virale (conférence d'invité Hélène Péré, Paris ; Emmanuelle Jeannot, Paris).
- Auto-prélèvements permettant l'augmentation ciblée du taux de dépistage des cancers du col de l'utérus et la réduction d'inégalités sociales primordiales (Nathalie Boulle, Montpellier).
- Etudes complémentaires nécessaires dans les tumeurs HPV-induites de la sphère ORL et rôle de l'infection HPV dans la survenue des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage, les HPV semblant impliqués dans un petit nombre de ces tumeurs (Célia Reinders, Université de Liège).
- Thérapie photodynamique avec photosensibilisateurs dérivés du Ruthénium : prometteuse comme traitement complémentaire non invasif (Chloé Thibaudeau, Strasbourg).
- Carcinogénèse cutanée complexe avec les cancers cutanés  $\beta$ -HPV-induits et des  $\beta$ -HPV favorisant la survie des cellules endommagées par les UV (carcinomes spinocellulaires) : triple étiologie proposée liée à : des  $\alpha$ -HPV ou des  $\beta$ -HPV/UV ou à des UV seuls (Thomas LEHRO, Liège).
- Immunodéficits congénitaux avec une susceptibilité accrue aux HPV : expression du virome HPV cutané chez les immunodéprimés et impact des traitements immunosuppresseurs sur le virome (Claire Deback, Paris-Saclay).

**4- La quatrième session (jeudi 29 septembre 2022) a été consacrée aux « Polyomavirus humains », avec les thèmes suivants :**

- Résultats obtenus en thérapie cellulaire par l'utilisation de lymphocytes T cytotoxiques antiviraux, dans le contexte de la Leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) à JCPyV, responsable d'infections rénales persistantes asymptomatiques (conférence d'invité Patricia Comoli, Pavie).
- Etude des populations virales neurotropes du Polyomavirus JC dans la leucoencéphalopathie multifocale progressive par séquençage *long-read* avec analyse de génomes complets du JCPyV par technologie PacBio, montrant la diversité des réarrangements possibles dans la région régulatrice chez un même patient (Anne-Sophie L'Honneur, Paris).
- Trois communications étaient ensuite dédiées à l'étude des infections à polyomavirus BK, dont les réactivations sont associées à des néphropathies tubulo-interstitielles en transplantation rénale. Par une analyse de signatures mutationnelles sur des données de séquençage haut débit du gène de capsid VP1 du polyomavirus BK, les enzymes APOBEC3 sont des sources majeures, mais pas uniques, de la variabilité génétique de ces virus (Dorian McIlroy, Nantes). D'autre part, l'intérêt du miR-B1-5p (micro-ARN viral spécifiquement produit pendant la réplication du polyomavirus BK (BKPyV)) comme biomarqueur prédictif de l'évolution de l'infection à BKPyV a été étudié dans une cohorte de transplantés de rein. Le bkv-miR-B1-5p peut être facilement recherché dans les urines de patients transplantés de rein pour caractériser l'infection lytique et prédire l'arrêt de la réplication virale du BKPyV (Baptiste Demey, Amiens). Enfin, au niveau tissulaire, une approche de transcriptomique spatiale est étudiée pour mieux caractériser les néphropathies associées au BKPyV en identifiant les structures rénales, les perturbations immunologiques et les données virologiques (génotype et localisation de l'expression des gènes viraux) (Franck Halary, Nantes).
- Une autre partie de la session était consacrée au polyomavirus associé au carcinome de Merkel (CCM), cancer rare et agressif. Une première étude de l'expression de l'histone méthyl transférase EZH2 (Enhancer of zest homolog 2, impliqué dans l'agressivité de plusieurs cancers solides) et de sa marque épigénétique H3K27Me3 dans les carcinomes de Merkel MCPyV positifs et négatifs, montrait que l'inhibition pharmacologique d'EZH2 par différents inhibiteurs induisait la mort cellulaire des lignées de CCM *in vitro* et pourrait constituer une cible thérapeutique intéressante (Marie-Alice Durand, Tours). Une autre étude ciblait l'approche d'interactomique proximale (BioID) mettant en évidence l'impact des oncoprotéines sur le protéome cellulaire notamment sur des enzymes de régulation épigénétique. La régulation épigénétique semble être un élément central de l'apparition et du maintien des carcinomes à cellules de Merkel (Kamel Bachiri, Lille). Une autre équipe a présenté le développement et l'efficacité pré-clinique d'un *antibody drug*

*conjugate* ciblant le CD56 bioconjugué à une molécule cytotoxique (Adcitmer®) dans un modèle préclinique de CCM. Cet anticorps pourrait représenter une option thérapeutique chez les patients avec un CCM, utilisable en alternative ou en combinaison avec les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (Clara Esnault, Tours). Enfin un marqueur protéique potentiel : FABP5 régulant l'infection à MCPyV a été présenté (Balint Csoboz, Tours).

**5- La cinquième session du vendredi 30 Septembre 2022 a été consacrée à la « Carcinogénèse moléculaire », HPV-induite et à l'impact des oncoprotéines E6 et E7 d'HPV sur la carcinogénèse HPV-dépendante, avec les thèmes suivants :**

- Traduction de l'oncoprotéine E7 plus efficace à partir des variants d'épissage E6\*I et E6\*II des transcrits codant les protéines E6 et E7. L'épissage sert effectivement à réguler positivement l'expression de l'oncoprotéine E7 et couplée à la modification de l'ORF E6, l'épissage pourrait servir de balance entre l'expression des deux oncogènes (Philippe Paguet-Bailly, Montpellier).
- Analyse d'interactomique à grande échelle, mettant à jour un hotspot dans l'interactome entre les PDZ-binding domains de plusieurs E6 de types viraux et les protéines PDZ humaines, proposant une vision hollistique de l'interférence des oncoprotéines virales avec leurs partenaires humaines (Gilles Travé, Strasbourg).
- Etude structure-fonction des protéines E6 des HPV qui interfèrent avec la réponse immunitaire innée de l'hôte en interférant avec la voie de signalisation IRF3/IFN- $\alpha$  : description de deux mécanismes distincts d'interférence à la voie IRF3/IFN- $\alpha$  par les protéines E6 (ciblage de IRF3 ou de CBP). L'interaction spécifique entre HPV16 E6 et IRF3 pourrait conférer un avantage sélectif, participant à la plus grande prévalence de l'HPV16 dans les cancers HPV-induits (Murielle Masson, Strasbourg).
- Interaction des oncoprotéines virales d'HPV interagissant avec de nombreuses protéines de réparation de l'ADN, détournant leur fonction au profit de la duplication du génome viral et expliquant en partie la sensibilité accrue des tumeurs à la radiothérapie (conférence d'invité Michael Herfs, Liège).

**6- La sixième et dernière session (vendredi 30 septembre 2022) a porté sur « Epidémiologie et histoire naturelle des infections à HPV » avec les points suivants :**

- Mise au point sur l'évolution à venir du dépistage du cancer du canal anal majoritairement HPV-induit, avec l'incidence de ce cancer augmentant en France, surtout dans les groupes à risque (hommes homosexuels/HIV+, femmes > 40 ans avec antécédents cervicaux, patients immunodéprimés). L'incidence de ce cancer est trop faible pour un dépistage en population générale systématique et de nouvelles approches sont nécessaires avec de nouveaux biomarqueurs plus spécifiques (conférence d'invité Christine Clavel, Reims).
- Dynamique des HPVs dans les papillomatoses laryngées récidivantes (PRR) sévères, avec une étude de population : de rares cas de PRR se transforment en carcinome épidermoïde lors de disséminations distales dans le poumon, la trachée ou les bronches. L'objectif était d'étudier le génome des HPV11 et HPV6 chez des patients atteints de PRR sévères afin d'étudier la connexion entre le génotype viral et la présentation clinique de l'infection (Audrey Aussel, Montpellier).
- Etude de la cinétique des infections génitales à HPV chez les femmes jeunes avec le rôle de cofacteurs : cytokines vaginales, cellules immunitaires, séroconversion, génotypes HPV et coinfections, vaccination (Samuel Alizon, Montpellier).
- Estimation de la durée des infections génitales aiguës à HPV chez des femmes jeunes : génotypes HPV à haut risque et bas risque, coinfections, persistance, clairance et régression (Thomas Bénétteau, Montpellier).

*Fin des sessions*

*C Clavel et le bureau de l'AFIPP*