

> Harald zur Hausen, né le 11 mars 1936 à Gelsenkirchen (Allemagne), médecin et virologue allemand, est une personnalité marquante de la recherche sur le cancer en Allemagne. Aujourd'hui âgé de 72 ans, Harald zur Hausen, après un doctorat de médecine, commence sa carrière à l'Institut de microbiologie de l'Université de Düsseldorf avant de rejoindre le laboratoire de virologie de l'Université de Pennsylvanie à Philadelphie (États-Unis). En 1972, à 36 ans, il revient en Allemagne où il est nommé professeur de virologie clinique à l'Université d'Erlangen-Nuremberg, puis à la chaire de virologie et d'hygiène de l'Université de Fribourg-en-Brigau en 1977. Il prendra ensuite, de 1983 à 2003, la direction scientifique du Centre allemand de recherches sur le cancer (le *Krebsforschungszentrum*, DKFZ) à Heildelberg. <

Le prix Nobel de médecine 2008 a été attribué aux français Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier pour la découverte du virus du Sida et à l'allemand Harald zur Hausen pour ses travaux ayant mis en évidence le pouvoir pathogène des papillomavirus humains (*Human Papillomavirus*, HPV) et leur rôle dans la survenue du cancer du col de l'utérus [1-4].

Les virus de type HPV appartiennent à la famille des *papillomaviridae*. Ce sont des virus à ADN non enveloppés comportant une capsidie icosaédrique. Leur génome code pour deux protéines de structure formant la capsidie (protéines L1 et L2) et pour des protéines non structurales (protéines E1 à E7) qui interviennent dans la répllication virale et dans la carcinogénèse. Les HPV sont transmis lors de rapports intimes et infectent les kératinocytes de la couche basale de l'épithélium malpighien de la peau et/ou de la muqueuse à partir d'une érosion ou d'une microlésion. Les HPV peuvent rester à l'état latent pendant plusieurs années dans les cellules basales. Plus de 100 types différents d'HPV ont été identifiés. On les classe en fonction du risque oncogène qu'ils présentent : HPV « de bas risque » responsables des condylomes anogénitaux (génotypes 6, 11, 42, 43...) et HPV « de haut risque » qui peuvent être responsables des lésions précancéreuses et cancéreuses (génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 45...) [3].

Prix Nobel de Médecine 2008

Harald zur Hausen

Papillomavirus et cancer du col de l'utérus

Odile Launay



Université Paris Descartes ;
 Assistance Publique-Hôpitaux
 de Paris, Hôpital Cochin ;
 Inserm CIC BT505 ;
 Centre d'Investigation Clinique
 de Vaccinologie Cochin Pasteur,
 Hôpital Cochin,
 27, rue du Faubourg
 Saint-Jacques,
 75014 Paris, France.

odile.launay@cch.aphp.fr

Les premiers travaux de zur Hausen portant sur le rôle des virus HPV

dans le cancer du col remontent aux années 1970 à une période où la majorité des chercheurs s'orientaient vers une implication des infections à Herpes virus ou des autres infections sexuellement transmises. Ils montrent que l'ADN des HPV16 et 18 est retrouvé dans la grande majorité des prélèvements biopsiques de cancer du col de l'utérus et des lésions précancéreuses [1, 2]. Harald zur Hausen a par la suite démontré que l'infection virale et l'expression du gène viral dans la cellule infectée étaient nécessaires mais pas suffisantes. Des modifications génétiques sont nécessaires pour la transformation tumorale de la cellule infectée. Elles sont liées à l'expression d'oncoprotéines virales par les protéines E6 et E7 des HPV dits à « haut risque » induisant une instabilité chromosomique, l'accumulation de mutations et l'évolution vers la lésion pré-cancéreuse et le cancer [4]. Les infections à HPV ont ensuite été impliquées dans la genèse des cancers de la vulve, de l'anus, du pénis et de la bouche.

Les découvertes de zur Hausen ont été suivies très rapidement de la mise au point de deux vaccins prophylactiques [5]. Il s'agit dans les 2 cas d'un vaccin VLP (*virus-like particle*), vaccin inerte dénué de matériel génétique composé des protéines de structure L1 de différents génotypes HPV. L'objectif de la vaccination prophylactique est de permettre l'induction d'anticorps neutralisants anti-HPV, empêchant le virus d'infecter les kératinocytes et prévenant ainsi à terme la survenue des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus [6, 7].



Les vaccins ainsi développés sont dirigés contre les 2 types de virus HPV les plus fréquemment associés à la survenue du cancer du col de l'utérus, HPV 16 et 18, responsables respectivement de 50 % et 20 % des cancers du col. L'un des deux cible aussi les infections à HPV 6 et 11 en cause dans 90 % des cas de condylomes. Ces vaccins ont d'ores et déjà montré une excellente efficacité dans la prévention de la survenue des infections par les HPV de génotypes contenus dans le vaccin et des lésions précancéreuses et, à terme, devraient prévenir la survenue du cancer du col de l'utérus, faisant de ce vaccin le second vaccin préventif contre le cancer après le vaccin contre l'hépatite B.

Leur administration devrait avoir un impact majeur en terme de Santé Publique : le cancer du col de l'utérus représente 10 % des cancers de la femme dans le monde et la deuxième cause de décès par cancer après le cancer du sein. La majorité (80 %) des cancers du col de l'utérus se développe chez les femmes des pays en développement du fait de l'absence de dépistage. En France, malgré le dépistage systématique des lésions précancéreuses [8] (→), l'incidence du cancer du col de l'utérus est estimée entre 5 à 10 000 cas par an ; le cancer du col de l'utérus est responsable d'environ 1 000 décès par an. La vaccination généralisée est recommandée chez la jeune fille en Europe et aux États-Unis en complément du dépistage des lésions pré-cancéreuses. Son introduction dans les pays en développement est un objectif majeur pour les années prochaines.

(→) Voir le Faits et Chiffres de Isabelle Heard et Dominique Costagliola, p. 977 de ce numéro

L'attribution du Prix Nobel à Harald zur Hausen souligne, plus de 30 ans après leurs débuts, l'importance de ses travaux et de leurs implications en terme de Santé Publique. ♦

Papillomavirus and cervical carcinoma

RÉFÉRENCES

1. Gissmann L, zur Hausen H. Partial characterization of viral DNA from human genital warts (*Condylomata acuminata*). *Int J Cancer* 1980 ; 25 : 605-9
2. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 3812-5.
3. zur Hausen H. Viruses in human cancers. *Science* 1991 ; 254 : 1167-73.
4. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002 ; 2 : 342-50.
5. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 11553-7.
6. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1928-43.
7. Silbermann B, Launay O. Prévention des infections à papillomavirus et du zona : nouveaux vaccins. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 423-7.
8. Heard I, Costagliola D. Le cancer du col de l'utérus, nouvelles stratégies de dépistage. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 977-8.

TIRÉS À PART

O. Launay

Institut de Biologie Intégrative (IFR 83 - Université Pierre et Marie Curie, CNRS et Inserm)

8^e colloque international sur La Biologie des Cellules Souches

27 et 28 novembre 2008, Paris, France

Institut des Cordeliers, 15 rue de l'École de Médecine, 75 005 Paris, France

Comité d'organisation

Dominique Dunon, Charles Durand, Anne Guivarc'h, Thierry Jaffredo,
Mathias Mericskay, Vincent Mouly, Sylvia Soares

Programme

1. Cellules souches embryonnaires et reprogrammation
2. Cellules souches et développement
3. Cellules souches et homéostasie tissulaire chez l'adulte
4. Cellules souches et réseau génique
5. Concept de cellules souches chez les invertébrés
6. Cellules souches et médecine régénérative

Renseignements : Isabelle Bourjas

E-mail : isabelle.bourjas@snv.jussieu.fr - Site : <http://ifr-bi.snv.jussieu.fr/>