

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 07

VIRUS ET CANCERS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Kamal LAFOUISSI
Né le 27 Septembre 1991 à Ouezzane

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Virus – Cancer – Rôle de virus dans l'apparition du cancer – Les différents moyens de traitement du cancer.

JURY

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

- Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------|--|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| Pr. SETTAF Abdellatif | pathologie Chirurgicale |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|--------------------|-------------------------|
| Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
|--------------------|-------------------------|

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNANOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation – <u>Doyen de la FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – <u>Dir. du Centre National PV</u>

Pr. TAOOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie

Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie



Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie – <i><u>Doyen de la FMP Abulcassis</u></i>
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-ptisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie



Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie <u>Directeur. Hop.d'Enfants</u>
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie <u>Directeur Hôpital Ibn Sina</u>
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAoui Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie



(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak

Gynécologie Obstétrique

Pr. SBIHI Souad

Histo-Embryologie Cytogénétique

Pr. ZERAIDI Najja

Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Rhumatologie

Pr. AKJOUJ Said*

Radiologie

Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika

O.R.L

Pr. BIYI Abdelhamid*

Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Chirurgie - Pédiatrique

Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Chirurgie Cardio – Vasculaire

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Gynécologie Obstétrique

Pr. DOGHMI Nawal

Cardiologie

Pr. FELLAT Ibtissam

Cardiologie

Pr. FAROUDY Mamoun

Anesthésie Réanimation

Pr. HARMOUCHE Hicham

Médecine Interne

Pr. HANAFI Sidi Mohamed*

Anesthésie Réanimation

Pr. IDRIS LAHLOU Amine*

Microbiologie

Pr. JROUNDI Laila

Radiologie

Pr. KARMOUNI Tariq

Urologie

Pr. KILI Amina

Pédiatrie

Pr. KISRA Hassan

Psychiatrie

Pr. KISRA Mounir

Chirurgie – Pédiatrique

Pr. LAATIRIS Abdelkader*

Pharmacie Galénique

Pr. LMIMOUNI Badreddine*

Parasitologie

Pr. MANSOURI Hamid*

Radiothérapie

Pr. OUANASS Abderrazzak

Psychiatrie

Pr. SAFI Soumaya*

Endocrinologie

Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène

Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie
------------------------	---------------

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie



Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie <i><u>Directeur Hôpital My Ismail</u></i>
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie Orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie

Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie



Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH	Chirurgie Thoracique
BENCHAKROUN MOHAMMED	Traumatologie- Orthopédie
BOUCHIKH MOHAMMED	Chirurgie Thoracique
EL KABBAJ DRISS	Néphrologie

EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JM FAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem

Dermatologie

Tahri latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE

Chirurgie Générale

EL ASRI FOUAD

Ophtalmologie

ERRAMI NOUREDDINE

O.R.L

NITASSI SOPHIA

O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Physiologie

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Biochimie – chimie

Pr. ALAOUI KATIM

Pharmacologie

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Histologie-Embryologie

Pr. ANSAR M'hammed

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Génétique Humaine

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Applications Pharmaceutiques

Pr. BOURJOUANE Mohamed

Microbiologie

Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia

Biochimie – chimie

Pr. DAKKA Taoufiq

Physiologie

Pr. DRAOUI Mustapha

Chimie Analytique

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader

Zootéchnie

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pharmacologie

Pr. HAMZAOUI Laila

Biophysique

Pr. HMAMOUCHE Mohamed

Chimie Organique

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Biologie moléculaire

Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces



Je dédie cette thèse à...

A mes très chers parents

Abdo-Rahim et Aziza

Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer mes meilleures reconnaissances.

Vous avez guidé mes premiers pas, et vous étiez toujours une source intarissable d'amour et de sacrifice.

J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma vie personnelle et professionnelle, de votre éducation et de votre confiance.

Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie.

A mon très Chers frère Yassine

En témoignage de profond lien fraternel qui nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte. Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et prospérité que vous méritiez.

A mama Latifa et papa Mustapha

A mama Latifa et papa Mustapha, pour leur affection et leur soutien moral dans les moments difficiles. Merci pour votre présence dans ma vie, merci pour votre amour.

A tous mes cousins et mes cousines

Jihane, ghizlane, imane, naoufale et petite abir

Que ce travail puisse vous exprimer mon profond attachement, mon amour et mon respect.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A la mémoire de mon cher frère
Jamal lafouissi

Toi mon frère qui fus et resteras éternellement un grand homme !

Tu es toujours vivant dans nos cœurs.

Puisse Dieu tout puissant t'accorde sa clémence, sa miséricorde et t'accueille
dans son saint paradis.

A la mémoire de mes grands-parents paternels

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de
vous vous exprimez tout mon respect.

Puisse Dieu tout puissant vous accorde sa clémence, sa miséricorde et vous
accueille dans son saint paradis.

Au reste de ma famille

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement.

A mes très chers amis

Mustapha Elghayami, Youssef oubarka, Mustapha chriqui, Mouhssin chriqui,
Taoufik Rami...

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des confrères sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A ma très chère femme

Oumaima Essalih

Qui a toujours été attentif à mon égard, m'a soutenu, m'a offert ce qui me manquait et qui m'a comblé d'amour et d'affection sincères. Je te souhaite une vie pleine de santé, de bonheur, de succès, et que tes vœux se voient exaucés.

Que le bon Dieu tout puissant nous guide sur le droit chemin, protège notre amour.

Tous mes promotionnaires

Ensemble nous avons bâti notre avenir. Je vous renouvelle toute ma sympathie.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A tous Mes enseignants tout au long de mes études.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A toute personne m'ayant consacré un moment pour m'aider, me conseiller, m'encourager ou simplement me sourire.

Remerciements



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A

***NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AZLARAB MASRAR
CHEF DE SERVICE HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
CHU***

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre jury
de thèse.

Nous vous remercions très vivement de la bienveillance et de
l'attention dont vous nous entourez.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond respect
et nos sincères remerciements.

A

***NOTRE MAITRE ET DIRECTRICE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR MOUNA NAZIH
PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE***

Merci pour m'avoir accueilli dans votre service et pour m'avoir accepté ce sujet de thèse, pour la confiance que vous m'avez accordée du début à la fin du travail et pour votre disponibilité.

Vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail.

Merci pour votre soutien, votre patience, vos encouragements et votre optimisme infaillible, merci d'avoir trouvé les mots qu'il faut aux moments qu'il faut.

Je n'oublie pas enfin votre aide précieuse dans la relecture et la correction de ma thèse.

Je vous prie de trouver ici, chère Professeur, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon immense respect.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR SAIDA TELLAL

PROFESSEUR DE BIOCHIMIE

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger ce travail.

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil
très aimable, votre volonté d'enseigner et à votre profonde humanité.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre
admiration ainsi que notre gratitude.

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.

A

***NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR SOUAD BENKIRANE
PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE***

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Qu'il soit permis, chère maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.

Illustrations

LISTE DES ABREVIATIONS

AAD	: Antiviraux d'action directe
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARN	: Acide Ribonucléique.
ATLL	: Leucémie/lymphoma T de l'adulte
Ag HBs	: Antigène de surface de l'hépatite B
Ag HBc	: Antigène de capsid de l'hépatite B
Ag HBe	: Antigène e de l'hépatite B
AAD	: Anti-viraux d'action direct
AC	: Anti-corps
AIRC	: International Agency for Research.
ADN cc	: Covalently Closed Circular DNA.
ADV	: adénovirus
AMM	: Autorisation de Mise Sur le Marché.
AIS	: Adénocarcinome in situ.
ANAM	: Agence Nationale de l'Assurance Maladie.
CIN	: Cervical intra-épithélial Néoplasie.
CA	: Capsid.
CHC	: Carcinome hépatocellulaire.
CMH	: Complexe majeure d'histo-compatibilité.
C-ONC	: Proto-oncogène

EDITH : Etude de la Distribution des types d'HPV en France.

EGF : Epidermal Growth Factor.

EA : Early antigen.

EBV : Epstein - Barr virus.

EBNA : Epstein-Barr Nuclear Antigen.

EMA : Early Membrane Antigen.

FUTURE : Females United Unilaterally Reduce Endo / Ectocervical Disease.

gp : Glycoprotéine.

GSK : GlaxomithKline.

Gene gag : Group-Specific Antigen.

Gene pol : Gene pol.

Gène env : Gène env.

GLUT-1 : Transporteurs ubiquitaire du glucose.

GM-CSF : Granulocyte macrophage-colony stimulating Factor.

HPV BR : Human papillomavirus Bas risque oncogène.

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique.

HPV HR : Human papillomavirus Haut risque oncogène.

HLA : Human leukocyte antigen.

HPV : Human papillomavirus.

HR : Haute risque.

HSIL : High grade squamous intra-epithelial Lesion.

HSV : herpes simplex virus

HTLV : Human T cell Leukemia/lymphoma virus.

IST : Infection sexuellement transmissible.

INVS	: Institut de veille sanitaire.
IG	: Immunoglobuline.
IMC	: Indice masse corporelle.
IL 6	: Interleukine-6.
IGF-1	: Insulin-like growth factore-1.
IgG	: Immunoglobuline G.
IgAs	: Immunoglobine A sécrétoires.
IFI	: Immunofluorescence indirect.
IF	: Infrarouge.
IFNα	: Interféron-alpha
JPC	: La jonction pavimento-cylindrique.
LCR	: Long control Region.
LDH	: Lacticodéshydrogénases
LSIL	: Low grade Squamous intra-epithelial lesion.
LTR	: Long Terminal repeat.
LB	: Lymphocyte de Burkitt.
LYDMA	: Lymphocyte Defined Membrane Antigen.
LMA	: Late membrane Antigen.
LDH	: Lacticodé hydrogénase.
MNI	: Mononucléose infectieuse.
MSD	: Merck Sharp and Dohme.
MA	: Matrice.
NC	: Nucléocapside.
NDV	: Virus de la maladie de Newcastle

NPC	: Le cancer du rhinopharynx.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
ORF	: Open Reading Frame.
OV	: virus oncolytique
Pb	: Paire de Base.
Pr	: Protéase.
PCR	: Polymérase Chain réaction.
RI	: réponse immunitaire
RSV	: Virus de Sarcome de Rous
STLV-1	: Simian T cell Leukemia/lymphoma.
SEP	: La sclérose en plaque.
TNF	: Tumor necrosis factor.
TSP/HAM	: Para-parésie spastique tropicale ou HTLV-1 associated myelopathy
TTV	: Transfusion transmitted virus.
TMF	: Transmission materno-foetale.
TNF α	: Tumor necrosis factor α .
UV	: Ultra-violet
VACV	: virus de vaccine
VHC	: Virus de l'hépatite C.
VIH	: Virus de l'immunodéficience humain.
VCA	: Viral Capsid Antigen.
VLP	: Virus-Like-particles/Pseudopaticules virales.
VHB	: Virus de l'hépatite B.
VIN	: Vulvar-intraepithelial Neoplasia.

VSV : Vesicular Stomatitis Virus

VaIN : Néoplasies vaginal intra-épithéliale de haute grade.

Usa : Etats-Unis d'Amérique.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : HPV vu au microscope électronique.

Figure 2 : organisation du génome du HPV 16 présentant huit phases ouvertes de lectures (E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1, L2) d'après charcosset et de Rougemont.

Figure 3 : Prévalence de l'infection à HPV selon le risque oncogène (HR, HB) et l'âge de la femme(Royaume-Uni) d'après Petro et al.

Figure 4 : Schéma du mécanisme infectieux des papillomavirus humains.

Figure 5 : Schéma de l'intégration de l'ADN de l'HPV à l'intérieur de l'ADN de l'hôte. Les gènes rapides et lents sont figurés selon la dénomination classique. LCR : Long Control Région, influençant la multiplication du virus.

Figure 6 : Structure de col utérin examiné au colposcope.

Figure 7 : Pathologie cellulaire cervicale dans le tissu squameux.

Figure 8 : photographie en microscopie électronique de particules virales de human T cell leukemia/lymphoma virus type 1(HTLV-1).

Figure 9 : Organisation génétique des provirus *human T cell leukemia/lymphoma virus* (HTLV) types 1 et 2 et des protéines structurales, enzymatiques et de régulation.

Figure 10 : Représentation schématique du cycle viral d'human T cell leukemia/lymphoma virus type 1.

Figure 11 : Répartition géographique des principaux foyers d'endémie virale human T cell leukemia/lymphoma virus type 1 (HTLV-1), simian T cell leukemia/lymphoma virus type 1 (STLV-1) et HTLV-2.

Figure 12 : Distribution géographique des différents sous-types moléculaires de human T cell leukemia/lymphoma virus type 1 (A-F) et principales voies de dissémination par des mouvements de populations infectées.

Figure 13 : western blot human T cell leukemia/lymphoma viruses (HTLV).

Figure 14 : Frottis de sang périphérique d'un patient ayant une leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL) de type leucémique.

Figure 15 : Représentation schématique du génome du virus de l'hépatite B.

Figure 16 : Organisation génomique de virus de l'hépatite B.

Figure 17 : Le cycle de réplication de génome viral.

Figure 18 : Physiopathologie des hépatites B.

Figure 19 : répartition des différents génotypes du VHB.

Figure 20 : Histoire naturelle de l'infection virale B.

Figure 21 : Représentation schématique du VHC.

Figure 22 : Organisation génomique du VHC.

Figure 23 : Diagramme simplifié du cycle de réplication du virus de l'hépatite C.

Figure 24 : Les deux vaccins anti-HPV disponibles sur le marché.

Figure 25 : suivi de l'immunogénicité de CERVARIX* .

Figure 26 : Voie de signalisation des IFNs et voie de signalisation EGFR/Ras, interaction avec les protéines virales des OV.

Figure 27 : Voies cellulaires de l'apoptose et interaction des protéines virales anti-apoptotiques.

Figure 28 : Illustration de l'augmentation du potentiel des virus délétés sur leurs gènes anti-apoptotique.

Figure 29 : Stratégies permettant d'optimiser la sélectivité des AdV pour les tumeurs.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : virus oncogènes chez l'homme.

Tableau 2 : Rôle des protéines des HPV à haut risque.

Tableau 3 : Maladies associées à Human T cell leukemia/lymphoma virus (HTLV-1).

Tableau 4: Principaux profils observés dans différentes situations cliniques au cours de l'infection par le VHB.

Tableau 5 : La séoprévalence globale du VHC par région.

Tableau 6 : Principales caractéristiques des deux vaccins anti HPV.

Tableau 7 : Exemple de virus oncolytique avec une réplication sélective dans les cellules tumorales

Tableau 8 : exemples de promoteurs spécifiques de tumeurs ou de tissus utilisés dans l'optimisation de la sélectivité répllicative des OV

SOMMAIRE

I.	Introduction.....	1
II.	Première partie : Les facteurs de risque du cancer	1
	1- Facteurs génétiques	2
	1-1 les oncogènes	3
	a- Définition	3
	b- Fonction des oncogènes	4
	c- Rôle dans la genèse tumorale	4
	d- Les mécanismes d'activation des proto-oncogènes.....	4
	d-1 Mutation ponctuelle	4
	d-2 Amplification génique	4
	d-3 L'insertion virale.....	5
	d-4 Remaniement chromosomique.....	5
	d-5 Les conséquences d'activation des oncogènes.....	5
	1-2 Les gènes suppresseurs.....	5
	a- Fonction des gènes suppresseurs	5
	b- Rôle dans la genèse tumorale	6
	c- Mode d'action	6
	d- Mécanisme d'inactivation du gène suppresseur	7
	d-1 Les mutations de gènes	7
	d-2 Les délétions	7
	e- Conséquences.....	7
	2- Les facteurs d'environnement.....	8
	2-1 Radiation	8
	2-2 Produit chimique	9
	2-3 Les virus	10
	3- Les facteurs liés au mode de vie	11
	3-1 Le surpoids, l'obésité et l'inactivité physique	11

3-2 Le tabagisme	12
3-3 Les habitudes alimentaires	12
III. Deuxième partie : les principaux virus cancérogènes	14
1- Historique	15
2- Les Papillomavirus Humain HPV	16
2-1 Organisation génomique des HPV.....	17
2-2 Épidémiologie des HPV	20
2-3 Mécanisme infectieux.....	22
2-3-1 Apparition de l'infection.....	22
2-3-2 Intégration du génome viral dans la cellule basale.....	23
2-3 -3 Evolution des lésions précancéreuses au cancer.....	24
2-4 Etiologie et pathologie	24
3- Rétrovirus Humain HTLV-1	26
3-1 Aspect virologique et moléculaire	26
3-1-1 Structure de virus	26
3-1-2 Organisation génomique	27
3-2 Multiplications et cycle virale	29
3-3 Epidémiologies	30
3-4 Pathologie des HTLV-1	33
3-4-1 Leucémie/lymphome T de l'adulte	33
3-4-2 Myélopathie chronique (para-parésie spastique tropicale ou « HTLV-1 associated myelopathy	36
4- Hépatite virale B (VHB)	36
4-1 Taxonomie de l'hépatite B.....	36
4-2 Structure virale	37
4-3 Organisation génomique.....	38
4-4 Réplication virale et persistance du virus de l'hépatite B.....	38
4-5 Répartition géographique des différents géotypes	40
4-6 Pathologies de VHB	41
4-6-1 Hépatite aigue.....	41
4-6-2 Hépatite fulminante.....	41
4-6-3 Hépatite chronique	42
4-6-4 Le virus de l'hépatite B et cancer du foie.....	43

5- Hépatite virale C (VHC)	44
5-1 Structure	44
5-2 Cycle viral	46
5-3 Epidémiologie	47
5-4 Pathologies	48
5-4-1 Forme aigue de l'hépatite virale C	48
5-4-2 Forme chronique	48
5-4-3 Cirrhose et carcinome hépatocellulaire	48
5-4-4 Manifestation extra-hépatique	50
6- Le virus Epstein Barr (EBV)	50
6-1 Structure de virus	50
6-2 La réplication du virus	51
6-3 Structure antigénique du virus	52
6-4 Épidémiologie	54
6-5 Pathologies	54
6-5-1 La mononucléose infectieuse	55
6-5-2 Le lymphome de Burkitt	56
6-5-3 Le cancer du rhinopharynx	57
6-5-4 Les lymphoproliférations B chez les immunodéprimés	58
IV. Troisièmes parties : La prise en charge du cancer	59
1- La vaccination anti-papillomavirus humain	60
1-1 Mécanisme d'action du vaccin	60
1-2 Vaccin disponible	60
a- Composition	61
b- Indication	62
c- Posologie	62
1-3 Efficacité d'après les études clinique	63
a- Efficacité de GARDASIL	63
b- Efficacité de CERVARIX*	65
1-4 Immunogénicité	67
a- Immunogénicité de GARDASIL*	68
b- Immunogénicité de CERVARIX*	69
2- La virothérapie anticancéreuses	70

2-1 Histoire de la virothérapie.....	70
2-2 La virothérapie oncolytique	74
2-2-1 Principe	74
2-2-2 Spécificité et ciblage des OV aux tumeurs	75
a- Entrée spécifique des OV dans les cellules tumorales	75
b- Réplication sélective dans les cellules tumorales	75
c- Apport des OV aux tumeurs via des cellules-véhicules	80
2-2-3 Les virus naturellement oncolytiques	81
a- Réovirus	81
b- Virus de la maladie de Newcastle (NDV)	81
c- Vesicular Stomatitis Virus (VSV)	82
d- Parvovirus autonomes	82
2-2-4 Les virus génétiquement modifié.....	82
a- Virus a ARN négatif	82
b- Adenovirus	83
c- Herpes-virus.....	85
d- Poxvirus	86
2-2-5 Limites et perspectives	86

Introduction

I. Introduction :

Le caractère transmissible de certaines tumeurs fut mis en évidence dès le début du siècle grâce aux travaux réalisés par Ellerman au Danemark en 1908. Et par Rous au Royaume Uni en 1911. Ces auteurs étudiaient respectivement la leucémie aviaire et le sarcome du poulet, deux affections causées par des rétrovirus. C'est seulement à la suite de la découverte des virus des leucémies murines et du polyome de souris par Cross et ses collaborateurs au cours des années 1950 que l'oncologie virale acquit définitivement « droit d'être cité ».

L'apparition d'un cancer tient son origine dans la transformation d'une cellule normale en cellules cancéreuses, processus en plusieurs étapes qui va finalement aboutir à une tumeur maligne en passant par une lésion précancéreuse. Ces changements sont le résultat d'une interaction entre des facteurs génétiques de l'individu et des facteurs extérieurs (Tabac, habitude alimentaire, surpoids et obésité) ou environnementaux (virus, radiation, produit chimique).

D'un point de vue épidémiologique, 15% des cancers sont estimés être associés à des virus. Le rôle des rétrovirus dans la carcinogenèse est limité à HTLV-1 voire HTLV-2, le rôle du VIH suggéré dans le développement du sarcome de Kaposi est confirmé. En effet en 1994, il fut montré que cette maladie était associée à HHV-8.

Enfin d'autres virus tels que l'Epstein Barr virus, les virus des hépatites B et C et les papillomavirus contribuent au développement des cancers dans l'espèce humaine.

Le rôle des virus dans l'apparition de cancers humains est un problème de santé publique (Le cancer est la deuxième cause de mortalité dans le monde, avec 7,6 million de décès en 2005) ; dont la solution pourra être apportée en particulier par le développement de vaccin contre le virus (Méthode prophylactique) ou l'utilisation des virus oncolytique (Méthode thérapeutique).

II. Première partie :

Les facteurs de risque du cancer

II. Première partie : Les facteurs de risque du cancer

En examinant les causes responsables du développement de cette maladie, on note qu'un bon nombre de cancers est causé par des facteurs qui échappent vraiment à notre contrôle. Par exemple, les facteurs héréditaires sont une cause importante de cancers mais ne jouent cependant pas le rôle capital : les études réalisées jusqu'à présent, notamment celles sur les jumeaux identiques, indique qu'un maximum de 15% des cancers sont causés par des gènes défectueux, transmissibles par l'hérédité. L'exposition à la pollution de l'air et de l'eau, de même qu'aux résidus de pesticides, représenterait à peine 2% des cas de cancers.

Donc, globalement, les facteurs difficilement contrôlables, qu'ils soient d'origine héréditaire, environnementale ou viral, sont responsables d'environ 30% de tous les cancers.

A l'inverse, plusieurs facteurs directement liés au mode de vie des gens (comme le tabagisme, la sédentarité, l'obésité, la composition du régime alimentaire et l'usage modéré d'alcool et de stupéfiants) sont la cause directe du développement d'environ 70% des cancers.

1- Facteurs génétiques :

Le développement d'une tumeur résulte de la multiplication anormale d'un clone particulier de la cellule qui dérive d'une seule cellule fondatrice. En effet, l'analyse moléculaire des tumeurs a montré que le cancer est une maladie qui fait intervenir principalement deux catégories de gènes : les proto oncogènes et les gènes suppresseurs. L'apparition d'un cancer nécessite la survenue de plusieurs accidents génétiques dans une même cellule qui entraînent :

- l'activation des proto oncogènes pour devenir des oncogènes
Et/ou
- L'inhibition des gènes suppresseurs.

1-1 Les oncogènes

a- Définition

Tout gène cellulaire appelé proto- oncogène (c-onc) est susceptible de devenir, à la suite d'une modification qualitative ou quantitative, un oncogène, c'est à dire un gène capable de conférer le phénotype cancéreux à une cellule normale eucaryote.

b- Fonction des oncogènes

L'activité des oncogènes est normalement régulée de façon à ce que ces derniers se limitent à un rôle d'activateurs du cycle cellulaire dans un tissu donné et à un moment précis de la différenciation ou du développement. Ces séquences normales ont reçu le nom de proto-oncogènes cellulaires « c-onc » ils sont capables de devenir oncogènes s'ils subissent des altérations génétiques.

c- Rôle dans la genèse tumorale

L'altération d'un allèle est suffisante pour entraîner une activation anormale du proto-oncogène, le mode d'action dominant permet d'expliquer l'absence à ce jour de mutation germinale au niveau des proto-oncogènes.

Les produits des proto-oncogènes ou oncoprotéines font partie intégrante de la signalisation de la cellule depuis le signal extra cellulaire délivré par les facteurs de croissance jusqu'à la commande intra nucléaire de la réplication. On peut ainsi distinguer plusieurs classes d'oncoprotéines en suivant l'ordre logique de la signalisation cellulaire.

L'altération d'un proto-oncogène est responsable d'une modification de la fonction exercée par l'oncoprotéine ou de la régulation de son expression.

d- Les mécanismes d'activation des proto-oncogènes

Ils sont de quatre ordres :

d-1 Mutation ponctuelle

L'exemple typique est la mutation faux-sens des gènes de la famille RAS

d-2 Amplification génique

Le nombre de copies du proto-oncogène est fortement augmentées provoquant la sur expression de l'oncoprotéine, elle touche surtout les gènes de la famille MYC souvent amplifiés dans les tumeurs solides.

- Adénocarcinome gastrique × 20 c- myc
- Carcinome à petites cellules du poumon × 20 c- myc
- Rétinoblastome × 20-75 n- myc.

d-3 l'insertion virale

Un virus s'insère dans ou à proximité d'un proto- oncogène activant son expression ou formant une protéine hybride exemple : Virus de l'hépatite B dans l'hépatocarcinome.

d-4 Remaniement chromosomique

Les délétions aboutissent le plus souvent à une perte de fonction et peuvent parfois entraîner une activation anormale si elles touchent une région régulatrice exemple : Activation du proto- oncogène erb B qui code pour le récepteur d l'EGF.

La translocation et formation de gène hybride par fusion de deux régions codants exemple :

→ LMC : Chromosome Philadelphie ou t [1] [2] ou la fusion entre : proto oncogène c-abl du 9 et le gène Bcr du chromosome 22 ou la formation du gène chimère bcr-c-abl qui est un oncogène.

→ Lymphome de Burkitt t [3] [4] [3] [2] et fusion entre proto- oncogène cmyc et le gène d'une immunoglobuline IgH.

d-5 Les conséquences d'activation des oncogènes

- * Stimulation de la prolifération
- * Augmentation de la synthèse du facteur de croissance (PDGF)
- * Augmentation de la synthèse du récepteur du facteur de croissance.
- * Augmentation de la synthèse des protéines transductrices.
- * Augmentation de la synthèse du facteur de transcription.

1-2 Les gènes suppresseurs

a- Fonction des gènes suppresseurs

Ces gènes sont des régulateurs négatifs de la croissance cellulaire, leur altération peut contribuer au processus tumorigène. Ils ont la capacité d'induire l'apoptose ou mort cellulaire programmée.

Ils ont une action cellulaire récessive : une altération des deux allèles est nécessaire à l'obtention d'une perte d'activité.

b- Rôle dans la genèse tumorale

Deux étapes sont nécessaires :

- la 1ère étape : somatique (cancer sporadique) ou germinale : cancer héréditaire présence de facteurs de prédisposition.
- la 2ème étape : somatique : atteinte du second allèle aboutit à l'émergence d'un clone de cellule transformées qui pourra donner naissance à une tumeur. L'apparition de deux mutations somatiques dans une même cellule, au niveau d'un même gène, ne peut être qu'un événement rarissime, ce qui rend compte du caractère familial de ces tumeurs.

c- Mode d'action

Les antis oncogènes agissent principalement en phase G1/S. Cette transition G1/S est sous la dépendance des facteurs de transcription de la famille E2F qui contrôlent l'expression des gènes indispensable à la phase S de synthèse d'ADN.

Les protéines de la famille E2F existent sous deux formes :

- Forme libre active.
- Forme complexée à la protéine RB, inactive.

La protéine RB ne fixe les facteurs de transcription E2F que lorsqu'elle n'est pas phosphorylée et donc induit un blocage de la transition G1/S.

La phosphorylation de RB est elle-même sous la dépendance de complexe protéique composé de :

- Unité régulatrice : les cyclines.
- Unité catalytique : kinases dépendants de cyclines ou CDK.

L'association de ces deux unités constitue le complexe actif.

Les complexes cyclines /CDK sont eux-mêmes régulés par des protéines inhibitrices (P16, P15, P21, P57...) qui agissent en se fixant sur le CDK empêchant la constitution du complexe actif.

Le gène P21, inhibiteur universel de CDK est régulé par la protéine P53 au niveau transcriptionnel, c'est un mode d'action complexe faisant intervenir des facteurs de transcription de la famille E2F, la protéine RB, complexe protéique cyclines/ CDK et des protéines inhibitrices P21.

d- Mécanisme d'inactivation du gène suppresseur

Les altérations moléculaires à l'origine de la perte de fonction des gènes suppresseurs dans les tumeurs solides sont variées, il peut s'agir de mutation, de délétions, d'insertion, d'anomalie de méthylation des promoteurs inhibant la transcription.

La voie biologique contrôlant la transition G1/S et passant par les gènes suppresseurs P53, P16, et RB est la voie la plus fréquemment altérée dans les cancers.

d-1 Les mutations de gènes

- **RB1** : sa mutation entraîne le rétinoblastome si elle touche deux allèles.

On distingue deux formes :

- Rétinoblastome héréditaire, les deux yeux sont touchés avec d'autres tumeurs (ostéosarcome). Il y'a une prédisposition car le sujet naît avec une délétion 13q14 qui entraîne la perte de RB1.
- Le rétinoblastome non héréditaire, coïncidence de deux mutations et perte de 2RB1.

Chez l'adulte, les mutations du RB sont observées dans le cancer du sein ou du poumon à petite cellules.

- **P53** : il arrête temporairement le cycle de la cellule et stimule la réparation en cas d'altération de l'ADN, sa perte est décrite dans de nombreuses tumeurs solides : sein, poumon, colon.

- **P16** : CDK, mélanome malin familial.

d-2 Les délétions

Elles entraînent la perte du gène suppresseur.

Exemple :

- p53 localisé en 17p.
- DCC : délétion dans le cancer colique localisé en 18p.
-

e- Conséquence

- Freinage de la prolifération. Exemple : RB1.

- Sauvegarde du génome. Exemple : p53, HNPCC : cancer familial colique del 5. 5

- Différenciation cellulaire WT1 dans les tumeurs wilms del 11p13.

2- Les facteurs d'environnement

Il y a trois catégories de facteurs environnementaux à l'origine des cancers : les virus, les rayonnements et les produits chimiques. Or, depuis la dernière guerre nous avons considérablement pollué ou contribué à polluer notre environnement par ces facteurs.

2-1 Radiation

Les rayons ultraviolets (UV) sont des rayonnements optiques appartenant au spectre électromagnétique, dont la longueur d'onde se situe entre celle de la lumière visible et celle des rayons X.

Ils sont de trois types : Les UV C sont les plus énergétiques, mais ils sont arrêtés en totalité par la couche d'ozone de l'atmosphère. Les UV B ne représentent que 1 à 5 % des UV atteignant la surface de la terre et sont filtrés à 99 % par l'atmosphère. Le verre ou la couche superficielle de la peau (épiderme) les arrêtent également. Cependant leur niveau augmente plus on monte en altitude ou que l'on va vers l'équateur. Les UV A sont beaucoup moins filtrés : nous y sommes exposés dès le lever du soleil. Ils pénètrent jusqu'au derme et représentent 98 % des ultraviolets solaires parvenant à la surface de la Terre.

L'effet carcinogène des UV explique la plus grande fréquence des carcinomes cutanés sur les régions exposées à la lumière (visage), chez les sujets à peau claire, travaillant à l'air libre (marins, agriculteurs), vivant dans des régions très insolées. Les expositions solaires brutales et intenses pendant l'enfance et l'adolescence constituent un des principaux facteurs de risque de survenue des mélanomes à l'âge adulte. Les carcinomes spinocellulaires, sont corrélés à la quantité totale de radiations reçue alors que certains basocellulaires et les mélanomes sont liés aux expositions intermittentes [5].

Les carcinomes

Les carcinomes sont les plus fréquents des cancers de la peau. Ils se développent en général sur les parties du corps souvent exposées au soleil comme le visage, le cou ou le dos des mains. Ils surviennent en général après 50 ans et évoluent lentement. Ils sont beaucoup moins graves que les mélanomes. On distingue: les carcinomes basocellulaires, les

carcinomes épidermoïdes (spinocellulaire) et une lésion précancéreuse (la kératose actinique) [6] [7].

Les mélanomes

Un mélanome est une tumeur cancéreuse qui se développe à partir des cellules appelées mélanocytes. La cancérisation des cellules mélaniques peut se faire soit au niveau des mélanocytes de l'épiderme, soit au niveau de mélanocytes de naevus pigmentaires.

Les mélanomes représentent une minorité des cancers de la peau. Ils surviennent à tout âge mais ils sont plus fréquents à partir de l'âge adulte (après 20 ans) avec un pic vers 40 -50 ans.

Les mélanomes apparaissent sur n'importe quelle partie du corps, le plus souvent sur le tronc chez l'homme et sur les jambes chez la femme. Les mélanomes évoluent parfois rapidement et sont plus graves que les carcinomes. Un mélanome peut apparaître chez l'adolescent et exceptionnellement chez l'enfant [7].

2-2 Produit chimique

L'implication de nombreuses molécules chimiques dans la cancérogenèse est actuellement bien établie. Historiquement la mise en cause d'un produit chimique complexe (la suie du charbon) a été proposée pour la première fois par Percival Pott en 1775 après l'observation d'un nombre anormalement élevé de cancer du scrotum chez d'anciens ramoneurs.

De grandes familles de molécules sont depuis longtemps associées à l'apparition de cancers:

- Les épithéliomas cutanés des goudrons de houille
- La fumée de cigarette inhalée dans les cancers bronchiques
- Les cancers de la vessie des amines aromatiques et leurs dérivés.....

On connaît aujourd'hui de nombreux produits chimiques responsables de cancer expérimentaux. Il est généralement admis que toute substance nettement cancérogène dans une ou deux espèces animales l'est probablement pour les autres espèces, y compris l'homme. Les différents cancérogènes chimiques mis en évidence dans les enquêtes épidémiologiques vont agir au niveau de l'ADN des cellules. Dans le cas des cancers du scrotum des ramoneurs, ce sont les dérivés des carbures aromatiques qui se fixent à ce niveau. Les tissus les plus exposés au cancer chez l'homme sont les tissus épithéliaux 90% contre 10% pour les tissus conjonctifs. C'est parce que nous vivons dans un environnement où le nombre et la diversité

des molécules chimiques est en constante évolution qu'il est important de connaître les mécanismes de la transformation maligne.

1- Les carcinogènes chimiques :

- Les carcinogènes à action directe :
 - Agent alkylants
 - Arsenicaux
 - Amiante
 - Cadmium
- Les carcinogènes à action indirecte :
 - Hydrocarbures aromatiques
 - Nitrosamines
 - Ethionine
- Les contaminants alimentaires :
 - Aflatoxines
 - Cyclamates
- Autres produits :
 - Benzène
 - Pyrazolés

Le métabolisme des carcinogènes, par les enzymes tissulaires, aboutit à la formation de molécules très réactives par l'intermédiaire de l'hydroxylation des noyaux benzéniques ou de la réduction de doubles liaisons (-N=N-). Les enzymes impliquées dans ces réactions sont de la famille des cytochromes P-450 mono-oxygénase, mais d'autres systèmes enzymatiques oxydatifs peuvent intervenir. Ces molécules vont alors interagir avec L'ADN et modifier ses propriétés biologiques. Toute modification de l'ADN n'aboutit pas à une mutation car il existe des enzymes capables de le réparer. Il semble que ses réparasses jouent un rôle important dans la mutagenèse chimique.

2-3 Les virus

La responsabilité des virus a été prouvée dans certaines variétés de cancer. [8]

- ✓ Le virus Epstein-Barr est impliqué dans le lymphome de Burkitt et dans le cancer du nasopharynx.

- ✓ Certains papillomavirus, les numéros 16 et 18 surtout, augmentent le risque de cancer du col utérin.
- ✓ Les virus des hépatites B et C favorisent le cancer de foie.
- ✓ Le virus HTLV-1 intervient dans la leucémie T de l'adulte.
- ✓ L'herpès virus HHV-8 est incriminé dans le sarcome de Kaposi et le lymphome des cavités.
- ✓ Les rétrovirus VIH-1 et VIH-2 peuvent se compliquer de sarcome de Kaposi, de lymphome malin non hodgkinien et de carcinome de la conjonctive.

3- Les facteurs liés au mode de vie

3-1 Le surpoids, l'obésité et l'inactivité physique

De nombreuses études ont examiné l'influence de l'excès de poids sur la survenue d'un cancer. Chez les personnes en surpoids et/ou obèses, on observe une augmentation des taux de plusieurs hormones. Ces facteurs sont impliqués dans la prolifération de cellules cancéreuses. Le surpoids et l'obésité sont associés à un risque de développer plusieurs cancers : œsophage, endomètre, rein, côlon-rectum, pancréas, sein (après la ménopause) et vésicule biliaire. Le pourcentage d'augmentation de risque a été estimé pour une augmentation de la corpulence de 5 points d'IMC. Il se situe entre 8 et 55% selon les localisations. Dans le cas du cancer du côlon-rectum, une augmentation significative du risque est également observée avec l'augmentation de l'adiposité abdominale, que celle-ci soit estimée par le tour de taille ou par le rapport tour de taille/tour de hanche.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer les associations épidémiologiques décrites entre surpoids/obésité et augmentation du risque de cancers. Chez les sujets présentant un IMC élevé, on observe une augmentation des taux endogènes de plusieurs hormones, facteurs de croissance et cytokines, insuline, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), leptine, hormones sexuelles... ces facteurs sont impliqués dans des fonctions biologiques jouant un rôle important dans la cancérogenèse telles que la prolifération, la différenciation et le métabolisme des cellules. Certains mécanismes seraient communs à toutes les localisations de

cancers. Par exemple, l'excès de tissus adipeux augmente la résistance à l'insuline. L'hyperinsulinémie chronique résultante induit à la production d'IGF-1 qui favorise la prolifération des cellules. Par ailleurs, l'obésité induit également un état inflammatoire chronique, via l'augmentation de taux sanguins de facteurs pro-inflammatoires tels que le tumor-necrosis factor- α (TNF α), l'interleukine 6 (IL6), la protéine C-réactive et la leptine, qui est favorable à la prolifération cellulaire.

3-2 Le tabagisme

Il est depuis longtemps admis que le tabagisme est une cause importante de cancers et qu'il explique environ 30% des cas de cancers et des décès par cancers. L'exposition à la fumée du tabac augmente le risque de plusieurs types de cancer, notamment le cancer de la vessie, du col de l'utérus, du colon et du rectum, de l'œsophage, du rein, du larynx, du poumon, de la cavité buccale et pancréas.

Tous les produits actuels de tabac exposent les fumeurs à des substances chimiques pouvant provoquer le cancer. Les qualités de substances chimiques nocives auxquelles les fumeurs sont exposés dépendent du type de tabac, de la manière de fumer, de la forme du produit et de la présence ou non de filtres.

La nicotine est le composant principal qui crée une dépendance au tabac.

Les substances néfastes présentes dans la fumée de tabac et leurs produits de décomposition se retrouvent dans l'urine et le système sanguin tant chez les fumeurs actifs que chez les fumeurs passifs. Dans le corps, les substances cancérigènes peuvent s'associer à des protéines du sang et à l'ADN, et générer ainsi des mutations de gènes et des anomalies des chromosomes. Fumer peut également provoquer des changements dans le métabolisme des cellules ou des tissus, ce qui entraîne des changements dans la façon dont les substances étrangères sont décomposées par le corps.

3-3 Les habitudes alimentaires

L'alimentation est sans aucun doute à l'origine d'un très grand nombre de nos maladies : la composition des repas joue un rôle fondamental dans la prévention ou dans l'aggravation du diabète, des maladies digestives, et des affections cardio-vasculaire, ces dernières représentant la première cause de mortalité dans les sociétés industrialisées.

Il est plus que probable que l'alimentation est également hautement responsable du développement de certains cancers. L'influence de l'alimentation est encore mal connue et la législation dans ce domaine quasi nulle, même si les travaux scientifiques pointant sa responsabilité partielle sont de plus en plus nombreux et dans certains cas concordants. Une certitude au moins, des effets importants sur notre santé sont liés à nos modes de vie, nos déséquilibres alimentaires, notre surcharge pondérale.

Des changements dans les habitudes alimentaires sont nécessaires afin de faire face à l'épidémie croissante du cancer. Il convient de prendre en compte l'ensemble de processus de la production alimentaire à la consommation lorsque l'on détermine le lien entre l'alimentation et le risque de développer des cancers.

III. Deuxième partie :

les principaux virus cancérogènes

III. Deuxième partie : les principaux virus cancérigènes

1- Historique :

Le concept de « virus » se met en place dès la seconde moitié du XIXe siècle, leur structure n'est révélée qu'avec les premières images du virus de la mosaïque du tabac, en 1939. Durant cette période, les virus sont simplement définis comme « des agents transmissibles capables de franchir des filtres de très faible porosité (ultrafiltration)» mais on ignore encore leur capacité à réaliser leur cycle de multiplication dans les cellules, ce qui constitue pourtant la base de leur pouvoir pathogène.

Les premiers arguments liant virus et cancer trouvent leur source officielle dans la découverte de deux virus d'oiseau. Le premier (virus de la leucémie aviaire ou ALV) est découvert par Vilhelm Ellerman et Olaf Bang, deux biologistes de l'université de Copenhague, en 1908 [9] [10]. L'ALV est identifié comme un virus capable de transmettre une forme de leucémie aviaire chez les poulets.

Malheureusement, les leucémies ne sont pas considérées comme des cancers à cette époque, et cette découverte restera dans l'ombre des travaux réalisés à la même époque par Francis Peyton Rous, aux États-Unis. En effet, ce dernier décrit en 1911 une forme de sarcome aviaire, une tumeur bien connue, et démontre son association avec un autre virus (virus du sarcome de Rous ou RSV) [11]. D'autres éléments expérimentaux, comme la fréquence élevée des tumeurs induites par le RSV chez les poulets et leur délai d'apparition court, popularisent un modèle d'oncogenèse virale qui vaudra à son auteur le prix Nobel de physiologie en 1966 pour découverte du premier virus oncogène. Cependant, des limites technologiques (absence de culture cellulaire, d'outils d'analyse des virus et de leur impact sur les cellules, méconnaissance de la nature des virus et de leur cycle intracellulaire) ne permettront pas d'analyser les mécanismes d'apparition des cancers associés aux virus ALV et RSV avant les années 60-70.

Les virus oncogènes sont classés en deux grands groupes suivant la nature de leur acide nucléique :

- Les virus oncogènes à ARN appartiennent à deux familles : les retroviridae (HTLV-1) et les flaviviridae (VHB).
- Les virus oncogènes à ADN appartiennent à trois familles virales : les hepadnaviridae (VHB), les herpesviridae (EBV), et les Papovaviridae (HPV).

	Famille	Exemple	Hôte naturel	Mode d'infection	Pouvoir oncogène
Virus à ARN	Retroviridae	HTLV-1	Homme	Chronique	leucémies T
	Flaviviridae	Virus de l'hépatite C	Homme	Chronique	carcinomes hépatocellulaires
Virus à ADN	Papovaviridae	Papillomavirus de types 16, 18	Homme	Abortive	cancer du col
	Herpesviridae	Virus Epstein-Barr	Homme	Latente	lymphomes B, carcinomes
		Herpèsvirus humain 8	Homme	Latente	maladie de Kaposi, lymphomes
Hepadnaviridae	Virus de l'hépatite B	Homme	Chronique	carcinomes hépatocellulaires	

Tableaux 1 : Virus oncogènes chez l'homme.

2- Les Papillomavirus Humain HPV

Les papillomavirus humains ou HPV (Humain Papilloma Virus) sont des virus nus (non enveloppés), ayant une capsidie à symétrie cubique constituée de 72 capsomères en structure icosaédrique, de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) appartenant à la famille des papillomaviridae et surtout au genre papillomavirus chez l'homme [12]. (Figure1)

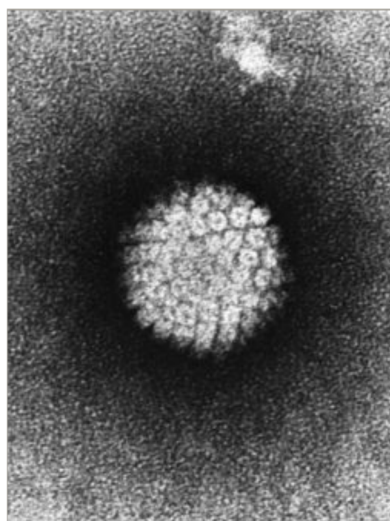


Figure 1 : HPV vu au microscope électronique [12]

Leur génome est constitué d'ADN circulaire double brin de 7900 paires de bases environ, dont les séquences codant les protéines virales sont regroupées sur un seul brin. Ils codent 8 à 9 protéines selon le génotype [12]. Le génome est enroulé autour d'histones cellulaires et forme ainsi un mini chromosome. La réplication a lieu dans le noyau cellulaire.

La capside est constituée de pentons contenant une protéine majeure L1 et une protéine mineure L2. Ces protéines sont la cible des anticorps neutralisants car elles sont porteuses d'antigènes de groupe.

Grâce à leur capside, ces virus sont particulièrement résistants au froid, à la dessiccation, aux solvants organiques, aux détergents. Ils peuvent ainsi être facilement transmis soit par contact cutané ou muqueux, soit par contact avec des surfaces contaminées.

2-1 Organisation génomique des HPV

Les HPV ont une organisation génétique commune. Ils possèdent une origine de réplication et une région régulatrice LCR (Long Control Region).

Ils possèdent une dizaine de phases ouvertes de lecture ou ORF (Open Reading Frame) portées par un seul des deux brin d'ADN, groupées en trois régions: (Figure 2)

- ✓ La région L (Late) qui code les protéines de structure L1 et L2 composant la capside,
- ✓ La région E (Early) qui code pour des protéines non structurales E1-E7 qui sont nécessaires à la transcription et à la réplication virale,
- ✓ La dernière région, non codante, appelée LCR (Long Control Region) contient les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication et de la transcription. Elle comprend 400 à 1000 nucléotides et est très variable.

Les phases de lecture varient d'un génotype à l'autre.

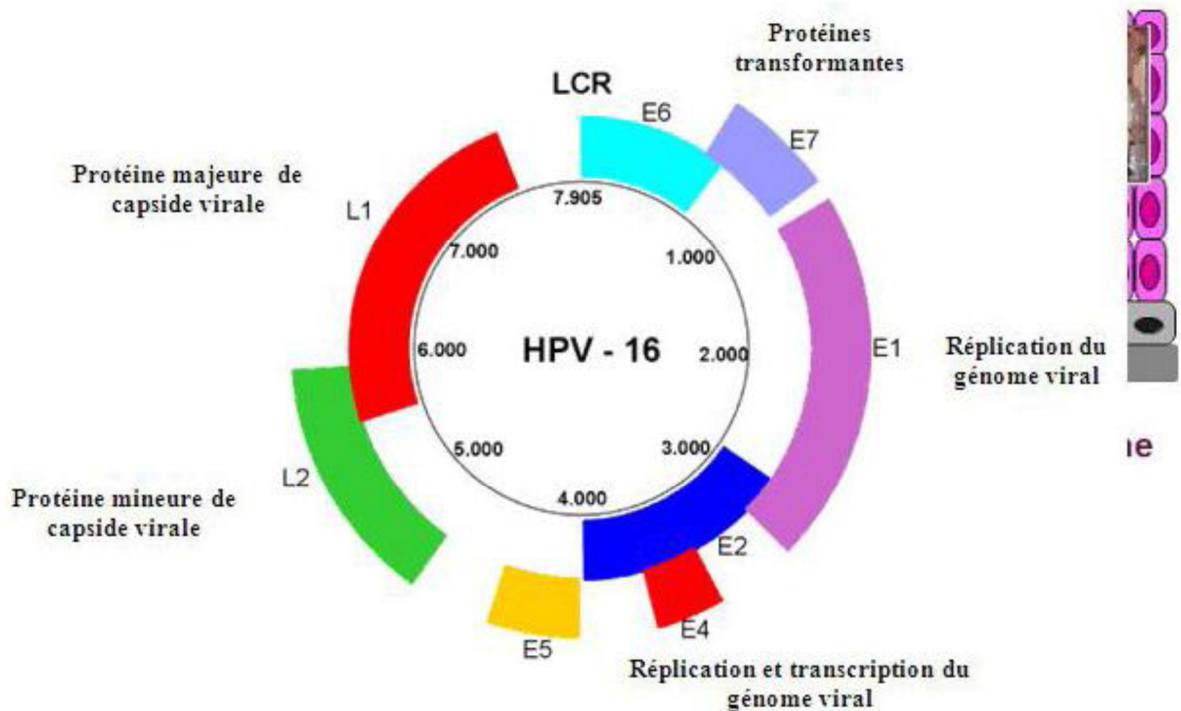


Figure 2 : organisation du génome du HPV 16 présentant huit phases ouvertes de lectures (E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1, L2) d'après charcosset et de Rougemont [13].

- Les protéines virales précoces EARLY (Tableau 2) :

➤ La protéine E1 :

E1 contrôle la réplication virale, elle est couplée à E2.

En effet, cette protéine possède une activité hélicasique. Elle permet de séparer les deux brins d'ADN, au niveau du site d'origine de la réplication, et permet ainsi la mise en place d'un complexe d'initiation de la réplication.

En revanche, elle n'a pas d'affinité spécifique pour l'ADN et c'est son association avec protéine E2 qui lui permet de se fixer de façon préférentielle au niveau de l'origine de la réplication.

➤ La protéine E2 :

E2 intervient à la fois dans la réplication et la transcription du génome des HPV.

Sa fixation au niveau de la région LCR et son interaction avec E1 permettent d'activer la réplication du génome.

E2 sous forme d'homodimère module la transcription des gènes E6/E7.

Elle va réprimer la transcription des gènes précoces du fait de l'encombrement stérique qu'elle provoque.

➤ Protéines E5, E6 et E7

Interviennent dans les processus d'immortalisation et de transformation cellulaire. Ensemble, elles permettent de faire entrer la cellule-hôte en phase S, phase qui permet la synthèse des protéines nécessaires à l'amplification du génome viral.

➤ Protéines E6 et E7 :

Sont des onco-protéines qui jouent un rôle essentiel dans la transformation cellulaire. Elles entraînent la dégradation des protéines p53 et pRb, qui sont des protéines anti-oncogènes majeures qui assurent la protection du génome.

- Les protéines virales tardives LATE

➤ L1 est la protéine majeure de capsid.

Les protéines L1 peuvent s'auto-assembler en l'absence d'autres protéines virales et ainsi former des particules virales vides ressemblant à des capsides et appelées VLP (Virus Like Particles). Elles possèdent les mêmes, épitopes conformationnels que la protéine native et sont hautement immunogènes. C'est cette capacité à s'auto-assembler et cette forte immunogénicité qui vont être utilisées pour la production des vaccins HPV et dans le développement des tests ELISA.

➤ L2 est la protéine mineure de capsid.

Elle peut se lier à l'ADN viral et le positionne correctement au sein de la capsid. Elle permet donc l'assemblage du virus et la stabilisation de la capsid en association avec L1.

Protéine	Fonction
E1	Réplication de L'ADN viral
E2	Réplication, régulation de la transcription
E3	Pas de fonction connue
E4	Maturation des virions
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine p53
E7	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome pRb
E8	Pas de fonction connue
L1	Protéine majeure de capsid
L2	Protéine mineure de capsid

Tableau 2 : Rôle des protéines des HPV à haut risque [13].

2-2 Épidémiologie des HPV

Dans la plupart des cancers, de nombreux déterminants contribuent de façon indépendante à la carcinogénèse. Il a été démontré que, dans l'histoire naturelle du cancer du col utérin, il existe un agent causal majeur, à savoir le papillomavirus humain.

Dans la population générale, l'infection génitale par un HPV est, avec les infections à Chlamydia trachomatis et à Trichomonas vaginalis, une des trois principales infections sexuellement transmissibles (IST). Elle est également la première IST d'origine virale et ce, devant l'herpès génital (infection à Herpès simplex virus de type 2, le plus souvent).

On estime à 30 millions par an le nombre de nouvelles infections génitales par un HPV chez la femme dans le monde. Ainsi 50% à 75% des femmes âgées de 15 à 44 ans sont, ou ont été, exposées aux HPV.

L'infection persistante par un HPV à haut risque oncogène est considérée comme la cause principale du cancer du col utérin.

Ce virus est transmis préférentiellement par contact sexuel, souvent lors des premiers rapports.

La prévalence de l'infection à HPV à haut risque oncogène varie avec l'âge. En effet, elle est élevée avant 30 ans, puis diminue progressivement avec l'âge avec parfois un pic vers 45-49 ans (Figure 3).

Toutefois, selon les pays, il existe des variations de la prévalence en fonction de l'âge. En France, le pic de prévalence se situe autour de 20-24 ans (19,4%), comme ce qui est montré aux USA et au Canada [13].

Ainsi, on considère que la majorité des personnes sexuellement actives ont eu au moins une infection à HPV à potentiel cancérigène élevé au cours de leur vie, surtout au cours des premières années de la vie sexuelle.

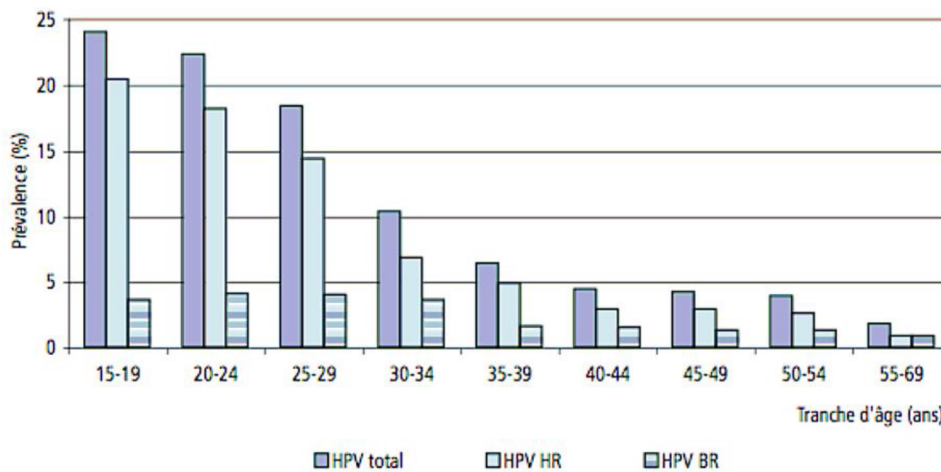


Figure 3 : Prévalence de l'infection à HPV selon le risque oncogène (HR, HB) et l'âge de la femme (Royaume-Uni) d'après Petro et al [13].

Parmi les 45 génotypes pouvant infecter la sphère anogénitale, 18 peuvent être considérés comme à haut risque oncogène pour le col de l'utérus et 12 de façon clairement établie [13] [149].

Enfin, il a été montré que parmi ces 12 génotypes, huit (par ordre de fréquence : 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35) sont impliqués dans quasiment 90% des cancers du col [14] [150].

Plusieurs études [151] [15] [152] ont montré que les génotypes 16 et 18 sont responsables de 70,7% des cancers du col utérin, ce qui explique qu'ils aient été choisis comme cible pour les vaccins HPV.

Ce pourcentage correspond à l'estimation de la distribution mondiale des génotypes des papillomavirus humains responsables de cancers invasifs [15].

En France, une étude a été réalisée afin de connaître la distribution nationale des génotypes des HPV responsables de cancers invasifs du col et de CIN 2/ 3 [16].

Cette étude, nommée EDITH (Etude de la Distribution des Types d'HPV en France [18]), a montré qu'environ 81,8 % des cancers invasifs du col de l'utérus sont attribuables aux deux génotypes d'HPV les plus fréquents, à savoir HPV 16 et 18.

Elle a également montré que les huit génotypes d'HPV les plus fréquemment rencontrés lors de cancers invasifs du col en France sont, par ordre de fréquence, les HPV 16, 18, 31, 33, 68, 45, 52, et 58 [16] [18].

2-3 Mécanisme infectieux

2-3-1 Apparition de l'infection

Les HPV pénètrent les épithéliums à la faveur de microlésion ou de traumatismes, lors de rapports sexuels par exemple, et infectent les cellules de la couche basale au niveau de la zone de remaniement. Le cycle viral peut ensuite évoluer selon différents scénarios : soit vers une infection productive avec excrétion virale, soit vers une infection latente, soit vers une intégration du génome viral conduisant aux lésions précancéreuses et au cancer. Même si les facteurs déterminant l'évolution du cycle sont méconnus il semble que le cycle soit étroitement lié à l'état de différenciation de l'épithélium.

Lors de l'infection, le virus pénètre dans les cellules par endocytose. Le transport cytosolique se fait par les réseaux de microtubules et de filaments d'actine jusqu'au noyau. Puis, la translocation de l'ADN des HPV dans le noyau cellulaire nécessite le démantèlement de la capsid virale.

La carcinogenèse du col de l'utérus liée aux HPV a toujours comme point de départ l'infection des cellules basales de la jonction endocol-exocol.

Le virus HPV infecte les cellules basales de l'épithélium cervical. Leur différenciation progressive les fait migrer vers la surface et cette différenciation est nécessaire à la reproduction intracellulaire du virus. (Figure 4)

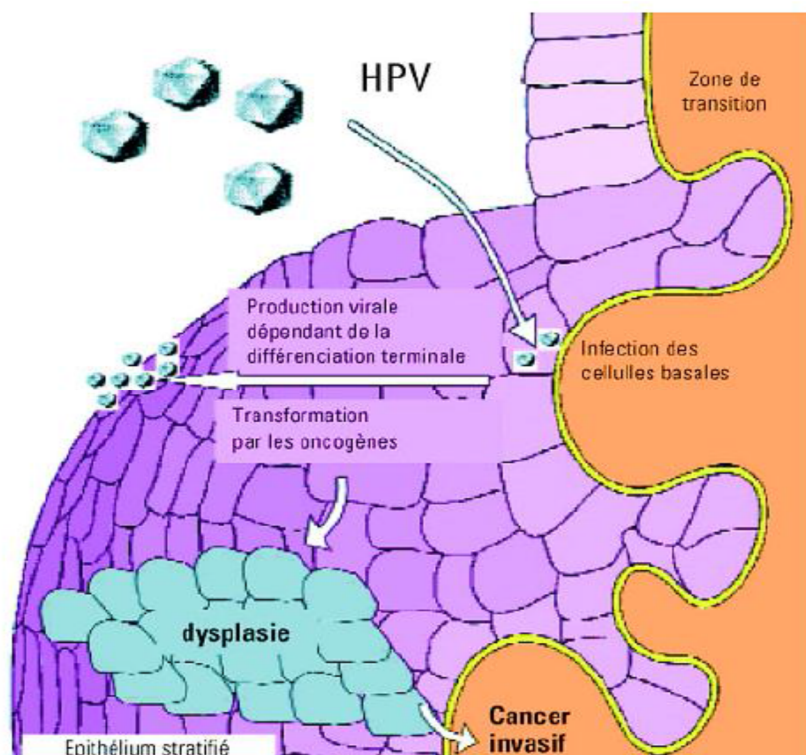


Figure 4 : Schéma du mécanisme infectieux des papillomavirus humains [17].

2-3-2 Intégration du génome viral dans la cellule basale

Comme nous l'avons vu précédemment, le génome de l'HPV est une double hélice d'ADN de 8 Kilo bases, qui se maintient dans les cellules sous forme d'un épisome, sur un seul brin de l'ADN de l'hôte. Il existe plusieurs sites de transcription de gènes variés s'exprimant de façon précoce (Early) ou tardive (Late) lors de l'infection.

Lors de l'intégration du génome viral, l'ADN viral circulaire s'interrompt au niveau du gène E2 et s'intègre au génome de la cellule-hôte, ce qui induit une dé-répression des gènes E6 et E7 de l'HPV, lesquels inactivent les protéines p53 et pRb de la cellule-hôte, protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération cellulaire et de l'apoptose. (Figure 5)



Figure 5 : Schéma de l'intégration de l'ADN de l'HPV à l'intérieur de l'ADN de l'hôte.

Les gènes rapides et lents sont figurés selon la dénomination classique. LCR : Long Control Région, influençant la multiplication du virus [17].

La protéine codée par le gène E6 se lie à la protéine p53, empêchant son activité de gardien du génome.

De même, la protéine codée par le gène E7 se lie à la protéine pRb (du rétinoblastome), empêchant son activité habituelle de régulateur de la division cellulaire.

La protéine codée par le gène E5 modifie la dégradation des récepteurs EGF (Epidermal Growth Factor) après activation, entretenant ainsi la stimulation qu'ils ont engendrée.

La protéine codée par le gène E2 se fixe au niveau du segment LCR de l'ADN viral, augmentant considérablement sa transcription.

Enfin, la protéine codée par le gène E1 favorise la multiplication virale.

2-3-3 Evolution des lésions précancéreuses au cancer

On retrouve l'ADN de papillomavirus humain oncogène dans tous les cancers du col de l'utérus. En revanche, si la persistance de l'infection par un HPV HR est une condition nécessaire à l'apparition d'un cancer du col utérin, ce n'est pas une condition suffisante. En effet, la présence de cofacteurs endogènes et exogènes est nécessaire également.

Le développement d'un cancer du col est un processus tumoral très complexe, ayant en général plusieurs facteurs, il résulte de plusieurs modifications au niveau de l'ADN de la cellule-hôte, ce qui permet aux cellules tumorales d'échapper au contrôle de la multiplication cellulaire.

Il faut plusieurs mutations de différents types de gènes pour voir un cancer se développer. Les gènes touchés par ces mutations sont les proto-oncogènes stimulateurs de la croissance cellulaire, les gènes de la télomérase.

Enfin pour que les cellules cancéreuses prolifèrent, d'autres gènes sont impliqués afin d'échapper au système immunitaire, de vasculariser la tumeur solide et de permettre sa dissémination et son implantation à distance, c'est-à-dire pour voir apparaître des métastases.

2-4 Etiologie et pathologie

La plupart des cancers du col de l'utérus se développent dans la zone de transformation du col utérin, la région où les cellules épithéliales du col de l'utérus et de vagin subissent une

transformation métaplasique de l'épithélium cylindrique qui tapisse les glandes endocervicales (Figure 6). La susceptibilité des femmes à un cancer épidermoïde est due à la fragilité de ce tissu et à son exposition directe à des agents cancérogènes de l'environnement, le plus important étant le virus du papillome humain (HPV).

Le HPV joue un rôle déterminant dans le développement du cancer du col d'utérin. Dans 85 à 99% des cancers épidermoïdes du col utérin et 75 à 95% des néoplasies intra-épithéliales cervicales (NIC) de haut grade principalement par voie sexuelle et peut persister dans les tissus de la vulve, du vagin et du col utérin durant toute la vie d'une femme.

En tant que groupe comprenant plus de 100 types viraux, les VPH causent un éventail très varié de maladies. Les VPH de types 6 et 11 provoquent des verrues et les types 16 et 18 causent le cancer. Parmi les femmes sans anomalies cytologiques du col au départ, celles qui sont porteuses de types de VPH à risque élevé sont prédisposées à des tumeurs de haut grade 58 à 71 fois plus que celles qui n'ont pas de VPH détectable.

L'ADN du HPV doit s'intégrer dans L'ADN génomique de l'hôte afin d'entraîner les changements qui conduisent au cancer du col. Cet événement semble être rare, mais il est essentiel pour la progression du cancer. En l'absence d'intégration du virus, le cycle vital normal du virus produit des changements morphologiques dans l'épithélium cervical caractéristiques de la DBG. Avec l'intégration du virus, des modifications cellulaires caractéristiques d'une DHG et, finalement, du cancer sont observées (figure7).

Des facteurs interdépendants tels que l'âge, l'état nutritionnel, la fonction immunitaire, le tabagisme et peut-être des polymorphismes génétiques silencieux conditionnent l'incorporation de l'ADN viral. On estime que près de 100% des CIS et des lésions cancéreuses ont intégré l'ADN du HPV par rapport à une petite minorité de lésions dysplasiques de bas grade. Le délai entre l'infection virale simple et l'intégration de l'ADN, c'est-à-dire l'oncogenèse, est inconnu et peut être influencé par le profil à risque de la patiente. Des études de l'évolution naturelle confirment que, dans la plupart des cas, le cours de l'infection et les anomalies cervicales progressent d'une manière ordonnée en s'aggravant progressivement. Ainsi, la séquence des changements associés à l'infection par le HPV et le développement cytologiques observables et se prêtant bien à la surveillance par des tests Pap.

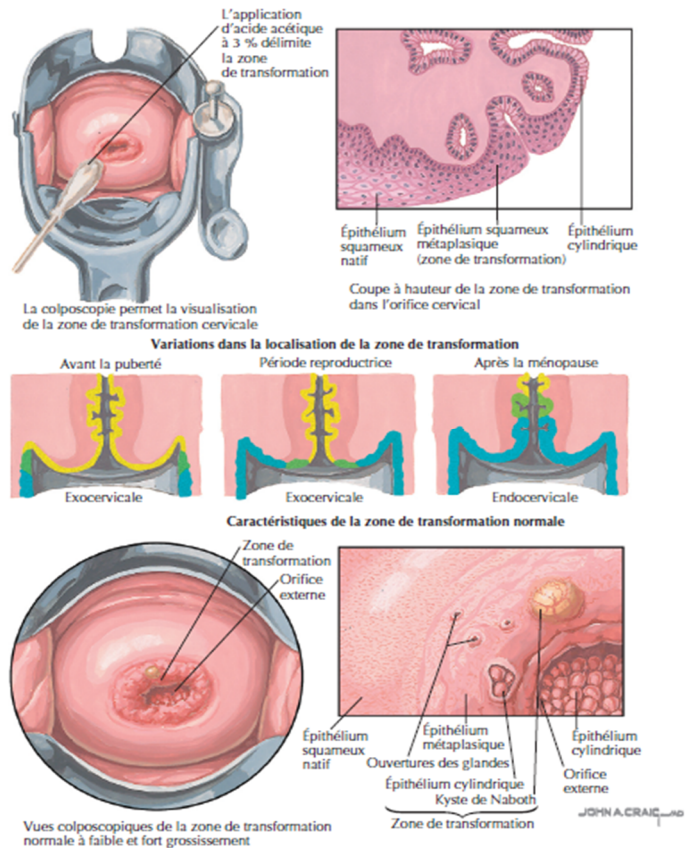


Figure 6 : Structure de col utérin examiné cervicale au colposcope.

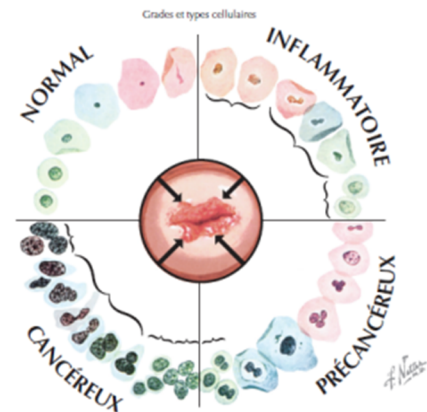


Figure 7 : Pathologie cellulaire dans le tissu squameux.

3- Rétrovirus Humain HTLV-1

3-1 Aspect virologique et moléculaire

3-1-1 Structure de virus

La particule virale ou virion d'HTLV-1, d'un diamètre de 80 à 110 nm, contient deux molécules d'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, identiques et associées à des protéines de nucléocapside (NC ou p15). L'ensemble est entouré de la capsid (CA ou p24) au sein de laquelle se trouvent la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. La matrice (MA ou p19) protège l'ensemble. Cette structure est recouverte par l'enveloppe constituée d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire qui contient les glycoprotéines virale (gp46 et GP21) résultant du clivage d'un précurseur commun (Figure 8).

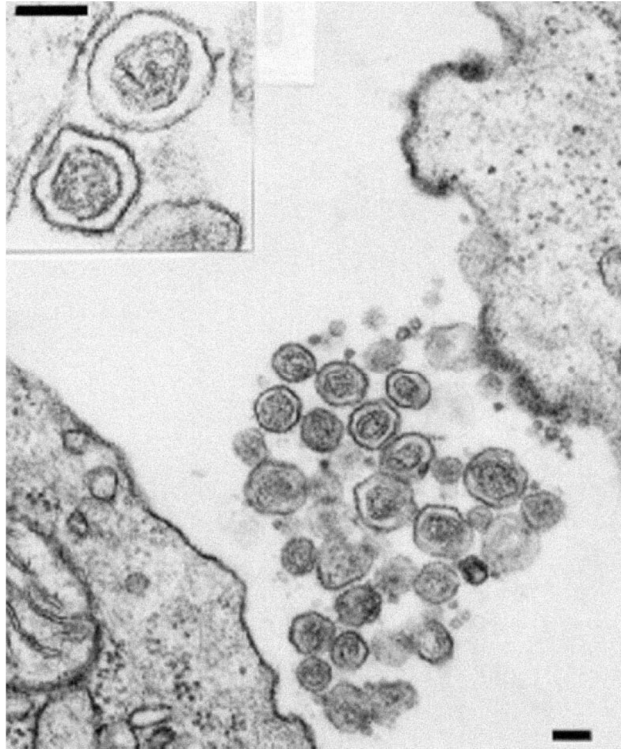


Figure 8 : photographie en microscopie électronique de particules virales de human T cell leukemia/lymphoma virus type 1(HTLV-1).

3-1-2 Organisation génomique

Le génome pro-viral sous forme d'acide désoxyribonucléique (ADN) intégré est composé de 9032pb pour le virus HTLV-1 prototype ATK et de 8952bp pour le virus HTLV-2 prototype MO. L'homologie de séquence entre HTLV-1 et HTLV-2 est d'environ 65 %. Le génome d'HTLV-1 (Figure 9), comme les autres rétrovirus, possède les gènes *gag*, *pol* et *env* codant les protéines structurales et enzymatiques du virus [19] [20]. Le gène codant *gag* (*group antigen*) est initialement transcrit puis traduit en un précurseur de 53kDa (pr 53). Celui-ci est par la suite clivé en trois protéines : la protéine de capsid p24, la protéine de matrice p19 et la protéine de nucléocapsid p15. La protéase (Pr) est codée par un cadre ouvert de lecture situé « à cheval » sur le gène *gag* et sur celui de *pol*. Ce dernier code la transcriptase inverse, et l'intégrase. Le gène *env* code deux protéines : gp21 (transmembranaire) et gp46 (surface). Les domaines de ces deux protéines ont été analysés de façon extensive et l'on connaît désormais bien les régions impliquées dans la maturation de l'enveloppe, dans sa fonction (régions de la gp46 nécessaires à la formation de syncytia par exemple) ainsi que celles qui seront reconnues par les anticorps neutralisants [21]. De plus,

comme d'autres rétrovirus dits « complexes », HTLV-1 contient des cadres ouverts de lecture codant deux protéines régulatrices : Tax et Rex, traduites à partir d'un ARN messager (m) doublement épissé. C'est la région nommée pX, située dans la partie 3' du génome viral, qui code ces deux protéines (Figure 9). Elle contient aussi les séquences codant trois autres protéines (p12, p13 et p30) dont les fonctions exactes dans le cycle viral ou la pathogénèse commencent à être mieux connues. De plus, le génome viral est encadré, de part et d'autre, par des régions identiques, non codantes, nommées le *long terminal repeat* (LTR), qui contiennent le promoteur viral avec les signaux d'initiation et d'arrêt de la transcription ainsi que des séquences cibles des protéines régulatrices.

Le génome d'HTLV-2 est très proche de celui d'HTLV-1 avec certaines protéines très conservées comme la p24, la Tax et la gp21, d'autres ayant cependant une homologie moindre, telle la p19.

Ces similarités et différences sont utilisées dans certains tests diagnostiques pour différencier la réponse sérologique contre les deux virus.

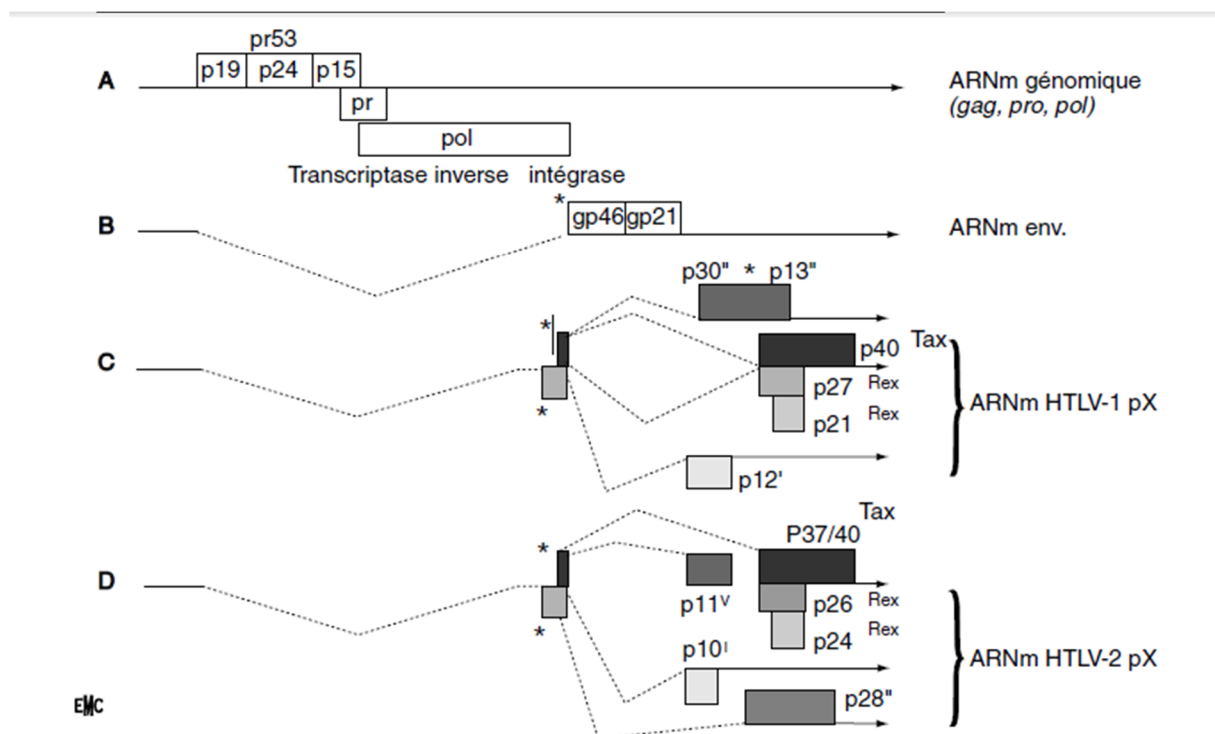


Figure 9 : Organisation génétique des provirus human T cell leukemia/lymphoma virus (HTLV) types 1 et 2 et des protéines structurales, enzymatiques et de régulation.

3-2 Multiplications et cycle viral

L'infection par HTLV-1 dépend de l'interaction entre la glycoprotéine virale d'enveloppe (gp46) et le récepteur localisé sur la surface de la cellule cible (Figure 10) [19]. Très récemment, il a été montré que le transporteur ubiquitaire du glucose, GLUT-1, est un récepteur d'HTLV-1 et d' HTLV-2. Alors que in vivo, les lymphocytes CD4+ surtout, mais probablement aussi les CD8, sont infectés, de nombreux types cellulaires sont infectables in vitro. Après l'internalisation par fusion des membranes virales et cellulaires qui suit la fixation de la gp46 sur le récepteur cellulaire, le génome viral est libéré de ses protéines capsidiques dans le cytoplasme cellulaire (Figure 10). Le mécanisme de la rétro-transcription qui suit n'a été que peu étudié pour HTLV-1 mais l'on suppose qu'il est similaire à celui d'autres rétrovirus. L'ARN viral est rétro-transcrit en ADN double brin dans le cytoplasme par la transcriptase inverse.

L'ADN pro-viral, comprenant les LTR, va ensuite s'intégrer dans l'ADN génomique de la cellule infectée. Cette intégration ne semble pas spécifique d'un locus donné mais plutôt de la composition en bases du génome au site d'intégration. Après la phase d'intégration, la transcription des gènes viraux dépend de l'activation ou non des séquences régulatrices situées au niveau du LTR.

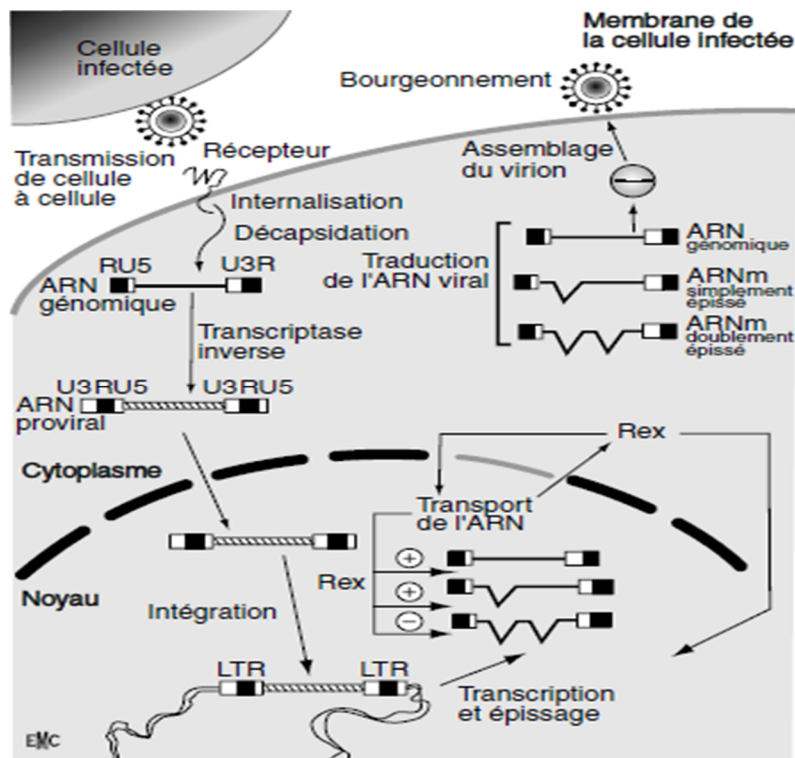


Figure 10 : Représentation schématique du cycle viral d'human T cell leukemia/lymphoma virus type 1.

3-3 Epidémiologies

HTLV-1 n'est pas un virus ubiquitaire (Figure 11) [22] [23]. L'estimation est néanmoins de 15 à 25 millions de sujets infectés dans le monde, avec des zones d'endémie élevée (> 2 % de séroprévalence dans la population adulte) tels le sud du Japon, l'Afrique intertropicale, la région Caraïbe et ses alentours en Amérique centrale et du Sud, certaines régions de Mélanésie et du Moyen-Orient (Nord-Est de l'Iran) (Figure 11,12). Dans ces zones, de 0,5 à 50 % des sujets selon le sexe, l'âge, le groupe ethnique et l'origine géographique possèdent des anticorps spécifiquement dirigés contre les antigènes viraux d'HTLV-1. L'augmentation de la séroprévalence HTLV-1 avec l'âge, surtout chez la femme après 30-40 ans, est caractéristique et pourrait refléter principalement soit un effet cohorte, comme cela a été montré au Japon, soit une transmission plus efficace de l'homme vers la femme, ou encore, mais cela semble moins probable, une réactivation virale d'une infection silencieuse sur le plan immunitaire survenant lors de l'immunodépression relative liée à l'âge [22] [23].

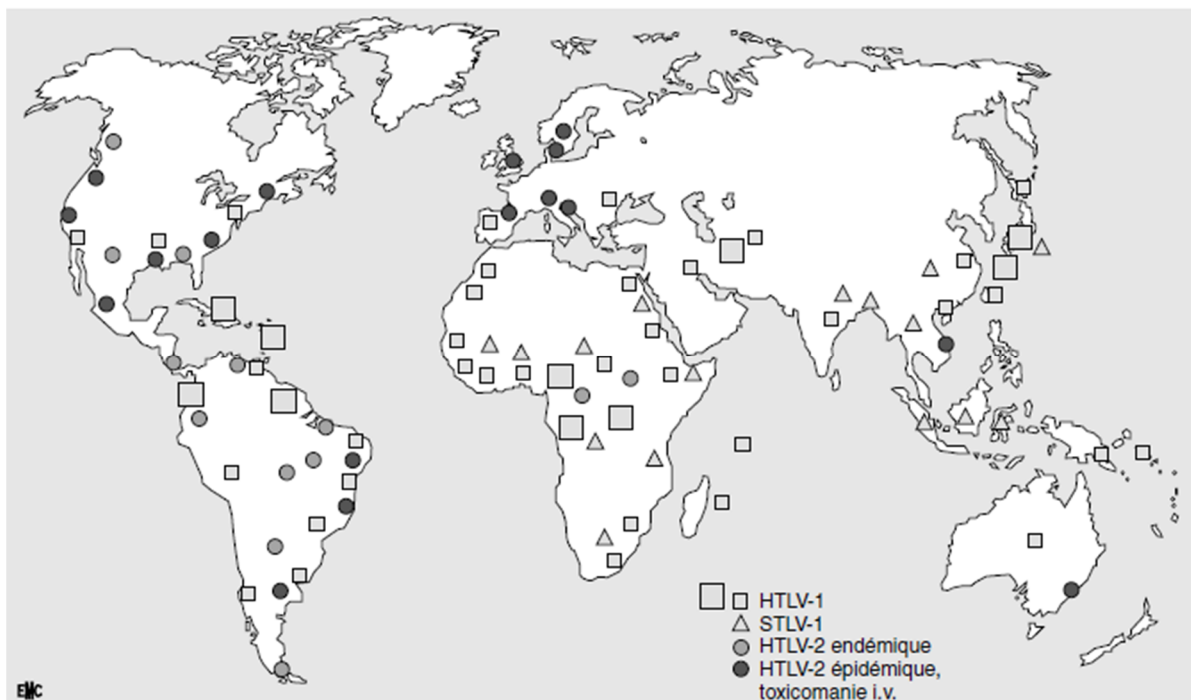


Figure 11 : Répartition géographique des principaux foyers d'endémie virale human T cell leukemia/lymphoma virus type 1 (HTLV-1), simian T cell leukemia/lymphoma virus type 1 (STLV-1) et HTLV-2

L'existence de foyers localisés de forte endémie virale, par exemple les îles de Kyushu, Shikoku et Okinawa au Japon, certaines régions du Gabon et du Zaïre ou de Colombie et de Guyane française en Amérique du Sud, qui sont souvent situées près de zones d'endémie HTLV-1 plus faible, est une autre caractéristique majeure de l'infection par ce virus. L'origine de cette répartition en foyers géographiques ou ethniques, qui forment parfois de véritables puzzles dans une région donnée, est mal comprise mais pourrait être le reflet d'un effet fondateur dans un groupe particulier suivi de la persistance d'une forte transmission virale liée à des conditions environnementales ou socioculturelles favorables, encore mal connues. En effet, les foyers de forte endémie HTLV-1 sont souvent constitués de groupes de populations ayant vécu de façon assez isolée durant de longues périodes. La très forte endémie HTLV-1 dans la population des Noirs marron du Surinam et de Guyane française en est un exemple [24].

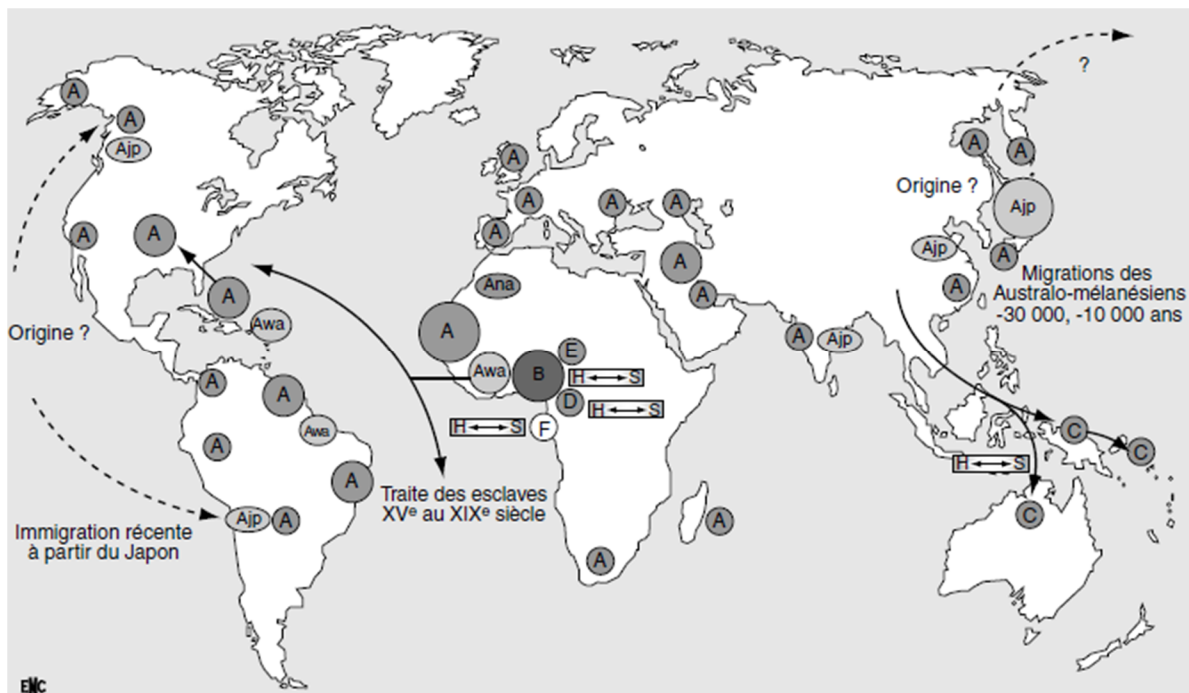


Figure 12 : Distribution géographique des différents sous-types moléculaires de human T cell leukemia/lymphoma virus type 1 (A-F) et principales voies de dissémination par des mouvements de populations infectées.

HTLV-1 se transmet assez difficilement dans les populations humaines et nécessite avant tout des contacts répétés. La transmission se fait, en effet, d'une part de la mère à l'enfant, principalement par un allaitement prolongé de plus de 6 mois, avec cependant un taux de

transmission assez faible, de l'ordre de 10-20 % [25]. Ce virus se transmet, d'autre part, par contact sexuel avec une transmission très préférentielle dans le sens homme-femme. Enfin, de façon plus récente dans la population humaine, HTLV-1 se transmet par voie sanguine lors de transfusion et chez les toxicomanes aux drogues intraveineuses, toujours par l'intermédiaire de cellules lymphoïdes infectées [26].

On estime qu'environ 3 à 6 % des sujets infectés par HTLV-1 développeront durant leur vie une maladie de type ATLL ou TSP/HAM.

Enfin, un important problème de santé publique, pour les banques du sang, les dons d'organes et les greffes, concerne la signification des sérologies dites indéterminées (Figure 13). Ces réactivités vues en *western blot* (immunotransfert) sont fréquentes lorsque l'on teste les sérums/plasmas provenant de certaines régions, surtout tropicales [27]. Elles regroupent principalement des réponses sérologiques dirigées contre des antigènes de la région *gag* (surtout p19). Leur signification est mal connue, néanmoins dans la grande majorité des cas, elles ne semblent pas être le reflet d'une infection réelle par un rétrovirus de type HTLV-1/2.

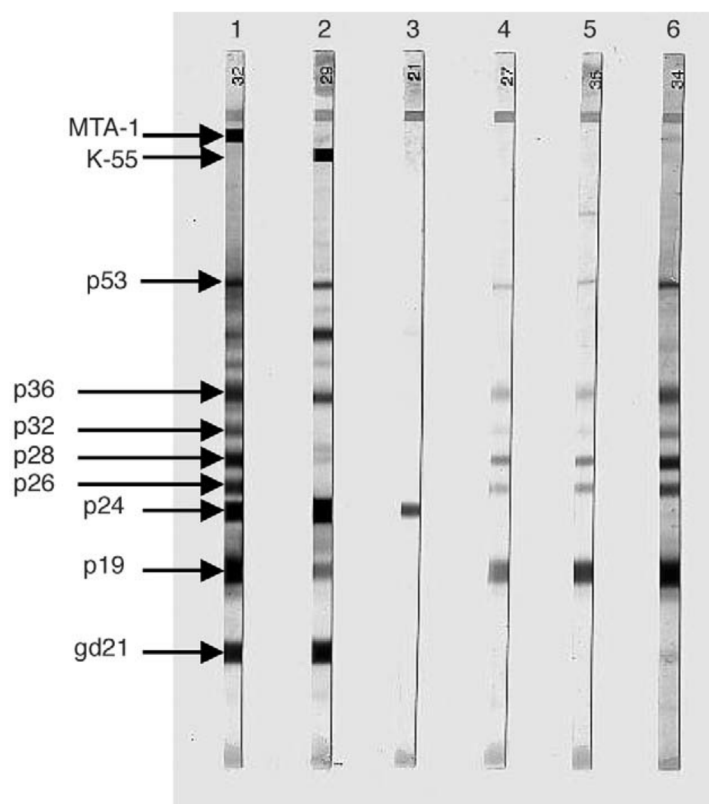


Figure 13: western blot human T cell leukemia/lymphoma viruses (HTLV).

3-4 Pathologie des HTLV-1

De nombreuses pathologies ont été associées à HTLV-1 avec cependant des degrés d'association très variables (Tableau 3). Les pathologies les plus sévères (hématologiques et neurologiques) sont relativement rares puisqu'elles ne sont retrouvées que chez 2 à 5 % des sujets infectés.

Maladies	Association
Adulte	
Leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL)	++++
Paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée au HTLV-1 (TSP/HAM)	++++
Uvéite intermédiaire de l'adulte jeune (Japon)	+++
Dermatite infectieuse (très rare) (Jamaïque)	+++
Infiltration lymphoïde pulmonaire (asymptomatique)	+++
Polymyosite, myosite à inclusion	+
Arthrite	+
Syndrome de Sjögren	+
Enfant	
Dermatite infectieuse	++++
TSP/HAM (très rare)	++++
++++ : association causale prouvée ; +++ : association probable ; + : association possible dans certains cas. La force de l'association est basée sur des arguments épidémiologiques et/ou moléculaires et/ou expérimentaux (modèles animaux) et/ou iatrogènes.	

Tableau 3 : Maladies associées à Human T cell leukemia/lymphoma virus (HTLV-1).

3-4-1 Leucémie/lymphome T de l'adulte

Il s'agit avant tout d'une maladie de l'adulte qui survient plusieurs décennies après l'infection initiale (en moyenne 40/60 ans) [28] [29] [30]. On distingue plusieurs formes cliniques : leucémique, lymphomateuse, chronique et *smoldering*. Les formes aiguës (leucémie ou lymphome) sont rapidement mortelles (médiane de survie de l'ordre de 6 mois pour les formes leucémiques). Elles se traduisent cliniquement par la survenue d'adénopathies périphériques, associées fréquemment à une hépatosplénomégalie, à une hypercalcémie

parfois révélatrice et à des lésions cutanées variées. Des manifestations neurologiques, gastro-intestinales, osseuses ou pulmonaires peuvent aussi survenir.

Dans les formes leucémiques, il existe une hyperlymphocytose faite de cellules en « trèfle » à noyau convoluté (Figure 14). Dans les formes lymphomateuses, ces cellules envahissent les organes lymphoïdes et sont responsables d'un lymphome T à cellules pléomorphes. Dans tous les cas, il s'agit de proliférations clonales de lymphocytes T, CD4⁺, CD45⁺ R0, matures, activées (CD25⁺, *human leukocyte antigen* [HLA] DR⁺) qui contiennent, intégrés de façon clonale, un ou plusieurs provirus HTLV-1, parfois défectifs mais conservant dans tous les cas la région pX (Figure 33). Cette intégration clonale peut être mise en évidence, par *southern blot*, dans les cellules leucémiques, ganglionnaires ou d'un infiltrat cutané. Les facteurs pronostiques les plus importants sont l'élévation des lactico-déshydrogénases (LDH), une altération de l'index de performance, un âge supérieur à 40 ans, un nombre élevé de sites atteints, une atteinte hépatique et une hypercalcémie. Il existe aussi des formes moins typiques, avec une masse tumorale moins importante et un meilleur pronostic. Il s'agit d'une part de la forme chronique, à évolution lente, avec une hyperlymphocytose T supérieure à 3 500/mm³, sans hypercalcémie, ni atteinte autre que ganglionnaire, hépatosplénique et cutanée. La médiane de survie y est de l'ordre de 24 mois. Cette forme peut évoluer vers la forme aiguë. La dernière forme, qui est plus rare, est la forme dite *smoldering* ou indolente. Elle est caractérisée par une lymphocytose inférieure à 4 000/mm³ avec plus de 5 % de lymphocytes T matures anormaux et une présence fréquente de lésions cutanées. Ces patients peuvent évoluer vers une forme chronique ou aiguë. Les complications infectieuses des ATLL sont fréquentes. Il peut s'agir de pneumonies à *Pneumocystis carinii* nécessitant une prévention systématique. Par ailleurs, l'infection par *Strongyloides stercoralis* ou anguillulose est particulière du fait de sa fréquence, de sa résistance aux traitements et de la possibilité d'une anguillulose maligne secondaire à une diffusion généralisée du parasite. Son dépistage et son traitement systématiques sont importants.

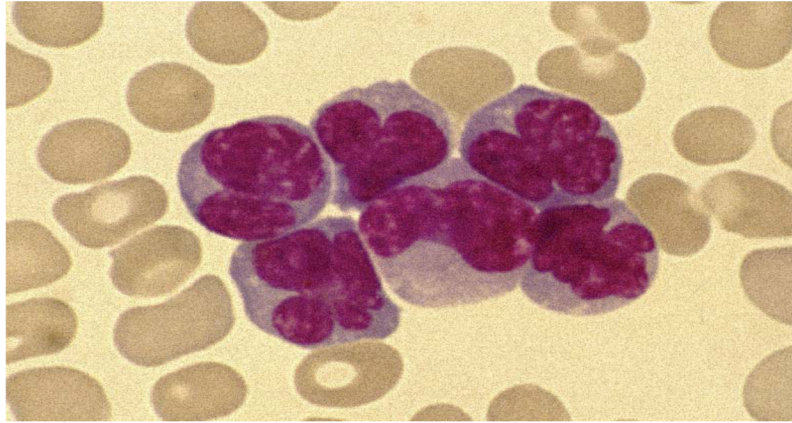


Figure 14 : Frottis de sang périphérique d'un patient ayant une leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL) de type leucémique.

Le diagnostic est relativement facile devant une forme aiguë, leucémique ou lymphomateuse. Il est plus difficile dans les formes chroniques et *smoldering* où doit être discuté un syndrome de Sézary, un mycosis fongoïde et certains autres lymphomes T cutanés. La sérologie HTLV-1, l'origine du patient, la présence de cellules T activées (CD25+), une hypercalcémie sont des arguments en faveur du diagnostic d'ATLL mais la preuve du lien de causalité entre la tumeur et HTLV-1 n'est amenée, au niveau formel, que par la démonstration de l'intégration clonale du virus dans les cellules tumorales. Il s'agit cependant d'un examen actuellement rarement fait, car il est long, coûteux, peu sensible, nécessite beaucoup de matériel tumoral et n'est réalisé que dans de rares laboratoires spécialisés. Une technique *d'inverse polymerase chain reaction* (PCR) peut être aussi utilisée pour démontrer l'intégration clonale d'HTLV-1 dans les cellules tumorales. On comprend donc aisément que le diagnostic d'ATLL soit difficile dans de nombreuses zones d'endémie HTLV-1 en particulier en Afrique où ce diagnostic est rarement fait. La rapidité évolutive, associée au manque de moyens diagnostiques spécifiques font qu'il s'agit d'une maladie dont la prévalence est mal connue, mais certainement fortement sous-estimée, dans de telles régions.

Il s'agit cependant dans tous les cas de maladies assez rares. En effet, en zone d'endémie, les ATLL ont une incidence de deux à cinq cas pour 100 000 habitants. Cette pathologie touche 2 à 3 % des sujets infectés par le virus avec une incidence de l'ordre de 1 cas/an pour 1 000 personnes infectées. Rappelons cependant que plus de 700 cas d'ATLL sont diagnostiqués chaque année au Japon et qu'environ dix à 15 cas sont vus, chaque année, aux Antilles françaises et en Guyane.

Les facteurs de risque de développement d'un ATLL chez un sujet infecté ainsi que les déterminants de la progression de la maladie restent très mal connus. Il pourrait d'agir de facteurs viraux, de l'hôte et/ou environnementaux.

La pathogenèse de ces ATLL est encore mal connue [31] [29]. Il s'agit très probablement, comme pour de nombreuses autres tumeurs humaines, d'une carcinogenèse à plusieurs étapes. Plus spécifiquement pour l'ATLL, on peut distinguer schématiquement trois grandes étapes successives. La première correspond à la primo-infection par HTLV-1 par un allaitement maternel prolongé. La quasitotalité (> 95 %) des ATLL surviennent chez des patients qui ont été infectés par cette voie. La seconde étape est l'expansion clonale de cellules T infectées qui semble liée de façon importante à la protéine Tax, dont nous avons vu les multiples actions potentielles dans la carcinogenèse, du fait de ses effets sur des gènes cruciaux impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire, dans la survie de la cellule ou enfin dans la prolifération ou l'activation de celle-ci. Le rôle exact des cofacteurs, comme l'infection par *Strongyloides stercoralis*, reste encore très mal connu. Il existe par ailleurs certainement un contrôle important de l'expansion cellulaire des cellules infectées, en particulier exprimant la protéine Tax, par la réponse immune cytotoxique. Le rôle du fond génétique, en particulier HLA, des personnes infectées, est certainement crucial dans la régulation de cette surveillance immunologique. La troisième phase correspond à l'acquisition d'altérations génétiques de la cellule hôte, médiée en partie par la capacité d'induire des mutations sous l'effet de la protéine Tax. L'échappement à la réponse immune des cellules d'ATLL semble aussi important.

3-4-2 Myélopathie chronique (para-parésie spastique tropicale ou « HTLV-1 associated myelopathy »

Il s'agit d'une maladie de l'adulte dont les premiers signes cliniques apparaissent vers 40-50 ans [32] [33] [34]. Quelle que soit l'origine géographique des patients, il existe toujours une prédominance féminine. Dans la majorité des cas, le début est insidieux sans prodromes ni facteurs déclenchant. Il est souvent marqué par des lombalgies, irradiant ou non dans les membres inférieurs, siège de sensations de raideur et de faiblesse. Les troubles urinaires sont souvent inauguraux et l'impuissance est fréquente. La progression de la maladie est variable, cependant, après 10 ans d'évolution, près de 50 % des patients sont grabataires. Un âge de début précoce et une contamination transfusionnelle augurent d'une progression plus rapide et d'un handicap plus sévère. À la phase d'état, le tableau clinique est dominé par une para-parésie ou une paraplégie spastique ; les réflexes sont pyramidaux, il existe un clonus du pied

et un signe de Babinski bilatéral. La faiblesse musculaire prédomine à la racine des membres inférieurs. Les réflexes sont vifs aux membres supérieurs. Les signes sensitifs sont généralement modérés et l'état général est conservé au début de la maladie. L'atteinte du système nerveux périphérique est rare de même que l'existence d'une myosite associée. Des signes systémiques sont parfois associés : alvéolites lymphocytaires, uvéites et arthrites. Ces manifestations se voient aussi chez des patients HTLV-1 séropositifs ne souffrant pas de TSP/HAM.

4- Hépatite virale B (VHB)

4-1 Taxonomie de l'hépatite B

Le virus de l'hépatite B (VHB) fait partie de la famille des Hepadnaviridae. Cette dernière constitue avec celle des Caulimoviridae le groupe des « para rétrovirus » dont le génome est constitué d'un ADN circulaire, partiellement double brin. Ils possèdent une polymérase qui est une ADN polymérase ARN dépendante et ADN dépendante (transcriptase inverse) associée à une ARNase. La famille des Hepadnaviridae regroupe deux genres : Orthohepadnavirus et Avihepadnavirus qui diffèrent par la présence ou l'absence du gène X [35] [36]. Le genre Orthohepadnavirus comprend le virus de l'hépatite B humain ainsi que les virus des rongeurs [37].

4-2 Structure virale

Quand on observe en microscopie électronique le sérum de patients infectés, on distingue schématiquement deux types de structures (Figure 15)[38], avec des particules sphériques de 42 nm (particules de Dane) qui constituent le virion complet, qui sont infectieuses et dont la concentration peut dépasser 10⁹ particules/ml et des billes et des bâtonnets de 22 nm de diamètre, ayant une longueur variable pour les bâtonnets qui correspondent à des enveloppes vides et dont le taux peut atteindre 10¹³ particules/ml. La particule virale comporte une enveloppe faite d'Ag HBs, une capsid à base d'Ag HBc (dont le produit dérivé est l'Ag HBe) [40] [39].

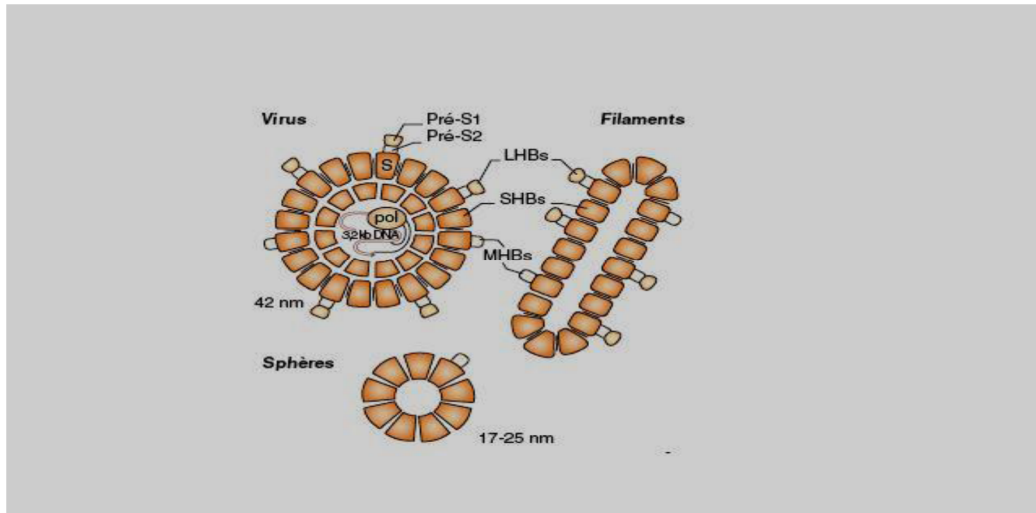


Figure 15 : Représentation schématique du génome du virus de l'hépatite B [38].

4-3 Organisation génomique

Le génome est un acide désoxyribonucléique (ADN), sphérique, partiellement double brin, non fermé de manière covalente. Quatre régions avec des phases de lecture sont bien connues (Figure 16) [39] [41].

- ✓ La région S avec ses trois formes peptidiques correspondant à l'antigène d'enveloppe ou de surface HBs.
- ✓ La région C+C avec un peptide signal en pré-C, à l'origine de la sécrétion de l'antigène HBe et de l'évolutivité infectieuse. La région C correspond à la nucléocapside HBc du virus B.
- ✓ La région P de l'ADN polymérase.
- ✓ La région X avec un peptide possiblement impliqué dans l'oncogenèse.

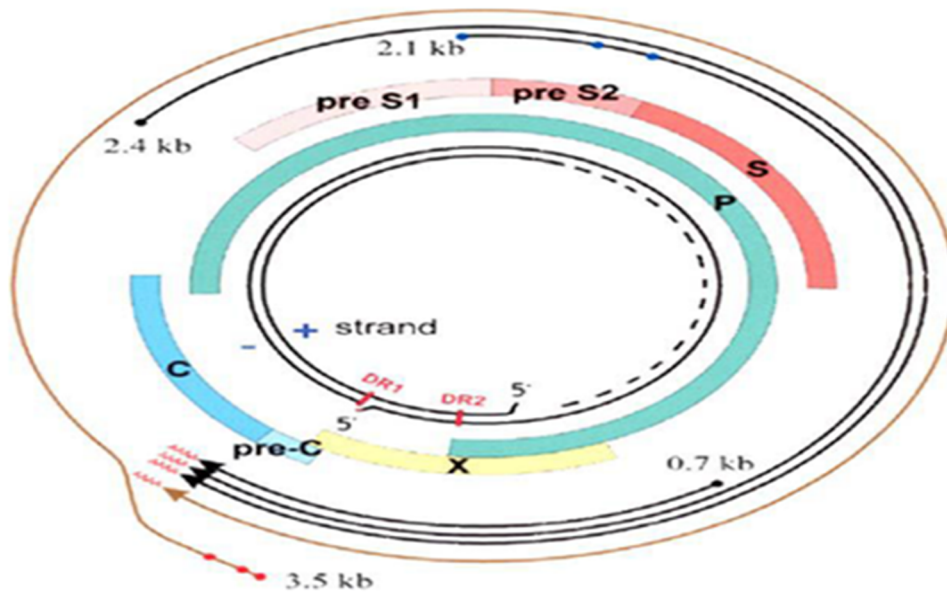


Figure 16 : Organisation génomique de virus de l'hépatite B

4-4 Réplication virale et persistance du virus de l'hépatite B

Après entrée dans la cellule, le virion est dirigé vers le noyau où le génome viral, circulaire, partiellement bi-caténaire va être transformé en ADN viral circulaire clos de façon covalente ou ADN ccc, qui représente la matrice pour la transcription des ARN messagers viraux et l'ARN pré génomique. L'intégration dans le génome de l'hôte n'est pas nécessaire à la réplication virale et se fait de façon aléatoire. Les ARN messagers viraux sont exportés dans le cytoplasme cellulaire pour être traduits et l'ARN pré-génomique va être en-capsidé pour subir une étape de rétro-transcription avec synthèse de l'ADN de polarité négative, puis synthèse de l'ADN de polarité positive par une étape d'ADN polymérase-ADN-dépendante. A ce stade, les nucléocapsides virales peuvent être enveloppées et sécrétées sous forme de virions infectieux, qui pourront alors infecter de nouveaux hépatocytes, ou bien retourner vers le noyau pour initialement amplifier l'ADN ccc nucléaire puis maintenir un taux stable d'ADN ccc lorsque la cellule est chroniquement infectée (Figure 17) [42].

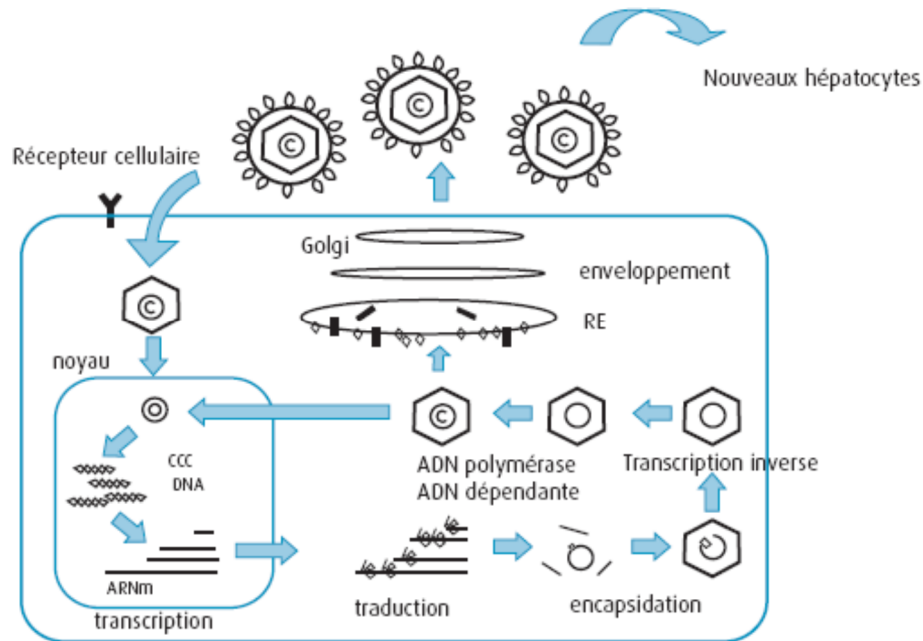


Figure 17 : le cycle de réplication de génome viral [42].

Les virions relargués dans la circulation sont le reflet de la charge virale sérique. L'ADN ccc intra-hépatique a une demi-vie longue et se maintiendrait dans la cellule infectée jusqu'à sa mort [42]. Ceci explique donc la persistance du génome viral dans le foie des patients infectés de façon extrêmement prolongée, même lorsque la charge virale sérique est indétectable dans le sérum (Figure 18) [42], pouvant ainsi expliquer des réactivations virales après arrêt des traitements antiviraux ou en cas d'immunosuppression [43]. L'expression des antigènes viraux dans le foie ou dans le sérum est indépendante de la réplication du génome viral et reflète l'expression des gènes viraux à partir de l'ADN ccc (transcription et traduction). La quantification des antigènes viraux dans le sérum pourrait donc représenter un reflet indirect de l'ADN ccc intra-hépatique [42]. Le virus de l'hépatite B n'est pas cytopathique par lui-même. Les lésions hépatiques sont principalement dues à la réponse immunitaire T cytotoxique. La réplication virale est donc nécessaire, mais non suffisante pour induire des lésions hépatiques [44]. Certaines études ont montré que la baisse de charge virale sous traitement antiviral pourrait être associée à une restauration des réponses immunitaires cellulaires CD4 et CD8, qui pourraient ensuite par la suite contrôler l'infection virale de façon prolongée. En effet, plusieurs études ont permis de démontrer une corrélation entre le contrôle de la réplication virale, la diminution des transaminases et l'amélioration histologique en utilisant des analogues nucléotidiques [45].

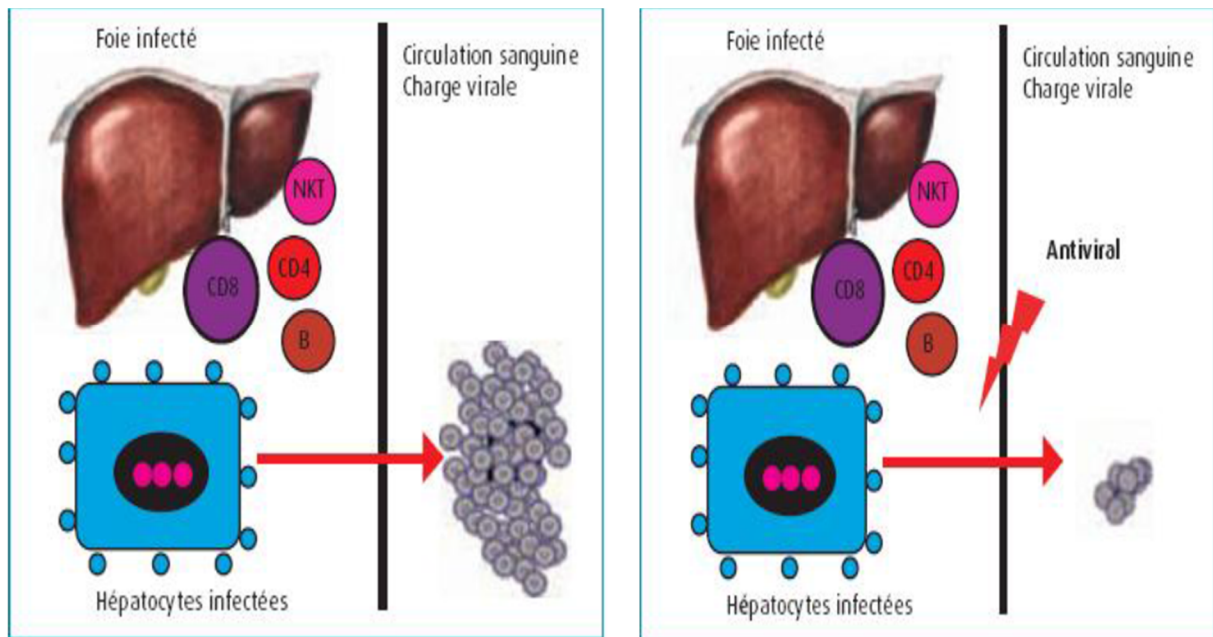


Figure 18 : physiopathologie des hépatites B [42].

Panel A : production virale par le foie infecté.

Panel B : persistance virale lors des traitements antiviraux.

4-5 Répartition géographique des différents génotypes

La répartition des types de VHB à travers le monde est ubiquitaire. Mais, puisque les génotypes reflètent l'évolution du VHB, leur distribution géographique n'est pas homogène [147]. Les mouvements de populations, qui tendent à s'accroître, favorisent les mélanges de génotypes, de même que les phénomènes de surinfection et recombinaison entre génotypes. (Figure 19) [46] [47].

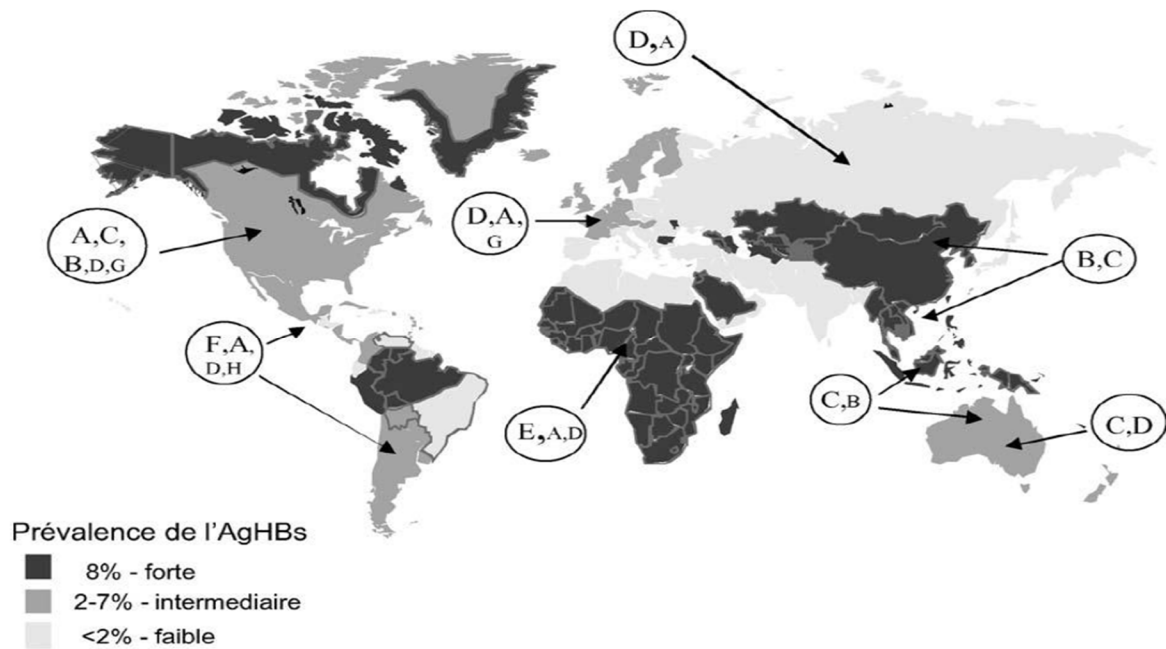


Figure 19 : répartition des différents génotypes du VHB [46] [47].

4-6 Pathologies de VHB

Lorsqu'un sujet entre en contact avec le virus de l'hépatite B, il est soumis à un double risque, celui de survenue d'une hépatite fulminante et celui d'évolution vers la chronicité.

4-6-1 Hépatite aiguë

Après une incubation variant de 10 semaines à 6 mois l'infection par le VHB entraîne une hépatite aiguë [48]. Les formes asymptomatiques de l'infection à VHB sont les plus fréquentes et représentent 70 % des hépatites B, cependant, l'absence de symptômes n'empêche pas le virus de s'attaquer au foie. La forme symptomatique de l'hépatite aiguë se caractérise par un ictère, une grande fatigue (asthénie), une perte d'appétit (anorexie), des nausées et parfois de la fièvre, ainsi que des taux très élevés de transaminases sériques [49].

La proportion de cas symptomatiques de l'hépatite aiguë B augmente avec l'âge, alors que le risque de passage à une infection chronique diminue. En effet, lorsqu'elle a lieu à la naissance ou durant la petite enfance, l'infection par le VHB entraîne en règle générale une hépatite aiguë asymptomatique mais associée à un risque élevé (de 90 % à la naissance à 30 % à quatre ans) d'évolution vers une infection chronique. Inversement, lorsqu'elle a lieu après cinq ans, l'infection par le VHB peut entraîner une hépatite aiguë symptomatique et elle est associée à un risque faible d'évolution vers une infection chronique (5%) [50].

Passée la phase aiguë, 90 à 95 % des patients connaissent une guérison spontanée [49].

4-6-2 Hépatite fulminante

La gravité immédiate de l'hépatite B aiguë est liée au risque d'hépatite fulminante qui est de l'ordre de 1% des formes symptomatiques [49]. Elle est définie par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique associée à une diminution du facteur V, le patient sombre dans le coma, présente des hémorragies cutanées et des muqueuses, et une forte hypoglycémie. Sans une transplantation hépatique rapide, quatre malades sur cinq décèdent en quelques jours, voire en quelques heures. Pour ceux qui en guérissent, il n'y a en général aucune séquelle [51].

4-6-3 Hépatite chronique

Cinq à dix pour cent des sujets contaminés deviennent des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B. L'infection chronique du VHB est définie par une élévation chronique des transaminases; observée classiquement 6 mois après l'épisode d'hépatite aiguë, par une persistance de l'antigène HBs et d'ADN viral détectable dans le sérum avec présence d'antigène HBe, ainsi que par des données histologiques.

Le portage chronique évolue sur plusieurs décennies, trois phases distinctes ont été décrites [48] [50]

- Une première phase dite d'immunotolérance (le virus est toléré par l'organisme), caractérisée par une répllication intense du virus, une normalité ou la quasi-normalité des transaminases et des lésions histologiques hépatiques de nécrose et d'inflammation absentes ou minimales.
- Une seconde phase dite de «clairance immunitaire» caractérisée par une répllication moins importante du virus mais des lésions histologiques importantes, actives, s'accompagnant d'une élévation importante et chronique des transaminases
- Une troisième phase dite «faible répllication» correspond au statut de «porteur inactif de l'Ag HBs». Elle se détermine par la présence de l'Ag HBs, et par la survenue d'une rémission spontanée avec une répllication virale faible ou absente suivie dans le cas du virus «sauvage» de la perte de l'AgHBe, de l'apparition de l'anti-HBe et de la normalisation des transaminases, aboutissant à un portage

inactif du virus avec des anomalies des lésions histologiques caractérisées le plus souvent par une cirrhose non active.

Le tableau suivant résume les principaux profils observés lors d'une infection par le VHB.

Ag HBs	Anticorps anti-HBs	Ag HBe	Anticorps anti-HBe	Anticorps Anti-HBc	ADN HBV	Interprétation
+	-	+	-	+(IgM)	+	Hépatite aiguë
-	+	-	+	+(IgG)	-	Hépatite aiguë guérie
+	-	-	+	+	-	Porteur inactif de l'Ag HBS
+	-	+	-	+	+	Hépatite chronique (virus sauvage)
+	-	-	+	+	+	Hépatite chronique (mutant pré-C)
+	-	+	-	+	+	Cirrhose active
+/-	+/-	-	+	+	-	Cirrhose inactive

Tableau 4 : Principaux profils observés dans différentes situations cliniques au cours de l'infection par le VHB [49].

À tout moment, les réactivations virales sont possibles (chez les porteurs chroniques et chez les porteurs inactifs) : la réplication virale redémarre, les ALAT (Alanine Amino Transférase) s'élèvent, l'Ag HBe réapparaît chez des sujets qui étaient Ag HBe négatifs. Les réactivations virales sont spontanées ou iatrogènes, survenant après traitement cytotoxique ou immunosuppresseur (corticoïdes, rituximab, infliximab...) ces épisodes de réactivation peuvent évoluer vers une cirrhose ou un cancer du foie [52].

4-6-4 Le virus de l'hépatite B et cancer du foie

Le virus de l'hépatite B est responsable de la première maladie virale chronique. Chez l'adulte, il est à l'origine d'hépatites aiguës, parfois fulminantes, mais aussi de formes chroniques pouvant évoluer vers la cirrhose (20% des hépatites chroniques) et le cancer du foie (CHC) [53], ce qui est prouvé par plusieurs études épidémiologiques qui ont montré une superposition entre les zones de forte prévalence du carcinome hépatocellulaire et celles où le VHB est présent [54].

Le risque de développer un carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 20% chez les patients cirrhotiques soit un effectif de 3 à 5 % par an. Il arrive que le VHB induise un carcinome sans cirrhose préalable, mais cette situation est très rare. Dans ces cas, la seule issue est alors la transplantation hépatique. Le taux de charge virale, à savoir la quantité de virus dans le sang, ainsi que l'ancienneté de la contamination sont deux facteurs prédictifs de

l'évolution vers une chronicisation, et donc du développement d'une cirrhose ou d'un cancer [51].

Comme d'autres cancers, le CHC résulte d'un processus multifactoriel impliquant des facteurs à la fois d'environnement et de l'hôte. Le virus de l'hépatite B n'étant à priori pas directement oncogène ; des éléments péjoratifs d'évolution ont été déterminés : âge, sexe, tabagisme, consommation d'alcool et certains facteurs hormonaux. Le VHB est par ailleurs, la deuxième cause mondiale de cancer après le tabac [55].

Le résumé de l'histoire naturelle de l'infection par le VHB est représenté dans la figure suivante :

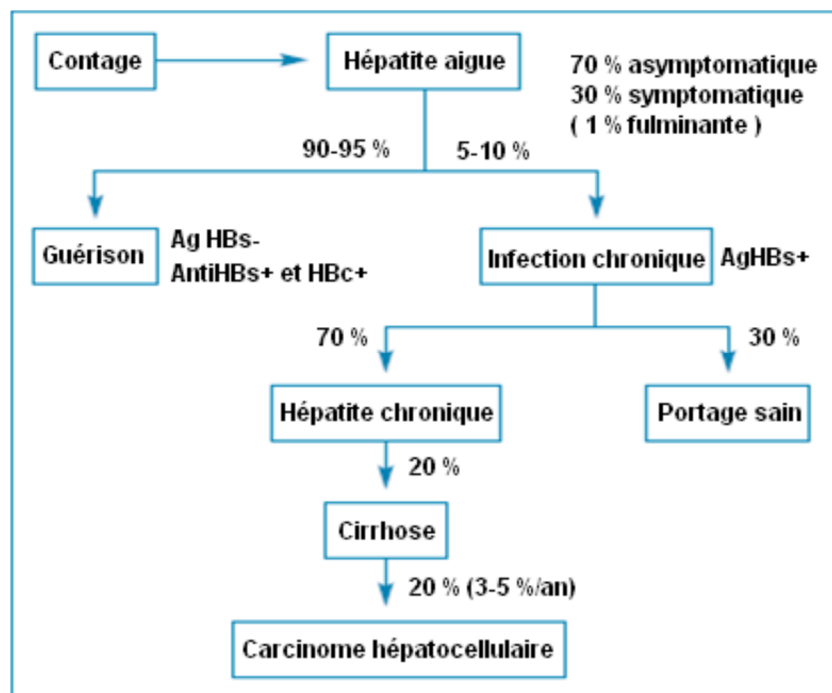


Figure 20 : Histoire naturelle de l'infection virale B [49]

5- Hépatite virale C (VHC)

5-1 Structure

Le virus de l'hépatite C est un virus enveloppé d'environ 60 nm de diamètre de la famille des Flaviviridae. Il est constitué d'un ARN simple brin linéaire contenu dans une capsidie protéique icosaédrique [56].

Celle-ci est formée par la polymérisation de la protéine de capsid C. Le tout est entouré par une enveloppe lipidique externe au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines : E1 et E2. (Figure 21)

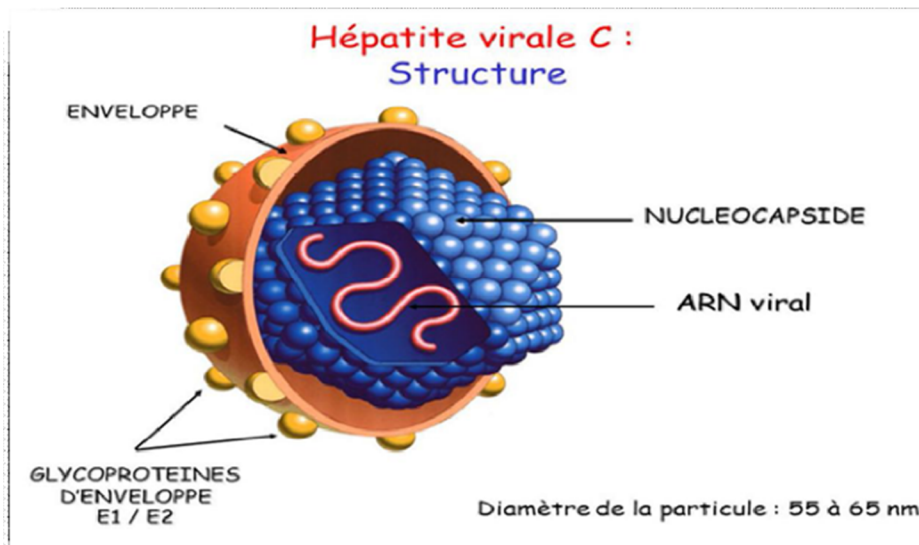


Figure 21 : Représentation schématique du VHC [57]

Le génome du VHC est un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive d'environ 9,6 kb. Il comprend trois régions distinctes de 5' à 3' : la région 5' non codante, le cadre de lecture ouvert et la région 3' non codante (figure 22).

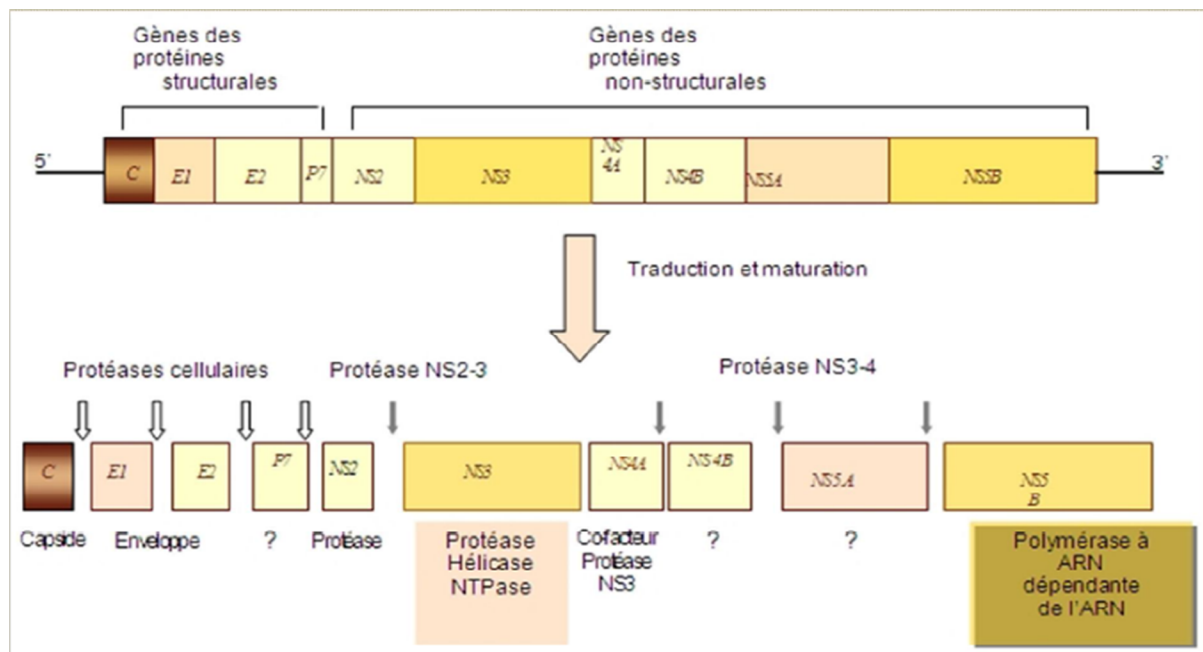


Figure 22 : Organisation génomique du VHC [58]

Le génome code pour une poly-protéine d'environ 3000 acides aminés qui sera secondairement scindée en différentes protéines de maturation virale. Parmi ces protéines, E1 et E2 qui sont présentes dans l'enveloppe virale et C dans la capside, sont appelées protéines structurales, les autres sont nommées protéines non structurales. Chaque protéine a un rôle bien défini soit dans le cycle de réplication virale, soit dans la constitution du virus [59].

5-2 Cycle viral

La production virale est autour de 7×10^{10} par jour, la demi-vie du VHC est de 0,7 jour, soit un taux de renouvellement des particules virales de 3×10^{10} par jour. Avec un taux important de mutations, ce sont autant de variants viraux qui sont produits chaque jour et qui témoignent d'une grande diversité du VHC chez chaque personne infectée [60].

Les étapes de la réplication du VHC (figure 23) constituent des cibles potentielles pour les antiviraux d'action directe (AAD) [60]

- ✓ Entrée du virus dans la cellule hôte
- ✓ Libération du génome viral (ARN)
- ✓ Synthèse de la poly-protéine et scission en protéines structurales et non structurales
- ✓ Synthèse de l'ARN
- ✓ Assemblage ARN et protéines
- ✓ Libération du virus mature

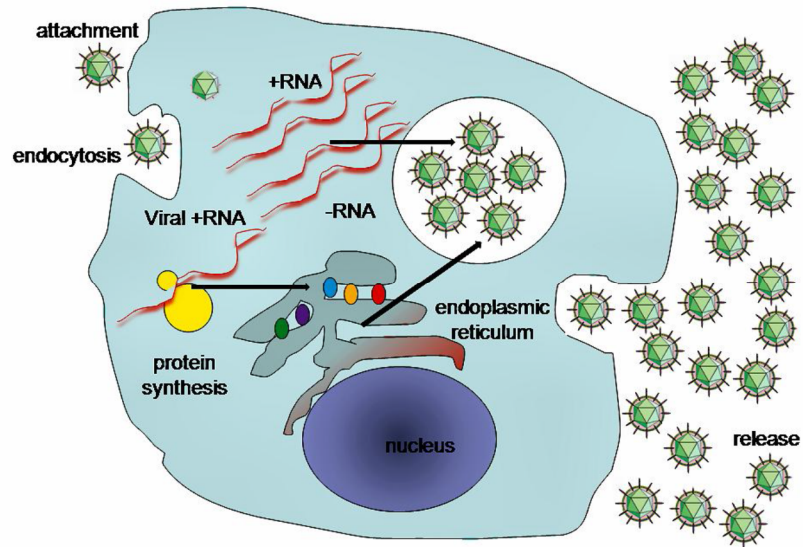


Figure 23 : Diagramme simplifié du cycle de réplication du virus de l'hépatite C [61]

5-3 Epidémiologie

Selon des estimations récentes, plus de 185 millions de personnes dans le monde ont été infectées par le VHC [62].

La prévalence de l'hépatite C varie considérablement à travers le monde (Tableau 5) [62]

La prévalence estimée de l'infection par le VHC est la plus élevée en Europe centrale, en Asie de l'Est et dans les régions d'Afrique du Nord et Moyen-Orient. Compte tenu des plus grandes populations de l'Asie, les régions d'Asie du Sud et d'Asie de l'Est ont de loin le plus grand nombre de personnes vivant avec l'infection par le VHC [62].

Région	Prévalence	Population estimée
Asie-Pacifique	1.4%	>2.4 million
l'Asie centrale	3.8%	>2.9 million
Asie de l'Est	3.7%	>50 million
Asie du Sud	3.4%	>50 million
Asie du Sud-Est	2.0%	>11 million
Caraïbes	2.1%	>0.7 million
Europe Centrale	2.4%	>2.9 million
Europe Orientale	2.9%	>6.2 million
Europe de l'Ouest	2.4%	>10 million
Centrale Amérique latine	1.6%	>3.4 million
Sud de l'Amérique latine	1.6%	>0.9 million
Amérique Latine tropicale	1.2%	>2.3 million
Afrique du Nord / Moyen-Orient	3.6%	>15 million
Amérique Du Nord	1.3%	>4.4 million
Afrique Sub-saharienne	2.3%	>1.9 million
Afrique de l'Ouest subsaharienne	2.8%	>8.4 million

Tableau 5 : La séroprévalence globale du VHC par région [62].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé [63]:

- ✓ Plus de 350 000 individus meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à l'hépatite C
- ✓ 3 à 4 millions de personnes sont infectées chaque année.

5-4 Pathologies

Le VHC est responsable de plusieurs formes cliniques :

5-4-1 Forme aiguë de l'hépatite virale C

Habituellement asymptomatique, la période d'incubation (très variable entre 4 et 12 semaines) et la sévérité sont liés à l'importance de l'inoculum.

Lorsque les symptômes apparaissent, (20 à 30% des cas) ils peuvent inclure : Fièvre, asthénie, urine foncée, selles couleur d'argile, douleurs abdominales, anorexie, nausée, vomissements, arthralgies et Ictère. Ces symptômes bénins sont peu susceptibles de susciter une consultation [64].

5-4-2 Forme chronique

La persistance de l'infection pendant une période plus de 6 mois après le début de l'infection traduit le passage à la chronicité. Ce risque de passage à la chronicité est plus élevé chez les sujets masculins, âgés ou présentant un déficit immunitaire. L'hépatite chronique C est généralement asymptomatique malgré l'activité de la maladie et la progression de la fibrose hépatique.

On peut distinguer trois formes d'hépatite chronique C : l'hépatite chronique avec transaminases normales, l'hépatite chronique minime et l'hépatite chronique modérée ou sévère.

5-4-3 Cirrhose et carcinome hépatocellulaire

On estime qu'environ 20 % des malades atteints d'hépatite chronique C modérée ou sévère développeront une cirrhose en 20 ans. La cirrhose, définie par un score Metavir de A3F4, est le stade ultime de développement de la fibrose hépatique. En effet, face à l'agression par le VHC, le foie met en place un processus de fibrogenèse qui a pour but de limiter l'extension de la réaction inflammatoire. La fibrogenèse permet la synthèse de molécules constitutives de la matrice extracellulaire (MEC) du foie : les collagènes, les glycoprotéines non colla-géniques, les fibres élastiques et les protéoglycanes permettant la cicatrisation de celui-ci. Elle s'accompagne du remodelage de la MEC existante, caractérisé par la destruction de la MEC normale avant son remplacement par une MEC pathologique.

Au début, ce mécanisme est bénéfique, mais tant que le virus est présent dans le foie, la fibrogenèse se prolonge et devient pathologique, aboutissant à un dépôt en excès de tissu fibreux et à la destruction du parenchyme hépatique provoquant donc une perturbation des échanges métaboliques entre le secteur vasculaire et les hépatocytes concourant au développement de l'insuffisance hépatique et de l'hypertension portale [65].

La progression de la fibrose et donc la survenue à plus ou moins long terme d'une cirrhose dépend de plusieurs facteurs comme l'âge de contamination et le sexe du patient, la consommation d'alcool, la coïnfection par le VIH, la stéatose et les facteurs métaboliques (diabète et/ou surpoids), ainsi que certains facteurs génétiques. En effet, la fibrose progresse plus rapidement chez les hommes qui se contaminent après 40 ans présentant une stéatose métabolique associée au surpoids et à l'insulinorésistance, avec un déficit immunitaire et une consommation d'alcool supérieure à 50 grammes par jour [66].

Une cirrhose compensée peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. L'examen clinique, l'échographie et les tests hépatiques peuvent suggérer l'existence d'une cirrhose, mais le plus souvent elle est découverte lors de la biopsie hépatique.

Dans d'autres cas, la cirrhose est diagnostiquée lorsqu'elle se décompense, c'est-à-dire à l'apparition de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et/ou d'hypertension portale (hémorragie par rupture de varices œsophagiennes, ascite, ictère, encéphalopathie hépatique). L'incidence annuelle du CHC des patients ayant une cirrhose est de 1 à 4 % par an. De plus, il survient habituellement sur une cirrhose compensée et reste asymptomatique longtemps, ce qui justifie un dépistage systématique par échographie et dosage de l'alpha-foetoprotéine tous les 6 mois.

En France, la cirrhose décompensée ou le CHC liés au VHC représente la deuxième cause de transplantation hépatique après la cirrhose alcoolique [67].

5-4-4 Manifestation extra-hépatique

De nombreuses manifestations extra-hépatiques ont été décrites en association avec l'infection par le VHC. Certaines sont bien démontrées alors que d'autres pourraient être fortuites [68]. La maladie la plus clairement liée au VHC est la cryoglobulinémie mixte [69].

Bien qu'une cryoglobulinémie détectable soit fréquente chez les patients atteints d'hépatite chronique C (30 à 50 % des cas), celle-ci est habituellement asymptomatique. Le syndrome clinique de cryoglobulinémie avec arthralgies, syndrome de Raynaud et purpura (jambes) est rare (1 à 5 % des cas).

Par ailleurs d'autres manifestations extra-hépatiques sont décrites : La glomérulonéphrite, la neuropathie périphérique, la porphyrie cutanée, la thyroïdite auto-immune, le syndrome sec, le lichen plan et le diabète type 2 [70].

Le VHC pourrait également jouer un rôle dans certains lymphomes non hodgkiniens de phénotype B le plus souvent de bas grade, fréquemment de localisation extra-ganglionnaire, en particulier hépatosplénique [71].

Des symptômes neuropsychiatriques notamment une asthénie, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et dépression peuvent également être présents [72].

6- Le virus Epstein Barr (EBV)

6-1 Structure de virus

Le virus EB fait partie du groupe Herpes viridae qui comprend :

- ✓ L'alpha herpes virinae :
 - Herpès humain type 1 et 2
 - Herpès zoster (varicelle-zona type 3)
- ✓ La bêta herpe virinoïde : herpès humain type 5 ou cytomégalovirus
- ✓ Le gamma herpes virinae : herpès humain type 4 ou EBV
- ✓ Le 6^e herpès virus humain, type 6 découverts en 1986 par salahuddin [73] et josephs [74] dans le laboratoire de Gallo.

Le virus EB est un virus à ADN, à capsidie icosaédrique enveloppé, lymphotrope et capable de transformer les lymphocytes B, mais aussi détectable dans les cellules épithéliales de sujets atteints d'infection de l'oropharynx [75].

Le nucléoïde central à environ 45µm. l'enveloppe, lâche et irrégulière, donne à la particule entière un diamètre moyen de 120 µm.

L'ADN viral, linéaire, est bi-caténaire, possède une masse moléculaire de 110×106, permettant le codage d'une certaine de protéines différentes.

Le GC est d'environ 58-59%. L'électrophorèse en gel de polyacrylamide du virus purifié identifie plus de 30 polypeptides avec des masses moléculaires allant de $2,8 \times 10^6$ à $2,9 \times 10^5$.

Ce virus est très fragile, sensible à l'éther et à de nombreux agents physiques ou chimiques : inactivation à 56°C pendant 30 min et pouvoir infectieux diminuant rapidement à 37°C .

Il n'y a pas d'homologie de séquence des acides aminés avec les autres herpes virus, mais cependant quelques caractères de génome sont communs. L'ADN du virus EB est divisé en cinq domaines séquentiels : cette disposition favorise la circulation de l'ADN viral formant l'épisome circulaire caractéristique des cellules infectées par le virus.

6-2 La réplication du virus

La réplication du virus est favorisée par ralentissement de la croissance cellulaire, par irradiation des cellules, en changeant pas le milieu de culture qui, évidemment, diminue la croissance cellulaire.

Le virus EB s'absorbe sur les seuls lymphocytes B possédant des immunoglobulines de surface surtout de la classe M et des récepteurs pour la fraction C3 du complément.

Les lymphocytes infectés donnent des lignées lymphoblastoïdes, c'est-à-dire sont transformés en grandes cellules immatures, capable d'une croissance continue et rapide comme ce que l'on obtient par mise en culture de cellules provenant de malades atteints de mononucléose infectieuse (MIN) à par exemple.

La surinfection par une souche non transformant (P3 H R1) de cellules lymphoïdes humaines Raji montre, en microscopie électronique et en IFR, un cycle réplicatif complet à savoir : pénétration du virus dans la cellule par fusion de son enveloppe avec la membrane cellulaire : décapsidation suivie de synthèse virale. Les nucléocapsides sont décelables dans le noyau dès la 7^{ème} heure : l'enveloppe se forme soit par bourgeonnement de la membrane nucléaire, soit à partir des membranes de l'appareil de Golgi ou des vacuoles cytoplasmiques.

Les particules virales produites dans le milieu sont de deux types :

- ✓ Type lytique : le virus provoque la formation d'une descendance de particules virales dans les nouvelles cellules infectées.

- ✓ Type transformant : le virus libéré des cellules productives provoqué la multiplication indéfinie des lymphocytes B en culture cellulaire (les lymphocytes B non infectés meurent en général en 2 à 3 semaines) c'est le phénomène d'immortalisation.

6-3 Structure antigénique du virus

De nombreux antigènes de types différents sont maintenant connus pour le virus EB. On compte actuellement six.

L'antigène EBNA (Epstein-Barr Nuclear Anti-gen)

Cet antigène a été mis en évidence par immunofluorescence anti-complément dans le noyau de toutes les cellules immortalisées par le virus EB, productrices de l'ADN des lymphocytes B et de leur immortalisation. Ce sont les premiers à apparaître lors de l'infection cellulaire par le virus. On connaît aujourd'hui des séquences codant pour l'EBNA 1, l'EBNA2, l'EBNA3. Ces différentes séquences semblent jouer des rôles différents au cours de la latence :

- ✓ EBNA1 maintient le génome EBV sous forme d'épisome et EBNA2 est plus impliqué dans le phénomène de l'immortalisation [76]
- ✓ Le gène EBNA2 possède deux allèles : EBNA 2A et EBNA 2B, aussi existe-t-il deux variants au moins parmi les souches d'EBV isolées, le variant 2A, ubiquitaire, qui est le plus courant, le variant 2B plutôt restreint à l'Afrique Centrale [77].
- ✓ Les gènes d'EBNA1 et 2 transfectés séparément dans ces cellules non lymphoïdes expriment donc des antigènes mono-spécifiques [148] que Georges Miller appelle « antigènes monoclonaux » à ces antigènes correspondent des anticorps que nous verrons plus loin.

L'antigène LYDMA (Lymphocyte Defined Membrane Antigen)

Il fut mis en évidence par des réactions de cytotoxicité cellulaire. On peut montrer en effet que des cellules transformées par le virus EB sont détruites par les lymphocytes T cytotoxique d'un sujet atteint de LB ou MNI qui reconnaît cet antigène à la surface des cellules cible.

Ces deux premiers antigènes sont des antigènes de transformation.

L'antigène EMA (Early Membrane Antigen)

C'est un antigène de l'enveloppe virale, détecté seulement par IF directe ou indirect. Il est de nature glycoprotéique.

L'antigène EA (Early Antigen)

Détecté par immunofluorescence directe ou indirect, cet antigène apparaît dans les cellules à la phase précoce de réplication et correspond à des protéines de la machinerie enzymatique (ADN polymérase). Sa production coïncide avec une inhibition de la synthèse des macromolécules cellulaires et aboutit à la mort des cellules. Il existe deux sous-types : l'un diffus (EA/D) apparaissant d'abord dans le noyau puis dans le cytoplasme, l'autre restreint (EA/R) uniquement détectable dans le cytoplasme des cellules.

Ces antigènes sont dits précoces.

L'antigène LMA (Late Membrane Antigen)

D'apparition tardive, c'est un antigène d'enveloppe cible des anticorps neutralisants.

L'antigène VCA (Viral Capsid Antigen)

C'est l'antigène de la capsid virale (protéines de structure) et par IFI, on le retrouve dans le noyau et le cytoplasme.

LMA et VCA sont dits antigènes tardifs

6-4 Épidémiologie

Dans le monde entier, >95% des gens sont infectés par l'EBV une fois dans leur existence. Comme tous les autres virus herpétiques humains, l'EBV ne peut être éliminé de l'organisme après une primo-infection et persiste à vie. La séroprévalence de l'EBV est fonction de l'âge, du statu socioéconomique, de l'ethnie et du sexe. Dans les pays non industrialisés, > 95% des petits enfants sont déjà infectés par l'EBV. Dans les pays industrialisés par contre, la primo-infection est nettement plus tardive depuis ces 50 dernières années. Il n'y a pas de chiffres pour la Suisse. Mais aux Etats-Unis, dans la population blanche, quelque 40% des enfants de 5 ans sont séropositifs pour l'EBV. Ce pourcentage

augmente à 55% à 14 ans et à pratiquement 80% à 19 ans. Une primo-infection à EBV chez les enfants de moins de 5 ans ne donne pratiquement jamais une MI. L'incidence de la MI est la plus haute chez les jeunes gens de 15 à 25 ans.

La séroprévalence de l'EBV est si élevée après 30 ans qu'en valeur absolue, moins d'infections aiguës à EBV peuvent provoquer une MI. Mais il peut y avoir des réactivations et réinfections pendant toute la vie, dont l'évolution clinique est généralement muette.

6-5 Pathologies

Depuis sa découverte en tant que premier virus de la tumeur humaine, EBV a été impliquée dans le développement d'un large éventail de cancers.

On doit citer différentes manifestations cliniques :

- ✓ La mononucléose infectieuse
- ✓ Le lymphome de Burkitt
- ✓ Le cancer du rhinopharynx
- ✓ Les lymphoproliférations B chez les immunodéprimés.

6-5-1 La mononucléose infectieuse

Il est maintenant formellement établi que la MNI est due au virus EB. Le virus pénètre dans l'organisme par voie orale (maladie du baiser) mais il faut toutefois mentionner que, récemment, des récepteurs spécifiques de ce virus ont été retrouvés au niveau de la muqueuse du col utérin, ce qui implique une éventuelle infection par voie génitale.

L'incubation est de 1 à 2 mois, souvent plus courte chez l'enfant. La guérison clinique est acquise en 1 ou 2 semaines. Elle se manifeste par de la fièvre, une pharyngite avec polyadenopathie. C'est la phase aiguë contemporaine des modifications hématologiques

constituées par une agranulocytose sévère, une pancyto-pénie par hypoplasie médullaire transitoire, un purpura en rapport avec une thrombocytopenie auto-immune.

Après le contage, le virus se multiplie dans les cellules épithéliales de l'oropharynx et/ou des glandes salivaires; ces cellules permettent le déroulement du cycle viral et produisent des neovirions infectieux dans la salive (infection productive lytique).

Les antigènes liés à la réplication virale EA et VCA sont donc synthétisés de manière très précoce et induisent, en retour, une synthèse d'anticorps anti-EA et anti-VCA.

Les lymphocytes B circulant s'infectent durant leur passage dans le tissu lymphoïde laryngé. À leur niveau, l'infection in vivo, n'aboutit pas à la production de virus complet car seules les protéines de latence sont exprimées (infection non productive). Ils sont transformés « immortalisés ».

Leur prolifération va être limitée, plusieurs semaines après la contamination, par l'intervention des cellules T cytotoxiques qui, elles, vont détruire les cellules B. L'antigène EBNA, qui n'est pas directement accessible en l'absence de lyse cellulaire, mais qui est présent en faible quantité dans la cellule, va être libéré après cette destruction avec, en retour, la synthèse d'anti-EBNA. Cette synthèse d'anticorps EBNA implique donc l'établissement d'une immunité cellulaire efficace dirigée contre les lymphocytes B infectés. Une fois infecté par l'EBV, l'homme devient porteur à vie du virus au niveau des lymphocytes B, mais aussi des cellules épithéliales peu différenciées des muqueuses orales et génitales. Toute perturbation du fonctionnement des cellules T aboutit à une sécrétion virale accrue et à une augmentation parallèle du nombre de lymphocytes B transformés dans le sang. En période de convalescence puis, en rémission, il s'établit donc un équilibre entre les lymphocytes B actives et les lymphocytes T immuno-régulateurs.

Dans les formes banales, la MNI ne nécessite aucun traitement. Le repos seul est conseillé.

Dans les formes sévères, avec angine, adénopathies douloureuses, atteinte hépatique marquée, on peut prudemment prescrire des anti-inflammatoires type corticoïdes associés à une antibiothérapie protectrice.

Les complications, relativement rares, sont surtout des signes cutanés (érythème simple, érythème noueux, éruption polymorphe), des atteintes rénales (syndrome néphrotique), une atteinte pleur-pulmonaire (infiltration interstitielle au niveau du parenchyme pulmonaire), des

atteintes glandulaires (orchite, pancratique, thyroïdite), enfin des méningites lymphocytaires, encéphalites, névrites, etc.

Il faut signaler enfin des formes chroniques de MNI. Elles se manifestent par un état de fatigue très prolongée, surtout chez l'adulte: on peut même observer de la fièvre, des angines récidivantes, des lymphadenopathies intermittentes.

Ces récurrences peuvent être cycliques et leur suivi a été établi sur plusieurs années (jusqu'à 20 ans) par l'institut National de la Santé aux États-Unis (Micoud et Morand, CHRU Grenoble).

La sérologie est élevée en IgG anti-VCA et EA, mais il n'y a pas ou peu d'anticorps EBNA. Les déficits immunitaires (patients greffés, VIH positifs, sous médication immunodépressive) prédisposent les malades à des réactivations.

6-5-2 Le lymphome de Burkitt

Cette maladie décrite au début du siècle par un missionnaire anglais, Sir Albert Cook, semble exister depuis l'antiquité. Cependant, c'est Burkitt, chirurgien anglais travaillant en Ouganda, qui identifia ce lymphome [80].

Il est très fréquent chez les enfants de 2 à 14 ans, qui présentent une tumeur du maxillaire puis des métastases généralisées entraînant la mort.

C'est aussi Burkitt qui le premier, montra que la chimiothérapie entraînait des effets spectaculaires et parfois durables sur cette tumeur.

Le lymphome de Burkitt, immunologiquement, est une prolifération de lymphocytes B, maligne, de type monoclonal [81]. Cependant si 97% des cas en Afrique sont associés à l'EBV, tous les cas français caucasiens ne sont pas dus au virus (20% d'association) [73].

Des travaux de Klein et Lenoir, puis de Philips [81] [82] ont montré l'importance biologique d'une translocation chromosomique impliquant le chromosome 8. Klein insista sur le rôle initial de l'EBV et sur les altérations des fonctions lymphocytaires T liées au paludisme. Au contraire, Lenoir [83] suggère que la translocation est un événement précoce dans la genèse du lymphome, l'infection par l'EBV de la cellule porteuse de la translocation étant un événement ultérieur.

Des travaux récents de Seigneurin [84] signalent que les lymphomes de Burkitt des sujets positifs sont, pour 50%, associés à l'EBV. Sur le plan sérologique, le LB se manifeste par des taux élevés d'anticorps anti-VCA IgG et un peu d'anti-EA R IgG. Par contre, on ne trouvera pas d'anticorps anti-VCA IgA, ni d'anti-EA D (IgG et IgA).

Les taux d'anticorps EBNA resteront faibles (alors qu'on les trouvera très élevés dans le carcinome du rhinopharynx).

6-5-3 Le cancer du rhinopharynx

Encore appelée carcinome du nasopharynx, cette infection est apparentée au virus Epstein-Barr, dans toutes les régions du monde et quel que soit le niveau de prévalence de cette tumeur, et dans 100% des cas.

Fréquent en Asie du Sud (Chine), il peut aussi être rencontré dans le Maghreb. On pense que la présence du génome viral régulièrement rencontré dans les cellules épithéliales tumorales serait due à des facteurs d'environnement liés aux modes de vie, probablement alimentaires (ingestion de nitrosamines présentes dans le poisson fumé ou les fumées d'encens).

Cliniquement, le NCP débute au niveau de la couche épithéliale de la muqueuse rhinopharyngée qui repose sur un lit de tissu lymphoïde. La tumeur primitive est de croissance lente, mais les métastases ganglionnaires sont de croissance rapide et indépendante de la tumeur primitive. Histologiquement, il s'agit d'un épithélioma indifférencié, des cellules lymphoïdes étant intimement mêlées aux cellules épithéliales.

Expérimentalement, on peut reproduire une croissance de cellules épithéliales tumorales en greffant des biopsies de NCP chez des souris, « Nude » et les cellules qui se développent contiennent l'antigène EBNA.

Sur le plan biologique, la sérologie est déterminante pour le diagnostic différentiel de ce cancer. On trouve, chez les sujets atteints, des taux très élevés d'anticorps IgG et IgA anti-VCA, d'anti-EA D et EBNA. Cette sérologie où presque tous les anticorps sont présents, ne se rencontre dans aucune autre maladie.

6-5-4 Les lymphoproliférations B chez les immunodéprimés

Chez ces sujets immunodéprimés, atteints de sida, greffés ou leucémiques, l'infection à EBV est fréquente et se traduira par la présence de virus dans la salive avec une lymphoprolifération importante. Certains auteurs auraient d'ailleurs mis en cause ce virus dans la leucoplasie chevelue du sida [85].

Toutefois dans ces syndromes d'immunodépression, la sérologie EBV est très importante. Elle apporte deux types de renseignements :

Elle fait partie du bilan immunologique complet. Tout l'individu adulte ayant pratiquement contracté l'infection, de manière apparente ou inapparente, possèdent des anticorps. Donc la sérologie EBV fait partie d'un bilan immunitaire, pouvant renseigner sur l'état d'immunodépression du sujet. En effet les anticorps EBNA diminuent en même temps que l'immunité cellulaire anti-EBV précisant ainsi l'état de l'immunodépression.

Elle renseigne sur la réactivation éventuelle du virus. La sérologie EBV (anti-VCA et EA) renseigne sur la réactivation virale éventuelle. Des titres élevés en IgG-VCA ou EA sont le reflet d'une réplication virale augmentée. On peut même retrouver la présence d'IgM anti-VCA et il peut être intéressant, dans ces cas, de rechercher l'ADN viral dans les lymphocytes B ou de son génome dans la salive.

IV. Troisième partie :

La prise en charge du cancer

IV. Troisième partie : La prise en charge du cancer

1- La vaccination anti-papillomavirus humain

1-1 Mécanisme d'action du vaccin

Dans le cas de la vaccination anti HPV on parle de vaccin prophylactique, c'est-à-dire qu'il s'agit d'un vaccin indiqué dans la prévention primaire des infections à HPV.

Les vaccins prophylactiques anti HPV reposent sur la découverte dans les années 90 des propriétés d'auto assemblage en pseudo-particule virale de la protéine majeure de la capsid des virus HPV (protéine L1).

La protéine L1 a la capacité spontanée de s'auto-agencer pour former une enveloppe sphérique semblable au virus que l'on appelle pseudo-particule virale (VLP).

Les VLP possèdent une morphologie quasiment identique à celle du virus et trompent le système immunitaire qui induit alors la production d'un fort taux d'anticorps neutralisants spécifiques.

Les VLP sont produites par génie génétique in vitro, en introduisant le gène L1 dans différentes cellules eucaryotes (cellule d'insecte, levure).

Les anticorps sériques produits en réponse à l'injection des VLP sont dirigés contre la protéine L1 du virus. Ils sont ensuite transsudés du sérum vers la muqueuse cervicale où ils pourront neutraliser les virions avant leur entrée dans les cellules basales de l'épithélium en se fixant à la protéine L1 de la capsid virale. Ce processus prévient l'acquisition d'une infection à HPV.

Ces pseudo-particules n'ont ni pouvoir infectieux ni pouvoir oncogène.

1-2 Vaccin disponible

Se basant sur le principe de fabrication par VLP deux vaccins anti-HPV ont été développés : GARDASIL* et CERVARIX*.



Figure 24 : Les deux vaccins anti HPV disponibles sur le marché

GARDASIL* est un vaccin quadrivalent développé par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD qui a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne en septembre 2006 et est commercialisé en France depuis novembre 2006.

CERVARIX*® est un vaccin bivalent développé par le laboratoire GlaxoSmithKline, il a obtenu son AMM européenne en septembre 2007 et est commercialisé en France depuis mars 2008.

Ces deux vaccins s'administrent par voie intramusculaire

a- Composition

Ces deux vaccins diffèrent par leur composition en substance active et en adjuvant.

	Gardasil®	Cervarix®
Teneur en VLPI par dose	Type 6 : 20 µg Type 11 : 40 µg Type 16 : 40 µg Type 18 : 20 µg	- - Type 16 : 20 µg Type 18 : 20 µg
Adjuvant	Hydroxyphosphate d'aluminium amorphe	AS04 associant un sel d'hydroxyde d'aluminium et un composant immunogène MPL

Tableau 6 : Principales caractéristiques des 2 vaccins anti HPV [86]

b- Indication

GARDASIL* est indiqué à partir de l'âge de 9 ans dans la prévention des lésions génitales précancéreuses de haut grade du col de l'utérus (CIN 2, CIN 3), de la vulve (VIN 2, VIN 3) et du vagin (VaIN 2, VaIN 3), dans la prévention du cancer du col de l'utérus et des verrues génitales (condylomes acuminés) dus aux HPV 6, 11, 16 et 18 [87].

CERVARIX* est indiqué à partir de l'âge de 9 ans dans la prévention des lésions génitales précancéreuses de haut grade du col de l'utérus (CIN 2, CIN 3) et du cancer du col de l'utérus dus aux HPV 16 et 18 [88].

Conformément à l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) du 28 septembre 2012 la vaccination contre les infections à HPV est recommandée chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage limité à l'âge de 19 ans révolus [89].

c- Posologie

Dans le cas de l'utilisation de Gardasil® il est recommandé que les jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus soient vaccinées selon le schéma à 2 doses espacées de 6 mois et les jeunes filles âgées de 14 à 19 ans révolus selon le schéma à 3 doses (0, 2 et 6 mois). Pour les jeunes filles âgées de 11 à 13 ans révolus à la première dose, si la deuxième dose de vaccin est administrée moins de 6 mois après la première dose, une troisième dose devra être administrée [90].

Dans le cas de l'utilisation de Cervarix® il est recommandé que les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus soient vaccinées selon le schéma à 2 doses espacées de 6 mois et les jeunes filles âgées de 15 à 19 ans révolus selon le schéma à 3 doses (0, 2 et 6 mois). Pour les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus ayant déjà initié et ayant déjà reçu 2 doses dans un délai inférieur à 5 mois, une troisième dose devra être administrée 5 mois après la deuxième dose [91].

1-3 Efficacité d'après les études cliniques

Compte tenu de l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus et de son évolution lente, les lésions génitales précancéreuses ont été utilisées comme marqueur de substitution dans les études d'efficacité.

a- Efficacité de GARDASIL* [87] [92]

L'efficacité préventive de Gardasil® a été évaluée au cours de 4 études cliniques internationales, contrôlées contre placebo, en double aveugle, randomisées, de phase II (études 005 et 007) et III (études 013 ou FUTURE I et 015 ou FUTURE II) incluant au total 20 541 femmes âgées de 16 à 26 ans.

L'objectif était l'évaluation du vaccin (en 3 doses à 0, 2 mois et 6 mois) sur la prévention des dysplasies du col, de la vulve et du vagin et des condylomes acuminés dus aux HPV 6, 11, 16 et/ou 18.

Les études ont inclus des femmes sans sélection préalable, infectées ou non par un ou plusieurs types d'HPV ciblés par le vaccin, et n'ayant pas d'antécédent de dysplasie du col. A l'inclusion un FCV, une recherche du génome viral d'HPV et une sérologie ont été réalisés. Une analyse combinée des résultats de l'efficacité vaccinale des 4 études a été planifiée afin d'évaluer l'efficacité préventive du vaccin sur la réduction du risque de survenue :

- des dysplasies du col (CIN 2, CIN 3, adénocarcinome in situ) dus aux HPV 16 ou 18 (critère principal)
- des dysplasies de la vulve (VIN 2 et VIN 3) dus aux HPV 6, 11, 16 et 18 (critère secondaire)
- des condylomes acuminés dus aux HPV 6, 11, 16 et 18 (critère secondaire)

L'évaluation de l'efficacité s'est faite sur différentes populations :

- *Population per protocole* : population non infectée à l'inclusion par un ou plusieurs types d'HPV ciblés par le vaccin et pendant les 7 mois suivants la première injection et ayant reçu les 3 doses. Cette population est le reflet de la population cible.
- *Population en intention de traiter* : population ayant reçu au moins 1 injection quel que soit son statut HPV initial. Cette population est le reflet de la population générale.

Une analyse intermédiaire a été réalisée sur ces populations après un suivi moyen de 2 ans.

Dans la population per protocole l'efficacité vaccinale intermédiaire a été de :

- 100% (IC à 95% : 92,9-100) sur la prévention des dysplasies du col associés aux HPV 16 ou 18

- 100% (IC à 95% : 41,4-100) sur la prévention des dysplasies de la vulve associées aux HPV 6, 11, 16 et 18
- 98,9% (IC à 95% : 93,7-100) sur la prévention des condylomes acuminés associés aux HPV 6, 11, 16 et 18

Dans la population en intention de traiter l'efficacité vaccinale intermédiaire a été de :

- 39% (IC à 95% : 23,3-51,7) sur la prévention des dysplasies du col associés aux HPV 16 ou 18
- 68,1% (IC à 95% : 22,7-88,5) sur la prévention des dysplasies de la vulve associées aux HPV 6, 11, 16 et 18
- 68,5% (IC à 95% : 57,5-77) sur la prévention des condylomes acuminés associés aux HPV 6, 11, 16 et 18

En termes d'efficacité vaccinale les résultats de la population en intention de traiter sont inférieurs à ceux obtenus dans la population per protocole.

Dans un second temps une analyse finale a été réalisée sur ces mêmes populations après un suivi moyen de 3,6 ans.

Le critère principal est resté le même, il a été rajouté aux critères secondaires celui de la réduction du risque de dysplasies vaginales (VaIN 2 et VaIN 3) associées aux HPV 6, 11, 16 et 18.

Dans la population per protocole l'efficacité vaccinale en fin d'étude a été de :

- 98,2% (IC à 95% : 93,5-99,8) sur la prévention des dysplasies du col associés aux HPV 16 ou 18
- 100% (IC à 95% : 67,2-100) sur la prévention des dysplasies de la vulve associées aux HPV 6, 11, 16 et 18
- 99,0% (IC à 95% : 96,2-99,9) sur la prévention des condylomes acuminés associés aux HPV 6, 11, 16 et 18
- 100% (IC à 95% : 55,4-100) sur la prévention des dysplasies vaginales associés aux HPV 6, 11, 16 et 18

Dans la population en intention de traiter l'efficacité vaccinale en fin d'étude a été de :

- 51,8% (IC à 95% : 41,1-60,7) sur la prévention des dysplasies du col associés aux HPV 16 ou 18

- 73,3% (IC à 95% : 40,3-89,4) sur la prévention des dysplasies de la vulve associées aux HPV 6, 11, 16 et 18
- 80,3% (IC à 95% : 73,9-85,3) sur la prévention des condylomes acuminés associés aux HPV 6, 11, 16 et 18
- 85,7% (IC à 95% : 37,6-98,4) sur la prévention des dysplasies vaginales associés aux HPV 6, 11, 16 et 18

En conclusion :

- L'efficacité vaccinale de GARDASIL* en prévention des dysplasies du col associées aux HPV 16 et /ou HPV 18 évaluée versus placebo lors de l'analyse intermédiaire à 2 ans a été confirmée et maintenue dans l'analyse finale après un suivi médian de 3,6 ans dans toutes les populations analysées.
- L'efficacité vaccinale de GARDASIL* en prévention des dysplasies vulvaires associées aux HPV 6, 11, 16, 18 à 2 ans a été confirmée en fin d'étude dans les différentes populations analysées.
- L'efficacité vaccinale de GARDASIL* en prévention des condylomes acuminés associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 évaluée à 2 ans a été confirmée en fin d'étude dans les différentes populations analysées.
- L'efficacité vaccinale de GARDASIL* en prévention des dysplasies vaginales associées aux HPV 6, 11, 16, 18 a été démontrée en fin d'étude.
- Aucune efficacité thérapeutique du vaccin n'est attendue.

b- Efficacité de CERVARIX* [88] [93]

L'efficacité préventive de CERVARIX* a été évaluée au cours d'une étude internationale de phase III (étude HPV 008 ou PATRICIA) menée en double aveugle, contrôlée (contre un vaccin anti hépatite A jouant le rôle de placebo) incluant au total 18 644 femmes âgées de 15 à 25 ans.

L'objectif de l'étude était l'évaluation du vaccin (en 3 doses à 0, 1 mois et 6 mois) sur la prévention des dysplasies du col CIN2+ (c'est-à-dire les CIN 2, CIN 3 ou les adénocarcinomes in situ) dus aux HPV 16 et/ou 18.

L'étude a inclus des femmes sans sélection préalable, infectées ou non par HPV et ayant un FCV normal ou de bas grade. A l'inclusion un FCV, une recherche du génome viral d'HPV et une sérologie ont été réalisés.

Une analyse intermédiaire, après suivi moyen de 15 mois après la 1ère dose, a été réalisée sur une population de femmes qui à l'inclusion n'avait pas d'infection en cours (non porteuse d'anticorps anti HPV ou d'ADN HPV 16 et/ou 18), avait un FCV normal ou de bas grade et avait reçue au moins 1 dose de vaccin ou de placebo.

Le critère principal d'efficacité était la réduction par rapport au placebo du risque de survenue des lésions CIN 2+ dues aux HPV 16 et/ou 18 chez des femmes HPV ADN négatif et séronégatives vis à vis des HPV 16 et/ou 18.

L'efficacité vaccinale préventive intermédiaire a été de :

- 90,4% (IC à 97,9% : 53,4-99,3 ; $p < 0,0001$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 16 et/ou 18
- 93,3% (IC à 97,9% : 47,0-99,9 ; $p = 0,0005$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 16
- 83,3% (IC 97,9% de -73,8 – 99,9 ; $p = 0,125$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 18
-

Ainsi l'efficacité vaccinale préventive a été constatée dans le cadre des lésions CIN 2+ associées aux HPV de type 16 et/ou 18 et de type 16 mais pas dans celui des lésions CIN 2+ associées aux HPV de type 18.

Plusieurs des lésions CIN 2+ contenaient de multiples types d'oncogènes (notamment des HPV autres que ceux présents dans le vaccin). Une analyse complémentaire a donc été réalisée pour déterminer l'efficacité du vaccin contre les lésions exclusivement dues aux HPV 16 et/ou 18.

Ainsi l'analyse a exclu trois cas de CIN 2+ qui n'ont pas été considérés comme étant dus à une infection par des HPV 16 et/ou 18 acquises au cours de l'étude.

Cette nouvelle analyse montre une efficacité vaccinale préventive de :

- 100% (IC à 95% : 74,2-100 ; $p < 0,0001$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 16 et/ou 18
- 100% (IC à 95% : 64,5-100 ; $p < 0,0001$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 16
- 100% (IC 95% de -49,5-100 ; $p = 0,0625$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 18

Dans un second temps l'efficacité vaccinale de CERVARIX* a été évaluée dans une analyse finale menée après un délai moyen de 40 mois après la 3ème dose [88] [94].

Cette analyse finale a été réalisée sur une population per protocole, c'est-à-dire les femmes ayant un test ADN HPV 16/18 négatif et une sérologie négative à l'inclusion, un test ADN HPV 16/18 négatif à 6 mois, un FCV normal ou de bas grade et ayant reçu 3 doses de vaccin.

L'efficacité vaccinale préventive dans l'analyse finale a été de :

- 92,9% (IC à 95% : 79,9-98,3 ; $p < 0,0001$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 16 et/ou 18
- 95,7% (IC à 95% : 82,9-99,6 ; $p < 0,0001$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 16
- 86,7% (IC à 95% : 39,7-98,7 ; $p = 0,0013$) sur la prévention des lésions CIN 2+ associées à HPV 18

Ainsi cette analyse finale démontre l'efficacité vaccinale préventive de CERVARIX* dans la prévention des lésions CIN 2+ associées individuellement à HPV 16 et 18.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude comparant l'efficacité de GARDASIL* et de CERVARIX*.

1-4 Immunogénicité

L'immunogénicité est définie comme la capacité d'un antigène à provoquer une réponse immunitaire spécifique.

Il existe une forte corrélation entre le niveau des anticorps dans le sang et celui dans les sécrétions cervico-vaginale, c'est pourquoi l'immunogénicité vaccinale est évaluée sur la base des taux d'immunoglobulines G sériques [95].

Le taux minimal d'anticorps protecteurs n'ayant pas été défini pour les vaccins anti HPV le vaccin est considéré comme immunogène sur sa capacité à induire des taux d'anticorps supérieurs ou égaux à ceux obtenus lors de l'infection naturelle.

a- Immunogénicité de GARDASIL*[92]

L'immunogénicité de GARDASIL* a été évalué chez 8915 femmes âgées de 18 à 26 ans et chez 3400 filles et garçons âgés de 9 à 15 ans.

Au total, selon une analyse combinée réalisée chez l'ensemble des sujets ayant reçu GARDASIL*, respectivement 99,8%, 99,8%, 99,8% et 99,5% des sujets ont développé des anticorps anti HPV 6, 11, 16 et 18 mois après la 3ème dose de vaccin.

Après vaccination par GARDASIL* les anticorps atteignent un pic au 7ème mois après la première dose, puis décroissent rapidement pour atteindre un plateau au 24ème mois, dont le taux est supérieur à celui de l'immunité naturelle.

L'immunogénicité de GARDASIL* chez les filles et garçons âgés de 9 à 15 ans a été comparée à celle des femmes âgées de 16 à 26 ans (protocole 016). Il a été montré que la moyenne géométrique des titres d'anticorps anti HPV 6,11, 16 et 18 observée au cours du 7ème mois chez les garçons et les filles de 9 à 15 ans n'était pas inférieure à celle observée chez les femmes de 16 à 26 ans, chez lesquelles l'efficacité a été établie.

Ainsi cette réponse immunitaire a permis d'extrapoler chez les jeunes adolescentes de 9 à 15 ans les données d'efficacité vaccinale de GARDASIL* observés chez les femmes adultes. De plus cette même étude a comparé l'immunogénicité de GARDASIL* chez des filles de 9-15 ans à celle des femmes de 16-26 ans. Il a été montré que l'immunogénicité était liée à l'âge.

En effet les taux d'anticorps au 7ème mois post-vaccination étaient significativement plus élevés chez les sujets de moins de 12 ans. Ainsi la réponse vaccinale est d'autant meilleure que la vaccination est initiée plus tôt.

Les données de l'étude de phase II nommée 007 sur le suivi à 5 ans, ont montré que le plateau d'anticorps atteint à 24 mois restait stable jusqu'au 60ème mois au moins pour les 4 HPV chez les femmes âgées de 16 à 23 ans.

b- Immunogénicité de CERVARIX* [93] [88]

L'immunogénicité de Cervarix® a été évaluée dans deux études cliniques de phase II (études 001/007) suivies d'une étude de phase III (étude HPV 023) chez des femmes de 15 à 25 ans.

99,9% des sujets ont eu une séroconversion 1 mois après la 3ème dose de vaccin à la fois pour l'HPV de types 16 et 18.

Dans ces études, les courbes des moyennes géométriques des titres d'anticorps induits par la vaccination montraient un pic au 7ème mois et diminuaient ensuite pour atteindre un plateau à partir du 18ème mois jusqu'au 101ème mois, date de fin du suivi.

A la fin du suivi (suivi médian de 7,9 ans après la 1ère dose de vaccin) 100% des femmes (IC 95% 95,8-100) sont restées séropositives vis-à-vis des HPV 16 et 18 et les moyennes géométriques des titres d'anticorps anti HPV 16 et 18 étaient respectivement 13 et 11 fois plus élevées que celles observées à la suite d'une infection naturelle.

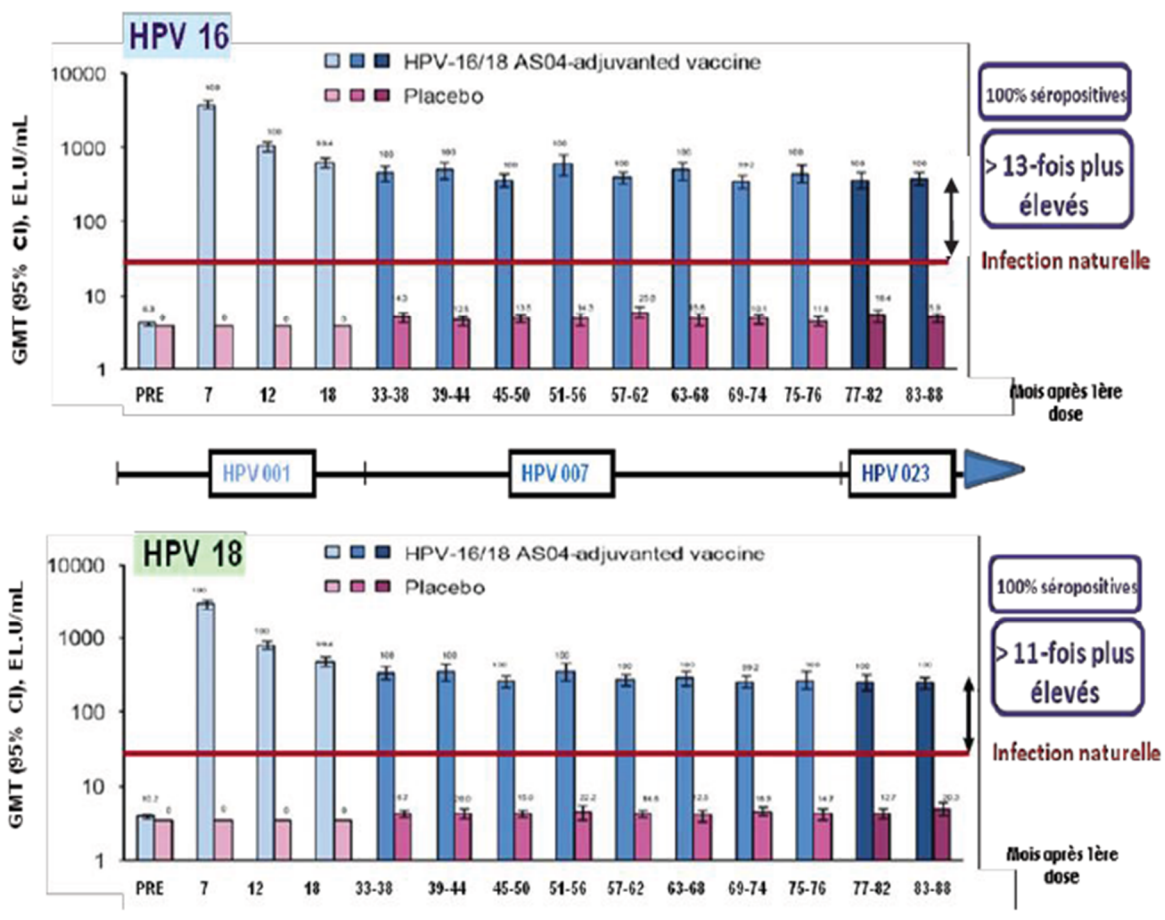


Figure 25 : Suivi de l'immunogénicité de CERVARIX® [96].

Dans deux études cliniques de phase III (études HPV 012 et 013), les moyennes géométriques des titres d'anticorps anti HPV 16 et 18 étaient au moins 2 fois plus élevées chez les adolescentes de 10-14 ans que chez les femmes de 15-25 ans.

Ainsi cette réponse immunitaire a permis d'extrapoler chez les jeunes adolescentes de 10 à 14 ans les données d'efficacité vaccinale de CERVARIX* observées chez les femmes adultes. Enfin l'étude HPV-010 a comparé l'immunogénicité de CERVARIX* à celle de GARDASIL*. Dans la population étudiée de 18 à 26 ans les moyennes géométriques des titres d'anticorps anti HPV 16 et 18 induites par CERVARIX* étaient respectivement 3,7 et 7,3 fois plus élevées que celles induites par GARDASIL*.

Néanmoins il n'est pas possible actuellement d'affirmer qu'un titre d'anticorps plus élevé soit corrélé à une plus longue durée de protection.

2- La virothérapie anticancéreuse

Le terme de virothérapie est généralement utilisé pour désigner la virothérapie oncolytique. La lyse viro-induite peut résulter de différentes propriétés des virus oncolytiques : certains détruisent directement les cellules cancéreuses, d'autres dirigent une réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses, d'autres encore permettent une sensibilisation accrue des cellules tumorales aux thérapies conventionnelles, enfin, certains virus peuvent délivrer des gènes thérapeutiques spécifiquement au sein des tumeurs. Nous aborderons ici cette approche thérapeutique dans la lutte contre les cancers selon deux angles : l'utilisation des virus, naturels ou génétiquement modifiés, pour leur capacité oncolytique propre.

2-1 Histoire de la virothérapie

Jusqu'au début du 20ème siècle, la thérapie contre le cancer passait essentiellement par l'excision des tumeurs par chirurgie. Bien que cette technique puisse permettre la guérison de certains cas de cancer, elle dépendait beaucoup de la précocité du diagnostic et de l'accessibilité de la tumeur. La découverte des rayons X par Roentgen en 1885 et de la radioactivité par Marie Curie en 1898, et par la suite leur application en thérapie anticancéreuse, permit d'initier la radiothérapie [97]. Cependant, malgré des avancées techniques remarquables et quelques résultats prometteurs, le traitement des affections malignes avec les radiations n'a pas permis de beaucoup augmenter la survie à long terme. Par la suite, la chimiothérapie fut introduite avec l'utilisation de l'aminoptérine, antagoniste

des acides foliques, contre la leucémie [98]. Depuis, la chimiothérapie s'est avérée une approche efficace contre les hémopathologies malignes, mais les tumeurs solides restent peu affectées. C'est dans ce contexte, parce que les autres formes de thérapies n'apportaient pas de solutions totales et comportaient encore de nombreux inconvénients, que l'idée d'une thérapie anticancéreuse fondée sur l'utilisation du vivant, et notamment des virus, a progressivement fait son chemin.

A vrai dire, elle n'est pas née d'une quelconque théorie perspicace, mais plutôt de l'observation que, parfois, certains patients atteints de cancer entraient dans de brèves périodes de rémission lorsqu'ils contractaient des maladies infectieuses. Les premières observations de cas de leucémies dans lesquelles il a été reconnu que l'infection par le virus Influenza avait produit des effets bénéfiques remontent au tout début du 20ème siècle [99]. Mais le concept réel de la nature d'un virus n'étant pas vraiment connu à cette époque, il a fallu attendre la moitié de ce siècle pour voir réellement l'essor de la recherche sur l'utilisation des virus comme agents anticancéreux. L'observation de cas similaires de rémission de cancer coïncidant avec une infection virale naturelle a permis de faire le bilan suivant [100]:

- dans les bonnes circonstances, certains virus peuvent détruire les tumeurs sans être préjudiciables à la santé du patient,
- la régression engendrée par les virus a le plus souvent été observée chez des patients jeunes ayant un système immunitaire affaibli, tel que c'est le cas dans les leucémies ou les lymphomes,
- les remissions induites par les virus sont généralement de courte durée et incomplètes.

Les premiers essais cliniques avec des virus pathogènes humains ont commencé dans les années 50, et selon les standards éthiques actuels, certaines des études menées à cette époque sont assez alarmantes, puisque le matériel thérapeutique administré aux patients consistait souvent en des fluides corporels ou des tissus infectieux, issus de malades atteints d'infections parfois sévères. Le **tableau 7** résume quatre essais cliniques historiques.

En 1949, alors qu'une brève rémission avait été observée chez deux patients atteints de la maladie de Hodgkin's ayant contracté une hépatite virale, un essai clinique incluant 22 patients souffrant de cette maladie a été entrepris par traitement avec au total 35 sérums ou extraits tissulaires contenant des «virus hépatiques» (picornavirus ou virus de l'hépatite B) [101]. Parmi ces 22 patients, 13 ont développé une hépatite et 7 ont bénéficié d'une

amélioration de leur état pendant un mois (**tableau7**). Une mortalité directement due à l'infection a été rapportée, bien que le nombre de patients concernés soit inconnu.

Après cela, beaucoup d'autres agents pathogènes humains ont été administrés à des patients atteints de cancer dans les 2 décennies qui ont suivi. Avec la circulation importante des moustiques, les infections à flavivirus (comme la fièvre jaune, la dengue, le West Nile) étaient extrêmement communes et ces virus ont donc été parmi les premiers à être testés en virothérapie. L'isolat Egypte 101 du virus West Nile fut utilisé contre un large panel de cancers (**tableau 7**) [102]. La virémie et la réplication virale intra tumorale furent confirmées chez la majorité des patients, mais les réponses tumorales restèrent rares. Les patients immunodéprimés avec des leucémies ou des lymphomes répondirent le mieux au traitement, mais les risques de neurotoxique étaient aussi plus élevés, sur 8 patients atteints de leucémie ou lymphome, 5 développèrent une encéphalite sévère.

Par la suite, l'adénovirus APC (Adénoidal Pharyngéal Conjonctival), entraînant parfois une inflammation de l'œil ou du pharynx mais sans risque d'encéphalite, fut envisagé dans le traitement des cancers du col de l'utérus. Dans les 10 jours suivant l'administration de ce virus par différentes voies (**tableau 7**), des zones de nécroses furent observées dans les tumeurs dans un tiers des cas, et elles apparurent confinées dans les tissus cancéreux [103]. Malgré ces effets prometteurs, les infections furent rapidement éliminées par le système immunitaire (SI) de l'hôte et la survie ne fut pas significativement prolongée. Plus de la moitié des patients traités avec le virus moururent de leur cancer dans les mois qui suivirent le début de l'essai. Comme cela était prévisible, les réponses furent diminuées chez les patients ayant des Ac anti-adénovirus préexistants, soulignant le problème de l'élimination virale médiée par l'immunité acquise.

Year(s)	Virus	Disease	No. of patients	Administration	Outcome	Side effect
1949	Hepatitis B virus	Hodgkin's disease	22	Parenteral injection of unpurified human serum, tissue extract	14/22 developed hepatitis; 7/22 improved in clinical aspect of disease; 4/22 reduction in tumor size	Fever, malaise, death (1 confirmed)
1952	Egypt 101 virus (early passage West Nile)	Advanced, unresponsive neoplastic disease	34	IV, intramuscular injection of bacteriologically sterile mouse brain, chick embryo, human tissue	27/34 infected; 14/34 oncotropism; 4/34 (transient) tumor regression	Fever, malaise; mild encephalitis (2 confirmed)
1956	Adenovirus adenoidal-pharyngeal-conjunctival virus (APC)	Cervical carcinoma	30	IT, IA, IV injection of TC supernatant	26/40 inoculations resulted in localized necrosis	Vaginal hemorrhage; infrequent (3/30) fever, malaise
1974	Mumps virus (wild-type, non-attenuated)	Terminal cancers; gastric, pulmonary, uterine account for more than 50%	90	External post-scarification; IT; IV; oral; rectal; inhalation of purified human saliva or TC supernatant	37/90 complete regression or decrease >50%; 42/90 decrease <50% or growth suppression; 11/90 unresponsive	7/90 adverse reactions: bleeding, fever

Abbreviations: IA, intra-arterial; IT, intratumoral; IV, intravenous; TC, tissue culture.

Tableau 7 : Présentation de quatre essais cliniques historiques significatifs [100]

Dans les années 70, un autre virus déjà fortement répandu dans la population humaine et dont l'expérience en tant que pathogène était déjà documentée, émergea sur le devant de la scène de la virothérapie : le virus des oreillons. Ce paramyxovirus fut d'abord utilisé comme agent immunostimulateur ; en effet, l'inoculation de virus inactive semblait favoriser une régression tumorale, mais celle-ci apparut vite plus intéressante lorsque le virus était répliquatif. Dans ce qui fut certainement un essai clinique massif pour l'époque, le virus non atténué fut utilisé contre 18 types de tumeur et avec des méthodes d'administration extrêmement diverse (**tableau 7**) [104]. Les résultats obtenus au cours de cette étude furent parmi les plus impressionnants observés jusque-là. Une toxicité minimale fut rapportée et les tumeurs régressèrent complètement ou diminuèrent de plus de la moitié de leur taille initiale chez 37 patients sur 90. Ces effets furent observables dans les jours suivants l'infection, avant que le virus ne soit arrêté par le SI. Une augmentation de l'immunité anti-tumorale fut aussi rapportée dans un certain nombre de cas.

Dans le but de contrôler la virulence et d'éviter le problème de l'élimination rapide du virus due à l'immunité antivirale préexistante, il a été émise l'hypothèse qu'un virus animal non humain pourrait tout de même avoir une activité oncolytique chez l'Homme. Dans une première étude, 6 virus animaux sur 24 candidats au total furent sélectionnés pour leur capacité à se répliquer dans un panel de cellules tumorales humaines [105]. Parmi ces virus, deux herpes virus (virus de la rhino-pneumopathie équine et virus de la rhino trachéite bovine) s'avérèrent avoir des propriétés oncolytiques (sur la base de l'inhibition de

croissance, l'apparition de nécrose et la régression tumorale) sur des modèles de tumeurs humaines [106]. Dans les années 60, l'utilisation des virus aviaires a suscité un grand intérêt et aujourd'hui, le virus de la maladie de Newcastle (NDV) est encore étudié, par exemple, comme agent immunothérapeutique en traitement adjuvant post chirurgical [107].

Mais c'est à partir des années 90 que l'évolution et l'amélioration des virus en thérapie anticancéreuse s'accélérent avec la mise au point et la standardisation de la recombinaison de l'ADN. Dans le but d'augmenter la sélectivité des virus pour les cellules cancéreuses, améliorant ainsi l'efficacité tumorale tout en diminuant les risques inhérents aux virus sauvages, toute une batterie de virus génétiquement modifiés apparut dans des tests précliniques puis cliniques. C'est ainsi qu'après un passage à vide, dans les années 70 et 80, l'intérêt pour la virothérapie anticancéreuse a connu une résurgence ces 20 dernières années, atteignant un point culminant avec la première approbation commerciale d'un virus oncolytique (l'adénovirus génétiquement modifié H101) par les chinois en novembre 2005 [108].

2-2 La virothérapie oncolytique

2-2-1 Principe

Par définition, un virus oncolytique (OV) n'infecte et ne se réplique que dans les cellules tumorales, conduisant à leur lyse et épargnant les cellules non transformées [109]. Dans les cas où les thérapies conventionnelles ne sont pas en mesure de permettre l'élimination de la tumeur, les virus oncolytiques offrent une alternative. En effet, idéalement, ils sont capables d'induire la mort cellulaire, de promouvoir une réponse immunitaire (RI) contre les antigènes (Ag) tumoraux, de stimuler la production de cytokines de l'hôte, de pouvoir atteindre des zones inaccessibles aux thérapies conventionnelles et d'avoir une action prolongée dans le temps. Les OV peuvent agir sur les cellules tumorales selon plusieurs modalités :

- par lyse cellulaire directe : certains OV sont capables de lyser les cellules tumorales. Leur réplication et leur multiplication permettent l'invasion des cellules adjacentes ainsi qu'une augmentation continue de la charge virale, jusqu'à l'intervention d'une RI ou de la pénurie de cellules permissives proches.
- par induction d'une réponse immunitaire (RI) contre la tumeur : certains OV entraînent la destruction des cellules tumorales via l'induction d'une immunité anti tumorale spécifique ou non spécifique. La première observation est venue de

l'utilisation de lysats de cellules humaines infectées (oncolysats) induisant une RI de type humoral contre les Ag viraux et les Ag tumoraux révélé par l'infection virale [107]. Par la suite, il s'est avéré que certaines protéines virales rétablissent l'immunogénicité des cellules tumorales, naturellement très faible, induisant ainsi une immunité anti tumorale spécifique qui permet la régression de la tumeur et une protection à long terme contre une éventuelle récurrence tumorale.

Parmi les OV qui ont fait l'objet d'études intensives, certains ont un tropisme naturellement préférentiel pour les cellules tumorales, tandis que d'autres ont été génétiquement modifiés à cette fin. Quoiqu'il en soit, tous doivent pouvoir infecter de façon sélective et spécifique les cellules des tumeurs de l'organisme. De nombreuses revues font le point sur les avancées scientifiques et les différents candidats à la virothérapie oncolytique [110] [111] [112] [113] [114].

2-2-2 Spécificité et ciblage des OV aux tumeurs

a- Entrée spécifique des OV dans les cellules tumorales

Une des premières formes de sélectivité est l'existence ou la création d'un tropisme d'entrée des OV pour les cellules tumorales. On peut, par exemple, fixer un peptide à la surface des virions qui sera reconnu uniquement par les cellules tumorales, ou modifier le panel de protéines de surface des virus pour rediriger l'infection vers des cellules spécifiques. Ces stratégies sont bien illustrées avec les adénovirus (AdV) [115].

b- Réplication sélective dans les cellules tumorales

Comme nous l'avons dit, les cellules cancéreuses possèdent 6 grandes caractéristiques, qui les distinguent de leurs homologues normales [116]. De façon intéressante, il existe un recoupement fonctionnel important entre le programme biologique des virus et la manifestation de ces 6 altérations essentielles qui dictent la croissance maligne. En prenant avantage de cet état de fait, un certain nombre d'approches a été envisagé pour créer un OV optimal, soit en délétant des gènes viraux nécessaires à la réplication dans les cellules normales mais accessoires dans les cellules tumorales, soit en limitant l'expression des gènes viraux essentiels pour la réplication virale dans les tumeurs via l'utilisation de promoteurs tumeur-spécifiques. Voici quelques illustrations de ces stratégies d'optimisation de la sélectivité [117] (Tableau 7), les détails des OV cités étant développés dans le chapitre suivant:

- Ciblage des voies de signalisation associées à la croissance cellulaire :

Les voies de pRb ou p53 impliquées dans l'inhibition de la croissance cellulaire sont dérégulées dans un grand nombre de cancer. C'est le cas du suppresseur de tumeur pRb [188], qui se trouve être la cible de la région conservée 2 (CR2) de la protéine E1A des Adénovirus (AdV). Des mutations sur des régions spécifiques de ce gène ont résulté en une spécificité tumorale [119] [120].

Le récepteur aux facteurs de croissance épithéliaux (EGF-R) est surexprimé dans un nombre de tumeurs variées et son expression est corrélée à un comportement tumoral métastatique et un pronostic sombre. Dans les cellules tumorales, le taux élève d'EGF-R entraîne une hyper-activation de la voie de signalisation qui en découle. Dans cette cascade, se trouvent les protéines de la famille Ras qui sont, elles aussi, très souvent constitutivement activées. Les reovirus humains et le paramyxovirus aviaire NDV dépendent de cette caractéristique pour leur sélectivité tumorale (**figure 26**).

Virus	Gène viral inactivé	Cible cellulaire	Modèles tumoraux	Références
<u>AdV :</u>				
ONYX-015	E1B-55kD	Voie p53 inhibée	Cerveau, col de l'utérus, larynx, ovaire, thyroïde	Bischoff <i>et al</i> (75)
dl922-947 et D24	E1A domaines CR1 et CR2	Voie pRB	Cerveau, sein, col de l'utérus, larynx	Heise <i>et al</i> (73) ; Fueyo <i>et al</i> (74)
CNHK500	Contrôle de E1A par le promoteur hTERT ; contrôle de E1B avec promoteur hypoxie dépendant	Environnement hypoxique des tumeurs	Foie	Zhang <i>et al</i> (76)
<u>HSV :</u> G207, R3616, R1716	ICP34.5	Voie IFN inhibée	Cerveau, sein, colorectal, poumon, ovaire, prostate	Mineta <i>et al</i> (77)
<u>NDV</u>	Aucune	Voie Ras activée	Fibrosarcome, neuroblastome	Phuangsab <i>et al</i> (78)
<u>Reovirus</u>	Aucune	Voie Ras activée	Cerveau, sein, colorectal, ovarien	Kirn <i>et al</i> (79) ; Norman <i>et al</i> (80)
<u>VSV</u>	Sauvage et mutation dans protéine M	Voie IFN déficiente	Colorectal, poumon, peau	Barber GN, (81)
<u>VACV :</u> vvDD	TK et VGF	Pool de dTTP élevé et voie EGFR activée	Colorectal, foie, ovaire, peau	McCart <i>et al</i> (4)

Tableau 8 : Exemples de virus oncolytiques avec une réplication sélective dans les cellules tumorales (Extrait de Guo *et al* [111])

Le récepteur aux facteurs de croissance épithéliaux (EGF-R) est surexprimé dans un nombre de tumeurs variées et son expression est corrélée à un comportement tumoral métastatique et un pronostic sombre. Dans les cellules tumorales, le taux élevé d'EGF-R entraîne une hyper-activation de la voie de signalisation qui en découle. Dans cette cascade, se trouvent les protéines de la famille Ras qui sont, elles aussi, très souvent constitutivement activées. Les reovirus humains et le paramyxovirus aviaire NDV dépendent de cette caractéristique pour leur sélectivité tumorale (**figure 26**).

- **Ciblage des voies IFN/PKR-ARNdb dépendante :**

D'autres modifications génétiques très fréquentes dans les cellules transformées ciblent la RI innée, médiée principalement par le système interféron de type I (IFN-I) (**figure 26**). En effet, la cascade de signalisation activée par les interférons (IFNs) peut aussi aboutir à l'inhibition de la croissance cellulaire et aux signaux apoptotiques. La protéine kinase ARN double brin (ARNdb)-dépendante (PKR) est une molécule effectrice importante de la voie de signalisation des IFNs. Lors de l'infection virale, la cellule infectée produit des IFNs qui vont stimuler la réponse de défense antivirale des cellules voisines, via leur liaison aux récepteurs aux IFNs (IFN-R) et l'activation d'une cascade de transmission du signal intracellulaire, induisant l'expression de PKR. Les ARNdb produits pendant la réplication virale vont se lier à la PKR et entraîner la phosphorylation de l'homodimère et l'activation de son activité kinase. La PKR activée phosphoryle le facteur d'initiation de la transcription eucaryote eIF2- α , qui inhibe alors la synthèse protéique et donc la réplication virale. Les cellules tumorales comportent généralement de nombreuses mutations inactivant ces voies, tandis que les virus, tel que les AdV, le HSV (herpès simplex virus), le VACV (virus de la vaccine) et le virus de l'Influenza A (IFA) codent de nombreuses protéines qui interfèrent avec ces réponses antivirales (**figure 26**). Les propriétés oncolytiques inhérentes aux virus VSV (Vesicular Stomatitis Virus) semblent provenir de cette caractéristique des cellules tumorales, puisqu'ils sont normalement très sensibles aux IFNs.

- **Ciblage de l'environnement hypoxique :**

L'hypoxie est une particularité des cancers solides associée à des métastases et à une résistance thérapeutique. Elle présente un obstacle à l'efficacité de nombreux traitements anti-tumoraux. Des stratégies, incluant des OV ciblant naturellement l'hypoxie (VSV [121]) ou l'utilisation de facteurs inductibles d'hypoxie (HIF) (AdV [122]), ont été développées.

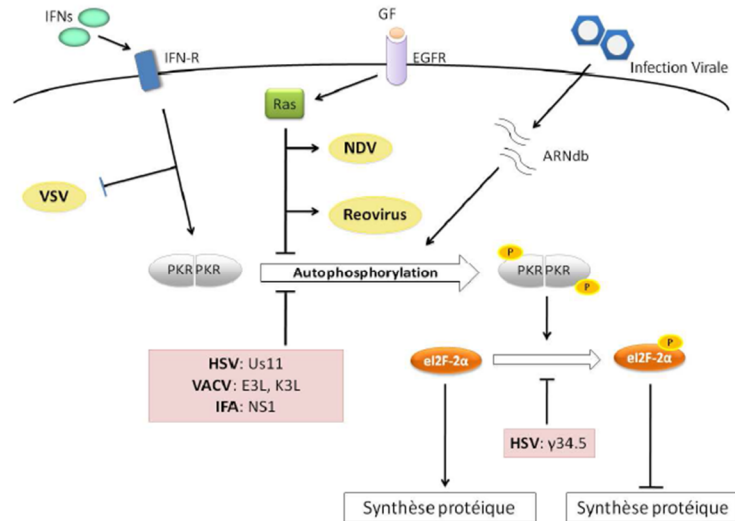


Figure 26 : Voie de signalisation des IFNs et voie de signalisation EGFR/Ras, interaction avec les protéines virales des OV.

La protéine kinase PKR est une molécule effectrice clé de la voie de signalisation des IFNs. Plusieurs événements peuvent activer cette protéine : la stimulation des récepteurs aux IFNs après la production d'IFNs par les cellules infectées ou la présence intracellulaire d'ARNdb suite à la réplication virale. Cette voie est inactivée dans la majorité des cellules tumorales. La voie de la famille des protéines Ras, constitutivement activée dans les cellules tumorales, inhibe la phosphorylation de PKR. De nombreuses protéines virales peuvent interférer avec l'activation de PKR et des protéines en aval, et ont été testées en virothérapie (E3L et K3L de VACV ; NS1 de IFA ; Us11, γ 34.5, PP1 α de HSV), tandis que certains OV tiennent leur oncotropisme de l'inactivation de la voie des IFNs (VSV) ou de la surexpression de la voie Ras (NDV, Reovirus) dans les cellules tumorales. (D'après Guo *et al* [111]).

- **Ciblage des voies anti-apoptiques :**

Les cellules cancéreuses ont développé de multiples mécanismes pour bloquer l'apoptose. D'un autre cote, les virus ont évolué pour exprimer de nombreux gènes qui antagonisent l'apoptose déclenchée par l'infection virale, de façon à permettre la réplication virale (**figure 27**). Des virus délétés pour ces gènes anti-apoptotiques peuvent donc être complémentés par les modifications génétiques des cellules cancéreuses, réfractaires à l'apoptose, permettant une réplication efficace et une oncolyse des cellules tumorales (**Figure 28**) [123]. Les travaux

entrepris avec différents virus, AdV, HSV et VACV, ont montré que la délétion d'une variété de ces gènes viraux anti-apoptotiques peut générer des OV sélectifs et puissants [123].

- **Utilisation des promoteurs tumeur-spécifiques pour contrôler la réplication virale**

Une autre alternative pour créer des OV sélectifs des tumeurs consiste à mettre des gènes viraux essentiels à la réplication virale sous contrôle de promoteurs tumeur-spécifiques. Il existe deux types de promoteurs tumeur-spécifiques. Les premiers sont très actifs dans les cellules tumorales avec une activité moindre dans les cellules normales, comme les promoteurs des gènes de développement. Par exemple, le promoteur de la transcriptase reverse de la télomerase humaine (hTERT), natif ou modifiée, a été utilisé pour contrôler l'expression du gène E1A des AdV [124]. Les promoteurs du deuxième type sont spécifiques du type de tumeur ou du tissu, comme, par exemple, les promoteurs des Ag spécifiques de prostate (PSA), de la α -fétoprotéine et de la tyrosinase, spécifiques des cancers de la prostate, du foie et de la peau, respectivement (**tableau 7**) [125]. Néanmoins, tous les virus ne peuvent pas être contrôlés de cette façon : cela ne fonctionne pas pour les virus, tel que le VACV, qui ont un cycle viral entièrement cytoplasmique, ou pour un certain nombre de virus à ARN négatif. De plus, les promoteurs cellulaires permettent un niveau de transcription faible par rapport aux promoteurs viraux, ce qui implique une sélection méticuleuse des régulateurs transcriptionnels et des gènes à contrôler.

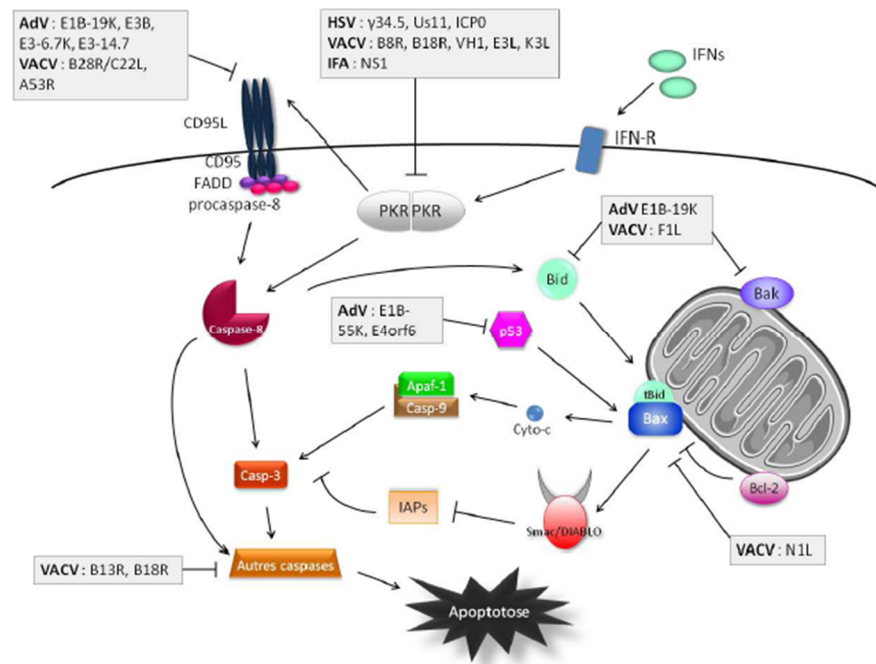


Figure 27 : Voies cellulaires de l'apoptose et interaction des protéines virales anti-apoptotiques

Une description simplifiée des voies de l'apoptose extrinsèque et intrinsèque ainsi que les protéines cellulaires clés et leur interaction sont illustrées. Les mécanismes employés par les virus pour bloquer l'apoptose, et quelques protéines souvent surexprimées dans les cellules tumorales sont aussi représentés. (D'après Guo *et al* [111])

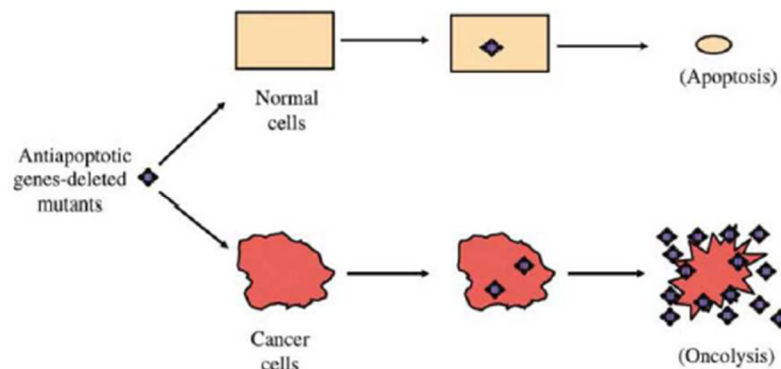


Figure 28 : Illustration de l'augmentation du potentiel oncolytique des virus délétés sur leurs gènes antiapoptotiques

Les mutants viraux délétés sur leurs gènes anti-apoptotiques ne peuvent pas se répliquer dans les cellules normales, l'infection entraînant l'apoptose des cellules et l'extinction du foyer infectieux. Au contraire, la réplication virale et l'oncolyse peut avoir lieu dans les cellules tumorales qui sont réfractaires à l'apoptose. (Liu et Kirn [123])

Promoter	Tissue/tumour type	Applied virus
Osteocalcin promoter	Osteosarcoma	Adenovirus
PSA promoter	Prostate	Adenovirus
AFP promoter	Hepatocellular carcinoma	Adenovirus
Tyrosinase promoter	Melanocytes	Adenovirus
MUC-1 promoter	Breast carcinomas	Adenovirus
Midkine differentiation factor promoter	Neuroblastoma	HSV-1
Rat probasin promoter	Prostate	Adenovirus
Leukoprotease inhibitor promoter	Ovarian carcinoma	Adenovirus
Tcf responsive promoter	Colon cancer	Adenovirus
Calponin promoter	Smooth muscle cells	Autonomous parvovirus
Albumin enhancer/promoter	Liver	HSV-1
Flt-1 promoter	Teratocarcinoma	Adenovirus
E2F-1 promoter	Cancer cells in general	Adenovirus
Telomerase reverse transcriptase promoter	Cancer cells in general	Adenovirus
Hypoxia responsive elements	Cancer cells in general	Adenovirus

Tableau 9 : Exemples de promoteurs spécifiques de tumeurs ou de tissus utilisés dans l'optimisation de la sélectivité répllicative des OV. (Extrait d'Evert et van der Poel [125])

c- Apport des OV aux tumeurs via des cellules-véhicules

Pour augmenter l'apport spécifique et efficace des virus aux tissus tumoraux dans l'organisme *in vivo*, des cellules ayant une capacité à cibler les tumeurs peuvent être utilisées de façon avantageuse comme « véhicule » [117]. Ces cellules « transporteuses » peuvent présenter deux autres avantages : le contournement de l'immunité antivirale préexistante, qui a tendance à éliminer le virus avant qu'il n'atteigne sa cible, et l'augmentation de la charge virale locale effective, en permettant la réplication et l'amplification des virus qu'elles transportent. Voici quelques candidats envisagés dans cette stratégie de transport viral aux sites tumoraux :

- Les cellules mésenchymateuses pro génitrices possèdent des propriétés qui en font des candidats attractifs, telles que des procédures d'isolement et de propagation simples, ainsi que des capacités de ciblage tumoral [126].
- Les progénitures endothéliales, lorsqu'ils sont réimplantés, peuvent migrer via le système sanguin périphérique et atteindre exclusivement les sites de neovascularisation tumorale, jouant le rôle de « cheval de Troie » [127].
- Les cellules immunitaires, telles que les cellules T, les monocytes, les cellules dendritiques ou les cellules NK (Natural killer) peuvent être attirées par les signaux de dangers (DAMPs ou Danger Associated Molecule Patterns) émis par les cellules présentes sur les sites tumoraux et peuvent être utilisées comme cellules de transport pour les OV. L'avantage d'utiliser les cellules immunitaires est la virothérapie immunitaire combinée qu'elles peuvent potentiellement produire [111].
- Les cellules cancéreuses peuvent aussi être envisagées comme transporteurs, les cellules tumorales injectées en IV allant de localiser dans les tissus métastatiques, tel que cela a été montré dans un modèle de cancer du sein humain métastatique [128].

2-2-3 Les virus naturellement oncolytiques

Étant donné que les réponses antivirales cellulaires induites par l'infection virale sont souvent perturbées dans les cellules tumorales, il n'est pas surprenant que certains virus infectent préférentiellement les cellules tumorales de façon spontanée. Voici les virus concernés [112] [110]:

a- Réovirus

Ces virus à ARN double brin (ARNdb) non enveloppés sont faiblement pathogènes chez l'Homme. N'étant pas capables de bloquer directement les effets antiviraux de la PKR, ils infectent les cellules tumorales dans lesquelles la voie Ras est activée (**figure 26 ; tableau 8**) [129]. Il a été montré qu'ils sont capables de détruire sélectivement des cellules néoplasiques de sein, de colon, d'ovaires et de tumeurs lymphoïdes *in vitro* et dans des modèles murins immunodéficients (IV et IT). Leur limite est qu'ils ne ciblent que les cellules avec une voie Ras inactive et qu'ils sont sensibles au SI dans des modèles immunocompétents [130].

b- Virus de la maladie de Newcastle (NDV)

Ce paramyxovirus (virus enveloppé à ARN simple brin (ARNsb) négatif) est l'agent d'une maladie aviaire majeure et responsable d'une zoonose mineure rare. De même que les reovirus, sa sélectivité pour les cellules tumorales dépend de la surexpression de la voie Ras, bien que l'inactivation des voies de l'IFN puisse aussi intervenir (**figure 26 ; tableau 8**). La souche 73-T de NDV a permis d'induire la régression des tumeurs de type fibrosarcomes ou neuroblastomes dans des modèles de souris xenogreffées [131]. De plus, son utilisation comme oncolysat a permis d'obtenir des résultats concernant la prévention de rechutes métastatiques de mélanome, en induisant une RI active contre les tumeurs infectées [107]. Par la suite, plusieurs essais cliniques de phase I ont été menés avec plusieurs souches de NDV naturellement atténuées : administration IV de la souche MTH-68/H et de la souche HUI en traitement de glioblastomes de grade IV, administration IV de la souche PV701 pour différents types de tumeurs solides avancées. Tous les résultats des expériences précliniques et des essais cliniques montrent que le NDV est un OV extrêmement bien toléré et sûr [132].

c- Vesicular Stomatitis Virus (VSV)

Ce rhabdovirus (virus enveloppé à ARNsb négatif) a surtout une importance vétérinaire à l'origine, bien que zoonotique. Le VSV est connu pour être extrêmement sensible aux effets antiviraux médiés par les IFNs, c'est pourquoi sa spécificité tumorale est largement due aux mutations inactivant la cascade de signalisation activée par les IFN-I (**figure 26 ; tableau 8**). Une étude récente a montré qu'un VSV répliquatif, administré par voie IV, prolongeait significativement la survie de rats immunocompétents avec des carcinomes hépatocellulaires [133]. Néanmoins, un VSV recombinant est toujours capable d'infecter et de tuer les fibroblastes normaux, entraînant des problèmes de neurotoxicité chez l'Homme et nécessitant un traitement prophylactique avec des IFNs pour limiter la diffusion du VSV [134].

d- Parvovirus autonomes

Ce sont de petits virus non enveloppés à ADNsb (5 kb). Seuls les parvovirus autonomes (c'est-à-dire qui n'ont pas besoin d'une coinfection avec un AdV ou un HSV pour se répliquer) sont oncolytiques. Étant donné qu'ils ne peuvent pas provoquer le passage en mitose des cellules quiescentes, ils sont peu enclins à les infecter, préférant les cellules déjà constitutivement prolifératives telles que les cellules tumorales [135]. En plus de leur effet oncolytique potentiel, ils ont surtout un effet oncorepressif. Ils sont capables d'inhiber les capacités de transformation de virus oncogènes [136] et d'induire l'arrêt cellulaire et la différenciation terminale des cellules cancéreuses [137].

2-2-3 Les virus génétiquement modifiés

a- Virus à ARN négative

Récemment les progrès de la génétique inverse ont rendu possible l'élaboration de virus recombinants possédant des ARNsb négatif. Par exemple, la mutation de la protéine de matrice (M) du VSV a permis de réduire les risques de neurotoxicité, en suscitant une réponse IFN plus forte suite à l'infection par le VSV, limitant ainsi la réplication aux cellules réfractaires aux IFNs exclusivement [138]. Néanmoins, ces techniques étant quand même compliquées, ces derniers sont surtout utilisés sans modifications, leur sélectivité tumorale reposant sur la capacité limitée de ces virus à interférer avec les mécanismes de défense antivirale, altérés dans les cellules tumorales mais pleinement actifs dans les cellules normales.

b- Adenovirus

Ces virus non enveloppés, avec un génome de 38 kb (ADN db linéaire), circulent de façon endémique chez l'Homme. Les AdV de sérotype 2 et 5, d'où sont dérivés la majorité des vecteurs de thérapie génique et oncolytiques, sont associés à des infections respiratoires modérées chez l'Homme. Le premier OV ayant reçu une autorisation de mise sur le marché, en 2005 en Chine, est l'AdV H101 (quasiment identique à ONYX-015), ou il est préconisé pour le traitement des cancers nasopharyngés réfractaires en combinaison avec une chimiothérapie [108].

De nombreuses caractéristiques, telles que la capacité à infecter un large panel de cellules de mammifères, la facilité d'insertion des transgènes et leur forte expression, la production de

titres élèves et la non intégration dans le génome des mammifères, ont fait des AdV les vecteurs les plus étudiés en thérapie génique et oncolytique aujourd'hui. De nombreuses stratégies ont été employées pour augmenter la sélectivité des AdV pour les tumeurs (**figure 29**) [139].

L'entrée des AdV humains dans les cellules se fait en deux étapes, par la liaison du domaine Knob de la fibre des pentons de la capsid avec les récepteurs cellulaires CAR (coxsackie-adénovirus receptor), suivie d'une endocytose permise par l'interaction d'un motif RGD (Arg-Gly-Asp) des pentons avec les intégrines $\alpha\gamma\beta$ cellulaires. Malheureusement, les récepteurs CAR sont peu exprimés sur les cellules tumorales nécessitant un reciblage des AdV oncolytiques. Il a, par exemple, été envisagé d'incorporer des peptides ciblant les tumeurs au niveau des fibres des protéines de capsid. Une revue expose plus en détail ces stratégies de modification du tropisme des AdV en faveur des cellules tumorales [115].

Les gènes précoces *E1* sont exprimés très tôt après l'entrée du virus dans la cellule. Des OV mutés sur ceux-ci ont été réalisés pour augmenter la sélectivité des AdV aux cellules tumorales. L'AdV délété sur *E1B* (E1B-p53 ou ONYX-015) a été largement étudié dans des études expérimentales et cliniques.

En effet, E1B inactive p53, permettant la réplication virale dans les cellules normales (**figure 27 ; Tableau 8**). Il a donc été émise l'hypothèse qu'ONYX-015 ne pouvait se répliquer que dans les cellules tumorales n'ayant pas de p53 fonctionnelle [140]. Malgré tout, le mécanisme proposé à l'origine s'est révélé incomplet, puisque l'AdV ONYX-015 peut se répliquer dans certaines cellules normales avec une voie p53 non altérée. Il est apparu que la sélectivité tumorale du virus ONYX-015 serait plutôt liée à la perte de la fonction d'exportation de l'ARN viral nucléaire liée à E1B, compensée dans les cellules tumorales par des mécanismes d'exportation altérés [141].

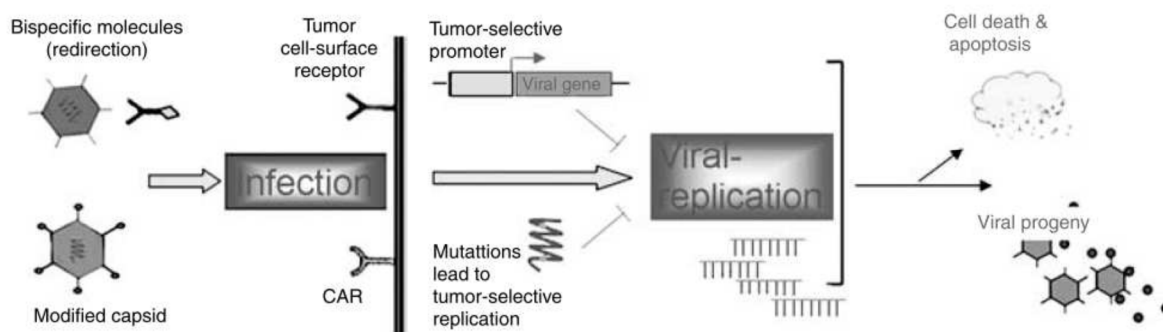


Figure 29 : Stratégies permettant d’optimiser la sélectivité des AdV pour les tumeurs.

L’infection sélective des tumeurs par les AdV peut être accomplie par la modification génétique des protéines virales de la capside pour modifier le tropisme natif des AdV ou par des adaptateurs bispécifiques pour lier le virus à des récepteurs spécifiques des cellules tumorales. La réplication sélective des AdV peut être réalisée en plaçant les gènes essentiels pour la réplication virale sous contrôle de promoteurs tumeur-spécifiques, par la mutation de gènes viraux requis pour la réplication dans les cellules normales mais pas dans les cellules tumorales, ou par une combinaison des approches précédentes. (Extrait de Yang *et al* [139])

Les mutants délétés sur le gène *E1A* ont montré un potentiel oncolytique plus intéressant. L’absence de la protéine E1A rend les AdV sensibles aux mécanismes antiviraux médiés par la protéine pRb, notamment via le blocage de la transition G1-S du cycle cellulaire (**tableau 8**) [119] [120].

Une autre stratégie couramment employée avec les AdV, étant donné qu’ils dépendent de la machinerie cellulaire pour la réplication virale (cycle viral dans le noyau), consiste à mettre les gènes essentiels à la réplication virale sous contrôle de promoteur spécifique des tumeurs. Par exemple, le vecteur AdV CNHK500 comporte une double régulation oncolytique : le gène *E1A* est sous contrôle du promoteur hTERT tandis que le gène *E1B* est sous contrôle d’un promoteur hypoxie dépendant (**Tableau 8**) [124].

c- Herpes-virus

Il existe deux types d’Herpès Simplex Humain (HSV), le type 1 (HSV-1 ou HHV-1 pour Human Herpes Virus 1) et le type 2 (HSV-2 ou HHV-2 pour Human Herpes Virus 2), qui sont

tous deux pathogènes pour l'Homme. Ce sont des virus enveloppes avec un génome ADNdb linéaire de 150 kb. La réplication, la transcription et la formation des virions a lieu dans le noyau des cellules infectées, et le cycle viral, d'environ 20 heures, permet la libération de centaines de virions par lyse cellulaire. Le HSV-2 est associé aux maladies sexuellement transmissibles, tandis que le HSV-1 entraîne généralement des gingivostomatites ou des infections de la peau. Après l'infection, le HSV-1 suit généralement une voie rétrograde le long du système nerveux pour atteindre la moelle épinière dorsale ou il reste en phase de latence jusqu'à une baisse de l'immunité. Malgré son tropisme pour le système nerveux, il produit rarement des affections sévères chez des adultes immunocompétents. De plus, les conséquences de l'infection peuvent être minimisées grâce à l'emploi d'antiviraux de la famille de l'acyclovir. D'autre part, son tropisme naturel pour les cellules neuronales en fait un vecteur attractif pour le traitement des cancers du système nerveux (SN). Le HSV-1 a été le plus étudié en matière de thérapie anticancéreuse [142].

A l'heure actuelle, une pléthore de vecteurs HSV oncolytiques existe et le nombre d'essais précliniques et cliniques ne cessent d'augmenter. Le premier vecteur HSV-1, teste pour sa capacité oncolytique sur gliomes humains en modèle murin immun déficient, a été décrit en 1991 et était inactive sur le gène de la thymidine kinase (*TK*) [143]. Malgré une réplication atténuée dans les cellules normales, l'absence du gène *TK* ne permettait pas l'utilisation des molécules antivirales commerciales pour contrôler l'infection.

Par la suite, la plupart des vecteurs HSV ont été délétés sur le facteur de virulence γ 34.5 ou ICP34.5, qui diminue de façon importante la réplication dans le SN central et les formes latentes, tout en conservant la réplication virale dans les cellules en division comme les cellules tumorales (vecteurs R1716 ou R3616). La base de cette sélectivité tumorale semble être liée à la voie de défense antivirale cellulaire de la protéine PKR. Un des vecteurs de seconde génération (G207), entre dans des essais cliniques de phase I contre le gliome en IT, est délété sur les deux copies de γ 34.5 et sur le gène *ICP6* (ribonucleotide réductase, RR) [144] (tableau 8).

De même que pour les AdV, l'utilisation de promoteur spécifique pour contrôler l'expression des gènes viraux essentiels à la réplication a été envisagée (tableau 9) [110].

Toutes ces études ont permis de mettre en évidence que l'avantage principal des vecteurs HSV est leur capacité à transporter de larges transgènes, mais les inconvénients incluent des

difficultés de clonage, des problèmes de neurotoxicité à haute dose, des risques de recombinaison avec des HSV endogènes.

d- Poxvirus

Les poxvirus sont de gros virus enveloppés à ADN. Leur génome à ADNdb peut atteindre 190-200 kb d'ADNdb, codant pour environ 200 gènes viraux. Le prototype de la famille, le virus de la vaccine (VACV) a largement été utilisé dans l'histoire médicale humaine dans la lutte contre la variole et a permis son éradication. L'emploi des poxvirus recombinants a été largement étudié pour la vaccination contre des maladies infectieuses, et est maintenant envisagé contre les cancers. La biologie des poxvirus et leur utilisation en virothérapie anticancéreuse seront développées dans la suite de l'exposé.

2-2-5 Limites et perspectives

Le véritable obstacle qui subsiste aujourd'hui en virothérapie reste l'élimination des virus par les défenses de l'hôte avant qu'il ne puisse atteindre et endommager les tumeurs (surtout dans une volonté de cibler les sites métastatiques via une administration IV). Deux stratégies peuvent être envisagées pour contrecarrer cet effet indésirable du SI : l'utilisation temporaire de suppresseurs de l'immunité de l'hôte ou bien l'utilisation de cellules véhiculant l'OV, le protégeant contre la RI.

D'autre part, les virus sont par essence des parasites des cellules eucaryotes et leur injection dans les organes humains peut se révéler une véritable bombe à retardement. Tout d'abord, ils peuvent subir des recombinaisons, ce qui peut faire réapparaître une souche sauvage à partir du vecteur viral.

Ensuite, le génome viral peut muter rapidement au sein même de l'hôte, pouvant induire un effet pathogène. Il est donc très important de connaître, à défaut de pouvoir limiter ces mutations autonomes, un moyen d'éliminer toutes traces du virus sous sa forme pathogène après le traitement. De même, il semble plus judicieux d'éviter l'utilisation des virus capables de s'intégrer au génome cellulaire, une telle intégration empêchant tout contrôle sur leur présence et leur multiplication au sein des cellules des patients.

Malgré ces limites, un certain nombre d'OV sont déjà rentrés dans des phases II-III d'essais cliniques [113]. De plus, aujourd'hui de nouveaux OV candidats sont à l'étude. Par

exemple, le virus de la Vallée Seneca (un picornavirus) a montré une efficacité anti-tumorale contre des cancers d'origine neuroendocrine [145]. Le virus myxomateux a montré, lui aussi, un tropisme particulier et une efficacité oncolytique dans plusieurs modèles de tumeurs humaines [146].

D'une façon générale, il est avantageux d'utiliser une approche thérapeutique multimodale, associant la thérapie oncolytique avec une chimiothérapie, une radiothérapie, une immunothérapie ou encore une thérapie génique [125].

RÉSUMÉ

Titre : virus et cancer

Auteur : LAFOUISSI Kamal

Mots clés : virus, cancer, rôle de virus dans l'apparition du cancer, les différents moyens de traitement du cancer.

L'apparition d'un cancer est originaire de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse, processus en plusieurs étapes qui va finalement aboutir à une tumeur maligne en passant par une lésion précancéreuse. Ces changements résultent d'une interaction entre des facteurs génétiques de l'individu, des facteurs liés au mode de vie et des facteurs environnementaux.

Quinze pour cent de ces cancers peuvent être attribués à des virus, ce qui représente une partie importante de la charge mondiale pour lutter contre cette maladie. Les deux virus d'ADN et d'ARN ont été démontrés capables de provoquer le cancer chez les humains. Le virus d'Epstein Barr, le virus du Papillome humain, le virus d'Hépatite B et le virus de l'Herpès humain sont les quatre virus à ADN qui sont capables de provoquer le développement des cancers humains. Virus T-Lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1) et le virus de l'hépatite C sont les deux virus à ARN qui contribuent aux cancers.

Les traitements traditionnellement utilisés pour lutter contre le cancer sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, mais restent malheureusement insuffisants pour l'élimination totale et durable d'un certain nombre de tumeurs. C'est dans ce contexte que s'est développée, à partir des années 1950, l'idée d'utiliser des virus oncolytiques (OV) pour détruire des tumeurs malignes chez les individus. Les virus oncolytiques offrent une alternative aux thérapies conventionnelles en induisant la destruction des tumeurs par lyse directe et/ou par réaction du système immunitaire contre la tumeur.

Les virus oncolytiques exploitent en fait certaines aberrations cellulaires apparues au cours de la transformation tumorale, induisant ainsi la lyse des cellules néoplastiques. Parmi ces virus, certains sont naturellement oncotropiques, d'autres sont modifiés génétiquement afin de restreindre leur réplication aux cellules cancéreuses.

SUMMARY

Title: virus and cancer

Author: LAFOUISSI Kamal

Keywords: viruses, cancer, the virus's roles in the appearance of cancer, the different cancer treatment.

The cancer's origin comes from the transformation of a normal cell to a cancerous cell in several steps that result in a malignant tumor. This behaviour of cells results from interaction between individual genetic factors, lifestyle factors and environmental factors.

Fifteen percent of those cancers can be attributed to viruses, which is an important part of the global burden of disease control. The two DNA and RNA viruses have been shown able to protect humans from cancer. The Epstein Barr virus, the human Papilloma virus, the hepatitis B virus and the human herpes virus are the four ones with DNA and the human T-Lymphotropic virus 1 and the hepatitis C virus are the two viruses have RNA. Those two kinds of viruses cure to cancers.

The traditional treatments used to fight cancer like the surgery; the radiotherapy and the chemotherapy are insufficient for the total elimination of a number of cancers. In this context, it was developed from the 1950s the idea of using oncolytic viruses. They offer an alternative to conventional therapies by using the destruction of tumors by direct lysis or by reaction of the immune system.

Oncolytic viruses exploit certain aberrations during the tumor transformation inducing the destruction of neoplastic cells. Among those viruses, certain are naturally oncotropic; others are genetically modified to restrain their replication to a cancerous cell.

ملخص

العنوان: الفيروسات و السرطان

الكاتب: لفويبي كمال

الكلمات الأساسية: فيروس, السرطان, دور الفيروس في تكوين السرطان, وسائل العلاج من أمراض السرطان .

سبب إصابة الأشخاص بالأورام السرطانية يكمن في تطور خلية عادية عبر مراحل عديدة لتصبح في نهاية المطاف خلية سرطانية تؤدي إلى المرض المميت. هذه النتيجة المؤلمة سببها المباشر التداخل بين العوامل الوراثية للفرد أو عوامل مرتبطة بنمط العيش للشخص أو بعوامل مرتبطة بمحيطه البيئي.

كما يؤكد العلم أن نسبة كبيرة من هذه السرطانات [15% على الأقل] تكمن ورائها فيروسات مما يكلف المجتمع الإنساني فاتورة باهظة للقضاء على هذا المرض القاتل. وتم تحديد على وجه الخصوص مسؤولية فيروسات ذوات الحمض النووي الريبي الناقص الأوكسجين مثل فيروس ابشتان بار وفيروس الورم الحليمي البشري و فيروس الوباء الكبدي ب و فيروس الهربس البشري، و فيروسات ذوات الحمض النووي الريبي مثل فيروس اللامفوترب T البشري نوع 1 و فيروس الوباء الكبدي س في الإصابة بالأورام الخبيثة.

وفي هذا الإطار، توصلت الأبحاث العلمية في خمسينيات القرن الماضي الى أن العلاجات التقليدية المتبعة كالجراحة والأشعة والمواد الكيماوية لم تعد ناجحة في علاج طويل وفعال. ومن هذا المنظور أصبحت نظرية العلاج بالفيروسات كبديل للعلاج التقليدي وهي المعروفة بفيروس حال الورم بحيث أثبتت فعاليتها في استهداف الورم الخبيث مباشرة او في تشغيل نظام المناعة للدفاع عن الجسم.

و بالطبع ، هناك مجموعة من فيروسات حال الورم تستغل الاختلالات الخلوية المسؤولة عن ظهور الأورام السرطانية لتهديم الخلايا المسؤولة عن هذه الأورام ، بعض هذه الفيروسات بطبيعتها أنكروبيكيه والبعض الآخر يتغير بحسب الطبيعة الوراثية لتحدد من انتشار الخلايا السرطانية.

Références

- [1] **Assessment of the health risk of dioxins:** re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI) WHO Consultation. May 25 – 29 1998, Geneva, Switzerland.
- [2] **HARVEI S, BJERVE KS, TRETLI S, JELLUM E, ROBSAHM TE, VATTEN L.** Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J Cancer*, 1997; 71: 545 – 51.
- [3] **Assessment of the health risk of dioxins:** re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI) WHO Consultation. May 25 – 29 1998, Geneva, Switzerland.
- [4] **Sandhu MS, White IR, McPherson K.** Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:439-46.
- [5] **ZERGUINE, Riad.** « Peau et soleil ». *In Batna Journal of Medical Sciences*. Juin 2015, Vol. 2, No. 1, pp. 24-29.
- [6] **MARTIN, Ludovic et BONERANDI, Jean-Jacques.** « Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : Recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique Argumentaire ». *In Annales de dermatologie et de vénéréologie*. Septembre 2009, Vol. 136, No. 5, pp. S189-S242. Doi : 10.1016/S0151-9638(09)75172-5.
- [7] **AVRIL, Marie-Françoise ; COUTURAUD, Benoit ; DANINO, Alain ; DRENO, Brigitte ; GENOT, Jean-Yves ; MARX, Eliane ; SAIAG, Philippe et VEROLA, Olivier.** *Comprendre le mélanome*. Paris : FNCLCC et SFD, 2007. p. 84.
- [8] **VOUSDEN et al**, 1994; Gessain et al, 2000; Kuper et al, 2000).
- [9] **Vogt PK.** Retroviral oncogenes: a historical primer. *Nat Rev Cancer* 012; 12:639-48.
- [10] **Fan H, Johnson C.** Insertional oncogenesis by non-acute retroviruses: implications for gene therapy. *Viruses* 2011; 3:398-422.
- [11] **Rubin H.** The early history of tumor virology: Rous, RIF, and RAV. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:14389-96.
- [12] **Alain S, Hantz S, Denis F.** Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *Mt pédiatrie*, vol 13, n° 1, janvier février 2010, P.5-19.
- [13] **Monsonogo J.** Infections à papillomavirus - État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer. Paris. 2006a. 245 p.
- [14] **Muñoz N, Castellsagué X, de Gonzalez AB, Gissmann L.** Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006 Aug 31; 24 Suppl 3: S3/1-10.
- [15] **Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Diaz M, de Sanjosé S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ.** Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen ? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004 Aug 20; 111(2): 278-85.

- [16] **Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Soubeyrand B, Leocmach Y, Riethmuller D.** Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer*. 2008 jan 15 ; 122(2) : 428-32.
- [17] Acces-Lyon. Schéma du mécanisme infectieux des papillomavirus humains, disponible sur : http://acces.enslyon.fr/acces/ressources/sante/epidemies-et-agentsinfectieux/comprendre/cancer_viro_induits/generalites-sur-linfectionpar-les-papillomavirus-humains/infection-parle-hpv.
- [18] **Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mougin C, Riethmuller D.** Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France : EDITH study. *Int J Cancer*. 2008 Jan 15; 122(2): 424-7.
- [19] **Cann AJ, Chen ISY.** *Human T-cell leukemia virus types I and II*. In: Fields BN, editor. *Virology*. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1996. p. 1849–1879.
- [20] **Gessain A, Mahieux R.** Un virus appelé HTLV-1. *Presse Méd* 2000;**29**:2227–2239.
- [21] **Rosenberg AR, Delamarre L, Pique C, Dokhélar MC.** Les glycoprotéines d'enveloppe du rétrovirus HTLV-I. *Virologie* 1997;**2**:463–469.
- [22] **Gessain A.** *Epidemiology of HTLV-I and associated diseases*. In: Höllsberg P, editor. *Human T-cell lymphotropic virus type I*. Chichester: J Wiley and Sons; 1996. p. 33–64.
- [23] **Mueller N.** The epidemiology of HTLV-I infection. *Cancer Causes Control* 1991; **2**:37–52.
- [24] **Plancoulaine S, Buigues RP, Murphy EL, van Beveren M, Pouliquen JF, Joubert M, et al.** Demographic and familial characteristics of HTLV-I infection among an isolated, highly endemic population of african origin in French Guyana. *Int J Cancer* 1998; **76**:331–336.
- [25] **Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoeye P, Murphy EL, Lepère JF, Buigues RP, et al.** Mother-to-child transmission of human T-cell Leukemia/Lymphoma Virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int J Cancer* 1999; **82**:832–836.
- [26] **Gessain A.** *Rétrovirus HTLV-I et HTLV-II. Les infections nosocomiales virales et agents transmissibles non conventionnels*. Paris: John Libbey Eurotext ed; 2001. p. 83–95.
- [27] **Mauclère P, Le Hesran JY, Mahieux R, Salla R, Mfoupouendoun J, Tina Abada E, et al.** Demographic, ethnic, and geographic differences between human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I-seropositive carriers and persons with HTLV-I gag-indeterminate western blots in Central Africa. *J Infect Dis* 1997; **176**:505–509.
- [28] **Besson C, Plumelle Y, Arnulf B, Gonin C, Panelatti G, Barzarbachi A, Hermine O.** Leucémie/ Lymphome T de l'adulte : aspects cliniques et thérapeutiques. *Presse Méd* 2001; **30**:237–245.
- [29] **Matsuoka M.** Human T-cell leukemia virus type 1 and adult T-cell leukemia. *Oncogene* 2003; **11**:5131–5140.

- [30] **Yamaguchi K, Watanabe T.** Human T lymphotropic virus type-I and adult T cell leukemia in Japan. *Int J Hematol* 2002; **76**(suppl2):240–245.
- [31] **Barmak K, Harhaj E, Grant C, Alefantis T, Wigdahl B.** Human T cell leukemia virus type I -induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. *Virology* 2003; **30**:1–12.
- [32] **Gessain A, Gout O.** Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *Ann Intern Med* 1992;**117**:933–946.
- [33] **Gout O, Gessain A.** *Manifestations neurologiques associées au virus HTLV-1.* In: Sindic C, editor. *Traité de neurologie.* Paris: Doin; 2002. p. 141–158.
- [34] **Nagai M, Osame M.** Human T cell lymphotropic virus type I and neurological diseases. *J Neurovirol* 2003; **9**:228–235.
- [35] **Maiga I, Venard V, Muller C, Le Faou A.** Évolution du virus de l'hépatite B. *Bull Soc Fr Microbiol* 2003;**18**:281–6.
- [36] **Robertson BH, Margolis HS.** Primate hepatitis B viruses-genetic diversity , geography and evolution. *Rev Med Virol* 2004; **12**:133–41.
- [37] **Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH.** Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 2002;**83**:1267–80.
- [38] **Denis F.** Vaccination contre l'hépatite B. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) ,2007 Hépatologie, 7-015-B-32,
- [39] **Zoulim F.** Virology of hepatitis B. Paris: Elsevier Ed.; 2004.
- [40] **Ranger-Rogez S, Alain S, Denis F.** Virus des hépatites: transmission mere - enfant. *Path biol* 2002; **50**(9):568–575.
- [41] **Locarnini S, McMillan J, Bartholomeusz A.** The hepatitis B virus and common mutants. *Semin Liver Dis* 2003; **23**:5–20.
- [42] **Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G et al.** Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology.* 2004; **126**(7): 1750-8.
- [43] **Zoulim F.** New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol.* 2005; **42** (3): 302-8.
- [44] **Webster GJ, Reignat S, Brown D, Ogg GS, Jones L, Seneviratne SL et al.** Longitudinal analysis of CD8+ T cells specific for structural and non-structural hepatitis B virus proteins in patients with chronic hepatitis B: implications for immunotherapy. *J Virol.* 2004; **78** (11): 5707-19.
- [45] **Zoulim F, Perrillo R.** Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008; **48** (Suppl. 1):S2—19.

- [46] **Miyakawa Y, Mizokami M.** Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003; 46:329–38.
- [47] **Bartholomeusz A, Schaefer S.** Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods. *Rev Med Virol* 2004;14:3–16.
- [48] **Émile C** Les variants du virus de l'hépatite B. *OptionBio* 2009; 415: 20-21.
- [49] **Pol S.** Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B. *Presse Med* 2006; 35: 308 316.
- [50] **Asselah T, Lada O, Boyer N et al.** Traitement de l'hépatite chronique B. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008 ; 32 : 749-768.
- [51] **FLASH INFO.** Hépatite B : mieux la connaître pour mieux la traiter. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2006 ; 19 : 340–343.
- [52] **ÉMILE C.** Le point sur l'hépatite B. *OptionBio*.2008; 402: 10-12.
- [53] **Chemin I, Zoulim F.** Hepatitis B virus induced hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters* 2009; 286: 52–59.
- [54] **Buffet C.** Hépatite chronique virale B. *Revue Française des Laboratoires* 2003 ; 358 : 31-37.
- [55] **Barraud H, Bronowicki JP, Mougénel JL et al.** Vaccination contre l'hépatite B en France. *Hépatogastro* 2000 ; 7 : 271-278.
- [56] **Payan C.** Du virus à l'histoire naturelle de l'hépatite C. *Hépatogastro*. 2012 ; 19(8):641 648.
- [57] **Delepouille AS.** Hépatite C. *SOS Pharma*.2001 (mise à jour le 5/2/2015) disponible sur : <http://pharmaciedelepouille.com/blog/hepatite-c>.
- [58] **Charifa A.** Etude de l'interaction entre la ribonucléase Dicer et les protéines non structurales du virus de l'hépatite C. *Microbiologie-Immunologie : Québec* ; 2005.81p.
- [59] **Cahour A.** A new challenge for the HCV research. *Virology*. 2006; 10: 159-165.
- [60] **Moradpour D, Penin F, Rice CM.** Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007; 5: 453 463.
- [61] Hépatite C. Wikipédia. 5 mars 2015. Disponible sur : http://fr.wikipedia.org/wiki/Hépatite_c.
- [62] **Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST.** Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*.2013 Apr; 57(4): 1333-42.

- [63] Organisation Mondiale de la Santé. Hépatite C. Aide-mémoire N 164. OMS: Avril 2014.
- [64] Centers for Diseases Control and Prevention. Hepatitis C Information for Health Professionals. Atlanta: CDC; January 28, 2015.
- [65] **BEDOSSA P.** Mécanismes de la fibrose associée aux hépatites chroniques C. **In :** **PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D.** Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 129-141.
- [66] **SERFATY L.** Hépatite C : histoire naturelle. **In :** **MARCELLIN P. ASSELAH T.** Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 :129-139.
- [67] **MARCELLIN P., ASSELAH T., BOYER N.** Histoire naturelle de l'hépatite C. **In :** **PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D.** Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 69-94.
- [68] **Marcellin P, Benhamou JP.** Autoimmune disorders associated with hepatitis C. In: Boyer JL, Ockner RK, Ed. Progress in Liver Diseases (Volume XIII). WB Saunders Company.1995; 247-67.
- [69] **Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, Voisin MC, Intrator L, Roudot- Thoraval F, Deforges L, Duvoux C, Zafrani ES, Duval J, et al.** Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. Hepatology. 1994 Apr; 19(4):841-8.
- [70] **Gianfranco L, Sabino R, Vincenza C, and L Sansonno.** Hepatitis C Virus Infection and Mixed Cryoglobulinemia. J of Immunol Resear. 2012 June. Vol 2012 (2012), Article ID 502156, 11 pages.
- [71] **Caroline Besson, Gilles Pialoux, Xavier Mariette, François Lefrère, Christian Brechot, Olivier Hermine.** Virus de l'hépatite C et lymphome non hodgkinien. Hématol ; 2000 ; 6(2) : 156-63.
- [72] **Fletcher NF, Mc Keating JA.** Hepatitis C virus and the brain. J Viral Hepat.2012; 19(5): 301–6.
- [73] **Salahddin SZ, Anlashi DV, Markham PDn Hosephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, Halligan G, Biberfeld P, Wong-Stoal F, Kramarski B, Gallo RC (1980)** isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. Science 234, 596-600.
- [74] **Josephs SF, Salahuddin SZ, Ablashi DV, Schachter F, Wong-Stoal F, Gallo RC (1986)** Genomic analysis of the human B lymphotropic virus (HBLV). Science 234, 601-603.
- [75] **Seigneurin JM, Sohier R (1986)** Diagnostic sérologie de l'infection & virus d'Epstein-Barr et des tumeurs associees. Encycl Méd-Chir (Paris), maladies infectieuses, 8071 A 10, 4.
- [76] **Hurax JM, Nicolas J CI, Agut H (1985)** Virologie : de la biologie à la clinique. Flammarion Médecine-Science, Paris.
- [77] **Zimber U, Adlinger HK, Lenoir GM, Vuillaume M, Knebel-Doeberitz MV, Laux G, Desgranges C, Wittman P, Freese UK, Schneider U, Barnkamm GW (1986)** Geographical prevalence of two Epstein-Barr virus types. Virology 154, 56-66.

- [80] **Burkitt D (1962)** A children's cancer dependant on climatic factors. *Nature* 194, 232-234.
- [81] **Klein G, Svedmyr E, Jondal M, Persson PO (1976)** EBW determined nuclear antigen (EBNA) positive cells in the peripheral blood of infectious mononucleosis patients. *Int J Cancer* 17, 21-25.
- [82] **Philip T (1980)** Essai d'individualisation du lymphome de Burkitt parmi les lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant. These de medecine, université de Lyon/.
- [83] **Lenoir GM, Philip T, Sohier R (1984)** Burkitt's type lymphoma: EBV association and cytogenetic markers in cases from various geographic origins. In: *Environmental influence in the pathogenesis of leukemia and lymphoma*. Raven Press, New York, 283-295.
- [84] **Seigneurin JM (1990)** Les indications actuelles de la serologie Epstein-Barr. *La lettre a l'Infectiologue* 5, 87-94.
- [85] **Seigneurin JM, Buisson M (1990)** Serologie du virus Epstein-Barr: aspects pratiques et interpretation des résultats. *Feufl Biol* 174, 29-34.
- [86] Dictionnaire Vidal. 91ème édition. Vidal; 2015.
- [87] Commission de la transparence : avis du 1er février 2012. Gardasil. Haute Autorité de Santé; 2012.
- [88] Commission de la transparence : avis du 1er février 2012. Cervarix. Haute Autorité de Santé; 2012.
- [89] Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. Haut Conseil de la santé publique; 2012 Sep.
- [90] Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Gardasil®. Haut Conseil de la santé publique; 2014 Mar.
- [91] Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Cervarix®. Haut Conseil de la santé publique; 2014 Feb.
- [92] Commission de la transparence : avis du 18 avril 2007. Gardasil. Haute Autorité de Santé; 2007.
- [93] Commission de la transparence : avis du 5 mars 2008. Cervarix. Haute Autorité de Santé; 2008.
- [94] Cervarix vaccin humain papillomavirus [types 16, 18] (recombinant, adjuvé, adsorbé). European Medicines Agency;
- [95] Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, et al., HPV Study Group for Adult Women. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine*.2009 Jan 22;27(4):581-7.

- [96] De nouvelles recommandations dans la prévention du cancer du col de l'utérus. GlaxoSmithKline; 2011.
- [97] **Bernier J, Hall EJ, Giaccia A.** Radiation oncology: a century of achievements. *Nat. Rev. Cancer* 2004 Sep ; 4(9):737-747.
- [98] **FARBER S, DIAMOND LK.** Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N. Engl. J. Med* 1948 Jun 3; 238(23):787-793.
- [99] **Dock G.** The influence of complicating diseases upon leukemia. *Am J Med Sci* 1904 ;(127):563- 592.
- [100] **Kelly E, Russell SJ.** History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering. *Mol. There* 2007 Apr; 15(4):651-9.
- [101] **HOSTER HA, ZANES RP, VON HAAM E.** Studies in Hodgkin's syndrome; the association of viral hepatitis and Hodgkin's disease; a preliminary report. *Cancer Res* 1949 Aug; 9(8):473-480.
- [102] **SOUTHAM CM, MOORE AE.** Clinical studies of viruses as antineoplastic agents with particular reference to Egypt 101 virus. *Cancer* 1952 Sep; 5(5):1025-1034.
- [103] **GEORGIADES J, ZIELINSKI T, CICHOLSKA A, JORDAN E.** Research on the oncolytic effect of APC viruses in cancer of the cervix uteri; preliminary report. *Biul Inst Med Morsk Gdansk* 1959; 1049-57.
- [104] **Asada T.** Treatment of human cancer with mumps virus. *Cancer* 1974 Dec; 34(6):1907-1928.
- [105] **HAMMON WM, YOHN DS, CASTO BC, ATCHISON RW.** ONCOLYTIC POTENTIALS OF NONHUMAN VIRUSES FOR HUMAN CANCER. I. EFFECTS OF TWENTY-FOUR VIRUSES ON HUMAN CANCER CELL LINES. *J. Natl. Cancer Inst* 1963 Aug; 31329-345.
- [106] **Yohn DS, Hammon WM, Atchison RW, Casto BC.** Oncolytic potentials of non human viruses for human cancer. II. Effects of five viruses on heterotransplantable human tumors. *J. Natl. Cancer Inst* 1968 Aug; 41(2):523-529.
- [107] **Cassel WA, Murray DR.** A ten-year follow-up on stage II malignant melanoma patients treated postsurgically with Newcastle disease virus oncolysate. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1992; 9(4):169-171.
- [108] **Garber K.** China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment. *J. Natl. Cancer Inst* 2006 Mar 1;98(5):298-300.
- [109] **Szelechowski M, Saib A.** Une nouvelle arme contre le cancer: bilan sur les virus oncolytiques. *Virologie* 2005 ; 9(4):261–71.

[110] **Everts B, van der Poel HG.** Replication-selective oncolytic viruses in the treatment of cancer. *Cancer Gene Ther* 2005 Feb; 12(2):141-161.

[111] **Guo ZS, Thorne SH, Bartlett DL.** Oncolytic virotherapy: molecular targets in tumor selective replication and carrier cell-mediated delivery of oncolytic viruses. *Biochim. Biophys. Acta* 2008 Apr; 1785(2):217-31.

[112] **Vaha-Koskela MJV, Heikkila JE, Hinkkanen AE.** Oncolytic viruses in cancer therapy. *Cancer Lett* 2007 Sep 8; 254(2):178-216.

[113] **Liu T, Kirn D.** Gene therapy progress and prospects cancer: oncolytic viruses. *Gene There* 2008 Jun; 15(12):877-884.

[114] **Kirn D, Martuza RL, Zwiebel J.** Replication-selective virotherapy for cancer: Biological principles, risk management and future directions. *Nat. Med* 2001 Jul; 7(7):781-787.

[115] **Mathis JM, Stoff-Khalili MA, Curiel DT.** Oncolytic adenoviruses - selective retargeting to tumor cells. *Oncogene* 2005 Nov 21; 24(52):7775-7791.

[116] **Hanahan D, Weinberg RA.** The hallmarks of cancer. *Cell* 2000 Jan 7; 100(1):57-70.

[117] **Guo ZS, Thorne SH, Bartlett DL.** Oncolytic virotherapy: Molecular targets in tumor-selective replication and carrier cell-mediated delivery of oncolytic viruses. *Biochim Biophys Acta* 2008 Feb 15;

[118] **Sherr CJ.** Cancer cell cycles. *Science* 1996 Dec 6; 274(5293):1672-1677.

[119] **Heise C, Hermiston T, Johnson L, et al.** An adenovirus E1A mutant that demonstrates potent and selective systemic anti-tumoral efficacy. *Nat. Med* 2000 Oct; 6(10):1134-1139.

[120] **Fueyo J, Gomez-Manzano C, Alemany R, et al.** A mutant oncolytic adenovirus targeting the Rb pathway produces anti-glioma effect in vivo. *Oncogene* 2000 Jan 6; 19(1):2-12.

[121] **Connor JH, Naczki C, Koumenis C, Lyles DS.** Replication and cytopathic effect of oncolytic vesicular stomatitis virus in hypoxic tumor cells in vitro and in vivo. *J. Virol* 2004 Sep; 78(17):8960-8970.

[122] **Post DE, Van Meir EG.** A novel hypoxia-inducible factor (HIF) activated oncolytic adenovirus for cancer therapy. *Oncogene* 2003 Apr 10; 22(14):2065-2072.

[123] **Liu T, Kirn D.** Viruses with deletions in antiapoptotic genes as potential oncolytic agents. *Oncogene* 2005 Sep 8; 24(40):6069-79.

[124] **Zhang Q, Chen G, Peng L, et al.** Increased safety with preserved antitumoral efficacy on hepatocellular carcinoma with dual-regulated oncolytic adenovirus. *Clin. Cancer Res* 2006 Nov 1; 12(21):6523-6531.

[125] **Everts B, van der Poel HG.** Replication-selective oncolytic viruses in the treatment of cancer. *Cancer Gene There* 2005 Feb; 12(2):141-161.

- [126] **Pereboeva L, Komarova S, Mikheeva G, Krasnykh V, Curiel DT.** Approaches to utilize mesenchymal progenitor cells as cellular vehicles. *Stem Cells* 2003; 21(4):389-404.
- [127] **Deng W, Jia J.** Endothelial progenitor cells as cellular vehicles to deliver oncolytic virus therapies to metastatic tumors: the "Trojan horse" approach. *Med. Hypotheses* 2008; 70(4):842-844.
- [128] **Garcia-Castro J, Martinez-Palacio J, Lillo R, et al.** Tumor cells as cellular vehicles to deliver gene therapies to metastatic tumors. *Cancer Gene Ther* 2005 Apr; 12(4):341-349.
- [129] **Kim M, Chung Y, Johnston RN.** Reovirus and tumor oncolysis. *J. Microbiol* 2007 Jun; 45(3):187- 192.
- [130] **Norman KL, Lee PWK.** Not all viruses are bad guys: the case for reovirus in cancer therapy. *Drug Discov. Today* 2005 Jun 15; 10(12):847-855.
- [131] **Phuangsab A, Lorence RM, Reichard KW, Peeples ME, Walter RJ.** Newcastle disease virus therapy of human tumor xenografts: antitumor effects of local or systemic administration. *Cancer Lett* 2001 Oct 22; 172(1):27-36.
- [132] **Sinkovics JG, Horvath JC.** Newcastle disease virus (NDV): brief history of its oncolytic strains. *J. Clin. Virol* 2000 Feb; 16(1):1-15.
- [133] **Shinozaki K, Ebert O, Kournioti C, Tai Y, Woo SLC.** Oncolysis of multifocal hepatocellular carcinoma in the rat liver by hepatic artery infusion of vesicular stomatitis virus. *Mol. Ther* 2004 Mar; 9(3):368-376.
- [134] **Barber GN.** Vesicular stomatitis virus as an oncolytic vector. *Viral Immunol* 2004; 17(4):516-527.
- [135] **Rommelaere J, Cornelis JJ.** Antineoplastic activity of parvoviruses. *J. Virol. Methods* 1991 Aug; 33(3):233-251.
- [136] **Mousset S, Rommelaere J.** Minute virus of mice inhibits cell transformation by simian virus 40. *Nature* 1982 Dec 9; 300(5892):537-539.
- [137] **Bantel-Schaal U.** Growth properties of a human melanoma cell line are altered by adenoassociated parvovirus type 2. *Int. J. Cancer* 1995 Jan 17; 60(2):269-274.
- [138] **Stojdl DF, Lichty BD, tenOever BR, et al.** VSV strains with defects in their ability to shutdown innate immunity are potent systemic anti-cancer agents. *Cancer Cell* 2003 Oct; 4(4):263-275.
- [139] **Yang ZR, Wang HF, Zhao J, et al.** Recent developments in the use of adenoviruses and immunotoxins in cancer gene therapy. *Cancer Gene Ther* 2007 Jul; 14(7):599-615.
- [140] **Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, et al.** An adenovirus mutant that replicates selectively in p53- deficient human tumor cells. *Science* 1996 Oct 18; 274(5286):373-376.

- [141] **O'Shea CC, Johnson L, Bagus B, et al.** Late viral RNA export, rather than p53 inactivation, determines ONYX-015 tumor selectivity. *Cancer Cell* 2004 Dec; 6(6):611-623.
- [142] **Shen Y, Nemunaitis J.** Herpes simplex virus 1 (HSV-1) for cancer treatment. *Cancer Gene Ther* 2006 Nov; 13(11):975-992.
- [143] **Martuza RL, Malick A, Markert JM, Ruffner KL, Coen DM.** Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. *Science* 1991 May 10; 252(5007):854-856.
- [144] **Mineta T, Rabkin SD, Yazaki T, Hunter WD, Martuza RL.** Attenuated multi-mutated herpes simplex virus-1 for the treatment of malignant gliomas. *Nat. Med* 1995 Sep; 1(9):938-943.
- [145] **Reddy PS, Burroughs KD, Hales LM, et al.** Seneca Valley virus, a systemically deliverable oncolytic picornavirus, and the treatment of neuroendocrine cancers. *J. Natl. Cancer Inst* 2007 Nov 7; 99(21):1623-1633.
- [146] **Stanford MM, McFadden G.** Myxoma virus and oncolytic virotherapy: a new biologic weapon in the war against cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2007 Sep; 7(9):1415-1425.
- [147] **Stuyver L, Locarnini SA, Lok A et al.** Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001; 33:751-7.
- [148] **Schooley RT, Dolin R (1990)** Epstein - Barr virus (Infections mononucleosis). Part III. In: *Infectious diseases and their etiologic agents. Principles and practice of infectious diseases* (Mandell GL, Douglas RG, Bennett JC, eds). Churchill Livingstone, New York, 1172-1185.
- [149] **Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ.** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6; 348(6): 518-27.
- [150] **Burchell AN, Winer RL, de SS, Franco EL.** Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine.* 2006; 24 (Suppl 3):S52-S61.
- [151] **Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD.** Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998 Feb 12; 338(7): 423-8.
- [152] **IARC.** Handbooks of cancer prevention Vol. 10: cervix cancer screening. Lyon. 2005, disponible sur : <http://screening.iarc.fr/doc/HANDBOOK10.pdf>.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحسن بالله والتواضع

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 07

سنة: 2017

الفيروسات والسرطان

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: كمال لفويسي

المزاد في: 27 شتنبر 1991 بوزان

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فيروس - السرطان - دور الفيروس في تكوين السرطان -
وسائل العلاج من أمراض السرطان.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: عز العرب مسرار
مشرف	أستاذ في علم الدم البيولوجي
أعضاء	السيدة: منى نزيه
	أستاذة في علم الدم البيولوجي
	السيدة: سعاد بنكيران
	أستاذة في علم الدم البيولوجي
	السيدة: سعيدة طلال
	أستاذة في الكيمياء الحيوية