

Biofutur

Biofutur

WWW.BIOFUTUR.COM

N° 222

MAI

2002

LE MENSUEL EUROPEEN DE BIOTECHNOLOGIE

Savoirs et techniques

Les leçons du transfert



M 01050 - 222 - F : 8,00 €



Belgique : 8,75 €

Virus et cancers

Par Elisabeth Sisk et Erle S. Robertson*

*Comprehensive Cancer and Geriatrics Center and Otolaryngology/Head and Neck Surgery, 3217 CCGC Building, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI 48109-0934, États-Unis.
E-mail :
esrobert@umich.edu

On a longtemps sous-estimé l'implication des virus dans le développement des cancers. La montée des risques infectieux et les progrès des méthodes biotechnologiques de détection et d'analyse des virus font aujourd'hui reconsidérer ce risque à une plus juste mesure.

En 1908, les Danois Wilhelm Ellerman et Olaf Bang montrèrent que la leucémie pouvait être transmise entre des poulets par des extraits biologiques dépourvus de cellules. Trois ans plus tard, le biologiste américain Francis Peyton Rous (prix Nobel 1966) confirma ce fait en observant que des cancers des tissus conjonctifs, les sarcomes, étaient transmis d'un poulet à un autre par des filtrats acellulaires. Ces filtrats devaient donc contenir un virus, qui fut appelé par la suite virus du sarcome de Rous (VSR ou RSV).

À l'époque, ces résultats furent accueillis avec scepticisme. Mais depuis

lors, les preuves expérimentales et épidémiologiques, liées à l'avènement de la microscopie électronique, aux progrès enregistrés dans les méthodes de détection des virus dans les fluides biologiques et dans les techniques d'analyse de leur génome, se sont accumulées pour désigner les virus comme des facteurs environnementaux majeurs du développement des cancers chez l'animal et chez l'homme. D'autant que, durant la dernière décennie, des virus ont été nouvellement mis en cause dans l'étiologie de certains cancers. Ainsi en est-il d'un herpesvirus, agent du sarcome de Kaposi et nommé de ce fait KSHV (*Kaposi sarcome*

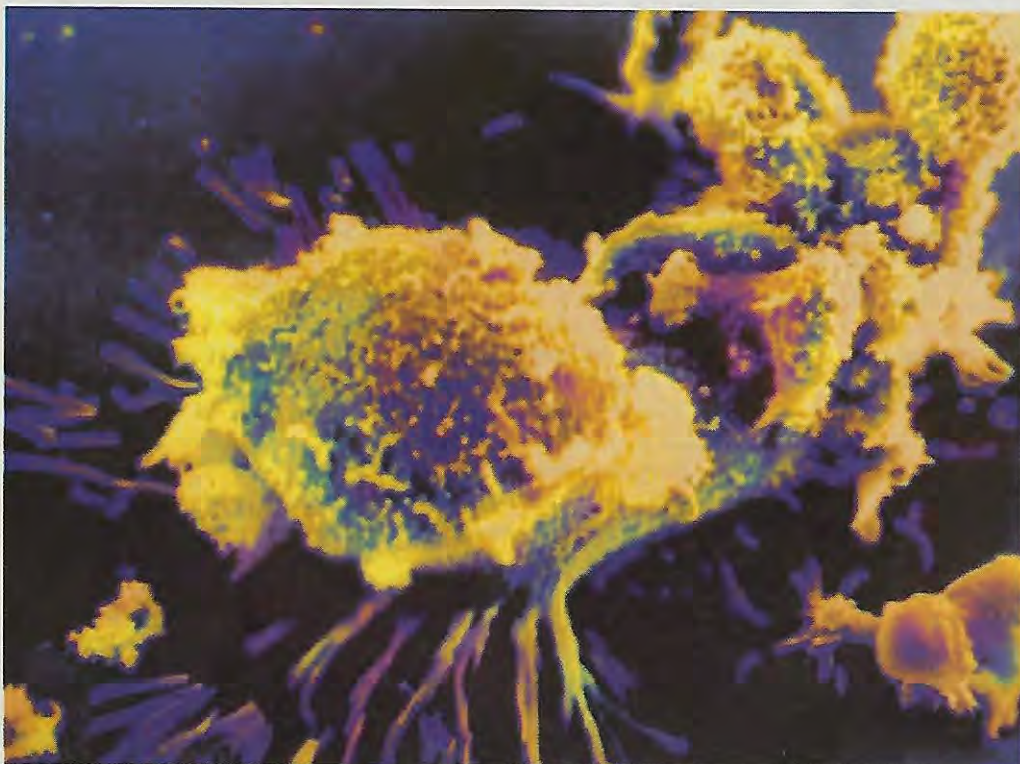
herpes virus) – ou en France HVH-8 (herpèsvirus humain 8) –, et d'un papovavirus, le virus du papillome humain (VPH ou papillomavirus), que l'on estime impliqué dans au moins 20 % des cancers de la tête et du cou.

> Epstein et Barr

Le virus d'Epstein-Barr (VEB ou EBV) est longtemps resté le seul virus humain associé aux cancers humains. En 1964, ce virus avait été découvert grâce à la microscopie électronique par Anthony Epstein, Bert Achong et Yvonne Barr (Bland Sutton Institute, Middlesex Hospital, Londres) dans des lymphocytes B isolés à partir de lymphomes de Burkitt (1). Ces derniers, des tumeurs des tissus lymphatiques affectant des enfants d'Afrique Centrale, avaient été décrits à la fin des années 1950 par Denis Parsons Burkitt (2). Le VEB est maintenant associé à plusieurs autres cancers humains, dont le carcinome nasopharyngé (CNP, ou cancer du rhinopharynx), première cause de cancer chez les Chinois originaires de la région de Canton, la maladie de Hodgkin, les lymphomes non hodgkiniens, le cancer de l'estomac (3), des désordres lymphoprolifératifs chez des patients immunodéprimés et, depuis peu – mais cela reste contesté – le cancer du sein invasif (4). Les études qui ont mis en cause ce virus reposaient essentiellement sur la détection de l'ADN viral ou sur ses transcrits dans les tissus tumoraux. Puis de nouveaux travaux ont identifié également l'antigène nucléaire 1 du VEB (EBNA1, *Epstein Barr nuclear antigen 1*), impliqué dans le maintien du génome viral dans les cellules infectées.

Les études épidémiologiques indiquent que le VEB infecte plus de 95 % de la

- (1) M.A. Epstein *et al.* (1964) *Lancet* 1, 702-703.
- (2) D.P. Burkitt (1958) *Br. J. Surg.* 45, 218-223.
- (3) K. Takada (2000) *Mol. Pathol.* 53, 255-261.
- (4) R. Touitou *et al.* (2001) *Dis. Markers* 17, 163-165.



Cellules cancéreuses. On estime que les virus sont impliqués directement ou comme cofacteurs dans au moins 15 % des cancers humains.

- (5) K.M. Izumi (2001) *Semin. Cancer Biol.* 11, 407-414.
- (6) E. Kieff *et al.* (1994) In: *Viruses and cancer* (A. Minson *et al.*, eds), vol. 1, Cambridge University Press, Cambridge.
- (7) E.S. Robertson, E. Kieff (1995) *Epstein-Barr Virus Rep.* 2, 73-80.
- (8) M. Rowe (2001) *Semin. Cancer Biol.* 11, 403-405.
- (9) M.A. Cotter 2nd, E.S. Robertson (2000) *Mol. Cell Biol.* 20, 5722-5735.
- (10) F. Segade, J. Gomez-Marquez (1999) *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 31, 1243-1248.
- (11) R.S. Orre *et al.* (2001) *J. Biol. Chem.* 276, 1794-1799.

population humaine adulte, majoritairement contaminée durant la petite enfance par contact avec de la salive, sans symptômes associés. Les individus infectés sont séropositifs pour les anticorps dirigés contre les protéines dites latentes du virus. L'infection par le VEB est habituellement maintenue sous contrôle par le système immunitaire, notamment grâce à l'action des lymphocytes cytotoxiques (CTL) qui détruisent les lymphocytes B infectés. Cependant, chez les personnes immunodéficientes, par exemple porteuses du VIH ou recevant un traitement immunosuppresseur après une transplantation, cette réponse protectrice est moindre et les cellules infectées par le VEB ont de ce fait tendance à proliférer. Le VEB est également associé au syndrome de Portillo ou de Duncan, qui conduit, chez 80 % des garçons atteints d'un déficit immunitaire

analyse génétique a indiqué que les antigènes EBNA-2, EBNA-3C, EBNA-3A et LMP-1 jouent un rôle coopératif essentiel dans le processus de transformation cancéreuse, tandis que d'autres antigènes viraux (LMP-2A, 2B, EBNA-3B et EBER) n'ont guère d'influence (6, 7, 8).

Plus précisément, la protéine membranaire latente LMP-1 est responsable de l'immortalisation des lymphocytes B : son interaction avec les protéines TRAF des cellules B (TRAF : protéines associées au récepteur du facteur de nécrose des tumeurs, TNF) aboutit à l'activation du facteur nucléaire NF- κ B (103), qui stimule la survie et la croissance cellulaire. Quant aux antigènes nucléaires du virus (EBNA), ils interagissent avec un répresseur de la transcription génique, RBP-J κ , qui appartient à la voie de signalisation des protéines transmembranaires Notch, impliquées dans la différenciation, la prolifération et la mort cellulaires. En cas d'infection par le VEB, les antigènes nucléaires EBNA-2, EBNA-3A et 3C neutralisent le répresseur RBP-J κ et activent la transcription de gènes participant à la prolifération cellulaire.

En outre, des études conduites dans notre laboratoire ont montré que l'antigène EBNA-3C interagit avec la prothymosine alpha (ProT α). La production de cette protéine, découverte en 1984, est fortement stimulée à la fois dans les lymphomes humains et par la surexpression de la protéine oncogénique c-myc (9). Elle semble associée à la prolifération cellulaire (10). En effet, l'inhibition de l'ARN messager correspondant à la prothymosine alpha par des molécules antisens entraîne un blocage de la division cellulaire. De plus, la surexpression de la protéine dans des cellules de rat engendre des changements similaires à ceux qu'entraîne une oncoprotéine bien connue : Ras (11). D'autres études ont montré que la prothymosine alpha joue un rôle dans le remodelage de la chromatine, via l'acétylation de protéines liées à la double hélice d'ADN, les histones H1 (10). Tous ces travaux suggèrent donc que les protéines du virus d'Epstein-Barr interagissent avec des molécules cellulaires ayant la propriété de contrôler la croissance et la prolifération cellulaires.

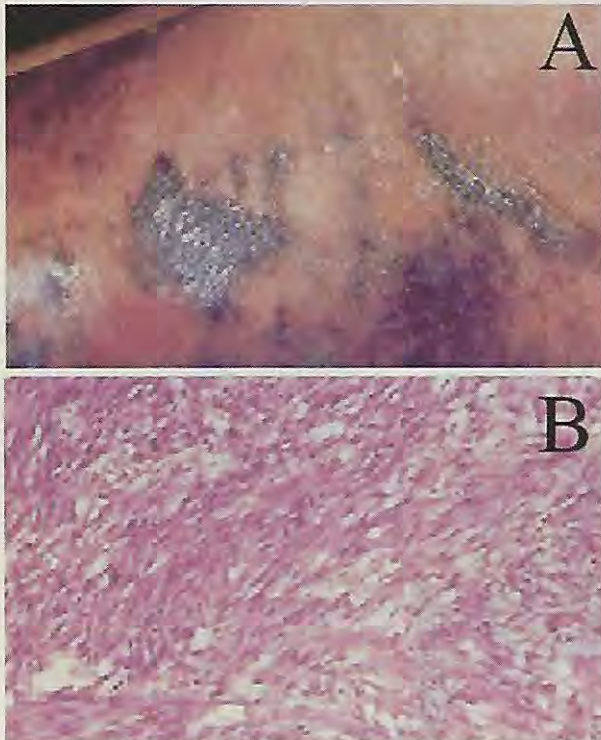
Mais l'action oncogénique du VEB peut prendre d'autres aspects. En effet, la protéine Nm23-H1 constitue une autre cible de l'antigène EBNA-3C (12, 13). Cette protéine est qualifiée de « suppresseur de métastase », car elle inhibe la migration des cellules cancéreuses.

Or son association avec EBNA-3C reverse cette inhibition en provoquant son transfert d'une position cytoplasmique prédominante vers le noyau des cellules. Ainsi, le virus d'Epstein-Barr semble non seulement stimuler la prolifération cellulaire, mais aussi réguler les mouvements des cellules cancéreuses en neutralisant des cibles impliquées dans la régulation de la migration cellulaire.

> Kaposi et HVH-8

Le virus d'Epstein-Barr a été le premier virus dont l'implication dans la genèse de cancers humains a pu être prouvée. Depuis, on a pu associer d'autres agents de la même famille des herpesvirus à la genèse des cancers. En 1872, un dermatologue viennois, Moritz Kaposi, avait décrit un cancer cutané observé chez un patient âgé sous les termes de « sarcome pigmentaire idiopathique et multiple de la peau ». Il se manifeste en effet par des lésions cutanées ressemblant à des plaques brunâtres. Un siècle plus tard, dans les années 1980, on s'est aperçu que la fréquence de ce syndrome, appelé sarcome ou maladie de Kaposi et alors d'étiologie inconnue, croissait parallèlement à l'épidémie de sida (14). Le syndrome de Kaposi demeure aujourd'hui l'un des cancers les plus fréquemment associés au sida. La thérapie anticancéreuse (vinblastine, bléomycine, vincristine, étoposide, doxorubicine) et antivirale (inhibiteurs de protéase) a apporté un certain soulagement dans les pays industrialisés, mais le « Kaposi » est devenu le cancer le plus prévalent dans certains pays africains.

En décembre 1994, Yuan Chang et son mari Patrick Moore (Columbia University, New York) rapportèrent pour la première fois la détection de l'ADN d'un virus inconnu, proche du virus d'Epstein-Barr, dans des lésions de Kaposi prélevées sur des personnes décédées du sida (15). Ils utilisèrent pour cela la technique dite de RDA (*Representational difference analysis*), inventée un an auparavant par l'équipe de Michael Wigler au Cold Spring Harbor Laboratory (États-Unis). L'ADN extrait de lésions de Kaposi a été soumis à un fractionnement par une enzyme de restriction et à une multiplication par PCR (*Polymerase chain reaction*). De même pour l'ADN dérivé de tissus sains du même malade. La collection de fragments d'ADN provenant de la lésion de Kaposi a été ensuite hybridée aux segments d'ADN, en excès, provenant du tissu sain. Grâce à des adaptateurs d'amorçage,



A. Lésions du sarcome de Kaposi.
B. Cellules endothéliales infectées par l'herpès virus 8 (HVH-8) montrant une morphologie typique de cellules fusiformes (*spindle cells*).

© M. FERRARELLO/SPL/COSSMOS

- (12) C.M. Subramanian *et al.* (2001) *Nat. Med.* 7, 350-355.
- (13) C.M. Subramanian *et al.* (2002) *Front Biosci.* 7, D704-776.
- (14) C. Boschhoff, Y. Chang (2001) *Annu. Rev. Med.* 52, 453-470.

lié à une anomalie d'un gène du chromosome X, à une mononucléose infectieuse fatale. Les individus qui survivent, peu nombreux, présentent un risque plus élevé que la moyenne de développer des lymphomes malins. Pour identifier les gènes viraux impliqués dans la transformation cancéreuse des lymphocytes B, les chercheurs ont utilisé des techniques de recombinaison génétique permettant d'introduire des mutations spécifiques (5). Cette

la PCR a alors permis de multiplier uniquement les fragments propres au tissu pathologique. L'analyse de leur séquence a montré qu'il s'agissait de l'ADN d'un herpesvirus.

Quelques mois plus tard, Chang et Moore prouvèrent que le virus ainsi mis en évidence joue bien un rôle cancérogène en le détectant chez des malades de Kaposi non atteints par le sida et dans des tumeurs de lymphocytes B du lymphome primitif des séreuses (PEL, *Pleural effusion lymphoma*, appelé aussi lymphome des cavités, BCBL, *Body cavity based lymphoma*) chez des malades du sida (16, 17). Aujourd'hui, ce virus, appelé KSHV (*Kaposi sarcome herpes virus*) ou HVH-8 (herpesvirus humain 8), n'est pas présent de manière ubiquitaire chez l'homme. En revanche, sa séroprévalence reflète bien le risque de maladie de Kaposi : dans les régions endémiques, elle varie dans la population générale de 32 à 100 % (18). De plus, des techniques comme l'hybridation *in situ* et la PCR indiquent que presque toutes les tumeurs de Kaposi sont positives pour le HVH-8 (19).

Parmi les homosexuels VIH positifs, 20 à 70 % ne manifestent pas de SK,

bien qu'ils produisent des anticorps dirigés contre le HVH-8. À l'inverse, les hémophiles VIH positifs ont un faible risque de développer un SK et également une séroprévalence faible du HVH-8. Ces données suggèrent que le virus est probablement transmis sexuellement, essentiellement lors de rapports homosexuels. Dans les zones endémiques, en Afrique notamment, son mode de transmission semble différent, probablement materno-infantile, puisque le SK touche souvent des enfants.

Le HVH-8 est aussi associé à plusieurs désordres prolifératifs dont le lymphome primitif des séreuses déjà évoqué et la maladie de Castleman multifocale (MCD) (20), un désordre lymphoprolifératif rare, mais dont l'incidence augmente en parallèle avec l'épidémie de sida. Dans le premier cas, les cellules des séreuses sont généralement co-infectées par le virus d'Epstein-Barr, mais parfois seulement par le HVH-8 chez les patients VIH séro-négatifs. Le VEB détecté est un recombinant entre plusieurs sous-types et pourrait avoir de ce fait des propriétés biologiques uniques (21).

Les ARN messagers les plus abondamment exprimés par le HVH-8

codent une petite protéine membranaire de 60 acides aminés, la kaposine A (22). Selon l'équipe de Sumitra Muralidhar et Leonard Rosenthal (Georgetown University, Washington D.C.), la kaposine A recèle expérimentalement des propriétés oncogéniques chez le rat (22). En 2001, le groupe de Jürgen Haas, à Munich, a confirmé cette observation et montré que ces propriétés reposent sur l'interaction de la kaposine A avec une autre protéine, la cytohésine 1 (23). La cytohésine 1 est un « facteur d'échange de guanine » qui joue un rôle majeur dans certaines voies de signalisation cellulaire en permettant l'activation d'enzymes, les GTPases (par exemple l'ARF).

Une autre protéine membranaire du HVH-8, K15, présente des points communs avec les protéines membranaires LMP-1 et 2 du virus d'Epstein-Barr : en particulier, elle contient également un domaine de liaison TRAF qui pourrait stimuler des événements de signalisation contribuant à l'oncogenèse associée au virus. Par ailleurs, un ensemble de trois séquences transcrites depuis un promoteur commun, les ORF 71, 72, 73, codent respectivement une protéine inhibitrice de l'apoptose

(15) Y. Chang *et al.* (1994) *Science* 266, 1865-1869.

(16) P.S. Moore, Y. Chang (1995) *N. Engl. J. Med.* 332, 1181-1185.

(17) E. Cesarman *et al.* (1995) *N. Engl. J. Med.* 332, 1186-1191.

(18) K. Antman, Y. Chang (2000) *N. Engl. J. Med.* 342, 1027-1038.

(19) M. Sturzl *et al.* (1997) *Int. J. Cancer* 72, 68-71.

(20) E. Cesarman (2002) *Recent Results Cancer Res.* 159, 27-37.

(21) A.J. Aguirre, E.S. Robertson (2000) *J. Virol.* 74, 735-743.

(22) S. Muralidhar *et al.* (1998) *J. Virol.* 72, 4980-4988. Erratum : 73, 2568.

(23) S. Kliche *et al.* (2001) *Mol. Cell* 7, 833-843.

Virus humains associés ou potentiellement impliqués dans l'étiologie de cancers humains

D'après J.S. Butel (2000) *Carcinogenesis* 21 (3), 405-426.

Famille de virus (acide nucléique)	Implication dans les cancers humains		Type de cancer associé
	acquise	potentielle	
Hepadnaviridae (ADN double brin)	Virus de l'hépatite B (VHB)		Carcinome du foie
Herpesviridae (ADN double brin)	Virus d'Epstein-Barr (VEB)		Lymphome de Burkitt, cancer nasopharyngé, maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, cancer gastrique, cancer du sein (à confirmer)
	HHV-8/KSHV		Sarcome de Kaposi (SK), lymphome primitif des séreuses (PEL), maladie de Castleman multifocale (MCD)
Papovaviridae - Papillomavirus (ADN double brin)	VPH (types à haut risque, 16, 18, ...)		Col de l'utérus, peau, tête et cou, nasopharynx
		VPH (autres types)	Inconnu
- Polyomavirus (ADN double brin)?		Virus simien SV40 Virus BK et JC (BKV, JCV*)	Cerveau, os, mésothéliome (cancer de l'endothélium des séreuses)
Poxviridae (ADN double brin)		Virus du molluscum contagiosum (MCV)	Molluscum contagiosum (tumeur épithéliale bénigne)
Retroviridae (ARN simple brin)	Virus des lymphomes T (Human T leukemia virus 1, HTLV-I)		Leucémie des cellules T
Flaviviridae (ARN simple brin)	Virus de l'hépatite C (VHC)		Carcinome du foie

* Polyomavirus nommés d'après les initiales des patients chez lesquels ils ont été isolés en 1971.

(24) H. Katano *et al.* (2001) *Cancer* 92, 3076-3084.

(25) H. zur Hausen (2000) *J. Natl Cancer Inst.* 92, 690-698.

(26) H. zur Hausen (1999) *Semin. Cancer Biol.* 9, 405-411.

(v-FLIP), une cycline de type D (v-cyc) et l'antigène nucléaire associé à la latence (LANA, *Latency-associated nuclear antigen*). Ces molécules, produites continuellement durant la période latente du cycle viral, affectent toutes la croissance et la survie cellulaires, et ont donc un potentiel oncogénique. L'antigène LANA, en particulier, inhiberait

sous-types sont donc associés à un risque élevé de cancer. En particulier, les VPH de type 16, et dans une moindre mesure de types 18 et 31, sont désormais considérés comme les agents du cancer du col de l'utérus, le deuxième cancer féminin par ordre de fréquence après le cancer du sein. En effet, on détecte l'ADN de ce virus dans près de 100 % des carcinomes à cellules squameuses du col utérin et plus de 70 % des adénocarcinomes cervicaux. L'infection asymptomatique peut intervenir dans 30 à 60 % des cas chez les jeunes femmes. Cependant, seules 10 % d'entre elles développeront un cancer de l'utérus, ce qui confirme l'implication d'autres facteurs.

Le VPH est impliqué également dans le développement des carcinomes de la tête et du cou à cellules squameuses. Bien que la majorité de ces lésions soient associées à la consommation d'alcool et de tabac, un petit nombre de cas surviennent indépendamment de ces facteurs de risque. La prévalence du VPH dans ce type de cancer est de 35 à 47 %, la voie de transmission étant le contact oro-génital. Le VPH a aussi été détecté dans les carcinomes du nasopharynx.

Par ailleurs, le risque de carcinome cutané non mélanomien est augmenté de 50 à 100 fois chez les personnes immunodéprimées, dont les transplantés rénaux. Or le VPH a été détecté dans plus de 90 % des carcinomes invasifs à cellules squameuses chez cette population. De fait, les infections à VPH sont communes chez les patients immunodéficients. L'incidence de cette infection est susceptible de croître compte tenu de l'augmentation du nombre de procédures de transplantation et de l'espérance de vie des patients vivant avec le VIH, qui ont 4 fois plus de risques d'être infectés par le VPH que les personnes non séropositives.

> Inactivation de p53

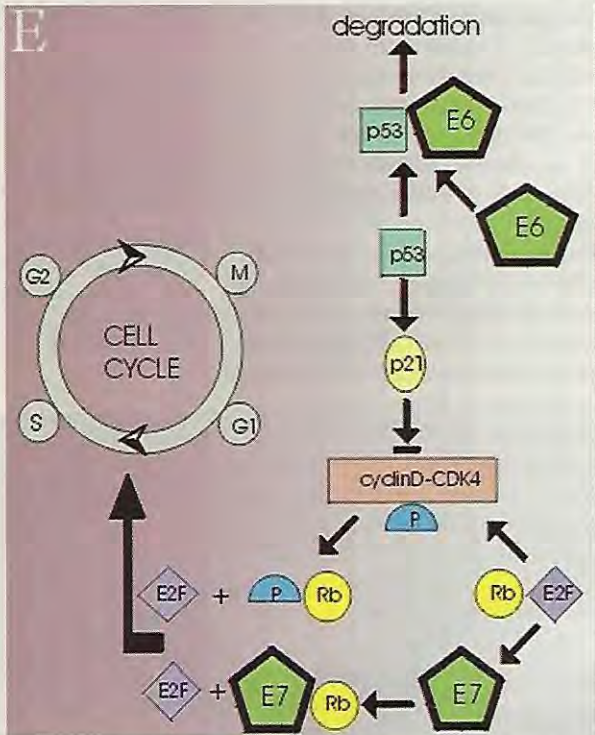
Les propriétés cancérigènes du papillomavirus de type 16 et 18 s'expliquent par la présence, dans son génome, de gènes dont les produits sont capables d'inactiver les protéines suppresseurs de tumeurs, telles que p53. Ce génome comporte 6 gènes de transcription précoce (E1-E7), 2 gènes « tardifs » de transcription plus lente (L1, L2) et une région de régulation amont (URR) qui comprend des promoteurs et des éléments impliqués dans la régulation de la réplication de l'ADN et de la transcription des gènes viraux.

Plusieurs équipes ont montré en 1989 que la capacité des types 16 et 18 à

immortaliser les cellules et à maintenir le phénotype malin dépend uniquement des protéines E6 et E7 (26). La molécule E6 se lie à l'anti-oncogène p53 et provoque sa dégradation par le protéasome (27). Elle interfère également avec la formation d'un complexe inducteur de mort cellulaire dépendant du facteur de nécrose des tumeurs (TNF) (28). La protéine E7 se lie quant à elle à la protéine Rb (du rétinoblastome) (29) et entraîne sa lyse par le protéasome (30). La protéine Rb réprime normalement les facteurs de transcription E2F, qui régulent l'expression de gènes impliqués dans la différenciation, la prolifération et la mort cellulaires. Sa dégradation, du fait sa liaison avec E7, libère donc l'action des facteurs E2F. De plus, E7 peut, en s'y liant, neutraliser des inhibiteurs (CKI) de kinases dépendantes des cyclines (cdk), enzymes essentielles à la progression du cycle cellulaire, et donc activer la prolifération cellulaire (31).

Les exemples du virus d'Epstein-Barr, de l'herpèsvirus humain 8 et du papillomavirus que nous avons développés ici illustrent bien le risque cancérigène lié à des virus à ADN (herpèsvirus, papovavirus, hepadnavirus, poxvirus) et les mécanismes moléculaires en jeu. En effet, si ces virus ne peuvent à eux seuls déclencher un processus de cancérisation, ils disposent d'un arsenal de protéines aux propriétés oncogéniques capables d'agir sur les voies de signalisation régulant la différenciation et la prolifération cellulaires et sur les protéines suppresseurs de tumeurs telles que p53 et Rb.

Il existe de nombreux autres virus à potentialités oncogéniques parmi les virus à ADN comme parmi les virus à ARN (rétrovirus, flavivirus) (voir le tableau p. 43). L'un des plus dangereux est sans doute le virus de l'hépatite C, un flavivirus qui infecte 3 % de la population mondiale, et entraînera à terme un cancer du foie chez 1 à 5 % des individus infectés. Le virus de l'hépatite B (VHB, un virus à ADN) reste cependant coresponsable, au côté de facteurs environnementaux, de 80 % des cancers du foie dans le monde. Plus généralement, on estime aujourd'hui que 20 à 25 % des cancers humains sont associés à une infection virale (32) et que d'autres virus sont potentiellement oncogéniques pour l'homme, comme le virus simien SV40 (33), ou bien restent à découvrir, notamment dans le monde animal (34). Si l'on veut renverser les tendances que dessine cette menace virale, tout doit être fait pour améliorer l'éducation sanitaire, la prévention vaccinale et la thérapie antivirale (antiviraux, vaccins thérapeutiques) (35, 36). ●



Mécanisme potentiel par lequel le papillomavirus humain (VPH) peut induire la prolifération de cellules cancéreuses.

© M. FERRELLI/SPL/OSMOS

(27) B.A. Werness *et al.* (1990) *Science* 248, 76-79.

(28) M. Filippova *et al.* (2002) *J. Biol. Chem.*, sous presse.

(29) N. Dyson *et al.* (1989) *Science* 243, 934-937.

(30) J. Wang *et al.* (2001) *Oncogene* 20, 4740-4749.

(31) J.O. Funk, D.A. Galloway (1998) *Trends Biochem. Sci.* 23, 337-341.

(32) M.A. Epstein (2001) *J. Infect.* 43, 111-115.

(33) D. Maldin (2002) *Lancet* 359, 812-813

(34) H. zur Hausen (2001) *Lancet* 357, 381-384.

(35) S. Franceschi (2000) *Ann. Oncol.* 11, 1091-1096.

(36) B. Abdulkarim, J. Bourhis (2001) *Lancet Oncol.* 2, 622-630.

la protéine p53, un suppresseur de tumeur bien connu, et par là même empêcherait l'apoptose des cellules tumorales que provoque normalement p53 (24). Notre troisième exemple de virus cancérigène est le papillomavirus humain (VPH ou HPV). Membre de la famille des papovaviridae, il s'agit d'un petit virus à ADN double brin (8 000 paires de bases), comprenant plus de 120 sous-types différents, dont 85 ont été caractérisés par hybridation de l'ADN. Tous infectent l'épithélium de la muqueuse du tractus anogénital ou de l'oropharynx (25). Des infections persistantes par le VPH sont associées à des lésions bénignes, telles que les verrues, les condylomes génitaux et les papillomatoses laryngées récurrentes, mais aussi à des lésions malignes telles que les épithéliomas spinocellulaires du col de l'utérus, de la peau, de la tête et du cou. La majorité des lésions bénignes sont associées aux types 6 et 11. En revanche, l'HPV 16 est le plus fréquent ; en compagnie d'autres types (18, 31, 33, etc.), on le détecte en routine dans les biopsies des carcinomes. Ces