

DR JEKYLL ET MR HYDE : LES β -PAPILLOMAVIRUS HUMAINS, DU COMMENSALISME À LA CARCINOGENÈSE CUTANÉE

Diane Bruyère

Laboratory of Experimental Pathology, GIGA-Cancer, Université de Liège

Abstract

Les β -papillomavirus humains (β -human papillomavirus, β -HPV) représentent un composant majeur du virome cutané, dont le rôle dans la carcinogenèse des cancers cutanés non mélaniques reste débattu. Loin d'un modèle unidirectionnel, les données actuelles soutiennent une fonction contextuelle, dépendante du statut immunitaire de l'hôte et de l'exposition aux ultraviolets (UV). Dans des conditions permissives, notamment d'immunosuppression, ces virus agiraient comme cofacteurs de transformation tumorale en perturbant la réparation de l'ADN et la réponse aux dommages induits par les UV. À l'inverse, des travaux récents suggèrent un rôle potentiel dans la surveillance immunitaire antitumorale via des lymphocytes T résidents. Cette dualité fonctionnelle, illustrée par le paradigme de Dr Jekyll et Mr Hyde, redéfinit les β -HPV comme des agents actifs dont l'impact biologique dépend étroitement du contexte, oscillant entre commensalisme et contribution à la carcinogenèse.

Messages-clés

- Les β -HPV sont des virus cutanés fréquents, généralement commensaux chez l'hôte immunocompétent.
- Ils sont associés aux kératoses actiniques et aux carcinomes cutanés non mélaniques, avec une forte variabilité selon les entités.
- L'immunosuppression favorise la persistance virale et augmente le risque de cancers cutanés.
- Les données expérimentales soutiennent une synergie β -HPV/ UV via des altérations de la réparation de l'ADN.
- Le modèle du *hit-and-run* propose un rôle précoce du virus dans l'initiation tumorale, puis une indépendance virale.
- De nouvelles données suggèrent un rôle possible dans la surveillance immunitaire anti-tumorale (lymphocytes T résidents).
- Les β -HPV apparaissent comme des agents ambivalents, dépendants du statut immunitaire de l'hôte.

QUI SONT LES β -PAPILLOMAVIRUS HUMAINS ?

Les papillomavirus humains (*human papillomavirus*, HPV) comprennent plus de 400 génotypes, regroupés en 5 genres principaux : α , β , γ , μ et ν . Il s'agit de virus non enveloppés à ADN double brin, dont le génome circulaire d'environ 8 kilobases code pour des protéines précoces (E) impliquées dans le cycle viral, ainsi que pour deux protéines tardives (L1 et L2) constituant la capside virale (1). La protéine majeure de capside

L1 est notamment utilisée pour la production des vaccins prophylactiques actuellement commercialisés contre les HPV.

Les HPV du genre α sont bien établis comme carcinogènes, dont 13 sont responsables d'environ 4,5% des cancers dans le monde, en particulier les cancers anogénitaux et des voies aérodigestives supérieures (2). À l'inverse, les HPV du genre β ont longtemps été considérés comme peu pathogènes. Leur étude a cependant connu un essor ces dernières années, notamment grâce aux techniques de séquençage à haut débit ayant permis de mieux caractériser leur présence au sein de la peau humaine.

LES β -HPV EN CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES : LE VISAGE DE DR JEKYLL

Depuis la fin des années 1990, la présence de HPV sur la peau de sujets sains a été largement documentée, suggérant leur appartenance au microbiome cutané (3,4). Les β -HPV sont détectés chez une majorité d'individus, souvent dès la petite enfance, et persistent de manière asymptomatique au cours de la vie. Certaines zones cutanées, en particulier les régions séborrhéiques, apparaissent particulièrement riches en β -HPV, qui comptent parmi les virus les plus abondants du virome cutané (5). Malgré cette prévalence élevée, la nature précise des interactions entre les β -HPV et leur hôte reste incomplètement comprise. Dans des conditions physiologiques, ces virus semblent s'inscrire dans une relation de commensalisme, sans conséquence clinique apparente.

EXPRESSIONS CLINIQUES DES β -HPV CUTANÉS

Dans la population générale, les lésions cutanées classiquement associées aux HPV, telles que les verrues ou les acrochordons, sont majoritairement liées aux HPV du genre α . Les β -HPV sont en revanche fréquemment détectés dans des lésions kératinocytaires des zones photo-exposées. Ils sont notamment retrouvés dans les kératoses actiniques, lésions précancéreuses caractérisées par une prolifération kératinocytaire atypique. Plusieurs études ont montré une augmentation de la charge virale et un enrichissement de certains génotypes β dans ces lésions par rapport à la peau saine (6). À l'inverse, dans la maladie de Bowen, carcinome épidermoïde *in situ*, la répartition des HPV apparaît plus équilibrée entre les genres α et β , suggérant des profils viraux distincts selon les types de lésions (ratio α/β de 30/43 dans la maladie de Bowen comparé à 6/372 dans la kératose actinique) (7).

Les β -HPV ont également été détectés dans les carcinomes cutanés non mélaniques, en particulier le carcinome épidermoïde cutané, avec une association suggérée à un risque accru de survenue (8). Leur présence a aussi été rapportée dans le carcinome basocellulaire, bien que les données restent plus limitées. À ce jour, le lien de causalité directe entre β -HPV et carcinogenèse cutanée demeure toutefois débattu.

β -HPV ET IMMUNODÉPRESSION: QUAND L'ÉQUILIBRE BASCULE

Le rôle des β -HPV dans ces pathologies apparaît étroitement dépendant du statut immunitaire de l'hôte. Les lésions associées aux HPV sont en effet plus fréquentes, plus étendues et plus agressives chez les patients immunodéprimés. L'épidermodysplasie verruciforme constitue un modèle historique d'étude des

β -HPV. Cette affection génétique rare se caractérise par une susceptibilité particulière à certains génotypes β , notamment HPV5 et HPV8, et par un risque élevé de développement de carcinomes épidermoïdes cutanés, en particulier sur les zones photoexposées (9).

Au-delà de ces formes génétiques, les situations d'immunosuppression acquise jouent également un rôle majeur (10). Les patients transplantés présentent ainsi un risque de carcinome épidermoïde cutané multiplié par 65 à 100 par rapport à la population générale, faisant de ces tumeurs la complication néoplasique la plus fréquente dans cette population. Dans ce contexte, une détection fréquente de β -HPV est observée au sein des lésions.

Plus largement, les patients recevant des traitements immunomodulateurs pour des maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire chronique de l'intestin,...) présentent eux aussi un risque accru de cancers cutanés, justifiant un suivi dermatologique régulier. Ces observations suggèrent que l'altération de la surveillance immunitaire favorise la persistance et la multiplication des β -HPV et pourrait contribuer à leur implication dans la carcinogenèse.

Ainsi, les β -HPV apparaissent comme des acteurs dépendants du contexte de l'hôte, dont l'impact biologique ne se révèle véritablement qu'en présence de facteurs permissifs tels que l'immunosuppression. Dans ce cadre, leur présence longtemps silencieuse pourrait céder la place à une activité biologiquement plus délétère, marquant le passage d'un état de coexistence à une interaction potentiellement pro-tumorigène.

CARCINOGENÈSE DES CANCERS CUTANÉS NON MÉLANOCYTAIRES : L'ÉMERGENCE DE MR HYDE

Des données expérimentales ont mis en évidence un potentiel oncogénique variable selon les génotypes de β -HPV. Certaines protéines virales sont capables d'interférer avec des voies cellulaires clés, notamment celles impliquées dans la réparation de l'ADN et le contrôle du cycle cellulaire (11, 12).

Les modèles *in vivo* ont permis de montrer que les β -HPV agissent en synergie avec les rayonnements ultraviolets (UV), principal facteur de risque des cancers cutanés. En conditions basales, l'expression virale est rarement suffisante pour induire une tumorigenèse. En revanche, en présence d'une exposition chronique aux UV et/ou d'une immunosuppression, une augmentation significative du développement de carcinomes épidermoïdes cutanés est observée chez les sujets infectés par le virus, comparé aux sujets non infectés (13, 14).

Ces observations ont conduit à proposer le modèle dit du *hit-and-run* pour expliquer le rôle des β -HPV dans la carcinogenèse cutanée (15). Dans ce cadre, une charge virale élevée, notamment lors d'une immunosuppression, renforcerait les effets mutagènes des UV. Les β -HPV perturberaient les mécanismes de réparation de l'ADN et stimuleraient la prolifération de kératinocytes porteurs de dommages génétiques, augmentant ainsi leur vulnérabilité au stress génotoxique.

L'accumulation de mutations non réparées pourrait alors initier la formation de lésions (pré)néoplasiques, dont la progression deviendrait secondairement indépendante de la présence virale.

Ce modèle est soutenu par des observations cliniques montrant une détection plus fréquente des β -HPV dans les lésions précancéreuses que dans les tumeurs invasives.

DR JEKYLL ET MR HYDE : UNE DUALITÉ BIOLOGIQUE MODULÉE PAR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Avec l'émergence de la théorie du *hit-and-run* et l'intérêt croissant pour les β -HPV, leur implication dans la carcinogenèse cutanée semblait évidente. Toutefois, une équipe de Harvard a récemment nuancé ce modèle en montrant qu'une infection persistante par des virus commensaux, dont les β -HPV, pourrait au contraire soutenir une surveillance immunitaire anti-tumorale (16, 17). Dans leurs modèles *in vivo*, seuls les sujets immunodéprimés développaient des lésions cutanées, contrairement aux animaux immunocompétents, soulignant un rôle fortement dépendant du contexte immunitaire.

Ces résultats ont été associés à une population spécifique de lymphocytes T mémoires résidents, ciblant des épitopes viraux. Ces cellules seraient en mesure de reconnaître et d'éliminer des kératinocytes prénéoplasiques porteurs de mutations de *TP53*, caractérisés par une présentation antigénique virale accrue.

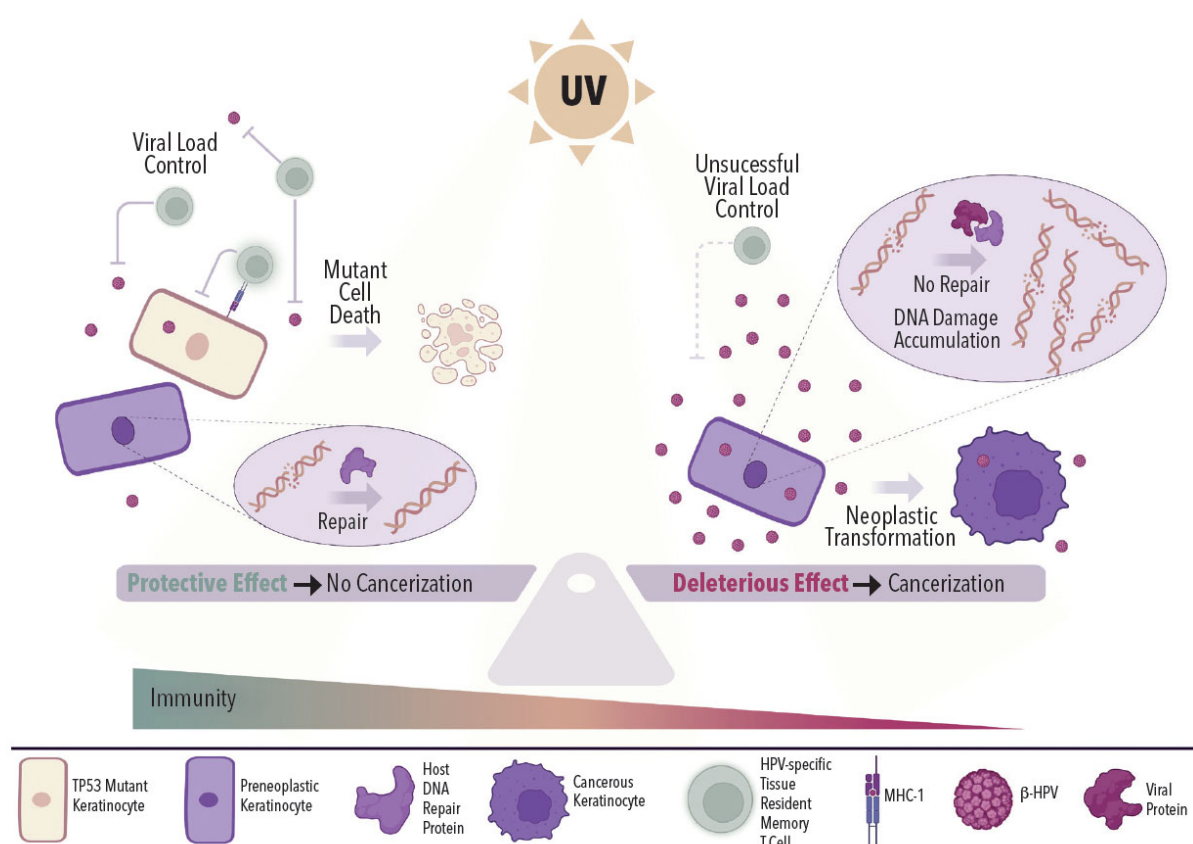


Figure 1 : Modèle intégré de l'impact des β -papillomavirus humains dans la carcinogenèse cutanée, illustrant leur rôle contextuel entre immunosurveillance et cofacteur tumoral. Image créée via bioRender.com.

Ainsi, la disparition de cette population lymphocytaire pourrait favoriser l'échappement tumoral, suggérant que la défaillance de la surveillance immunitaire, plus que la simple présence virale, constitue un facteur déterminant.

Ces résultats ont suscité d'importants débats, introduisant l'idée que les β -HPV pourraient exercer des effets soit protecteurs, soit pathogènes selon le statut immunitaire de l'hôte. Cette dualité a été partiellement illustrée par un cas clinique publié dans le *New England Journal of Medicine*, rapportant un carcinome épidermoïde cutané associé à HPV19, sans signature UV ni mutations typiques, chez un patient porteur d'une immunodéficience en lymphocytes T. La restauration immunitaire par greffe de cellules souches hématopoïétiques a conduit à la régression des lésions, soulignant le rôle central de la réponse immune (18).

Sur la base de ces données, nous proposons un modèle intégré (19). Chez les personnes immunocompétentes, les cellules T résidentes contrôlent les β -HPV en maintenant une faible charge virale. Au cours de la transformation prénéoplasique induite par les UV, les cellules acquièrent souvent des mutations de *TP53*, ce qui augmente la charge virale et la présentation d'antigènes viraux via le CMH-I, permettant aux lymphocytes T d'éliminer les cellules infectées ou mutées. En revanche, en cas d'immunosuppression, le virus prolifère, perturbe la réparation de l'ADN et amplifie les effets délétères des UV, favorisant la transformation maligne (*Figure 1*). Une fois les cellules devenues cancéreuses, la différenciation normale est perdue, ce qui empêche le cycle viral complet et entraîne la disparition progressive du virus.

Sur le plan clinique, ces données soulignent l'importance d'une surveillance dermatologique rapprochée chez les patients immunodéprimés, en particulier les transplantés d'organe solide. Elles ouvrent également des perspectives en matière de prévention puisqu'un vaccin ciblant les HPV cutanés pourrait réduire le risque de cancers chez les patients immunodéprimés. À l'inverse, chez les individus immunocompétents, une approche plus ciblée pourrait être privilégiée afin de préserver l'équilibre du microbiome cutané et ses interactions immunitaires potentielles.

Conclusion

Les β -HPV illustrent une dualité biologique, oscillant entre commensalisme, effets potentiellement protecteurs, et oncogenèse. Leur rôle dans la carcinogenèse cutanée ne peut être envisagé indépendamment du statut immunitaire de l'hôte. Cette vision intégrée, à l'interface entre virologie, immunologie et dermatologie, ouvre de nouvelles perspectives pour la compréhension et la prise en charge des cancers cutanés.

RÉFÉRENCES

1. McBride AA. Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2022;20:95–108.
2. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141:664–70.

3. Astori G, Lavergne D, Benton C, et al. Human papillomaviruses are commonly found in normal skin of immunocompetent hosts. *J Invest Dermatol* 1998;110:752–5.
4. Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, Sterner G, Hansson BG. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses. *J Virol* 2000;74:11636–41.
5. Li Z, Li S, Han C, et al. A comprehensive reference catalog of human skin DNA virome reveals novel viral diversity and microenvironmental influences. *Microbiol Spectr* 2025;13(11):e0117825.
6. Weissenborn SJ, Nindl I, Purdie K, et al. Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J Invest Dermatol* 2005;125:93–97.
7. Neagu N, Dianzani C, Venuti A, et al. The role of HPV in keratinocyte skin cancer development: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023;37:40–6.
8. Rollison DE, Amorrortu RP, Zhao Y, et al. Cutaneous human papillomaviruses and the risk of keratinocyte carcinomas. *Cancer Res* 2021;81:4628–38.
9. de Jong SJ, Imahorn E, Itin P, et al. Epidermodysplasia verruciformis: inborn errors of immunity to human beta-papillomaviruses. *Front Microbiol* 2018;9:1222.
10. Connolly K, Manders P, Earls P, Epstein RJ. Papillomavirus-associated squamous skin cancers following transplant immunosuppression: one Notch closer to control. *Cancer Treat Rev* 2014;40:205–14.
11. Cornet I, Bouvard V, Campo MS, et al. Comparative analysis of transforming properties of E6 and E7 from different beta human papillomavirus types. *J Virol* 2012;86:2366–70.
12. Massimi P, Thomas M, Bouvard V, et al. Comparative transforming potential of different human papillomaviruses associated with non-melanoma skin cancer. *Virology* 2008;371:374–9.
13. Viarisis D, Müller-Decker K, Accardi R, et al. Beta HPV38 oncoproteins act with a hit-and-run mechanism in ultraviolet radiation-induced skin carcinogenesis in mice. *PLOS Pathog* 2018;14:e1006783.
14. Hasche D, Stephan S, Braspenning-Wesch I, et al. The interplay of UV and cutaneous papillomavirus infection in skin cancer development. *PLOS Pathog* 2017;13:e1006723.
15. Tommasino M. HPV and skin carcinogenesis. *Papillomavirus Res* 2019;7:129–31.
16. Strickley JD, Messerschmidt JL, Awad ME, et al. Immunity to commensal papillomaviruses protects against skin cancer. *Nature* 2019;575:519–22.
17. Son HG, Ha DT, Xia Y, et al. Commensal papillomavirus immunity preserves the homeostasis of highly mutated normal skin. *Cancer Cell* 2025;43:36-48.e10.
18. Ye P, Bergerson JRE, Brownell I, et al. Resolution of Squamous-Cell Carcinoma by Restoring T-Cell Receptor Signaling. *N Engl J Med* 2025;393:469–78.
19. Bruyere D, Delahaye T, Nikkels A, Herfs M. Pathophysiology of cutaneous commensal human papillomaviruses. *J Invest Dermatol* 2026 Apr 1. Online ahead of print.