

# Microbiote vaginal et HPV

---

Jacques Ravel, PhD  
Professor of Microbiology and Immunology  
Center for Advanced Microbiome Research and Innovation  
Institute for Genome Sciences  
University of Maryland School of Medicine  
[javel@som.umaryland.edu](mailto:javel@som.umaryland.edu)



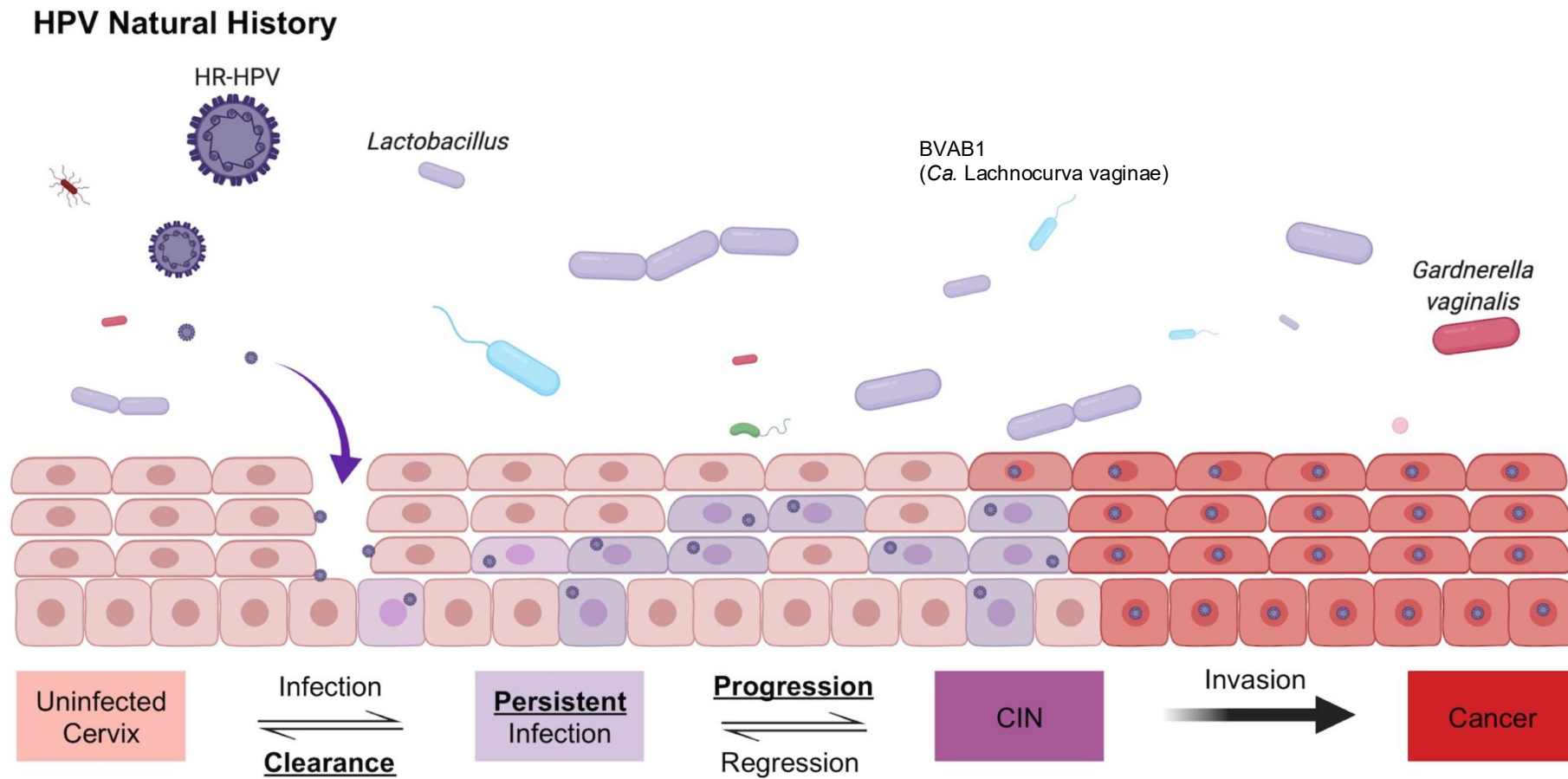
**CAMRI**  
Center for Advanced Microbiome Research & Innovation

# HPV et cancer du col de l'utérus

---

- Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde.
- Il existe plus de deux cents variants identifiés du papillomavirus humain, classés comme à haut risque (hrHPV) ou à faible risque (lrHPV) en fonction de leur potentiel oncogène.
- Les hrHPV sont les agents étiologiques du cancer du col de l'utérus, entraînant plus de 600 000 nouveaux cas et plus de 300 000 décès dans le monde en 2020.
- L'infection persistante par un HPV à haut risque (hrHPV) est le facteur de risque le plus élevé pour le cancer du col de l'utérus.
- Bien qu'un vaccin prophylactique ciblant 5 à 9 hrHPV existe, il n'est pas efficace pour les millions d'individus déjà infectés par un hrHPV.
- Il n'existe aucun traitement contre les infections à HPV. Les femmes positives au HPV sont simplement suivies cliniquement à une fréquence variable selon les types de HPV.

# HPV et cancer du col de l'utérus



# HPV et cancer du col de l'utérus

---

- Bien qu'il s'agisse de l'infection sexuellement transmissible la plus courante dans le monde et de l'agent causal du cancer du col de l'utérus, il n'est toujours pas clair pourquoi seule une petite proportion des infections par un hrHPV progresse vers un cancer du col.
- L'infection par un hrHPV est courante, plus de 80 % des femmes sexuellement actives étant infectées au cours de leur vie. Pourtant, seulement 1 à 10 % d'entre elles évolueront vers un carcinome invasive.
- De plus en plus de preuves soutiennent un rôle du microbiome cervico-vaginal dans la susceptibilité, la progression, mais aussi l'élimination des infections à HPV.

# Le microbiote vaginal

---

- Chez les femmes en âge de procréer, une abondance élevée de *Lactobacillus* spp. est souvent caractéristique d'un microbiote vaginal optimal.
- *Lactobacillus* spp. produisent de l'acide lactique et acidifient le vagin à un  $\text{pH} < 4$ .
- Un pH bas est un bon indicateur de la dominance de *Lactobacillus* dans le microbiote vaginal.

# pH vaginal et infection par le HPV

Clarke et al. *BMC Infectious Diseases* 2012, **12**:33  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/33>



## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

### A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection

Megan A Clarke<sup>1,4\*</sup>, Ana Cecilia Rodriguez<sup>2</sup>, Julia C Gage<sup>1</sup>, Rolando Herrero<sup>2</sup>, Allan Hildesheim<sup>1</sup>, Sholom Wacholder<sup>1</sup>, Robert Burk<sup>3</sup> and Mark Schiffman<sup>1</sup>

- L'étude a inclus 9165 femmes âgées de 18 à 97 ans, avec un total de 28,915 visites (durée moyenne de suivi = 3,4 ans).
- Évaluer la relation entre le pH vaginal et l'infection par le HPV (globalement et en fonction du type unique ou multiple), les lésions intraépithéliales squameuses de bas grade (LSIL), la manifestation cytomorphique de l'infection par le HPV.
- La détection du HPV était positivement associée au pH vaginal, principalement chez les femmes de moins de 35 ans ( $p = 0,009$  et  $0,007$  pour les femmes âgées de moins de 25 ans et de 25 à 34 ans, respectivement).
- Un pH vaginal élevé était associé à un risque accru de 30 % d'infection par plusieurs types de HPV et aux lésions intraépithéliales squameuses de bas grade, principalement chez les femmes de moins de 35 ans et de 65 ans et plus.

# Microbiote vaginal et infection par le HPV

## PLOS PATHOGENS

### Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study

Mykhaylo Usyk<sup>1,2</sup>, Christine P. Zolnik<sup>1,3</sup>, Philip E. Castle<sup>4</sup>, Carolina Porras<sup>5</sup>, Rolando Herrero<sup>6</sup>, Ana Gradissimo<sup>1</sup>, Paula Gonzalez<sup>5</sup>, Mahboobeh Safaeian<sup>7</sup>, Mark Schiffman<sup>8</sup>, Robert D. Burk<sup>1,4,9\*</sup>, Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group<sup>11</sup>

- Cette étude était intégrée au bras placebo de l'essai du vaccin contre le HPV au Costa Rica, qui incluait des femmes âgées de 18 à 25 ans.
- Des échantillons cervicaux provenant de deux visites de femmes atteintes d'une infection hrHPV incidente (n = 273 femmes) ont été utilisés pour évaluer le rôle prospectif du microbiote cervico-vaginal (CVM) dans l'histoire naturelle du hrHPV.
- L'étude s'est concentrée sur la clairance, la persistance et la progression de l'infection vers une néoplasie intraépithéliale cervicale de grade 2 et 3 (CIN2+).

# Microbiote vaginal et infection par le HPV

## PLOS PATHOGENS

### Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study

Mykhaylo Usyk<sup>1,2</sup>, Christine P. Zolnik<sup>1,3</sup>, Philip E. Castle<sup>4</sup>, Carolina Porras<sup>5</sup>, Rolando Herrero<sup>6</sup>, Ana Gradissimo<sup>1</sup>, Paula Gonzalez<sup>5</sup>, Mahboobeh Safaeian<sup>7</sup>, Mark Schiffman<sup>8</sup>, Robert D. Burk<sup>1,4,9\*</sup>, Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group<sup>11</sup>

- Lors de la visite 1, une abondance de *Lactobacillus iners* était associée à la clairance des infections incidentes par le hrHPV, tandis que *Gardnerella* était associée à la progression du hrHPV (LDA > 4.0).
- Lors de la visite 2, une diversité microbienne accrue était significativement associée à la progression vers le CIN2+.
- Un modèle multivarié complet a montré des effets protecteurs significatifs du genre *Lactobacillus* lors de la visite 1, tandis que la diversité bactérienne lors de la visite 2 était prédictive de la progression vers le CIN2+.

# Microbiote vaginal et infection par le HPV

## PLOS PATHOGENS

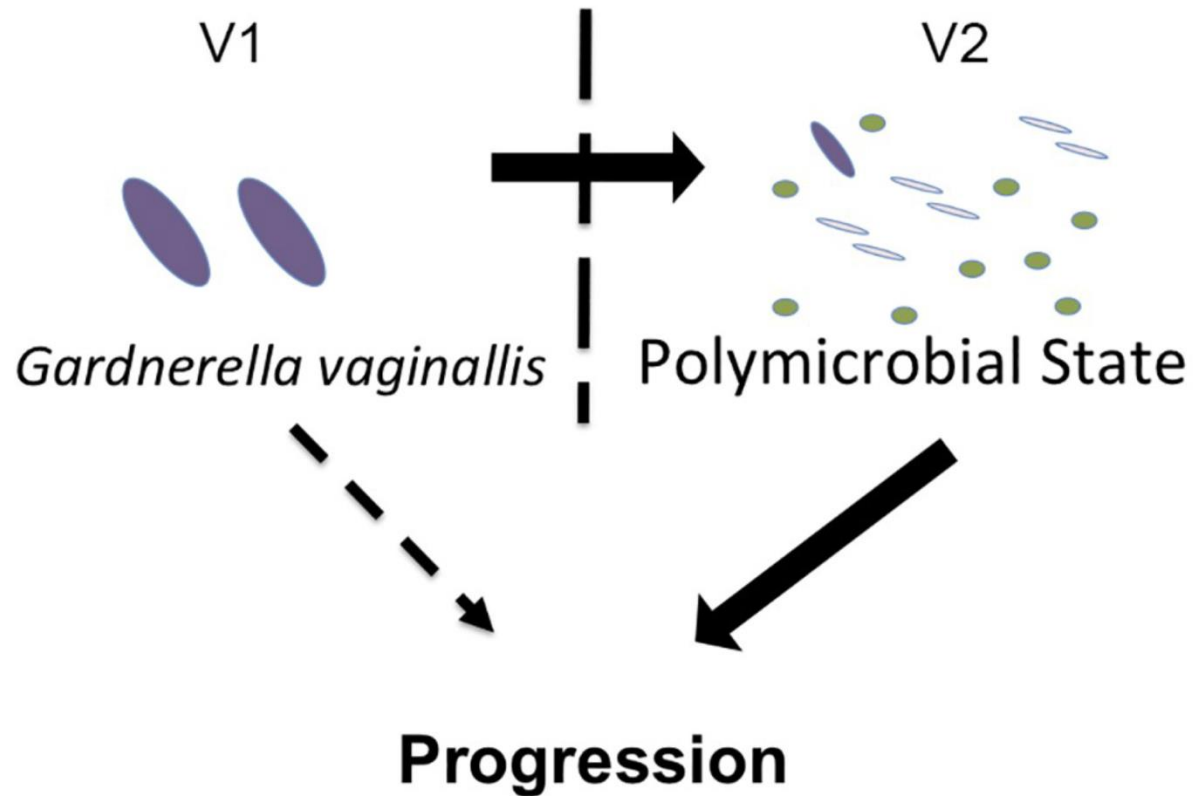
### Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study

Mykhaylo Usyk<sup>1,2</sup>, Christine P. Zolnik<sup>1,3</sup>, Philip E. Castle<sup>4</sup>, Carolina Porras<sup>5</sup>, Rolando Herrero<sup>6</sup>, Ana Gradissimo<sup>1</sup>, Paula Gonzalez<sup>5</sup>, Mahboobeh Safaeian<sup>7</sup>, Mark Schiffman<sup>8</sup>, Robert D. Burk<sup>1,4,9\*</sup>, Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group<sup>11</sup>

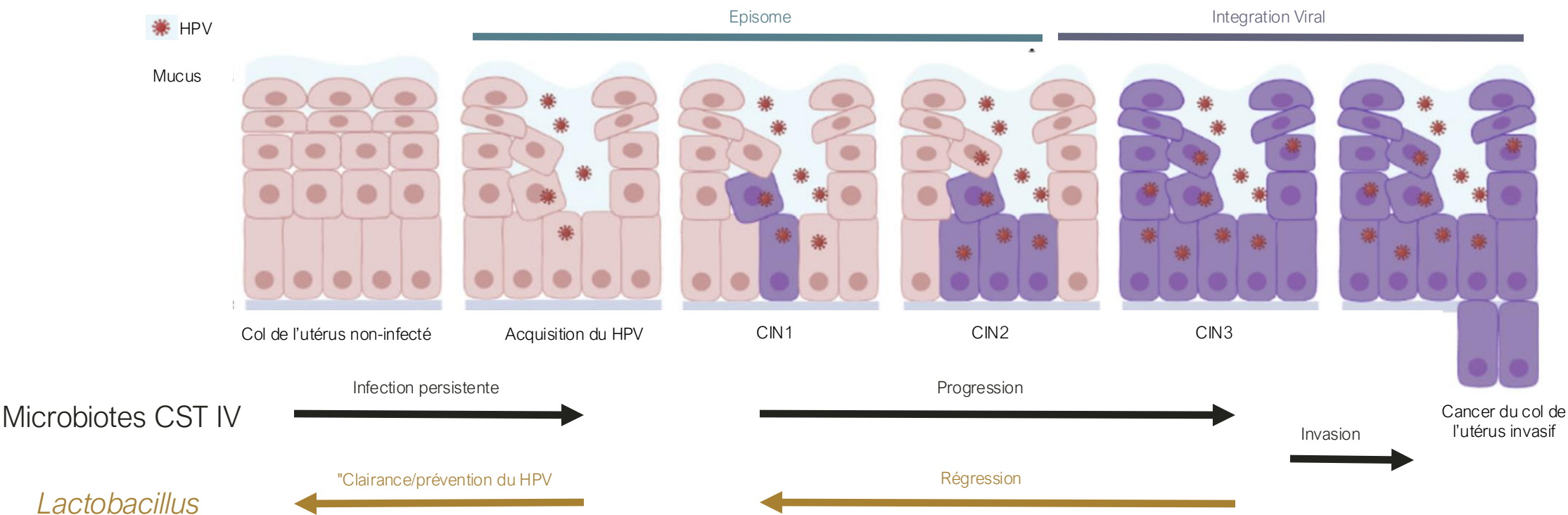
- Les caractéristiques du microbiome cervico-vaginal sont associées à la clairance, à l'acquisition et à la progression du hrHPV.
- *Gardnerella* était associée à la progression vers le CIN2+, ce qui pourrait en fait être médié par une augmentation ultérieure de la diversité microbienne.

# Microbiote vaginal et infection par le HPV – Un modèle

- Modèle de progression du hrHPV

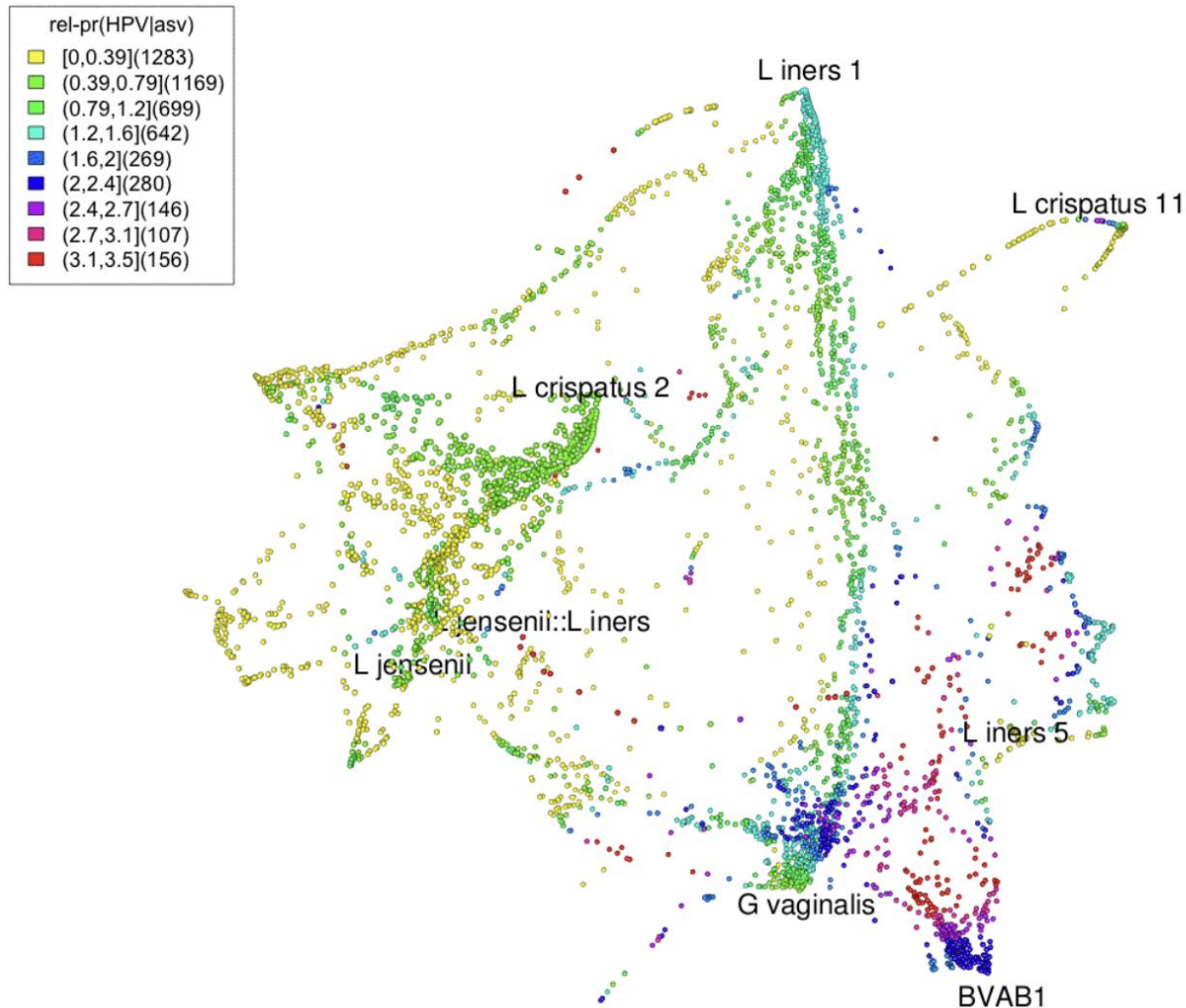


# Microbiote vaginal et infection par le HPV



Modified from Dai, W., Du, H., Li, S. & Wu, R. Cervicovaginal Microbiome Factors in Clearance of Human Papillomavirus Infection. *Frontiers Oncol* 11, 722639 (2021).

# Microbiote vaginal et infection à HPV prévalente



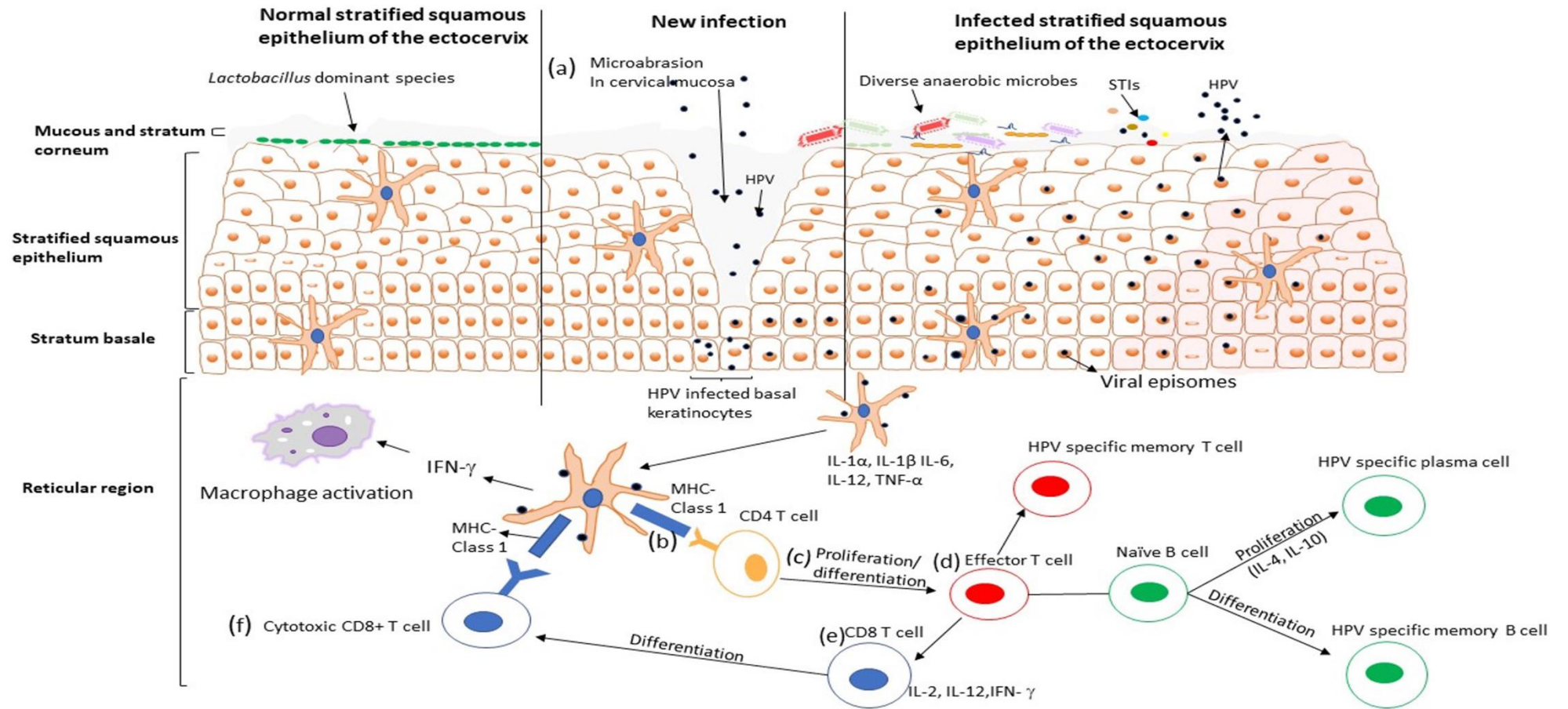
- Les femmes atteintes du HPV ont un microbiote vaginal similaire à celui associé à la vaginose bactérienne ou à un sous-groupe de *Lactobacillus iners*.
- HPV+ est associé à une dominance de *Gardnerella vaginalis* ou de BVAB1 (*Ca. Lachnocurva vaginae*).
- HPV- est associé à *Lactobacillus crispatus*.
- Étude longitudinale (trois points temporels).

# Modulation immunitaire par le microbiome dans les infections à HPV

---

- Immunité innée : Le microbiome vaginal influence la production de cytokines et de chimiokines, qui sont essentielles pour initier les réponses immunitaires contre le HPV.
- Immunité adaptative : Un microbiome optimal favorise l'activation des cellules T et la production d'anticorps, essentiels pour l'élimination des infections à HPV.
- Dysbiose et évasion immunitaire : Un microbiome non optimal peut entraîner une inflammation chronique, créant un environnement qui permet la persistance et la progression du HPV.
- Le microbiome résidant pourrait contribuer à la grande variabilité observée dans la réponse de l'hôte aux infections à hrHPV en affectant directement les fonctions immunitaires épithéliales. La contribution du microbiome résidant à l'immunologie épithéliale dans le contexte des infections à hrHPV reste peu étudiée.

# HPV, cancer du col de l'utérus et immunité



Activation of cellular and humoral immunity is associated with clearance of HPV infection.

# Implications cliniques et orientations futures

---

- Microbiome comme biomarqueur : L'évaluation de la composition du microbiome vaginal pourrait aider à prédire la persistance du HPV et le risque de dysplasie cervicale.
- Interventions thérapeutiques : Les traitements biothérapeutiques vivants devraient être évalués pour restaurer la dominance de *Lactobacillus* et améliorer les taux de clairance du HPV.
- Lacunes de la recherche : Des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les causes et les mécanismes sous-jacents aux relations entre certains microbiomes vaginaux et les résultats du HPV, y compris le rôle précis du système immunitaire dans ces relations.

# Conclusions

---

- Le microbiome cervico-vaginal influence significativement la susceptibilité au HPV et sa clairance, probablement en modulant la réponse immunitaire de l'hôte.
- Maintenir un microbiome optimal pourrait aider à éliminer ou prévenir la persistance du HPV et, à terme, réduire le risque de cancer.
- Une thérapie efficace pour moduler la composition du microbiome vaginal est désespérément nécessaire.

# Microbiote vaginal et HPV

---

Questions?

# Propriétés de l'acide lactique produit par le microbiome vagina

## RESEARCH

## Open Access



### Lactic acid from vaginal microbiota enhances cervicovaginal epithelial barrier integrity by promoting tight junction protein expression

David Jose Delgado-Diaz<sup>1,2†</sup>, Brianna Jesaveluk<sup>1,2†</sup>, Joshua A. Hayward<sup>1,2</sup>, David Tyssen<sup>1</sup>, Arghavan Alisoltani<sup>3,4</sup>, Matthys Potgieter<sup>5,6</sup>, Liam Bell<sup>7</sup>, Elizabeth Ross<sup>7</sup>, Arash Iranzadeh<sup>5</sup>, Imane Allali<sup>8</sup>, Smritee Dabee<sup>9</sup>, Shaun Barnabas<sup>10</sup>, Hoyam Gamielien<sup>3</sup>, Jonathan M. Blackburn<sup>6,11</sup>, Nicola Mulder<sup>5,11,12</sup>, Steven B. Smith<sup>13</sup>, Vonetta L. Edwards<sup>13,14</sup>, Adam D. Burgener<sup>15,16,17</sup>, Linda-Gail Bekker<sup>11,18</sup>, Jacques Ravel<sup>13,14</sup>, Jo-Ann S. Passmore<sup>3,11,19,20</sup>, Lindi Masson<sup>1,3,11,19,21</sup>, Anna C. Hearps<sup>1,21</sup> and Gilda Tachedjian<sup>1,2,22\*</sup>



## RESEARCH ARTICLE

Host-Microbe Biology

July/August 2019 Volume 10 Issue 4 10.1128/mbio.01548-19

<https://doi.org/10.1128/mbio.01548-19>

### The Cervicovaginal Microbiota-Host Interaction Modulates *Chlamydia trachomatis* Infection

Vonetta L. Edwards <sup>a,b</sup>, Steven B. Smith <sup>a,\*</sup>, Elias J. McComb <sup>a</sup>, Jeanne Tamarelle <sup>c</sup>, Bing Ma <sup>a,b</sup>, Michael S. Humphrys <sup>a</sup>, Pawel Gajer <sup>a,b</sup>, Kathleen Gwilliam <sup>a</sup>, Alison M. Schaefer <sup>d</sup>, Samuel K. Lai <sup>d</sup>, Mishka Terplan <sup>e,\*</sup>, Katrina S. Mark <sup>e</sup>, Rebecca M. Brotman <sup>a,f</sup>, Larry J. Forney <sup>g</sup>, Patrik M. Bavoil <sup>h</sup>, Jacques Ravel <sup>a,b</sup>

- L'acide D-lactique réduit la susceptibilité aux infections par *Chlamydia trachomatis* par rapport à l'acide L-lactique

## OPEN

## Mucosal Immunology

### Vaginal lactic acid elicits an anti-inflammatory response from human cervicovaginal epithelial cells and inhibits production of pro-inflammatory mediators associated with HIV acquisition

AC Hearps<sup>1,2</sup>, D Tyssen<sup>1</sup>, D Srbinovski<sup>1,3</sup>, L Bayigga<sup>4</sup>, DJD Diaz<sup>1,3</sup>, M Aldunate<sup>1,3</sup>, RA Cone<sup>5</sup>, R Gugasyan<sup>1,6</sup>, DJ Anderson<sup>4</sup> and G Tachedjian<sup>1,2,7,8</sup>



## RESEARCH ARTICLE

September/October 2015 Volume 6 Issue 5 10.1128/mbio.01084-15

<https://doi.org/10.1128/mbio.01084-15>

### Enhanced Trapping of HIV-1 by Human Cervicovaginal Mucus Is Associated with *Lactobacillus crispatus*-Dominant Microbiota

Kenetta L. Nunn<sup>a</sup>, Ying-Ying Wang<sup>b</sup>, Dimple Harit<sup>c</sup>, Michael S. Humphrys<sup>d</sup>, Bing Ma<sup>d,e</sup>, Richard Cone<sup>b</sup>, Jacques Ravel<sup>d,e</sup>, Samuel K. Lai <sup>a,c,f</sup>

- Une concentration élevée d'acide D-lactique explique le piégeage des particules du VIH dans le mucus.