

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

Quatrième partie
Actualités sur l'HPV en 2012



*36^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2012*

Place des infections à HPV en ORL : cancers de l'amygdale et papillomavirus

J. LACAU ST GUILY
(Paris)

Résumé

Les cancers des voies aérodigestives supérieures sont des cancers fréquents chez l'homme, classiquement associés à une intoxication tabagique ou alcool-tabagique. Depuis plusieurs décennies, on assiste dans tout le monde occidental à une diminution des cancers du larynx et de l'hypopharynx fortement associés au tabac, tandis qu'augmentent en chiffres absolu et relatif les cancers de l'oropharynx (étage moyen du pharynx) et plus particulièrement de l'amygdale (ou tonsille) ; parmi ceux-ci, on observe une proportion croissante qui est associée à une positivité de la tumeur aux papillomavirus à haut risque (HPV-HR) en particulier HPV16. Ces cancers semblent avoir un profil clinique et pronostique particulier avec une meilleure survie, liée à la fois aux mécanismes oncogènes en cause et à une meilleure sensibilité aux différents traitements. Si fin 2012, il n'est pas encore possible de modifier le traitement selon le statut HPV, celui-ci se dessine comme un facteur pronostique et prédictif à courte échéance.

Mots clés : carcinome épidermoïde, oropharynx, amygdale, papillomavirus

Hôpital Tenon - Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale - APHP et université Pierre et Marie Curie-Paris VI - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

Correspondance : jean.lacau@tnn.aphp.fr

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare avoir des intérêts avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté comme suit : membre du board scientifique de l'étude EDITHVI (HPV et cancers de l'oropharynx en France) Sanofi-Pasteur-MSD ; soutien financier de l'étude translationnelle HPV de l'essai ECHO07 dans les cancers de l'oropharynx par Merck ; Advisory board Vaccines de Sanofi-Pasteur-MSD juillet 2012 ; séjour et transport à Eurogin Prague 2012 par Sanofi-Pasteur-MSD.

INTRODUCTION

C'est au début des années 80 que le Professeur zur Hausen de l'université d'Heidelberg publia les premiers articles sur l'association entre les papillomavirus (HPV) et les cancers du col de l'utérus qui lui valurent le prix Nobel de médecine en 2009 [1]. En 1983, des auteurs scandinaves montrèrent que certains cancers de la bouche et du pharynx étaient associés aux papillomavirus [2]. La proportion de ces cancers HPV positifs n'a depuis cessé d'augmenter [3-7].

REVUE DE LA LITTÉRATURE ET DISCUSSION

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), couramment appelés ORL, ceux de la bouche et du larynx, et des trois étages du pharynx, restent fréquents dans le monde, avec 600 000 nouveaux cas annuels (6^e rang mondial), et particulièrement en France : ils sont le 5^e cancer masculin dans notre pays, ils ne cessent d'augmenter chez la

femme, et la France est première pour les cancers du pharynx. Le facteur de risque principal est le tabac seul ou associé à l'alcool [8] ; en France depuis le milieu des années 70, ces cancers voient leur incidence diminuer fortement et régulièrement chez l'homme parce que notre consommation alcool-tabagique s'est réduite ; cette diminution régulière s'observe dans tout le monde occidental [7], également aux États-Unis, en Scandinavie et dans le reste de l'Europe, pour tous les cancers fortement associés au tabac comme le larynx, la bouche, la partie basse du pharynx. Sauf pour une localisation qui elle, partout, ne cesse d'augmenter chez l'homme et la femme : les cancers de l'oropharynx (l'étage moyen du pharynx) et tout particulièrement de l'amygdale qui sont devenus partout les premiers cancers ORL. Ainsi on observe maintenant très régulièrement ces cancers chez des patients non fumeurs ou petits fumeurs. Les études sur registres effectuées aux États-Unis et en Scandinavie ont montré que les cancers fortement associés au tabac, comme ceux de l'hypopharynx et le larynx, n'ont cessé de diminuer tout au long des dernières décennies depuis les années 60 tandis que les cancers de l'oropharynx n'ont cessé d'augmenter [9].

Le HPV pourrait constituer un facteur causal de 25 % des carcinomes épidermoïdes des VADS, toutes localisations confondues [10], mais ce sont surtout les cancers de l'oropharynx, contrairement aux autres localisations des VADS, qui sont fortement associés aux HPV. Les études scandinaves ont toutes montré une augmentation dans l'incidence des cancers de l'oropharynx de 1970 aux années 2000 d'un facteur de 3,5 chez la femme et de 2,6 chez l'homme ; parallèlement, il existe une augmentation dans les mêmes cohortes de la proportion des cancers HPV positifs : par exemple 23 % dans les années 70, 29 % dans les années 80, 57 % dans les années 90 et 68 % au début des années 2000 [4, 5]. Parmi les études récentes, une étude rétrospective qui a été faite sur les années 2000-2008 en France montre que la moitié environ des cancers de l'oropharynx sont associés à ces virus [11], et ce chiffre monte pour les localisations amygdaliennes dans la plupart des études occidentales depuis le milieu des années 2000 à 55 % et au-delà [7, 12, 13].

Les cancers de l'oropharynx associés aux HPV semblent constituer une pathologie distincte par rapport aux cancers associés aux facteurs de risques classiques [14, 15] : les patients atteints de cancers HPV positifs sont plus jeunes avec une intoxication tabagique moindre ; le risque de carcinome amygdalien ou oropharyngé semble accru chez la femme en cas d'antécédents personnels de dysplasie ou cancer du col, et pour l'homme en cas de dysplasie/cancer du col chez la conjointe [16]. Ces cancers sont de meilleur pronostic (meilleur contrôle loco-

régional et meilleure survie avec un risque de décès lié au cancer qui serait réduit de 60 à 80 %) [13-17] et les traitements pourraient en être modifiés. Le statut HPV de la tumeur est un facteur pronostique fort et indépendant s'ajoutant à une efficacité augmentée des traitements chez les patients porteurs de tumeurs HPV positives. La plus grande radiosensibilité et la plus grande chimiosensibilité des cancers associés aux HPV laissent entrevoir une modification des traitements selon le statut HPV des tumeurs.

Bien que le dépistage du HPV dans un carcinome soit réalisable en routine, il est loin d'être systématique car à l'heure actuelle, il n'est pas possible de l'intégrer comme facteur prédictif déterminant des options thérapeutiques différentes.

La présence d'ADN viral dans une tumeur n'est pas suffisante pour affirmer la responsabilité du virus dans la survenue du carcinome ; les oncoprotéines E6 et E7 des HPV à haut risque sont des acteurs essentiels de l'oncogenèse ; des notions comme l'intégration du virus, la présence d'ARN issu des segments oncogènes du génome viral (en particulier E6-E7), la charge virale et les variants des HPV à haut risque sont des éléments nécessaires pour bien caractériser le statut HPV de la tumeur. Le pouvoir oncogène des protéines E6 et E7 est principalement lié à leurs interactions avec les voies de régulation du cycle cellulaire [18]. E6 et E7 sont capables de se lier respectivement aux protéines tumeurs-suppresseurs p53 et pRb et d'induire leur dégradation. La protéine p53 activée induit normalement l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose, jouant un rôle dans le contrôle de la mitose. La protéine p53 est fréquemment mutée au cours des cancers mais elle est souvent sauvage dans les cancers amygdaliens HPV positifs comme dans les cancers du col où elle est dégradée par l'intermédiaire de E6. La protéine pRb, produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome, est inactivée dans les cancers HPV positifs. La liaison de E7 à pRb et sa dégradation ont comme conséquence l'accélération de l'entrée en phase S. En définitive, E6 et E7 des HPV à haut risque favorisent la survie et la prolifération cellulaires mais agissent par l'intermédiaire de leurs actions sur les gènes régulateurs p53 et pRb non mutés. Les anomalies génétiques rencontrées dans les tumeurs HPV négatives ne sont que peu rencontrées dans les tumeurs HPV positives.

La recherche de la protéine p16 par immunohistochimie est une technique anatomopathologique en vogue pour détecter les cancers HPV positifs car elle est relativement aisée à réaliser en routine sur un échantillon tumoral inclus en paraffine. L'hyperexpression de p16 est secondaire à l'emballement du cycle cellulaire du fait de la dégradation de pRb par E7 et apparaît bien corrélée avec la présence d'HPV-HR.

Elle n'est toutefois pas spécifique car d'autres mécanismes peuvent entraîner cette surexpression et elle peut être présente dans des tumeurs HPV négatives.

Le modèle des cancers du col de l'utérus n'est pas totalement extrapolable aux cancers de l'oropharynx et en particulier de l'amygdale. Une différence majeure est que l'on ne rencontre pas en pratique clinique de lésions dysplasiques précancéreuses des amygdales. Le siège de l'infection à HPV dans les amygdales se situe probablement au fond des cryptes qui favorisent certainement l'infection chronique ; mais pour l'instant on ne connaît pas l'histoire naturelle de ces cancers.

La vaccination anti-papillomavirus pourrait avoir un rôle préventif contre ces cancers. Comme pour le col de l'utérus, c'est la transmission sexuelle du virus qui est en cause [12]. Sur la transmission, la sexualité joue un rôle mais il est frappant de constater que ces virus ne sont présents que dans moins de 5 % des cancers de la cavité buccale et que d'autres facteurs, anatomiques et immunologiques par exemple, interviennent pour expliquer cette spécificité de l'amygdale. En fait, les papillomavirus sont présents partout ; 75 % des Occidentaux en âge sexuel auraient été en présence de ces virus, la contamination est même très précoce ; mais le plus souvent, elle est rapidement éliminée sans conséquence, comme cela est connu pour le col. De plus, la présence d'ADN viral dans une tumeur ne signifie pas avec certitude que c'est bien le virus qui a déclenché le processus de cancérisation ; c'est pourquoi il faut déterminer si ces gènes s'expriment. Enfin il reste à prouver sur des études plus vastes, avec des outils virologiques plus complets et des suivis cliniques précis, de quelle façon le virus agit, si le pronostic est vraiment modifié par sa présence et de quelle façon on pourrait utiliser l'infection virale comme un marqueur prédictif pour adapter le traitement. La question se pose aussi de savoir si la vaccination doit être étendue aux garçons comme dans certains pays (Australie).

De grandes études observationnelles sont en cours, en particulier en France, sur les cancers de l'oropharynx et de l'amygdale. Les résultats devront y distinguer les populations de patients fumeurs de celles de patients non fumeurs stricts. De plus, pour mieux comprendre l'histoire naturelle de l'infection des amygdales par ces virus, une étude nationale (étude SPLIT) est démarrée cet automne en France avec le soutien de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) qui étudiera, sur des amygdalectomies tout venant faites chez l'enfant et l'adulte pour des indications non cancéreuses, la présence des papillomavirus, leur localisation et recherchera l'existence de lésions précancéreuses.

CONCLUSION

Par la gravité du problème de santé publique que posent les cancers oropharyngés en voie d'augmentation absolue et relative, la meilleure connaissance de ce facteur viral est essentielle. Des études prospectives sur de larges cohortes sont indispensables. Il s'offre pour ces patients des perspectives de traitements curatifs plus adaptés et même personnalisés et possiblement d'une prévention vaccinale efficace.

Bibliographie

- [1] Zur Hausen H. Papillomavirus infections: a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996;1288:F55-78.
- [2] Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983;12:418-24.
- [3] Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:622-635.
- [4] Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H *et al.* Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2006;119:2620-2623.
- [5] Hammarstedt L, Dahlstrand H, Lindquist D *et al.* The incidence of tonsillar cancer in Sweden is increasing. *Acta Otolaryngol* 2007;127:988-992.
- [6] Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the US population ages 20-44 years. *Cancer* 2005;103:1843-1849.
- [7] Joseph AW, D'Souza G. Epidemiology of human papillomavirus-related head and neck cancer. *Otolaryngol Clin N Am* 2012;45:739-64.
- [8] Morinière S. Épidémiologie des carcinomes des voies aérodigestives supérieures. *Rev Prat* 2006;56:1637-1641.
- [9] Chatuverdi A, Engels E, Anderson W, Gillison M. Incidence trends for human papillomavirus-related (HPV-R) and unrelated (HPV-U) head and neck squamous cell carcinomas in the United States. *JCO* 2007;25:18S. ASCO abstract 6001.
- [10] Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:467-475.
- [11] Lacau St Guily J, Jacquard AC, Pretet JL, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C, Agius G, Birembaut P, Leochmach Y, Soubeyrand B, Pradat P, Riethmuller D, Mouglin C, Denis F. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France - The EDiTH VI study. *J Clin Virol* 2011 Jun;51(2):100-4.
- [12] D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R *et al.* Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-1956.
- [13] Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF *et al.* Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35.
- [14] Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004;31:744-754.
- [15] Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006;24:2606-2611.
- [16] Hemminki K, Dong C, Frisch M. Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:433-437.
- [17] Hoffmann M, Gorogh T, Gottschlich S *et al.* Human papillomaviruses in head and neck cancer: 8 year-survival-analysis of 73 patients. *Cancer Lett* 2005;218:199-206.
- [18] Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, Grace M, Huh K. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 2004;78:11451-60.

