



Reçu le :
7 février 2011
Accepté le :
21 mars 2011
Disponible en ligne
18 mai 2011

Disponible en ligne sur



Papillomavirus et cancers des VADS

Papillomavirus and head and neck cancer

G. Lescaille*, V. Descroix, J. Azérad

Service d'odontologie, UFR d'odontologie université Paris Diderot, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 43–87, boulevard de l'hôpital, 75013 Paris. France

Summary

Tobacco and alcohol consumption are the main risk factors for head and neck cancers. Papillomavirus (HPV) infection was recently associated with the development of malignant tumors of the oropharynx, according to molecular and biological arguments. We describe the oncogenic mechanisms of HPV infections, the epidemiological and clinical aspects of associated head and neck cancers, their prognosis, and issues of specific therapeutic strategies.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Head and neck cancers, Papillomavirus, Tonsil

Résumé

L'alcool et le tabac sont les principaux facteurs de risque des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS). L'implication des papillomas virus (*human papilloma virus*, HPV), notamment dans les tumeurs malignes de l'oropharynx, est discutée sur des arguments moléculaires et épidémiologiques. Nous décrivons les mécanismes oncogénétiques des infections aux papillomavirus, les aspects épidémiologiques et cliniques des cancers des VADS HPV+, leur pronostic et les conséquences potentielles sur les stratégies thérapeutiques.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Cancer de la tête et du cou, Papillomavirus, Oropharynx

Introduction

Plus de 90 % des cancers des VADS sont des carcinomes épidermoïdes. L'alcool et le tabac en sont les principaux facteurs de risque. Environ 15 à 20 % de ces cancers sont diagnostiqués chez des adultes jeunes non alcoolo-tabagiques. L'implication de l'HPV a longtemps était controversée. Il est maintenant admis, sur la base d'arguments clinico-démographiques et génétiques, qu'il participe à l'étiologie des cancers des VADS, en particulier des tumeurs de l'oropharynx (amygdale, base de langue). Quinze à 20 % des cancers chez l'homme sont viro-induits, principalement par les papillomavirus : cancers ano-génitaux (HPV 16 et 18), carcinomes hépatiques (virus de l'hépatite B, HBV et C, HCV), lymphome de Burkitt et carcinome du nasopharynx (virus Epstein-Bar, EBV), sarcome de Kaposi (virus herpétique HHV-8) et, enfin, leucémie de type T de l'adulte (rétrovirus HTLV-1).

Dans certains cancers des VADS, la transmission de l'HPV 16 serait sexuelle, comme dans les cancers ano-génitaux. Il

en résulte des particularités épidémiologiques et cliniques. Leur pronostic est meilleur que celui des cancers non liés à l'HPV. On s'interroge sur l'intérêt de l'élargissement d'une vaccination préventive contre l'HPV aux jeunes garçons et sur le développement des stratégies thérapeutiques plus spécifiques ciblant l'HPV 16.

HPV et oncogenèse virale

Les papillomavirus appartiennent à la grande famille des *Papillomaviridae*. Ce sont des virus épithéliotropes, spécifiquement muqueux ou cutanés. Plus de 200 génotypes ont été recensés. Les HPV dits non oncogéniques sont de faible risque HPV-LR (*Low-Risk*). HPV 6 et 11, responsables entre autres des condylomes et verrues, en sont un exemple. Les HPV-HR (*High-Risk*) oncogéniques dont HPV 16, 18 et 31, sont observés notamment dans les cancers ano-génitaux. Dans les VADS, les HPV sont responsables de différents types de lésions non malignes : papillomatoses laryngées de l'enfant (HPV 6 et 11), condylomes (HPV 6 et 11), papillomatoses orales (HPV 13), hyperplasies épithéliales focales (ou maladie de Heck) (HPV 13 et 32).

* Auteur correspondant.

e-mail : Geraldine.lescaille@gmail.com (G. Lescaille).

En 2005, une méta-analyse (60 études, 5046 tumeurs de la tête et du cou) [1] a rapporté une prévalence totale d'HPV à 25,9 %. Le type 16 était le plus fréquent (comme dans les cancers ano-génitaux), ce qui a été confirmé depuis (plus de 90 % des cancers des VADS HPV+).

L'HPV 16 est un virus oncogénique non enveloppé et encapsidé, constitué d'ADN circulaire double brin de 8 kb, qui code pour des protéines dites précoces (*early proteins*) et tardives (*late proteins*). Les protéines précoces, E1, E2, E4, E5, E6 et E7 sont non structurales et sont impliquées dans la réplication de l'ADN viral et la transformation cellulaire. Les protéines L1 et L2 sont structurales et forment la capside. E6 et E7 sont impliquées dans la carcinogénèse humaine et la progression tumorale. Elles interagissent avec des éléments clés du cycle cellulaire. E6 induit une dégradation de p53 par une protéolyse médiée par l'ubiquitine, aboutissant à une perte de fonction de p53. Il en résulte une perte du contrôle des dommages cellulaires et des instabilités génomiques. E7 se lie à la protéine pRb issue du gène suppresseur de tumeur et l'inactive, ce qui perturbe le cycle cellulaire, induisant prolifération et transformation maligne [2].

L'histoire naturelle de l'infection des VADS par le HPV n'est pas connue, contrairement à celle des infections ano-génitales à HPV. Celles-ci sont fréquentes ; 70 à 80 % de la population sexuellement active a été en contact avec au moins un des types d'HPV. L'infection est souvent asymptomatique et le virus est le plus souvent éliminé spontanément. Dans 10 % des cas, le virus persiste. Ses particules infectent les cellules basales de l'épithélium, et la réplication virale se fait avec une expression épisomale (non intégrative). Si l'infection persiste, la séquence du génome viral s'intègre au génome cellulaire, entraînant des modifications structurales à l'origine du développement des lésions dysplasiques, puis de cancer (accumulation de modifications et d'instabilités génomiques).

La transmission de l'HPV par contact sexuel au niveau du col utérin est établie. Elle ne l'est pas par contact oro-génital. Pour certains, cette dernière jouerait un rôle dans la pathogénèse du cancer de l'oropharynx : l'augmentation de partenaires sexuels et la pratique du sexe oral seraient des facteurs de risque des cancers oropharyngés [3]. Une augmentation de l'incidence et du risque relatif des cancers des VADS a été observée parmi les femmes atteintes initialement d'un carcinome in situ du col de l'utérus, d'un cancer invasif de la marge anale ou du col de l'utérus et chez les partenaires de femmes atteintes de cancer invasif du col de l'utérus [4]. L'infection par HPV semble influencée par une co-infection par le virus herpes simplex de type 2 (HSV2) et par le virus de l'immunodéficience acquise (VIH) [5].

Épidémiologie des cancers des VADS liés à HPV

Les cancers des VADS se situent à la sixième place des cancers les plus fréquents au monde, avec 563 826

nouveaux cas par an dont 274 850 cancers de la cavité buccale, 159 363 cancers du larynx, et 52 100 cancers de l'oropharynx. Ils sont responsables de 301 408 décès annuels [6]. La présence de l'HPV est retrouvée dans 40 à 80 % des cancers de l'oropharynx aux États-Unis et dans plus de 90 % en Suède. Dans ces pays, les tumeurs liées à l'HPV étaient en augmentation alors que celles liées à l'alcool et au tabac étaient en régression. Certains ont parlé d'« épidémie virale » avec une incidence croissante : 23 % entre 1970 et 1979, 79 % entre 2000 et 2007, et 93 % en 2006–2007 [7]. Dans les pays où la consommation tabagique est la plus forte, l'incidence des cancers liés à HPV était inférieure à 20 % [8]. L'incidence des infections par l'HPV chez les patients atteints de cancers des VADS est inversement proportionnelle à la consommation de tabac et d'alcool [8]. Pour autant, l'infection par HPV est retrouvée chez les patients fumeurs et non-fumeurs ; seulement 13 à 16 % des patients présentant un cancer des VADS HPV+ positif n'avaient pas d'antécédents de consommation d'alcool et tabac. Un rôle potentiellement synergique a été évoqué mais n'a pas été prouvé. L'absence de consensus sur la validité des techniques de détection de l'HPV complique ces estimations et relativise ces résultats.

En France, les cancers des VADS diminuent depuis 30 ans, notamment grâce à la baisse de consommation de tabac et alcool. En 2005, l'incidence était de 16 005 nouveaux cas avec une augmentation de ces cancers chez des patients non-fumeurs et non-fumeurs. Le nombre de cancers des VADS liés à l'HPV n'est pas connu, la recherche de l'HPV n'étant pas systématique. Des extrapolations avancent un nombre de nouveaux patients atteints de cancers des VADS liés à HPV compris entre 3500 et 9430 par an [9].

Le cancer de l'amygdale est le plus fréquemment associé à l'HPV. Le type 16 y est présent dans 60 à 93 % des cas. Ces organes lymphoïdes comportent comme le col de l'utérus, de profondes invaginations (cryptes) qui favoriseraient la rétention des particules virales et la capture d'antigènes. La relation entre cancer et HPV est moins claire dans les autres localisations. L'incidence varie de 4 à 74 % pour la cavité buccale. En comparaison, les taux d'HPV retrouvés dans les VADS de patients sans cancer varient entre 1 et 4 %. Dans une méta-analyse englobant 3977 patients sains, 1,3 % avaient HPV 16 dans la cavité buccale (95 % CI : 1,0–1,7 %) [10]. HPV est retrouvé dans 8 % des cancers du nasopharynx, 18 à 50 % de ceux de l'hypopharynx et 5 à 24 % de ceux du larynx.

L'infection à HPV a été peu étudiée dans les lésions potentiellement malignes et les résultats sont très controversés. L'expression d'HPV serait deux à trois fois plus importante dans ces lésions que dans les tissus sains. Les mécanismes de carcinogénèse éventuellement liée à l'HPV sont encore obscurs. Comme pour les cancers du col, la notion de lésion persistante pourrait permettre de dépister les patients à des stades très précoces.

Un nouveau marqueur pronostique ?

Les caractéristiques cliniques, histologiques et génétiques des tumeurs des VADS ne sont pas les mêmes selon leur expression de l'HPV [16] (Tableau 1). Pour les tumeurs HPV+, les sujets sont plus jeunes de cinq à dix ans en moyenne, les tumeurs sont moins différenciées, non kératinisées et de type basaloïde. Comme dans toutes les tumeurs viro-induites par HPV, on ne retrouve pas de mutation de p53, l'expression de Rb est diminuée et la protéine de cycle p16 (marquant une intégration virale) est augmentée. Dans les tumeurs des VADS de l'alcool-tabagique, la mutation de p53 est fréquente et l'augmentation de p16 est rare [11]. Ces critères seuls ne permettent pas de distinguer les tumeurs HPV+/HPV- et ne dispensent pas de la détection de l'HPV. Cette détection pourrait servir à l'avenir de biomarqueur pour le dépistage, le suivi ou la mise en place de stratégies thérapeutiques spécifiques [12]. Cela impose un consensus sur le choix de la technique de détection de l'HPV. Elles sont nombreuses avec des sensibilités et des spécificités différentes : *Polymerase Chain Reaction* (PCR), *hybridation in situ* (HIS), détection d'anticorps etc. Les techniques de PCR ont une grande sensibilité, mais ne permettent pas de signer l'intégration virale. Parmi les différentes sondes de PCR pour l'HPV, celle basée sur E6 est la plus crédible. L'hybridation de l'ADN met directement en évidence celui de l'HPV dans les nuclei cellulaires. Elle distingue le génome de l'HPV replicatif épisomal de celui de l'HPV intégré. L'HIS permet, grâce à des chromogènes non fluorescents, de détecter l'HPV sur des tissus paraffinés ou fixés.

Les tumeurs viro-induites répondent mieux aux traitements. Dans les tumeurs des VADS, les patients HPV+ ont de meilleures réponses à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Ils ont une meilleure survie globale et une meilleure survie sans récurrence [13,14]. Dans un groupe de 323 patients avec tumeur de l'oropharynx traités de la même manière, la survie globale des 206 patients HPV+ (63,8 %) était allongée de trois ans ($p < 0,001$) [13]. Après ajustement de l'âge, de la race, du TNM,

de l'exposition au tabac et des conditions de traitement, le risque de décès dans le groupe HPV+ était diminué de 58 % par rapport au groupe HPV-. La présence d'ADN viral et la sur-expression de la protéine p16 dans le groupe HPV+ étaient corrélées à la survie. Il est recommandé d'associer ces deux marqueurs [15], séparément ils peuvent être discordants [16].

Pourquoi une meilleure réponse aux traitements ?

Les tumeurs HPV+ n'avaient pas de mutations de p53 et de pRb, inactivés et dégradés par les oncoprotéines E6 et E7. La radiothérapie et la chimiothérapie réactiveraient ces protéines, permettant de retrouver un contrôle sur le cycle cellulaire et d'induire l'apoptose des cellules tumorales [17]. Une meilleure réponse immunitaire après radiothérapie a également été rapportée. Une réponse spécifique cytotoxique des lymphocytes contre E7 permettrait d'induire une réponse anti-tumorale spécifique [18]. Pour d'autres auteurs la différence de pronostic s'expliquerait par l'invalidité du concept de « *field cancerization* » proposé par Slaughter en 1953, lié aux carcinogènes chimiques (tabac et alcool). Le faible taux d'EGFR dans les tumeurs HPV+ contrairement aux tumeurs HPV- corroborerait cette hypothèse.

Le statut HPV des tumeurs de l'oropharynx n'a pas modifié la prise en charge de ces patients mais les essais cliniques sont désormais stratifiés en fonction de ce statut. À terme, une personnalisation des traitements serait envisageable. Un traitement ciblant HPV en association avec les traitements conventionnels pourrait limiter la toxicité et éviter les récurrences.

Vaccins prophylactiques anti-HPV

Deux vaccins prophylactiques contre HPV (Gardasil[®], Laboratoire Merck, Cervarix[®], Laboratoire GSK) ont été développés. Ils protègent contre la survenue d'une infection aux sérotypes d'HPV présents dans le vaccin. Ils sont indiqués dans la prévention des cancers du col de l'utérus (plus de 3000 femmes par an en France). Il s'agit de vaccins contenant des pseudo-particules virales (VLP) obtenues par auto-assemblage de protéines recombinantes de la capsid L1 des HPV de différents types. Les VLP non infectieuses et non oncogènes du Cervarix[®] provoquent une réponse anticorps contre les sous types 16 et 18. Celles du Gardasil[®] sont dirigées contre les sous types 6, 11, 16 et 18. Ces vaccinations sont actuellement recommandées chez les jeunes filles avant les premiers rapports sexuels. Cependant, ces vaccins n'induisent pas de réponse efficace lymphocytaire T-CD8 (LT-CD8), effecteurs majeurs pour l'éradication du virus, aussi bien au niveau systémique que muqueux. Pour certains, la vaccination contre le HPV devrait être élargie aux jeunes hommes, le sex-ratio pour les cancers des VADS étant de 3/1.

Tableau 1
Différences entre les carcinomes épidermoïdes des VADS selon leur association ou non à HPV [16].

Caractéristiques des tumeurs	HPV+	HPV-
Localisation	Amygdale et base de langue	Tous sites
Histologie	Non kératinisées	Kératinisées
Âge	Patients jeunes	Patients âgés
Sex-ratio	3/1	3/1
Stade TNM	Tx, T1-2	Variable
Facteurs de risque	Habitudes sexuelles (?)	Alcool et tabac
Incidence	En augmentation	En diminution
Survie	Améliorée	Inchangée

Vaccins thérapeutiques anti- HPV

Plusieurs vaccins thérapeutiques dirigés contre HPV ont été testés, sous forme de vecteurs viraux recombinants, de polypeptides, de cellules dendritiques ou d'ADN [19]. Ils ciblent les protéines E6 et/ou E7 d'HPV, impliquées dans la transformation maligne et nécessaires à la persistance du phénotype malin. Tous ces vaccins ont pour but d'induire des lymphocytes T CD8 et CD4 dirigés contre des peptides antigéniques HPV, pour détruire les cellules tumorales associées à l'HPV [20,21]. Dans les essais cliniques recourant à des vecteurs viraux recombinants, la fréquence et l'intensité des réponses LT-CD8 anti-HPV étaient faibles et les réponses cliniques parfois observées n'ont pas permis de conclure à l'efficacité du vaccin en l'absence de groupes contrôles [19]. Kenter a montré qu'une vaccination provoquant une induction de lymphocytes T CD4 et CD8 anti-HPV a été obtenue avec un mélange de peptides longs, dérivés des protéines virales E6 et E7, et restreints aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et II [22]. Des cancers in situ vulvaires ont régressé après administration de ce vaccin, d'autant plus que la lésion était limitée [22]. Ces mêmes vaccins ont été inefficaces sur les cancers invasifs associés à HPV. Des essais cliniques dans les cancers des VADS liés au HPV sont en cours.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] 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;14:467-75.
- [2] Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110:54-7.
- [3] Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina O, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International head and neck cancer epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol* 2009;39:166-81.
- [4] D'Souza G, Zhang HH, D'Souza WD, Meyer RR, Gillison ML. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV 16-positive and HPV16-negative head and neck cancer. *Oral Oncol* 2010;46:100-4.
- [5] Kreimer AR, Alberg AJ, Daniel R, Gravitt PE, Viscidi R, Garrett ES, et al. Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behavior and HIV serostatus. *J Infect Dis* 2004;189:686-98.
- [6] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- [7] Nasman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009;125:362-6.
- [8] Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International agency for research on cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1772-83.
- [9] St Guily JL, Borget I, Vainchtock A, Remy V, Takizawa C. Head and neck cancers in France: an analysis of the hospital medical information system (PMSI) database. *Head and Neck Oncology* 2010;2:22.
- [10] Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL, Gonzalez P, Herrero R, Giuliano AR. Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2010;37:386-91.
- [11] Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer* 2008;113:3036-46.
- [12] Chuang AY, Chuang TC, Chang S, Zhou S, Begum S, Westra WH, et al. Presence of HPV DNA in convalescent salivary rinses is an adverse prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2008;44:915-9.
- [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. HPV and prognosis for patients with oropharynx cancer. *Eur J Cancer* 2009;45(Suppl 1):383-5.
- [15] Friedrich RE, Sperber C, Jakel T, Roser K, Loning T. Basaloid lesions of oral squamous epithelial cells and their association with HPV infection and P16 expression. *Anticancer Res* 2010;30:1605-12.
- [16] Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010;11:781-9.
- [17] Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3128-37.
- [18] Albers A, Abe K, Hunt J, Wang J, Lopez-Albaitero A, Schaefer C, et al. Antitumor activity of human papillomavirus type 16 E7-specific T-cells against virally infected squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 2005;65:1146-55.
- [19] Brun JL. Human papillomavirus vaccines. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37(Suppl 1):S155-166.
- [20] Bourgault Villada I, Moyal Barracco M, Zioli M, Chaboissier A, Barget N, Berville S, et al. Spontaneous regression of grade 3 vulvar intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus-16-specific CD4(+) and CD8(+) T-cell responses. *Cancer Res* 2004;64:8761-6.
- [21] Daftarian P, Mansour M, Benoit AC, Pohajdak B, Hoskin DW, Brown RG, et al. Eradication of established HPV 16-expressing tumors by a single administration of a vaccine composed of a liposome-encapsulated CTL-T helper fusion peptide in a water-in-oil emulsion. *Vaccine* 2006;24:5235-44.
- [22] Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, Lowik MJ, Berends-van der Meer DM, Vloon AP, et al. Phase I immunotherapeutic trial with long peptides spanning the E6 and E7 sequences of high-risk human papillomavirus 16 in end-stage cervical cancer patients shows low toxicity and robust immunogenicity. *Clin Cancer Res* 2008;14:169-77.