

Implication des papillomavirus humains dans les cancers des voies aérodigestives supérieures

Involvement of human papillomavirus in upper aero-digestive tracts cancers

P. Ernoux NeufCoeur¹, M. Arafa², P. Delvenne², S. Saussez¹

Article reçu le 27 décembre 2008,
accepté le 5 mai 2009

Tirés à part : S. Saussez

¹Service d'anatomie et de biologie cellulaire, université de Mons-Hainaut, 20, place du Parc, B-7000 Mons, Belgique
<sven.saussez@hotmail.com>

²Service d'anatomopathologie, université de Liège, place du 20-Août, 9, 4000 Liège, Belgique

Résumé. L'infection à papillomavirus humains ou human papillomavirus (HPV) représente la maladie sexuellement transmissible la plus fréquente au monde. En Belgique et en France, les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) ont une incidence particulièrement élevée et en augmentation. Chez l'homme, il s'agit du quatrième cancer le plus fréquent après le cancer de la prostate, du poumon et du côlon. Bien qu'un lien causal soit actuellement bien établi entre les HPV oncogènes et les cancers du col de l'utérus, le rôle de ces virus dans la survenue des cancers des VADS reste discuté. Cet article de synthèse permet de faire une mise à jour de nos connaissances concernant la relation entre les infections à HPV et les cancers des VADS. Selon notre revue de la littérature, 20 à 25 % de ces cancers seraient induits par les HPV oncogènes et plus spécifiquement le type 16. C'est l'oropharynx et plus précisément la tonsille palatine, qui est le site tumoral le plus fréquemment concerné par l'infection à HPV. Une augmentation évidente de la proportion des cancers tonsillaires a par ailleurs été observée. Les modalités de transmission ainsi que les voies de signalisations, p53 et pRb, impliquées dans les cancers des VADS semblent similaires à celles décrites dans le cancer du col de l'utérus. Plusieurs études ont montré que le sous-groupe de patients infectés par les HPV oncogènes présentait un pronostic beaucoup plus favorable, notamment lorsque ceux-ci surexpriment la protéine p16. Il semble donc nécessaire de poursuivre les recherches concernant les infections à HPV et les cancers des VADS, et cela, afin peut-être de valider la vaccination à grande échelle des jeunes garçons. ▲

Mots clés : HPV, cancers, voies aérodigestives supérieures, oropharynx, p53, pRb

Abstract. Human papillomavirus (HPV) is one of the most common causes of sexually transmitted infection in the world. France and Belgium present one of the highest incidence of head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) worldwide. Besides, considering only the male population, HNSCCs represent the fourth most frequent cancer after prostate, lung and colon cancers. Although the causal link between high-risk HPVs and cervical carcinoma is well established, the implication of this viral infection in HNSCC remains debatable. Here, we discuss current knowledge concerning the HPV implication in HNSCCs. Based on our literature review, 20 to 25% of HNSCCs could be associated with oncogenic HPVs, in particular HPV type 16. The oropharynx — more precisely the tonsil — is the head and neck location presenting the highest incidence of HPV infection. Moreover, a clear increase of tonsillar carcinoma incidence has been described. As observed in cervical carcinomas, HPV positive HNSCCs are sexually transmitted and characterized by alterations of p53 and pRb signalling pathways. Several studies have shown that HPV positive subgroup presented better prognosis particularly if these patients overexpressed p16INK4. New studies regarding HPV status in HNSCCs are warranted to provide a rationale for large scale HPV vaccination in young male populations. ▲

Key words: HPV, cancers, upper aero-digestive tracts, oropharynx, p53, pRb

Généralités à propos des papillomavirus humains (HPVs)

Le papillomavirus, qui appartient à la grande famille des Papillomaviridae, est un virus icosaèdre dont plus de 100 génotypes ont été entièrement caractérisés et séquencés [1-3]. Il s'agit de virus ubiquitaires très anciens et stables qui ont évolué avec leurs hôtes respectifs. Les papillomavirus sont épithéliotropes, c'est-à-dire qu'ils infectent spécifiquement les épithélia cutanés et muqueux. Ce sont des virus nus (non enveloppés), par conséquent très résistants aux conditions environnementales. Le génome des HPVs est constitué d'un acide désoxyribonucléique (ADN) circulaire double brin de 8 kb divisé en trois portions [1] (*figure 1*). Une région de $\pm 4\ 000$ paires de bases (pb) codant pour des protéines dites « précoces » (*early proteins*), appelées E1, E2, E4, E5, E6 et E7. Celles-ci sont impli-

Abbreviations

AND	acide désoxyribonucléique
CDK(s)	<i>cyclin-dependent-kinase(s)</i>
CDKI(s)	<i>cyclin-dependent-kinase inhibitor(s)</i>
CFS	<i>common fragile sites</i>
E1,2,4,5,6,7	<i>early (protein)1,2,4,5,6,7</i> (Protéine) précoce1,2,4,5,6,7
E6AP	protéine associée à E6
HPV(s)	<i>human papillomavirus</i> Papillomavirus humain(s)
HR-HPV	<i>high-risk-HPV</i> HPV à haut risque
ISH	hybridation <i>in situ</i>
IHC	immunohistochimie
L1,2	<i>late (protein)1,2</i> (Protéine) tardive1,2
LCR	<i>long control region</i>
LR-HPV	<i>low-risk-HPV</i> HPV à bas risque
Ori	origine de répllication
p16	protéine de 16 kDa
p21	protéine de 21 kDa
p27	protéine de 27 kDa
p53	protéine de 53 kDa
pb	paires de bases
PCR	<i>polymerase chain-reaction</i> Réaction en chaîne par polymérisation
Plk1	<i>polo-like-kinase 1</i>
pRb	protéine du Rb
Rb	rétinoblastome
SBH	<i>southern blot hybridization</i>
TP53	<i>tumor protein de 53 kDa</i>
URR	<i>upstream regulatory region</i>
VADS	voies aérodigestives supérieures
VIH	virus d'immunodéficience humaine

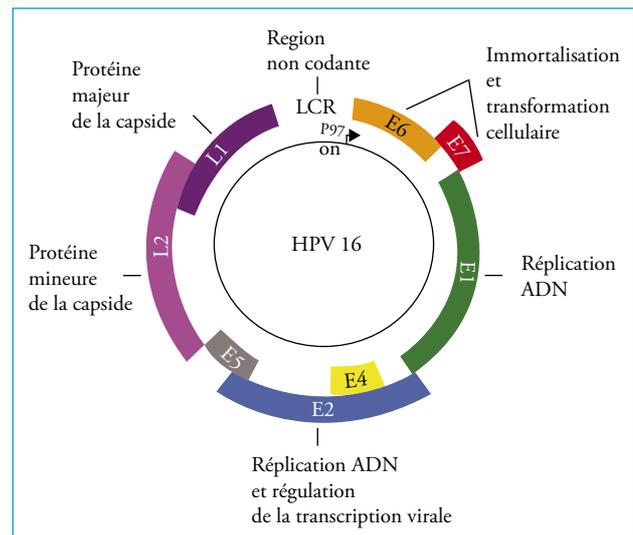


Figure 1. Représentation schématique du génome de HPV-16. Le génome d'HPV est constitué d'un ADN circulaire double brin divisé en trois portions. Une région codant pour les protéines dites « précoces » (*early protein*) — E1, E2, E4, E5, E6, E7. Une région codant pour les protéines dites « tardives » (*late protein*) — L1 et L2. Une région non codante appelée LCR ou URR.

quées dans la répllication de l'ADN viral et la transformation cellulaire. Une région de $\pm 3\ 000$ pb codant pour les protéines dites « tardives » (*late proteins*), correspondant aux protéines L1 et L2 qui interviennent dans l'organisation structurale du virus en formant la capsid. Les qualificatifs *early* et *late* sont attribués aux protéines en fonction de leur apparition dans le cycle de répllication virale [1]. Enfin, il y a une région non codante appelée également *long control region* (LCR) ou *upstream regulatory region* (URR) de 1 000 pb qui contient l'origine de répllication (*ori*) de l'ADN viral, le promoteur P97 et les éléments transcriptionnels régulateurs [1, 4] (*figure 1*). La capacité des HPVs à transformer les cellules épithéliales permet la distinction entre deux catégories, à savoir les HPVs à bas risque (*low-risk HPV* : LR-HPV) ou non oncogéniques et les HPVs à haut risque (*high-risk HPV* : HR-HPV) ou oncogéniques (16-18-31) [2]. Les condylomes et les verrues anogénitales sont associés dans 90 % des cas aux infections à HPVs à bas risque 6 et 11. Quant aux HPVs oncogéniques, initialement identifiés dans les dysplasies et les cancers du col de l'utérus, ils sont responsables de 85 % des carcinomes anogénitales, de 50 % des cancers de la vulve, du vagin et du pénis, de 10 % des carcinomes de l'œsophage et de 10 à 20 % des carcinomes des voies aérodigestives supérieures (VADS) [5].

Parmi les HPV oncogènes, un intérêt tout particulier est porté à l'HPV-16 qui prédomine dans les cancers du col de l'utérus mais également dans les cancers des VADS [6].

Modalités de transmission des virus HPV

L'infection à HPV représente la maladie sexuellement transmissible la plus fréquente au monde et touche 75 à 80 % des personnes sexuellement actives [7]. Les principaux facteurs de risque d'infection à HPV sont clairement liés au comportement sexuel à savoir : le grand nombre de partenaires sexuels, une activité sexuelle précoce, un nouveau partenaire sexuel, un partenaire sexuel ayant eu de nombreux partenaires et le type de rapport sexuel. Outre les contacts génitaux, l'infection à HPV est significativement associée aux rapports par voie orale ou anale. Lors de relations sexuelles anales, un risque particulièrement élevé de contamination existe pour le partenaire récepteur, principalement s'il s'agit d'un homme [8]. L'infection est d'ailleurs beaucoup plus fréquente chez les homosexuels et les bisexuels que chez les hétérosexuels [9]. La circoncision et l'utilisation systématique de préservatifs réduisent mais n'empêchent pas totalement la transmission d'HPV entre les partenaires sexuels [2]. La transmission des HPV se fait donc, principalement, par contact sexuel, et les organes les plus susceptibles d'infection sont le col de l'utérus et la ligne pectinéale du canal anal. Il est cependant important de souligner que la grande majorité des femmes infectées (plus de 90 %) guérissent spontanément de leurs infections et que les infections persistantes ne concernent qu'une petite fraction de femmes [2]. Dans ce cas, la persistance de l'infection semble associée avec un risque accru de néoplasie [2]. L'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) constitue un facteur de risque pour l'infection à HPV ainsi que pour la progression néoplasique, en particulier si le sujet est immunodéprimé. Les facteurs de progression additionnels incluent l'usage prolongé d'une contraception orale, le tabagisme, la multiparité [2] et le jeune âge. La prévalence est en effet plus importante chez les femmes de moins de 35 ans et décroît avec l'âge. On dénote cependant une distribution bimodale de l'infection avec un deuxième pic vers 45 ans qui peut s'expliquer par la réactivation d'une infection latente, suite à une

baisse d'immunité et/ou par une nouvelle infection contractée auprès d'un partenaire sexuel. D'autres facteurs semblent intervenir, tels que des coïnfections par d'autres agents sexuellement transmissibles tels que *Chlamydia trachomatis* ou le virus de l'*Herpes simplex* de type 2 [2].

La prévalence des infections à HPV diffère d'un continent à l'autre. Ainsi, selon Sanjosé *et al.* [10], la prévalence de l'HPV chez des femmes présentant une cytologie normale s'élève à 22,1 % en Afrique, 20,4 % en Amérique centrale, 11,3 % en Amérique du Nord, 8,1 % en Europe et 8 % en Asie. On estime qu'environ 291 millions de femmes dans le monde sont infectées par l'HPV, c'est-à-dire porteuses de l'ADN d'un ou de plusieurs types d'HPV(s). Les HPV 16 et 18 sont responsables à eux seuls d'un tiers des infections [10]. La prévalence de l'infection est beaucoup plus difficile à déterminer chez l'homme en raison de la variabilité des méthodes d'échantillonnage moins bien validées que chez les femmes. Les études effectuées à ce propos donnent des résultats très variables. Selon Dunne *et al.* [9], la prévalence des infections à HPV (tous types confondus) varie de 4 à 45 % et de 2 à 35 % pour les HPV à haut risque. Après transmission par contact sexuel, l'HPV infecte les cellules souches (basales) de l'épithélium malpighien. Les cibles du virus sont les cellules situées à la jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol. Des microlésions présentes au niveau du col utérin [3] ou encore la coexistence d'un épithélium monostatif glandulaire avec un épithélium épidermoïde métaplasique au niveau de la zone de transformation cervicale [11] pourraient favoriser l'atteinte des cellules cibles par le virus.

Mécanismes de pénétration du virus et voies de signalisation impliquées dans la cancérogenèse HPV-induite

Mécanismes de pénétration et d'intégration du génome viral

Les mécanismes de pénétration du virus au sein des cellules ne sont pas encore clairement élucidés. Le virus HPV infecte les cellules épithéliales à travers des microlésions et pénètrent jusqu'aux cellules basales [3]. Les récepteurs cellulaires utilisés diffèrent selon

le type d'HPV. L'internalisation du virus se fait par endocytose, via un système spécifique à chaque type d'HPV (cavéoles, puits tapissés, etc.) [3]. Les protéines du cytosquelette (microtubules et/ou microfilaments) se chargent ensuite de véhiculer l'ADN viral au noyau.

La régulation du cycle du virus dépend étroitement de la différenciation des épithélia squameux stratifiés infectés et de la machinerie de répllication de la cellule hôte. Dans la couche cellulaire basale contenant les cellules en division, la multiplication du génome viral sous forme épisomale (l'épisome correspondant à l'ADN circulaire capable de se répliquer de manière autonome ou de s'intégrer dans un chromosome) est relativement limitée (10 à 200 copies) et se fait sous le contrôle des protéines E1 et E2 [3, 4]. La protéine E1 est une hélicase utilisant l'ATP pour initier la répllication, alors que la protéine E2 peut également fonctionner comme un répresseur transcriptionnel de l'expression des oncogènes E6 et E7 [4] en se liant au domaine LCR localisé en amont du promoteur P97 [1]. Les protéines virales précoces (E1, E2, E3, E4), exprimées à des taux faibles, permettent de maintenir un faible nombre de copies de l'épisome viral [3]. La linéarisation et l'intégration du génome viral circulaire à l'intérieur d'un chromosome de la cellule épithéliale hôte se produisent habituellement dans les lésions précancéreuses (dysplasie, carcinome *in situ*) [1]. L'intégration du virus se fait préférentiellement dans des régions de grande instabilité génomique encore appelée *common fragile sites* (CFS) [1] et suit un mécanisme précis où les gènes codant pour les protéines E6 et E7 sont toujours conservés et fonctionnels, alors que la plupart des autres séquences codantes virales sont supprimées ou non fonctionnelles. En particulier, une perturbation de la séquence virale E2 semble libérer les oncogènes E6 et E7 de la répression [1]. Les cellules cancéreuses infectées par l'HPV sont en effet caractérisées par une expression constitutive des protéines E6 et E7, ainsi qu'une stabilisation accrue de leurs ARNm respectifs, suite à l'intégration du génome viral [1].

Les oncoprotéines virales E6 et E7 induisent l'entrée en phase S des cellules basales des épithélia pluristratifiés des voies génitales et aérodigestives supérieures en perturbant les voies régulatrices du cycle cellulaire à savoir p53 et rétinoblastome (Rb). Cette poursuite anormale du cycle cellulaire retarde en conséquence la différenciation terminale des kératinocytes [3].

Voies de signalisation impliquées dans la cancérogenèse induite par HPV

La protéine p53 (produit du gène suppresseur de tumeur TP53), considérée à juste titre comme le gardien du génome, est activée (stabilisée) en réaction à la présence de dommages dans l'ADN. Elle se comporte comme un facteur de transcription. La protéine p21Cip1, dont l'expression est induite par p53, inhibe le complexe cycline E-CDK2 pour arrêter le cycle cellulaire en phase G1 afin soit de réparer l'ADN, soit d'induire l'apoptose (mort cellulaire programmée) en cas de lésions irréparables. Les HPVs oncogènes produisent une protéine E6 capable de se lier à une ubiquitine ligase cellulaire appelée protéine associée à E6 (E6AP) pour former le complexe E6-E6AP. Ce complexe recrute p53 et induit son ubiquitination, provoquant ainsi sa dégradation par le protéasome [1]. La disparition de p53 permet donc la poursuite incontrôlée du cycle cellulaire en dépit de la présence d'anomalies de l'ADN, favorisant l'accumulation de mutations, ce qui constitue un facteur majeur de progression tumorale (*figure 2*).

La protéine codée par le gène de susceptibilité au Rb fonctionne comme un régulateur négatif du cycle cellulaire en empêchant la progression des cellules en phase G1 et le passage du point de restriction. Elle se lie au facteur de transcription E2F et provoque son inhibition, empêchant ainsi l'expression de la cycline E et d'une série de gènes indispensables à la phase S [1]. La protéine E7 présente une forte affinité pour pRb et se lie particulièrement à la forme hypophosphorylée (active) de celle-ci. La dissociation du complexe Rb-E2F libère E2F sous forme active, ce qui lève le blocage du cycle cellulaire en phase G1 [12]. pRb quant à lui subit le même sort que p53 et est dégradé par le protéasome (*figure 2*).

La protéine E7 se lie avec d'autres éléments régulateurs du cycle cellulaire, tels que les inhibiteurs de CDK p27Kip1 et p21Cip1 et interagit avec les complexes cycline A-CDK2 et cycline E-CDK2 pour initier la transition G1/S [12] (*figure 2*).

Les oncogènes E6 et E7 coopèrent donc à différents niveaux des voies de signalisation, pRb et p53, pour permettre l'immortalisation et la transformation cellulaire indispensables à la genèse d'un cancer (*figure 2*). D'autres travaux ont montré que les oncoprotéines E6 et E7 perturbent également d'autres protéines interve-

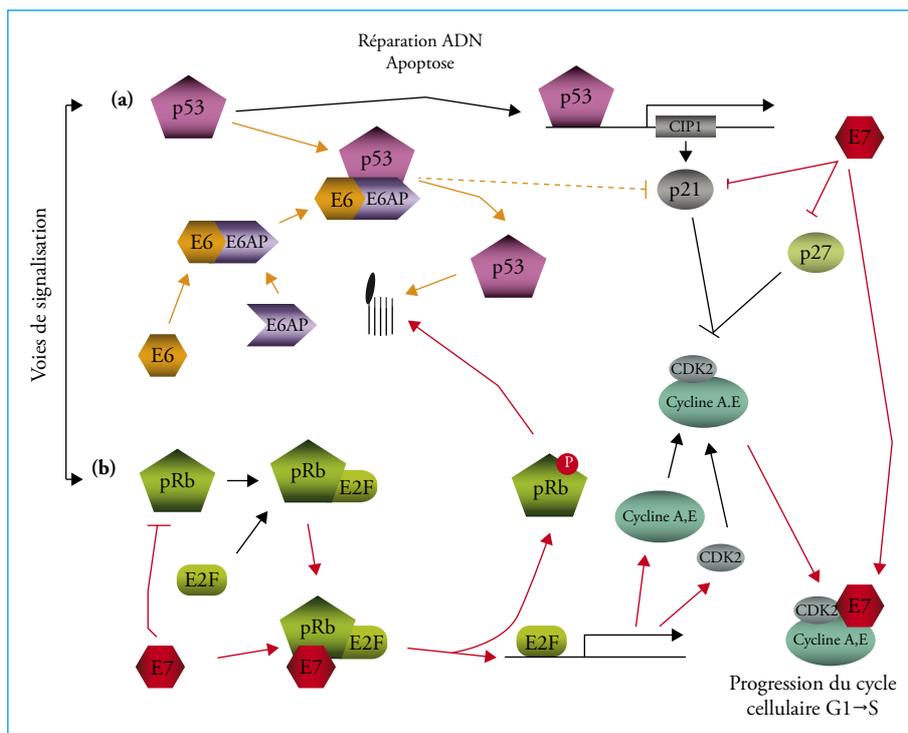


Figure 2. Rôles des oncogènes HR-HPV E6 et E7 dans la cancérogenèse induite par HPV. p53, en cas de dommages de l'ADN active la transcription du gène *cip1*. Le produit de ce gène, p21 et p27 inhibent les complexes CDK2-cycline A, E, qui permettent la transition G1/S. E6 se lie à E6-AP pour former un complexe E6-E6-AP. Ce complexe se lie à p53 et conduit p53 vers la voie de dégradation assurée par le protéasome. La liaison de E6-E6-AP avec p53 inhibe donc indirectement p21. (b) pRb, régulateur négatif du cycle cellulaire, se lie à E2F pour empêcher la transcription des gènes de la prolifération cellulaire. E7 se lie avec pRb, et pRb est dirigé vers la voie de dégradation. E2F, alors libéré, induit la transcription de CDK2 et des cyclines A et E. Par ailleurs, E7 se lie au complexe CDK2-cycline A, E pour induire la progression du cycle cellulaire.

nant lors de la transition G2/M, telles que Plk1, aurora-A kinase, CDK1 et Nek2. Ces effets combinés causeraient des anomalies dès le commencement de la mitose, provoquant des aneuploïdies et éventuellement des instabilités chromosomiques [1].

Généralités concernant les cancers des VADS

Les cancers de VADS sont majoritairement des carcinomes épidermoïdes provenant de différents sites anatomiques à savoir : la cavité buccale, le pharynx, le larynx mais aussi les fosses nasales, les sinus et les glandes salivaires. Dans le monde entier, chaque année, 650 000 cas de cancers des VADS sont diagnostiqués et entraîneront la mort de 350 000 personnes. L'incidence des cancers des VADS varie selon le sexe et la situation géographique. Les hommes s'avèrent plus souvent touchés que les femmes avec un sex-ratio allant de 4 à 9 pour 1. Le pays présentant la

fréquence la plus élevée de cancers des VADS est la France avec un taux moyen de 4,7 et de 43,1 cas pour respectivement 100 000 habitants de sexe féminin et masculin [1]. Chez les femmes, la plus haute incidence de ces cancers se trouve en Inde, au Bangalore, avec un taux moyen de 11,2 cas pour 100 000 [1]. La Chine (Hongkong), le Brésil, la Hongrie et les Philippines ont également une incidence très élevée. Tout comme en France, les cas de cancers des VADS sont fréquents en Belgique et en augmentation. Chez l'homme, il s'agit du quatrième cancer le plus fréquent après le cancer de la prostate, du poumon et du côlon.

Les deux facteurs de risque les plus importants pour les cancers des VADS sont la consommation de tabac et d'alcool. Ces deux agents carcinogènes, agissant de manière dose-dépendante, sont associés à environ 75 à 85 % des carcinomes de la cavité buccale, de l'oropharynx et du larynx [13, 14]. Les fumeurs ont un risque 5 à 25 fois plus important de développer un cancer des VADS comparé aux non-fumeurs. Ce risque

relatif s'accroît avec la durée du tabagisme actif et une diminution du risque semble d'ailleurs être observée chez les anciens fumeurs [13]. La consommation d'alcool augmente significativement le risque de survenue d'un cancer des VADS selon un facteur multiplicatif et non additionnel [15]. En effet, l'association des boissons alcoolisées et du tabac excède la somme des risques individuels pour atteindre un risque de plus de 40 fois supérieur à la population des non-fumeurs et des non-buveurs [13]. Par ailleurs, les fumeurs présentent un risque accru de cancers du larynx et les buveurs un risque plus élevé de cancers de l'hypopharynx [16].

Cependant, environ 15 à 20 % des carcinomes des VADS [1, 2, 16] se rencontrent chez des jeunes adultes non fumeurs et non buveurs, et ces chiffres sont en augmentation. Les HPV oncogènes, et plus particulièrement le type 16, pourraient être impliqués dans l'étiologie des carcinomes des VADS dans ce sous-groupe de patients [1, 3, 4, 16, 17]. En effet, dès 1998, Gillison *et al.* réalisaient une étude regroupant 253 patients porteurs d'un carcinome des VADS et démontraient une infection par HPV (90 % d'HPV-16) dans 25 % des cas [17].

Parmi les patients souffrant de cancers des VADS, il semble que l'incidence des infections par l'HPV-16 soit inversement proportionnelle à la consommation de tabac et d'alcool [13]. Ainsi, Portugal *et al.* ont montré, sur une série de 58 cas de cancer de la cavité buccale et 42 cas de cancer tonsillaire, que la présence d'HPV était inversement corrélée à la consommation de tabac et/ou d'alcool [18]. Herrero *et al.* ont également observé moins d'infection à HPV parmi les patients fumeurs et chiqueurs de tabac [19]. Enfin, les patients buvant moins de trois verres par jour ou qui n'ont jamais fumé ont 30 fois plus de risque d'avoir un cancer associé à l'HPV-16 [13].

HPV et épidémiologie des cancers des VADS

L'oropharynx, et plus particulièrement la tonsille palatine, est le site tumoral présentant l'incidence la plus élevée d'infection par HPV (45-100 %) [6, 14, 16, 17, 20, 21]. Les autres localisations de cancer des VADS présentent des incidences d'infection par HPV variables mais le plus souvent inférieures à celle de l'oropharynx : 4 à 74 % des cancers de la cavité buccale,

8 % des cancers du nasopharynx, 18 à 50 % des cancers de l'hypopharynx et 4 à 54 % des cancers du larynx sont positifs pour différents types d'HPVs [6, 20-22].

Cette grande disparité concernant la prévalence des infections par HPV est à mettre en relation avec la sensibilité et la spécificité des méthodes de détection utilisées (réaction en chaîne par polymérase [PCR], hybridation *in situ* [ISH], *southern blot hybridization* [SBH], immunohistochimie [IHC]), avec l'utilisation de sets d'amorces conférant des sensibilités différentes (MY09/11, GP5+/6+), et l'origine variée des échantillons et des méthodes de prélèvement (brossage des cellules épithéliales, rinçage ou gargarisations de la bouche, biopsies fixées ou congelées, etc.) [1, 6, 23]. La présence de l'ADN des HPV est insuffisante pour établir un lien de causalité entre ces virus et les cancers des VADS. En effet, l'analyse conjointe du status HPV, des oncogènes viraux E6 et E7 et de p53 semble indispensable pour identifier des sous-groupes de patients présentant un cancer des VADS [6].

En 2005, Kreimer *et al.* ont réalisé une méta-analyse (revue de 60 publications) concernant les types d'HPV retrouvés dans les cancers des VADS [6] **merci de vérifier**. Cette méta-analyse prend en compte plusieurs variables telles que le site tumoral, la localisation géographique, la technique utilisée et la taille de l'échantillon. Dans les cancers tonsillaires liés à l'infection HPV, la fréquence du type 16 varie entre 87 et 93 %. L'HPV-18 est le deuxième type d'HPV le plus souvent retrouvé dans les cancers de VADS mais concerne moins fréquemment les carcinomes de l'oropharynx (2,9 %) par rapport aux carcinomes de la cavité buccale (34,5 %) et du larynx (17,2 %) [6]. Une co-infection ancienne au virus HPV-6 dit à bas risque pourrait être observée dans les cancers des VADS avec HPV positif de type 16, 18 ou 31 [6].

Une autre étude basée sur l'analyse de 422 carcinomes de l'oropharynx a montré que 51 % de ces carcinomes contiennent de l'ADN d'HPVs et que 84 % des cas sont positifs pour le type 16. L'HPV-16 peut également être associé à d'autres types d'HPVs (16/18 et 16/33) dans respectivement 3 et 1,4 % [14].

Les raisons pour lesquelles l'incidence des HPV est la plus élevée au niveau des tonsilles ne sont pas connues mais plusieurs explications sont proposées :

– les tonsilles contiennent, comme le col de l'utérus, de profondes invaginations de la muqueuse (appelées

cryptes) connues pour favoriser la rétention de particules virales et la capture d'antigènes qui facilitent l'accès du virus aux cellules basales [4, 6, 21] ;

- l'épithélium pavimenteux dérive dans les deux cas (Col/VADS) du même feuillet embryonnaire endodermique ;
- la présence de cytokines produites par le tissu tonsillaire peut affecter la transcription des HPVs et favoriser la transformation [21].

De plus, comme dans le cas des cancers avancés du col de l'utérus, il existe une grande prévalence des oncogènes E6 et E7 dans les cancers de l'oropharynx. En effet, 65 % des carcinomes de l'oropharynx positifs pour l'HPV-16 contiennent des anticorps dirigés contre les protéines E7 et E6 [19]. L'association entre la présence de ces anticorps et le cancer de l'oropharynx est démontrée statistiquement avec des odds ratio de 10 pour l'anti-HPV-16 E6, de 20 pour l'anti-HPV-16 E7 et de presque 70 pour les deux anticorps combinés.

Les tonsilles sont également connues pour être le site de réplication de nombreux virus comme l'*Herpes simplex* connu pour favoriser l'infection à HPV (voir modalités de transmission) [24]. Malgré la grande variabilité de la prévalence des HPVs en fonction des différents facteurs (le site anatomique, le type d'HPV, la situation géographique, la taille des échantillons, les techniques de détection, le type de matériel utilisé), c'est l'oropharynx qui reste le site anatomique le plus fréquemment infecté par les HPVs.

Enfin, des études épidémiologiques ont montré que l'incidence annuelle des cancers tonsillaires aux États-Unis était en augmentation, parmi les hommes et femmes de race blanche âgés de 20 à 44 ans, de respectivement 2,1 et 3,9 % ces 30 dernières années, alors que l'incidence des cancers du larynx a diminué parallèlement à la diminution de la consommation du tabac [4, 16]. En Suède, on a observé en 30 ans une augmentation de l'incidence des cancers tonsillaires de 2,8 fois en moyenne (2,6 pour les hommes et 3,5 pour les femmes). Ainsi, la distribution des cancers HPVs positifs était de 23 % dans les années 1970, de 29 % dans les années 1980, 57 % dans les années 1990 et 68 % en 2000-2002 [23]. Cette progression de l'incidence des cancers de l'oropharynx HPV positifs serait liée à l'augmentation de certains comportements sexuels, ce qui nous conduit à discuter des modalités de transmission spécifiques aux VADS.

Modalités de transmission de l'HPV et les cancers des VADS

Bien qu'actuellement, le lien causal entre l'infection à HPV et le développement des cancers des VADS est de plus en plus fermement établi, les modalités de transmission sont encore controversées. En effet, si la transmission à l'infection à HPV par contact sexuel au niveau du col utérin ne fait plus aucun doute, il n'en va pas de même pour l'infection à HPV dans les VADS. Une récente étude, comprenant 100 patients souffrant de carcinomes de l'oropharynx et 200 sujets témoins, a révélé que certaines pratiques sexuelles (nombre élevé de partenaires sexuels par voie génitale [26 ou plus] et par voie orale [six ou plus]), entraînait un risque accru de développer un carcinome des VADS [4]. Herrero *et al.* ont également montré par l'analyse de biopsies de cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx qu'une infection à HPV était plus souvent détectée chez les patients ayant eu plus d'un partenaire sexuel ou pratiquant le sexe par voie orale [19]. La transmission sexuelle de l'HPV par contact oral ou génital semble donc jouer un rôle important dans la pathogénèse du cancer de l'oropharynx.

Par ailleurs, des études épidémiologiques ont montré une augmentation de l'incidence et du risque relatif des cancers des VADS parmi les femmes souffrant 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 [1, 20]. D'autres auteurs ont également observé une augmentation du risque de développer un cancer de l'oropharynx associé à l'HPV chez des individus ayant eu un cancer anogénital associé à HPV et chez les partenaires de femmes souffrant de cancer invasif du col de l'utérus [4, 21]. Les partenaires de femmes souffrant d'un cancer du col de l'utérus et âgées de moins de 50 ans présentent une incidence très élevée de cancer tonsillaire [18], ce qui laisse supposer que les patients les plus jeunes ont une susceptibilité plus grande aux infections à HPV. D'ailleurs, les sujets avec des tumeurs HPV-16 positives sont en général plus jeunes (< 60 ans) [20, 25]. Le lien entre l'infection par HPV et le plus jeune âge pourrait cependant être le reflet de certaines pratiques sexuelles.

Outre le comportement sexuel, l'infection par HPV semble être influencée par d'autres facteurs, tels que l'infection par le virus *Herpes simplex* de type 2 et par le VIH. Kreimer *et al.* ont analysé la présence

d'HPV dans des échantillons buccaux de patients séro-négatifs ($n = 396$) et séropositifs pour le VIH ($n = 190$) et ont observé que la prévalence de l'infection orale par l'HPV est en effet plus importante chez les sujets VIH positifs (13,7 vs 4,5 %) [26].

Voies de signalisation impliquant l'HPV et les cancers des VADS

Les cancers des VADS en relation avec l'HPV semblent être caractérisés par un profil génétique différent des cancers classiquement associés au tabac et à l'alcool. Dans ces derniers, la prévalence des mutations de p53 varie entre 39 et 62 % [27]. Concernant les cancers des VADS HPV positifs, il semble que l'on observe moins de mutations de p53 et que l'oncogène E6 induirait la dégradation de p53 [27]. La perte de la région chromosomique 9p21 est l'une des altérations génétiques qui survient précocement dans la progression tumorale des cancers des VADS associés au tabac [28, 29]. La conséquence de cette perte est la mutation du gène codant pour p16INK4A, un inhibiteur de la kinase cycline-dépendante CDK 4/6 qui joue un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire [29]. La surexpression de p16INK4A en association avec les infections à HPV à haut risque a été démontrée par un grand nombre d'auteurs dans les dysplasies et les cancers du col de l'utérus [28, 30]. Certains auteurs vont même jusqu'à penser que p16INK4A pourrait être un marqueur de substitution des infections par les HPV oncogènes [30]. En revanche, le rôle de p16INK4A dans les cancers des VADS associés à l'HPV est beaucoup moins clair. La prévalence de l'expression de p16INK4A dans ces tumeurs varie entre 44 et 80 % [30] et le rôle de p16INK4A comme marqueur de substitution des infections par HPV dans l'oropharynx a récemment été proposé, car une surexpression de cette protéine a été observée dans des métastases ganglionnaires [28]. Deux études réalisées sur des carcinomes tonsillaires ont montré une association entre la présence d'HPV, la diminution de l'expression de pRb, de la cycline D1 et une surexpression de p16INK4A [25]. Ces différents travaux laissent donc penser que, dans les cancers de l'oropharynx HPV positifs et HPV négatifs, les perturbations des voies de signalisations seraient différentes (figure 3).

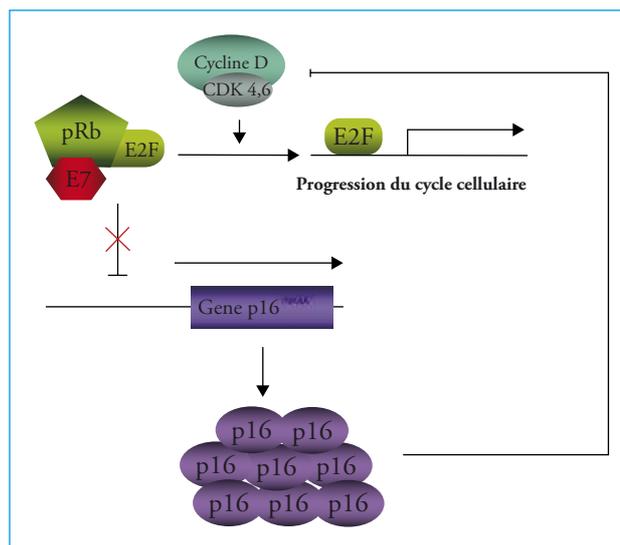


Figure 3. Implication de l'oncogène E7 dans les cancers de l'oropharynx. La liaison de E7 avec pRb induit une diminution de l'expression de pRb et l'arrêt de la répression de la transcription du gène *p16 INK4A*. La protéine p16 est surexprimée et par conséquent les complexes CDK4,6-cycline D sont sous-exprimés. Cette voie suivrait le modèle de carcinogenèse du col utérin.

Valeur pronostique de l'infection à HPV dans les cancers des VADS

La majorité des auteurs plaident en faveur d'un pronostic plus favorable chez les patients ayant des carcinomes des VADS HPV positifs [17, 20, 23]. Dans une étude cas-témoins portant sur 89 cas de carcinomes des VADS, Ringström *et al.* ont montré qu'aucun des patients HPV positif n'a présenté de récurrence alors que 31 % des patients du groupe HPV négatif ont présenté une récurrence tumorale [20]. Depuis lors, un grand nombre d'études a confirmé la valeur pronostique favorable des infections à HPV dans les cancers de l'oropharynx [23]. Celle-ci serait indépendante du stade de la tumeur, de l'âge et du grade de différenciation [23]. Par ailleurs, dans les cancers des VADS, en général, la surexpression de p16INK4A serait corrélée à un meilleur pronostic [30]. Smith *et al.* ont analysé l'effet individuel et combiné des deux marqueurs : p16INK4A et HPV [30]. Ils ont montré que le groupe p16INK4A positif-HPV à haut risque positif a le meilleur taux de survie mais que le taux de récurrence est significativement plus bas dans les groupes p16INK4A négatif-HPV positif ou négatif [30]. Une étude similaire employant, cette fois, p53 et HPV a montré que le groupe p53 négatif-HPV à haut risque positif a le meilleur

leur pronostic avec le plus faible taux de récurrence et un taux de survie plus élevé, alors que le groupe p53 positif-HPV négatif a le plus mauvais pronostic [27].

Perspectives : vaccination à grande échelle ?

Grâce aux méthodes de prévention de la santé publique pour contrôler la consommation de tabac, les pays industrialisés connaissent une diminution de certains cancers des VADS (larynx par exemple). *A contrario*, l'incidence des cancers de l'oropharynx augmente et est probablement liée à l'augmentation des infections à HPV et en particulier de type 16. Le changement de comportement sexuel, tel que la pratique du sexe par voie orale chez les adolescents et les jeunes adultes, pourrait expliquer cette augmentation. Ainsi, au cours de ces 30 dernières années, l'augmentation de l'incidence parmi les jeunes adultes est particulièrement élevée pour les cancers tonsillaires (environ 4 % par an) et de la base de la langue (environ 2 % par an). Les similarités morphologiques et biologiques entre les cancers de l'oropharynx induits par l'HPV et les cancers du col de l'utérus plaident en faveur d'un lien causal avec l'HPV. Les prévisions indiquent que cette tendance à l'augmentation des cancers de l'oropharynx se poursuit [31] mais, avec le temps, les effets de la vaccination des populations adolescentes et de jeunes femmes adultes pourraient réduire cette progression. La question de la vaccination des jeunes garçons — les hommes représentent la majorité des cas de cancer de l'oropharynx — afin d'accélérer la réduction des infections à HPV oncogènes dans la population reste posée [17]. De nouvelles études épidémiologiques prospectives et d'autres dédiées à la compréhension des voies de signalisation spécifiques aux cancers des VADS HPV positifs devront encore être menées avant de s'engager dans cette nouvelle voie thérapeutique.

Références

1. Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *J Dent Res* 2007 ; 86 : 104-14.
2. Castellsagué X. Natural history of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2008 ; 110 : 4-7.
3. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005 ; 32 : 7-15.
4. Psyrri A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Oncology* 2008 ; 5 : 24-31.
5. Munoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Diaz M, De Sanjosé S, Hammouda D, et al. Against which papillomavirus shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004 ; 111 : 278-85.
6. 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.
7. Kjaer SK, Chackerian B, Van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM, et al. HR-HPV is sexually transmitted: evidence for a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 ; 10 : 101-6.
8. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006 ; 6 : 21-31.
9. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006 ; 194 : 1044-57.
10. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical HPV DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007 ; 7 : 453-9.
11. Delvenne P, Hubert P, Jacobs N. Epithelial metaplasia: an inadequate environment for antitumor immunity? *Trends Immunol* 2004 ; 25 : 169-73.
12. Nguyen CL, Mûnger K. Direct association of the HPV16 E7 oncoprotein with cyclin A/CDK2 and cyclin E/CDK2 complexes. *Virology* 2008 ; 380 : 21-5.
13. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, Posner MR, Smith JF, Bryan J, et al. Lack of association of alcohol and Tobacco with HPV16 associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 1801-10.
14. Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck carcinomas. *J Clin Virol* 2005 ; 32 : 55-66.
15. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsagué X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer. Epidemiology consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 777-89.
16. Sturgis E, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer Incidence in relation to smoking prevalence. An emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer* 2007 ; 110 : 1429-35.
17. Gillison ML, Wayne M, Rondolp B, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for causal association between human papillomavirus and subset of head and Neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 709-20.
18. Portugal LG, Goldenberg JD, Wenig BL, Posner M, Liu M, Kelsey KT. Human papillomavirus expression and p53 gene mutations in squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 ; 123 : 1230-4.
19. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balam 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.
20. Ringstöm E, Peters E, Hasegawa M, Posner M, Liu M, Kelsey KT. Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2002 ; 8 : 3187-92.
21. Klussmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Eckel HE, Pfister HJ, et al. Human papillomavirus-positive tonsillar carcinomas: a different tumor entity? *Med Microbiol Immunol* 2003 ; 192 : 129-32.
22. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 407-20.
23. Dahlstrand H, Näsman A, Romanitan M, Lindquist D, Ramqvist T, Dalianis T. Human papillomavirus accounts both for increased incidence and better prognosis in tonsillar cancer. *Anticancer Res* 2008 ; 28 : 1133-8.

24. Begum S, Cao D, Gillison M, Zahurak M, Westra WH. Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 5694-9.
25. Li W, Thompson CH, Cossart YE. The expression of key cell cycle markers and presence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the tonsil. *Head Neck* 2004 ; 26 : 1-9.
26. Kreimer AR, Alberg AJ, Daniel R, Gravitt PE, Viscidi R, Garrett ES, *et al.* Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behaviour and HIV serostatus. *J Infect Dis* 2004 ; 189 : 686-98.
27. Smith EM, Wang D, Rubenstein LM, Morris WA, Turek LP, Haugen TH. Association between p53 and human papillomavirus in head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 ; 17 : 421-7.
28. Weinberger PW, Yu Z, Haffty BG, Kowalski D, Harigopal M, Brandsma J, *et al.* Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 736-47.
29. Van der Riet P, Nawroz H, Hruban RH, Corio R, Tokino K, Koch W, *et al.* Frequent loss of chromosome 9p21-22 early in head and neck cancer progression. *Cancer Res* 1996 ; 56 : 2488-92.
30. Smith EM, Wang D, Kim Y, Rubenstein LM, Lee JH, Haugen TH, *et al.* p16INK4A expression, human papillomavirus, and survival in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2008 ; 44 : 133-42.
31. Cojocariu O, Huguet F, Lefevre M, Périé S. Prognosis and predictive factors in head-and-neck cancers. *Bull Cancer* 2009 ; 96 : 369-78.