



# Les CANCERS ORL HPV positifs



Rev Med Suisse 2011; 7: 1919-22

**Z. Vourexakis**  
**P. Dulguerov**

**Pr Pavel Dulguerov**  
**Dr Zacharias Vourexakis**  
Service d'oto-rhino-laryngologie  
et de chirurgie cervico-faciale  
HUG, 1211 Genève 14  
pavel.dulguerov@hcuge.ch  
zacharias.vourexakis@hcuge.ch

## HPV associated head and neck cancers

The incidence of oropharyngeal squamous cell carcinoma is rising and this increase is linked to sexual behaviors. Viral and epidemiological studies have linked tonsillar and base of tongue carcinoma with a human papilloma virus (HPV) infection. The patients involved are usually younger and do not exhibit other risk factors such as smoking and alcohol abuse.

HPV positive squamous cell carcinoma are associated with a better prognosis than other head and neck carcinoma. Differences in the carcinogenesis mechanisms open options for different and specific oncologic treatments and the potential for prevention of these HPV-related carcinoma by vaccination.

L'incidence du cancer de l'oropharynx est actuellement à la hausse et le risque augmente avec certaines habitudes sexuelles. Des données virologiques et épidémiologiques provenant des pays occidentaux montrent qu'une majorité des cancers de l'amygdale et de la base de la langue est liée à l'infection à papillomavirus humain (HPV). Les patients concernés sont plus jeunes et souvent non fumeurs et non buveurs.

Ces patients ont un meilleur pronostic oncologique que les autres carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL. Des différences dans les mécanismes physiopathologiques de carcinogénèse ouvrent la possibilité de différencier le traitement des carcinomes de l'oropharynx selon la présence d'HPV. Par ailleurs, le rôle de mesures préventives prometteuses comme la vaccination devra être investigué.

## INTRODUCTION

La majorité des cancers de la sphère ORL a traditionnellement été attribuée à la consommation de cigarettes et d'alcool. La diminution de la consommation éthylo-tabagique observée dans les pays occidentaux devrait être suivie d'une diminution de l'incidence des cancers ORL. Cependant, pour certaines sous-localisations ORL, comme l'amygdale et la base de la langue, on observe exactement l'inverse: le nombre de nouveaux cas est à la hausse!<sup>1</sup>

Comment expliquer ce phénomène? Y a-t-il une étiologie autre que le tabac et l'alcool que l'on ignore?

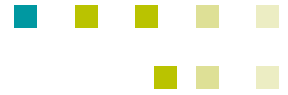
Les premiers rapports<sup>2,3</sup> d'une éventuelle implication du papillomavirus humain (HPV) dans la carcinogénèse en ORL datent du début des années 80, mais notre compréhension de la physiopathologie cellulaire et de l'épidémiologie n'a progressé qu'au cours de la dernière décennie.

Nous allons revoir les développements récents du rôle de l'HPV dans la carcinogénèse en ORL en nous focalisant sur les particularités qui intéressent le clinicien.

## PAPILLOMAVIRUS HUMAIN<sup>4</sup>

Le genre Papillomavirus est membre de la famille de *Papovaviridae* et inclut des virus ADN spécifiques à l'organisme qu'ils infectent. Le HPV est le papillomavirus qui infecte sélectivement l'homme. C'est un virus relativement petit, à symétrie icosaédrale, mesurant environ 55 nm de diamètre. Il n'a pas d'enveloppe et son capsid comprend 72 capsomères. Son matériel génétique est une double hélice d'ADN circulaire d'environ 8000 paires de bases, organisé en 80 gènes. Les gènes et les protéines virales sont caractérisés selon la phase du cycle cellulaire où ils sont exprimés, comme E (Early) ou L (Late), suivis à chaque fois d'un chiffre (par exemple E6).

Le HPV présente un tropisme pour les cellules épithéliales de la peau et des muqueuses mais peut survivre libre dans l'environnement pendant plusieurs mois, fait qui contribue considérablement à sa virulence. La source infectieuse



peut être la peau, les organes génitaux ou la région anale d'un sujet infecté. La possibilité de transmission bucco-buccale ou bucco-génitale n'est pas établie.

Il y a plus de 100 sérotypes de HPV. Certains sérotypes peuvent induire une transformation maligne de la cellule infectée et s'appellent sérotypes « à haut risque » comparés aux sérotypes « à bas risque » qui n'ont pas d'association connue avec le cancer. Il y a par exemple une association bien établie entre le cancer du col de l'utérus et les sérotypes HPV-16, -18 et -31.

## ASSOCIATION ENTRE HPV ET CARCINOMES ORL

Depuis une trentaine d'années, plusieurs études<sup>2,3</sup> ont démontré la présence de HPV dans les cancers de la sphère ORL. Mais afin d'établir la causalité de l'infection à HPV dans ces cancers, une corrélation entre données épidémiologiques et données moléculaires et virologiques est indispensable. Ainsi, les études épidémiologiques devraient comparer l'incidence de l'infection HPV entre patients souffrant d'un cancer ORL et des contrôles « sains », étudier la présence de facteurs de risque communs pour les infections HPV et les cancers ORL ainsi que démontrer une diminution de la prévalence des cancers ORL par la prévention des infections HPV. Cependant, l'épidémiologie seule ne serait pas suffisante pour établir une corrélation étiologique. Pour cela, la biologie moléculaire et la virologie devraient démontrer la présence de l'ADN viral dans les noyaux des cellules cancéreuses, son intégration à l'ADN cellulaire, l'expression des oncogènes viraux ainsi que la clonalité des cellules tumorales infectées par le HPV. Finalement, toutes ces données devraient être séparément étudiées pour chaque sous-localisation de la sphère ORL.

L'analyse des nombreuses études sur la corrélation entre cancers ORL et infections HPV montre que des données convaincantes existent uniquement pour le carcinome épidermoïde de l'oropharynx et notamment de l'amygdale et de la base de la langue.<sup>5</sup> Pour les autres sous-localisations, les données sont soit contradictoires, soit insuffisantes pour établir de façon convaincante une telle association.

## CARACTÉRISTIQUES DES CARCINOMES HPV(+) DE L'OROPHARYNX

### Incidence

Aux Etats-Unis, le nombre absolu des nouveaux cas de carcinome HPV(+) de l'oropharynx a augmenté constamment entre 1973 et 2004, alors que pendant ce temps le nombre absolu de carcinomes HPV(-) diminuait.<sup>6</sup> Une étude suédoise<sup>7</sup> montre que l'incidence du carcinome de l'amygdale HPV(+) à Stockholm a doublé tous les dix ans entre 1970 et 2007, faisant passer la part de carcinomes HPV(+) dans l'ensemble des carcinomes de l'amygdale de 23% dans les années 70 à 79% dans les années 2000. Aux Etats-Unis comme en Suède, l'incidence du carcinome de l'amygdale HPV(+) a doublé tous les quinze ans entre 1973 et 2001.<sup>8</sup>

### Age moyen

L'étude suédoise<sup>7</sup> montre une différence statistiquement significative de l'âge des patients, les patients HPV(+) étant

plus jeunes (moyenne 59 ans) au moment du diagnostic que les patients HPV(-), dont l'âge moyen était de 68 ans.

## Sérotypes HPV

Dans la grande majorité des carcinomes oropharyngés HPV(+), le sérotype impliqué est le sérotype 16.<sup>9</sup> D'autres sérotypes de HPV (-18, -33, -35, -45, -59) ont été rapportés dans moins de 10% de cas.

## Facteurs de risque

Les carcinomes HPV(+) touchent souvent des non-fumeurs et des consommateurs de doses d'alcool faibles.<sup>10</sup> Il y a une association statistiquement significative entre certaines habitudes sexuelles et le risque de carcinome HPV(+) de l'oropharynx. Le risque augmente<sup>11</sup> quand la vie sexuelle commence tôt, quand le nombre de partenaires sexuels vaginaux est  $\geq 26$ , de sexe oral  $\geq 6$  ainsi qu'avec la présence d'une autre maladie sexuellement transmissible.

## Séropositivité et risque de carcinome de l'oropharynx<sup>11</sup>

Le risque est 32 fois plus élevé chez un sujet séropositif pour les anticorps anti-L1 par rapport à un sujet séronégatif. La présence des anticorps anti-E6/E7 dans le sang augmente ce risque encore plus, à 58 fois !

## Histopathologie<sup>12</sup>

Les carcinomes HPV(+) sont souvent peu différenciés, non kératinisants. Il y a peu de stroma, les cellules ont souvent une morphologie « basaloïde » avec des noyaux hyperchromiques et de fréquentes nécroses de type « comédon ». Le pourcentage de cellules en mitose est souvent élevé.

## Adénopathies

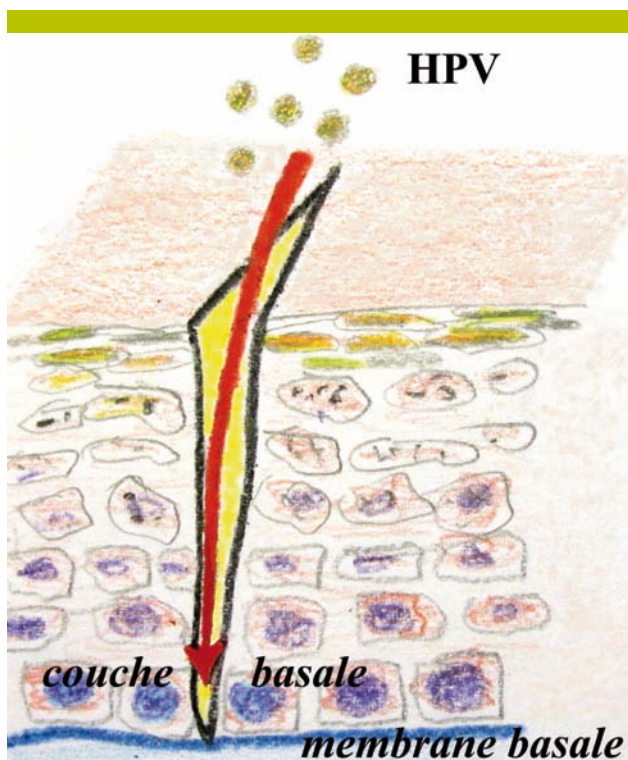
Les métastases ganglionnaires des carcinomes HPV(+) ont parfois un aspect kystique; une étude<sup>13</sup> montre que pour les carcinomes épidermoïdes ORL il y a une association statistiquement significative entre l'aspect kystique des métastases ganglionnaires et la présence de HPV.

## Pronostic

Le pronostic des patients avec un carcinome HPV(+) de l'oropharynx est meilleur que celui des patients HPV(-) du point de vue « survie globale » et « survie sans maladie ».<sup>14</sup> La plus grande série compare essentiellement des patients traités par radiothérapie.<sup>15</sup> Le meilleur pronostic concerne surtout les carcinomes de l'amygdale et dans une moindre mesure les carcinomes de la base de la langue.<sup>16</sup>

## BIOLOGIE MOLÉCULAIRE<sup>12</sup>

L'infection à HPV commence par une rupture de la muqueuse ou de la peau. Le virus infecte sélectivement les cellules épithéliales de la couche basale<sup>17</sup> qui sont capables d'autorenouvellement, une nécessité pour le maintien d'une infection virale chronique (figure 1). Une fois que le virus pénètre dans la cellule épithéliale, il entre dans son noyau. Pour que le HPV exerce son action carcinogène, il est indispensable que son ADN s'intègre à l'ADN cellulaire (figure 2).

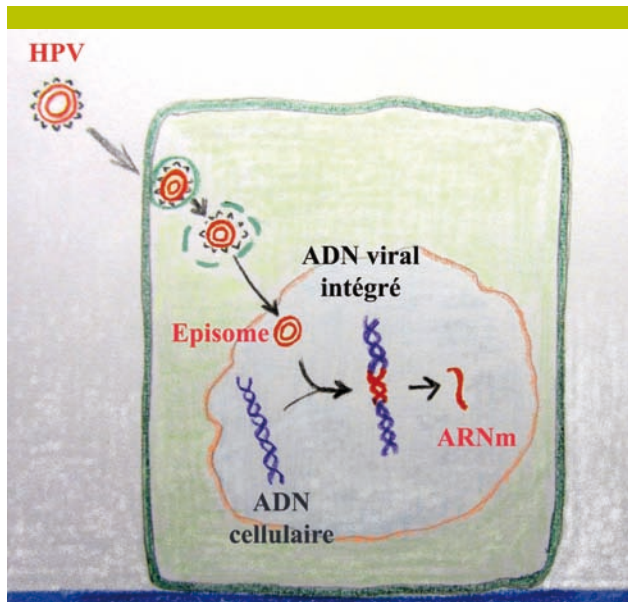


**Figure 1.** L'infection HPV nécessite une rupture de la peau ou de la muqueuse

Le virus présente un tropisme pour les cellules de la couche basale.

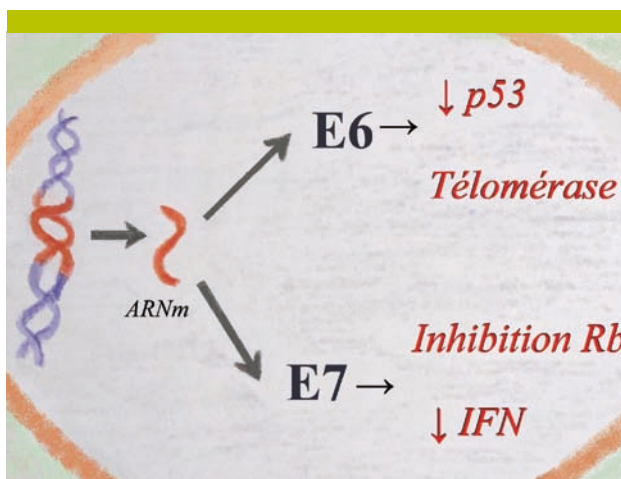
Par la suite, l'expression des oncogènes viraux E6 et E7 joue un rôle primaire (figure 3).

L'oncoprotéine E6 inhibe l'apoptose cellulaire par la dégradation de la protéine wt-p53 et par une activation de la télomérase. Le résultat est la création de cellules immortelles.



**Figure 2.** Infection d'une cellule épithéliale

L'intégration de l'ADN viral à l'ADN cellulaire est indispensable pour l'expression du phénotype cancéreux.



**Figure 3.** Les oncoprotéines E6 et E7 jouent un rôle primaire dans la transformation maligne

Leur présence dans le noyau induit la formation de cellules immortelles ( $\downarrow$  p53, télomérase) qui progressent dans le cycle cellulaire (inhibition de la pRb et hyperexpression de la p16) et qui échappent au système immunitaire ( $\downarrow$  IFN).

L'oncoprotéine E7 met les cellules épithéliales en division continue en inhibant la protéine Rb. En plus, elle diminue la sécrétion d'interférons  $\alpha$  et  $\beta$  et contribue à l'éviction du système immunitaire.

Ce modèle de carcinogenèse présente des différences considérables par rapport aux mécanismes de carcinogenèse chez les patients éthylo-tabagiques. Le tabac et l'alcool induisent par exemple des mutations du gène de la p53: même si la p53 est en concentration normale dans les cellules, la molécule est inactive. Par contre dans les cellules infectées par le HPV, il y a une nette diminution des molécules wt-p53 en raison de la dégradation de ces dernières par la protéine virale E7, même si les molécules sont normalement actives.

Ces différences au niveau de la biologie moléculaire ouvrent la possibilité de différencier le traitement des carcinomes oropharyngés selon la présence de HPV.

### DIAGNOSTIC DES INFECTIONS À HPV<sup>12,18</sup>

Le matériel utilisé pour le diagnostic peut être soit du sang, soit des tissus frais ou fixés.

Les analyses sérologiques se basent sur la recherche dans le sérum d'anticorps contre les antigènes viraux (par exemple anti-L1, anti-E6, anti-E7, ...). Il y a une corrélation statistiquement significative entre le risque de carcinome de l'oropharynx et la présence de certains anticorps.<sup>11</sup> L'inconvénient de la sérologie est qu'il n'y a pas de spécificité pour le site de l'infection et surtout aucune preuve de causalité entre une sérologie positive et un cancer ORL.

Divers examens se basent sur des prélèvements tissulaires, recherchant soit des acides nucléiques (ADN, ARN-m), soit des protéines virales dans les tissus biopsiés. Les examens les plus fréquemment utilisés sont la PCR, l'hybridation in situ et l'immunohistochimie. Ils nous permettent de détecter le HPV dans les cellules épithéliales, de préciser s'il se trouve sous forme intégrée ou sous forme d'episome



viral et surtout de déterminer s'il y a une expression du matériel génétique viral.

## PRÉVENTION

La prévention des carcinomes ORL HPV(+) pourrait avoir deux orientations : d'une part, elle pourrait cibler l'éviction du contact avec le virus et nécessiterait une modification du comportement sexuel. D'autre part, elle pourrait cibler la prévention de l'infection, même lors de contamination avec le virus, en induisant une immunité par vaccination.

Actuellement, il y a deux types de vaccin commercialisés contre le HPV, un bivalent (contre les sérotypes 16 et 18) et un quadrivalent (contre les sérotypes 6, 8, 16 et 18). Ils ont été introduits pour la première fois en 2006 pour la prévention du carcinome du col de l'utérus, du carcinome anal, des condylomes et des lésions génitales précancéreuses.

Théoriquement, les vaccins ciblant aux sérotypes -16 et -18 devraient prévenir la majorité des carcinomes HPV(+) de la sphère ORL.<sup>5</sup> Il n'y a pas encore d'étude démontrant l'efficacité d'une telle vaccination. Comme il y a probablement une longue latence entre l'infection et le phénotype malin, le bénéfice d'une telle vaccination ne serait pas rapidement objectivable : pour le col de l'utérus, par exemple, il faut attendre jusqu'en 2040<sup>19</sup> afin de voir un effet préventif !

## CONCLUSION

L'incidence du cancer de l'oropharynx est en augmentation clairement liée à l'infection par l'HPV. Le carcinome de l'amygdale se transforme progressivement en maladie sexuellement transmissible. Les sujets atteints sont plus jeunes et souvent ne fument pas et ne boivent pas.

Il y a plusieurs différences entre les cancers HPV(+) et les cancers liés au tabac et à l'alcool au point de vue épidémiologique et histologique, mais les différences les plus importantes se trouvent probablement au niveau de la physiopathologie moléculaire. C'est probablement à cause de ces différences que le pronostic des patients HPV(+) est meilleur et qu'une différenciation du traitement des patients selon leur état HPV est envisageable.

Finalement, le rôle de la vaccination à la prévention du cancer de l'oropharynx est une option prometteuse qui reste à investiguer. ■

### Implications pratiques

- Actuellement, la moitié des carcinomes de l'oropharynx ne sont pas dus aux facteurs de risques habituels des carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL, tels que le tabagisme et l'abus d'alcool
- L'agent causal dans ces cas est une infection sexuellement transmissible d'un virus HPV, en général de sérotype 16
- Les carcinomes de l'oropharynx HPV(+) sont associés à un meilleur pronostic de guérison, raison pour laquelle des études en cours investiguent des traitements oncologiques moins lourds
- Il est logique de supposer une prévention de ce type de cancer par les deux vaccins commercialisés et par conséquent de recommander ce vaccin pour les garçons comme pour les filles

## Bibliographie

- 1 Van Monsjou HS, Balm AJ, Van den Brekel MM, et al. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: A unique disease on the rise? *Oral Oncology* 2010;46:780-5.
- 2 Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, et al. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983;12:418-24.
- 3 Löning T, Ikenberg H, Becker J, et al. Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol* 1985;84:417-20.
- 4 World Health Organization web site: [www.who.int/vaccine\\_research/diseases/viral\\_cancers/en/index3.html#virology](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index3.html#virology)
- 5 Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of non-cervical cancers in both men and women. *Cancer* 2008; 113(Suppl.):3036-46.
- 6 \* Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al. Incidence trends for human papillomavirus – related and – unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:612-9.
- 7 Näsman A, Attner P, Hammerstedt L, 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 Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: Increasing trends in the US population ages 20-44 years. *Cancer* 2005;103:1843-9.
- 9 Gillison ML. Human papillomavirus-related diseases: Oropharynx cancers and potential implications for adolescent HPV vaccination. *J Adolesc Health* 2008;43:S52-60.
- 10 Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:407-20.
- 11 \* D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-56.
- 12 \* Allen CT, Lewis JS, El-Mofty SK, et al. Human papillomavirus and oropharynx cancer: Biology, detection and clinical implications. *Laryngoscope* 2010;120:1756-72.
- 13 Goldenberg D, Begum S, Westra WH, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck* 2008;30:898-903.
- 14 Fakhry C, Gillison ML. Clinical implication of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006;24:2606-11.
- 15 Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35.
- 16 Attner P, Du J, Näsman A, et al. Human papillomavirus and survival in patients with base of tongue cancer. *Int J Cancer* 2011;128:2892-7.
- 17 Egawa K. Do human papillomaviruses target epidermal stem cells? *Dermatology* 2003;207:251-4.
- 18 Snow AN, Laudadio J. Human papillomavirus detection in head and neck squamous cell carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2010;17:394-403.
- 19 Hellner K, Mürger K. Human papillomaviruses as therapeutic targets in human cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:1785-94.

\* à lire

\*\* à lire absolument