

# Cancers induits par les papillomavirus humains

*Human cancers induced by the papillomaviruses*

M. Favre<sup>1,2</sup>, S. Wain-Hobson<sup>3</sup>, I. Heard<sup>1,4</sup>

Il est maintenant bien établi que les papillomavirus humains (HPV) muqueux jouent un rôle essentiel dans l'étiologie de lésions bénignes, de lésions génitales précancéreuses et de divers cancers anogénitaux ou oropharyngés. L'objectif de cette mise au point est de souligner les avancées récentes, les questions non résolues et les enjeux de santé publique liés aux cancers associés aux HPV.

## Histoire naturelle de l'infection par les HPV et des lésions associées

Les HPV sont à l'origine de l'infection virale sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde. On classe les HPV muqueux en virus à haut risque (HPV HR) ou à bas risque (HPV BR) en fonction de leur implication dans la carcinogenèse génitale. L'histoire naturelle de l'infection du col de l'utérus par les HPV et des lésions associées est maintenant bien connue grâce à de nombreuses études épidémiologiques (1). Le pic de prévalence est observé entre les âges de 15 et 25 ans, puis le taux d'infection décroît pour rester stable. L'infection, qui s'acquiert au début de la vie sexuelle, est le plus souvent une infection asymptomatique et transitoire qui disparaît en 6 à 18 mois. Les mécanismes sous-jacents à la clairance sont peu connus. Au niveau du col de l'utérus, la cible des HPV est la zone de transformation squamocylindrique, située à la jonction entre l'exocol et l'endocol. La plupart des infections cervicales ne sont pas associées à des anomalies cytologiques. L'infection persistante peut être à l'origine de lésions intraépithéliales de bas grade ; celles-ci vont évoluer dans environ 40 % des cas vers des lésions de haut grade, dites "lésions précancéreuses", elles-mêmes susceptibles d'évoluer vers le cancer invasif dans environ 20 % des cas. Cette évolution

est extrêmement lente, l'intervalle entre l'infection et le développement d'un cancer du col de l'utérus étant généralement de plus de 20 ans. Les marqueurs biologiques de la régression, de la persistance ou de la progression tumorale n'ont pas été identifiés. Différents facteurs liés au virus, à l'hôte ou au mode de vie influencent l'acquisition et l'évolution de l'infection par les HPV. Il est reconnu que les HPV-16 et -18 sont les agents de 50 % des lésions cervicales précancéreuses et de 70 % des cancers du col.

Des données récentes suggèrent que l'infection persiste parfois sous forme latente pendant plusieurs décennies, quelques molécules d'ADN viral restant dans les cellules souches de la couche basale de l'épithélium malpighien, siège initial de l'infection. Plusieurs études ont montré une augmentation de la prévalence des HPV détectés dans le col après l'âge de 50 ans. Les conséquences cliniques de cette "réactivation" n'ont pas été évaluées (2).

L'histoire naturelle des infections et des lésions associées des voies aérodigestives supérieures et du canal anal est encore peu connue. Les HPV-16 et -18 sont les agents de 90 % des cancers de l'oropharynx et du canal anal dus aux HPV.

## Mécanismes de la carcinogenèse induite par les HPV génitaux oncogènes

Dans les lésions de bas grade, le génome viral est sous forme épisomique libre, indépendamment du potentiel oncogène du virus. L'intégration de l'ADN d'HPV HR dans le génome de la cellule hôte joue un rôle essentiel dans la transformation maligne (3). Elle interrompt l'expression de la protéine virale E2, ce qui conduit à la surexpression des oncoprotéines E6 et E7 qui agissent en synergie pour déréguler le cycle cellulaire, favoriser la prolifération des kératinocytes et provoquer leur

<sup>1</sup> Institut Pasteur, Centre national de référence des HPV, Paris.

<sup>2</sup> Institut Pasteur, Genetics, Papillomavirus and Human Cancer Unit, Paris.

<sup>3</sup> Unité de rétrovirologie moléculaire.

<sup>4</sup> Université Pierre-et-Marie-Curie, hôpital de La Pitié-Salpêtrière, Paris.

## Points forts<sup>+</sup>

- » À côté du tabac et de l'alcool, le HPV-16 constitue un facteur de risque pour les carcinomes épidermoïdes oropharyngés. Les tumeurs associées à ce virus sont en très forte augmentation dans les pays à revenu élevé. Elles ont une meilleure réponse au traitement, avec une plus faible récurrence que les tumeurs sans HPV.
- » La prévalence des cancers de l'anus associés aux HPV-16 et -18 est en forte augmentation chez les hommes homosexuels infectés par le VIH. Il n'existe pas à ce jour de consensus sur les modalités de leur dépistage.
- » En France, le Haut Conseil de la santé publique a révisé l'âge de la vaccination contre les HPV. Les vaccins sont maintenant recommandés entre les âges de 11 et de 14 ans, avec une possibilité de rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus.

immortalisation (figure 1). Les oncoprotéines virales conduisent à la dégradation des protéines cellulaires p53 et pRB, qui contrôlent la transition entre la phase G1 et la phase S du cycle cellulaire pour limiter la prolifération des cellules. En outre, les protéines E6 et E7 des HPV HR jouent également un rôle important dans des aberrations et réarrangements chromosomiques. Tous ces phénomènes peuvent soutenir l'accumulation de mutations dans le génome de la cellule. Enfin, les protéines E6 et E7 des HPV HR interagissent avec la synthèse des interférons et altèrent les défenses immunitaires des cellules infectées.

## HPV et cancers de l'oropharynx

L'incidence croissante du carcinome spinocellulaire oropharyngé associé aux HPV représente de nos jours une préoccupation importante de santé publique. Certains auteurs font l'hypothèse qu'en 2020 l'incidence des cancers de l'oropharynx chez les hommes dépassera celle des cancers du col de l'utérus chez les femmes dans de nombreux pays à revenu élevé. En effet, il est maintenant établi que l'infection par un HPV oncogène est un facteur étiologique pour les cancers des amygdales et de la base de la langue. Entre 1998 et 2004, une augmentation de 225 % des cancers liés aux HPV et une diminution de 50 % des cancers non dus aux HPV a été

rapportée aux États-Unis (4). On estime aujourd'hui que 63 % des cancers de l'oropharynx sont associés à une infection par les HPV oncogènes. Près de 90 % de ces cancers sont induits par les HPV-16 et -18 (5). En France, dans une étude portant sur 300 cas de cancers de l'oropharynx, une infection par HPV a été détectée dans 46,5 % des cas. L'HPV-16 était identifié dans 90 % de ces cas.

Il n'existe pas de données sur l'infection de l'oropharynx par les HPV en population générale. Les seules données disponibles concernent la cavité buccale et sont disparates.

Les cancers de l'oropharynx dus aux HPV sont essentiellement observés chez les hommes caucasiens âgés de moins de 59 ans, alors que les cancers liés au tabac et à l'alcool surviennent à un âge plus avancé (âge médian de 62 ans au moment du diagnostic). Leur incidence est 4 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, en particulier chez les jeunes adultes et chez les personnes ayant un nombre élevé de partenaires sexuels. L'hypothèse d'une infection à HPV à la suite de la pratique du sexe oral est encore controversée.

Les cancers dans lesquels des HPV sont détectés semblent de meilleur pronostic et plus sensibles aux traitements. La surexpression de la protéine p16INK4a et la présence du HPV-16 sont des marqueurs de meilleur pronostic pour les cancers de la langue et de l'oropharynx (6).

## Mots-clés

Papillomavirus humains  
Cancer du canal anal  
Cancer de l'oropharynx  
Vaccin HPV

## Keywords

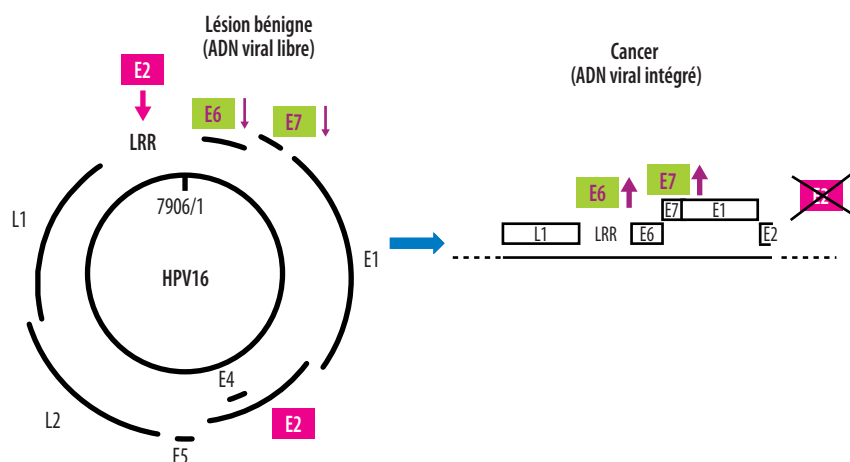
Human papillomaviruses  
Anal cancer  
Oropharyngeal cancer  
HPV vaccine

## Highlights

» In addition to tobacco and alcohol, HPV-16 constitutes a risk factor for oropharyngeal squamous cell carcinoma. Tumors associated with HPV have dramatically increased in high-income countries. However they have a better response to treatment with a lower recurrence than tumors without HPV.

» The prevalence of anal cancers associated with HPV-16 and -18 is growing in HIV-infected men who have sex with men. There is currently no consensus on the modalities of screening.

» In France, the High Council of Public Health has just revised the age at vaccination against HPV. Vaccines are now recommended between the ages of 11 and 14 years with catch-up until 20.



**Figure 1.** La progression tumorale des lésions associées aux HPV HR met en jeu l'inactivation de la protéine virale E2. Dans les lésions bénignes, l'ADN viral est libre et la protéine E2 vient se fixer au niveau de la longue région de régulation (LRR) du virus pour limiter l'expression des oncogènes E6 et E7. L'intégration des séquences virales (trait plein) au génome cellulaire (pointillé) s'accompagne de la délétion du gène E2. L'inactivation de la protéine E2 conduit à la surexpression des oncoprotéines E6 et E7, ce qui va favoriser l'immortalisation des cellules infectées et l'accumulation de mutations dans l'ADN cellulaire.

Il n'y a actuellement pas de dépistage de ces cancers, dont l'histoire naturelle n'est pas connue; en particulier, l'existence de lésions précancéreuses n'est pas confirmée. Il a été suggéré que les vaccins prophylactiques contre les HPV-16 et -18 pourraient réduire leur incidence. Cependant, à ce jour, aucun essai n'a permis de montrer le bénéfice des vaccins sur ces tumeurs.

### HPV et cancers anaux

Dans les pays à revenu élevé, l'incidence du cancer anal est en constante augmentation chez les hommes comme chez les femmes. Le risque de cancer anal est 10 à 20 fois plus élevé chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) que chez les hétérosexuels, et le cancer anal est l'un des cancers les plus fréquents chez les HSH (7). Son incidence était évaluée à 13 à 37 pour 100 000 avant l'arrivée du sida. Les études récentes font état d'une incidence supérieure à 100/100 000 chez les HSH infectés par le VIH. Cette incidence, qui augmente malgré l'introduction des traitements antirétroviraux, en partie du fait de l'allongement de la durée de vie des patients, fait du cancer anal une préoccupation importante pour leur prise en charge. Environ 90 % des cancers du canal anal sont causés par les HPV, parmi lesquels HPV-16 et HPV-18 sont en cause dans 92 % des cas. La prévalence de l'infection anale par les HPV oncogènes est plus élevée chez les HSH que chez les hétérosexuels et est indépendante de l'âge. Chez les HSH, des taux variables ont été décrits dans les études, allant de 22 % aux États-Unis à 79 % en Australie et même

94 % chez des sujets infectés par le VIH. L'infection multiple semble fréquente, et l'HPV-16 est détecté dans 12 à 33 % des prélèvements (8).

L'histoire naturelle de l'infection anale par les HPV et les facteurs de risque de développement de lésions précancéreuses et du cancer sont mal connus, à la différence de l'histoire naturelle de l'infection par les HPV du col de l'utérus. Les taux annuels d'incidence des lésions anales de haut grade (*Anal Intraepithelial Neoplasia* [AIN] 2/3) sont d'environ 25 % chez les HSH infectés par le VIH. Leur prévalence, après détection par anoscopie de haute résolution (AHR) et confirmation histologique, est de l'ordre de 30 %. Dans une récente méta-analyse, le taux estimé de progression des AIN2/3 vers le cancer invasif était très bas (0,26 %). Comme pour le cancer du col, aucun marqueur de progression ou de régression de ces lésions n'a encore été identifié, et c'est seulement à travers des études prospectives que l'on pourra les mettre en évidence. Il n'existe pas de consensus pour le traitement des lésions de haut grade, qui fait appel à des méthodes d'exérèse chirurgicale, de destruction physique par électrocoagulation ou infrarouge. Ces traitements peuvent être délétères sur la continence anale, et leur efficacité à moyen terme n'est pas établie. En particulier, le taux de récurrence est d'environ 50 %.

Si le frottis de dépistage du cancer du col a fait la preuve de son efficacité pour la prévention du cancer, il n'existe toujours pas de consensus pour les recommandations de dépistage du cancer anal (9). La sensibilité du frottis anal semble modérée, sa spécificité pour la détection des lésions précancéreuses est faible, et il n'existe pas actuellement de consensus sur son intérêt dans le dépistage des lésions anales. La place de l'AHR dans la détection et la confirmation histologique des lésions reste également discutée.

### Cancers génitaux

Chaque année, dans le monde, le cancer du col de l'utérus concerne 500 000 femmes et est responsable de 275 000 décès. En France, le cancer du col est le 10<sup>e</sup> cancer féminin, avec 3 068 nouveaux cas estimés en 2005 et 1 067 décès. Grâce au dépistage par le frottis cytologique (*figure 2*), le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer entre 1980 et 2005, avec un taux annuel moyen de décroissance de 3 %. La prévalence des frottis anormaux est aux alentours de 5 %, les lésions précancéreuses représentant moins de 1 % des frottis.

Des études récentes ont montré que le dépistage du cancer du col reposant sur la détection de l'infec-

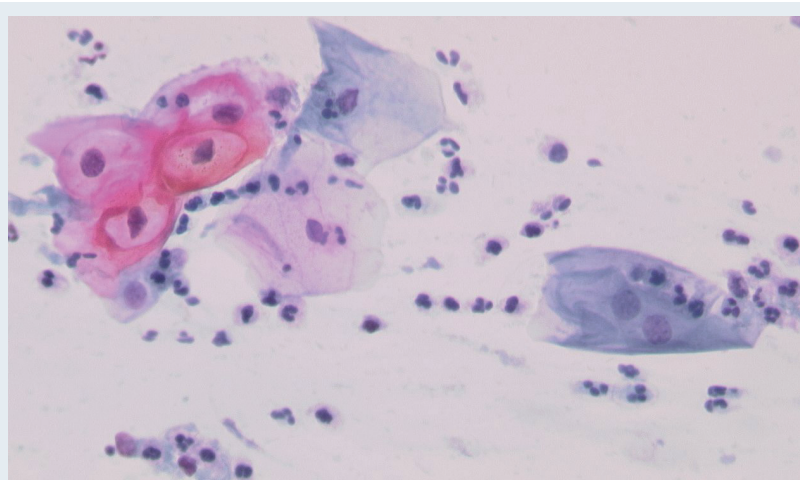


Figure 2. Koilocyte dans un frottis cervical de type ASC-US (collection du Dr Isabelle Cartier, laboratoire Cartier, Paris).

tion par les HPV HR permettait de prédire le risque de lésions précancéreuses ou de cancer avec une meilleure efficacité que le frottis et avant le développement des lésions (10). Un tel dépistage est maintenant en place aux Pays-Bas, dans le cadre du programme organisé de prévention du cancer du col. La prévalence de l'infection par les HPV oncogènes et des lésions associées est plus élevée chez les femmes immunodéprimées. Le taux de frottis anormaux est environ 4 fois plus élevé chez les femmes séropositives dont l'infection par le VIH est bien contrôlée que dans la population générale (11). L'incidence des cancers du col est modérée chez ces femmes, dont beaucoup sont maintenant bien prises en charge au niveau gynécologique.

Les autres cancers génitaux, de la vulve, du vagin et du pénis, liés aux HPV, sont rares.

## Vaccins

La vaccination préventive contre les HPV a pour objectif d'induire la production d'anticorps contre la protéine de capside L1. Deux vaccins prophylactiques sont disponibles : le Gardasil® et le Cervarix®. Ces 2 vaccins ont montré une efficacité supérieure ou égale à 95 % pour la prévention des lésions cervicales de haut grade liées aux HPV-16 et -18 (12). Le vaccin Gardasil® est efficace pour la prévention des condylomes génitaux dus aux HPV-6 et -11. Les 2 vaccins assurent également une protection croisée contre l'infection par certains génotypes proches des HPV-16 et -18.

L'efficacité du vaccin Gardasil® a été récemment évaluée chez les hommes. Dans une population d'hommes ayant reçu au moins 1 dose de vaccin, l'efficacité du Gardasil® était de 68,1 % (IC<sub>95</sub> : 48,8-79,3) contre les condylomes génitaux externes dus aux HPV-6, -11, -16 et -18, quel que soit leur statut HPV à l'inclusion dans l'essai. Dans une sous-étude réalisée chez des HSH, l'efficacité du Gardasil® était

de 54,2 % (IC<sub>95</sub> : 18,0-75,3) contre les lésions précancéreuses anales dues aux HPV-6, -11, -16 et -18. L'efficacité du Gardasil® contre les lésions précancéreuses anales dues exclusivement aux HPV-16 et -18 n'a pu être démontrée avec certitude, probablement du fait d'un manque de puissance de l'essai : elle était de 57,5 %, mais avec un IC<sub>95</sub> allant de -1,8 à 83,9. L'efficacité des vaccins dans le contexte du VIH est en cours d'évaluation. Les données préliminaires montrent que, si le taux de conversion est excellent, les titres d'anticorps neutralisants détectés 7 mois après la vaccination sont toujours inférieurs, pour certains génotypes, à ceux observés dans les études en population générale, aussi bien pour les enfants que pour les femmes et les hommes (13). L'ignorance où nous sommes du seuil au-dessus duquel la vaccination serait efficace rend difficile l'interprétation de ce phénomène.

En France, de nouvelles recommandations de vaccination viennent d'être publiées par le Haut Conseil de la santé publique : la vaccination des jeunes filles peut maintenant être effectuée entre les âges de 11 et 14 ans, et l'âge du rattrapage est limité à 20 ans. Il n'y a pas de recommandations concernant la vaccination des femmes plus âgées ni des garçons (14).

## Conclusion

Si l'histoire naturelle, le dépistage et le traitement du cancer du col de l'utérus sont maintenant bien connus et codifiés, il n'en est pas de même pour les cancers d'autres sites anatomiques associés aux HPV. Les études épidémiologiques réalisées autour des cancers oropharyngés et du canal anal ne permettent pas de comprendre leur histoire naturelle, qui est certainement différente de celle du cancer du col. Les outils de dépistage de ces cancers sont encore à définir.

## Références bibliographiques

- Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30(Suppl. 5):F24-33.
- Gravitt PE. Evidence and impact of human papillomavirus latency. *Open Virol J* 2012;6:198-203.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590):890-907.
- Gillison ML, Broutian T, Pickard RK et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012;307(7):693-703.
- Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* 2012;30(Suppl. 5):F34-54.
- O'Rourke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck

cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2012;48(12):1191-201.

- Machalek DA, Poynten M, Jin F et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(5):487-500.
- Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML et al. Six-month incidence, persistence, and factors associated with persistence of anal human papillomavirus in men: the HPV in men study. *J Infect Dis* 2011;204(11):1711-22.
- Berry JM, Palefsky JM, Jay N, Cheng SC, Darragh TM, Chin-Hong PV. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum* 2009;52(2):239-47.
- Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing

in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(5):368-83.

- Abraham AG, Strickler HD, Jing Y et al. Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a North American multi-cohort collaboration prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 Dec 18 (epub ahead of print).
- Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012;30(Suppl. 5):F123-38.
- Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 2012;30(Suppl. 5):F168-74.
- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles. Septembre 2012 (<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>).