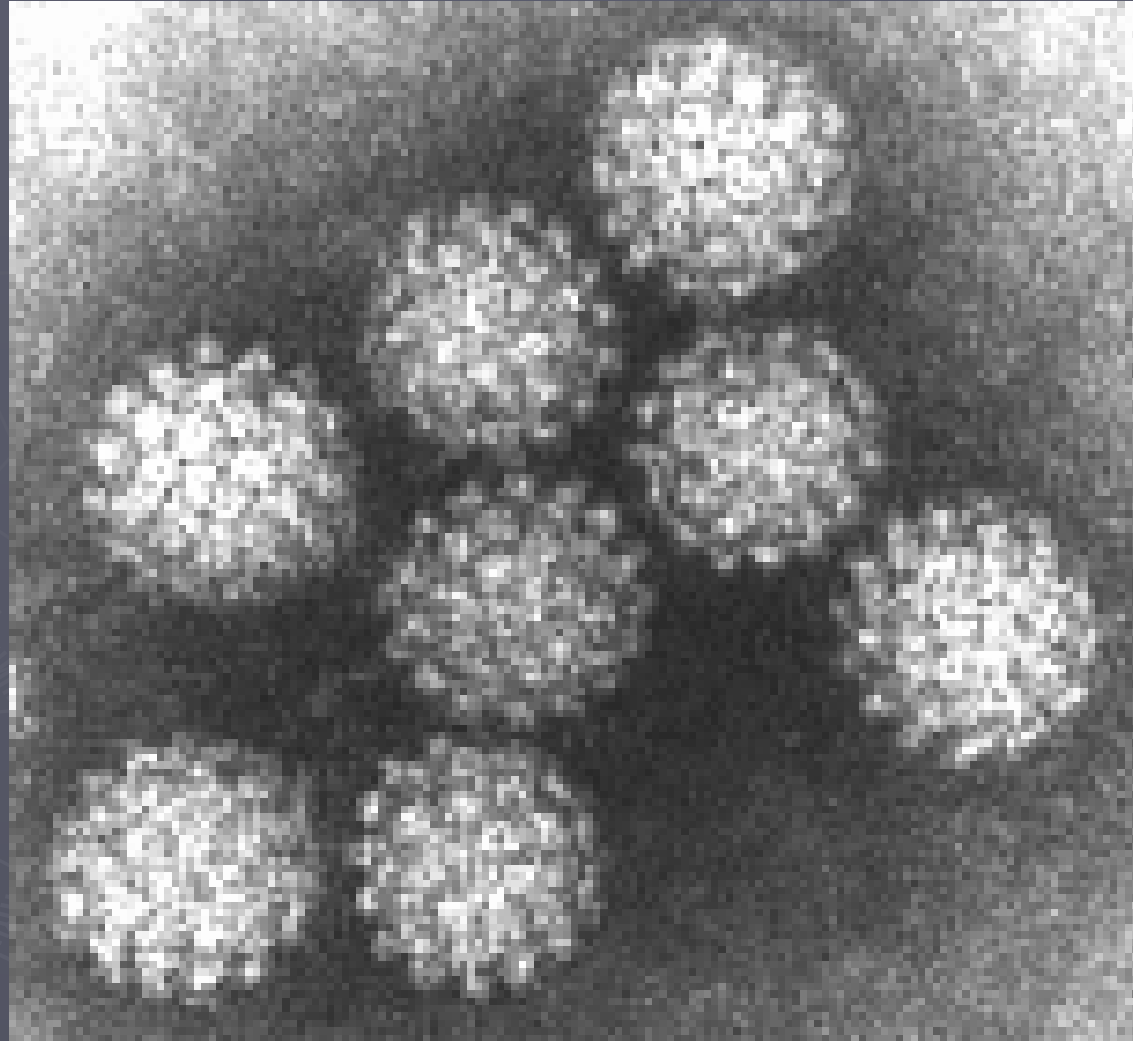


# Forte prévalence des papillomavirus humains dans les tumeurs des VADS dans le sud ouest de la France

E De Mones del Pujol, L Roncin, C Deminière, V Darrouzet et H Fleury\*

Services d'ORL, de Pathologie et de Virologie,  
CHU de Bordeaux

# Papillomavirus







Papillome du chien

H FLEURY Paris ORL Octobre 2009



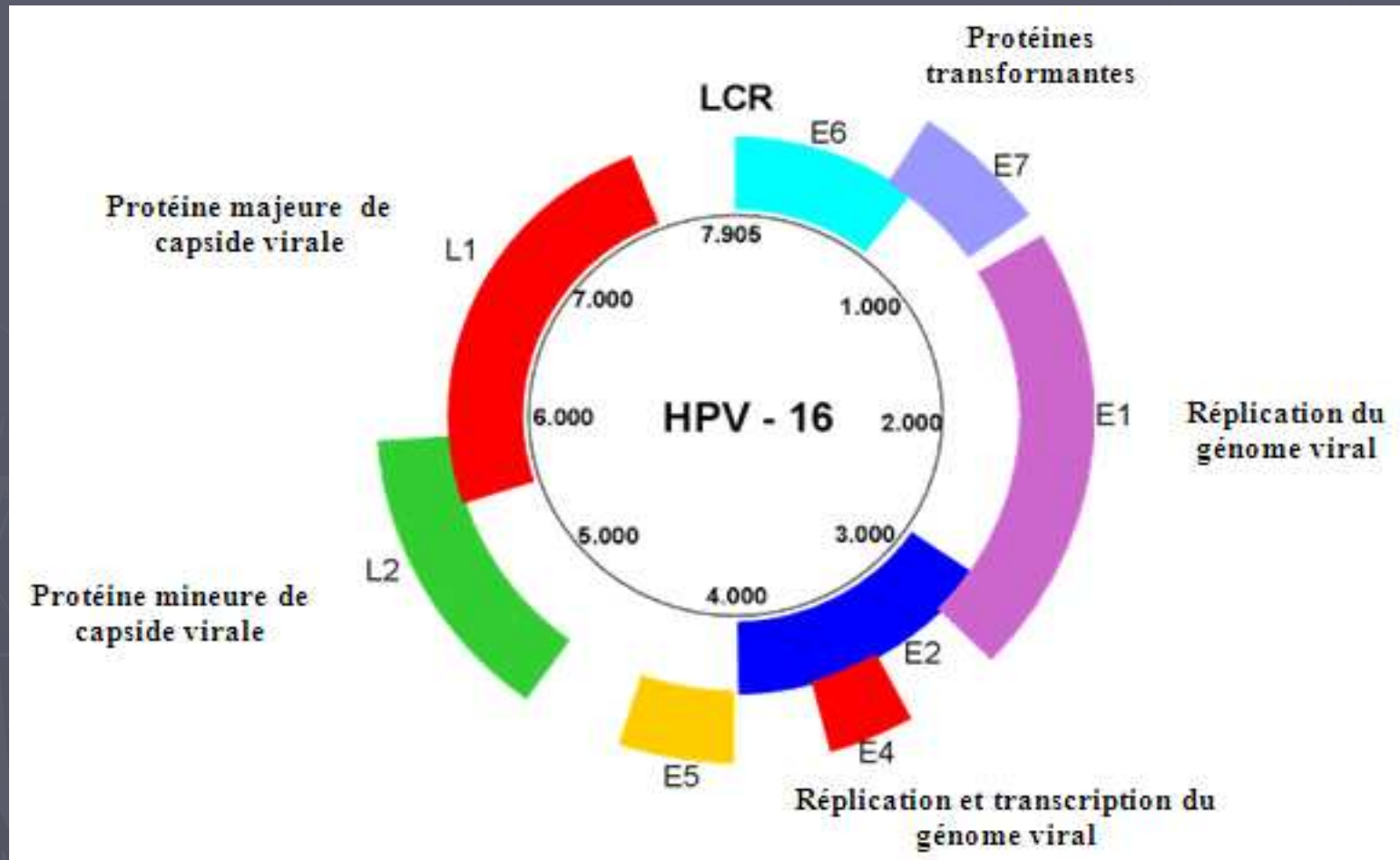
## Sarcoïde du cheval

H FLEURY Paris ORL Octobre 2009

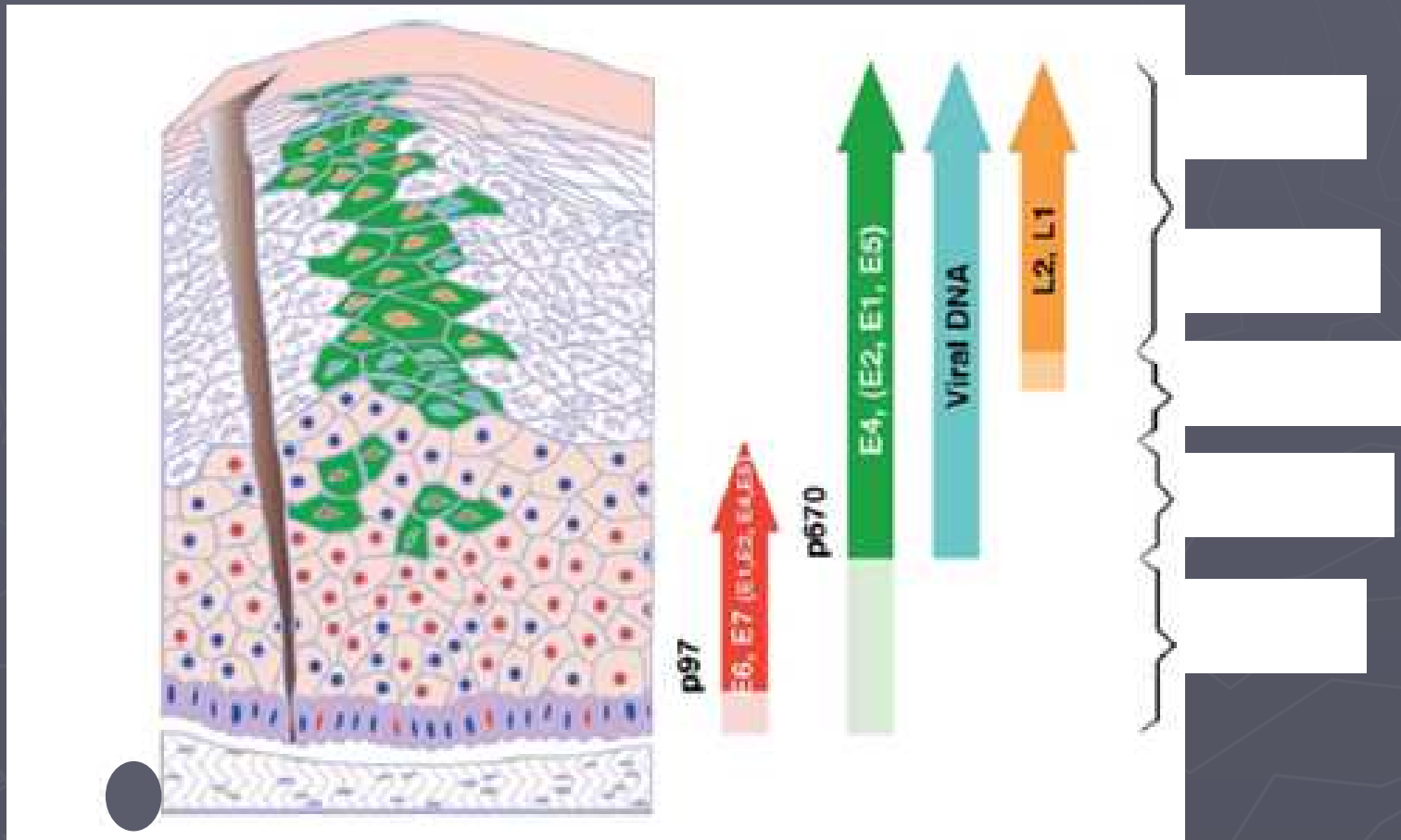


H FLEURY Paris ORL Octobre 2009

# Génome des HPV

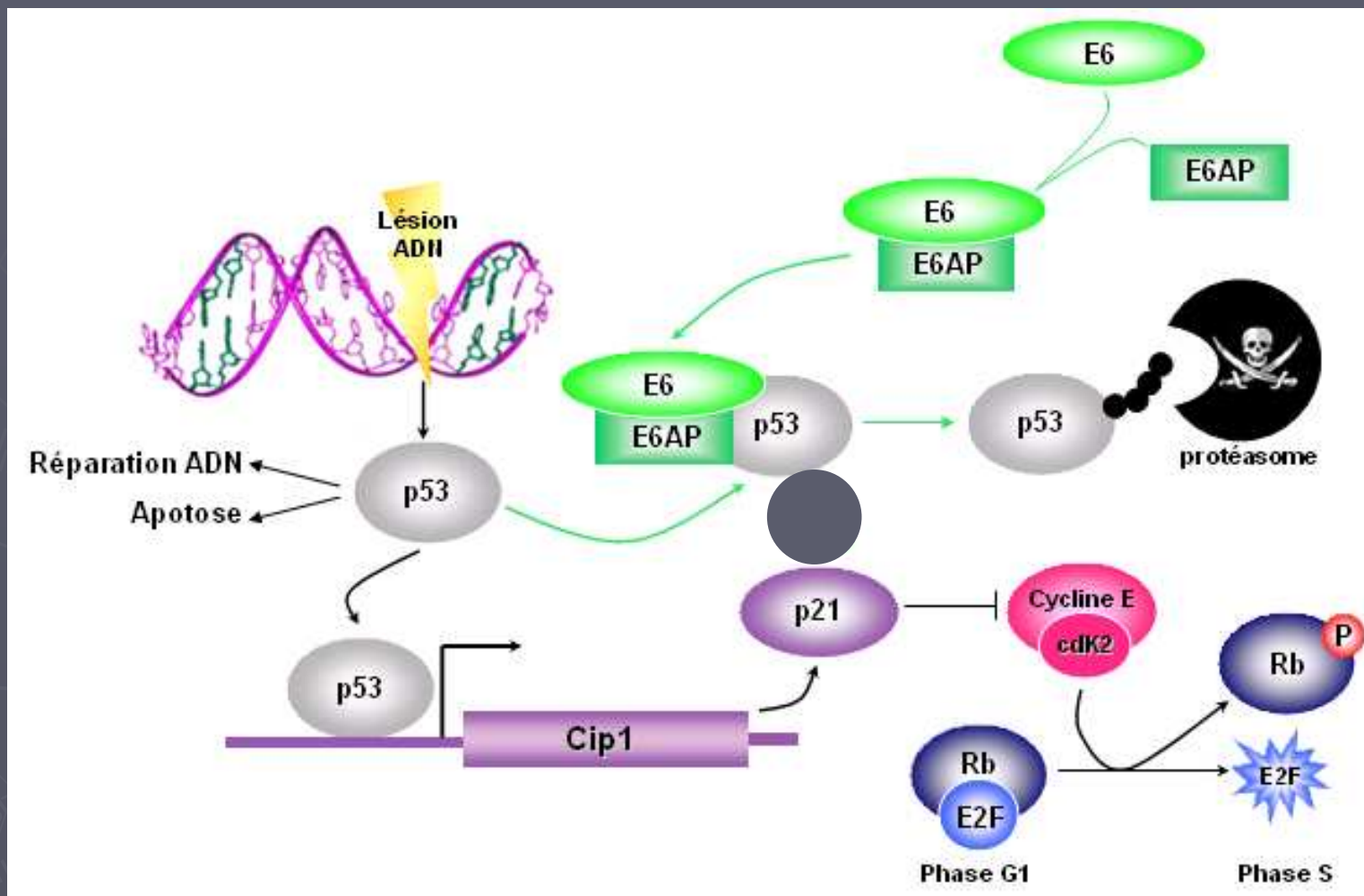


# Les HPV : Le cycle de réplication virale



*D'après Middleton et al. 2003*

# Les HPV : Mécanisme d'action d'E6



# Données générales sur tumeurs VADS

- ▶ Chaque année : 650 000 nouveaux cas de cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS)
- ▶ 350 000 morts / an
- ▶ 6<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents (Parkin DM et al. (2005) *CA Cancer J Clin* 55, 74-108)
- ▶ 90% : carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL
- ▶ Principales étiologies (Gillison ML. (2007) *Head Neck* 29, 779-792)
  - alcool et tabac : 75% des cancers
  - 25% seraient dus à des HPV oncogènes
- ▶ 1<sup>ère</sup> description du rôle possible des HPV dans tumeurs des VADS en 1983 (Syrjanen K et al. (1983) *Int J Oral Surg* 12, 418- 424)
- ▶ Nombreuses études épidémiologiques ont confirmé ce rôle dans la survenue d'une partie des tumeurs des VADS

# Données générales

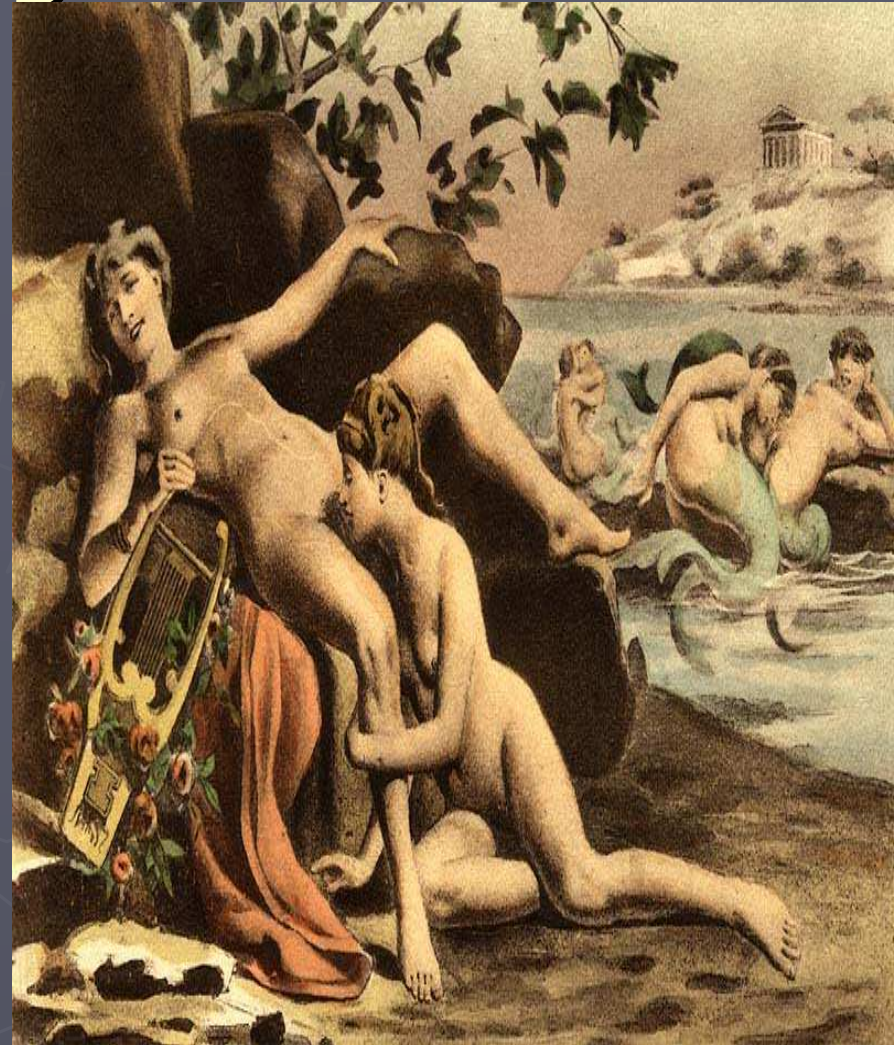
- ▶ Méta-analyse de référence (Kreimer AR et al. (2005) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14, 467- 475) :
  - Compilation des données de 60 études effectuées par biologie moléculaire => 5046 HNSCC
  - Prévalence globale HPV : 25,9 %
  - Prévalence HPV oropharynx : 35,6 %
  - HPV-16 : génotype prédominant = retrouvé dans 87 % des carcinomes de l'oropharynx HPV positifs
- ▶ Prevalence HPV dans HNSCC peut varier de 10 à 100% (Weinberger PM. (2006) *J Clin Oncol* 24, 736-747)

# Données générales

- ▶ Amygdales : considérées comme un réservoir de virus HPV = zone de fragilité mécanique
  - architecture cellulaire similaire à la jonction exocol-endocol (cellules pavimenteuses + infiltrat lymphocytaire)
  - Présence de cryptes favorisant l'accès aux cellules basales
- ▶ Prévalence HPV ~ 50% quand on se limite à l'étude des seules amygdales (Syrjanen S. (2004) *J Clin Pathol* 57, 449-455)

# Données générales

- ▶ Les infections orales à HPV semblent associées à des pratiques sexuelles oro-génitales
- ▶ Principaux facteurs de risque à l'origine des cancers des VADS HPV+ identifiés à partir d'une étude cas-témoins (D'Souza et al. (2007) *N Engl J Med* 356, 1944-56) :
  - Âge précoce du premier rapport sexuel
  - Nombre de partenaires sexuels différents
  - Pratiques sexuelles orales
  - Absence d'utilisation de préservatif
  - Antécédent de cancer associé à HPV chez un des partenaires sexuels



# Etude CHU de Bordeaux

- ▶ Janvier 2008 – Mai 2009 : 72 biopsies analysées (tumeurs bénignes et malignes)
  - 57 biopsies « fraîches »
  - 15 biopsies incluses en paraffine
- ▶ Digestion des biopsies
- ▶ Extraction des acides nucléiques
- ▶ Quantification de l'ADN (Nano Drop®)

# Méthodologie virologique

- ▶ PCR consensus amplifiant une zone conservée de la région L1 (MY09/11) => fragment de 452 pb
- ▶ Génotypage HPV des échantillons positifs (bandelettes, Linear Array®, Roche)
- ▶ Détection des transcrits HPV-16 E6/E7 : RT-PCR (Fujii T et al. (1995) *Gynecol Oncol.* 58, 210-215)

# Tumeurs investiguées

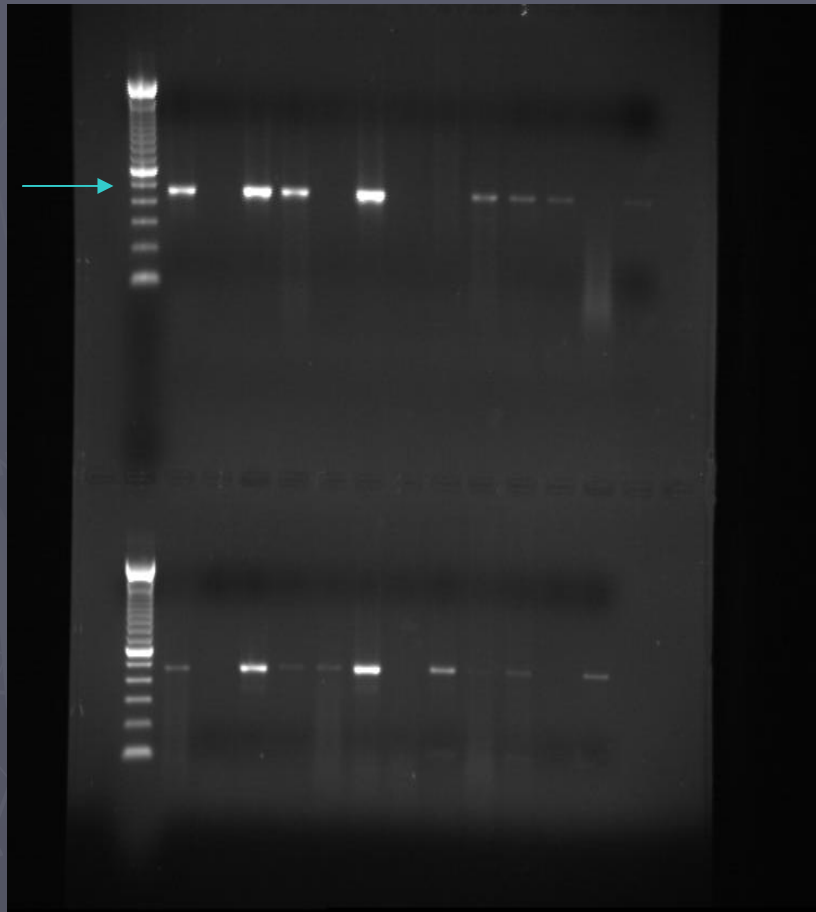
## ▶ 41 tumeurs non malignes

- Caractéristiques anatomopathologiques:
  - ▶ Papillomes non, faiblement ou modérément dysplasiques
  - ▶ Hyperplasies malpighiennes
- Localisations anatomiques diverses :
  - ▶ Palais, langue, sinus, larynx, amygdales, plancher buccal

## ▶ 31 HNSCC

- Localisations anatomiques :
  - ▶ Palais, sinus, plancher buccal, langue, base de la langue, oropharynx et amygdales

# Résultats : prévalence et génotypes



Amplification générique HPV

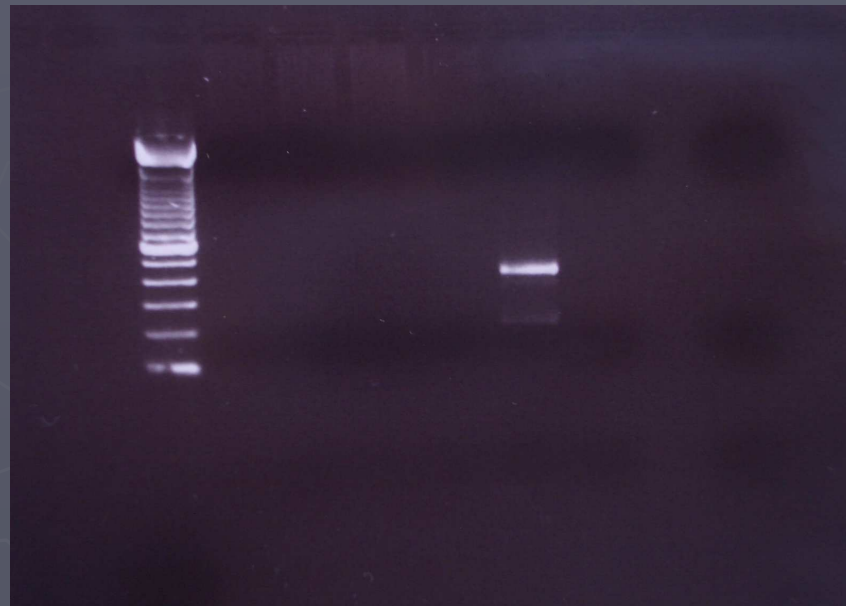


## HPV prevalences in benign and malignant tumors.

n=72

	Benign Head and Neck tumors (n=41)	Head and Neck SCC (n=31)
HPV negative (MY09/11 PCR)	15	6
HPV positive (MY09/11 PCR)	26	25
<b>HPV prevalence (%)</b>	<b>63.4 (26/41)</b>	<b>80.6 (25/31)</b>
HPV genotype	HPV-6	7
	HPV-11	0
	HPV-16	10
	HPV-33	1
	HPV-68	0
	HPV-16,6	0
	HPV-16,18, 53	1
<b>HPV-16 prevalence (%)</b>	<b>23.8 (5/21)</b>	<b>55.6 (10/18) (significatif)</b>
<b>HPV- 6 prevalence (%)</b>	<b>61,9 (13/21)</b>	<b>38.9 (7/18)</b>

# Résultats : expression de ARNm E6/E7



Photographie gel agarose 1,5%  
PCR-Nested ARNm E6/E7 HPV

# Résultats : ARNm HPV-16 E6/E7

- ▶ La présence de transcrits E6/E7 est en faveur d'une infection active
- ▶ 15 prélèvements HPV-16 positifs : 13 expriment des transcrits HPV-16 E6/E7 (87%)
  - HNSCC : 8 sur 10
  - Tumeurs bénignes : 5 sur 5

# Discussion

- ▶ Forte prévalence d'HPV dans HNSCC (81%) par rapport à la méta-analyse de référence
  - Faible échantillonnage
  - Les  $\frac{3}{4}$  des prélèvements ont pour origine la base de la langue, l'oropharynx et amygdales
  - Augmentation de la prévalence HPV dans carcinomes de l'oropharynx? (Andrews E et al. (2008) *Oral Oncol.* / Lohavanichbutr P et al. (2009) *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135, 180-188)

# Discussion

## ▶ HPV-16

- Tumeurs bénignes : 23,8 %
- HNSCC : 55,6 %
- HPV-16 majoritaire dans HNSCC mais non ultra dominant (cf méta-analyse)

## ▶ HPV-6

- Tumeurs bénignes : 61,9 %
- HNSCC : 38,9 %
- Forte prévalence d'HPV-6 dans HNSCC. Le plus souvent < 5% (méta-analyse / Syrjanen S. (2005) *J Clin virol.* 32 Suppl 1:S59-66 / Venuti A et al (2004) *J Exp Clin Cancer Res* 23, 561-566)

# Perspectives

- ▶ Forte prévalence d'HPV dans le groupe HNSCC mais aussi dans le groupe tumeurs bénignes => nécessité d'une méta-analyse compilant les résultats des 5 dernières années pour objectiver une augmentation?
- ▶ HPV-16 fréquemment retrouvé dans HNSCC : rôle protecteur des vaccins?
- ▶ Forte prévalence d'HPV-6 dans les tumeurs bénignes mais également dans HNSCC : rôle possible d'HPV-6 (bas risque oncogénique) dans la survenue de carcinomes épidermoïdes?
  - Étude sérologique cas-témoin (Furniss CS. (2009) *Ann Oncol* 20, 534-541) : séropositivité HPV-6 associée à un risque d'HNSCC
  - Rôle possible d'HPV-6 dans le processus de transformation des papillomatoses laryngées récurrentes (Jeong W.J et al (2008) *Head Neck*)

# Discussion

- Classification des cancers des VADS proposée :

	Charge virale	TP53		Caractéristiques cliniques
ADN HPV-HR positive	Forte	« Sauvage »		<ul style="list-style-type: none"><li>- Etiologie virale</li><li>- Patients plus jeunes</li><li>- Meilleur taux de survie</li></ul>
ADN HPV-HR positive	Faible	« Muté »		<ul style="list-style-type: none"><li>- HPV : cofacteur synergique</li><li>- Etiologie alcoolo-tabagique</li><li>- « Champ de cancérisation »</li><li>- Mauvais pronostic</li></ul>
ADN HPV-HR négative	Nulle	« Muté »		<ul style="list-style-type: none"><li>- Etiologie alcoolo-tabagique</li><li>- « Champ de cancérisation »</li><li>- Mauvais pronostic</li></ul>

► **Merci de votre attention**