

Carcinomes épidermoïdes liés aux Papillomavirus Humains : Transmission avec cancerogenèse des muqueuses orales et génitales

Julie Guillet

▶ **To cite this version:**

Julie Guillet. Carcinomes épidermoïdes liés aux Papillomavirus Humains : Transmission avec cancerogenèse des muqueuses orales et génitales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01739066

HAL Id: hal-01739066
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739066

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

ACADEMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITE HENRI POINCARE NANCY I
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2010 N°3490

THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

Julie GUILLET
Née le 14 février 1984 à Metz (Moselle)

CARCINOMES EPIDERMOÏDES LIES AUX PAPILLOMAVIRUS HUMAINS: TRANSMISSION AVEC CANCEROGENESE DES MUQUEUSES ORALES ET GENITALES

présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 2010

Examinateurs de la thèse :

Monsieur J-P. LOUIS	**Professeur des universités**	**Président**
Monsieur T. MAY	**Professeur des universités**	**Juge**
Monsieur P. BRAVETTI	**Maître de conférence des universités**	**Juge**
Monsieur G. DOLIVET	**Docteur en médecine**	**Juge**
Monsieur D. ANASTASIO	**Docteur en chirurgie dentaire**	**Juge**

Nancy-Université

Faculté d'Odontologie

Président : Professeur J.P. FINANCE

Doyen : Docteur Pierre BRAVETTI

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI - Dr Jean-Marc MARTRETTE

Membres Honoraires : Dr L. BABEL - Pr. S. DURIVAUX - Pr A. FONTAINE - Pr G. JACQUART - Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme	**DROZ Dominique (Desprez)**		Maître de Conférences*
	M.	PREVOST Jacques		Maître de Conférences
	M.	BOCQUEL Julien		Assistant
	Mlle	COSTER Charlotte		Assistante
	Mlle	PHULPIN Bérengère		Assistante
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme	**FILLEUL Marie Pierryle**		Professeur des Universités*
	M.	BOLENDER Yves		Maître de Conférences
	Mlle	PY Catherine		Assistant
	M.	REDON Nicolas		Assistant
Sous-section 56-03		*Par intérim ARTIS Jean Paul*		Professeur 1er grade
	M.	JANOT Francis		Professeur Contractuel
Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme	JANTZEN-OSSOLA Caroline		Assistant
Sous-section 57-01 Parodontologie	M.	**AMBROSINI Pascal**		Professeur des Universités*
	Mme	BOUTELLIEZ Catherine (Bisson)		Maître de Conférences*
	M.	MILLER Neal		Maître de Conférences
	M.	PENAUD Jacques		Maître de Conférences
	M.	GALLINA Sébastien		Assistant
	M.	JOSEPH David		Assistant
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	M.	**BRAVETTI Pierre**		Maître de Conférences
	M.	ARTIS Jean-Paul		Professeur 1er grade
	M.	VIENNET Daniel		Maître de Conférences
	M.	WANG Christian		Maître de Conférences*
	M.	BALLY Julien		Assistant
	M.	CURIEN Rémi		Assistant
	Mlle	SOURDOT Alexandra		Assistante
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M.	**WESTPHAL Alain**		Maître de Conférences*
	M.	MARTRETTE Jean-Marc		Maître de Conférences*
	Mlle	ERBRECH Aude		Assistante Associée au 01/10/2007
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M.	**ENGELS-DEUTSCH Marc**		Maître de Conférences
	M.	AMORY Christophe		Maître de Conférences
	M.	MORTIER Eric		Maître de Conférences
	M.	CUNY Pierre		Assistant
	M.	HESS Stephan		Assistant
	Mlle	PECHOUX Sophie		Assistante
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M.	**LOUIS Jean-Paul**		Professeur des Universités*
	M.	ARCHIEN Claude		Maître de Conférences*
	M.	DE MARCH Pascal		Maître de Conférences
	M.	SCHOUVER Jacques		Maître de Conférences
	M.	BARONE Serge		Assistant
	Mlle	BEMER Julie		Assistante
	Mlle	MONDON Hélène		Assistante
	Mlle	RIFFAULT Amélie		Assistant
	M.	SIMON Franck		Assistant
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle	**STRAZIELLE Catherine**		Professeur des Universités*
	M.	RAPIN Christophe (Section 33)		Professeur des Universités
	Mme	MOBY Vanessa (Stutzmann)		Maître de Conférences*
	M.	SALOMON Jean-Pierre		Maître de Conférences
	Mme	JAVELOT Cécile (Jacquelin)		Assistante Associée au 01/01/2009

souligné : responsable de la sous-section *temps plein

Mis à jour le 01.10.2010

Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.

A notre Maître et Président du jury

Monsieur le Professeur Jean-Paul LOUIS

Officier des Palmes Académiques
Docteur en Odontologie
Docteur en Sciences Odontologiques
Docteur d'Etat en Odontologie
Professeur des Universités
Membre de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire
Sous-section: Prothèses

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nous vous remercions pour la richesse de vos enseignements et la qualité de votre encadrement clinique, mais aussi pour votre humanité. Votre gentillesse à notre égard nous a profondément touchés.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Thierry MAY

Docteur en Médecine
Professeur des Universités
Chef du Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous sommes très sensibles à l'attention que vous avez porté à notre travail. Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de le juger.
Que ce travail soit l'occasion pour nous de vous témoigner notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Pierre BRAVETTI

Docteur en Chirurgie Dentaire
Doyen de la Faculté d'Odontologie de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I
Docteur de l'Université René Descartes, Paris V
Maître de Conférence des Universités
Responsable de la sous-section: Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation

Nous vous remercions de participer au jugement de notre travail. Nous vous sommes reconnaissants du savoir que vous nous avez transmis. Tout au long de nos études, nous avons été touchés par votre soutien, votre confiance en nos capacités, et vos encouragements. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude la plus sincère et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Gilles DOLIVET

Docteur en Médecine
Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy I
Habilité à Diriger des Recherches
Chirurgien de la face et du cou
Responsable de l'unité d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale
du Centre Alexis Vautrin

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de diriger ce travail. Nous vous remercions infiniment pour votre présence et votre soutien tout au long de l'élaboration de cet ouvrage, tant pour vos précieux conseils que pour votre écoute. Votre patience a notre égard n'a eu d'égal que le respect que nous vous portons. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Daniel ANASTASIO

Docteur en Chirurgie Dentaire
Praticien Hospitalier
Odontologiste des Hôpitaux
Responsable de l'unité fonctionnelle de Thionville, département d'Odontologie du CHR Metz-Thionville

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepter de juger ce travail. Nous vous remercions tout particulièrement pour vos enseignements lors de notre passage dans votre service, dont nous sommes sortis réellement enrichis: vous nous avez transmis le goût de l'odontologie hospitalière. Nous vous prions de croire à notre sincère reconnaissance.

Remerciements

A mes grands-parents,
J’aurais voulu que vous soyez présents pour ce jour si important dans ma vie. J’espère que de là-haut, vous êtes tout de même fiers de moi. Je vous dédie ce travail, parce qu’il y a en moi un peu de ce que chacun de vous m’a transmis, directement ou à travers mes parents. Vous serez toujours dans mon coeur.

A mes parents,
Le chemin fut parfois long et chaotique, mais voici un virage non négligeable! Merci pour votre éducation, votre patience, vos encouragements, vos coups de gueule parfois. Je suis si fière de vous, de vos parcours respectifs... J’espère être à la hauteur de votre exemple.
Mon Pouket, parce que tu as toujours cru en moi, tu m’as poussée à faire des efforts, à travailler, et tout cela a fini par payer. Je n’oublie aucun de tes conseils, je me souviens de chaque discussion que nous avons ensemble. Une fille ne peut rêver meilleur papa, les siestes sur ton ventre quand j’étais petite, les trajets pour l’école, les fous rires, les romans partagés, les sorties du dimanche matin pour aller voir les vieilles autos, tes petites venues surprises à Nancy juste pour déjeuner avec moi..... Notre complicité n’a pas de prix à mes yeux, je t’aime.
Ma Moute, ton énergie m’impressionne. Ce que tu as déployé quand nous étions petites, et ce que tu accomplis encore aujourd’hui, me rend admirative. J’aimerais avoir hérité de ton courage, de ta capacité à mener de front une carrière et une vie de famille, de ton engagement quand tu te lances dans une aventure. Malheureusement je n’ai pas ta «main verte», mais je sais que j’ai au moins l’amour de la cuisine et des choses bien faites! Les années ont fini par nous rapprocher, et la confiance que tu m’accordes aujourd’hui est mon plus beau cadeau...je t’aime.

A ma soeur, Maud,
A nos souvenirs passés et à venir mon p’tit! Nos rigolades, nos parties de consoles,nos bagarres, nos bêtises, nos discussions sans fin. Je voudrais parfois retourner en arrière pour revivre juste un instant «les gondoles» dans les cartons sur le carrelage du couloir, la cassette vidéo de *La vie est un long fleuve tranquille* usée de l’avoir trop regardée, les vacances à Bandol chaque année... Nous avons grandi, tu es maintenant «Demo», et je suis fière de toi. Chaque parcours a ses embûches, ses détours et ses longueurs, mais je sais que bientôt tu trouveras ta voie. Je te souhaite autant de bonheur que tu mérites, et n’oublie pas: fais ce qu’il te plaît! Notre histoire est une vraie histoire de soeurs, que je veux vivre encore longtemps, je t’aime.

A Frédérique et Bertrand,
Sans vous, je n’en serais pas là. Merci de m’avoir accueillie pendant ces deux longues années de P1, de m’avoir soutenue et épaulée, de m’avoir traitée comme votre propre fille. Frédée, on me dit très souvent que je te ressemble, et je n’en suis pas peu fière!! Merci d’avoir toujours été là pour partager mes joies, mes angoisses et mes pleurs, merci de ta présence et de ton amour.

A Fred,
ma force tranquille. Merci de ton amour, de ta présence, de ton sourire et surtout de ta compréhension. Ton calme et ta sérénité me rassurent, me font relativiser les choses et avancer un peu plus chaque jour. Merci de m'épauler, dans toutes les épreuves du quotidien. Je suis heureuse de partager ta vie, maintenant et pour tout ce que l'on s'apprête à vivre. Tu es mon équilibre et je te dédie cette thèse, que tu auras vécue (ou subie!) avec moi...je t'aime chouchou.

A Emeline,
Parce que le concours P1 sans toi n'aurait pas eu la même saveur... A nos fous rires en amphi et en TP, nos orgies de SchokoBons devant les annales, tes «cours» de bioch pour essayer de faire intégrer les glucides et le cycle de Krebs à ma petite tête. Notre amitié s'est construite en cette période ardue de nos vies, que je suis heureuse d'avoir partagé avec toi. Nos différents parcours n'auront finalement pas eu raison de notre amitié, et elle est aujourd'hui une des choses les plus chères à mon coeur. Alors, pour ta présence, pour ton épaule toujours à disposition pour les coups de blues, pour tes conseils actuels et à venir, et pour tout ce que je vais encore te faire subir...merci.

A Manue,
Bientôt 10 ans...tu nous avais pourtant tous laissés sur place au concours, mais tu as toujours pris la peine de regarder en arrière pour vérifier que l'on te suivait. Tu es pour moi (et je ne suis pas la seule) un modèle de réussite, de droiture et de sincérité. Quel honneur lorsque tu m'as demandée d'être le témoin de votre mariage! J'espère être toujours à la hauteur de l'amitié et de la confiance que tu me témoignes, merci pour tout.

A Charline,
ma bourrique! Je ne sais pas par où commencer tellement ces dernières années avec toi ont été riches. Je ne compte plus nos soirées, nos coups de fils, nos débriefings multiples, nos coups de tête, nos apéros traquenard.... Merci d'avoir été là, d'avoir su me secouer quand il le fallait, et d'avoir rendu nos vacances aussi géniales. J'espère qu'il y aura encore beaucoup de ces moments. En dehors des cours d'informatique que je te dois ;), sache que tu pourras toujours compter sur moi.

A Guillaume T,
parce que nous sommes la preuve que l'amitié entre deux êtres de sexe opposé existe!! Et aussi parce que cette amitié résiste aux frontières.... Même si c'est un peu plus difficile que lorsque je n'avais qu'à descendre la rue pour frapper à ta porte, c'est bon de savoir que je peux compter sur toi, quel que soit l'endroit où tu te trouves. Merci de tes attentions, de tes conseils, de ton écoute. Merci pour tous ces bons moments, des après-midi shopping aux soirées improvisées en passant par les vacances. Je te souhaite tout le bonheur qu'un mec comme toi peut mériter.

A Marion, Joséphа, Jacques, Quentin,...
je suis finalement la dernière de la lignée à soutenir, mais la boucle est bouclée! Parce que les études ne sont rien sans les amis qui vont avec, je vous remercie.
Marion, merci pour tes idées, tes innovations, tes affectueuses pensées et le témoignage constant de ton amitié. Tu es le baromètre de la bonne humeur, et chaque groupe d'amis devrait avoir quelqu'un comme toi!

Aux Luxos, Georges, Claude et Vinz,
A tout ce que l'on a partagé, à ce que vous m'avez appris (en dehors de «spool machen» bien sûr!). Vous m'avez fait l'honneur de m'accepter dans votre cercle, et je m'y suis sentie comme à la maison. Votre amitié a été l'une des choses les plus précieuses de mon cursus, et je n'oublierai jamais votre soutien et vos encouragements quand je bossais l'internat. Merci d'avoir cru en moi. A nos parties de pocker hebdomadaires, nos jacky coke, nos vacances, nos soirées à refaire le monde, nos bonnes petites bouffes....bref, à nous.

A Fanélie, Hélène, Véro, Pilou, Thibault et Nico,
vous m'avez offert votre amitié depuis que Fred nous a présentés, et vous comptez aujourd'hui beaucoup dans ma vie. Je vous remercie de votre présence et de votre soutien.

Aux Thionvillois, Guillaume A, Sarah, Gaïttha, Joël, Amélie, Solène, Damien et les autres...
Parce que ce semestre d'hiver 2008-2009 aura été le meilleur de mon internat. L'histoire vécue avec vous pendant ces six mois restera toujours dans ma mémoire. Je crois d'ailleurs que nous avons laissé des traces dans celles de nos chefs là-bas! Ce fut le début d'une amitié que j'espère encore longue et riche, merci.

Au Docteur Pierre Gangloff,
pour tout ce que tu m'as transmis au cours de mon stage à Metz. Merci de tes conseils et de ta confiance. Je pense encore à toi chaque fois que je fais une suture, pour ne pas ressembler à un «chicotier»! Tu es pour moi une référence, et je suis fière de l'amitié que tu me témoignes.

Aux services d'Odontologie des CHR de Thionville et Metz,
merci aux chefs, les Docteurs Anastasio et Gérard, ainsi qu'à tous les PH,
merci au personnel soignant et aux secrétaires,
votre enseignement et vos sourires auront fait de mon passage dans vos services des moments d'apprentissage et de bonheur.

Aux départements de prothèse, de parodontologie et d'OC-patho du service d'Odontologie de Nancy, merci de m'avoir permis de débuter, de traiter mes premiers cas complexes, et de m'avoir fait confiance.

Au Docteur Martine Trunkenwald,
merci de m'avoir permis d'effectuer mon premier remplacement en chirurgie exclusive. Ta confiance m'a particulièrement touchée, et notre rencontre reste pour moi un excellent souvenir.

A tous ceux qui ont croisé ma route, qui m'ont aidée à avancer, à construire mon avenir, et qui m'ont donné ma chance, merci.

CARCINOMES EPIDERMOÏDES LIES AUX PAPILLOMAVIRUS HUMAINS: TRANSMISSION AVEC CANCEROGENESE DES MUQUEUSES ORALES ET GENITALES

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION.....17

I. Etat actuel des connaissances..... 18

I.1. Qu'est-ce-qu'un cancer?..... 18

I.2. Le cycle cellulaire..... 20

I.3. Néoplasies de la cavité buccale..... 22

I.3.1. Epidémiologie..... 22

I.3.2. Facteurs de risque..... 23

I.3.2.1. Le tabac..... 23

I.3.2.2. L'alcool.....23

I.3.2.3. Autres facteurs de risque..... 24

I.3.3. Physiopathologie et cancérogenèse..... 25

I.3.3.1. La muqueuse orale normale..... 25

I.3.3.2. Notion de lésion pré-cancéreuse..... 28

I.3.3.3. Précurseurs du carcinome épidermoïde..... 29

I.3.3.4. Carcinomes épidermoïdes de la cavité orale..... 32

I.3.4. Traitements..... 36

I.4. Néoplasies du col utérin..... 39

I.4.1. Epidémiologie..... 39

I.4.2. Facteurs de risque..... 40

I.4.2.1. Les papillomavirus humains (HPV)..... 40

I.4.2.2. Autres facteurs de risque..... 40

I.4.2.2.a) Contraception hormonale..... 40

I.4.2.2.b) Toxiques: alcool et tabac..... 40

I.4.2.2.c) Multiparité..... 40

I.4.2.2.d) Comportement sexuel..... 41

I.4.2.2.e) Immunodépression..... 41

I.4.2.2.f) Facteurs nutritionnels..... 41

I.4.2.2.g) Cofacteurs viraux..... 41

I.4.2.2.h) Cofacteurs liés à l'hôte..... 41

I.4.3. Physiopathologie et cancérogenèse..... 42

I.4.3.1. L'infection par HPV..... 42

I.4.3.2. Les dysplasies du col utérin..... 42

I.4.3.3. Le cancer du col de l'utérus..... 47

I.4.4. Traitements..... 48

II. Physiopathologie des cancers liés aux papillomavirus humains..... 52
II.1. Les papillomavirus humains..... 52
II.1.1. Généralités..... 52
II.1.2. Epidémiologie..... 54
II.1.3. Modes de transmission des HPV..... 55
II.1.3.1. La voie sexuelle..... 55
II.1.3.2. Une digito-transmission..... 55
II.1.3.3. La transmission mère-enfant..... 56
II.1.3.4. La voie salivaire..... 57
II.1.3.5. La voie «médicale» 57
II.1.4. L'infection par HPV..... 58
II.1.4.1. L'entrée cellulaire 58
II.1.4.2. Le cycle réplicatif des HPV..... 59
II.1.4.3. La réplication de l'ADN viral..... 62
II.1.5. Méthodes diagnostiques de l'infection à HPV..... 63
II.1.5.1. L'hybridation moléculaire..... 63
II.1.5.2. Les principales techniques..... 63
II.1.5.2.a) L'hybridation *in situ* (HIS)..... 63
II.1.5.2.b) La PCR (*Polymerase Chain Reaction)*..... 64
II.1.5.2.c) L'hybridation en phase liquide..... 64
II.1.5.3. La protéine P16..... 65
II.1.5.3.a) Expression de la protéine P16..... 65
II.1.5.3.b) Détection de la protéine P16..... 66
II.1.5.4. Apports de la biologie: conclusions..... 68
II.2. L'immunité face aux HPV..... 69
II.2.1. L'immunité naturelle..... 69
II.2.1.1. Défenses immunitaires..... 69
II.2.1.2. Persistance de l'infection et charge virale..... 71
II.2.2. L'immunité vaccinale..... 73
II.2.2.1. Historique..... 73
II.2.2.2. Mécanismes de protection des vaccins contre les HPV..... 74
II.2.3. Une susceptibilité génétique?..... 75

III. Séries cliniques..... 78
A. Série n°1: double localisation tumorale..... 78
1. Introduction..... 78
2. Patientes et méthodes..... 78
2.1. Patientes..... 78
2.2. Diagnostic de l’infection à HPV: méthodes..... 79
3. Diagnostic de l’infection à HPV: résultats..... 80
B. Série n°2: tumeurs chez les professionnels de santé..... 83
1. Introduction..... 83
2. Patients et résultats..... 83
IV. Discussion..... 86
IV.1. Synthèse..... 86
IV.2. Traitements actuels contre les HPV et les lésions induites par HPV..... 87
IV.2.1. Les traitements topiques..... 87
IV.2.2. Les traitements systémiques..... 88
IV.2.3. Les traitements médico-chirurgicaux..... 88
IV.2.4 La vaccination: actualités et perspective d’avenir..... 89

CONCLUSION..... 94

BIBLIOGRAPHIE..... 95

ANNEXE..... 103

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES..... 108

TABLE DES ILLUSTRATIONS..... 111

Introduction

Dans les années 1980 est née l'hypothèse de la responsabilité des papillomavirus humains (HPV) dans les néoplasies du col utérin. Aujourd'hui, cette hypothèse a été amplement vérifiée, et en 1995, le Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC) a classé les types d'HPV 16 et 18 comme étant des agents carcinogènes pour l'Homme[1].

Depuis quelques années, il s'avère que les papillomavirus à tropisme muqueux n'ont pas seulement pour cible le tractus génital, mais également les muqueuses tapissant les voies aéro-digestives supérieures (VADS). Ceci a pour conséquence le développement de néoplasies de la cavité buccale chez des patients ne présentant pas les habituels facteurs de risque (tabagisme, éthylisme) pour ce type de cancers .

Nous avons isolé au Centre Alexis Vautrin une série de 17 patientes présentant une double localisation tumorale, au niveau des VADS et au niveau du col utérin. Nous avons alors émis l'hypothèse d'un lien étiologique entre les deux cancers et avons entrepris de le mettre en évidence, en recherchant la présence d'HPV dans les tumeurs des VADS de ces patientes. Les résultats concernant cette petite série nous ont conduit à effectuer une revue approfondie de la littérature au sujet des voies de transmission des HPV, notamment pour ceux identifiés comme étant à risque oncogène.

Par ailleurs, nous avons identifié des cas de tumeurs des VADS touchant des professionnels de santé sans facteurs de risque. Nous nous sommes alors penchés sur l'existence potentielle d'un risque d'infection pour les professionnels de santé (chirurgiens-dentistes, oto-rhino-laryngologistes (ORL) et chirurgiens cervicaux-faciaux, gynécologues) exposés aux papillomavirus. Nous avons adressé un questionnaire aux chirurgiens ORL des Centres français de Lutte Contre le Cancer dans le but de repérer l'existence de tumeurs des VADS chez ces professionnels.

Enfin, nous avons abordé la question de la vaccination prophylactique contre les HPV. Celle-ci est aujourd'hui disponible en France, notamment sous la forme d'un vaccin quadrivalent (GARDASIL®, commercialisé par le laboratoire Sanofi Pasteur - MSD). Cependant, les indications de la vaccination se limitent aux jeunes filles et selon des critères précis. Nous évoquerons la possibilité d'étendre ces recommandations à une population plus large.

I. Etat actuel des connaissances

I.1. Qu'est-ce qu'un cancer?

Le cancer se manifeste par une anarchie cellulaire, qui se développe lorsque l'équilibre entre les mécanismes de défense de l'organisme et les facteurs contrôlant la multiplication cellulaire est rompu. Ces facteurs sont nombreux et encore imparfaitement connus, mais on admet qu'il existe un terrain héréditaire prédisposant ainsi que des facteurs environnementaux tels que des produits chimiques (tabac, goudrons...), les radiations, certains virus, les habitudes alimentaires, etc... Quelles qu'en soient les causes, le cancer est une maladie génétiquement acquise, puisqu'il débute par une perturbation du cycle cellulaire initiée par une altération de l'ADN[2].

Les termes «tumeurs», «néoplasmes», «néoplasies» sont des synonymes utilisés dans le langage courant pour désigner un cancer. Ceci est en fait un abus de langage, puisqu'il faut distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs malignes[2].

En effet, les cellules constituant une tumeur bénigne sont identiques aux cellules initiales, et les limites du néoplasme sont nettes. La croissance cellulaire de ce type de tumeur est lente et reste locale, sans envahissement des tissus voisins. De plus, si l'on en réalise l'exérèse complète, une tumeur bénigne ne récidive pas.

A contrario, une tumeur maligne est prolifération, ses limites sont floues et ses cellules ont tendance à envahir et détruire les structures avoisinantes. Ces néoplasmes malins sont potentiellement létaux et peuvent non seulement se disséminer en donnant des métastases, mais également récidiver malgré une exérèse supposée totale.

Selon la zone de développement des cancers, les mécanismes peuvent être différents. En effet, la cancérogenèse d'un cancer bronchique est différente de celle d'un carcinome épidermoïde ou encore d'un carcinome hépatique. Mais cliniquement, c'est toujours le système de *grading* TNM qui est utilisé afin de classifier les cancers (tableaux I et II) et d'en décider les traitements. T correspond à Tumor (tumeur primitive), N à Node (ganglions métastatiques) et M à Metastasis (métastase). Les stades tumoraux, au nombre de 4, dépendent du TNM[3].

<table>
<tr><th colspan="6">Système TNM</th></tr>
<tr><th colspan="2">T - Tumeur primitive</th><th colspan="2">N - Adénopathies</th><th colspan="2">M - Métastases</th></tr>
<tr><td>T0</td><td>Absence de tumeur décelable</td><td>N1</td><td>Ganglion unique homolatéral, < 3 cm</td><td>M0</td><td>Absence de métastases par voie hématogène</td></tr>
<tr><td>TIS</td><td>Carcinome In Situ (CIS)</td><td rowspan="2">N2</td><td rowspan="2">Ganglion(s) de 3 à 6 cm
N2a: unique homolatéral
N2b: multiples homolatéraux
N2c: multiples bi ou controlatéraux</td><td rowspan="4">M1</td><td rowspan="4">Présence de métastases par voie hématogène</td></tr>
<tr><td>T1</td><td>Tumeur invasive de grand axe < 2 cm</td></tr>
<tr><td>T2</td><td>Tumeur invasive de grand axe de 2 à 4 cm</td><td rowspan="3">N3</td><td rowspan="3">Ganglion(s) > 6 cm
N3a: unique homolatéral
N3b: multiples homolatéraux
N3c: multiples bi ou controlatéraux</td></tr>
<tr><td>T3</td><td>Tumeur invasive de grand axe > 4 cm</td></tr>
<tr><td>T4</td><td>Tumeur massive, envahissement profond</td></tr>
</table>

Tableau I : classification TNM

Stades tumoraux	
Stade I	T1 N0 M0
Stade II	T2 N0 M0
Stade III	T3 N0 M0 ou Tx N1 M0
Stade IV	Tx N2 M0 ou Tx N3 M0 ou Tx Nx M1

Tableau II : stades tumoraux définis en fonction du TNM

I.2. Le cycle cellulaire[2]

Le corps humain est constitué d'environ 200 types cellulaires différents, ayant chacun un phénotype particulier. Le phénotype est un terme désignant globalement son comportement, c'est-à-dire sa morphologie, sa mobilité, ses capacités de synthèse et de catalyse, son état de différenciation, sa propre reproduction et son apoptose (mort cellulaire). Chaque cellule comporte des séquences d'ADN, dont certaines sont codantes pour des gènes. Régulièrement dans la vie de la cellule, ces séquences d'ADN sont transcrites en ARN, lequel est ensuite transcrit en protéines qui déterminent le phénotype cellulaire.

La reproduction de toutes les cellules de l'organisme, à l'exception des gamètes, est assurée par une division cellulaire appelée mitose. De l'équilibre entre mitose et apoptose dépend la normalité des tissus et des organes. En effet, toute cellule normale est programmée pour un certain nombre de divisions cellulaires, au terme desquelles intervient l'apoptose. Cet équilibre est contrôlé par des gènes particuliers: les anti-oncogènes inhibent la division cellulaire tandis que des proto-oncogènes la stimulent. Toute perturbation de la régulation des cycles cellulaires peut entraîner le développement d'un cancer.

La mitose repose sur la réplication à l'identique des deux brins d'ADN contenus dans le noyau cellulaire, selon un cycle comportant quatre phases:

- G1: la cellule se prépare à la réplication. C'est une période critique pour l'intégration des signaux positifs ou négatifs qui contrôlent l'entrée dans le processus de multiplication cellulaire. C'est à ce stade que la cellule va faire le choix de se diviser, de se différencier, d'entrer en apoptose ou en sénescence. L'altération oncogénique de G1 entraîne une prolifération non régulée des cellules.
- S: il s'agit d'une phase de synthèse où l'ADN est dupliqué.
- G2: c'est l'intervalle de préparation à la mitose, pendant lequel les éléments du noyau et du cytoplasme se préparent à la division.
- M: phase durant laquelle la cellule-mère se divise en deux cellules-filles.

Il existe au cours de ce cycle deux points de contrôle, indispensables à l'obtention de cellules-filles normales. L'un se situe entre G1 et S, et n'autorise que la duplication de l'ADN non lésé. L'autre est entre G2 et M, et permet la réparation du matériel génétique

des deux futures cellules-filles avant la division finale. La régulation du passage de G1 à S est assurée par différentes protéines (P53,Rb, P15, P16,...). Une des plus importante est P53. Cette protéine est normalement peu présente dans la cellule, sa surexpression étant induite par des agressions mutagènes telles qu'une irradiation, le tabagisme, etc... Elle inhibe indirectement la synthèse de l'ADN et bloque le cycle, laissant ainsi le temps à la cellule de réparer son ADN lésé. Lorsque les cellules comportent des mutations génétiques importantes potentiellement dangereuses, P53 a un véritable rôle de régulateur positif de l'apoptose, sa surexpression induisant la mort cellulaire. Le gène codant pour P53 est donc un véritable anti-oncogène, s'opposant à la cancérogenèse en empêchant la duplication de gènes mutés; on l'appelle aussi gène «suppresseur de tumeur».

Dans 60% des cancers, le gène p53 (codant pour la protéine du même nom) est muté. Cette mutation, qu'elle soit génétique ou induite, limite l'expression de la protéine P53 ou génère une P53 mutée incapable d'assurer son rôle de blocage du cycle cellulaire.. Les anomalies génétiques ne sont pas réparées et les cellules anormales continuent de se multiplier, parfois de façon encore plus importante et anarchique. A partir de 100 000 cellules mutées, on parle de tumeur. Dans les tumeurs de la tête et du cou, la mutation de p53 est un événement précoce, tandis qu'elle est plus tardive dans les autres tumeurs.
Cependant, la mutation de P53 n'est pas une condition nécessaire et suffisante au développement d'un cancer, puisqu'elle n'est pas la seule à contrôler le cycle cellulaire. En effet, 30 à 40 gènes impliqués dans les cancers avancés ont été identifiés.

Le récepteur au facteur de croissance épithélial (EGFR) est surexprimé dans certains cancers, et particulièrement dans les tumeurs de la tête et du cou et des VADS. L'EGFR est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine-kinase. La fixation de l'EGF sur la portion extra-cellulaire du récepteur entraînent différentes cascades de signalisation intra-cellulaires, aboutissant à l'internalisation du complexe ligand-récepteur. Ceci a pour conséquence l'induction de l'expression de gènes impliqués dans la croissance cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, l'angiogenèse ou encore les processus métastatiques[4].

I.3. Néoplasies de la cavité buccale

I.3.1. Epidémiologie

Ce type de cancer fait partie du groupe des cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS), au même titre que les cancers du pharynx, du larynx et des fosses nasales. Plus précisément, les tumeurs de la cavité buccales sont inscrite dans la CIM (Classification Internationale des Maladies) dans le cadre des cancers de la région lèvres-bouche-pharynx (LBP, codes 140 à 149 de la CIM)[5]. 90 à 95 % des cancers des VADS sont des carcinomes épidermoïdes, c'est-à-dire des tumeurs développées aux dépens de l'épithélium des muqueuses. 31 à 36% de ces cancers sont retrouvés au niveau de la cavité buccale.

Les données statistiques françaises les plus récentes datent de l'an 2000, et sont fournies par le registre des cancers. Ces structures médico-administratives sont présentes dans 11 départements, mais couvrent seulement 13% de la population. C'est à partir de ces données qu'une estimation de l'incidence et de la mortalité a pu être établie. A cette date, la France détenait les tristes records de la première place européenne et de la deuxième place mondiale, à la fois en incidence et en taux de mortalité, pour les carcinomes des VADS (19600 nouveaux cas en 2000, dont 30% localisés au niveau de la cavité buccale).

Après une hausse constante du taux de mortalité par cancer des VADS entre 1950 et 1976, on observe depuis une diminution à la la fois de l'incidence et de la mortalité chez l'homme. Chez la femme en revanche, bien que les chiffre soient beaucoup plus faibles, ils sont plutôt en augmentation. On note également une disparité de l'incidence et de la mortalité de ces cancers des VADS selon les régions, ainsi qu'une surmortalité dans les zones urbaines. Du point de vue socio-professionnel, ce sont les classes les plus basses qui présentent la plus forte mortalité.

Le pronostic des cancers des VADS est assez pessimiste, mais dépend du stade auquel la maladie est diagnostiquée. Globalement, la survie est de 20 à 50% à 5 ans pour les T3-T4, tandis qu'elle varie de 60 à 80% pour les T1-T2.

I.3.2. Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risques environnementaux sont représentés par le tabac et l'alcool. Cependant, d'autres facteurs tels que l'alimentation, les irritations et traumatismes chroniques ou encore certains virus, semblent jouer un rôle dans la survenue des cancers des VADS.

I.3.2.1. Le tabac

L'intoxication tabagique est retrouvée chez 80 à 90% des patients porteurs d'un cancer des VADS. Le risque est déterminé à la fois par la dose de tabac consommée et par la durée de l'exposition. Le seuil considéré comme critique se situe à 20 paquets/années. La fumée du tabac contient de nombreuses substances cancérigènes (acétaldéhyde, hydrocarbures aromatiques polycycliques, nitrosamines...). De plus, la dépendance créée par la nicotine, le rôle irritant des phénols ou de l'acroléine conduisent à l'augmentation du risque de développer un cancer[5].

Bien que la consommation de tabac s'effectue principalement par l'usage de cigarettes, l'addiction à la pipe ou au cigare représente aussi un comportement à risque. La consommation de tabac à priser chiqué, de chique de bétel (mélange de feuilles de bétel, chaux teinte, noix d'arec et tabac), ainsi que de cannabis sont autant de facteurs de risque[2].

I.3.2.2. L'alcool

L'alcool (éthanol) en lui-même n'est pas un produit cancérigène, mais il contribue à l'augmentation du risque de développer un cancer des VADS[5]; il en est d'ailleurs le deuxième facteur de risque. Les données épidémiologiques indiquent clairement la relation entre consommation d'alcool et cancer de la cavité orale, puisque le risque de survenue de la maladie se voit multiplié de 2 à 6 en fonction de la quantité d'alcool consommée quotidiennement[2]. Bien que son rôle dans la carcinogenèse soit mal connu, plusieurs hypothèses sont avancées: action néfaste de l'acétaldéhyde (principal métabolite de l'éthanol), dysrégulations enzymatiques, hypovitaminoses engendrées par l'alcoolisme chronique, etc..A priori, il n'existe pas de relation significative entre le type d'alcool consommé et le risque de développer un cancer[6]. En revanche, l'association alcool-tabac a un effet synergique péjoratif: pour un même fumeur, le risque se voit multiplié de 6 à 45 selon la quantité d'alcool consommée. D'autre part, la localisation des

cancers buccaux semble être influencée par cette double intoxication : les tumeurs de joue et du bord latéral de la langue sont plus fréquentes chez les fumeurs qui boivent, tandis que les autres tumeurs de langue et les tumeurs du plancher buccal sont plus fréquentes chez les fumeurs non buveurs[7].

I.3.2.3. Autres facteurs de risque

Les radiations ionisantes ainsi que les ultra-violets peuvent directement, par photocarcinogenèse, induire des cancers. Les tumeurs photo-induites les plus connues sont les carcinomes épidermoïdes des lèvres.

Bien que mal connu, le rôle de l'alimentation semble non négligeable dans la survenue des cancers de la cavité buccale[2]. D'après le dernier rapport de l'OMS[6], une quantité insuffisante de fruits et légumes, ainsi que les carences vitaminiques, augmentent le risque de survenue d'un cancer.

Il apparaît aussi qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire, un état dentaire et parodontal dégradés et des infections chroniques de la cavité buccale sont fréquemment observés chez les patients développant des cancers des VADS[8]. La flore microbienne présente dans la plaque dentaire semble, de par l'activité alcool-déshydrogénase de certaines bactéries, augmenter la métabolisation de l'éthanol. Ceci a pour conséquence une augmentation de la production d'acétaldéhyde, qui est cancérigène[2,5].

D'autre part, il a été démontré le potentiel oncogène de certains virus (EBV, HPV, HHV,...). Bien que leur rôle dans la carcinogenèse buccale soit encore mal déterminé, les virus entraînent l'installation d'une inflammation chronique. Or, les lésions inflammatoires chroniques auraient un plus grand risque de survenue d'erreurs génétiques au cours des phases de réparation tissulaire, et par conséquent de devenir des lésions malignes[8]. L'étude de la littérature internationale rapporte par ailleurs l'existence d'un pourcentage non négligeable de tumeurs liées aux HPV au sein des voies aéro-digestives supérieures[9,10,11].

I.3.3. Physiopathologie et cancérogenèse

I.3.3.1. La muqueuse orale normale

La cavité buccale est tapissée d'une muqueuse malpighienne, composée d'un épithélium de surface lui-même soutenu par un chorion. En fonction des zones de la cavité buccale, la muqueuse est soit libre, soit adhérente au plan musculaire ou osseux sous-jacent. On distingue ainsi 5 principaux types de muqueuse au sein de la cavité orale[3] :

- au niveau de la demi-muqueuse des lèvres, l'épithélium est mince et orthokératinisé, et le chorion sous-jacent , très vascularisé, repose directement sur le plan musculaire profond.
- la muqueuse libre, retrouvée au niveau des muqueuses vestibulaires et jugales (figure 1)[5], du voile du palais, ainsi qu'au niveau de la portion muqueuse des lèvres, est caractérisée par la présence d'une sous-muqueuse adipeuse qui lui confère sa mobilité. La muqueuse pelvi-linguale a le même aspect mais adhère directement au plan musculaire profond sans sous-muqueuse intermédiaire. L'épithélium des muqueuses libres est souvent finement parakératinisé, à l'exception des muqueuses du plancher de bouche et du voile du palais, qui ne sont normalement pas kératinisées.
- la muqueuse adhérente présente un chorion fibreux adhérent au périoste et à l'os, et un épithélium finement ortho ou parakératinisé. Elle est représentée par la muqueuse alvéolaire (ou gencive attachée) et la muqueuse du palais antérieur (figure 2)[5].
- la gencive libre, ou gencive marginale, comporte du côté buccal le même épithélium parakératinisé que la gencive attachée . Du côté dentaire, elle est revêtue d'épithélium sulculaire, très mince et non kératinisé.
- enfin, la muqueuse dorso-linguale présente la structure la plus complexe en raison des papilles linguales. Elle comporte un chorion fibreux, très adhérent au plan musculaire profond, et un épithélium kératinisé.

Dans tous les cas, l'épithélium a une structure quasi identique à celle de l'épiderme cutané. Il est de type pavimenteux pluristratifié ; la membrane basale le sépare tu chorion. Celle-ci n'a pas un aspect lisse, mais plutôt ondulé qui délimite les papilles conjonctives et les crêtes épithéliales[5].

L’épithélium kératinisé normal comporte quatre couches cellulaires, que nous décrirons de la profondeur à la surface[5] :

- la couche basale :

elle ne comporte qu’une ou deux couches cellulaires, qui reposent sur la membrane basale. Ses cellules font l’objet de nombreuses mitoses, puisque c’est cette couche qui assure à elle seule le renouvellement permanent de tout l’épithélium. Le *turn-over* cellulaire est ici très rapide : 25 jours pour la muqueuse, contre 50 à 75 jours pour la peau. Les cellules migrent ensuite vers la surface, en subissant une maturation progressive, avant d’être éliminées par desquamation.

- la couche squameuse :

elle comprend 15 à 20 assises cellulaires, et les cellules sont reliées entre elles par des desmosomes. Ceci assure une importante cohésion intercellulaire.

- la couche granuleuse :

elle est fine, parfois même absente, et ses cellules prennent une polarité horizontale car elles s’aplatissent en migrant vers la surface. A l’état normal, ces cellules ne présentent plus de mitoses. Leur cytoplasme comporte de fines granulations de kératohyaline.

- la couche kératinisée :

sa kératinisation est bien moindre que celle de la peau, on ne peut donc parler de couche cornée. Les cellules deviennent de fines squames de kératine, bien que la majeure partie d’entre elles comportent un reliquat nucléaire jusqu’à la surface de l’épithélium. Dans l’épithélium normal, la kératinisation s’effectue selon le mode parakératosique, et reste modérée. Toute kératinisation très abondante (figure 3)[5] au niveau de la muqueuse buccale, d’autant plus s’il s’agit histologiquement d’une orthokératose, doit être considérée comme pathologique.



Figure 1: Muqueuse jugale normale
1 → papille conjonctive ; 2 → crête épithéliale ; 3 → chorion ;
4 → couche squameuse ; 5 → membrane basale

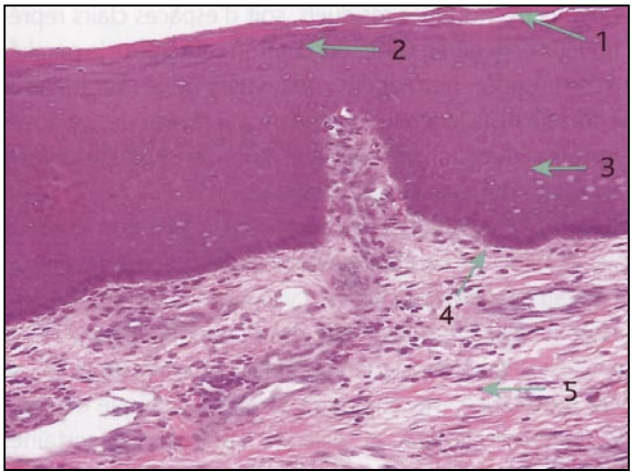


Figure 2: Muqueuse palatine normale
1→ fine kératose ; 2→ couche granuleuse ; 3 → couche squameuse ; 4 → membrane basale ; 5 → chorion

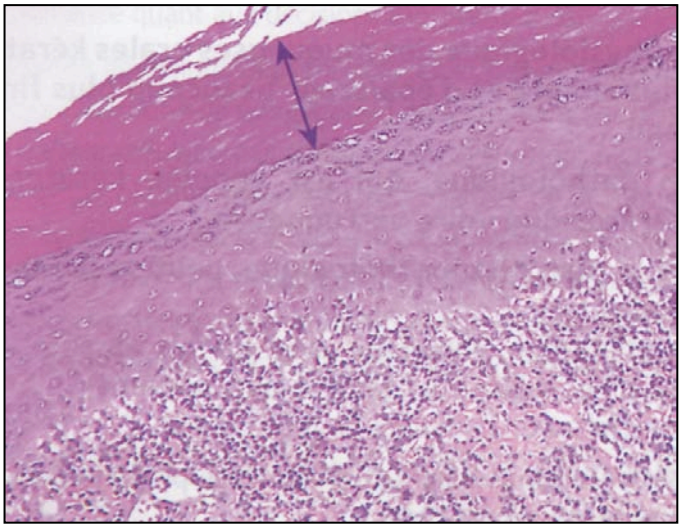


Figure 3: Hyperparakératose de la muqueuse (flèche violette) sur un lichen atrophique. Noter l'importance de l'infiltrat inflammatoire dans le chorion.

I.3.3.2. Notion de lésion pré-cancéreuse

D'après la définition de l'OMS de 1972, une lésion pré-cancéreuse correspond à un «tissu morphologiquement altéré où le risque d'apparition d'un cancer est plus élevé que sur le tissu homologue sain».

L'existence des lésions dites pré-cancéreuses est controversée. Certains auteurs estiment que les tumeurs de la muqueuse buccale se développent de novo, tandis que d'autres pensent que les carcinomes sont précédés d'une lésion pré-cancéreuse. Le dernier rapport de l'OMS penche plutôt pour cette dernière hypothèse, puisqu'il chiffre de 30 à 80 % la proportion des cancers de la cavité buccale se développant à partir de lésions pré-existantes[6].

Les lésions dites à risque évoluent vers le carcinome épidermoïde dans 6 à 36% des cas[12]. Le risque est donc variable, et dépend de la nature de la lésion, de sa localisation, du terrain, de l'élimination ou non des facteurs cancérigènes, etc... De plus, ces lésions pré-existantes sont très diverses mais comportent pour la plupart une kératose de surface. Il est nécessaire de bien identifier l'origine de la kératose, car le risque de transformation maligne est différent de l'une à l'autre. On distingue[2]:

- les kératoses réactionnelles (chimiques, thermiques, actiniques, post-radiques, tabagiques (figure 4)[13] et éthylo-tabagiques, liées à la chique de bétel,...)
- les kératoses dues à des dermatoses acquises (lichen plan buccal, fibrose buccale sous-muqueuse, chéilite actinique chronique,...)
- les kératoses d'origine infectieuse (leucoplasie syphilitique, foyers candidosiques rétro-commissuraux, leucoplasie villeuse buccale, papillomes, condylomes,...)
- les kératoses dues à des affections congénitales (anémie de Fanconi, naevus ortho-kératosique, syndrome de Zinsser-Engmann-Cole,...)
- la leucoplasie verruqueuse proliférative: identifiée en 1985, cette affection est constituée de plages kératosiques multiples et évolutives, aboutissant dans plus de 85% des cas à une dysplasie, voire à un carcinome verruqueux ou épidermoïde.

En 1999 déjà, Samson écrivait que «la lésion pré-cancéreuse correspond aux dysplasies que l'on assimile à des précurseurs du carcinome épidermoïde». La figure 5 est une représentation schématique[2] de l'évolution d'un épithélium normal vers des lésions pré-cancéreuses.

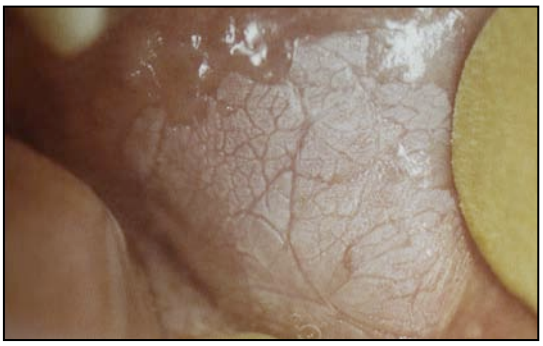


Figure 4: kératose tabagique de la face interne de la joue

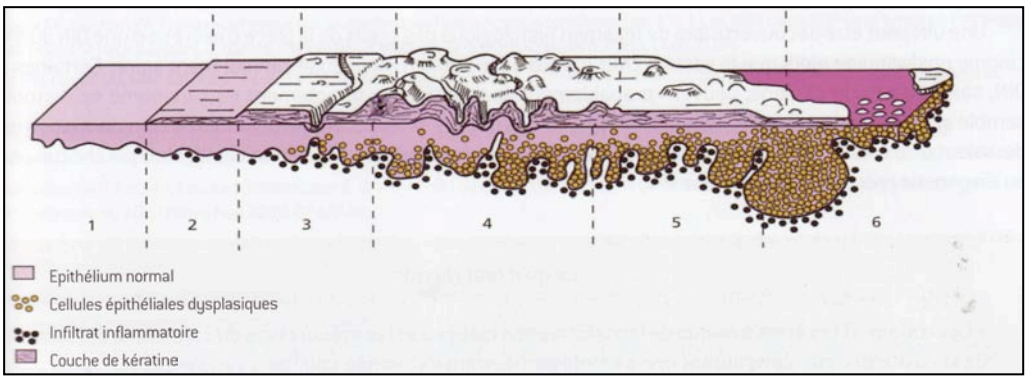


Figure 5: exemple de chronologie pouvant être observée lors du processus de transformation maligne de la muqueuse orale[2]
1 : muqueuse saine ; 2 : kératose lisse et peu épaisse ; 3 : kératose épaisse, fissurée ou verruqueuse ; 4 : kératose épaisse, granuleuse ou verruqueuse ; 5 : lésion associant plages érythémateuses et kératosiques ; 6 : lésion érythémateuse et kératosique punctiforme ou en mosaïque

I.3.3.3. Précurseur du carcinome épidermoïde

Le processus de cancérogenèse peut se développer à partir de lésions à risque ou sur une muqueuse cliniquement saine, mais progresse toujours par étapes. D'après la classification de l'OMS de 2005[6] (tableau III), il existe 3 stades de SIN (Squamous Intraepithelial Neoplasia), remplaçant l'ancienne classification des dysplasies :

2005 WHO Classification	Squamous Intraepithelial Neoplasia (SIN)
Squamous cell hyperplasia	
Mild dysplasia	SIN 1
Moderate dysplasia	SIN 2
Severe dysplasia	SIN 3***
Carcinoma in-situ	SIN 3***

* Basal/Parabasal cell hyperplasia may histologically resemble mild dysplasia, but the former is conceptually benign lesion and the latter the lower grade of precursor lesions.
** 'Risky epithelium'. The analogy to moderate and severe dysplasia is approximate.
*** The advocates of SIN combine severe dysplasia and carcinoma in-situ

Tableau III[6] : classification des SIN

Les dysplasies sont considérées comme des lésions pré-cancéreuses. Elles ont été classées en 3 grades, en fonction de l'épaisseur d'épithélium atteint (figures 6, 7 et 8). Si l'ensemble des couches de l'épithélium est atteint, mais toujours sans franchissement de la membrane basale, alors la tumeur est appelée carcinome in situ ou CIS.

Jusqu'en 2005, on ne parlait pas encore de SIN mais d'OIN (Oral Intraepithelial Neoplasia), afin de différencier la muqueuse orale des autres types de muqueuse.
Cependant, la terminologie est encore très controversée, et par conséquent variable dans la littérature. Le concept SIN repose sur une base physiopathologique bien précise, qui correspond au développement intra-épithélial progressif de kératinocytes transformés, remplaçant peu à peu les kératinocytes normaux[2]. Ce terme unique de SIN a été proposé par les experts de l'OMS afin de désigner toutes les néoplasies intra-épithéliales développées sur n'importe quelle muqueuse malpighienne, puisque le processus de transformation maligne est identique pour toutes[2]. Cependant, l'épithélium des voies repiratoires et des canaux pancréatiques subissent un processus de transformation maligne différent. En conséquence, la majorité des auteurs continuent à utiliser le terme d'OIN pour la muqueuse orale, et nous ferons de même pour limiter les confusions.

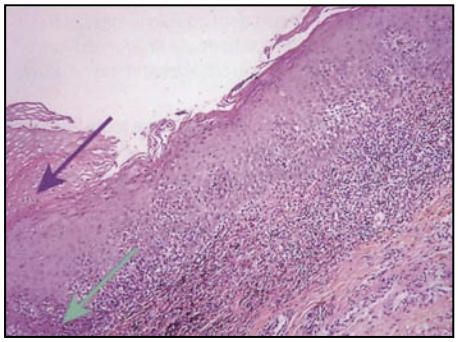


Figure 6: coupe histologique d'une OIN de bas grade de la muqueuse orale[5]
Flèche violette : hyperparakératose ; flèche verte : atypies cellulaires

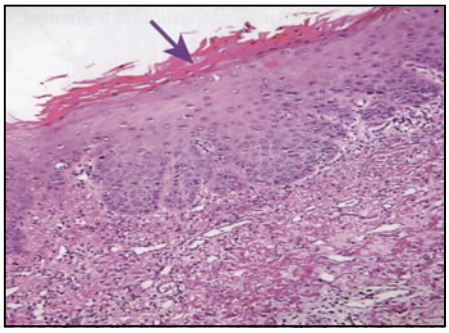
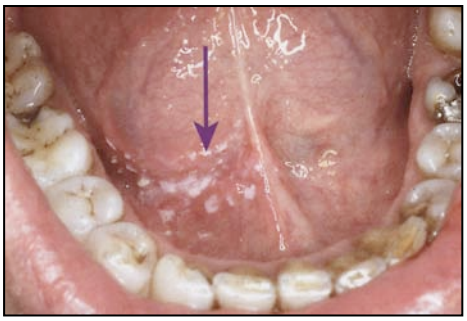
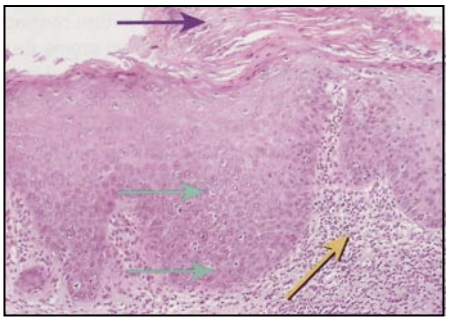


Figure 7: coupe histologique d'une OIN de haut grade de la muqueuse orale [5]
Flèche violette : hyperparakératose





Figures 8a et 8b: OIN de haut grade du plancher buccal antérieur droit et coupe histologique correspondante[5]
Flèches violettes : hyperparakératose ; flèches vertes : atypies cellulaires basales et supra-basales, flèche jaune : infiltrat inflammatoire dans le chorion

Dans les dernières classifications, les stades de dysplasies sévères et de CIS ont été regroupés sous l'appellation OIN 3. Quoiqu'il en soit, on considère que les lésions classées OIN 1 et 2 sont réversibles, tandis que les lésions classées OIN 3 ne le sont plus. Une fois la membrane basale franchie par les clones de kératinocytes transformés, la tumeur prend le nom de carcinome épidermoïde.

I.3.3.4. Carcinomes épidermoïdes de la cavité orale

On distingue classiquement trois formes de carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale: la forme ulcéreuse, la forme végétante, et la forme ulcéro-végétante. Cependant, il existe différents intermédiaires entre les trois principaux aspects, et une même tumeur peut en revêtir plusieurs à la fois[2,5].

La forme ulcéro-végétante (figure 9) est la plus fréquente ; elle est caractérisée par une ulcération de taille variable, dont le fond est situé au-dessus du plan de la muqueuse voisine. Le fond de l'ulcération est de couleur variable, laissant parfois apparaître des zones hémorragiques et/ou nécrotiques. La muqueuse adjacente présente souvent des plages de kératose, d'érythème et/ou d'atrophie, mais elle peut aussi être d'aspect normal. A la palpation, on décèle l'induration tumorale de la base, dépassant largement les limites de l'ulcération et s'étendant plus ou moins en profondeur[3].

La forme ulcéreuse est assez fréquente. Elle ne diffère de la forme ulcéro-végétante que par le fond, qui est alors situé au même niveau que la muqueuse voisine[3].

La forme végétante (figure 10) est quant à elle une forme rare, de couleur rougeâtre à blanchâtre en fonction du degré de kératinisation[3].



Figure 9: forme ulcéro-végétante d'un carcinome épidermoïde du plancher antérieur[3]

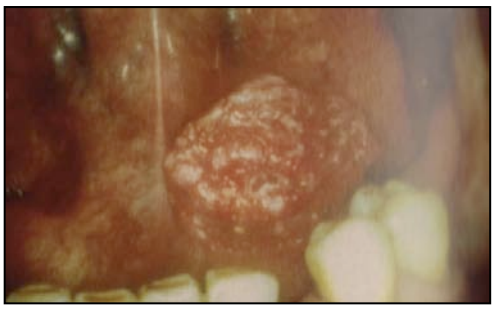


Figure 10: forme végétante d'un carcinome épidermoïde du plancher buccal [3]

La répartition topographique des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale est la suivante selon Lucas[14] :

Langue	30 %
Lèvres	25 %
Plancher buccal	15 %
Joues	10 %
Voile et palais	10 %

Tableau IV : répartition topographique des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale

a)Le carcinome épidermoïde de la langue (figure 11) est le plus fréquent. Il est majoritairement observé sur les bords et la face pelvienne de la langue. Il peut aussi être retrouvé plus postérieurement, au niveau de la zone de jonction et des papilles foliées[3]. A noter que 95% des tumeurs linguales siègent sur la partie mobile de la langue[2]. Les tumeurs pelvi-linguales entraînent une gêne progressive des mouvements linguaux ainsi qu'une latéro-déviation du côté atteint lors de la protraction. Le carcinome épidermoïde de la base de langue est plus rare et souvent de découverte tardive car il n'est pas accessible à l'examen direct; c'est généralement la difficulté de la protraction, la dysphagie, l'odynophagie, voire la présence de métastases ganglionnaires qui conduisent au diagnostic. Les carcinomes épidermoïdes de langue, notamment ceux de siège pelvi-lingual postérieur, sont d'assez mauvais pronostic.



Figure 11: carcinome épidermoïde du dos de la langue [3]

b)Le carcinome épidermoïde des lèvres se situe dans 88% des cas au niveau de la lèvre inférieure (figure 12), soit au niveau de la demi-muqueuse soit au niveau de la zone de contact. La localisation labiale supérieure est beaucoup plus rare (4%). L'aspect de ces tumeurs est variable selon le stade, allant de la croûte noirâtre (qui réapparaît rapidement après que le malade l'ait arrachée) à la lésion ulcérée[2]. Le pronostic des carcinomes des lèvres est plutôt bon après intervention chirurgicale. En revanche, le carcinome épidermoïde de la commissure et de la zone rétro-commissurale des lèvres est de moins bon pronostic. En effet, il est très lymphophile et est situé dans une zone plus difficile à opérer sans compromettre la continence labiale[3].



Figure 12: carcinome épidermoïde de la lèvre inférieure[3]

c) Le carcinome épidermoïde du plancher buccal siège généralement dans le secteur antérieur (figure 13). Il est majoritairement observé chez les patients présentant une intoxication éthylo-tabagique. Dans le secteur antéro-latéral, il a tendance à détruire la caroncule salivaire et à envahir le frein de la langue avant de franchir la ligne médiane. Il donne facilement des métastases ganglionnaires bilatérales. La localisation pelvi-buccale postérieure est beaucoup plus rare et souvent dépistée tardivement car la zone est difficile à examiner. Dans ce cas, la tumeur tend à envahir la langue en dedans et la glande sub-mandibulaire et la mandibule en dehors. Ces carcinomes sont de mauvais pronostic.



Figure 13: carcinome épidermoïde du plancher buccal antérieur envahissant la gencive et l'os mandibulaire sous-jacent [2]

d) Le carcinome épidermoïde des muqueuses jugale et vestibulaire se développent plus volontiers sur des lésions pré-existantes telles qu'un lichen plan (figure 14) ou une kératose du fumeur de pipe. Ces tumeurs peuvent entraîner une limitation de l'ouverture buccale voire un trismus. Les carcinome du vestibule siègent principalement à la mandibule et ont tendance à s'étendre à la gencive, au trigone rétro-molaire et à l'os mandibulaire. Les carcinomes de la joue peuvent atteindre le masséter ou le revêtement cutané, pouvant alors s'extérioriser par un nodule de perméation.



Figure 14: carcinome épidermoïde de la joue gauche, développé sur un lichen plan buccal érosif[3]

e) Le carcinome épidermoïde du palais dur est très rare, et observé dans les régions du monde on l'on pratique le *reverse smoking*. Le siège des carcinomes épidermoïdes palatins est essentiellement vélaire, et fréquemment associé au fumeur de pipe. Lorsque la tumeur se situe au niveau des piliers du voile (figure 15), elle peut envahir le trigone rétro-molaire, l'amygdale, le sillon amygdalo-glosse ou encore la base de la langue.



Figure 15: carcinome épidermoïde du pilier antérieur droit et du voile du palais[3]

f) Le carcinome épidermoïde gingival (figure 16) est une entité assez rare ; il s'agit plus souvent de l'extension d'une autre tumeur, envahissant la fibromuqueuse gingivale. Ces carcinomes siègent généralement dans les secteurs prémolo-molaires (dentés ou non) et ont tendance à envahir rapidement l'os alvéolaire puis l'os basilaire. Ils sont plus fréquents à la mandibule, où ils atteignent ensuite le plancher de bouche. Au maxillaire, ils envahissent secondairement le sinus maxillaire, le voile du palais ou encore les muqueuses vestibulaire et jugale.



Figure 16: carcinome épidermoïde gingival végétant comblant l'alvéole de 47 (six semaines après une avulsion)[2]

I.3.4. Traitements

Le diagnostic des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale est essentiellement clinique, grâce à un accès visuel direct. Pour les régions non accessibles à la vue, ce sont les signes cliniques tels que la douleur, la dysphagie, etc... qui sont annonciateurs de la maladie.

Généralement, les examens complémentaires suivants sont réalisés: endoscopie sous anesthésie générale afin de réaliser le bilan d'extension, examen anatomo-pathologique des biopsies/pièces d'exérèse, et imagerie (tomodensitométrie et/ou IRM). Un bilan bucco-dentaire systématique avec radiographie panoramique et remise en état dentaire est indispensable avant de débuter tout traitement. D'autre part, quel que soit le stade de la maladie au moment du diagnostic et la thérapeutique choisie, la première modalité curative consiste en l'arrêt de l'intoxication alcoolo-tabagique.

Les petites lésions, inférieures à 1,5 cm, doivent faire l'objet d'une exérèse de première intention, suivie d'un rapprochement des berges et de sutures ou d'une plastie simple. Dans tous les cas, l'exérèse carcinologique doit présenter des marges suffisantes, et être

au besoin contrôlée par une analyse histologique extemporanée. Ces tumeurs sont souvent traitées par radio et/ou chimiothérapie après la chirurgie.
La chirurgie est le traitement de référence pour les tumeurs de la cavité buccale, tandis que les tumeurs du cavum sont traitées par radiothérapie externe.
Dans les cas de tumeurs très étendues ou inopérables, ces traitements par radio/ chimiothérapie seuls sont proposés à visée palliative[15].

Les traitements des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, définis en fonction du stade de la maladie, sont généralement décidés en réunion de concertation pluridisciplinaire et selon les arbres décisionnels suivants[16]:

- pour les stades T1 et T2 N0:

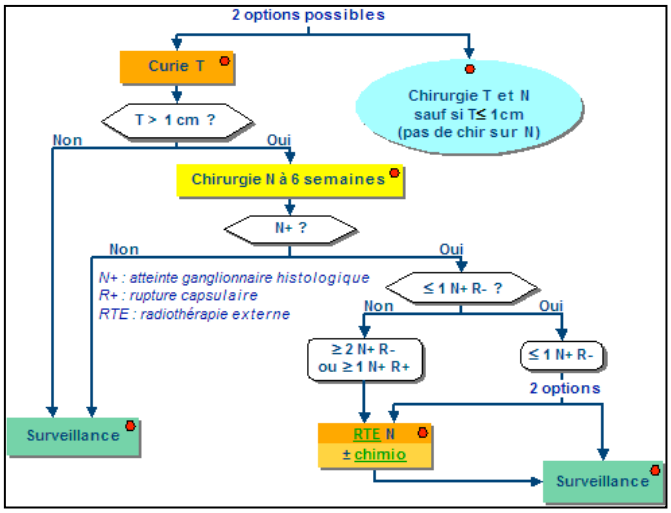


Figure 17: arbre décisionnel pour le traitement des cancers T1 et T2N0 de la cavité buccale[16]

- pour les stades T1/T2 N1-N3 et T3/T4 N0-N3:

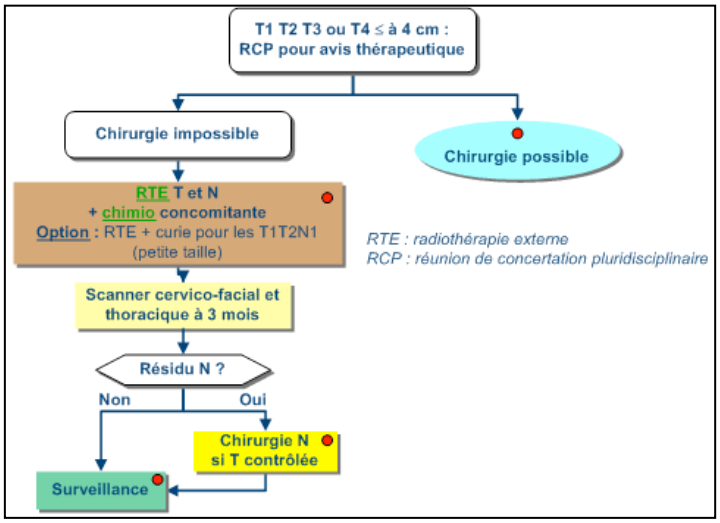


Figure 18: arbre décisionnel pour le traitement des cancers T1/T2 N1-N3 et T3/T4 N0-N3[16]

Le pronostic des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale dépend de différents facteurs: siège de la tumeur, envahissement osseux ou non, stade TNM, âge et état général du patient, etc... A noter que les métastases par voie hématogène des tumeurs de la cavité buccale sont relativement rares.

Les premiers signes cliniques des carcinomes épidermoïdes de la cavité orale sont parfois négligés par les patients, sans doute par peur du diagnostic. Or, la précocité de la prise en charge influe grandement dans la réussite des traitements. Les chirurgiens dentistes, de par leur accès direct à la cavité buccale, ont donc un rôle majeur dans le dépistage de ces lésions.

I.4. Néoplasies du col utérin

I.4.1. Epidémiologie[17]

Le cancer du col de l'utérus occupe le deuxième rang des cancers féminins dans le monde, en représentant 9,8% des néoplasies féminines. 83% des cancers du col sont relevés dans les pays en voie de développement, l'accès aux soins et les moyens de dépistage étant totalement différents dans les pays développés.

A l'échelle de l'Union Européenne, le cancer du col utérin occupait en 2004 le 9ème rang des cancers féminins en terme d'incidence, et le 12ème rang en terme de mortalité avec 13500 décès par an au sein de l'UE.

En ce qui concerne la France, il s'agit du 8ème cancer féminin pour le nombre de cas incidents, et il représente 2,9% des nouveaux cas de cancers féminins en 2007. Le dernier rapport de l'Institut National du Cancer, datant de juillet 2010, fait état de 1000 décès par an[18]. Son pic d'incidence se situe à 40 ans, avec un pic de mortalité à 50 ans. L'âge médian du diagnostic est de 51 ans, avec une survie relative à 5 ans d'environ 70%.

On note en France depuis 1980 un recul du cancer du col, avec une diminution à la fois de l'incidence et de la mortalité. Ceci s'explique par le développement du dépistage par frottis cervico-utérin, par une parité plus faible, ainsi que par une amélioration de la diététique occidentale (la consommation de fruits et légumes frais, en apportant des vitamines C et E, des folates, du rétinol, des α- et β- carotène, semble avoir un rôle protecteur vis-à-vis de la persistance de l'infection par HPV).

Le cancer du col utérin est un véritable problème de santé publique, et ce à l'échelle internationale. Les pouvoirs politiques en ont saisi les enjeux, et en France, la Loi relative à la politique de santé publique du 09 août 2004 intègre l'objectif suivant: «[...] poursuivre la diminution de l'incidence de ce cancer de 2,5% par an, notamment par l'atteinte d'un taux de couverture du dépistage de 80% pour les femmes de 25 à 65 ans et l'utilisation du test HPV». S'y ajoutent aujourd'hui la mise en place d'expérimentation de dépistages organisés, comprenant des actions de prévention, d'éducation à la santé, et des campagnes de vaccination contre certains HPV[18].

I.4.2. Facteurs de risque

I.4.2.1. Les papillomavirus humains (HPV)

La physiopathologie du cancer du col utérin est aujourd'hui bien connue. Il a été démontré en 1999 l'implication majeure des HPV[19]. En effet, le virus a été décrit comme étant un facteur étiopathogénique nécessaire mais non suffisant pour l'apparition du cancer du col[20,21]. Il est détecté dans 99,7% de ces cancers[22]. Nous développerons les papillomavirus humains dans un chapitre ultérieur.

I.4.2.2. Autres facteurs de risque[23]

Il semble que dans 75% des cas la présence de cofacteurs soit indispensable au développement du cancer du col utérin. Or ces cofacteurs, qu'ils soient exogènes ou endogènes, sont nombreux.

a) Contraception hormonale

Une corrélation a été établie entre l'hormonothérapie à visée contraceptive et le développement du cancer du col utérin chez les femmes HPV positives. Pour ces femmes, le risque semble être multiplié par trois dès lors qu'elles utilisent une telle contraception pendant au moins 5 ans. Il augmente avec la durée d'utilisation et diminue après l'arrêt du contraceptif.

b) Toxiques: alcool et tabac

La consommation alcoolique majore le risque d'infection à HPV, et donc indirectement le risque de cancer du col. Le tabagisme actif majore le risque de développement de cancer du col de façon directe, probablement en raison des dommages génétiques occasionnés au sein des cellules de l'épithélium cervical. Le risque diminue mais reste néanmoins présent chez les anciennes fumeuses.

c) Multiparité

Il est décrit une augmentation du risque de développement de carcinomes épidermoïdes du col utérin chez les patientes multipares au-delà de 7 grossesses menées à terme. De même, le jeune âge lors d'une première grossesse est un facteur de risque.

d) Comportement sexuel

L'évolution des moeurs et des comportements sexuels au cours du XX^{ème} siècle explique en grande partie la dissémination d'HPV. Or il a été établi, comme décrit précédemment, une corrélation directe entre la contamination par HPV et le développement du cancer du col utérin. Ainsi, la précocité du premier rapport, les antécédents de maladies sexuellement transmissibles, un grand nombre de partenaires sexuels, les rapports réguliers avec un partenaire ayant des antécédents d'infections sexuellement transmissibles ainsi que les rapports anaux, sont autant de facteurs de risque d'infection à HPV. A ce sujet, il semble important de préciser que le préservatif a un effet protecteur partiel concernant l'infection à HPV[1], mais son utilisation systématique permet tout de même de réduire de 70% le risque d'infection, en particulier par les HPV oncogènes.

e) Immunodépression

L'incidence de l'infection à HPV est supérieure chez les femmes immunodéprimées, que ce soit en raison d'un immunodéficience iatrogène (transplantations, lupus traités par immunosuppresseurs) ou en raison de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine). On note que le cancer invasif du col utérin est plus fréquent et d'évolution plus rapide chez ces patientes.

f) Facteurs nutritionnels

Tous comme certains régimes alimentaires pauvres en fibres et vitamines joueraient un rôle dans la survenue des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, il semblerait qu'une alimentation riche en fruits, en légumes, en vitamines C et E, ou encore en α- et β-carotènes, ait un rôle protecteur vis-à-vis de la persistance de l'infection par HPV. D'autre part, les vitamines A, B9 et E auraient un rôle protecteur sur le cancer du col utérin.

g) Cofacteurs viraux

Il a été démontré que la co-infection par plusieurs types d'HPV ou par d'autres virus sexuellement transmissibles tels que HSV 2 (Herpès Simplex Virus 2) ou encore Chlamydiae Trachomatis, ont un rôle dans le développement du cancer du col de l'utérus.

h) Cofacteurs liés à l'hôte

Bien entendu, certains facteurs génétiques, la qualité de la réponse immunitaire, les hormones endogènes de la patiente infectée par HPV, ont un rôle à jouer dans la survenue des cancers du col. A noter que l'absence de suivi gynécologique et en

conséquence l'absence de dépistage par frottis cervical, sont considérés comme de véritables facteurs de risque.

I.4.3. Physiopathologie et cancérogenèse

I.4.3.1. L'infection par HPV

Comme nous l'avons évoqué précédemment, il est aujourd'hui clairement établi que l'infection par HPV constitue le principal facteur de risque des néoplasies intra-épithéliales du col (CIN). Schématiquement, l'infection cervicale à HPV peut se manifester sous trois formes différentes[24] :

- formes cliniques: condylomes acuminés,
- formes infra-cliniques: anomalies visibles au colposcope avec manifestations cytologiques et histologiques,
- formes latentes: absence de manifestations cliniques ou infra-cliniques mais présence intra-cellulaire du génome d'HPV.

Au niveau utérin, il existe une zone de faiblesse localisée à la jonction exocol-endocol. Histologiquement, elle correspond à la zone de jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol.

Deux hypothèses principales sont proposées pour expliquer que l'ADN des papillomavirus se réplique dans les cellules de cette zone de fragilité:

- le virus entrerait directement au niveau de la zone de jonction et atteindrait par cette voie les cellules souches de l'épithélium malpighien,
- la présence de micro-lésions au niveau du col utérin permettrait l'accès du virus aux cellules malpighiennes.

C'est là que se développent les CIN, qui précèdent le carcinome épidermoïde.

I.4.3.2. Les dysplasies du col utérin

Bien que la classification OMS de 2005 ait harmonisé l'ensemble des dénominations pour aboutir au concept de SIN (cf § I.3.3.2), ce terme est actuellement très peu employé,

tant en clinique que dans la littérature. Pour des raisons de commodité, nous utiliserons donc le terme de qui fait encore référence, et qui correspond aux dysplasies (tableau V).

Lésions bénignes : condylome acuminé	HPV bas risque
Condylome plan	HPV bas ou haut risque
CIN 1 (dysplasie légère) **CIN 2** (dysplasie modérée) **CIN 3** (dysplasie sévère/CIS)	
Carcinome épidermoïde microinvasif	HPV haut risque
Carcinome épidermoïde invasif	

Tableau V : Classification des dysplasies, OMS 2003

Lorsque les cellules épithéliales du col sont infectées par HPV, elles prennent un aspect particulier : le noyau s'entoure d'un halo clair aux contours irréguliers, correspondant à une zone de nécrose du cytoplasme. On leur donne alors le nom de koïlocytes (figure 19b), et ces cellules sont pathognomoniques de l'infection à HPV[25].

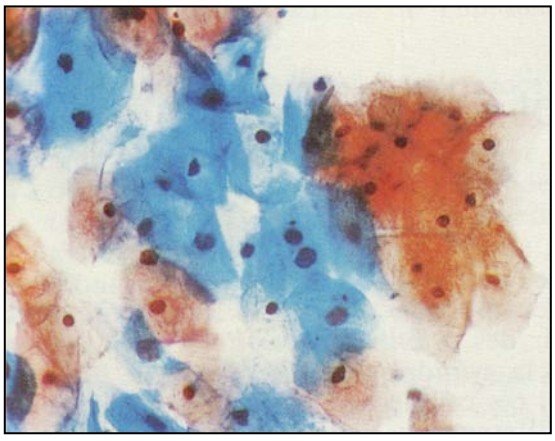


Figure 19a : Cellules superficielles d'un frottis cervico-utérin

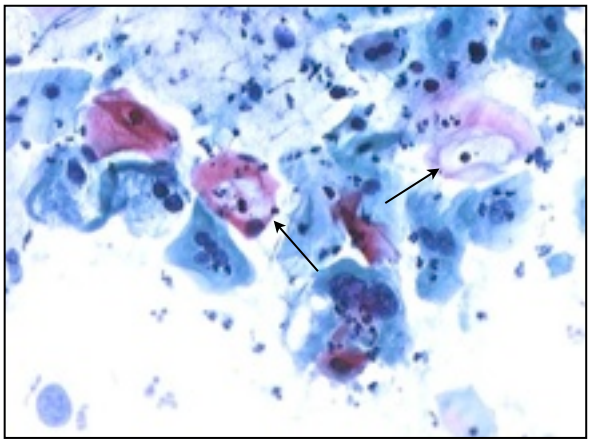
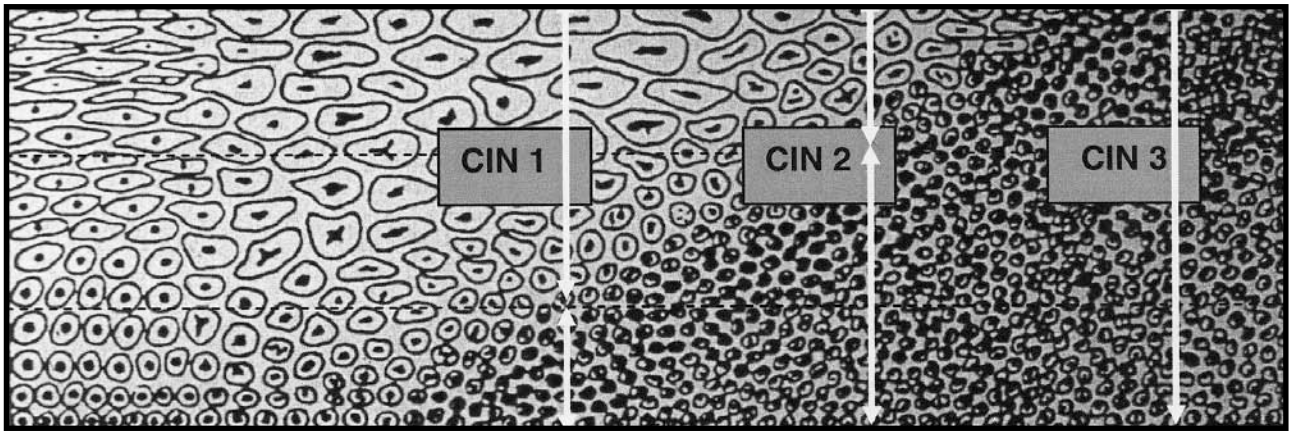


Figure 19b : Koïlocytes apparaissant dans un frottis cervico-utérin[25]

Les dysplasies sont classées en fonction des couches épithéliales dans lesquelles on retrouve les kératinocytes transformés. Plus l'on retrouve de koïlocytes dans les couches successives, plus le stade de dysplasie est avancé (figure 20).



CIN 1	1/3 inférieur de l'épithélium
CIN 2	2/3 inférieurs de l'épithélium
CIN 3	atteinte de toute l'épaisseur épithéliale

Figure 20: Répartition schématique des kératinocytes transformés au sein des néoplasies intra-épithéliales cervicales

A ce jour, la progression du CIN 1 vers le CIN 3 puis vers le cancer infiltrant a été clairement établie. L'analyse de la littérature indique que 10 à 15 % des CIN 1 non traitées passeront au stade CIN 2-3, tandis que les autres régresseront spontanément dans les deux années suivant le diagnostic initial. Le risque d'évolution d'un CIN 1 (figure 22) vers un CIN 3 (figure 23) ou une lésion plus grave a été évalué à 1% par an, tandis que le risque de progression d'un CIN 2 vers les stades plus sévères serait de 16% à 2 ans et 25% à 5 ans[1].



Figure 21: photographie d'un col utérin sain[25]



Figure 22: photographie d'un CIN 1 du col utérin

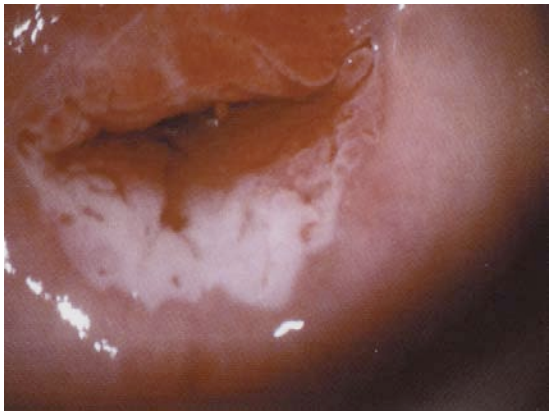


Figure 23: photographie d'un CIN3 du col utérin

De la classification des lésions découle la prise en charge, d'où l'importance d'une surveillance des femmes par frottis cervico-utérin réguliers. Actuellement en histologie, c'est la terminologie de Bethesda[26] (tableau VI) qui est utilisée pour classifier les frottis anormaux en fonction des atypies cellulaires identifiées:

Terminologie de Bethesda	**Type de lésion**
ASC : - ASC-US - ASC-H	Atypie des cellules pavimenteuses : - atypies mal définies - atypies ne permettant pas d'exclure une néoplasie intraépithéliale de haut grade
LSIL	lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade
HSIL	lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
AGC	atypies des cellules glandulaires d'origine endocervicale ou endométriale
Carcinome	carcinome épidermoïde invasif
AIS	adénocarcinome in situ
ADC invasif	adénocarcinome invasif

Tableau VI: terminologie de Bethesda[26]

La conduite à tenir face à un frottis révélant une néoplasie intra-épithéliale est la réalisation d'une colposcopie. Son objectif est de reconnaître les aspects normaux de la zone de transformation, les modifications non significatives (inflammation, polypes...), les lésions significatives (lésions à HPV et CIN) et les modifications hautement significatives évoquant un cancer invasif[27]. L'inconvénient majeur de la technique de colposcopie est la variabilité intra- et inter-observateurs.

Cependant, la colposcopie reste une technique de référence car hautement sensible pour reconnaître les lésions de haut grade, bien que sa spécificité reste faible (inférieure à 50%)[27]. Pour limiter les surdiagnostics (liés à une évaluation faussement positive de la colposcopie ou encore aux faux positifs générés par les biopsies, en particulier les CIN1)

et par conséquent les surtraitements, de plus en plus de patientes bénéficient d'une évaluation du risque par la recherche d'HPV oncogènes en dépistage primaire ou secondaire. L'étude de la littérature indique que cette recherche d'ADN viral, couplée au frottis, confère une sensibilité et une valeur prédictive négative pour les CIN de haut grade de près de 100%[27,28].

I.4.3.3. Le cancer du col de l'utérus

Lorsque le diagnostic de la maladie s'effectue au stade «cancer» (figure 24), la classification clinique des cancers du col utérin de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) est employée:

Stades	Localisation
Stades I IA - IA1 - IA2 IB - IB1 - IB2	**Col strict** Carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement - envahissement du chorion ≤ 3mm, largeur ≤ 7mm - envahissement du chorion > 3mm et ≤ 5mm, largeur ≤ 7mm Cancer visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle du IA2 - lésion ≤ 4cm de plus grand diamètre - lésion > 4cm de plus grand diamètre
Stades II IIA - IIA1 - IIA2 IIB	**Extension extra-utérine, sans atteinte de la paroi pelvienne ni du tiers inférieur du vagin** Extension vaginale sans atteinte des paramètres - lésion ≤ 4cm de plus grand diamètre - lésion > 4cm de plus grand diamètre Extension vaginale avec atteinte d'au moins un des paramètres
Stades III IIIA IIIB	**Cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin** Cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes Cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet
Stades IV IVA IVB	**Invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne** Extension à la muqueuse vésicale et/ou à la muqueuse rectale Métastases à distance

Tableau VII: classification clinique des cancers du col utérin

De cette classification découleront les décisions thérapeutiques, qui seront abordées dans le chapitre suivant.



Figure 24: photographie d'un carcinome invasif du col

I.4.4. Traitements

Le diagnostic de ces cancers est porté sur l'examen anatomo-pathologique de biopsies cervicales ou de pièces de conisation. L'IRM pelvienne pré-thérapeutique est l'examen de référence afin d'établir un bilan d'extension de la lésion.

Selon le stade de la maladie, le traitement peut être basé sur la chirurgie, la radiothérapie externe, la curiethérapie et la chimiothérapie, seules ou en association[29]. L'arbre décisionnel[30] pour les cancers limités au col de l'utérus est représenté ci-après dans la figure 25. Les recommandations pour la prise en charge des cancers de l'utérus sont les suivantes[29]:

Stade Ia1: diagnostic sur pièce de conisation

- surveillance simple si les marges d'exérèse sont saines
- hystérectomie totale simple si les marges d'exérèse ne sont pas saines
- traitement identique au stade Ia2 en présence d'embols lymphatiques dans la pièce d'exérèse

Stade Ia2: diagnostic sur pièce de conisation

- surveillance simple si les marges d'exérèse sont saines
- trachélectomie ou hystérectomie simple
- résection du paramètre en présence d'embols lymphatiques, par hystérectomie ou trachélectomie élargies

Les traitements à ce stade comportent généralement une lymphadénectomie coelioscopique complémentaire.

Stade Ib1: pas de traitements standards

- chirurgie: colpo-hystérectomie élargie (intervention de Wertheim) ou trachélectomie élargie associée à une lymphadénectomie
- radio-chirurgie: curiethérapie pré-opératoire puis radiochimiothérapie concomitante
- radiothérapie externe et curiethérapie quand la chirurgie est contre-indiquée

Stades Ib2 à IVa: la chirurgie première d'exérèse n'est pas indiquée, le traitement de choix est généralement une radiochimiothérapie concomitante. Une chirurgie de complément est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Stade IVb (présence de métastases à distance): le traitement consiste en une radiothérapie et/ou une chimiothérapie.

En cas de récidives loco-régionales ou métastatiques, une chimiothérapie palliative est généralement indiquée, mais une chirurgie pelvienne (exentération) avec radiothérapie concomitante peuvent être réalisées.

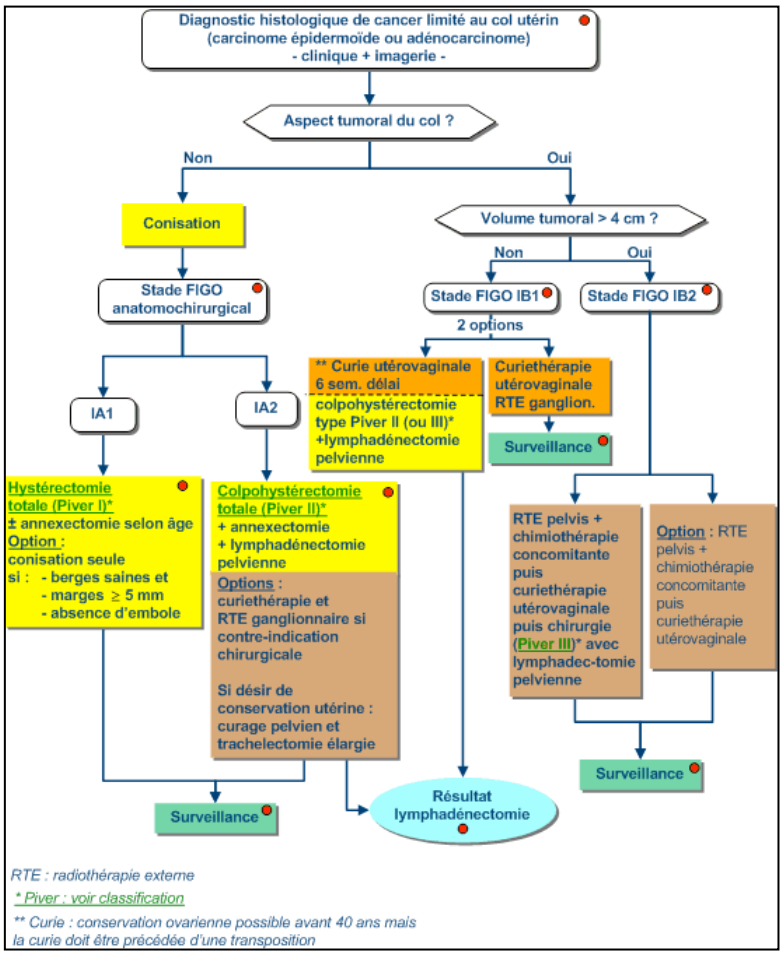


Figure 25: arbre décisionnel pour la prise en charge du cancer du col utérin[103]

Quel que soit le stade de la maladie, la prise en charge est définie en accord avec la patiente et sur la base de l'avis rendu en RCP. Le suivi post-thérapeutique comporte un examen clinique ainsi qu'un frottis cervico-utérin. Il s'effectue tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, et enfin annuellement.

Contrairement à la cavité buccale, le col utérin n'est pas accessible en vision directe. Le seul moyen de dépistage des lésions à un stade précoce est le frottis cervico-utérin, d'où la nécessité d'effectuer des contrôles gynécologiques réguliers. La présence d'un ou plusieurs types d'HPV oncogènes étant une des conditions nécessaires à l'apparition de dysplasies du col, nous nous sommes penchés sur le développement des néoplasies induites par ces virus.

L’essentiel

Les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale et du col utérin présentent des similitudes, en raison de l’identité histologique des muqueuses de ces deux régions. Nous en voulons pour preuve la volonté de l’OMS de regrouper les OIN et les CIN sous une seule et même dénomination: les SIN.

Les facteurs de risque sont pourtant différents: les cancers de la cavité buccale sont essentiellement liés au mode de vie des patients, et tout particulièrement à leurs comportements addictifs vis-à-vis de l’alcool et du tabac, tandis que la cancérogenèse des muqueuses génitales est viro-induite par les papillomavirus humains.

Le dépistage précoce de ces lésions, qu’elles soient orales ou génitales, conditionne l’efficacité des traitements, mais nécessite un suivi régulier des patients et par conséquent leur implication personnelle.

II. Physiopathologie des cancers liés aux papillomavirus humains

II.1. Les papillomavirus humains

II.1.1. Généralités

Les HPV appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont de petits virus nus, à ADN double brin, dont il existe un grand nombre de génotypes différents (environ 120) (tableau VII). Ils sont résistants, notamment à la chaleur. Ces virus ont un tropisme électif pour les épithéliums stratifiés (peau, muqueuses aéro-digestive supérieure et génitale), et sont à l'origine de tumeurs épithéliales bénignes telles que les verrues vulgaires (papillomes cutanés) ou les condylomes acuminés (papillomes muqueux)[31].

Une vingtaine d'HPV présente un tropisme génital, et ils sont sexuellement transmissibles. On distingue parmi eux les HPV à «haut risque» (16, 18, 31, 33, 35) des HPV à «bas risque» (6, 11, 42, 43, 44). Les femmes infectées par un HPV à haut risque ont en effet un risque plus élevé de développer une néoplasie intra-épithéliale cervicale voire un cancer du col de l'utérus que les femmes infectées par un HPV à bas risque[1].

HPV muqueux	Types principaux	Autres types	Expression clinique
HPV à bas risque	6, 11	42, 43, 44, 55...	Condylomes génitaux externes Papillomatose laryngée Tumeurs de Buschke-Löwenstein
HPV à haut risque	16, 18	31, 33, 35, 39...	Cancer du col utérin et lésions précoces Autres carcinomes Condylomes plans Maladie de Bowen

Tableau VIII: Principaux types d'HPV muqueux et manifestations cliniques[1]

Le génome des HPV est composé d'un ADN circulaire double brin, comportant 8000 paires de bases, et associé à des histones. L'organisation génomique est commune à tous les genres de papillomavirus (figure 26). Seul un des deux brins d'ADN est codant et il présente trois régions génomiques principales:

- la région précoce, qui code pour des protéines précoces ou E (*Early*)
- la région tardive, qui code pour des protéines tardives ou L (*Late*)
- la région URR (*Upstream Regulatory Region*) aussi appelée LCR (*Long Control Region*), qui n'est pas codante mais qui est impliquée dans la réplication de l'ADN du virus ainsi que dans la transcription des gènes viraux.

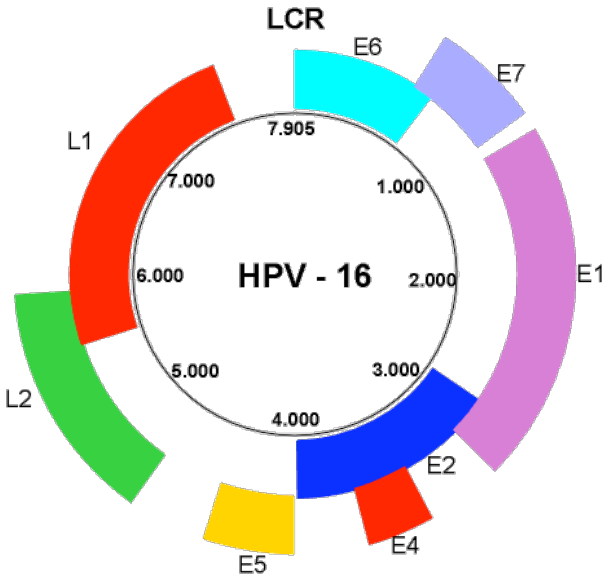


Figure 26: Schéma de l'organisation génomique d'HPV 16 [31]

On retrouve sur le brin codant huit phases de lecture ouvertes. Six sont présentes sur la région précoce, et codent les protéines E1, E2, E4, E5 E6 et E7; deux sont présentes sur la région tardive et codent les protéines L1 et L2[1,31].

Les protéines virales produites par les HPV ont chacune des propriétés biologiques définies. Ces protéines sont identiques pour les HPV à bas et haut risque oncogènes, mais celles issues des HPV à haut risque peuvent avoir des propriétés différentes. Par exemple, la protéine E6 produite par un HPV à bas risque joue le rôle de répresseur de l'activité transcriptionnelle de p53, et celle produite par un HPV à haut risque est une protéine oncogène, qui favorise la dégradation de p53 par le protéasome.

II.1.2. Epidémiologie

La prévalence de l'infection par les HPV génitaux chez les femmes varie en fonction de l'âge, car elle est en fait liée à l'évolution de leur vie sexuelle. Ainsi les taux d'infection les plus importants sont retrouvés avant l'âge de 25 ans (16,9%). On note que plus de 60% des primo-infections surviennent dans les cinq années suivant le premier rapport sexuel.
Passé la trentaine, la prévalence de l'infection à HPV diminue, se situant entre 5 et 15%. Malheureusement, ce sont le plus souvent des infections persistantes (caractérisées par la présence d'un même type d'HPV sur deux prélèvements cervico-utérins à un an d'intervalle au moins), et par conséquent à plus haut risque d'évolution lésionnelle[23].
On observe ensuite un second pic de fréquence après 45 ans, pour lequel l'hypothèse d'une réactivation virale dans un contexte de bouleversements immunitaires et hormonaux liés à la ménopause a été proposée.

Tous les types d'HPV ne sont pas retrouvés avec la même fréquence sur l'ensemble du globe. Une étude menée dans 22 pays situés en Europe, en Afrique, en Asie et en Amérique, a montré une prédominance d'HPV 16 (50 à 60%) dans les cancers invasifs du col de l'utérus, suivie d'HPV 18 (10 à 12%) puis des HPV 31, 45 et 33 (moins de 5% chacun). En Europe et en Amérique du Nord, 70% des cancers du col sont imputables aux seuls HPV 16 et 18. En Asie, la prévalence de l'infection par HPV 18 est plus importante et atteint 32%[32].

Il nous semble important de rappeler que les femmes ne sont pas les seules concernées par les infections génitales à HPV, puisque la littérature montre que 70% des hommes et des femmes présenteront au moins une infection à HPV au cours de leur vie. Cependant, une moindre réceptivité ou une meilleure capacité de l'homme à éliminer le virus sont suspectées, car on remarque une discordance plus fréquente de la séropositivité à HPV dans le sens HPV+ pour les femmes et HPV- pour les hommes[33]. L'homme intervient donc dans la chaîne de transmission virale, et par conséquent dans l'épidémiologie des pathologies carcinologiques induites. Il a d'ailleurs été montré que le risque de cancer du col de l'utérus était lié au nombre de partenaires extra-conjugales rapportées par les conjoints, ainsi qu'au nombre de prostituées fréquentées[23].

II.1.3. Modes de transmission des HPV

Bien que le mode de transmission de ces virus soit essentiellement sexuel, certaines données de la littérature laissent penser que les voies de contamination sont plus complexes et plus nombreuses.

II.1.3.1. La voie sexuelle

Les HPV sont les agents sexuellement transmissibles les plus communs au monde. Tandis que l'infection à HPV est exceptionnelle chez la femme vierge (la prévalence est de 2%)[34], elle est très fréquente chez les femmes en période d'activité sexuelle. Les auteurs considèrent que 70% à 80% des femmes sont exposées au moins une fois à HPV au cours de leur vie sexuelle[1]. Différents travaux ont établi une concordance entre les types d'HPV chez les partenaires sexuels[35,36] et au sein des couples établis[37]. Le taux de transmission du virus au cours d'un rapport sexuel est d'environ 40%[23], ce qui montre une importante contagiosité. De plus, la transmission est facilitée par la présence de micro-lésions au niveau des muqueuses. Les rapports ano-génitaux sont associés à une augmentation de la contamination du canal par HPV, notamment au sein des populations homosexuelle et bisexuelle[34]. Cette corrélation, également établie chez les femmes, est moindre en raison de la proximité anatomique du vagin. Enfin, la contamination des muqueuses oro-pharyngées par HPV lors des rapports oro-génitaux est aujourd'hui clairement décrite[38], et est appuyée par la prévalence des HPV dits génitaux au sein des tumeurs des VADS[9,10].

II.1.3.2. Une digito-transmission

La transmission du virus se fait par contact et non par le sperme ou le sang[1]. Bien qu'il soit difficile de distinguer un mode de transmission à part, sans pénétration sexuelle lors de jeux érotiques par exemple, une étude menée par Winer *et coll*[39] montre une augmentation de la prévalence de l'infection chez les jeunes filles vierges ayant eu des rapports digito-génitaux.

La contamination via les doigts et les mains a été évoquée dès 1989[40] et pourrait dans certains cas expliquer la présence d'un même génotype d'HPV dans deux muqueuses distinctes chez un même individu. L'auto-transmission ne peut donc être écartée.

II.1.3.3. La transmission mère-enfant

Plusieurs études ont montré l'existence d'une transmission mère-enfant. La contamination peut avoir lieu à différents moments de la vie du foetus, car le passage de particules virales par voie transplacentaire a été établi, de même qu'une transmission de l'infection lors de la délivrance[41], puis après la naissance.

La transmission verticale anténatale est un sujet de discorde pour les auteurs. En effet, différentes études anciennes avaient montré la présence d'HPV au sein de cellules trophoblastiques lors d'avortements spontanés précoces et dans du liquide amniotique prélevé lors d'amniocentèses[34]. Plus récemment, une étude menée par Worda *et coll*[42] n'a pas permis de retrouver la présence d'HPV dans le liquide amniotique lors de césariennes programmées, alors que le portage d'HPV était de 36,6% pour les femmes de la série. Cependant, toutes ces femmes étaient asymptomatiques. En revanche, l'étude conduite par Rombaldi *et coll*[41] révèle un taux de transmission placentaire de 12,2% en effectuant des prélèvements muti-sites chez les mères (prélèvements génitaux et sanguins périphériques) et les enfants (sang de cordon, régions axillaires et inguinales, aspiration naso-pharyngée et placenta).

La transmission verticale per-partum est quant à elle bien établie. Elle est notamment appuyée par la détection d'HPV en post-partum chez des enfants naissant de mères infectées par le virus[43]. Déjà en 1956, l'existence de papillomatoses laryngées juvéniles chez des nourrissons de quelques semaines et dont les mères présentaient des condylomes acuminés, avait soulevé l'hypothèse de ce mode de transmission, les types 6 et 11 ayant été retrouvés chez les enfants atteints[44]. Il semblerait que le taux de transmission des HPV soit plus important lors d'un accouchement voie basse que lors d'une césarienne[41]. Des transmissions à l'enfant par ingurgitation de sang maternel, de liquide amniotique ou encore de sécrétions vaginales lors de naissances nécessitant une extraction instrumentale sont également décrites[34].

Enfin, la transmission horizontale post-natale de la mère à l'enfant est permise entre autre par les mains. Mais la détection d'HPV sur des vêtements et des sous-vêtements[45] laisse supposer une possibilité plus vaste de contamination, notamment au début de la vie de l'enfant.

II.1.3.4. La voie salivaire

Chez les patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la cavité orale, une étude iranienne[46] réalisée sur 22 patients a montré une prévalence de 40,9% d'HPV dans la salive des patients, contre 25% dans la population témoin. Les phénotypes viraux retrouvés chez les patients atteints de cancers étaient les suivants: HPV 16 (27,3%), HPV 6/11 (13,6%) et HPV 18 (4,5%). Lors d'une autre étude, menée aux USA, les auteurs ont détecté la présence de particules virales (notamment HPV 16) dans la salive de patients atteints de carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures[47].
Il semblerait donc que la salive puisse jouer le rôle de vecteur de l'infection lorsque la charge virale est élevée.

II.1.3.5. La voie «médicale»

Une transmission des HPV par contact avec une surface infectée a été évoquée. L'infection pourrait être transmise de façon iatrogène par les fomites (objets colonisés par des pathogènes et susceptibles de propager une infection d'un individu à un autre) et les instruments médicaux contaminés par le virus. Une étude, datant de 1989, a notamment mis en évidence une certaine résistance des HPV sur des surfaces inertes, même après un traitement antiseptique. Dans ce travail, l'auteur retrouvait 1,6% d'HPV+ sur des pinces à biopsie après un traitement à la chlorhexidine, et 4,5% d'HPV+ sur des sondes de cryothérapie malgré leur immersion dans un bain d'alcool à 90° durant une heure[48]. Une transmission via le matériel médical est donc possible. Il nous parait toutefois important de souligner que de nos jours, la majorité des instruments médicaux sont stérilisés dans un autoclave, et que les HPV ne résistent pas à ce traitement[34].

On retrouve également des particules virales au sein des vaporisations provoquées par les lasers médicaux et disséminées lors des interventions chirurgicales[49], qui pourraient exposer le personnel médical mal protégé (absence de masques ou de lunettes de protection) à une éventuelle contamination. En 2003, une infirmière de bloc opératoire allemande, travaillant quotidiennement au bloc de gynécologie, a développé une papillomatose laryngée qui fut reconnue comme étant directement liée à son exposition répétée aux particules disséminées par les lasers CO_2[50].

La détection de particules virales dans la salive soulève d'autre part l'hypothèse d'une présence virale dans les vaporisations extra-buccales provoquées par les systèmes d'irrigation servant au refroidissement des instruments rotatifs utilisés en cabinet dentaire. Les chirurgiens dentistes ne portant pas de lunettes de protection ni de masques dans leur exercice quotidien seraient donc susceptibles d'être contaminés par les HPV de leurs patients.

II.1.4. L'infection par HPV

Le modèle d'étude de l'infection cellulaire par les HPV est celui des cellules du col utérin, où nous savons que le virus se loge dans la zone de jonction entre exocol et endocol.

II.1.4.1. L'entrée cellulaire

Les mécanismes de pénétration cellulaire des HPV sont encore loin d'être élucidés. Cependant, il a pu être établi que ces virus entrent dans les cellules grâce à des récepteurs qui sont spécifiques aux différents génotypes d'HPV[51]. Il semble que des héparanes sulfates favorisent la fixation des virus au niveau de la membrane cellulaire, puis que des intégrines permettent leur entrée[52,53]. Par exemple, l'internalisation des HPV 16 serait permise par des clathrines et des cavéolines-1[54].

Dans tous les cas, les virions se fixent sur les récepteurs de certaines cellules de l'épithélium et pénètrent par endocytose. Une fois internalisés, les virions sont transportés jusqu'au noyau de la cellule-hôte par le réseau cytosquelettique (microtubules et/ou microfilaments d'actine). Pendant l'endocytose et tout le transport, le virus conserve sa capside. La décapsidation n'a lieu qu'au moment de l'entrée de l'ADN viral dans le noyau, où il prend la forme d'un élément extra-chromosomique circulaire appelé épisome.

II.1.4.2. Le cycle réplicatif des HPV

Ce cycle est dépendant du phénomène de différenciation cellulaire qui se déroule dans les épithéliums. On sait que les HPV infectent d'abord la couche basale de l'épithélium, où on les retrouve sous forme d'épisomes au sein des cellules[55]. La réplication du génome viral (figure 27)[56] dans les couches successives comporte ensuite plusieurs étapes:

- la phase d'établissement:

elle a lieu dans les couches basales. Elle aboutit à l'obtention de 50 à 100 copies d'ADN viral par cellule, mais est marquée par l'absence de production de virions[1]. Ce nombre de copies est essentiel pour la réplication du virus, et est nécessaire à l'apparition de lésions associés à l'infection par HPV[55].

- la phase de maintenance:

elle correspond au maintien d'un nombre constant de génomes d'HPV lors des divisions cellulaires successives, dans les couches basales et supra-basales de l'épithélium. On retrouve, à chaque division cellulaire, les génomes d'HPV synthétisés répartis dans chaque cellule-fille[1]. La protéine virale E2 joue un rôle important dans la ségrégation du génome viral lors des divisions cellulaires.

- la phase d'amplification:

par un mécanisme spécifique de réplication, l'ADN viral est amplifié lors de la différenciation des cellules épithéliales. La transcription des gènes viraux tardifs 5L1 et L2) a lieu à ce stade, et semble être activée par différents facteurs cellulaires qui ne sont actuellement pas identifiés. L'expression des protéines virales L1 et L2 dans les couches les plus superficielles de l'épithélium entraîne l'encapsidation du génome et la production de nouveaux virions infectieux. Ceux-ci sont ensuite libérés dans le milieu extérieur en même temps que les cellules desquamantes, ce qui en fait une phase très infectante où le risque de transmission d'HPV est particulièrement élevé.

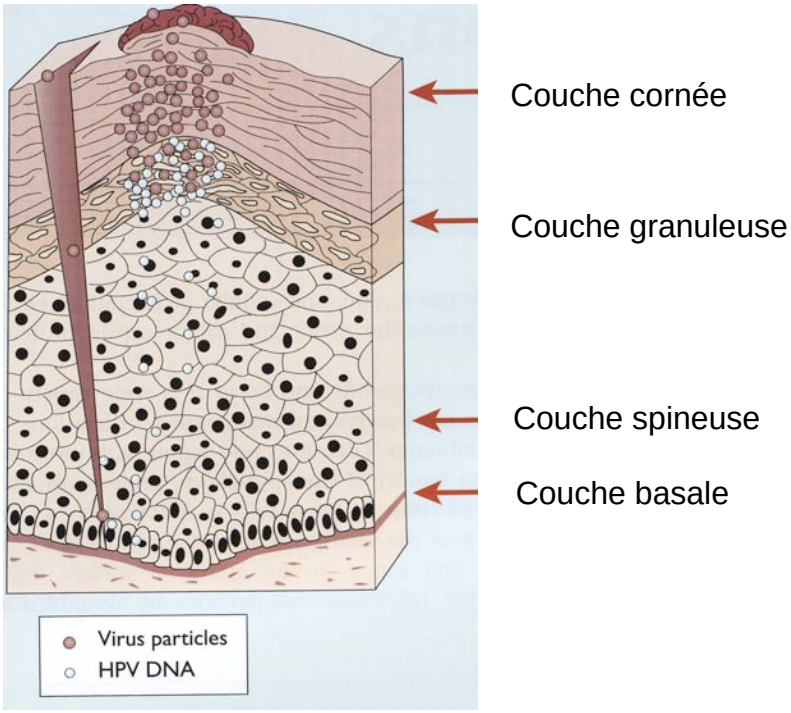


Figure 27: Cycle de vie des HPV au sein de l'épithélium infecté

La durée de chaque phase varie selon les individus et notamment en fonction de leurs défenses immunitaires. En moyenne, les lésions histologiques surviennent 1 an et demi après l'infection par un HPV oncogène (figure 28, d'après Monsonego[1] et Franco[57]). Les condylomes génitaux semblent quant à eux se développer plus rapidement[58].

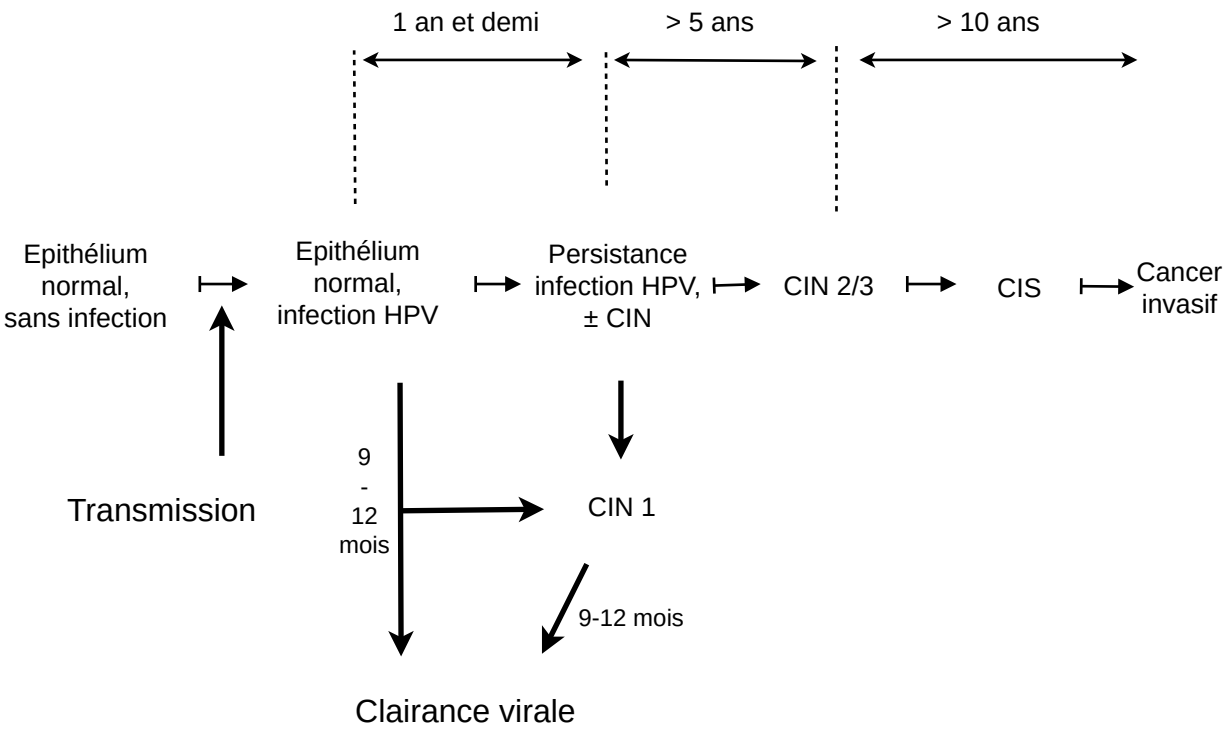


Figure 28: Carcinogenèse liée aux papillomavirus humains

L'intégration des séquences virales au génome de la cellule hôte a également pour conséquence une surexpression des oncogènes viraux E6 et E7. Ceci conduit à la production des protéines virales E6 et E7. Or, l'expression des oncoprotéines virales, à faible taux, a pour conséquence le maintien des cellules en cycle et par là-même la survie des HPV. La protéine E7 par exemple, a une action inhibitrice sur la protéine p130, nécessaire au maintien des cellules en phase de quiescence[59]; E6 et E7 interagissent toutes deux avec d'autres protéines cellulaires de régulation négative du cycle cellulaire (notamment p53 et pRb)[24].

Nous rappelons toutefois que ce phénomène d'intégration du génome des HPV dans celui de la cellule hôte est propre aux HPV à haut risque oncogène[1]. Une fois le génome viral intégré à celui des cellules épithéliales, il se réplique, non plus sous forme épisomale, mais en utilisant le système de réplication de la cellule infectée.

II.1.4.3. La réplication de l'ADN viral

Il est établi que la multiplication du génome viral dans les cellules-souches est sous la dépendance des protéines précoces E1 et E2[1]. Elles agissent de concert avec la machinerie de réplication de l'ADN de l'hôte. E1 agit à la fois comme une protéine qui se fixe à l'ADN pour reconnaître l'origine virale, puis comme hélicase pour dérouler l'ADN en amont de la fourche de réplication. Un modèle d'auto-assemblage de E1 est schématisé ci-dessous (figure 29)[55]. Les études structurales et fonctionnelles indiquent que E1(en vert et rouge) est une protéine ayant à la fois une activité ATPase/hélicase (zone schématisée en vert), un domaine central se liant de façon spécifique à l'ADN (zone représentée en rouge), et une capacité de régulation. E1 se fixe à l'ADN de façon spécifique. *In vitro* et *in vivo*, la liaison de E1 à l'ADN est facilitée par son interaction avec E2 (représentée en bleu). E2 est en fait un facteur de transcription/réplication qui se lie à certaines séquences de l'ADN avec une haute affinité. La formation d'un complexe ternaire entre E1, E2 et l'ADN sert de point d'ancrage pour l'assemblage d'un complexe E1 de plus grand taille. E1 interagit avec certains facteurs cellulaires de réplication, entre autre la polymérase alpha-primase et la protéine RPA. Cette protéine est capable de lier l'ADN simple brin, afin de promouvoir la réplication de l'ADN viral et venir faciliter l'ouverture du double brin[60].

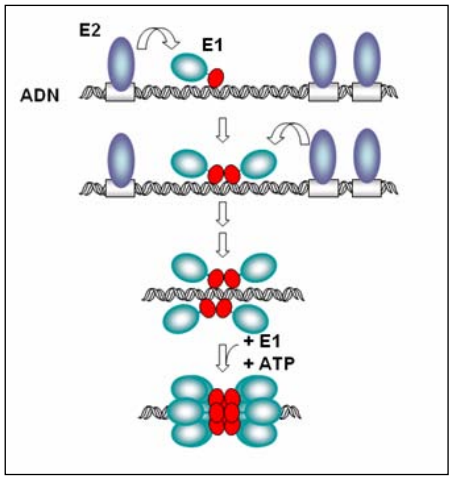


Figure 29: modèle d'assemblage de la protéine E1, à l'origine de la réplication de l'ADN viral

II.1.5. Méthodes diagnostiques de l'infection à HPV

II.1.5.1. L'hybridation moléculaire[27]

Il s'agit du principe de base de la détection des papillomavirus humains. L'hybridation moléculaire comporte différentes étapes, commençant par l'extraction des acides nucléiques, qui sont ensuite dénaturés afin d'en séparer les brins. Le principe repose sur l'utilisation de sondes capables de s'hybrider avec les ADN cibles viraux. Souvent, il s'agit de petites sondes simple brins, encore appelées oligosondes ou primers, qui sont marquées radioactivement. Le phénomène d'hybridation de la sonde se produit lorsqu'elle est en présence de l'ADN cible. La réaction est observée avec ou sans microscope via une réaction autoradiographique ou immuno-enzymatique avec une détection colorimétrique ou fluorescente.

II.1.5.2. Les principales techniques

a) L'hybridation *in situ* (HIS)[27]

Il s'agit d'une technique utilisée sur des coupes tissulaires ou des frottis cellulaires. Cette méthode in vivo permet de détecter une hybridation sur des cellules précises à l'aide d'un microscope. La technique FISH (Hybridation *In Situ* en technique Fluorescente) autorise l'observation, via un microscope à fluorescence, d'une hybridation sur des chromosomes en métaphase ou sur un noyau en interphase. Ceci permet la localisation précise de génomes viraux d'HPV, que ce soit sur des cellules du col utérin, des coupes fixées au formol et incluses en paraffine ou encore sur des coupes congelées.

Le seuil de détection de l'HIS est faible (20 à 50 copies par cellules) mais si l'axe de coupe est correct ou que les cellules étalées après un frottis ne sont pas trop dénaturées, quelques cellules seulement sont nécessaires. Bien que la spécificité de cette technique soit bonne, la sensibilité est modérée (60%) et donc insuffisante. Les méthodes de PCR (*Polyerase Chain Reaction*) et d'hybridation en phase liquide remplacent donc de plus en plus l'HIS.

b) La PCR (*Polymerase Chain Reaction*)[1,27]

Cette technique peut être utilisée aussi bien sur des frottis cellulaires que sur des prélèvements tissulaires (frais, congelés, ou fixés et inclus en paraffine). Elle comporte différentes étapes :

- extraction des acides nucléiques des cellules du frottis ou du prélèvement tissulaire
- amplification des acides nucléiques cibles, à l'aide d'amorces à large spectre en raison des nombreux génotypes d'HPV. La majorité des amorces actuelles ciblent la région virale L1, et l'on voit peu à peu apparaître des systèmes ciblant les régions E6/E7.
- détection et analyse des produits d'amplification, généralement par l'utilisation de sondes spécifiques marquées qui viennent s'hybrider avec les produits d'amplification. Cela permet la détection soit d'un pool d'HPV global, soit le génotypage des HPV présents, en fonction du type de sonde utilisé.

Le seuil de sensibilité très bas de la PCR en fait une technique de référence dans la détection des HPV. On observe l'apparition depuis quelques années de divers systèmes de génotypages, basés sur des techniques de révélation après amplification par PCR, mais aucune standardisation n'a actuellement été effectuée quant au choix des HPV à détecter ni du seuil de sensibilité à atteindre.

c) L'hybridation en phase liquide[1,27]

Cette méthode est applicable sur un frottis en suspension liquide ou sur un prélèvement tissulaire. Elle consiste en l'hybridation en trois dimensions de l'ADN d'HPV avec une sonde ARN complémentaire de la cible. On obtient donc un hétéro-duplex ADN-ARN, qui sera détecté par un couple d'anticorps spécifiques et une amplification de signal par chimiluminescence. Celle-ci est mesurée en RLU (*Relative Light Unit*) à l'aide d'un luminomètre. Un logiciel interprète ensuite les résultats pour en donner une valeur qualitative, en l'occurrence positif ou négatif.

Actuellement, un seul système est commercialisé, sous le nom d'Hybrid Capture© (HC, groupe *Digene Corporation*). La deuxième génération de ce test est sur le marché depuis 1997. Le seuil clinique positif est de 1pg/mL (ce qui équivaut à 5000 copies par échantillon) pour le test Hybrid Capture© 2 HPV HR. Ce seuil correspond à la charge virale minimale conférant un facteur de risque pour la patiente. Ce test a une très forte valeur prédictive négative, ce qui signifie qu'un résultat négatif indique un risque quasi nul de développer un cancer du col utérin dans les années à venir.

Cette technique a donc pour but la détection des HPV à haut risque. Il est aujourd'hui remboursé par la Sécurité Sociale dans le cadre du triage des cytologies ASC-US (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* ou cellules superficielles atypiques de signification indéterminée) et du dépistage primaire combiné pour les femmes de plus de 30 ans, et ce depuis 2003.

II.1.5.3. La protéine P16

a) Expression de la protéine P16[61]

La protéine P16 est un inhibiteur de la cycline kinase CDK. Cette cycline est impliquée dans le cycle cellulaire où elle assure la phosphorylation de la protéine Rb (ou protéine du rétinoblastome). Au niveau moléculaire, le gène de la protéine Rb est normalement lié à E2F, qui bloque l'activation du cycle cellulaire par un mécanisme de phosphorylation. A la suite de l'expression de l'oncogène viral E7 au cours d'une infection par un HPV à haut risque oncogène, on observe une interférence entre E7 et le produit du gène pRb. Ceci aboutit à un important rétrocontrôle négatif sur la répression de la transcription du gène de la protéine P16, et celle-ci est alors synthétisée (figure 30).

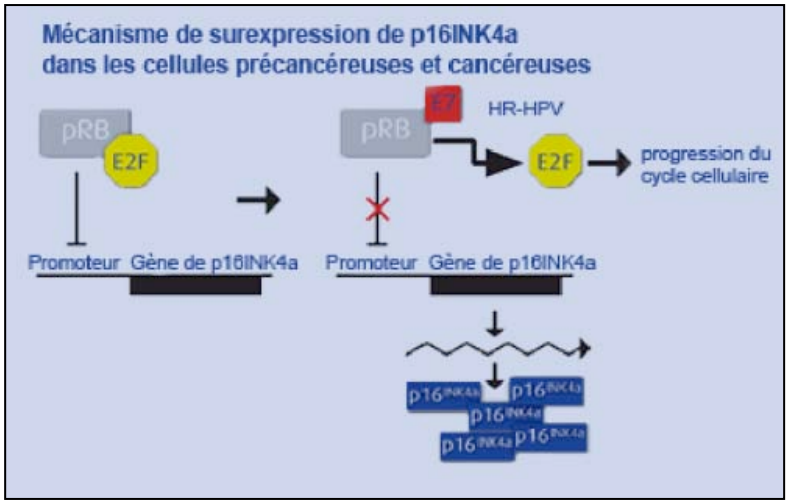


Figure 30: mécanisme de surexpression de la protéine P16

Dans la quasi totalité des néoplasies intra-épithéliales de haut grande (CIN 2 et 3) et des cancers du col utérin, on note une augmentation du taux de protéine P16[61]. Elle n'est pas exprimée dans les anomalies cytologiques ou histologiques non liées aux HPV à risque ; sa détection a donc un intérêt dans le diagnostic des CIN1, à la fois pour leur dépistage et pour décider de leur prise en charge. A noter que P16 est un marqueur de référence des lésions cervicales et exocervicales, mais pas des lésions endocervicales [27].
D'autre part, il a récemment été démontré qu'un taux élevé de protéine P16 dans les carcinomes épidermoïdes des VADS liés aux HPV est un facteur pronostic favorable[62]. Il semblerait en effet que ces tumeurs [HPV+/P16 élevée] répondent mieux aux traitements, notamment à la chimiothérapie, que les tumeurs HPV-.

b) Détection de la protéine P16

La détection de P16 est réalisable à la fois sur les frottis cervico-utérin en immunocytochimie et sur les biopsies en immunohistochimie.
Le principe de l'immunochimie est relativement simple : il s'agit de localiser des antigènes situés dans le cytoplasme, le noyau ou à la surface d'une cellule, par une technique indirecte basée sur l'interaction anticorps-antigène. Un marqueur couplé à l'anticorps permet de repérer cette interaction, tandis que l'ajout en fin de manipulation d'hématoxyline facilite l'analyse en microscopie optique.

Lorsque l'antigène $p16^{INK4a}$ est présent dans la cellule, sa révélation s'effectue en 4 étapes :

- interaction spécifique entre l'antigène cellulaire et un anticorps primaire
- fixation de l'anticorps secondaire biotinylé sur la partie constante de l'anticorps primaire
- introduction de streptavidine couplée à des peroxydases, qui se couple à la biotine de l'anticorps secondaire
- formation d'un complexe chromogène/substrat-peroxydases, formant un précipité marron en présence de l'antigène d'intérêt, et observable en microscopie optique.

L'adjonction d'hématoxyline colore en bleu tous les éléments du frottis (figure 31)[63] ou de la coupe histologique (figures 32 et 33)[64] qui ne sont pas marqués par le système de révélation de l'antigène.

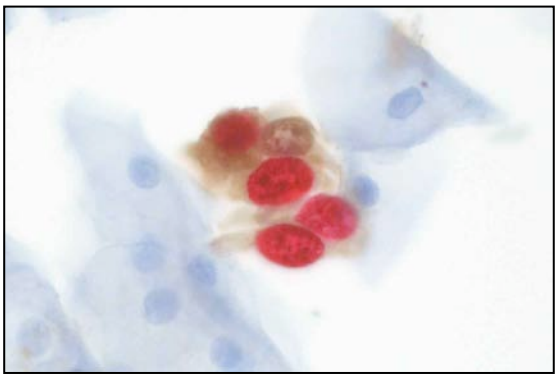


Figure 31: exemple de marquage cellulaire de l'antigène $p16^{INK4a}$ en immunocytochimie sur un frottis cervico-utérin

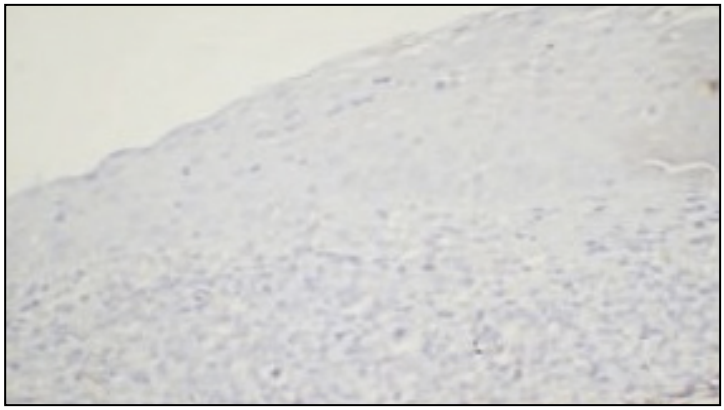


Figure 32: absence de marquage cellulaire de l'antigène $p16^{INK4a}$ en immunohistochimie sur une biopsie saine du col utérin

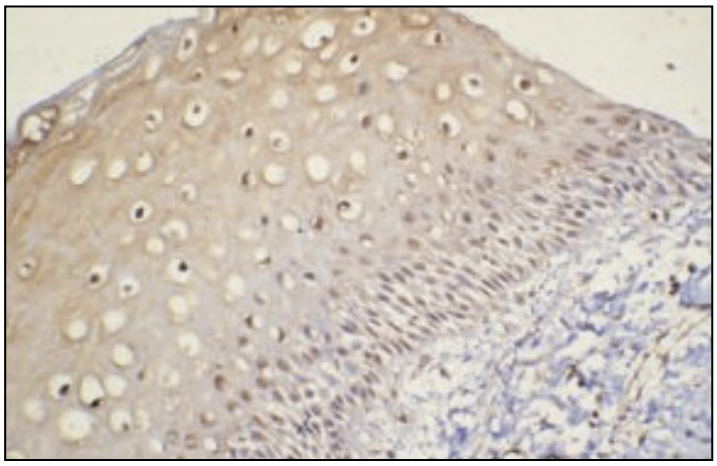


Figure 33: marquage cellulaire (cytoplasmique et nucléaire) de l'antigène $p16^{INK4a}$ en immunohistochimie sur un CIN 1 du col utérin

P16 est donc une protéine d'intérêt majeur, permettant de :

- mettre en évidence une infection virale par un HPV oncogène,
- trier les CIN 1 en $P16^+$ et $P16^-$,
- distinguer les métaplasies immatures des lésions liées à des HPV oncogènes,
- identifier les anomalies à risque en cytologie, grâce à son immunomarquage.

L'identification de la protéine P16 est actuellement moins sensible mais plus spécifique que le test HPV. Le triage en cytologie ASC-US en est une indication [27].

II.1.5.4. Apport de la biologie : conclusions

L'étude de la littérature indique que les méthodes les plus efficaces dans la détection des HPV sont les techniques de PCR avec détection finale des HPV sur microplaque ou sur bandelette, et l'hybridation en phase liquide avec détection luminométrique[27] (tableau X).

La recherche de l'ADN viral est la méthode la plus sensible et la plus précoce, mais sa spécificité n'est pas suffisante. En pratique clinique, il est actuellement indiqué[1] :

- en première intention, couplé au frottis de dépistage, chez les femmes de plus de 30 ans,
- dans la prise en charge des femmes ayant un frottis anormal,
- pour le suivi des patientes,
- en cas de discordance entre la clinique et l'histologie.

Les tests moléculaires ont quant à eux un intérêt dans le diagnostic histologique, notamment pour détecter les CIN1 à risque évolutif ou interpréter les frottis ambigus, grâce au marquage des métaplasies malpighiennes en maturation[1,27].

Méthode	Sensibilité	Spécificité	Remarques
HIS	Moyenne	Moyenne	Détection sur lame à partir de prélèvements inclus en paraffine
PCR	Elevée	Elevée	Génotypage des HPV, mais risques de faux positifs par contamination
Hybridation en phase liquide	Elevée	Elevée	Technique simple, reproductible et peu coûteuse
Recherche P16	Elevée (pour les CIN de haut grade après frottis normal)	Elevée	Méthode reproductible mais indications particulières

Tableau IX: comparaison des principales techniques de détection des HPVs

II.2. L'immunité face aux HPV

II.2.1. L'immunité naturelle

II.2.1.1. Défenses immunitaires

Les papillomavirus ont pour cible les cellules épithéliales basales des éptihéliums malpighiens, que ceux-ci soient kératinisés ou non. Une fois que les antigènes viraux ont pénétré au sein de la cellule épithéliale de l'hôte, ils sont présentés à la surface cellulaire sous forme de peptides, en association avec les molécules du complexe HLA (*Human Leucocyte Antigen* ou antigènes des leucocytes humains) de classe I ou II.

Les cellules dites présentatrices d'antigènes, telles que les cellules de Langerhans présentes dans les épithéliums malpighiens, ont la capacité de fixer ou d'internaliser des particules virales entières[65]. Ce sont ces cellules qui vont stimuler le système lymphocytaire T, en allant via le réseau lymphatique présenter les particules antigéniques aux lymphocytes T CD4+ et CD8+ directement dans les organes lymphoïdes.

Une fois stimulés, les lymphocytes T (LT) migrent des organes lymphoïdes vers l'épithélium infecté, par la circulation sanguine. Ces lymphocytes ont alors la capacité de détruire directement les cellules infectées par le virus, et ce par différents procédés: cytotoxicité directe, mise en jeu de la molécule Fas-Ligand des LT et de la molécule Fas des cellules infectées, ou encore synthèse de cytokines telles que le TNF-α (*Tumor Necrosis Factor* α) par les LT.

Les mécanismes de reconnaissance des LT activés sont favorisés par la synthèse d'IFN-γ (Interféron γ). En effet, cette molécule augmente l'expression des molécules HLA de classe I et II à la surface des kératinocytes infectés et transformés[1].

Les lymphocytes B (LB) jouent également un rôle dans la défense contre les HPV. Lorsque les cellules présentatrices d'antigènes porteuses de particules virales sont entrées en contact avec les LB, ceux-ci ont la capacité de produire des anticorps dits neutralisants. Ces anticorps se placent alors à la surface des cellules épithéliales pour empêcher la pénétration du virus[27].

La majorité de ces réactions immunitaires ont lieu directement au niveau des muqueuses infectées. Au regard du nombre de mécanismes et de molécules mis en jeu, on comprend que le moindre dysfonctionnement immunitaire peut conduire à un échec de l'élimination du virus.

Chez les femmes infectées par le virus du SIDA, le risque de développer une néoplasie liée à HPV est plus élevé. En effet, la prévalence, l'incidence et l'évolution des lésions génitales à HPV sont directement corrélées au niveau d'immunodépression de la femme. D'importantes modifications de la réponse immunitaire locale (au niveau du tractus génital) ont été observées, notamment en ce qui concerne l'efficacité des lymphocytes T[66].

La réaction immunitaire naturelle est variable d'un individu à l'autre lors d'une infection par HPV. Elle dépend entre autre du type viral, de l'âge et du statut immunitaire, qui impliquent la persistance virale au niveau du col utérin. Une étude réalisée en France au début des années 2000 révélait, sur une population de 3832 femmes âgées de 20 à 62 ans, la présence d'un HPV oncogène dans 14% des cas[67]. Toutes ces femmes consultaient pour un examen de routine et une recherche d'HPV a été effectuée de façon systématique, afin d'évaluer le portage de l'infection dans la population. Parallèlement, les patientes ont rempli un questionnaire concernant leur mode de vie et leurs antécédents personnels. Cette enquête a révélé une influence significative de l'âge (pic de fréquence entre 25 et 29 ans) et de la consommation de tabac (augmentation du portage chez les fumeuses actives mais aussi chez les fumeuses sevrées).
En 2004, Moscicki[68] rappelle que plus de 70% des infections à HPV sont transitoires et qu'elles sont éliminées spontanément en 1 à 3 ans. Parmi les 30% de femmes présentant une infection persistante, 25% présenteront des dysplasies évolutives, les exposant au risque de développer un cancer invasif. D'autre part, l'auteur souligne que les lésions de bas grade (LSIL), censées être le reflet bénin d'une infection par HPV, ont en réalité des facteurs de risques différents de ceux de l'infection virale elle-même. Ceci suggère donc que le développement des lésions n'est pas simplement dû à une infection par HPV.

II.2.1.2. Persistance de l'infection et charge virale

Il a été démontré que le risque de développer une CIN est corrélé à la persistance d'une infection par un HPV oncogène, tandis que la régression d'une lésion est liée à l'absence d'HPV à risque[69]. Cependant, aucun consensus n'a été établi pour définir exactement la persistance virale ni le moment où une infection est considérée comme persistante[1]. Diverses études indiquent que chez les femmes infectées, dont la moyenne d'âge est de 20 ans, la persistance virale diminue avec le temps pour atteindre moins de 10% à 24 mois[70-72]. Pour Ahdieh et Sun, dont les études portaient sur des femmes d'en moyenne 32 et 34 ans, la persistance virale est respectivement de 19 et 18%[73].

La mise en jeu d'une réponse immunitaire efficace semble être responsable de la clairance virale, c'est-à-dire de l'élimination du virus. Cette clairance varie en fonction du génotype d'HPV: pour un HPV à bas risque oncogène, elle est de l'ordre de trois à six mois, tandis que pour les HPV à haut risque elle atteint douze à seize mois[74]. D'autre part, les femmes dont le système immunitaire serait parvenu à éliminer l'infection seraient

moins sujettes à une réinfection par le même type d'HPV. Les hommes semblent par ailleurs plus résistants à l'infection[34].

Les caractéristiques propres des HPV sont en cause dans l'échappement du virus au système immunitaire humain. En effet, le cycle infectieux des HPV comporte un niveau relativement bas d'expression des protéines virales, d'où une virémie faible voire inexistante. Ceci ne favorise pas la propagation des antigènes viraux vers les organes lymphoïdes via les réseaux vasculaire et lymphatique. De plus, la réplication du virus s'effectue dans les cellules épithéliales, destinées à une mort par apoptose en raison d'un important *turn-over* cellulaire. Cela n'engendre ni inflammation ni aucun autre signal susceptible d'alerter le système immunitaire[75].
Normalement, l'infection par HPV déclenche la production de cytokines telles que les interférons[76]. Or, les protéines virales E6 et E7 produites par les HPV à haut risque oncogène ont la capacité d'empêcher la détection de ces interférons par les cellules immunitaires[77]. De même, la protéine E7 entraîne la diminution de l'expression de TLR9, protéine entrant en jeu dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative[78].

Parfois, l'infection persiste mais reste latente, c'est-à-dire qu'elle est asymptomatique. Dans ce cas, la réplication de l'ADN viral est très limitée, ce qui explique l'absence de lésions. Ce phénomène pourrait être dû à une protéine issue de la traduction d'un petit transcrit de fusion E8^E2C. En 2000, Stubenrauch *et coll* ont mis en évidence que cette protéine E8E2C était un facteur de régulation négatif de la réplication de l'ADN viral des HPV 31 dans les kératinocytes[79]. Mais ce type d'infection peut être réactivée, en période d'immunosuppression par exemple, entraînant alors une reprise de la réplication et de la production virale, et peut conduire à l'apparition de lésions épithéliales.

La charge virale correspond au nombre de copies d'ADN viral par cellules. Elle dépend entre autre du type d'HPV; elle est par exemple plus élevée pour les HPV 16 par rapport aux autres types[80]. Il semblerait aussi qu'il existe une corrélation entre la taille des lésions observées en colposcopie et la charge virale: plus les lésions sont sévères, plus la charge virale est élevée[81].
Selon certains auteurs, elle est un bon indicateur de la présence d'une lésion intra-épithéliale. En 2002, Cuzcik *et coll* ont montré qu'une charge virale élevée chez une patiente présentant un frottis cervico-utérin positif à HPV 16 avait une valeur prédictive de 100% pour les lésions de haut grade[82]. Pour d'autres auteurs, la quantification virale

ponctuelle ne présente qu'un intérêt mineur, notamment en raison de l'existence d'infections latentes. C'est davantage l'évolution et la cinétique de cette charge virale qui représenteraient une bonne valeur prédictive de la persistance et de l'évolution de l'infection ou de sa clairance[80]. Dans la pratique clinique, c'est la grande variabilité de la charge virale pour des lésions ayant le même degré de sévérité qui limite fortement son utilisation[83].

La charge virale peut être appréciée de manière semi-quantitative par la technique de capture d'hybrides.

II.2.2. L'immunité vaccinale

II.2.2.1. Historique

Il est possible de détecter la séro-conversion due à l'infection génitale par HPV, grâce à la présence d'anticorps circulants neutralisants dirigés contre les protéines majeures de capside L1. Mais la réponse immunitaire naturelle engendrant cette production d'anticorps et lente et inconstante. On estime le temps moyen de séro-conversion à 8-9 mois après la première détection d'ADN d'HPV 16 au sein de l'épithélium. La concentration en anticorps est faible, et cette séro-conversion est observée chez seulement 50 à 70% des femmes présentant une infection incidente à HPV[75].

Pourtant, les anticorps neutralisants anti-L1 étaient connus pour leurs vertus protectrices contre l'injection de fortes doses virales chez différents modèles animaux (le chien, la vache et le lapin). Ces résultats appuyaient l'idée qu'un vaccin prophylactique contre HPV pouvait être performant.

La difficulté dans la recherche d'un tel vaccin résidait essentiellement dans l'impossibilité de cultiver les papillomavirus en grand nombre, donc la production de traditionnels vaccins atténués ou inactivés n'était pas envisageable. Mais au début des années 90, les progrès techniques ont permis d'établir que si la protéine L1 était exprimée via des modèles eucaryotes,en l'absence de tout génome, elle avait la capacité de s'auto-assembler en pseudo-particules virales[84,85] (VLP ou *Virus Like Particles*). Ces VLP ont généré chez l'animal la production d'anticorps neutralisants anti-L1, à des taux suffisants pour les immuniser contre les papillomavirus à partir desquels les VLP avaient été préparés[86].

II.2.2.2. Mécanismes de protection des vaccins contre les HPV

Il existe aujourd'hui des vaccins prophylactiques contre les papillomavirus humains, c'est-à-dire destinés à prévenir l'infection. Il s'agit de vaccins recombinants non infectieux, basés sur l'immunité naturelle du corps humains vis-à-vis des papillomavirus, et préparés à partir des VLP. Celles-ci portent à leur surface les mêmes épitopes que les vraies particules virales, et permettent d'induire la production de taux élevés d'anticorps neutralisants chez l'humain. Les vaccins sont donc très efficaces car ils entraînent une importante réaction de l'immunité humorale, avec production d'anticorps dirigés contre les protéines virales L1. Il a été montré que même après la clairance virale, les anticorps anti-L1 produits par une réaction immunitaire naturelle persistent dans la circulation sanguine et qu'ils protègent d'une nouvelle infection, même si le taux d'anticorps circulants est faible[75]. Les taux d'anticorps induits par la vaccination sont un à quatre fois supérieurs aux taux mesurés suite à une immunisation naturelle. Ces concentrations diminuent avec le temps, et les anticorps produits après une immunisation naturelle persisteraient 7 à 9 ans[87]. Les modèles mathématiques prédisent une diminution beaucoup plus lente du taux d'anticorps induits par la vaccination, qui s'étendrait sur une période de 30 à 50 ans, pendant laquelle l'individu vacciné resterait protégé[88].

Lorsqu'une femme naïve, c'est-à-dire n'ayant jamais été exposée aux papillomavirus est vaccinée, son système immunitaire produit un grand nombre d'anticorps qui se localisent à la surface du col utérin et empêchent la pénétration du virus au sein de l'épithélium. Ce nombre élevé d'anticorps, comparativement aux concentrations observées lors d'une infection naturelle, est en majeure partie due au fait que les VLP introduites lors de la vaccination passent directement dans les réseaux vasculaire et lymphatiques pour rejoindre les ganglions et organes lymphoïdes où est initiée la réponse immunitaire. De plus, l'inflammation engendrée par la vaccination rend les cellules présentatrices d'antigènes, comme les macrophages et les cellules de Langerhans, beaucoup plus efficaces que dans un milieu non inflammatoire.

Les études effectuées sur des femmes déjà exposées au virus, mais ne présentant pas de lésions épithéliales, montrent une moindre efficacité du vaccin[27].

II.2.3. Une susceptibilité génétique?

La perturbation du statut immunitaire est considérée comme un cofacteur de la carcinogenèse cervicale. En plus des facteurs environnementaux tels que les hormones et le tabac, la réponse immunologique de l'hôte face à l'infection par HPV joue un rôle fondamental dans l'apparition des lésions épithéliales. Nous savons qu'environ 20% des femmes infectées par un HPV à haut risque vont présenter une persistance de l'infection au-delà de 24 mois. Actuellement, aucun marqueur biologique ne permet de prévoir cet échappement immunitaire, mais certains facteurs génétiques pourraient être mis en cause.

Nous savons que les molécules du complexe HLA jouent un rôle important dans la réponse immunitaire. Une étude publiée 2002 a montré que le gène HLA DRB1 avait un effet protecteur vis-à-vis du cancer de l'utérus[89]. Au contraire, le polymorphisme des antigènes HLA de classe I et II, que sont Tap 1, Tap 2 et le KIR (*Killer Immunoglobuline-like Receptor*) semblerait être un facteur prédisposant dans la persistance des HPV à haut risque oncogène. En 1994 déjà, certains haplotypes HLA de classe II, tels que DRB1*150-DQB1*0602, ont été associés de façon significative à des cancers liés à HPV 16[90]. Plus récemment, une équipe indienne a mis en évidence une corrélation significative entre l'haplotype DRB1*15/DRB1*15-DQB1*06 des HLA de classe II et l'infection par un HPV à haut risque[91].

D'autres gènes ou régions chromosomiques susceptibles de jouer un rôle dans la persistance de l'infection à HPV ont été mis en évidence, en fonction de leur implication dans le processus de cancérisation[92]:

- infection virale et pénétration cellulaire: OAS3 (OligoAdenylate Synthtetase gene 3), SULF1 (Sulfatase 1) et IFNG (Interféron γ).
- réparation de l'ADN: DUT (DeoxyUridine Triphosphate), DMC1 (Dosage Suppressor of MCK homolog 1) et GTF2H4 (General Transcription Factor II H 4)
- progression des lésions vers des CIN3 ou des cancers: EVER1, EVER2.

C'est en réalité le polymorphisme de chacune de ces régions et leurs diverses associations qui augmentent le risque de persistance de l'infection par HPV et par la suite le développement de dysplasies et de cancers.

Certains auteurs suggèrent l'existence d'une prédisposition génétique, mise en évidence par des études familiales révélant qu'avoir une mère ou une soeur atteinte d'un cancer de l'utérus augmenterait le risque. Mais pour d'autres auteurs tels que Munoz, cette prédisposition génétique n'est en réalité valable que pour une proportion minime des cancers de l'utérus[93].

L’essentiel

Les papillomavirus humains ont été identifiés comme étant une cause nécessaire mais non suffisante au développement d’un carcinome épidermoïde du col utérin dans les années 1980. L’infection à HPV est aujourd’hui la maladie sexuellement transmissible la plus fréquente au monde, et il est maintenant démontré que ces virus peuvent aussi être la cause de carcinomes épidermoïdes des VADS. Les connaissances ont considérablement évolué, et les mécanismes d’entrée cellulaire ainsi que la réplication du génome viral ont été mis à jour. De même, les méthodes diagnostiques de l’infection sont de plus en plus accessibles et de plus en plus fiables. Pourtant, les modes de contamination ne sont peut-être pas tous élucidés, mais ils ne se limitent pas à la simple voie sexuelle. D’autre part, malgré la haute fréquence de l’infection à HPV, tous les individus porteurs ne développent pas de carcinomes épidermoïdes. En effet, la majorité de ces infections sont transitoires. L’état immunitaire de l’individu joue en effet un rôle important dans la clairance virale, et certains auteurs suggèrent l’existence de facteurs génétiques individuels permettant l’échappement immunitaire du virus. C’est pourquoi l’apparition récente de vaccins prophylactiques contre les HPV à haut risque oncogène représente une avancée majeure dans la prévention des cancers du col de l’utérus.

III. Séries cliniques

A. Série n°1: double localisation tumorale

1. Introduction

Le contexte particulier que représente un Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) nous a permis de mettre en évidence une série clinique, composée de femmes présentant une double localisation tumorale. Au Centre Alexis Vautrin, sur une période de 28 ans (1980 à 2008), nous avons diagnostiqué 17 patientes ayant présenté, successivement ou concomitamment, une tumeur du col utérin et une tumeur des voies aéro-digestives supérieures. Nous avons alors évoqué la possibilité que ces deux néoplasies n'aient aucun lien métastatiques, mais qu'elles soient en revanche toutes deux liées aux Papillomavirus humains. Cette éventualité est appuyée par le rapport de l'OMS de 2005, indiquant que les femmes atteintes d'un cancer du col utérin présentent un risque de deux à quatre fois supérieur de développer un carcinome buccal[6].

2. Patientes et méthodes

2.1. Patientes

Entre 1980 et 2008, nous avons identifié une série de 17 femmes sexuellement actives, ayant présenté cette double localisation tumorale génitale et aéro-digestive supérieure. Nous avons classé ces femmes en deux groupes (tableau IX):

- celles ayant d'abord développé un cancer des VADS,
- celles ayant d'abord développé un cancer du col utérin.

L'étude des dossiers a posteriori indique que dans 20 à 25% des cas, les patientes n'avaient pas de comportements addictifs à risque.

Caractéristiques	T1 = VADS	T1 = col utérin
Age moyen lors du premier cancer	44,8 ans	49,8 ans
Age moyen lors du deuxième cancer	55,4 ans	58,9 ans
Facteurs de risque	néant : 20 % alcool seul : 0 % tabac seul : 20 % alcool + tabac : 60 %	néant : 25 % alcool seul : 8,3 % tabac seul : 41,7 % alcool + tabac : 25 %
Parité	80 %	91,7 %
Mariée/en couple lors du 1er diagnostic	80 %	58,3 %

Tableau X: série clinique diagnostiquée au CAV entre 1980 et 2008

2.2. Diagnostic de l'infection à HPV : méthodes

Les données de la littérature concernant les outils diagnostics, évoqués dans le chapitre II, nous ont d'abord conduits à utiliser la méthode de PCR pour détecter la présence d'HPV dans les échantillons. Etant donné le faible nombre de résultats positifs à HPV, y compris lorsque les échantillons étaient de nature gynécologique, nous avons émis l'hypothèse d'une importante dénaturation de l'ADN des prélèvements. En effet, une grande majorité d'entre eux a été conservée dans du liquide de Bouin et non dans du formol. Une seconde série d'analyses, en recherchant cette fois la présence de la protéine P16, a donc été décidée et réalisée.

3. Diagnostic de l'infection à HPV : résultats

Treize échantillons concernant dix patientes ont pu être testés (tableau XI). Parmi ceux-ci, 8 sont des prélèvements des VADS et trois sont de nature gynécologique. Deux échantillons de carcinomes épidermoïdes cutanés, contractés par deux patientes différentes de la série, ont été analysés afin d'élargir notre champ d'investigation. Le faible nombre d'échantillons par rapport au nombre de patientes de la série s'explique par l'ancienneté de certaines biopsies ou interventions chirurgicales, ainsi que par la difficulté de retrouver les blocs anatomo-pathologiques lorsque les patientes ont été opérées ailleurs qu'au Centre Alexis Vautrin. Les échantillons 7 et 7a proviennent d'une même patiente, de même que les échantillons 8, 8a et 8b. Ceci ne prétend en aucun cas être une étude statistique, mais a valeur de tests indicatifs.

N° échantillon	Nature du prélèvement	Résultat PCR	Résultat P16
1	VADS	HPV 16	positif
2	Peau (malléole interne)	négatif	positif
3	VADS	HPV 33	négatif
4	VADS	négatif	négatif
5	Col	négatif	positif
6	VADS	négatif	positif
7	Col	négatif	négatif
7a	Col	négatif	positif
8	Peau (marge anale)	négatif	positif
8a	VADS	négatif	positif
8b	VADS	négatif	positif
9	VADS	négatif	positif
10	VADS	négatif (abs tumeur)	négatif (abs tumeur)

Tableau XI: résultats des analyses PCR et P16 des échantillons testés

Aucune cellule tumorale n'ayant été retrouvée dans le prélèvement n°10, celui-ci est exclu de la série. Sur les 12 échantillons restants, concernant donc 9 patientes, 9 sont positifs à la protéine P16. La détection de la protéine P16 dans ces échantillons est un bon indicateur de la présence d'un ou plusieurs HPV à haut risque oncogène. Parmi eux, deux types d'HPV ont pu être identifiés lors des tests effectués en PCR: les types 16 et 33, habituellement rencontrés au niveau génital, ont été retrouvés au niveau des VADS de deux patientes (figures 34 et 35).

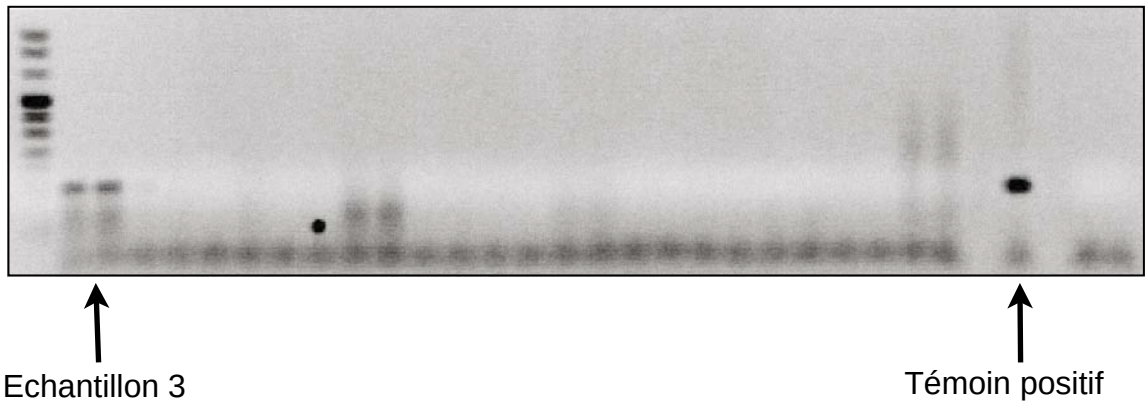


Figure 34: analyse PCR réalisée avec la sonde HPV 33

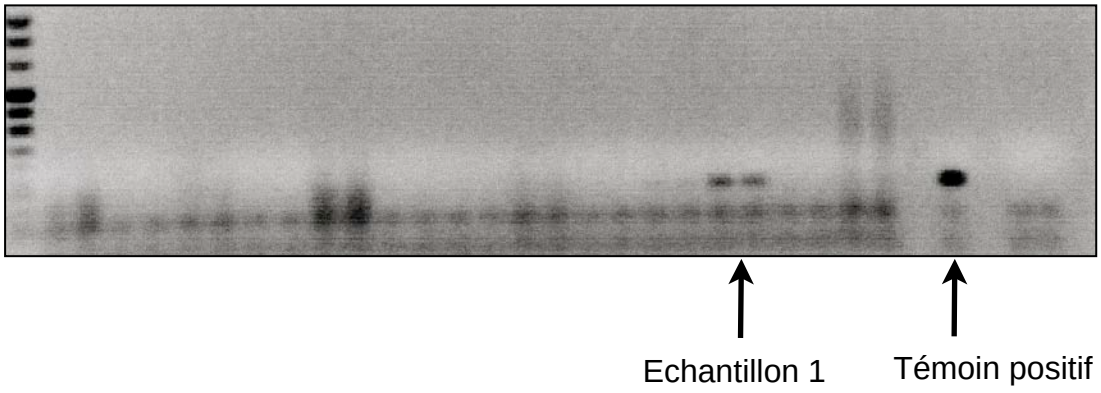


Figure 35: analyse PCR réalisée avec la sonde HPV 16

Le type 16 a été identifié dans une tumeur de la région maxillaire antérieure étendue aux fosses nasales; le type 33 a été retrouvé au sein d'une tumeur linguale.

La recherche de la protéine P16 s'est révélée positive dans 9 échantillons sur 12. Sur ces 9 échantillons, 5 concernent les VADS et 2 le col utérin.

Le prélèvement cutané de la zone anale est également positif. Ceci s'explique par la proximité anatomique des régions gynécologique et anale, l'étude de la littérature confirmant l'existence d'une relation entre HPV et certains carcinomes épidermoïdes de la région anale.

Le résultat le plus surprenant concerne le prélèvement de carcinome épidermoïde cutané localisé au niveau de la malléole interne, qui s'avère P16 positif. La protéine P16 étant bien définie comme un marqueur de la présence d'un HPV oncogène à haut risque, il est possible d'établir une relation de cause à effet entre la contamination de cette zone cutanée par HPV et le développement du carcinome épidermoïde. En revanche, le mode de contamination de cette zone n'est absolument pas élucidé.

L'ensemble des tests effectués a permis de retrouver des résultats variables selon la méthode utilisée. La combinaison de l'ensemble des résultats permet toutefois de suspecter une atteinte par un HPV dans 8 cas sur 10.

B. Série n°2: tumeurs chez les professionnels de santé

1. Introduction

Depuis quelques années, le nombre de carcinomes épidermoïdes des VADS liés aux papillomavirus est en augmentation. L'évolution des moeurs sexuelles au cours des trois dernières décennies en est la principale cause.

Cependant, après avoir effectué une revue de la littérature approfondie au sujet des divers modes de transmission des HPV, nous nous sommes posés la question d'une éventuelle exposition des professionnels de santé. Nous nous sommes concentrés sur les chirurgiens-dentistes, les oto-rhino-laryngologistes et chirurgiens cervico-faciaux, ainsi que sur les gynécologues, ces trois professions nous semblant être les plus exposées au virus.

Nous avons, en premier lieu, questionné les chirurgiens cervico-faciaux et ORL des Centres français de Lutte Contre le Cancer par e-mail, en leur demandant s'ils avaient connaissance de l'existence de tumeurs des VADS chez ces professionnels. A ceux qui ont répondu positivement, nous avons fait parvenir, par la même voie, un questionnaire détaillé (Annexe).

Nous rappelons à ce sujet que les systèmes d'archivage informatique des Départements d'Information Médicale (DIM) ne permettent pas de relier les cas d'exposition professionnelle à HPV. Par conséquent, seule la mémoire des praticiens et leur investissement dans ce travail nous ont permis de citer quelques cas en exemple.

2. Patients et résultats

Nous avons pu retrouver la trace d'au moins 25 cas de professionnels de santé potentiellement exposés à HPV dans leur travail et qui ont développé un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures.

La compilation de l'ensemble des réponses des praticiens sollicités nous a fourni les informations suivantes:

- 27 cas de tumeurs des VADS chez des professionnels de santé ont été relevés (entre 1980 et 2009) par les praticiens de CLCC actuellement en activité,
- ces cas regroupent des médecins (toutes spécialités confondues) et des chirurgiens dentistes

- parmi eux, 4 sont avec certitude des chirurgiens dentistes et 2 sont des gynécologues.

La majorité de ces patients ne présentait aucun autre facteur de risque habituellement retrouvé dans ce type de tumeur, c'est-à-dire ni intoxication tabagique ni éthylisme chronique.
Ces données ont été résumées dans un tableau en annexe 2.

Nous nous sommes principalement intéressés aux 4 chirurgiens dentistes identifiés pour avoir développé un carcinome épidermoïde des VADS. L'une des tumeurs concernait la base de la langue, une autre la loge amygdalienne. Pour les deux autres carcinomes, nous n'avons pas d'autre précision qu'une «localisation oro-pharyngée». Sur les 4 tumeurs, trois se sont avérées positives à HPV.

C'est au sujet du chirurgien dentiste ayant contracté une tumeur de la base de la langue que nous avons le plus de détails. Ce praticien était âgé de 66 ans au moment du diagnostic, et encore en activité. Son activité consistait principalement en une consultation et en actes de soins. Comme nous l'avons souligné auparavant pour l'ensemble des patients la série, il n'était ni éthylique chronique ni tabagique actif. Un génotypage d'HPV a été effectué sur sa tumeur de langue, et c'est le type 16 qui a été identifié.

Il est toutefois important de souligner qu'il n'a pas été possible, quels que soient les cas signalés, d'établir d'éventuels liens conjugaux tels que l'existence d'un cancer du col utérin chez les épouses, de carcinomes épidermoïdes des VADS liés à HPV chez l'un des époux, ou encore la possibilité d'une exposition professionnelle du conjoint.

Tout comme pour la série n°1, ces résultats ne sont qu'indicatifs. Mais ils étayent l'hypothèse d'une transmission des HPV selon des modes de contamination différents de la voie sexuelle, pouvant amener une cancérogenèse viro-induite des muqueuses orales.

L’essentiel

Nous avons mis en évidence, au Centre Alexis Vautrin, une série de 17 femmes ayant présenté, successivement ou concomitamment, une tumeur du col utérin et une tumeur des VADS. La recherche d’ADN de certains HPV et de protéine P16 nous ont permis de suspecter un lien étiologique entre les deux tumeurs. En effet, la présence d’HPV a été détectée dans plusieurs tumeurs des VADS.

D’autre part, nous avons envisagé la possibilité que certains professionnels de santé, exposés aux HPV dans leur exercice, soient contaminés par les HPV de leurs patients en raison des nombreuses voies de transmission possibles des HPV.

Une enquête réalisée auprès des différents Centres français de Lutte Contre le Cancer nous a permis de révéler deux faits:

- la présence de doubles localisations tumorales (col utérin/VADS) a pu être remarquée dans plusieurs centres,
- différents praticiens nous ont informé avoir pris en charge des professionnels de santé sans facteurs de risque présentant des tumeurs des VADS.

Pour quelques cas, la recherche d’HPV dans les tumeurs de ces professionnels a été effectuée et s’est révélée positive.

IV. Discussion

IV.1. Synthèse

En France, comme dans de nombreux pays européens, le nombre de cancers des voies aéro-digestives est en augmentation. Ce phénomène est essentiellement lié à l'évolution des modes de vie, notamment des femmes, qui sont de plus en plus nombreuses à être consommatrices de tabac mais aussi d'alcool.

Pourtant, de récentes études indiquent que la proportion de cancers des VADS liés aux papillomavirus est en nette progression. Ce critère serait un meilleur facteur pronostic en ce qui concerne la survie des patients, comparé aux cancers développés chez les éthylo-tabagiques. D'autre part, il semble que les types d'HPV responsables de ces tumeurs ont souvent un tropisme génital. L'identité histologique entre les deux muqueuses explique la facilité de ces HPV à survivre au sein de l'épithélium des muqueuses orales et aéro-digestives, et à y occasionner des lésions semblables à celles retrouvées au niveau du col utérin.

Les modes de contamination des HPV sont nombreux, et bien que la voie sexuelle reste le mode de transmission le plus fréquent, les autres voies ne doivent pas être négligées.

La petite série clinique de femmes ayant une double localisation tumorale, mise en évidence au Centre Alexis Vautrin avait éveillé nos soupçons quant à la contagiosité des carcinomes épidermoïdes liés aux HPV. C'est pourquoi, lors de l'envoi de notre premier e-mail aux praticiens ORL des Centres de Lutte Contre le Cancer, nous leur avions également demandé s'ils avaient traité des patients présentant les mêmes pathologies. Sur les 10 praticiens nous ayant répondu, 6 nous ont répondu positivement. Les périodes durant lesquelles les patientes ont été traitées dans leurs centres s'échelonnent entre 1970 et 2009, et le nombre de cas s'élève à 42.

Enfin, la présence de carcinomes épidermoïdes des VADS liés aux papillomavirus chez des professionnels de santé nous conduit à évoquer la nécessité d'une prévention plus importante dans les professions exposées.

IV.2. Traitements actuels contre les HPV et les lésions induites par les HPV

IV.2.1 Les traitements topiques

L'un des plus courants est l'imiquimod, qui dispose depuis 1998 de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le traitement des condylomes acuminés externes de l'adulte touchant la région génitale et péri-anale. Il ne s'agit pas d'un anti-viral, mais d'un immuno-modulateur. Elle est conditionnée sous forme d'une crème à 5%, commercialisée sous le nom d'Aldara® par le laboratoire MEDA PHARMA. Elle doit être appliquée trois fois par semaine et rester au contact de la peau pendant 6 à 10h avant d'être rincée. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la disparition des verrues visibles ou pendant une durée maximale de 16 semaines par poussée de verrues[94]. L'imiquimod stimule la synthèse de cytokines, dont l'interféron alpha, lui conférant une activité antivirale et anti-prolifération. Elle est capable d'activer l'immunité locale naturelle ainsi que l'immunité acquise à médiation cellulaire[95], et a montré son efficacité dans le traitement des condylomes externes avec 72 % de disparition pour une utilisation 3 fois par semaine, et un taux de récidive de 13% à 3 mois[96].

Une application locale de podophylline est également possible. Il s'agit d'une molécule à activité antimitotique et kératolytique, qui s'utilise en préparation magistrale: la podophylline, à une concentration variant entre 20 et 25%, est placée dans un excipient tel que de la vaseline, du propylène glycol ou de la teinture de benjoin. Elle est indiquée dans le traitement des condylomes vulvaires, périnéaux et anaux. L'application locale est préconisée pendant 1 à 3 heures deux à trois fois par semaine, pendant 2 semaines. Cette posologie donne 60 % de guérison mais avec un taux de récidive de 40 % dans les six mois[96].

Une autre substance est la podophyllotoxine, commercialisée sous forme d'une solution pour application locale. Elle est commercialisée par les laboratoires ASTELLAS PHARMA sous le nom de Condyline® 0,5%. Son AMM dans le traitement des condylomes acuminés externes de surface inférieure à 4 cm^2 date de 1988[97]. Elle est applicable par les patients eux-même, une à deux fois par jour, 3 fois par semaine. La tolérance locale de cette préparation est meilleure que celle de la podophylline, pour des résultats comparables.

Le seul traitement topique non contre-indiqué chez la femme enceinte consiste en une application d'acide trichloracétique, concentré à 50 ou 85%, répétée trois fois par semaine. Il est surtout utilisable sur les muqueuses internes, contrairement aux autres topiques réservés aux condylomes externes.

En complément des traitements médico-chirurgicaux, il est possible de faire appliquer par la patiente du 5-fluoro-uracile, antimétabolite commercialisé sous le nom d'Efudix®. Il s'applique deux à trois fois par semaine pendant la nuit, et nécessite un abondant rinçage le matin en raison de sa haute toxicité. Le taux de réussite de ce traitement varie de 30 à 80% en fonction de l'étendue des lésions.

IV.2.2. Les traitements systémiques

Ces traitements sont peu nombreux et ne sont généralement pas utilisés en pathologie cervicale. Certains protocoles utilisent, en association à la chirurgie, des interférons alpha ou bêta par voie systémique dans le traitement des papillomatoses laryngées. Un antiviral, le cidofovir (Vistide®), a également été proposé, mais il présente une importante toxocité, notamment rénale. Dans les deux cas, les résultats sont variables[95].

IV.2.3. Les traitements médico-chirurgicaux

Plusieurs techniques sont utilisées comme la cryothérapie à l'azote liquide, l'électrocoagulation, l'exérèse-curetage des condylomes, la vaporisation au laser CO_2 (procédé comportant un risque de diffusion de virions dans l'air avec possibilité de papillomatose respiratoire), ou encore l'exérèse chirurgicale (conisation) au laser CO_2, à l'anse électrique ou à la lame froide.

De nos jours, le laser CO_2 est majoritairement utilisé pour traiter les lésions gynécologiques. Le traitement est réalisé sous contrôle colposcopique. Le faible diamètre du faisceau permet un geste opératoire de précision. L'effet thermique provoqué par le laser entraîne une vaporisation tissulaire, une section ou une coagulation. Ceci permet d'utiliser le laser à la fois pour vaporiser les lésions tissulaires superficielles et pour réaliser les traitements d'exérèse tels que les conisations.

Les traitements topiques des lésions provoquées par les HPV sont d'efficacité variable, et les traitements médico-chirurgicaux impliquent une intervention, aussi peu invasive soit-elle. La prévention primaire de ces lésions, grâce à l'apparition de vaccins prophylactiques, est maintenant possible.

IV.2.4. La vaccination: actualités et perspectives d'avenir

Le cancer du col de l'utérus étant un problème de santé publique mondial et l'agent causal bien identifié, développer un vaccin prophylactique est devenu une nécessité et une priorité dès les années 1990.

Deux vaccins (tableau XII) sont actuellement sur le marché européen:

- le Gardasil® (MERCK, Sanofi Pasteur MSD) est un vaccin quadrivalent immunisant contre les HPV 6, 11, 16 et 18. Il est indiqué dans la prévention des CIN de haut grade du col, des lésions vulvaires et vaginales et des cancers associés à ces types viraux, ainsi que dans les condylomes acuminés. Son homologation en France date de 2006, et le schéma vaccinal comporte trois injections intra musculaires à 0, 2 et 6 mois[1,27].

- le Cervarix® (Glaxo Smith Kline) est bivalent, immunisant contre les HPV 16 et 18. Il est indiqué dans la prévention des CIN de haut grade (du col et des autres régions) dues aux HPV 16 et 18. Son homologation en France date de 2007. Le schéma vaccinal comporte également 3 injections, à 0, 1 et 6 mois[1,27].

Les deux vaccins ont une haute efficacité contre les infections par HPV 16 et 18 responsables des dysplasies épithéliales de haut grade (CIN 2 et 3). Le vaccin quadrivalent protège à 96% contre les HPV 18, 16, 11 et 6, qui causent en plus des dysplasies intra-épithéliales vaginales et vulvaires, ainsi que des condylomes génitaux[75].

Lors d'une communication orale en 2010, Palefsky a déclaré que le vaccin quadrivalent a montré une efficacité supérieure à 90% chez des hommes de 16 à 23 ans, protégeant les hétérosexuels de condylomes et les homosexuels de néoplasies intra-épithéliales anales[98].

Nom commercial	**CERVARIX®**	**GARDASIL®**
Firme pharmaceutique	Glaxo Smith Kline	Sanofi Pasteur MSD
Types d'HPV ciblés	16/18	16/18, 6/11
Système d'expression	Baculovirus	Levure S. cerevisae
Schéma vaccinal	0, 2 et 6 mois	0, 1 et 6 mois
Doses d'antigènes	VLP 16, 18 (20, 20 µg)	VLP 16, 18, 6, 11 (40, 20, 20, 40 µg)
Adjuvants	ASO_4 (500 µg d'hydroxyde d'aluminium et 50 µg de lipide monophosphoryle A3 désacylé)	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe
Données légales françaises		
Date d'AMM	20/09/07	20/09/06
Date de commercialisation	17/03/08	23/11/06
Date des recommandations	14/12/07	09/03/07
Date de remboursement	08/07/08	12/07/07

Tableau XII: Caractéristiques des vaccins anti-HPV prophylactiques[23]

A ce jour, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) préconise l'usage du vaccin quadrivalent plutôt que du bivalent dans la prévention de la morbi-mortalité liée aux HPV. Cette recommandation est essentiellement liée à l'absence de prévention des lésions dues aux HPV 6 et 11, et de l'absence d'efficacité démontrée sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus par le vaccin bivalent. D'autre part, la présence de l'adjuvant ASO_4 dans la composition du vaccin bivalent a influé dans la décision du HCSP, la tolérance à long terme de cette molécule étant mal connue[99].

L'efficacité, pour chaque vaccin, a été évaluée sur :

- les infections incidentes ou instantanées,
- les infections persistantes à HPV,
- les CIN (notamment de haut grade),
- les cancers.

La Haute Autorité de Santé a publié en 2007 le rapport de la Commission de Transparence, indiquant les résultats des différents essais cliniques effectués avec le Gardasil® (figure 35). Le vaccin quadrivalent est efficace, par rapport au placebo, en prévention des dysplasies de haut grade (CIN 2/3) et des adénocarcinomes in situ (AIS) du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des condylomes acuminés. Ces trois indications ont été retenues dans l'AMM.
L'immunogénicité du vaccin a été mise en évidence chez des garçons âgés de 9 à 15 ans, et il s'avère qu'elle n'est pas inférieure à celle observée chez les filles du même âge ni chez les jeunes femmes de 16 à 26 ans. L'efficacité vaccinale n'a pas été évaluée chez les garçons.

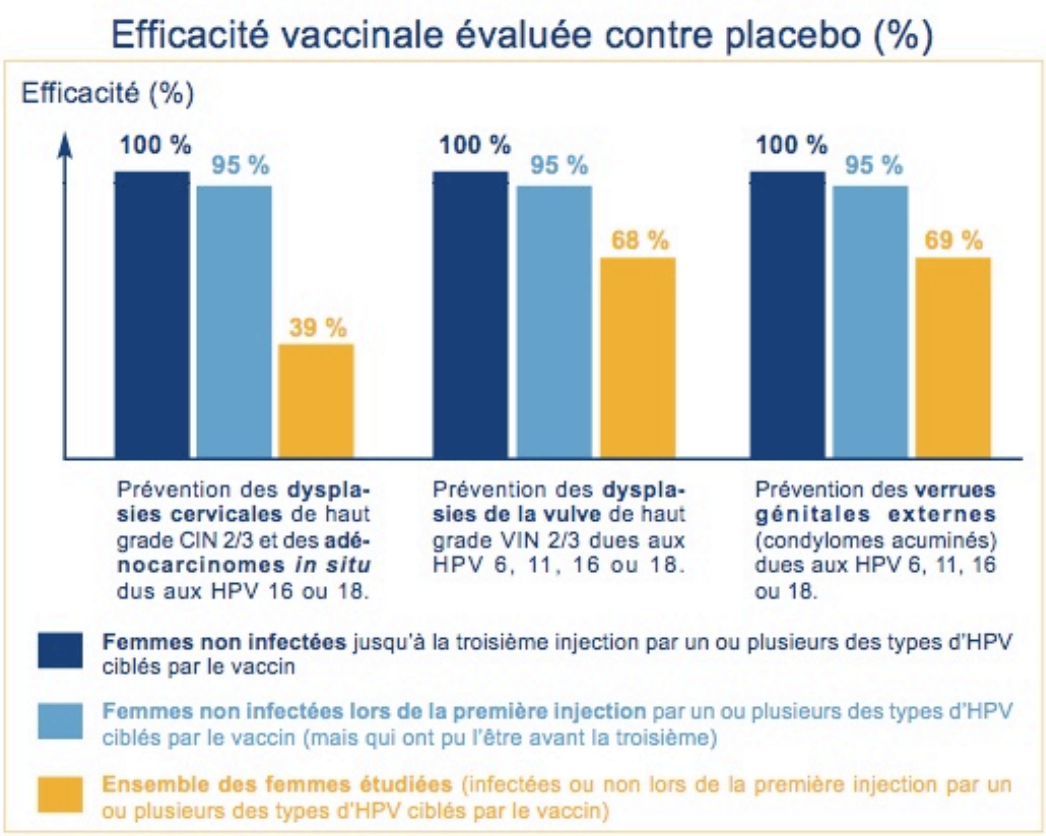


Figure 36: efficacité vaccinale du Gardasil® versus placebo[101]

Actuellement, le Comité Technique des Vaccinations, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français recommandent «l'administration de Gardasil® aux jeunes filles de 14 ans et, en rattrapage, aux jeunes filles de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle».[100]

La France n'est pas le seul pays à avoir saisi l'importance des conséquences du taux de portage des HPV sur la santé publique. En Australie, les pouvoirs publics ont lancé en 2008 une campagne de vaccination avec le vaccin quadrivalent, destinée à toutes les jeunes filles et les femmes âgées de 12 à 26 ans. A ce jour, la couverture de la population ciblée atteint 60 à 70%.

L’essentiel

Les traitements des lésions épithéliales occasionnées par les HPV sont essentiellement médico-chirurgicaux. Depuis 2007 en France, l’arrivée des vaccins prophylactiques contre certains HPV à haut risque oncogène, devrait permettre la diminution de l’incidence des cancers du col de l’utérus sur les générations à venir. Mais l’indication de la vaccination est pour l’instant réservée à une catégorie restreinte de la population, et ne concerne pas les hommes.

Conclusion

Ce que nous avons souhaité mettre en exergue dans ce travail, à la fois bibliographique et clinique, est l'importance du nombre de voies de contamination possible par l'HPV, en particulier chez les professionnels de santé traitant les pathologies liées à ces virus. Le pourcentage d'individus exposés au cours de leur vie indique la facilité de propagation du virus, et pas seulement par voie sexuelle. Il existe un risque de transmettre des cancers, par voie virale, selon des modes plus ou moins identifiés.

Le résultat de nos enquêtes au sein des Centres français de Lutte Contre le Cancer confirme l'existence d'un risque significativement plus élevé de développer un carcinome épidermoïde des VADS, chez les femmes ayant un antécédent de cancer du col utérin. Nous avons constaté qu'un même patient peut présenter un, deux, voire trois cancers différents mais liés aux mêmes HPV. D'autre part, les quelques cas recensés de professionnels de santé ayant développé un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures, en l'absence des habituels facteurs de risque, méritent que l'on se penche sur les risques réels encourus par les praticiens exposés aux HPV dans leur pratique quotidienne.

La mise au point de vaccins contre le cancer du col de l'utérus est l'un des plus rapides progrès scientifiques des trente dernières années. Les papillomavirus sont responsables de nombreuses lésions, bénignes et malignes, touchant à la fois les hommes et les femmes. Pourtant, en France, la vaccination est réservée aux jeunes filles, avant que leur vie sexuelle n'ait commencé ou à son tout début. L'enjeu économique est conséquent, mais l'extension des indications de la vaccination pourrait être envisagée, notamment à certains professionnels de santé.

Bibliographie

1. Monsonego J. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Paris; 2007.
2. l'ADF Cddmd. Le chirurgien-dentiste face au cancer. Du diagnostic précoce du cancer buccal à la prise en charge du patient cancéreux. Paris; 2008. 181 p.
3. Kuffer R LT, Husson-Bui C, Courrier B, Samson J. La muqueuse buccale: de la clinique au traitement. Med'Com ed. Paris; 2009. 415 p.
4. Larbouret C, Robert B, Teulon I, Azria D, Pèlegrin A. Association d'anticorps anti-EGFR et anti-HER2: efficacité pré-clinique dans le traitement du cancer du pancréas. Centre de Recherche en Cancérologie de Montpellier. Montpellier, 2008.
5. Gauzeran D. Lésions à risque et cancers de la bouche. Editions CdP ed. Paris; 2007. 151 p.
6. OMS. Le cancer dans le Monde. IARC Press. Lyon, 2005.
7. Brugere J, Guenel P, Leclerc A, Rodriguez J. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. Cancer. 1986 Jan 15;57(2): 391-5.
8. http://www.e-cancer.fr Accessed, 2009.
9. Hong AM, Grulich AE, Jones D, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx in Australian males induced by human papillomavirus vaccine targets. Vaccine. Apr 26;28(19):3269-72.
10. Hannisdal K, Schjolberg A, De Angelis PM, Boysen M, Clausen OP. Human papillomavirus (HPV)-positive tonsillar carcinomas are frequent and have a favourable prognosis in males in Norway. Acta Otolaryngol. Feb;130(2):293-9.
11. Antonsson A, Nancarrow DJ, Brown IS, et al. High-risk human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. Aug; 19(8):2080-7.
12. Samson J DD, Carrel JP. Lésions précancéreuses et précurseurs du carcinome épidermoïde de la cavité buccale. Réal Clin. 1999;10:373-87.
13. Slama B. Panorama des principales affections de la muqueuse buccale. Aventis ed; 2003.
14. Lucas. In Pathology of tumors of the oral tissues, 3rd edition. Churchill Linvingstone ed. Edingurgh; 1976.

15. HAS. http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-de-la-tete-et-du-cou Accessed, 2009.
16. http://www.oncolor.org/referentiels/vads/cavbucc Accessed, 2006.
17. Muhlstein J. Thèse : Médecins et patientes face à l'arrivée du vaccin prophylacique quadrivalent pour la prévention du cancer du col utérin, en Meurthe-et-Moselle. Nancy: Faculté de Médecine, 2009. 217 p.
18. Le cancer du col de l'utérus en France : état des lieux 2010. Boulogne-Billancourt; juillet 2010.
19. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999 Sep;189(1): 12-9.
20. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002 Apr;55(4):244-65.
21. Bosch FX, Munoz N. The viral etiology of cervical cancer. Virus Res. 2002 Nov; 89(2):183-90.
22. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. J Clin Virol. 2000 Oct;19(1-2):1-5.
23. Muhlstein J. Médecins et patientes face à l'arrivée du vaccin prophylacique quadrivalent pour la prévention du cancer du col utérin, en Meurthe-et-Moselle. Nancy: Faculté de Médecine, 2009. 217 p.
24. Morice P., Castaigne D. Cancer du col utérin. Paris; 2005.
25. Pochet C GC. Bio-images Accessed, 2007.
26. Solomon D, Davey D, Kuman R. The 2001 Bethesda System : terminology for reporing results of cervical cytology. JAMA. 2002;289:2114-9.
27. Monsonego J. Infections à papillomavirus - Etat des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer ed. Paris; 2006.
28. Lörincz A, Richart R. Human Papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:959-68.
29. HAS. http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-gynecologiques Accessed, 2010.
30. http://www.oncolor.org/referentiels/genital_feminin/col_uterus. 2006.
31. Jolly S., Pinon P., Ottman M. Présentation générale de la famille des Papillomaviridae, http://biologie.ens-lyon.fr/virologie/papillomaviridae Accessed, Lyon.

32. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):518-27.
33. Kyo S, Inoue M, Koyama M, Fujita M, Tanizawa O, Hakura A. Detection of high-risk human papillomavirus in the cervix and semen of sex partners. J Infect Dis. 1994 Sep;170(3):682-5.
34. Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C. [How did I contract human Papillomavirus (HPV)?]. Gynecol Obstet Fertil. Mar;38(3):199-204.
35. Bleeker MC, Berkhof J, Hogewoning CJ, et al. HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. Br J Cancer. 2005 Apr 25;92(8):1388-92.
36. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, et al. Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. Clin Infect Dis. 2005 Sep 1;41(5):612-20.
37. Haddad R, Crum C, Chen Z, et al. HPV16 transmission between a couple with HPV-related head and neck cancer. Oral Oncol. 2008 Aug;44(8):812-5.
38. Hausen HZ. Infections causing human cancer. Wiley-VCH ed. Heidelberg; 2006.
39. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol. 2003 Feb 1;157(3):218-26.
40. Moy RL, Eliezri YD, Nuovo GJ, Zitelli JA, Bennett RG, Silverstein S. Human papillomavirus type 16 DNA in periungual squamous cell carcinomas. JAMA. 1989 May 12;261(18):2669-73.
41. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. Virol J. 2008;5:106.
42. Worda C, Huber A, Hudelist G, et al. Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. J Soc Gynecol Investig. 2005 Sep;12(6):440-4.
43. Castellsague X, Drudis T, Canadas MP, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. BMC Infect Dis. 2009;9:74.
44. Hajek EF. Contribution to the etiology of laryngeal papilloma in children. J Laryngol Otol. 1956 Mar;70(3):166-8.

45. Bergeron C, Ferenczy A, Richart R. Underwear: contamination by human papillomaviruses. Am J Obstet Gynecol. 1990 Jan;162(1):25-9.
46. SahebJamee M, Boorghani M, Ghaffari SR, AtarbashiMoghadam F, Keyhani A. Human papillomavirus in saliva of patients with oral squamous cell carcinoma. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 Oct;14(10):e525-8.
47. Zhao M, Rosenbaum E, Carvalho AL, et al. Feasibility of quantitative PCR-based saliva rinse screening of HPV for head and neck cancer. Int J Cancer. 2005 Nov 20;117(4):605-10.
48. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. Obstet Gynecol. 1989 Dec;74(6):950-4.
49. Hausen Hz. Infections causing human cancer. Wiley-VCH ed. Heidelberg; 2006.
50. Calero L, Brusis T. [Laryngeal papillomatosis - first recognition in Germany as an occupational disease in an operating room nurse]. Laryngorhinootologie. 2003 Nov; 82(11):790-3.
51. Bousarghin L, Touze A, Sizaret PY, Coursaget P. Human papillomavirus types 16, 31, and 58 use different endocytosis pathways to enter cells. J Virol. 2003 Mar; 77(6):3846-50.
52. Giroglou T, Florin L, Schafer F, Streeck RE, Sapp M. Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. J Virol. 2001 Feb;75(3):1565-70.
53. Bousarghin L, Touze A, Combita-Rojas AL, Coursaget P. Positively charged sequences of human papillomavirus type 16 capsid proteins are sufficient to mediate gene transfer into target cells via the heparan sulfate receptor. J Gen Virol. 2003 Jan;84(Pt 1):157-64.
54. Laniosz V, Dabydeen SA, Havens MA, Meneses PI. Human papillomavirus type 16 infection of human keratinocytes requires clathrin and caveolin-1 and is brefeldin a sensitive. J Virol. 2009 Aug;83(16):8221-32.
55. IRCM. Réplication de l'ADN du VPH. Accessed, Montéral, http://www.ircm.qc.
56. Morse S, Ballard R, Holmes K, Moreland A. Genital human papillomavirus infections. Atlas of sexually transmitted deases and AIDS, 2003:p261-78.
57. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. Vaccine. 2005 Mar 18;23(17-18):2388-94.
58. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. Br J Cancer. 2006 Dec 4;95(11):1459-66.

59. Zhang B, Chen W, Roman A. The E7 proteins of low- and high-risk human papillomaviruses share the ability to target the pRB family member p130 for degradation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Jan 10;103(2):437-42.
60. Titolo S, Brault K, Majewski J, White PW, Archambault J. Characterization of the minimal DNA binding domain of the human papillomavirus e1 helicase: fluorescence anisotropy studies and characterization of a dimerization-defective mutant protein. J Virol. 2003 May;77(9):5178-91.
61. Bergeron C. La protéine P16: un marqueur cytologique des néoplasies intra-épithéliales du col utérin? Ann Pathol. Volume 27, 2007:1543-44.
62. Weinberger P, Merkley M, Khichi S, et al. Human papillomavirus-active head and neck cancer and ethnic health disparities. Laryngoscope. 2010;120(8):1531-7.
63. http://www.mtm-laboratories.com Accessed, 2007.
64. Gupta R, Srinivasan R, Nijhawan R, Suri V, Uppal R. Protein p 16INK4A expression in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of uterine cervix. Indian J Pathol Microbiol. Jan-Mar;53(1):7-11.
65. Frazer IH, Thomas R, Zhou J, et al. Potential strategies utilised by papillomavirus to evade host immunity. Immunol Rev. 1999 Apr;168:131-42.
66. Agarossi A, Casolati E, Valieri M, et al. Mucosal immune response to Human Papilloma Virus (HPV) infection in HIV positive women. Med Wieku Rozwoj. 2003 Oct-Dec;7(4 Pt 1):495-502.
67. Boulanger JC, Sevestre H, Bauville E, Ghighi C, Harlicot JP, Gondry J. [Epidemiology of HPV infection]. Gynecol Obstet Fertil. 2004 Mar;32(3):218-23.
68. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. Lancet. 2004 Nov 6-12;364(9446):1678-83.
69. Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. Int J Cancer. 2003 Sep 1;106(3):396-403.
70. Ho GY, Studentsov Y, Hall CB, et al. Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus (HPV) infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus-like particles. J Infect Dis. 2002 Sep 15;186(6):737-42.
71. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. Nat Rev Cancer. 2007 Jan;7(1):11-22.
72. Moscicki AB. Genital infections with human papillomavirus (HPV). Pediatr Infect Dis J. 1998 Jul;17(7):651-2.

73. Sun ZR, Ji YH, Zhou WQ, Zhang SL, Jiang WG, Ruan Q. Characteristics of HPV prevalence among women in Liaoning province, China. Int J Gynaecol Obstet. May;109(2):105-9.
74. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med. 1998 Feb 12;338(7):423-8.
75. Stanley M. HPV: immune response to infection and vaccination. Infect Agent Cancer. Oct 20;5(1):19.
76. Pett MR, Herdman MT, Palmer RD, et al. Selection of cervical keratinocytes containing integrated HPV16 associates with episome loss and an endogenous antiviral response. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Mar 7;103(10):3822-7.
77. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. Curr Cancer Drug Targets. 2007 Feb;7(1): 79-89.
78. Hasan UA, Bates E, Takeshita F, et al. TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. J Immunol. 2007 Mar 1;178(5):3186-97.
79. Stubenrauch F, Hummel M, Iftner T, Laimins LA. The E8E2C protein, a negative regulator of viral transcription and replication, is required for extrachromosomal maintenance of human papillomavirus type 31 in keratinocytes. J Virol. 2000 Feb; 74(3):1178-86.
80. Carcopino X, Henry M, Olive D, Boubli L, Tamalet C. [Detection and quantification of human papillomavirus genital infections: Virological, epidemiological, and clinical applications.]. Med Mal Infect. Sep 7.
81. Cricca M, Morselli-Labate AM, Venturoli S, et al. Viral DNA load, physical status and E2/E6 ratio as markers to grade HPV16 positive women for high-grade cervical lesions. Gynecol Oncol. 2007 Sep;106(3):549-57.
82. Cuzick J. Role of HPV testing in clinical practice. Virus Res. 2002 Nov;89(2):263-9.
83. Fiander AN, Hart KW, Hibbitts SJ, et al. Variation in human papillomavirus type-16 viral load within different histological grades of cervical neoplasia. J Med Virol. 2007 Sep;79(9):1366-9.
84. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. Virology. 1991 Nov;185(1):251-7.

85. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Dec 15;89(24):12180-4.
86. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. J Virol. 1995 Jun;69(6):3959-63.
87. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. Vaccine. 2009 Sep 18;27(41): 5612-9.
88. Smith JF, Brownlow M, Brown M, et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. Hum Vaccin. 2007 Jul-Aug;3(4): 109-15.
89. Molano M, Posso H, Weiderpass E, et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. Br J Cancer. 2002 Jul 29;87(3):324-33.
90. Apple RJ, Erlich HA, Klitz W, Manos MM, Becker TM, Wheeler CM. HLA DR-DQ associations with cervical carcinoma show papillomavirus-type specificity. Nat Genet. 1994 Feb;6(2):157-62.
91. Kohaar I, Hussain S, Thakur N, et al. Association between human leukocyte antigen class II alleles and human papillomavirus-mediated cervical cancer in Indian women. Hum Immunol. 2009 Apr;70(4):222-9.
92. Wang SS, Gonzalez P, Yu K, et al. Common genetic variants and risk for HPV persistence and progression to cervical cancer. PLoS One.5(1):e8667.
93. Munoz N, Mendez F, Posso H, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. J Infect Dis. 2004 Dec 15;190(12):2077-87.
94. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_811875/aldara-5-imiquimod-immunomodulateur Accessed, 2008.
95. Beby-Defaux A, Dichamp I, Agius G. Papillomavirus humains. EMC. 2008;Biologie Clinique.
96. http://www.chups.jussieu.fr. Accessed, Paris.
97. HAS. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_724400/condyline. 2008.
98. Palefsky J, European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia. mars, 2010.

99. Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains type 16 et 18 par le vaccin bivalent. Haut Conseil de la Santé Publique, 2007.
100. Bergeron C, Boulanger J-C, Levêque J. Recommandations pour la prévention du cancer du col de l'utérus. CNGOF, 2007.
101. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_592461/fiche-bum-gardasil Accessed, 2007.
102. Monsonego J. Dysplasies du col utérin et papillomavirus humains. Maloine ed. Paris; 1988.
103. http://www.oncolor.org/referentiels/genital_feminin/col_uterus_limit.htm. 2006.

ANNEXES

ANNEXE 1

RECUEIL DE DONNEES

Carcinomes épidermoïdes des VADS liés à HPV, risque professionnel

Age : ..... ans

Sexe : Homme - Femme

Age lors du diagnostic : ..... ans Patient décédé : oui - non

Localisation tumorale : - langue
- plancher buccal
- amygdale
- sinus piriforme
- larynx
- autre (précisez) :

Recherche HPV : oui - non si oui, type retrouvé :

Antécédents : - personnels :
autre(s) pathologie(s) tumorale(s) : oui - non
si oui, localisation : - VADS
- gynécologique
- digestif
- autre (précisez) :

- familiaux :
pathologie(s) tumorale(s) : oui - non
si oui, localisation : - VADS
- gynécologique
- digestif

Facteurs de risque : - alcool : oui - non

- tabac : oui - non si oui, actif : oui - non

Profession : - chirurgien dentiste

- prothésiste dentaire
- ORL
- gynécologue

Durée d'exercice : ..... ans

Type d'exercice :

	Chirurgien dentiste	ORL	Gynécologue
Consultation / soins			
Chirurgie			
Laser			

ANNEXE 2

RESULTATS DE L'ENQUETE ADRESSEE AUX CLCC FRANÇAIS

Centres	Doubles localisations	Cas professionnels	Période
Institut Gustave Roussy* - VILLEJUIF	Données non accessibles	1 dentiste avec un carcinome épidermoïde oropharyngé HPV+, sans facteurs de risque	non précisée
Centre René Huguenin* - SAINT-CLOUD	13 patientes avec double localisation Col utérin et ORL	1 dentiste, carcinome épidermoïde de langue HPV+, sans facteurs de risque	non précisée
Centre René Gauducheau - NANTES	Données non accessibles	Données non accessibles	
Centre Georges-François Leclerc* - DIJON	2 cas de carcinomes épidermoïdes VADS + col utérin	Données non accessibles	1990-2010
Institut Claudius Regaud* - TOULOUSE	3 patientes avec cancers VADS + col utérin	23 médecins (toutes spécialités confondues) et dentistes ont présenté un cancer des VADS (pas de notion d'HPV recherchés)	1980-2009
Centre Paul Strauss - STRASBOURG	Données non accessibles	Données non accessibles	
Centre Léon Bérard* - LYON	5 cas de double localisation cancer du col et cancer ORL	Données non accessibles	Non précisée
Centre Oscar Lambret* - LILLE	Données non accessibles	Données non accessibles	
Centre Henri Becquerel* - ROUEN	12 cas de cancers ORL + cancers du col de l'utérus	Données non accessibles	1970-2010

Institut Jean Godinot - REIMS	-1 CIS de vulve associé à une tumeur ORL -2 carcinomes épidermoïdes du canal anal associés à une tumeur ORL	Données non accessibles	2003-2010
Centre Alexis Vautrin* - NANCY	17 patientes avec double localisation Col utérin et ORL	2 gynécologues sans facteurs de risque, carcinomes épidermoïdes VADS	1980-2008

*Centres possédant un service d'ORL

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

(Classées par ordre alphabétique)

ADC	Adénocarcinome
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AGC	Atypie des cellules glandulaires
AIS	Adénocarcinome *in situ*
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide RiboNucléique
ASC-H	Atypies cellulaires squameuses ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade *(Atypical Squamous Cell cannot exclude HGSIL)*
ASC-US	Atypies cellulaires squameuses de signification indéterminée *(Atypical Squamous Cell of Undetermined Signficance)*
ATP	Adénosine TriPhosphate
CDK	Kinases dépendant des cyclines (*Cycline-Dependent Kinase)*
CIM	Classification internationale des maladies
CIN	Néoplasie intra-épithéliale cervicale *(Cervical Intraepithelial Neoplasia)*
CIS	Carcinome *in situ*
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
DIM	Département d'information médicale
EBV	Virus Epstein Barr
EGF	Facteur de croissance épithélial (*Epithelial Growth Factor)*
EGFR	Récepteur du facteur de croissance épithélial *(Epithelial Growth Factor Receptor)*
FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
FISH	Hybridation *in situ* en technique fluorescente *(Fluorescent In Situ Hybridization)*
HAS	Haute autorité de santé
HC	Captures d'hybrides (*Hybrid Capture)*
HCSP	Haut conseil de santé publique
HHV	Virus de l'herpès humain *(Human Herpes Virus)*
HIS	Hybridation *in situ*
HLA	Antigènes des leucocytes humains *(Human Leucocyte Antigen)*
HPV	Papillomavirus humains *(Human Papilloma Virus)*
HR	Haut risque

HSIL	Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade *(High grade Squamous Intraepithelial Lesion)*
HSV	Herpès Simplex Virus
IARC	Agence internationale de recherche sur le cancer *(International Agency for Research and Cancer)*
IFN	Interféron
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LB	Lymphocyte B
LSIL	Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade *(Low grade Squamous Intraepithelial Lesion)*
LT	Lymphocyte T
OIN	Néoplasie orale intra-épithéliale (*Oral Intraepithelial Neoplasia)*
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORL	Oto-rhino-laryngologiste
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne *(Polymerase Chain Reaction)*
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RLU	Unité de Lumière Relative *(Relative Light Unit)*
SIN	Népolasie intra-épithéliale malpighienne
TNF	Facteur de nécrose tumorale *(Tumor Necrosis Factor)*
TNM	Tumeur-Ganglion-Métastase *(Tumor Nodes Metastasis)*
URR	Région de régulation précoce *(Upper Regulation Region)*
VADS	Voies aéro-digestives supérieures
VIH	Virus de l’immunodéficience humaine
VLP	Pseudo-particules virales *(Virus Like Particles)*

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1: Muqueuse jugale normale.....27
Figure 2: Muqueuse palatine normale.....27
Figure 3: Hyperparakératose de la muqueuse.....27
Figure 4: Kératose tabagique de la face interne de la joue.....29
Figure 5: Exemple de chronologie pouvant être observée lors du processus de transformation maligne de la muqueuse orale.....29
Figure 6: Coupe histologique d'une OIN de bas grade de la muqueuse orale.....31
Figure 7: Coupe histologique d'une OIN de haut grade de la muqueuse orale.....31
Figure 8: OIN de haut grade du plancher buccal antérieur droit..... 31
Figure 8a: photographie
Figure 8b: coupe histologique correspondante
Figure 9: Forme ulcéro-végétante d'un carcinome épidermoïde du plancher antérieur. 32
Figure 10: Forme végétante d'une carcinome épidermoïde du plancher antérieur.....32
Figure 11: Carcinome épidermoïde du dos de la langue.....33
Figure 12: Carcinome épidermoïde de la lèvre inférieure..... 34
Figure 13: Carcinome épidermoïde du plancher buccal antérieur..... 34
Figure 14: Carcinome épidermoïde de la joue gauche, développé sur un lichen plan buccal érosif..... 35
Figure 15: Carcinome épidermoïde du pilier antérieur droit et du voile du palais..... 35
Figure 16: Carcinome épidermoïde gingival végétant comblant l'alvéole de 47..... 36
Figure 17: Arbre décisionnel pour le traitement des cancers T1 et T2N0 de la cavité orale..... 37
Figure 18: Arbre décisionnel pour le traitement des cancers T1/T2 N1-N3 et T3/T4 N0-N3 de la cavité orale..... 38
Figure 19: Frottis cervico-utérin..... 43
Figure 19a: cellules superficielles d'un frottis cervico-utérin normal
Figure 19b: koïlocytes apparaissant dans un frottis cervico-utérin
Figure 20: Répartition schématique des kératinocytes transformés au sein des néoplasies intra-épithéliales cervicales..... 44
Figure 21: Photographie d'un col utérin sain.....45
Figure 22: Photographie d'un CIN1 du col utérin..... 45
Figure 23: Photographie d'un CIN3 du col utérin..... 45

Figure 24: photographie d'un carcinome invasif du col..... 48
Figure 25: Arbre décisionnel pour la prise en charge du cancer du col utérin..... 50
Figure 26: Schéma de l'organisation génomique d'HPV 16..... 53
Figure 27: Cycle de vie des HPV au sein de l'épithélium infecté..... 60
Figure 28: Carcinogenèse liée aux HPV..... 61
Figure 29: Modèle d'assemblage de la protéine E1, à l'origine de la réplication de l'ADN viral..... 62
Figure 30: Mécanisme de surexpression de la protéine p16..... 65
Figure 31: Exemple de marquage cellulaire de l'antigène $p16^{INK4a}$ en immuno-cytochimie sur un frottis cervico-utérin..... 67
Figure 32: Absence de marquage cellulaire de l'antigène $p16^{INK4a}$ en immuno-histochimie sur une biopsie saine du col utérin..... 67
Figure 33: Marquage cellulaire (cytoplasmique et nucléaire) de l'antigène $p16^{INK4a}$ en immunohistochimie sur un CIN1 du col utérin..... 67
Figure 34: Analyse PCR réalisée avec la sonde HPV 16..... 81
Figure 35: Analyse PCR réalisée avec la sonde HPV 33..... 81
Figure 36: Efficacité vaccinale du Gardasil® versus placebo..... 92

TABLEAUX

Tableau I: classification TNM..... 19
Tableau II: stades tumoraux définis en fonction du TNM..... 19
Tableau III: classification des SIN..... 30
Tableau IV: répartition topographique des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale selon Lucas..... 33
Tableau V: classification des dysplasies, OMS 2003..... 43
Tableau VI: classification de Bethesda..... 46
Tableau VII: classification clinique des cancers du col utérin..... 47
Tableau VIII: principaux types d'HPV muqueux et manifestations cliniques..... 52
Tableau IX: comparaison des principales techniques de détection des HPV..... 69
Tableau X: série clinique diagnostiquée au CAV entre 1980 et 2006..... 79
Tableau XI: résultats des analyses PCR et P16 des échantillons testés..... 80
Tableau XII: caractéristiques des vaccins anti-HPV prophylactiques..... 90

GUILLET Julie - Carcinomes épidermoïdes liés aux Papillomavirus Humains: transmission avec cancérogenèse des muqueuses orales et génitales
NANCY 2010: 113 p.; 48 ill.

Th.: Chir-Dent.: NANCY I: 2010

Mots-clés: carcinome épidermoïde de la cavité buccale, papillomavirus humains, vaccination, risque professionnel.

GUILLET Julie - Carcinomes épidermoïdes liés aux Papillomavirus Humains: transmission avec cancérogenèse des muqueuses orales et génitales

Th.: Chir-Dent.: NANCY I: 2010

En vingt ans, l'incidence des cancers de la cavité buccale en France a augmenté de 63%, et de plus en plus de femmes sont touchées par ces pathologies autrefois réservées aux hommes. L'allongement de la durée de vie et l'évolution des comportements ne semblent pas en être les seules causes. En effet, de plus en plus de cancers de la cavité buccale sont imputables aux papillomavirus humains, et atteignent une population plus jeune. Pourtant, ces virus sont connus pour leur tropisme génital et les lésions qu'ils occasionnent au niveau du col utérin. Dans plusieurs Centres français de Lutte Contre le Cancer, de nombreux cas de double localisation tumorale (col utérin et VADS) liés aux papillomavirus ont pu être mis en évidence.
Les années 2000 ont vu naître les premiers vaccins contre le cancer du col de l'utérus, dirigés spécifiquement contre les papillomavirus humains responsables de ces lésions génitales. La population ciblée par les campagnes de vaccination est restreinte, et ne concerne pas les hommes. Pourtant, les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale liés à ces mêmes types de papillomavirus ne touchent pas exclusivement les femmes. Outre l'évolution des moeurs sexuelles, entraînant l'exposition d'une grande proportion de la population à ces virus, d'autres modes de contamination sont mis à jour. Les professionnels de santé tels que les gynécologues, les odontologistes ou les oto-rhino-laryngologistes, exposés aux papillomavirus du tractus génital ou de la cavité buccale dans leur pratique quotidienne, paraissent donc plus à risque de développer des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures liés à ces virus. L'extension de la vaccination à une population plus large, et notamment à ces professionnels, pourrait être, à l'avenir, un enjeu de santé publique.

JURY:

Monsieur J-P. LOUIS	Professeur des universités	Président
Monsieur T. MAY	Professeur des universités	Juge
Monsieur P. BRAVETTI	Maître de conférence des universités	Juge
Monsieur G. DOLIVET	Docteur en médecine	Juge
Monsieur D. ANASTASIO	Docteur en chirurgie dentaire	Juge

Nom et adresse de l'auteur :
GUILLET Julie
5 Boulevard Charlemagne
54000 NANCY