



HAL
open science

Cancers de la sphère oro-pharyngée liés aux papillomavirus humains : prise en charge et perspectives d'avenir

Céline Schwey

► To cite this version:

Céline Schwey. Cancers de la sphère oro-pharyngée liés aux papillomavirus humains : prise en charge et perspectives d'avenir. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. hal-04517117

HAL Id: hal-04517117

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517117v1>

Submitted on 22 Mar 2024

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**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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>

ACADÉMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ D'ODONTOLOGIE

ANNÉE 2023

N° 12918 C

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

Céline SCHWEY

née le 23/09/1996, à Sarrebourg (57)

**CANCERS DE LA SPHERE ORO-PHARYNGEE LIES
AUX PAPILOMAVIRUS HUMAINS : PRISE EN CHARGE ET
PERSPECTIVES D'AVENIR**

présentée et soutenue publiquement le 2 mai 2023

Examineurs de la thèse :

Professeur MARTRETTE Jean-Marc

Président

Docteur GUILLET-THIBAUT Julie

Directrice de thèse

Docteur DOLIVET Gilles

Directeur de thèse

Docteur PHULPIN Bérengère

Juge

Docteur DELAITRE Bruno

Invité

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 propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Présidente : Docteur Hélène BOULANGER

Doyen : Docteur Kazutoyo YASUKAWA

Vice-Doyens : Dr Charlène KICHENBRAND – Dr Rémy BALTHAZARD – Dr Marin VINCENT

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

Doyens Honoraires : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Département odontologie pédiatrique Sous-section 56-01	Mme	JAGER Stéphanie	Maître de conférences *
	M.	PREVOST Jacques	Maître de conférences
	Mme	HERNANDEZ Magali	Maître de conférences *
	M.	HAINOT Raphaël	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme	HILT Léa	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme	HOMBOURGER Morgane	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M.	MASSON Maximilien	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
Département orthopédie dento-faciale Sous-section 56-01	M.	VANDE VANNET Bart	Professeur des universités *
	Mme	DAMERDJI-BENHABIB Zahaira	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux ass. *
	M.	FAWAZ Paul	Chef de clinique des universités associé *
	Mme	CLÉMENT Céline	Maître de conférences *
Département prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale Sous-section 56-02	M.	BAUDET Alexandre	Maître de conférences *
	Mme	CAIONE Mariette	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M.	VEYNACHTER Thomas	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux*
	Mme	BISSON Catherine	Professeur des universités *
Département parodontologie Sous-section 57-01	M.	JOSEPH David	Maître de conférences *
	Mme	BERBE Ludivine	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux*
	Mme	VITALI Marine	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M.	BRAVETTI Pierre	Maître de conférences *
Département chirurgie orale Sous-section 57-01	Mme	GUILLET-THIBAUT Julia	Maître de conférences
	Mme	KICHENBRAND Charlène	Maître de conférences *
	Mme	PHULPIN Bérengère	Maître de conférences *
	M.	CLERC Sébastien	Praticien hospitalier universitaire *
	Mme	BECKER Alice	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme	PEREIRA Laure	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme	EGLOFF-JURAS Claire	Maître de conférences *
Département biologie orale Sous-section 57-01	M.	MARTRETTE Jean-Marc	Professeur des universités *
	M.	YASUKAWA Kazutoyo	Maître de conférences *
	M.	MORTIER Éric	Professeur des universités *
Département dentisterie restauratrice, endodontie Sous-section 58-01	M.	ENGELS-DEUTSCH Marc	Professeur des universités *
	M.	AMORY Christophe	Maître de conférences
	M.	BALTHAZARD Rémy	Maître de conférences *
	M.	VINCENT Marin	Maître de conférences*
	M.	GISS Renaud	Maître de conférences associé*
	M.	DAL MAGRO Claire	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme	DAVRIL Jeanne	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux*
	M.	LESIEUR François	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M.	DE MARCH Pascal	Maître de conférences
	Mme	CORNE Pascale	Maître de conférences *
Département prothèses Sous-section 58-01	M.	SCHOUVER Jacques	Maître de conférences
	Mme	VAILLANT Anna-Sophie	Maître de conférences *
	M.	HIRTZ Pierre	Enseignant universitaire
	Mme	GERBER Caroline	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux*
	M.	JONVEAUX Maxime	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme	MOUGEL Armande	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M.	PERRIN Tom	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	M.	SYDA Paul-Marie	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme	WILK Sabine	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux
	Mme	STRAZIELLE Catherine	Professeur des universités *
Département fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux Sous-section 58-01	Mme	MOBY (STUTZMANN) Vanessa	Maître de conférences *
	M.	SALOMON Jean-Pierre	Maître de conférences
	M.	RITTIE François	Chef de clinique des universités – Assistant des hôpitaux

Souligné : responsable de département * temps plein

Mis à jour le 17 février 2023

REMERCIEMENTS

À notre Président du Jury,

Monsieur le Professeur Jean-Marc MARTRETTE,

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur en sciences pharmacologiques

Spécialiste qualifié en médecine bucco-dentaire

Habilité à diriger des recherches

Professeur des universités – praticien hospitalier

Ancien doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine

Officier des palmes académiques

*Nous vous remercions de nous faire l'honneur
de siéger en tant que président de notre jury.*

*Nous sommes très reconnaissants d'avoir pu bénéficier de
vos enseignements lors de ces années d'études.*

*Veillez trouver ici, Monsieur, le témoignage de notre
reconnaissance et de notre plus grand respect.*

À notre directrice de thèse,

Madame le Docteur GUILLET-THIBAUT Julie,

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur de l'université de Lorraine, mention sciences de la vie et de la santé

Spécialiste qualifiée en chirurgie orale

Ancienne interne en odontologie

Maître de conférences – praticien hospitalier

Responsable du département de chirurgie orale

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous
avez fait d'accepter la co-direction de cette thèse.
La qualité de vos enseignements, aussi bien théoriques que
pratiques, sont en grande partie à l'origine de cette thèse.
Nous vous remercions également pour toute la pédagogie que
vous avez employée lors de notre stage hospitalier.
Veuillez trouver ici l'expression de toute notre estime ainsi
que nos remerciements les plus sincères.*

À notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur DOLIVET Gilles,

Docteur en médecine

Chirurgien cervico-facial et ORL

Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches

Praticien de Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC)

*C'est avec une profonde reconnaissance que nous vous remercions
d'avoir accepté la co-direction de cette thèse.*

*Nous vous remercions pour les enseignements que vous nous
avez apporté ainsi que votre disponibilité lors de notre stage hospitalier.*

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

À notre membre du jury,

Madame le Docteur PHULPIN Bérengère,

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré Nancy I mention sciences de la vie et de la santé

Maître de conférences – praticien hospitalier

Spécialiste qualifiée en chirurgie orale

*Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir
accepté d'être membre de ce jury.*

*Nous vous remercions pour la qualité de vos enseignements
dont nous avons pu profiter tout au long de nos études.
Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.*

À notre membre invité du jury,
Monsieur le Docteur DELAITRE Bruno,
Docteur en chirurgie dentaire
Spécialiste qualifié en chirurgie orale
Ancien assistant hospitalo-universitaire

*Nous vous remercions sincèrement d'avoir
accepté d'être membre de ce jury.
Merci pour votre qualité d'enseignement, à la faculté comme
au cabinet dentaire, votre gentillesse et votre bienveillance.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre
reconnaissance la plus profonde.*

À mes parents et mon frère,

Sans qui je ne serais pas là aujourd'hui, merci de m'avoir toujours soutenue.

À mes grands-parents,

Que j'aurais souhaité avoir à mes côtés aujourd'hui.

À mon Pikrou,

Que j'admire ta capacité à me supporter au quotidien (en particulier pendant la rédaction de cette thèse...), merci pour tout l'amour et le positif que tu apportes dans ma vie, je t'aime.

À mes amis toujours présents depuis le lycée, Bérangère, Laura, Antoine, Coraline, Sara...

À tous nos souvenirs, passés et à venir ! Merci d'être vous, d'être présents (même à l'autre bout du monde), de me soutenir et de toujours autant me faire rire (un merci tout particulier à B, mon médecin pref, pour sa patience dans mes crises d'hypochondrie à chaque nouveau cours de patho générale).

... et à ceux que j'ai perdu de vue,

Mais que je n'oublie pas, merci pour ce que vous avez apporté à mon parcours, et en espérant se retrouver.

À mes deux néo-dentistes préférées, Lara et Élixa,

Parce que je ne suis pas sûre que je serais là aujourd'hui sans vous (remember la D3 qui a failli avoir ma peau). À tous nos rires (et nos prises de tête), nos soirées, nos yams (et mon total de victoire à... zéro). Merci de m'avoir accompagnée pendant ces années !

À mon acolyte de PACES, Charlène,

À nos soirées dominos-rosé à la pléiade, nos nuits Berthom-915, nos journées shopping... Tu es l'une de mes plus belles rencontres de ces dix dernières années !

À mes girls (et leurs boys), Mougi, Lucie, Léa(s), Camille, Aude, Adèle et Amélie,

Merci de me faire rêver comme vous le faites !!!

À toute l'équipe du Sourire, Marie-Catherine, Pascale, Imane, Jessica, Estelle et Marilyn,

Je vous remercie toutes pour votre confiance et votre gentillesse. Quel bonheur de faire partie de votre équipe !

Au docteur Bruno Delaitre,

Je n'aurais pas pu espérer meilleure première expérience en cabinet ! Merci de m'avoir accompagnée lors de mon stage actif avec autant de gentillesse et de pédagogie. J'ai beaucoup appris auprès de vous et je vous en remercie infiniment.

À tous les chirurgiens-dentistes que j'ai eu la chance de remplacer ou avec qui j'ai travaillé, les docteurs Venier, Grosz, Saint-Eve, Pagliano, Dedier,

Merci de m'avoir fait confiance lors de mes premiers remplacements en cabinet libéral. Je n'en retiens que des souvenirs positifs.

À toutes les superbes personnes que j'ai rencontrées lors de mes études, mes binômes de clinique, ICLois et thionvillois,

Merci d'avoir été mes compagnons de galère lors de ces années cliniques !

SOMMAIRE

1. Les lésions oro-pharyngées liées aux papillomavirus humains

1.1. Les papillomavirus humains

- 1.1.1. Présentation
- 1.1.2. Classification
- 1.1.3. Prévalence
- 1.1.4. Modes de transmission

1.2. Aspect clinique des principales lésions liées aux HPV

- 1.2.1. Verrue vulgaire
- 1.2.2. Épidermodysplasie verruciforme
- 1.2.3. Papillome
- 1.2.4. Condylome acuminé
- 1.2.5. Hyperplasie épithéliale focale
- 1.2.6. Papillomatose respiratoire récurrente
- 1.2.7. Néoplasie intra-épithéliale orale (OIN) HPV-induite
- 1.2.8. Carcinome épidermoïde HPV-induit

1.3. Carcinomes épidermoïdes oro-pharyngés HPV-induits

- 1.3.1. Physiopathologie
- 1.3.2. Anatomopathologie
- 1.3.3. Épidémiologie
- 1.3.4. Facteurs de risque

2. Dépistage et prise en charge actuelle des cancers oro-pharyngés HPV-induits

2.1. Au cabinet dentaire

- 2.1.1. Prévention
- 2.1.2. Examen clinique : reconnaître une lésion suspecte de malignité
- 2.1.3. Conduite à tenir devant une lésion suspecte

2.2. Méthodes de détection des HPV les plus utilisées en laboratoire

- 2.2.1. Généralités
- 2.2.2. Hybridation *in situ* (HIS) sur coupe
- 2.2.3. Amplification par PCR couplée à une hybridation
- 2.2.4. Un cas particulier : immunohistochimie (IHC) de la protéine p16

2.3. Prise en charge oncologique

- 2.3.1. Classification des tumeurs
- 2.3.2. Critères de choix et modalités du traitement
- 2.3.3. Pronostic des lésions malignes oro-pharyngées HPV-induites

3. Perspectives d'avenir

3.1. Comparaison : carcinomes oro-pharyngés HPV-positifs/-négatifs

- 3.1.1. Incidence
- 3.1.2. Profil-type des patients
- 3.1.3. Aspect clinique
- 3.1.4. Aspect histologique
- 3.1.5. Mécanismes oncogéniques et aspect moléculaire
- 3.1.6. Pronostic et traitement

3.2. Traitements en cours d'évaluation

- 3.2.1. Vaccination
- 3.2.2. Nouveaux protocoles des traitements de référence : désescalade
- 3.2.3. Antiviraux
- 3.2.4. Autres immunothérapies et immunomodulateurs
- 3.2.5. Thérapies ciblées

3.3. Les CAR-T cells, une perspective à envisager ?

- 3.3.1. Principe
- 3.3.2. Utilisation actuelle en oncohématologie
- 3.3.3. L'avenir des CAR-T cells

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Structure du génome des HPV
- Figure 2 : Classification phylogénétique des papillomavirus
- Figure 3 : HPV classés selon leur tropisme et les lésions associées
- Figure 4 : Verrues vulgaires digitales
- Figure 5 : Verrues planes
- Figure 6 : Lésions typiques d'un patient atteint d'épidermodysplasie verruciforme
- Figure 7 : Papillome palatin en forme de chou-fleur
- Figure 8 : Papillome lingual avant et après exérèse chirurgicale
- Figure 9 : Condylome acuminé situé au niveau de la lèvre inférieure
- Figure 10 : Condylome acuminé lingual
- Figure 11 : Lésions labiales d'hyperplasie épithéliale focale
- Figure 12 : Lésions linguales d'hyperplasie épithéliale focale
- Figure 13 : Coupes histologiques selon la classification de l'OMS
- Figure 14 : Leucoplasie linguale homogène et leucoplasie verruqueuse gingivale
- Figure 15 : Érythroleucoplasie linguale
- Figure 16 : Érythroplasie palatine
- Figure 17 : Carcinomes épidermoïdes du plancher buccal et de la langue
- Figure 18 : Le cycle viral des papillomavirus
- Figure 19 : Evolution histologique de l'infection à HPV
- Figure 20 : Taux de participation de HPV à différents types de cancers de la tête et du cou, selon diverses répartitions géographiques
- Figure 21 : Éléments observés lors de l'examen clinique intra-oral
- Figure 22 : Carcinomes épidermoïdes d'aspect érythroplasique et leucoplasique

Figure 23 : Coloration au Bleu de Toluidine sur une leucoplasie suspectée de malignité

Figure 24 : Test de l'autofluorescence sur un carcinome épidermoïde lingual

Figure 25 : Observation d'une lésion dysplasique de la langue à l'aide du VELscope®

Figure 26 : Hybridation in situ de sondes d'ADN : les cibles sont ici colorées en bleu

Figure 27 : Hybridation in situ de sondes d'ARN : les cibles sont ici colorées en brun

Figure 28 : Lésion orale positive à l'IHC de la protéine p16, présence de HPV confirmée ensuite par PCR

Figure 29 : Coupe histologique d'un carcinome de l'oropharynx HPV-positif (marquage par immunohistochimie de la protéine p16) : non kératinisé, nombreux noyaux hyperchromiques, forte activité mitotique et zones de comédonécroses

Figure 30 : Coupe histologique d'un carcinome de l'oropharynx kératinisé et différencié

Figure 31 : Synthèse des différents types de vaccins thérapeutiques

Figure 32 : Déroulé d'un protocole de traitement par CAR-T cells

Figure 33 : Structure des CAR-T cells

Figure 34 : Évolution de la structure des CAR-T cells selon leur génération

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prévalence des HPV au niveau cervical en l'absence d'anomalies cellulaires, parmi un échantillon de 15 613 femmes

Tableau 2 : Les différentes classifications des néoplasies intra-épithéliales

Tableau 3a : Distinction des tumeurs de l'oropharynx en fonction de leur statut p16, selon la 8ème classification TNM de l'UICC concernant les tumeurs de l'oropharynx

Tableau 3b : Description clinique et anatomopathologique de la valeur N des tumeurs de l'oropharynx p16-positives, selon la 8ème classification TNM de l'UICC concernant les tumeurs de l'oropharynx

Tableau 3c : Attribution du stade selon les valeurs TNM des tumeurs de l'oropharynx p16-positives, selon la 8ème classification TNM de l'UICC concernant les tumeurs de l'oropharynx

Tableau 4 : Principaux effets indésirables des différents traitements des cancers oropharyngés

Introduction

De nos jours, l'infection à papillomavirus humain (HPV) est l'une des plus fréquentes au monde, la plupart du temps asymptomatique. Ces virus ont longtemps été étudiés afin de comprendre leur rôle dans la genèse des cancers du col de l'utérus, mais de nombreuses études réalisées ces dernières décennies ont permis de démontrer que certaines lésions orales et oropharyngées trouvent également leur étiologie dans une infection à HPV.

Ainsi, l'implication de diverses souches virales dans des lésions bénignes et malignes de la sphère ORL a clairement été établie. Pourtant, bien que leur rôle soit central et de première ligne dans le dépistage et le soin de ces lésions, les chirurgiens-dentistes se sentent souvent démunis face à elles.

En effet, notamment dans le cas de lésions malignes, il est primordial que les praticiens soient en mesure de les identifier afin d'orienter au mieux le patient pour réaliser un traitement précoce qui permettra de limiter les effets indésirables associés, d'autant plus que ces tumeurs sont de très bon pronostic en comparaison des tumeurs liées à certaines addictions (tabac et alcool en particulier).

Il existe différents marqueurs biologiques permettant de détecter la présence d'un HPV dans une tumeur de la sphère ORL, dont la fiabilité est variable. Ils avaient jusqu'à récemment essentiellement une valeur pronostique. Cependant, depuis l'introduction du statut HPV dans la classification TNM des tumeurs oro-pharyngées, de nombreuses études ont été initiées dans l'objectif de personnaliser le traitement oncologique selon l'étiologie de la tumeur.

Par ailleurs, les récentes avancées en matière de traitement dans le domaine de l'oncologie, notamment en immunothérapie et en optimisation des protocoles existants, ouvrent la voie à de nombreuses hypothèses de recherches dans le cadre des traitements des cancers de la sphère ORL, liés à un HPV ou non.

1. Les lésions oro-pharyngées liées aux papillomavirus humains

1.1. Les papillomavirus humains

1.1.1. Présentation

Les papillomavirus sont des virus nus à ADN qui appartiennent à la famille des *Papillomaviridae* (du latin « *papilla* » qui signifie « bouton », suivi du suffixe « -ome » qui en indique le caractère tumoral).

Ce sont des virus très répandus qui sont responsables de proliférations cutanéomuqueuses bénignes ou malignes. Ils sont très anciens et leur évolution s'est effectuée de façon parallèle aux hôtes qu'ils infectaient (71). De ce fait, on en retrouve environ 200 génotypes chez de nombreuses espèces animales, chaque type viral ayant une spécificité d'espèce (3) : ainsi, certains types viraux touchent préférentiellement les humains, on parle alors de *Human Papillomavirus* (HPV), parmi lesquels 120 génotypes ont été identifiés selon la séquence de leur ADN (13).

Leur tropisme est uniquement épithélial : ils infectent initialement les kératinocytes de la couche basale des épithéliums malpighiens de la peau et des muqueuses, en profitant d'une effraction épithéliale (20). Cependant, chaque génotype viral présente également une spécificité tissulaire : plutôt cutanée ou plutôt muqueuse.

Même si les papillomavirus représentent un groupe hétéroclite, ils possèdent des similitudes dans leur structure et leur fonctionnement : ce sont des virus sans enveloppe, dits « nus », de 45 à 55 nanomètres de diamètre, constitués d'une capsidie icosaédrique protégeant leur génome composé de molécule circulaire d'ADN double-brin contenant 8000 paires de bases (dont un seul brin est codant) (71). De façon générale, les papillomavirus présentant plus de 90% de similitudes au niveau de leurs paires de bases sont considérés du même génotype (37).

Ils sont extrêmement résistants aux variations de température ainsi qu'en milieu extérieur et sont transmis par contact (20).

1.1.2. Classification

- Selon leur génome : classification phylogénétique

Le génome des papillomavirus contient 8 *Open Reading Frames* (ORF, ou Cadre de Lecture Ouvert en Français) codant pour 4 protéines essentielles (E1, E2, L1, L2) ainsi que 4 protéines accessoires (E4, E5, E6, E7) (44).

Les protéines essentielles sont hautement conservées au travers des papillomavirus, tandis que les protéines accessoires présentent une grande variabilité dans leur expression et leur fonction et ne sont pas présentes chez tous les papillomavirus (18).

La structure du génome se décompose en 3 parties (37)(44) :

- Une séquence précoce (*Early*) : elle code pour les protéines E1, E2 qui sont des facteurs de réplication ; ainsi que pour les protéines E4, E5, E6 et E7 qui sont impliquées dans la régulation des gènes viraux et dans la transformation cellulaire,
- Une séquence tardive (*Late*) : elle code pour les protéines structurales L1 et L2 qui sont impliquées dans la constitution de la capsid virale,
- Une séquence régulatrice ou séquence-cis (*Upstream Regulatory Region, URR*) : c'est une partie non codante impliquée dans la régulation de la transcription et de la réplication virale.

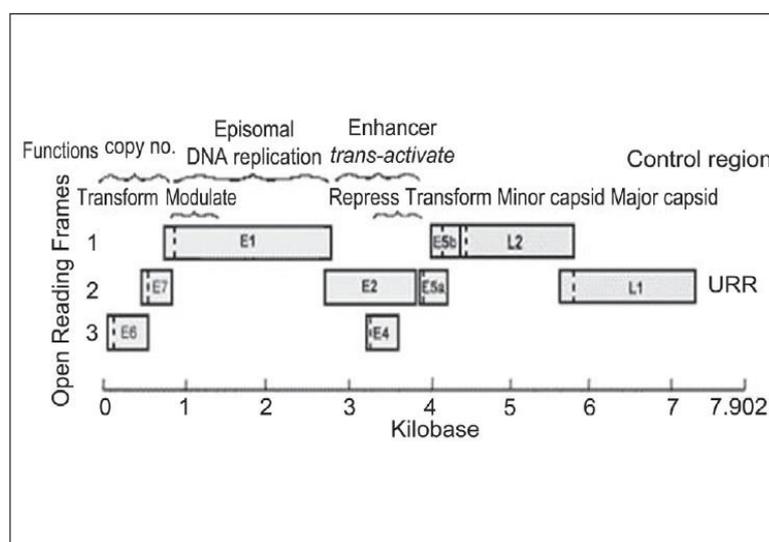


Figure 1 : Structure du génome des HPV (37)

Traditionnellement, les papillomavirus sont classés en « types » au sein d'un arbre phylogénétique en fonction de leurs similarités génétiques : la séquence L1 étant bien conservée au fil de l'évolution (71), les membres d'un même « type » sont définis par une séquence L1 identique à 90% au minimum (13).

Ainsi, les papillomavirus humains (HPV) forment un groupe hétérogène classés parmi 5 types : *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-*, *Mu-* et *Nu-PV* (18). Chaque type présente un tropisme et un potentiel oncogénique propre et contient diverses souches nommées en nombres.

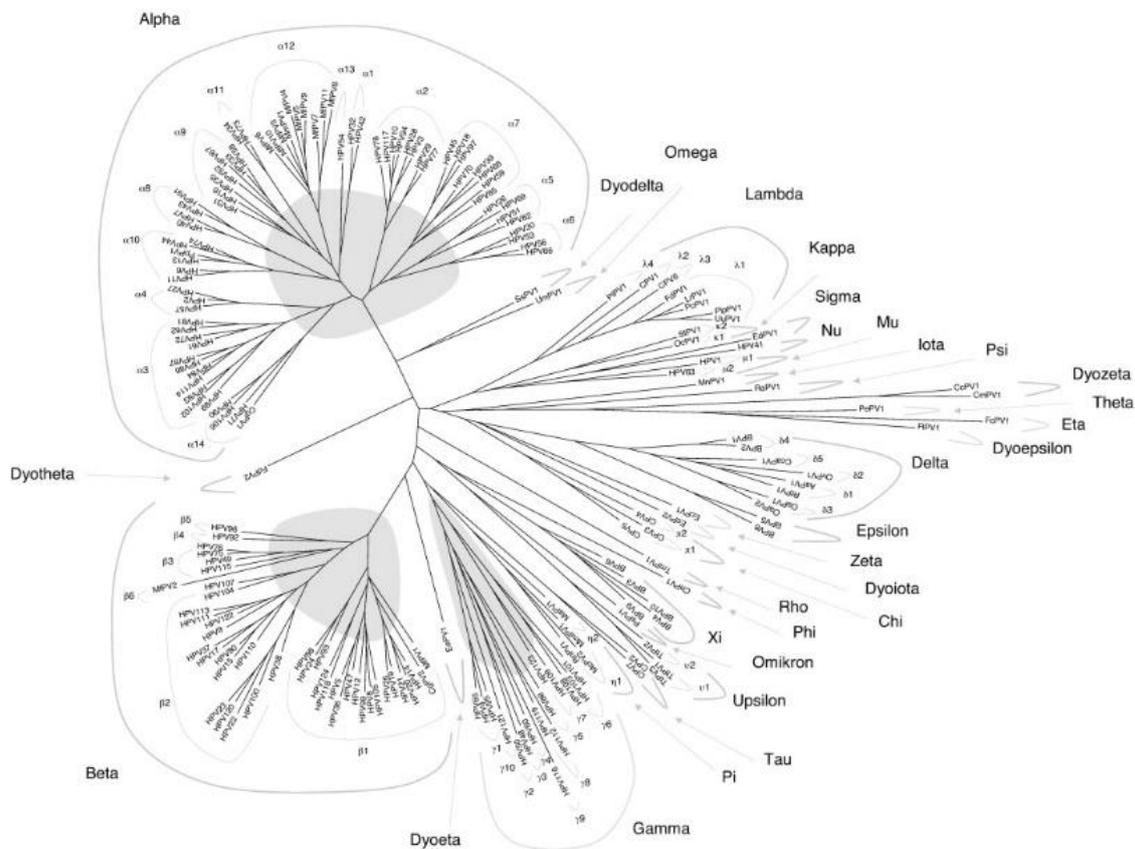


Figure 2 : Classification phylogénétique des papillomavirus (13)

- Selon leur tropisme

Cette classification est dérivée de la classification phylogénétique, se basant sur un lien entre le type de papillomavirus et son affinité tissulaire.

Les HPV peuvent être à l'origine de diverses lésions cutanées ou muqueuses dans différentes parties du corps dont les régions génitale, anale, orale, pharyngée, laryngée ainsi que sur toute la surface de la peau (37).

Parmi les 5 types comportant des HPV (*Alpha*-, *Beta*-, *Gamma*-, *Mu*-, *Nu*-papillomavirus), qui constituent la majorité des papillomavirus, un seul comporterait des virus qui infectent à la fois l'épithélium cutané et muqueux, ce sont les *Alpha*-papillomavirus. Les virus appartenant aux quatre autres types infecteraient uniquement l'épithélium cutané (44). Ainsi, toutes les lésions cancéreuses muqueuses HPV-dépendantes seraient causées par un *Alpha*-papillomavirus (18).

Cependant, selon de récentes études, les *Alpha*-papillomavirus semblent rarement retrouvés au niveau de la cavité orale en comparaison des régions génitales et anales, tandis que certains *Beta*- et *Gamma*-papillomavirus y ont été isolés, ce qui laisse suggérer un plus large spectre de tropisme (58).

Certaines études apportent également des résultats contradictoires concernant les types *Beta*- et *Gamma*-, qui ont été retrouvés au niveau des régions cervicales et anales (58).

Ces derniers éléments peuvent remettre en cause le postulat selon lequel uniquement les *Alpha*-papillomavirus sont responsables des lésions cancéreuses muqueuses HPV-dépendantes, que ce soit au niveau oral, génital ou anal. Cependant, le lien entre les *Beta*- et *Gamma*-papillomavirus et les cancers bucco-pharyngés HPV-dépendants n'a pas été clairement établi (58).

Oral disease	human papilloma virus types
Verruca vulgaris	2,4
Condyloma lata	6,11
Squamous papilloma	6,11
Focal epithelial hyperplasia	13,32
Oral leukoplakia	16,18
Verrucous carcinoma	6,11,16
Oral squamous-cell carcinoma	16,18
Laryngeal papilloma	6,11,30
Maxillary sinus papilloma	57

Figure 3 : HPV classés selon leur tropisme et les lésions associées (37)

- Selon leur risque oncogénique

Cette classification permet d'identifier 3 catégories de risque : les HPV à Haut Risque (HPV-HR) qui possèdent un fort pouvoir oncogène, les HPV à risque intermédiaire, et les HPV à Bas Risque (HPV-BR) impliqués majoritairement dans des lésions bénignes.

Ce potentiel oncogène repose sur deux protéines accessoires, E6 et E7. Ces deux oncoprotéines agissent respectivement au niveau des gènes suppresseurs de tumeurs p53 et pRB, permettant ainsi la persistance virale et diminuant par la même occasion la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection virale (3). Ces protéines sont indispensables à la formation de la lésion maligne : par exemple, la protéine E7 de HPV-16 a un pouvoir oncogénique plus fort que celle de HPV-6 (37).

Ainsi, les principaux HPV à haut risque ou risque intermédiaire sont les HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58 et -69 (59)(72) ; tandis que les HPV à bas risque les plus fréquemment retrouvés sont les HPV-6, -11, -42, -43, -44 et -53 (72).

Dans cette classification, les types de HPV ne sont pas discriminés par leur tropisme.

1.1.3. Prévalence

Les infections à papillomavirus humains font partie des plus courantes au monde et leurs manifestations pathologiques sont extrêmement variées, allant de lésions verruqueuses bénignes aux lésions malignes, beaucoup de ces infections étant asymptomatiques. De plus, on les retrouve dans de nombreuses parties du corps humains : peau, tractus ano-génital, cavité orale, cavités nasales, larynx (37)...

De nombreuses études ont été réalisées afin d'estimer la prévalence des infections à HPV, cependant leurs résultats sont disparates et difficilement comparables à cause des différentes méthodes d'études et des protocoles (19). On estime cependant que 70% de la population mondiale est infectée au moins une fois par un papillomavirus au cours de sa vie, la prévalence chez les hommes étant généralement plus faible que chez les femmes (71).

On retrouve fréquemment plusieurs types d'HPV sur une même zone anatomique chez un individu, cependant chaque lésion est clonale (44) : elle résulte d'une unique cellule infectée et implique donc une seule souche de papillomavirus.

Il est estimé qu'environ 5% des cancers à travers le monde sont attribuables aux HPV dits à haut risque (HPV-16, -18, -31, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58 et -59) (23).

- Infection ano-génitale

Une grande partie de ces études se concentrent sur les infections à HPV féminines et à manifestation génitale, notamment car les infections persistantes à HPV sont considérées comme la cause principale de cancer du tractus ano-génital : plus de 99% des cancers du col de l'utérus et 85% des cancers du canal anal contiennent de l'ADN de papillomavirus humain (43).

Selon différentes récentes études citées par le Centre pour le Contrôle et la Prévention des maladies (*Center for Disease Control and Prevention, CDC*), la prévalence des infections génitales à HPV est respectivement de 45,2% et 39,9% pour les hommes et les femmes de 18 à 59 ans (79).

L'infection génitale à HPV est l'Infection Sexuellement Transmissible (IST) la plus prévalente au monde. Il faut cependant souligner que la plupart des dysplasies épithéliales provoquées par un HPV se résolvent spontanément sous 1 à 2 ans, en particulier chez les jeunes adultes (23). Ainsi, toutes ces infections ne nécessitent pas de traitement (42).

Le pic d'incidence se situe pour les deux sexes entre 24 et 30 ans, soit en général 10 ans après le premier rapport sexuel. La prévalence diminue ensuite avec l'âge. Toutefois, on observe un second pic d'incidence plus tardif chez les femmes de la cinquantaine (43). Il existe également un fort phénomène de portage asymptomatique qui concerne en moyenne un quart des femmes de moins de 25 ans (20).

Dans une étude réalisée en 2005 sur 15 613 femmes sans anomalies cervicales, de l'ADN de papillomavirus a été retrouvé dans 9,2% des échantillons. L'HPV le plus couramment retrouvé est HPV-16, suivi des HPV-42, -58, -31, et -18. Globalement, les HPV-HR sont retrouvés plus souvent que les HPV-BR (19).

Tableau 1 : Prévalence des HPV au niveau cervical en l'absence d'anomalies cellulaires, parmi un échantillon de 15 613 femmes (d'après : Clifford et coll., 2005).

	Part totale des femmes	Part totale des femmes HPV-positives
HPV-négative	90,8%	-
HPV-positive	9,2%	100%
HPV-HR-positive	6,1%	66,8%
HPV-16	1,8%	19,7%
HPV-58	0,7%	7,6%
HPV-31	0,7%	7,5%
HPV-18	0,7%	7,2%
HPV-BR-positive	2,5%	27,7%
HPV-42	0,9%	9,4%

En ce qui concerne l'infection de la zone anale, la population la plus touchée est celle des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (79).

- Infection oro-pharyngée

Dans une étude portant sur 124 échantillons oropharyngés, la présence de papillomavirus humains a été détectée dans 20,9% des cas, l'infection étant causée par plusieurs HPV simultanément dans 5,6% des cas. Les *Beta*-HPV sont les plus fréquemment détectés (69,7 %), aucune différence n'est relevée entre les sexes (58). Cependant, d'autres études démontrent que l'on retrouve un nombre plus élevé d'infections orales à HPV chez les hommes. Cela serait dû au fait qu'ils sont plus nombreux à pratiquer des relations sexuelles oro-génitales avec des partenaires infecté(e)s (63).

Une revue de la littérature montre des résultats très hétérogènes en termes de présence d'ADN d'HPV dans une muqueuse orale normale, variant de 1 à 43% selon les techniques utilisées (37). Dans la majorité des cas, cette infection reste asymptomatique ou cause des lésions bénignes d'aspects cliniques très variés.

Concernant les tumeurs de la tête et du cou, le lien avec certains papillomavirus a été établi il y a une trentaine d'années : elles seraient environ 25% à être liées à des HPV (44).

Chez les femmes, le risque d'infection orale à HPV est inversement proportionnel à l'exposition par voie vaginale. L'explication hypothétique de ce lien serait que les femmes sont plus susceptibles de développer une réponse immune après une exposition génitale à HPV, ce qui les protégerait d'une infection orale ultérieure (44).

- Infection cutanée

Les verrues cutanées sont assez courantes et retrouvées chez 5 à 10% de la population générale selon différentes études, les individus les plus touchés étant les enfants scolarisés et les jeunes adultes (20)(43). Les papillomavirus les plus impliqués dans les verrues vulgaires et plantaires sont les HPV-1, -2, -4, -27 et -57 (79).

Une étude réalisée dans des écoles néerlandaises montre que l'on trouve des verrues cutanées chez un tiers des élèves, avec une prévalence qui augmente suivant l'âge allant de 15% chez les élèves de 4 ans à 44% chez ceux de 11 ans. Aucune différence entre les genres n'a été établie (43).

Des recherches effectuées *in vivo* sur des souris ont permis d'évoquer un potentiel rôle des *Beta*-HPV comme cofacteur dans la carcinogénèse cutanée, avec les rayons ultraviolets et l'immunosuppression (7).

1.1.4. Modes de transmission

Les modes de transmission des papillomavirus humains sont très divers. La plupart des infections se font de manière horizontale, c'est-à-dire d'un individu à un autre, que ce soit de façon directe ou indirecte. Cependant, elles peuvent également se faire verticalement de la mère à l'enfant lors de la période périnatale ou résulter d'une auto-inoculation.

- Horizontal

Il est le mode de transmission le plus courant. Dans ce cas, les infections à HPV peuvent se réaliser par contact sexuel ou non sexuel, direct ou indirect (37).

Concernant la voie sexuelle, l'infection à HPV est l'IST la plus fréquente au monde et peut résulter de toute pratique, avec ou sans pénétration (43). Les papillomavirus humains associés aux cancers de la sphère bucco-pharyngée sont principalement transmis au travers de contacts oro-génitaux, définis par un contact entre la région orale d'un individu et la région anale, vulvaire, vaginale ou pénienne de l'autre (63).

La transmission peut également avoir lieu par voie non sexuelle. On distingue alors les contaminations directes (d'un individu à l'autre) et indirectes (d'une surface à un individu).

Ainsi, des contaminations de la muqueuse orale ont été rapportées chez des individus pratiquant le « *french kiss* », c'est-à-dire s'embrassant la bouche ouverte avec contact de la langue, mais n'ayant pas eu de relations sexuelles oro-génitales, excluant de fait la voie de transmission sexuelle. De plus, une étude a démontré une corrélation entre la présence d'ADN de HPV dans le lait maternel, absent de la zone génitale, et au niveau de la muqueuse orale du conjoint, ce qui laisserait supposer que les papillomavirus humains peuvent se transmettre de la poitrine de la femme à la cavité orale de son conjoint ou *vice versa* lorsque la femme est allaitante (63). Les HPV responsables de verrues cutanées peuvent également se transmettre par contact direct, l'infection étant favorisée sur les zones lésées par des microtraumatismes. Certaines professions sont particulièrement exposées aux verrues des mains (vétérinaires, bouchers, poissonniers...) (20).

Enfin, les HPV étant des virus très résistants en milieu extérieur, la transmission peut aisément s'effectuer de façon indirecte. Par exemple, par contact avec des serviettes humides contaminées (37) ou en marchant pieds nus sur les sols de piscine ou de douche contaminés (20). Cependant, la transmission *via* les toilettes publiques n'a pas été prouvée (43).

- Vertical

Ce mode de transmission est caractérisé par une infection de l'enfant par la mère, à la naissance ou lors de la périnatalité.

Lorsque la contamination se fait au moment de l'accouchement par une mère porteuse de condylomes, l'enfant est à risque de développer une papillomatose laryngée qui est une lésion tumorale bénigne due à HPV pouvant devenir exceptionnellement dyspnéisante (70). Elle représente la localisation laryngée des Papillomatoses Respiratoires Récurrentes (PRR) (87). Certaines études estiment que 30% des enfants nés de mères porteuses d'infection génitale à HPV souffrent de papillomes oraux ou de PRR, causés notamment par les HPV-6 et -11 (6).

Une étude réalisée sur des prélèvements oraux d'enfants nés de mères porteuses d'infection génitale à HPV a permis de détecter le virus dans 32% des cas (63).

De l'ADN d'HPV a également été détecté dans le lait maternel de femmes allaitantes, cependant cette voie de transmission verticale reste controversée et n'a pas été confirmée (63).

- Auto-inoculation

Ce mode de transmission représente toutes les contaminations d'une zone anatomique à une autre sur un même individu, sans intermédiaire.

Selon une étude, environ 4% des femmes infectées au niveau du col utérin et présentant une lésion de haut grade (HPV-16, -35 ou -45) sont co-infectées par le même HPV au niveau oral. En l'absence de contact oro-génital, il semblerait que cette auto-inoculation se réalise *via* une contamination des ongles des mains, car les mêmes HPV ont été détectés à ce niveau et dans la cavité orale chez de femmes infectées au niveau vaginal (63). L'auto-inoculation est par ailleurs favorisée lorsque les doigts sont lésés (43).

1.2. Aspect clinique des principales lésions liées aux HPV

1.2.1. Verrue vulgaire

Les papillomavirus humains peuvent causer des lésions bénignes appelées verrues vulgaires. Elles peuvent causer de l'embarras et de l'inconfort, voire de la douleur dans certains cas. On considère que 2% de la population générale nécessite annuellement des soins médicaux pour traiter des verrues (66), la plupart des infections étant asymptomatiques ou se résolvant spontanément en 2 ans. Il n'existe, sauf exceptions, pas de transformation maligne (15)(43).

On peut considérer 3 catégories de verrues vulgaires : les verrues communes, les verrues planes et les verrues palmoplantaires.

Les verrues communes se trouvent essentiellement sur la peau (principalement sur des zones facilement exposées : le dos des mains, les doigts et ongles, les genoux et les coudes) (43), elles peuvent plus rarement se situer sur les muqueuses où elles résultent généralement d'une auto-inoculation (15). Leur prévalence est de 7 à 10% dans la population générale, les individus les plus touchés étant les enfants scolarisés et les jeunes adultes. Certaines professions sont également plus touchées, par exemple les bouchers ont un risque augmenté de développer des lésions à HPV-7 au niveau des mains (« *Butcher's wart* ») (20).

Cliniquement, ce sont des lésions exophytiques (papules ou nodules) sessiles présentant une surface rugueuse, leur couleur étant semblable à celle de la peau, blanchâtre ou jaunâtre. Ces lésions peuvent être uniques ou multiples (elles peuvent alors former des plaques convergentes), de tailles variables (généralement inférieure à 5 millimètres) et sont généralement indolores. Elles sont reconnaissables par la présence à leur surface de petits points noirs, correspondant à de microhémorragies ou aux vaisseaux capillaires néoformés dans la lésion (43)(47).



Figure 4 : Verrues vulgaires digitales (43)

Histologiquement, on observe une acanthose (augmentation en épaisseur des couches profondes basale et épineuse de l'épiderme par multiplication cellulaire), de nombreux grains de kératohyaline (précurseur de la kératine) provoquant une kératose importante (augmentation de la couche cornée de l'épiderme) ainsi que des koilocytes (kératinocytes vacuolisés à gros noyaux, signant l'infection par HPV) (15).

Les HPV impliqués dans les verrues communes ne sont pas les mêmes que ceux impliqués dans les infections muqueuses (42), on retrouve principalement HPV-2, -4 mais aussi HPV-7, -26, -27, -28, -29 et -57 (43).

La localisation orale des verrues communes, plus rare, se situe principalement sur la demi-muqueuse des lèvres ou la région antérieure de la langue. On observe alors un nodule kératosique sessile grisâtre ressemblant aux verrues digitales (15). Elles sont causées par HPV-2 et -4 (43). Dans 55% des cas, on retrouve des verrues vulgaires cutanées chez l'individu (37), ce qui laisse supposer un phénomène d'auto-inoculation.

De nombreux traitements sont disponibles : exérèse chirurgicale ou au laser, cryothérapie, médications immunomodulatrices ou topiques irritants (principalement acide salicylique) (79). Ces traitements ne sont pas obligatoires en toutes circonstances : on estime que 65 à 78% des verrues cutanées régressent spontanément en moins de 2 ans (particulièrement chez les enfants d'âge inférieur à 12 ans) (66). Cependant, même si le pronostic d'une infection bénigne à HPV est bon, les récurrences sont fréquentes. De surcroît, le fait de prolonger la durée de vie d'une

verru (par l'absence de traitement ou par persistance de celle-ci) augmente le risque de transmission entre individus et par auto-inoculation (43).

Les verrues planes se distinguent cliniquement par leur aspect de papule plate et leur surface lisse, elles mesurent quelques millimètres et se regroupent en nombre, souvent disposées de façon linéaire sur des stries de grattage, du fait d'un phénomène de Köbner. On les retrouve fréquemment sur la face, les membres et le dos des mains, principalement chez les enfants et adolescents, ainsi que chez les patients immunodéprimés. Elles sont principalement dues à HPV-3 (20)(43).



Figure 5 : Verrues planes (20)

Les verrues plantaires se présentent comme des papules hyperkératosiques situées sur les zones de pression du pied, ce qui peut causer de fortes douleurs. L'infection peut provenir d'un contact direct avec HPV mais aussi indirect : partage de chaussettes ou de serviettes, douches collectives (46)... Les microtraumatismes préexistants au niveau de la barrière épithéliale des pieds sont la porte d'entrée des HPV. Ces lésions sont plutôt résistantes aux traitements et réapparaissent régulièrement (66).

1.2.2. Épidermodysplasie verruciforme

Les HPV à bas risque peuvent parfois être impliqués dans des mécanismes de carcinogenèse, comme dans le cas de l'épidermodysplasie verruciforme (EV) ou syndrome de Lutz-Lewandowsky (30). C'est une dermatose rare caractérisée par une susceptibilité accrue de développer des verrues spécifiques, habituellement non retrouvées dans la population générale et une chronicité de ces lésions disséminées

(79). Les souches retrouvées dans ces lésions sont des *Beta*-HPV, principalement les HPV-5 et -8 (20), mais on retrouve en tout plus de 25 HPV impliqués (14).

L'EV est une pathologie majoritairement innée et de transmission autosomique récessive mais elle peut également être acquise, apparaissant alors chez des individus immunodéprimés ou transplantés (79). Elle se manifeste par une mutation des gènes TMC6 et TMC8 qui codent pour des protéines inhibitrices des facteurs de transcription des HPV (43).

Les manifestations cliniques apparaissent dans l'enfance ou la jeune adolescence, on observe alors des papules érythémateuses ou des lésions semblables aux verrues planes sur les extrémités, le tronc, le cou et la face. Les lésions vont ensuite s'étendre sur le corps (43).

Dès l'âge de 30 à 40 ans, on observe un risque accru de développer de nombreux carcinomes épidermoïdes, notamment sur les parties photo-exposées du corps (20). Ainsi, environ 30 à 40% de ces patients développeront un cancer cutané non mélanocytaire (14).



Figure 6 : Lésions typiques d'un patient atteint d'épidermodysplasie verruciforme (43)

1.2.3. Papillome

- Ano-génital

D'une façon générale, les verrues sont la manifestation la plus répandue des HPV au niveau ano-génital.

Parmi ces lésions, on trouve les papillomes. Ils sont principalement dus aux papillomavirus à bas risque HPV-6 et -11, cependant une co-infection par un HPV à haut risque (comme HPV-16 ou -18) peut être décrite (43) : ainsi même s'il n'existe pas de transformation maligne sur un papillome (15), la présence d'une telle co-infection peut être causale de l'apparition d'un cancer. Leur localisation est variable : vulve, vagin, urètre, pénis, anus, surfaces cutanées entourant l'appareil génital comme le pubis (80)...

Cliniquement, le papillome est une lésion exophytique (développée au-dessus du plan muqueux voisin) et pédiculée, généralement unique et de couleur semblable à la peau, rosée ou brunâtre. Elle se présente sous la forme d'une projection papillaire, dont la consistance dépend de son degré de kératinisation (généralement supérieur à celui du condylome) mais sans induration sous-jacente. Sa taille est la plupart du temps inférieure à celle d'un condylome (15)(47).

Histologiquement, on retrouve une papillomatose, une hyperkératose et une hyperacanthose. Cependant, on observe une absence de koïlocytes (47).

Les papillomes sont en général asymptomatiques mais peuvent provoquer une gêne, des démangeaisons ou des sensations de brûlure (80). Même s'ils peuvent la plupart du temps être diagnostiqués à l'œil nu, il est nécessaire de réaliser une biopsie afin d'écartier certaines dermatoses ou particularités anatomiques : couronne perlée du gland, acrochordons, *molluscum contagiosum*, kératose séborrhéique (43)...

Si le système immunitaire de l'individu est compétent, l'HPV est facilement contrôlé et les verrues disparaissent sans traitement. En effet, dans la moitié des cas, l'infection disparaît en 8 mois, mais dans un peu plus de 10% des cas elle persiste plus de 2 ans (80). Le traitement des papillomes ano-génitaux peut se faire par exérèse chirurgicale, cryochirurgie, laser ou médicaments topiques (15).

- Oral

Le papillome fait partie des lésions muqueuses les plus souvent analysées en laboratoire d'histopathologie (67). Il est couramment retrouvé au niveau oral,

particulièrement au niveau lingual et palatin, mais peut être retrouvé sur toute la cavité orale comme au niveau de la lèvre ou de la muqueuse jugale (51).

La plupart des infections à HPV au niveau oral sont asymptomatiques : on estime à environ 3% le nombre de lésions observables cliniquement, parmi lesquelles on trouve les papillomes (43). Comme au niveau ano-génital, les HPV-6 et -11 sont particulièrement impliqués dans ces lésions. Ils touchent majoritairement des adultes dans leur troisième ou quatrième décennie, mais peuvent apparaître à tout âge (37).

Ses caractéristiques cliniques et histologiques sont semblables aux papillomes de localisation ano-génitale. Lorsqu'il est situé sur le palais, la langue ou la lèvre, il est parfois difficile de le différencier visuellement d'une verrue vulgaire. Ainsi, la biopsie est indiquée afin d'écartier certains diagnostics différentiels : condylome acuminé, verrue vulgaire, xanthome verruciforme, carcinome épidermoïde (43)...

Le traitement de choix du papillome oral est l'exérèse chirurgicale, il ne récidive habituellement pas (51).



Figure 7 : Papillome palatin en forme de chou-fleur (62)



Figure 8 : Papillome lingual avant et après exérèse chirurgicale (2)

1.2.4. Condylome acuminé

- Ano-génital

Parmi les lésions bénignes causées par les papillomavirus humains, on trouve également les condylomes acuminés. Leur prévalence est estimée entre 0,2% et 5,1% à travers le monde (14).

Comme les papillomes, ils sont couramment retrouvés au niveau ano-génital et sont principalement dus à HPV-6 et -11 (43). Une co-infection par un HPV à haut risque est possible : ainsi la présence de condylome peut être le marqueur d'un risque oncogénique, même s'il n'est pas directement dû à celui-ci.

Sa transmission est en majorité sexuelle et il touche principalement les jeunes adultes, hommes et femmes à parts égales. Cependant, une transmission non sexuelle est possible notamment par le biais de contact avec des linges contaminés. Ainsi, sa présence chez l'enfant peut résulter d'une auto-inoculation par le biais des mains, d'une transmission indirecte ou de maltraitances (20).

Cliniquement, c'est une lésion exophytique sessile, de palpation ferme ou molle mais sans induration sous-jacente, présentant une surface kératinisée (en général moindre que le papillome) et papillomateuse (15). Le condylome se présente comme une masse charnue supportant de petites verrucosités kératosiques ou non, formant généralement une lésion typique en forme de crête de coq. Parfois, il peut ressembler à un papillome et se présenter sous la forme d'un nodule ou d'un chou-fleur. Du fait de sa moindre kératinisation, il est le plus souvent de couleur rosée et sa taille est généralement supérieure à celle d'un papillome (en moyenne 1 à 1,5 centimètres). Il peut être unique ou en présence d'autres condylomes (20)(43).

Histologiquement, on observe une papillomatose, une acanthose, une kératose ainsi que de nombreux koilocytes. Les koilocytes signent l'infection par HPV, mais pour être certain d'être en présence d'un condylome il est obligatoire de retrouver les anomalies architecturales du revêtement associées (47).

Le condylome acuminé est en général indolore mais peut engendrer une perte de confiance en soi, une dépression ou des complications infectieuses (79). Le risque de

contaminer un partenaire sexuel est à considérer, de fait l'examen médical du partenaire et le traitement de la lésion sont justifiés (20).

Le traitement du condylome acuminé ano-génital peut se réaliser par exérèse chirurgicale, cryothérapie, laser (15) ou application de médicaments topiques. Les récurrences sont fréquentes (20).

- Oral

La localisation orale du condylome acuminé est plus rare et est souvent en relation avec sa présence au niveau ano-génital : plus de 50% des individus présentant un condylome ano-génital sont touchés au niveau oral (51). Ainsi, sa présence peut justifier la nécessité d'un examen médical physique complet. Les HPV-6 et -11 sont également les principaux types retrouvés (47).

Ces lésions sont principalement transmises par contact oro-génital, mais la contamination peut également se réaliser de manière indirecte (43).

La présentation clinique du condylome acuminé oral est la même que sur les autres localisations et peut être variable. Ses zones de prédilection sont la langue et les lèvres, mais il peut intéresser toute la muqueuse orale, particulièrement si elle est traumatisée ou non kératinisée : joues, palais, gencive (47)...

Son aspect histologique est également identique : on retrouve de nombreux koilocytes associés à une prolifération papillomateuse exophytique, les projections papillaires sont typiquement larges, parallèles entre elles et perpendiculaires à la surface muqueuse (15).

Le diagnostic positif se base sur l'aspect clinique de la lésion et l'examen anatomopathologique : la biopsie est nécessaire afin d'écartier certains diagnostics différentiels tels que verrue vulgaire, papillome, hyperplasie épithéliale focale, carcinome (47)... Une altération dysplasique peut être observée mais son évolution est toujours bénigne (15).

Les thérapeutiques proposées sont principalement l'exérèse chirurgicale, la cryothérapie, le laser ou l'applications de médicaments topiques. Sa récurrence est possible (47).



Figure 9 : Condylome acuminé situé au niveau de la lèvre inférieure (15)



Figure 10 : Condylome acuminé lingual (47)

1.2.5. Hyperplasie épithéliale focale

Aussi appelée maladie de Heck, l'hyperplasie épithéliale focale est une maladie génétique de transmission autosomique récessive (60). C'est une affection bénigne qui touche en majorité des enfants mais qui peut aussi se manifester chez des individus plus âgés, hommes et femmes à parts égales (51). Elle est rare, à l'exception de certains groupes ethniques comme les Esquimaux ou les indigènes amazoniens Waimiri-Atroari où sa prévalence chez les enfants peut atteindre respectivement 40 et 21% (14). Elle est également retrouvée plus fréquemment dans les populations noires, antillaises et nord-africaines (47).

Elle est caractérisée par l'apparition de nombreuses lésions endophytiques au niveau de la muqueuse orale (38), liées principalement à une infection par HPV-13 ou -32. On retrouve par ailleurs de l'ADN de papillomavirus humain dans 100% des cas de maladie de Heck (15).

Cliniquement, ce sont typiquement des papules ou nodules sessiles souples et plats, de surface lisse, parfois confluents, de couleur identique à la muqueuse et s'effaçant lorsque celle-ci est étirée (47). Ils peuvent mesurer d'un millimètre à un centimètre de diamètre et sont généralement asymptomatiques. Leur siège de prédilection est la muqueuse labiale et jugale, mais ils peuvent apparaître à tout niveau de la muqueuse orale. Les lésions peuvent exceptionnellement prendre une forme papillomateuse avec une surface rugueuse, elles seront alors plutôt localisées sur la langue et la gencive (43). Elles peuvent parfois se confondre avec d'autres lésions bénignes dues à un HPV, mais elles sont généralement bien plus nombreuses et aplaties (51).

Histologiquement, on observe une hyperacanthose, des crêtes épithéliales convergentes recourbées à leur extrémité et la présence de koïlocytes (15)(47).

Les lésions ont tendance à disparaître spontanément, puis à réapparaître (60). Cependant, un traitement peut être nécessaire si la gêne fonctionnelle ou esthétique est trop importante, on réalisera alors préférentiellement une exérèse chirurgicale (51).



Figure 11 : Lésions labiales d'hyperplasie épithéliale focale (47)



Figure 12 : Lésions linguales d'hyperplasie épithéliale focale (62)

1.2.6. Papillomatose respiratoire récurrente

La papillomatose respiratoire récurrente est une maladie rare qui affecte le système respiratoire, notamment le larynx et la trachée, et qui touche environ 1 à 4 enfants sur 100 000 (14). Dans plus de 90% des cas, elle est attribuée aux HPV-6 et -11 qui sont des papillomavirus à bas risque généralement associés à des lésions bénignes tels que les papillomes et les condylomes, mais elle peut dans une moindre mesure être liée aux HPV-16, -18, -31 et -33 qui sont eux à haut risque (43).

La contamination dans l'enfance se fait le plus souvent lors de l'accouchement par une mère porteuse de l'un de ces types viraux au niveau génital. Une contamination par le biais du placenta est discutée (43).

Elle provoque l'apparition de papillomes au niveau du tractus respiratoire, notamment au niveau du larynx (papillomatose laryngée). Apparaissant le plus souvent chez des enfants âgés entre 1 et 4 ans, ces lésions sont bénignes mais peuvent provoquer une dysphonie, un changement de timbre vocal et, exceptionnellement, une dyspnée (70). Ce sont en général ces symptômes qui poussent à consulter, bien que le diagnostic clinique soit compliqué par le fait que ces manifestations soient communes dans les maladies respiratoires infantiles (43). Une laryngoscopie avec biopsie permet alors de le confirmer (87).

Bien que cette affection soit bénigne, elle peut avoir des complications graves et une évolution imprévisible (70). Une complication possible est l'accroissement des papillomes causant une obstruction des voies aériennes (87). De plus, certaines

formes évoluent peu tandis que d'autres sont plus agressives et peuvent dans de rares cas évoluer vers la malignité (43). On peut alors retrouver chez certains individus des papillomes persistants ou récurrents qui créent des lésions métastatiques au niveau du système respiratoire inférieur ou des poumons. Ainsi, comme dans le cas de l'épidermodysplasie verruciforme, la papillomatose respiratoire récurrente est une affection où des HPV à bas risque peuvent être impliqués dans l'apparition de lésions malignes (30). Une guérison spontanée est également possible lors de la puberté, mais aucun critère pronostic fiable ne permet de prédire cette évolution (70).

Le traitement est donc recommandé et repose généralement sur une exérèse chirurgicale, mais d'autres thérapeutiques sont possibles comme le laser ou des antiviraux. Les récurrences sont courantes (87).

Les patients touchés par la papillomatose respiratoire récurrente ne présentent pas de risque augmenté de développer des infections à HPV sur d'autres zones corporelles (14).

1.2.7. Néoplasie intra-épithéliale orale (OIN) HPV-induite

La caractéristique commune à toutes les infections à HPV est une dysplasie épithéliale. La plupart de ces lésions disparaissent spontanément sous un à deux ans (42), mais il arrive qu'elles progressent. Ces lésions intra-épithéliales orales (*Oral Intraepithelial Lesions*, OIL) regroupent tout un spectre de modifications histologiques, allant de l'hyperplasie au carcinome *in situ* (CIS) (17). Certaines de ces lésions possèdent un potentiel malin : elles étaient anciennement nommées « lésions précancéreuses », terme remplacé par « affections orales potentiellement malignes » (« *Oral Potentially Malignant Disorders* », OPMD) sur recommandation de l'OMS. De l'ADN de HPV est retrouvé dans 0 à 85% d'entre elles selon différentes études (51).

Différentes terminologies sont utilisées pour classer ces lésions (17)(52) :

- Classification des dysplasies de l'OMS (2005) : le terme dysplasie implique un développement anormal des cellules caractérisé par une atypie cellulaire et une perte de la maturation et de la stratification normale de l'épithélium, elle prend en compte l'atteinte architecturale de l'épithélium en le divisant en trois couches (tiers profond, moyen, superficiel) et le degré d'atypie cellulaire,

- Classification SIN (*Squamous Intraepithelial Neoplasia*) : on désigne alors par CIN (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*) une lésion du col utérin et par OIN une lésion orale. Une OIN implique la présence d'un ou de plusieurs clones d'une cellule transformée au niveau de la couche basale, qui vont peu à peu envahir les couches supérieures de l'épithélium,
- Classification de Ljubljana (2003) : créée initialement pour les lésions laryngées, elle se différencie par la distinction du carcinome *in situ* (CIS) qui est un carcinome non invasif précurseur du carcinome épidermoïde invasif.

Tableau 2 : Les différentes classifications des néoplasies intra-épithéliales (17)(52).

Classification de l'OMS	Classification SIN (SIN : <i>Squamous Intraepithelial Neoplasia</i>)	Classification de Ljubljana (SIL : <i>Squamous Intraepithelial Lesion</i>)
Hyperplasie (absence d'atypie cellulaire et stratifications régulières)		Hyperplasie
Dysplasie légère (atteinte du tiers profond, atypie cellulaire)	SIN I (OIN I)	SIL de bas grade
Dysplasie modérée (atteinte du tiers moyen, atypie cellulaire)	SIN II (OIN II)	SIL de haut grade
Dysplasie sévère (atteinte du tiers superficiel, atypie cellulaire sévère)	SIN III (OIN III)	
Carcinome <i>in situ</i> (atteinte de tout l'épithélium ou presque, atypie cellulaire sévère)		Carcinome <i>in situ</i> (CIS)

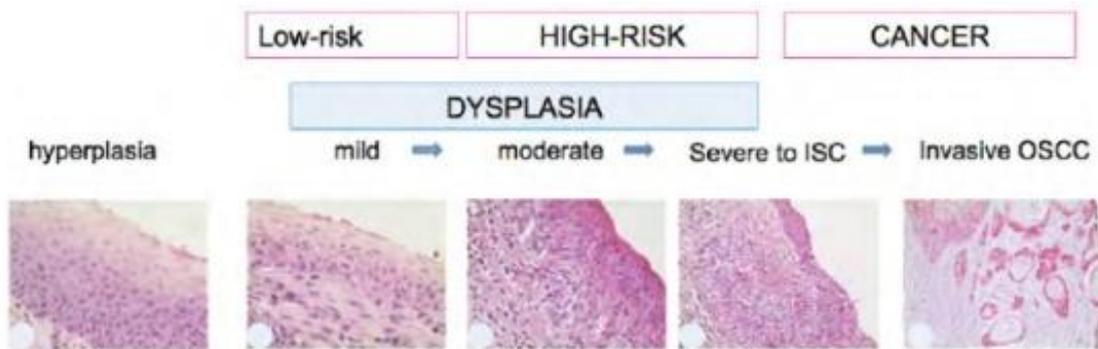


Figure 13 : Coupes histologiques selon la classification de l'OMS (17)

Ces lésions intra-épithéliales peuvent se traduire cliniquement par des lésions telles qu'une inflammation chronique, des leucoplasies (« taches blanches ») ou des érythroplasies (« taches rouges ») (17). Leur apparence est variable, elles peuvent également présenter une ulcération, un aspect verruqueux (leucoplasie verruqueuse proliférative), un aspect lichénoïde (51) et une hyperkératose de degrés variables (37).

En règle générale, les lésions blanches présentent un risque modéré de transformation maligne (globalement 1,4 à 7% de risque) (52), les lésions simultanément rouges et blanches (érythroleucoplasie) un risque plus important et les lésions rouges ou verruqueuses présentent le risque le plus élevé de cancérisation. Cependant, l'apparence clinique et les symptômes, qui dépendent surtout de la localisation, ne sont pas des indicateurs fiables du niveau de dysplasie et du pronostic. Il est donc nécessaire de réaliser une biopsie sur de telles lésions (17).



Figure 14 : Leucoplasie linguale homogène (gauche) et leucoplasie verruqueuse gingivale (droite) (65)



Figure 15 : Érythroleucoplasie linguale (65)



Figure 16 : Érythroplasie palatine (65)

Toutes ces lésions ne sont pas uniquement causées par des papillomavirus, d'autres agents étiologiques existent : toxiques (tabac, alcool...) irritation chronique, exposition aux rayons ultraviolets, électro galvanisme entre matériaux de restaurations dentaires ou de prothèses (51)... Cependant, selon certaines études, on retrouve de l'ADN de HPV-16 dans plus de 80% des leucoplasies orales (indépendamment de leur degré de dysplasie) et de l'ADN de HPV-6 et -11 dans 55,8% des lésions HPV-positives. Ils sont même simultanément retrouvés dans 30% des cas (37). Les HPV-BR (tels que -6 et -11) sont retrouvés la plupart du temps dans des lésions de bas grade (OIN I) et beaucoup plus rarement dans des lésions de haut grade (42). Les HPV-HR les plus impliqués dans ces lésions sont les HPV-16 et -18 (51).

1.2.8. Carcinome épidermoïde HPV-induit

- Cutané

Un possible rôle des *Beta*-HPV comme cofacteur dans l'apparition de carcinomes cutanés (cancers cutanés non mélanocytaires) a été démontré par certaines études, en parallèle de l'exposition aux UV et l'immunosuppression (7)(31). Les individus atteints d'épidermodysplasie verruciforme sont particulièrement susceptibles de développer ce type de cancer lorsqu'ils contractent une infection par HPV-5 ou -8 (42). D'une manière générale, la forte prévalence des infections cutanées à *Beta*-HPV en fait un sujet d'intérêt pour la recherche sur le cancer cutané non mélanocytaire. Parmi ces cancers, on retrouve le carcinome cutané verruqueux et la maladie de Bowen.

Le carcinome verruqueux se retrouve le plus souvent au niveau des pieds, majoritairement chez des hommes d'environ 55 ans. Cliniquement, sa forme peut varier, allant d'une petite papule kératosique semblable à une verrue vulgaire à une grande tumeur avec un aspect de chou-fleur. Une association entre l'apparition de ces tumeurs et une infection aux HPV-2 et -16 a été décrite. Son évolution est lente et son potentiel métastatique est faible mais une exérèse est indiquée (43).

La maladie de Bowen est un carcinome *in situ* retrouvé le plus fréquemment sur des zones cutanées exposées aux rayonnements UV, généralement chez des individus d'une soixantaine d'années avec une incidence légèrement plus élevée chez les femmes. Elle se présente sous la forme de lésions, unique ou multiples, rouges ou marrons, semblables à une croûte et présentant une légère induration sous-jacente. On peut parfois les confondre avec des plaques de psoriasis, d'eczéma, de kératose séborrhéique ou une mycose cutanée. On retrouve de l'ADN de papillomavirus humains dans 31% des maladies de Bowen extra-génitales, plusieurs types de HPV ont été détectés : HPV-16, -18, -31, -33, -35, -54, -58, -61, -62 et -7. Le pronostic de la maladie de Bowen est bon, il arrive que les lésions disparaissent spontanément mais elles ont une tendance à la récurrence, particulièrement chez les individus immunodéprimés. Le traitement dépend des lésions et peut se réaliser entre autres par chimiothérapie topique ou exérèse chirurgicale (49)(90).

- Ano-génital

Tandis que la plupart des infections ano-génitales à HPV se manifestent par une dysplasie de bas grade et régressent spontanément sous 2 ans, une infection persistante, particulièrement si elle est causée par des HPV-HR, est un facteur de risque certain de carcinogenèse (42). Ainsi, les HPV à haut risque sont présents dans la quasi-totalité des cancers invasifs du col de l'utérus et dans de nombreux cancers de la vulve, du vagin, de la verge et de l'anus (72). Certains HPV-BR, tels que HPV-6 ou -11, peuvent être retrouvés dans des cancers invasifs du col de l'utérus au de l'anus, mais cela reste rare (30). Le risque de transformation maligne est plus élevé chez les individus immunodéprimés, mais le risque existe chez tout porteur d'infection à HPV (82). D'une façon générale, toute persistance d'une infection à HPV supérieure à 25 mois doit être surveillée car considérée comme anormalement longue (72) : plus que la présence à un instant T d'une infection à HPV, c'est sa persistance qui est un marqueur de risque de transformation maligne car elle démontre que le système immunitaire de l'individu n'est pas capable d'éliminer le virus (71).

En 2020, le cancer du col de l'utérus était le quatrième cancer féminin le plus fréquent dans le monde, causant 604 000 nouveaux cas et 342 000 décès, la majorité dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires (82). Lors d'un portage génital de HPV-HR, on estime que le système immunitaire de 3 à 10% des femmes infectées n'arrive pas à éliminer le virus, cette infection persistante étant plus fréquemment observée après l'âge de 30 ans (71) et constituant alors un facteur de risque de transformation maligne qui se produit généralement 15 à 20 ans après l'infection (5 à 10 ans chez une personne immunodéprimée). Les HPV-16 et -18 causent près de 50% des lésions de haut grade du col (82), HPV-16 est plus fréquemment retrouvé dans les cas de carcinomes épidermoïdes du col et HPV-18 dans les cas d'adénocarcinomes (cancer concernant un épithélium glandulaire et représentant environ 10% des cancers cervicaux). On peut également observer, entre autres, les HPV-31, -33 et -45 (42). Des cofacteurs ont été identifiés, tels que le nombre de partenaires sexuels, l'âge des premiers rapports, l'immunodépression (notamment la co-infection par le VIH), les antécédents d'infection sexuellement transmissible (IST), l'absence de suivi gynécologique et le tabagisme (72). La vaccination, le dépistage et le traitement précoce des lésions dysplasiques sont des moyens de prévention efficaces contre le cancer du col de l'utérus.

Concernant les autres cancers génitaux féminins, on estime que 70% des cancers vaginaux et 40% des cancers vulvaires sont liés à des HPV, notamment HPV-16 (42).

Les HPV-HR, en particulier HPV-16, sont également responsables de plus de 30 000 cancers du canal anal, hommes et femmes inclus (14). C'est le deuxième cancer, après celui du col utérin, le plus communément lié à des HPV. Dans le cadre d'une étude française, il a été observé que 97% des cancers anaux étaient HPV-positifs (42). La co-infection par le VIH est un important facteur de risque (43).

Chez les hommes, on estime que 45% à 50% des carcinomes péniens sont dus à un HPV, notamment HPV-16 (42). Ce sont des cancers rares, principalement observés dans les pays en développement. La co-infection par le VIH multiplie par deux à trois le risque d'en être atteint (43).

- De la sphère oro-pharyngée

De l'ADN de papillomavirus a été détecté dans un carcinome épidermoïde oral pour la première fois en 1985 en Allemagne (37). Depuis, il a été décrit que les HPV, en particulier HPV-16, sont associés à une minorité des cancers oro-pharyngés et sont détectés dans environ 25% des cas de cancers de la tête et du cou (43), lorsqu'approximativement 75% d'entre eux sont attribués principalement à la consommation de tabac et/ou d'alcool (51). D'autres facteurs de risque existent, tels que la chique de bétel, un régime pauvre en fruits et légumes et une infection par certains agents infectieux (37). Alors que l'usage global du tabac est en diminution, l'incidence des cancers de l'oropharynx, notamment au niveau de la base de la langue et des amygdales, a augmenté (86) : cela est dû à une hausse des cas HPV-induits au cours des dernières décennies (42). Le mécanisme de formation des tumeurs dues à HPV semble différent de celles dues à l'intoxication tabagique et leur réponse aux traitements est meilleure, ce qui leur confère un meilleur pronostic (43)(86).

La plupart des infections orales à HPV se résolvent spontanément, cependant certaines deviennent persistantes, en particulier les infections orales à HPV-16. En effet, une étude finlandaise a démontré qu'une infection orale à HPV persiste chez 14% des hommes et 22% des femmes en bonne santé participant à l'étude. Ce risque est augmenté par la consommation de tabac chez les deux sexes et diminué chez les

hommes par la présence préexistante d'un condylome au niveau génital et chez les femmes par l'usage de contraceptifs oraux (60).

La présentation clinique de ces carcinomes est très variable et dépend de sa croissance : ils peuvent être de couleur blanche ou rouge, d'aspect exophytique ou endophytique, papillomateux ou ulcéré (62)...

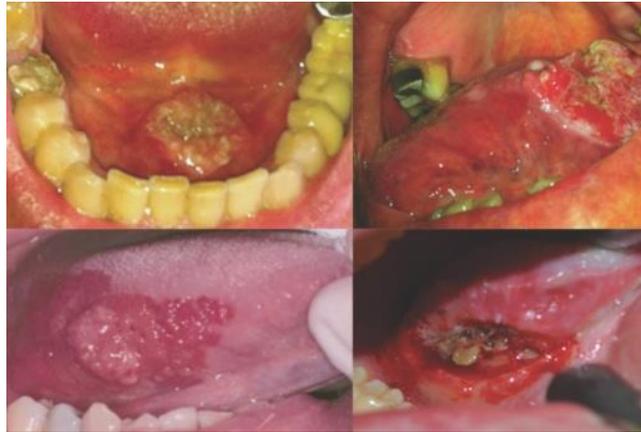


Figure 17 : Carcinomes épidermoïdes du plancher buccal et de la langue (62)

On peut également trouver au niveau oro-pharyngé une autre entité de tumeurs : les carcinomes verruqueux. Ils se différencient des carcinomes épidermoïdes par leur pouvoir de malignité : ce sont des tumeurs considérées de bas grade, ayant une croissance lente mais pouvant être agressives de manière locale et récidivantes (47). On peut les retrouver sur n'importe quelle muqueuse des voies aérodigestives supérieures mais ils intéressent principalement la cavité buccale, notamment la muqueuse de la joue et la gencive attachée, ainsi que la muqueuse laryngée (tumeur d'Ackerman) (11). Les HPV-6, -11, -16 et -18 semblent être impliqués dans ces lésions (51) et les hommes sont plus touchés que les femmes par ce type de tumeur (43).

Cliniquement, ce sont des tumeurs d'aspect exophytique en « chou-fleur », kératinisées, sans induration sous-jacente, localement agressives mais bien délimitées (37). Leur aspect clinique, plutôt d'apparence malin, contraste avec une histologie bénigne : on retrouve une prolifération épithéliale kératosique endophytique et exophytique qui repousse la membrane basale mais sans envahissement de celle-ci. Le diagnostic est confirmé par l'aspect histopathologique typique de la tumeur (47).

Il peut arriver de retrouver sur une pièce de biopsie de carcinome verruqueux des foyers de carcinomes épidermoïdes, l'inverse étant possible également. Cela semble indiquer que le carcinome verruqueux pourrait évoluer vers une lésion à haut grade de malignité (11).

1.3. Carcinomes épidermoïdes oro-pharyngés HPV-induits

1.3.1. Physiopathologie

Le mécanisme d'évolution d'une infection à HPV vers la malignité est multifactoriel. Il dépend non seulement du type de virus (essentiellement HPV-HR), mais également de l'action simultanée de facteurs physiques, chimiques et biologiques, ainsi que de la génétique et la réponse immune de l'hôte (37).

Dans la plupart des cas, l'infection par un papillomavirus se résout spontanément dans un délai moyen de 4 à 6 mois par les HPV-BR et de 12 à 16 mois pour les HPV-HR (83). Lorsque ce n'est pas le cas, il existe deux stratégies de persistance :

- HPV-16, par exemple, peut faire persister l'infection (asymptomatique ou non) en s'intégrant au génome de l'hôte, son ADN sera alors détectable (60),
- Ou le virus peut rester présent à l'état latent dans l'organisme, son ADN sous forme épisomale (molécule d'ADN circulaire autonome et extra-chromosomique) est alors indétectable et associé à une inhibition de sa réplication, qui peut être réactivée par la suite, par exemple lors d'un épisode immunodépressif de l'hôte (83).

Quand la clairance de l'infection est totale, l'hôte acquiert une immunité spécifique au génotype du HPV l'ayant infecté. Ainsi, une infection persistante d'un HPV-HR au niveau génital peut être un indicateur de la mauvaise réponse immunitaire de l'individu envers ce même papillomavirus si une co-infection orale existe (60). De façon générale, HPV-16 est celui qui présente le plus faible taux de clairance totale (63).

Les papillomavirus les plus fréquemment retrouvés dans ces tumeurs sont les HPV-16 (70,7% des cas) et -18 (14 à 17% des cas), mais on retrouve également les HPV-33 et -35 (4,5% chacun) puis plus rarement et par ordre décroissant de fréquence les HPV-52, -45, -39, -58, -31, -53 et -56 (63).

Bien que l'infection à HPV soit associée à environ 25% des carcinomes de la tête et du cou, on observe une disparité entre les différentes localisations : les papillomavirus semblent impliqués dans 33,6% des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx (notamment au niveau des tonsilles et de la base de la langue), 22,2% de la cavité orale et 20,2% du larynx (24)(63). On retrouve donc *a contrario* plus communément

des cancers liés à la consommation de tabac au niveau de la cavité orale, de l'hypopharynx et du larynx (59).

Les tumeurs primitives liées à un HPV sont en général plus petites et moins différenciées que les autres, elles envahissent également plus souvent et à un stade plus précoce de la maladie les ganglions lymphatiques voisins (59). Il arrive que ces métastases en soient les premières manifestations visibles (67).

Les symptômes sont variables selon la localisation, l'extension de la lésion primaire et le volume des métastases. Les manifestations les plus communes sont la présence d'une tuméfaction cervicale asymptomatique, une ulcération ou une lésion muqueuse (type leucoplasie, érythroplasie, etc...). Selon la localisation de la tumeur, on peut également retrouver des douleurs (parfois projetées, par exemple une otalgie), des paralysies ou paresthésies, une dysphonie, un trismus, une halitose, ou encore une odynophagie et/ou une dysphagie pouvant provoquer une détérioration de l'alimentation et donc une perte de poids (86).

1.3.2. Anatomopathologie

- Biologie médicale

Le matériel génétique des papillomavirus humains code pour des protéines impliquées dans la réplication de l'ADN viral (E1 et E2) ainsi que sa régulation (E2), dans la formation et la libération des particules virales (ou virions, E4) et, pour les HPV-HR, dans l'immortalisation et la transformation cellulaire (E5, E6 et E7) (83). Les protéines E6 et E7 sont des oncoprotéines : elles sont nécessaires à l'oncogenèse d'une lésion HPV (44). La protéine E5 n'est pas considérée à proprement parler comme une protéine oncogène : c'est une protéine transformante exprimée au stade précancéreux mais qui ne l'est plus une fois que le virus s'est intégré au génome hôte (71). Cette intégration est essentielle pour conduire à l'immortalisation des kératinocytes et peut se dérouler lorsqu'une infection à HPV-HR se trouve dans des conditions favorables ou en présence de cofacteurs (37). Ainsi, le potentiel oncogène des HPV-HR est fortement lié à leur capacité d'intégration au sein d'un génome hôte : cette intégration

conduit à la suppression des gènes viraux E2 (et/ou E1) et à la surexpression de E6 et E7 (72), dont l'action est synergique à celle de E5 (83).

- Cycle de réplication du génome viral

Tout d'abord, le virus infecte les cellules épithéliales par endocytose grâce à la reconnaissance entre la protéine L1 du HPV et un récepteur de surface spécifique à cette protéine sur les kératinocytes basaux de l'épithélium (son expression étant responsable du tropisme cellulaire du virus), puis il subit une décapsidation libérant son génome dans le noyau cellulaire (71). Un cycle complet de réplication de l'ADN viral se met alors en place grâce à l'expression séquentielle des gènes viraux, permettant en premier lieu la production d'épisomes (au nombre d'environ 200 copies par cellule) constituant alors un réservoir de l'infection (42), puis la production de nouveaux virions infectieux dans les couches épithéliales superficielles (83). Cette réplication se réalise en 3 phases et est dépendante de la différenciation de l'épithélium infecté :

- La phase d'établissement : dans les cellules épithéliales profondes, les effets des protéines virales précoces E1 et E2 se combinent afin de débiter le processus de réplication, la protéine E2 contraint alors l'expression de E6 et E7 à des taux qui permettent uniquement le maintien des cellules en cycle sans mécanisme d'oncogenèse,
- La phase de maintenance : un nombre stable de copies d'ADN sous forme épisomale est contenu dans les cellules épithéliales basales et parabasales au fil de leurs divisions, la protéine E2 est alors responsable de la séparation correcte des génomes viraux,
- La phase d'amplification : le nombre de génomes viraux contenu dans les cellules épithéliales les plus différenciées (au niveau des couches supérieures de l'épithélium) est fortement augmenté simultanément à l'activation des gènes L1 et L2 codant pour les protéines structurales responsables de la formation de la capsid virale ; les génomes viraux sont alors encapsidés afin de former des virions (particules virales infectieuses) qui sont ensuite relargués au rythme des desquamations cellulaires dans le milieu extérieur, ce qui permet la diffusion de l'infection et la transmission d'un hôte à un autre (42)(83).

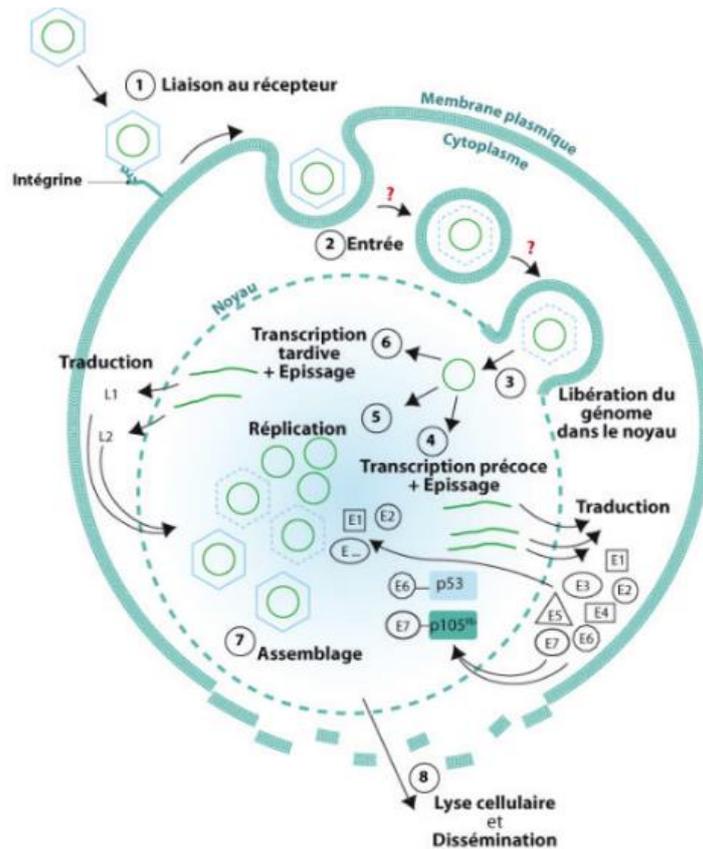


Figure 18 : Le cycle viral des papillomavirus (71)

- Intégration génomique et transformation

Il arrive que le génome du virus, plutôt que de persister dans le noyau cellulaire sous forme épisomale, s'intègre au génome de la cellule-cible au niveau de régions instables appelées *Common Fragile Sites* (CFS) : cette intégration est retrouvée dans 90% des cancers HPV-induits et se produit généralement dans les lésions précancéreuses (71). C'est donc un évènement tardif, qui ne s'établit pas immédiatement après l'infection à HPV. Exceptionnellement, on peut assister à la transformation maligne de cellules infectées par un HPV-BR (habituellement non oncogène) : dans ces cas, c'est le plus souvent l'inflammation chronique due à un traumatisme qui est en cause (15).

Afin de pouvoir s'intégrer au génome de la cellule-cible, la molécule circulaire d'ADN viral se rompt généralement au niveau du cadre de lecture ouvert (ORF) E2, parfois au niveau du ORF E1. Les ORF situées entre E2 et E5 ne sont pas transcrites et les oncoprotéines E6 et E7 ne sont donc plus soumises à la répression induite par la

protéine E2, ce qui mène à leur surexpression, caractéristique de l'oncogenèse (37)(71). L'intégration des oncoprotéines dans le génome hôte va alors interférer dans le bon déroulement du cycle cellulaire en inhibant des protéines suppresseurs de tumeurs qui ne pourront plus contrôler la division normale des cellules, ce qui aboutit finalement à leur prolifération incontrôlée et au blocage du mécanisme d'apoptose (63).

La cible principale de E6 est la protéine suppresseur de tumeur p53, qui a pour rôle d'assurer la régulation du cycle cellulaire et de garantir l'intégrité du génome (42) : en se liant à elle, l'oncoprotéine va induire sa dégradation par l'intermédiaire d'une enzyme, l'ubiquitine-ligase E6AP (59). Ainsi, on retrouve des taux diminués de p53 dans les cellules transformées par un HPV-HR. La promotion de l'immortalisation cellulaire est également un rôle de E6 : elle active l'expression de hTERT, la sous-unité protéique de la télomérase qui est une enzyme permettant de rallonger les télomères, régions situées aux extrémités des chromosomes. Ces télomères raccourcissent en temps normal au fur et à mesure des cycles cellulaires entraînant alors un risque de perte d'information génétique conduisant à la sénescence ou à l'apoptose (71).

L'oncoprotéine E7 cible la protéine pRB (protéine du rétinoblastome) qui a pour rôle, lorsqu'elle est hypophosphorylée, de réguler le cycle cellulaire par l'intermédiaire de la séquestration du facteur de transcription E2F qui permet l'activation des gènes promoteurs de la prolifération cellulaire. E7 va se lier à cette forme peu phosphorylée de pRB permettant alors la libération de E2F (71) qui va pouvoir exercer son rôle de façon non contrôlée.

Ainsi, les rôles principaux de E6 sont le blocage de l'activité de p53, l'induction d'une résistance à l'apoptose et l'augmentation de l'instabilité chromosomique. L'oncoprotéine E7 est principalement causale d'une prolifération cellulaire aberrante (généralement inductrice d'apoptose, processus bloqué par E6). Ces deux protéines vont coopérer efficacement afin d'immortaliser les cellules cancéreuses et de favoriser l'apparition d'une population de clones cellulaires tendant à se transformer et à faire progresser la tumeur (71). La protéine E5 jouerait un rôle d'amplificateur de ce processus de transformation en induisant l'activation de récepteurs de facteurs de croissance à la surface des cellules épithéliales (63). De plus, E6 et E7 coopèrent avec des proto-oncogènes (par exemple les gènes ras et myc) qui vont alors produire des

oncoprotéines induisant une augmentation du nombre de facteurs de croissance et du métabolisme cellulaire (15). Enfin, les oncoprotéines peuvent induire des mutations de l'ADN de la cellule-cible en altérant les mécanismes de réparations de l'ADN, on ne les retrouve cependant pas systématiquement dans les tumeurs HPV-induites.

Grâce à l'action des oncoprotéines E6 et E7, un véritable environnement favorable à la réplication virale et à la progression tumorale se crée (44). Les cellules tumorales développent alors des propriétés qui leur sont spécifiques, acquises selon un ordre chronologique : acquisition d'un potentiel de réplication illimité, autonomie vis-à-vis des facteurs de croissance, perte de sensibilité aux inhibiteurs de la prolifération, inactivation du processus d'apoptose, induction de l'angiogenèse, envahissement du tissu avoisinant, création de métastases afin de coloniser de nouvelles régions où les ressources nutritives sont abondantes et échappement au système immunitaire (71).

- Échappement à l'immunosurveillance

Après une infection à HPV, la réponse immunitaire de l'individu se fait par le biais de différents processus. Environ 6 à 12 mois après l'infection, l'activité de l'immunité humorale est à son maximum : des anticorps de différents types ciblent diverses protéines virales (par exemple, E7 et E4 sont principalement ciblées chez les patients présentant une néoplasie intraépithéliale cervicale). Cependant, c'est principalement l'immunité cellulaire qui possède un rôle crucial dans le contrôle de l'infection : la régression des lésions est caractérisée par une participation active de lymphocytes T et de macrophages (37).

Afin de survivre, les papillomavirus utilisent diverses stratégies pour échapper au système immunitaire lors d'une infection persistante : établissement d'une ignorance de la part du système immunitaire, dérégulation du processus d'apoptose, inhibition de la réponse interféron (par les oncoprotéines E6 et E7), perturbation de la présentation des anticorps, modulation des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et réorganisation des lymphocytes T (60)(63).

Les papillomavirus profitent de leur cycle viral particulier dépendant de la maturation des kératinocytes pour ne pas être détectés par le système immunitaire. En effet, le maintien du génome viral en nombre stable sous forme épisomale dans les cellules

basales de l'épithélium, l'absence de sécrétion protéique et l'action de E2 comme régulateur de la transcription permettent au virus de rester discret (42). De plus, l'absence de virémie et de lyse cellulaire permet l'absence de phénomène d'inflammation.

Tous ces mécanismes sont encore plus efficaces chez les individus immunodéprimés et le risque de cancérisation est alors augmenté (37).

- Histologie

Les papillomavirus vont profiter d'une brèche (cutanée ou muqueuse) pour infecter les kératinocytes basaux d'un épithélium stratifié (47). Ils ne se répliqueront alors que dans cette couche basale permettant une atteinte persistante puis profiteront de la différenciation et de la migration des cellules vers la surface pour faire progresser l'infection, la formation des virions n'aboutissant que dans les couches supérieures de l'épithélium (15). Ainsi, le cycle viral des HPV est dépendant du cycle des cellules épithéliales infectées et tire avantage de celui-ci. Le virus ne migre jamais lui-même de façon active au sein de l'épithélium (44)(71).

Il existe trois phases d'infection à HPV, basées sur l'action du génome viral sur les cellules infectées (71) :

- La phase non productive : l'infection est latente, le virus pénètre dans les kératinocytes basaux sans exprimer ses gènes, le tissu paraît alors sain,
- La phase productive : les mécanismes d'évolution de la phase non productive à productive ne sont pas totalement élucidés, le virus se réplique sans toutefois s'intégrer au génome de la cellule-hôte et de nouveaux virions se créent dans les kératinocytes superficiels permettant la dissémination de l'infection ; cette phase est caractérisée par la présence de koïlocytes (83), cellules chargées de virions pathognomoniques de l'infection à HPV,
- La phase transformante : elle se produit simultanément ou ultérieurement à l'infection productive, le génome viral s'intègre au génome de la cellule-cible, l'expression des oncoprotéines va alors provoquer une instabilité chromosomique et des anomalies pouvant mener à une lésion maligne (71).

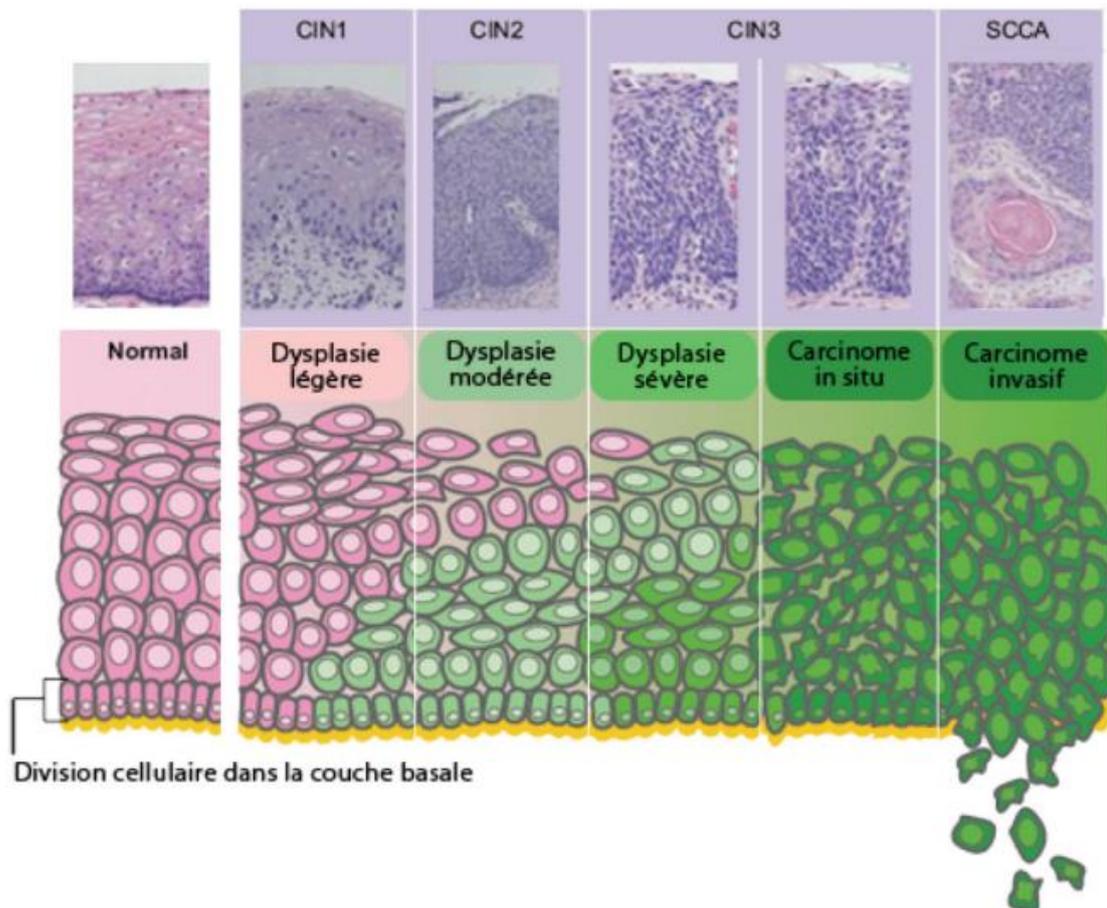


Figure 19 : Evolution histologique de l'infection à HPV (71)

Lorsque l'infection est productive, on observe une forte multiplication cellulaire provoquant une hyperplasie épithéliale avec acanthose (augmentation des couches basale et épineuse), papillomatose (reconnaissable par son aspect ondulé sur une coupe histologique) et hyperkératose (augmentation de la couche cornée) (47).

Les carcinomes oraux liés à un HPV sont principalement peu différenciés, la prolifération cellulaire y est exacerbée et le stroma réduit. On retrouve souvent des cellules de forme « basaloïde » (ressemblant à un carcinome basocellulaire) avec des noyaux hyperchromatiques (signe d'activité intense) (28) et des comédo-nécroses fréquentes (nécrose au centre de la cellule) (6). La lésion est généralement non kératinisée. Les métastases ganglionnaires sont plus fréquemment d'aspect kystique que dans le cas de carcinomes non HPV-induits (28).

1.3.3. Épidémiologie

Les cancers de la tête et du cou représentent un large groupe de tumeurs, avec des présentations cliniques et des étiologies variées. Parmi ces étiologies, on retrouve une infection à HPV dans environ 25% des cas, plus particulièrement dans les carcinomes oro-pharyngés où ce taux peut aller jusqu'à 60% dans certaines localisations (59). Ainsi, les cancers de la tête et du cou représentent la deuxième entité de cancers liés à un HPV la plus courante, après les cancers du col utérin (24). En effet, même si le risque de progression maligne d'une infection à HPV est relativement faible, la forte prévalence du portage de HPV-HR dans la population générale rend cette affection non anecdotique (57). Aux États-Unis et au Royaume-Uni, l'incidence des carcinomes de l'oropharynx chez les hommes a même dépassé celle des cancers du col utérin chez les femmes (39).

Quand les cancers de la tête et du cou liés à un intoxication tabagique et/ou alcoolique sont en constante diminution dans les pays développés (ceci expliqué par une baisse de la consommation de ces substances), les cancers HPV-induits subissent une forte augmentation, notamment au niveau de l'oropharynx (64). En effet, une augmentation de 225% des carcinomes de l'oropharynx chez l'homme a été observé aux États-Unis entre 1984 et 2004 (67). Plus globalement, une étude américaine a montré que l'incidence annuelle des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures depuis 1983 a augmenté d'en moyenne 0,65% lorsque qu'ils sont HPV-positifs et a diminué de 2,42% quand l'étiologie est alcool-tabagique (6).

Le taux de cancers HPV-positifs parmi les cancers de la tête et du cou varie non seulement en fonction de la localisation anatomique de la lésion mais aussi selon l'origine géographique des individus. Selon certaines études, un papillomavirus est détecté dans 33 à 36% des cancers de l'oropharynx à travers le monde. Cependant, ces estimations peuvent varier de 0% dans le sud de l'Inde à plus de 80% au Liban, en Europe du Nord et en Amérique du Nord. Ce taux est estimé à 46,5% en France (6)(39).

Globalement, l'Amérique du Nord est le continent ayant la plus forte participation de HPV dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx (OPSCC), l'Asie dans les carcinomes épidermoïdes oraux (OSCC) et l'Amérique Centrale et du Sud dans les carcinomes épidermoïdes du larynx (LSCC) (63).

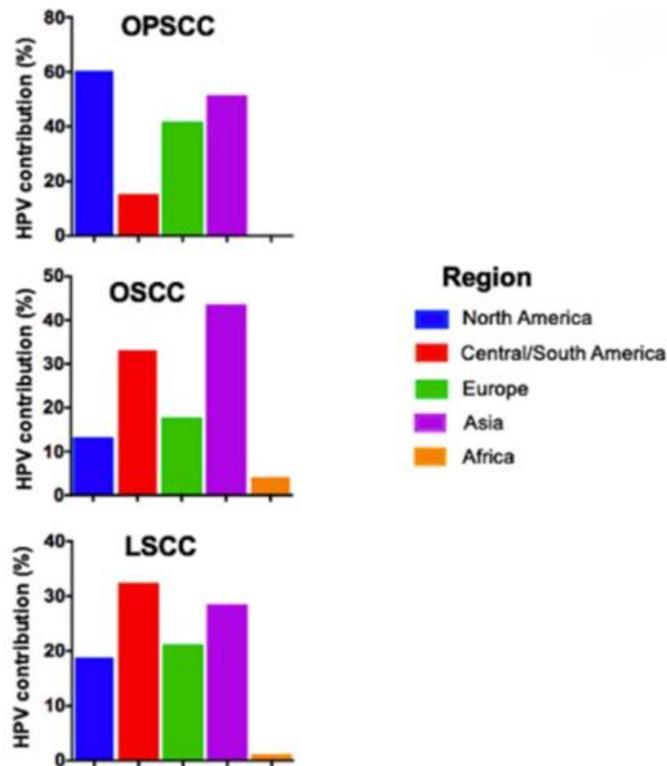


Figure 20 : Taux de participation de HPV à différents types de cancers de la tête et du cou, selon diverses répartitions géographiques (63)

Les patients atteints d'un carcinome de l'oropharynx liés à un HPV sont en général des hommes (sex-ratio d'environ 3 pour 1) (64) plus jeunes que ceux diagnostiqués HPV-négatifs (âge moyen de 59 ans contre 68 ans) (28). La cause de cet écart de prévalence entre les sexes n'est pas tout à fait établie, cependant la transmission des papillomavirus humains se réalisant principalement par voie sexuelle, il pourrait être lié à des différences genrées au niveau de l'activité sexuelle (6) : nombre de partenaires, âge des premiers rapports, pratiques, etc... Une forte corrélation a par ailleurs été remarquée entre le nombre de partenaires sexuels oraux et l'incidence de ces tumeurs (39). La pratique du sexe oral semble de surcroît plus fréquente dans certains pays, ce qui pourrait y expliquer l'incidence plus élevée des cancers de l'oropharynx HPV-positifs : 84% des individus interrogés disent pratiquer le sexe oral dans les pays à haut revenu (Europe, Amérique, certaines régions d'Asie) contre moins de 47% dans les pays en développement (Afrique) (63).

1.3.4. Facteurs de risque

Les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx HPV-induits nécessitant une persistance de l'infection à HPV, plusieurs types de facteurs de risque sont à prendre en compte : ceux relatifs à l'infection à HPV, à sa persistance, puis enfin à sa transformation oncogène.

Tout d'abord, le type de papillomavirus est un facteur primordial : certaines souches dites à haut-risque (telles que HPV-16 ou -18) sont fortement impliquées dans le processus d'évolution de l'infection vers la lésion précancéreuse puis le cancer, tandis que d'autres ne le sont pas (23). La co-infection par plusieurs HPV semble être un facteur de persistance de l'infection et augmente également le risque d'être infecté par d'autres HPV (57). Les HPV-HR vont alors cibler les sites fragiles et endommagés de l'ADN de la cellule-cible pour s'y intégrer (79).

Même si les carcinomes HPV-positifs touchent généralement des individus peu consommateurs de tabac et d'alcool, des dommages au niveau de l'ADN peuvent être provoqués par de telles habitudes de vie (63). Ainsi, dans une moindre mesure que dans les carcinomes HPV-négatifs, le fait de consommer du tabac (fumé, mâché ou chiqué), du cannabis, de la noix de bétel ou de l'alcool et de s'exposer régulièrement aux rayons ultraviolets agissent comme facteurs de risque (24)(79). La prévalence des carcinomes de l'oropharynx (HPV-positifs et négatifs) augmente en même temps que le nombre de cigarettes fumées par jour (64).

La voie de contamination principale étant sexuelle aussi bien au niveau génital qu'oral, l'âge du premier rapport, les pratiques sexuelles, le nombre de partenaires (de l'individu et des partenaires) et la présence simultanée d'autres infections sexuellement transmissibles (comme l'herpès) représentent des facteurs de risque importants. Même si la contamination peut avoir lieu à travers toute forme de contact, même sans pénétration, la plupart des infections à HPV au niveau oral sont liées à la pratique du sexe oral (43)(63). Ainsi, le risque est statistiquement augmenté lorsque l'activité sexuelle débute tôt et quand le nombre de partenaires sexuels vaginaux est supérieur ou égal à 26 et de partenaires oraux supérieur ou égal à 6 (28). L'utilisation systématique de préservatifs et la circoncision réduisent le risque de contamination mais ne sont pas des moyens de protection infaillibles (71). D'autres voies de contamination sont possibles, même si elles sont plus rares, comme l'auto-inoculation.

Ainsi, le fait d'être infecté par un HPV au niveau d'une autre région anatomique est un facteur de risque d'infection orale à HPV (63).

D'une façon générale, les caractéristiques les plus fréquentes des individus à haut risque d'infection oropharyngienne à HPV sont : le sexe masculin, un âge compris entre 40 et 59 ans, des partenaires sexuels multiples au cours de la vie et des pratiques sexuelles oro-génitales et/ou oro-anales (plus régulièrement pratiquées par des hommes) (67).

Certaines catégories d'individus, comme les personnes immunodéprimées (notamment à cause d'une infection par VIH ou d'une greffe d'organe), sont plus à risque de développer des infections à HPV, souvent persistantes et dont les lésions résultantes ont également tendance à être plus sévères et à progresser plus rapidement (43). Les personnes séropositives au VIH ont par exemple 3 fois plus de risque d'être infectées par plusieurs souches de papillomavirus (parfois même jusqu'à plus de 10 souches), la prévalence de cancer de la tête et du cou HPV-induits dans cette population est par ailleurs supérieure à celle de la population générale (contrairement aux cancers non HPV-induits) (63). Les femmes enceintes sont également plus régulièrement touchées par l'infection à HPV : en effet, les modifications hormonales temporaires dues à la grossesse influent sur l'immunité et donc *in fine* sur la persistance de l'infection (43).

Il semblerait que la maladie parodontale soit un facteur de risque. En effet, bien que les réservoirs du virus au niveau buccal ne soient pas clairement identifiés, différentes pistes ont été abordées : épithélium des glandes salivaires, des tonsilles, de la jonction entre cavité orale et oropharynx, puis enfin les poches parodontales. Il semblerait que la poche parodontale soit un site privilégié d'infection latente car les cellules basales sont directement exposées à l'environnement buccal et l'inflammation chronique y permet une multiplication cellulaire (et donc virale) accentuée (60). De l'ADN viral y a été détecté au niveau de la région coronale de l'attache épithéliale, accréditant cette hypothèse (15). De plus, une étude australienne réalisée sur 223 participants a permis de suggérer un lien entre mauvaise hygiène orale et infection à HPV-16 : sur les 10 individus testés positifs à HPV-16, 7 avaient une hygiène déficiente et 3 souffraient de parodontite. Ainsi, si l'on peut supposer que l'inflammation chronique et certaines espèces bactériennes impliquées dans les maladies parodontales influent sur la persistance de l'infection à HPV, il n'est cependant pas encore possible d'affirmer que

les papillomavirus jouent un rôle d'initiation ou d'aggravation de la maladie parodontale. Statistiquement, chaque millimètre de perte de hauteur alvéolaire augmente le risque de développer une tumeur HPV-positif, ce qui n'est pas le cas du nombre de dents manquantes (60).

2. Dépistage et prise en charge actuelle des cancers oro-pharyngés HPV-induits

2.1. Au cabinet dentaire

2.1.1. Prévention

- Éducation à la santé

Il est important que les patients et les professionnels de santé soient informés des facteurs de risques intervenant dans la genèse des cancers oro-pharyngés afin de pouvoir minimiser voire supprimer leur influence.

D'une façon générale, il est nécessaire de prendre en compte les facteurs de risque des cancers oro-pharyngés non HPV-induits, car ils peuvent agir comme cofacteurs. Ainsi, on conseille de limiter la consommation de boissons alcoolisées et de tabac, qui peuvent accroître l'activité de transformation des papillomavirus (51). Le sevrage tabagique total est indiqué chez un patient porteur de HPV au niveau oral ou ayant un antécédant de cancer oro-pharyngé (HPV-positif ou non) afin de prévenir les récives (86). Il est également nécessaire que les soins et prothèses dentaires réalisées en bouche soient non-traumatiques et que les bords dentaires saillants soient atténués par le chirurgien-dentiste traitant (84).

D'autres mesures, concernant exclusivement les cancers HPV-induits, peuvent être prises afin d'éviter l'infection. La voie principale de contamination étant sexuelle, quelques mesures permettent de la limiter, sans pour autant l'empêcher : l'utilisation de préservatifs, la limitation du nombre de partenaires et la suppression des pratiques à risque (notamment relation oro-génitale sans protection avec de multiples partenaires, un partenaire infecté ou à risque d'être infecté) (79). La seule mesure permettant de supprimer cette voie de contamination est l'abstinence sexuelle totale (80) (contrairement à d'autres IST dont la transmission peut être empêchée par le port d'un préservatif). Ces mesures préventives devraient être accessibles et enseignées avant le début de la vie sexuelle qui est une période propice aux infections à HPV (50).

Afin de pouvoir éduquer les patients à l'identification des facteurs de risque et aux mesures préventives, il est impératif que les professionnels de santé y soient formés. En effet, lors d'une enquête réalisée en 2020 chez des médecins généralistes au Royaume-Uni, seulement 74% des participants identifiaient l'infection à HPV comme un facteur de risque des cancers oro-pharyngés (39). Les chirurgiens-dentistes sont en première ligne pour contribuer à l'éducation à la santé orale, ils doivent donc être formés à l'identification des facteurs de risque, en informer les patients et être en mesure de leur proposer des solutions. Concernant le sevrage tabagique par exemple, ils sont habilités depuis 2016 à prescrire des traitements de substitution nicotinique (88).

L'information peut se réaliser de manière pluridisciplinaire : en effet, d'autres professionnels de santé comme les infirmiers ou les pharmaciens jouent un grand rôle d'information au niveau du public, notamment concernant la voie de contamination sexuelle (79).

- Dépistage et traitement précoce

La détection précoce des carcinomes épidermoïdes oro-pharyngés est primordiale car elle augmente grandement les chances de guérison (85). En effet, ces tumeurs causent peu de symptômes au début de leur développement, elles sont donc généralement détectées à des stades avancés.

Contrairement au dépistage des infections cervicales à HPV, il n'est pas recommandé de tester systématiquement la présence de papillomavirus sur d'autres localisations (dont orale) chez des personnes asymptomatiques (80). Il est cependant important que les chirurgiens-dentistes réalisent des examens cliniques de dépistage lors de chaque consultation de contrôle. Cet examen doit être minutieux et inclure une observation de toutes les muqueuses orales et oro-pharyngées, notamment celles que les patients ne regardent généralement pas comme la muqueuse sublinguale (85). Le praticien doit alors être attentif à toute lésion laissant présager une infection à HPV même bénigne car des co-infections par d'autres HPV (oncogènes ou non) peuvent exister. Si le praticien détecte une telle lésion, l'examen doit être complété par une biopsie qui servira de support d'analyse anatomopathologique (51).

Lorsque la lésion est due à un HPV mais bénigne, elle est rapidement traitée afin de limiter la propagation de l'infection. Idéalement, les partenaires sexuels du patient sont identifiés et incités à réaliser une consultation de contrôle, notamment au niveau gynécologique. Ainsi, le dépistage et le traitement précoce relèvent d'une prise en charge pluridisciplinaire (79)(80).

- Vaccination

Il existe trois vaccins prophylactiques ciblant certaines souches de papillomavirus, créés initialement dans un but de prévention du cancer du col de l'utérus, puis des lésions génitales bénignes causées par ces virus (51). Deux de ces vaccins sont actuellement sur le marché en France : le Cervarix[®] (laboratoire GlaxoSmithKline) qui cible uniquement les HPV-16 et -18 responsables de la majorité des cas de cancers cervicaux et le Gardasil-9[®] (laboratoire Merck & Co.) qui cible en plus des précédents les HPV-6, -11, -31, -33, -45, -52 et -58, responsables de lésions bénignes et malignes (63). Le Gardasil-4[®] (tétravalent), qui est arrivé le premier sur le marché en 2006 (28), n'est plus commercialisé. Ces vaccins n'ont pas d'utilité curative mais uniquement préventive : il est recommandé de les réaliser chez des personnes n'ayant jamais eu de contact avec ces HPV (6). Ce sont des vaccins efficaces et sûrs, qui confèrent une immunité contre les infections à HPV conditionnée à la souche mise en cause (42). Il existe ainsi deux facteurs limitants l'efficacité de cette stratégie de vaccination prophylactique : l'individu vacciné ne doit pas avoir contracté auparavant d'infection aux papillomavirus ciblés et certains cancers peuvent être provoqués par des souches non ciblées par les vaccins (62) (ce deuxième facteur possède une influence moindre depuis l'apparition du vaccin nonavalent). De plus, leur mise sur le marché étant relativement récente il reste à étudier la durée de cette immunité spécifique sur le long terme. Les données recueillies lors des essais cliniques semblent indiquer une efficacité dans le temps (au moins supérieure à 6 ans) (72).

Le principe de ces vaccins repose sur l'administration de particules semblables au virus mais dépourvues de matériel génétique afin de provoquer une réponse immunitaire forte en l'absence de phénomène infectieux, qui aboutit à une production d'anticorps neutralisants supérieure à celle obtenue lors d'une infection naturelle. En effet, lors d'une infection par un HPV le virus reste dans les cellules épithéliales, la

réaction immunitaire est ainsi très limitée (71). Cependant, le taux minimum d'anticorps protecteurs nécessaires à l'immunité est inconnu et n'est pas reconnu par l'OMS comme une donnée fiable permettant de juger de l'efficacité clinique de la vaccination (72).

Dans un premier temps, les programmes de vaccination étaient principalement orientés sur les cancers du col utérin et visaient donc les femmes, mais différentes études ont prouvé leur efficacité chez les hommes également (51) ouvrant la voie à une prévention plus large des infections à HPV (péniennes, anales, orales, etc...). En France, bien que cette vaccination ne fasse pas partie du calendrier vaccinal obligatoire, la Haute Autorité de Santé (HAS) s'est prononcée en 2019 en faveur de l'élargissement de la vaccination anti-HPV chez les garçons : elle recommande la vaccination par vaccin nonavalent pour tous les garçons de 11 à 14 ans (2 doses) ou de 15 à 19 ans (3 doses), idéalement avant la puberté et le début de la vie sexuelle, de façon identique aux recommandations en vigueur chez les filles. Une recommandation spécifique est émise pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes pour qui le vaccin nonavalent est conseillé jusqu'à 26 ans (3 doses). La HAS s'appuie sur divers arguments, entres autres (76) :

- La couverture vaccinale est insuffisante en France (inférieure à 30% des personnes éligibles) et en deçà des objectifs fixés, la vaccination des garçons permettrait alors d'étendre cette couverture et de réduire les inégalités hommes-femmes en faisant participer les garçons à la prévention de la transmission,
- Annuellement, environ 1750 cas de cancers (anus, pénis, oropharynx) sont causés par des papillomavirus chez les hommes en France (particulièrement chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes) et 4580 cas (col utérin, vulve, vagin, anus, oropharynx) chez les femmes,
- Les données actuelles ont démontré une efficacité du vaccin nonavalent dans la prévention des lésions bénignes, précancéreuses et cancéreuses liées à HPV jusqu'à 26 ans,
- Ces vaccins sont autant sûrs et efficaces chez l'homme que chez la femme.

D'une façon générale, il y a dans certains pays d'Europe (Autriche, Allemagne, Italie, Royaume-Uni) et du monde (États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande) une généralisation de cet élargissement de la vaccination aux garçons, même si leur

couverture vaccinale reste inférieure à celle des filles pour le moment. L'Australie fait figure de proue dans l'établissement d'une campagne de vaccination large et non genrée : en 2020, 75,9% des garçons et 80,2% des filles y ont réalisé un schéma à 3 doses (39).

De nombreuses études ont démontré une efficacité de presque 100% des vaccins anti-HPV sur de nombreuses lésions telles que les verrues génitales (pour les vaccins tétra- et nonavalent) et les lésions précancéreuses du col de l'utérus, du vagin, de la vulve et de l'anus lorsqu'elles sont causées par une souche de HPV ciblée par le vaccin. Ils semblent également pouvoir provoquer une protection croisée envers d'autres souches de HPV, non ciblées initialement (72).

Actuellement, les principaux freins à la vaccination anti-HPV sont sa non-proposition systématique aux personnes éligibles par les professionnels de santé et les questionnements sur le profil sécuritaire des vaccins (76). Pour briser les mythes sur leur supposée dangerosité, il est important que les professionnels et les patients soient correctement informés sur leur utilité ainsi que leurs potentiels effets indésirables très majoritairement non graves (syncope, nausées, maux de tête, fièvre, douleur, rougeur ou hématome au point d'injection...) ou exceptionnellement graves (réaction allergique) (50)(89). Aucun lien n'a pu être établi entre la survenue de maladie auto-immune et la vaccination anti-HPV (76). De plus, il existe une influence des facteurs socioéconomiques sur l'éducation à la santé des patients et leur suivi médical régulier, ce qui réduit *in fine* la couverture vaccinale dans certaines populations défavorisées et augmente donc leur exposition aux infections à HPV (42).

Les souches ciblées par ces vaccins sont également impliquées dans l'apparition de certains cancers oro-pharyngés (notamment les HPV-16 et -18) et il n'existe pas d'argument théorique qui empêcherait l'efficacité vaccinale au niveau d'autres localisations que le col utérin (62), ainsi la couverture vaccinale non genrée pourrait permettre de réduire fortement l'incidence de ce type de tumeurs (86). Les vaccins anti-HPV actuels pourraient par ailleurs avoir un impact encore plus important dans ce type d'indication (plus de 85% des tumeurs HPV-induites causées par HPV-16 et -18) que dans le cancer du col de l'utérus (70% des cas causés par HPV-16 et -18) (6).

Des études suggèrent que les vaccins anti-HPV apporteraient une protection envers les infections orales à HPV. En effet, des anticorps anti-HPV-16 et -18 ont été détectés

dans la salive d'individus vaccinés, cependant à des taux moindres que dans le sang. *In vitro*, ces anticorps salivaires permettent de neutraliser des pseudovirus semblables aux HPV. Une récente étude a réalisé une comparaison de la prévalence de l'infection orale à HPV (-6, -11, -16 ou -18) dans deux groupes, l'un vacciné et l'autre non : on retrouve 88% de contaminations en moins dans le groupe vacciné. Seules ces quatre souches ont été testées, mais il est possible de supposer, au vu de ces résultats, que le vaccin nonavalent puisse apporter une protection contre les neuf souches ciblées par celui-ci (63). Pour que la vaccination soit efficace dans cette indication, l'effet protecteur doit se prolonger dans le temps : des études sont en cours et montrent pour le moment une stabilisation des anticorps systémiques 8 ans après la réalisation du vaccin (36). Par ailleurs, des analyses de données réalisées aux États-Unis entre 2011 et 2014 chez 2627 hommes de 18 à 33 ans ont démontré que les infections orales aux HPV-6, -11, -16 et -18 sont moindres chez les hommes vaccinés (0,0% contre 2,13% chez les non-vaccinés) (39).

Ainsi, la stratégie de prévention des cancers oro-pharyngés HPV-induits pourrait reposer sur deux axes : l'éducation à la santé et la détection précoce d'une part et l'induction d'une immunité durable par la vaccination d'autre part (28). Les résultats de l'effet préventif de cette dernière contre les carcinomes épidermoïdes oro-pharyngés ne seront visibles que dans deux à trois décennies, sous condition d'une couverture vaccinale suffisante, ceci est relatif à la longue période de latence survenant entre l'infection et le développement d'une lésion maligne. Ces bénéfices n'étant pas immédiats, il est actuellement d'autant plus important de s'appuyer sur l'autre axe de la stratégie de prévention : inciter les patients à réaliser des consultations de contrôle et les éduquer, ainsi que les professionnels de santé, à ce problème de santé publique (39). Le chirurgien-dentiste est en première ligne pour informer les patients des répercussions orales d'une infection à HPV et des mesures de prévention, il peut également orienter les personnes éligibles à la vaccination vers des professionnels effectuant cet acte.

2.1.2. Examen clinique : reconnaître une lésion suspecte de malignité

- Examen clinique

Afin de détecter précocement les carcinomes épidermoïdes oro-pharyngés (HPV-induits ou non), le chirurgien-dentiste doit procéder à un examen clinique systématique de la tête et du cou lors des consultations de contrôle. C'est la technique de dépistage la plus efficace notamment lorsque les tumeurs sont à un stade débutant sans manifestations symptomatiques (86). Cet examen comprend une évaluation visuelle et tactile extra- et intra-orale, sous un éclairage adapté, à la recherche de toute anomalie des muqueuses (observées chez environ 10% des patients) ou de signes associés (41).

L'examen extra-oral comprend tout d'abord une observation de la face et des lèvres à la recherche d'une anomalie tissulaire ou d'une modification de morphologie. Elle est ensuite suivie d'une palpation de ces zones ainsi que des ganglions cervicaux, afin de détecter tout changement dans la consistance des tissus (41). En effet, les métastases ganglionnaires sont régulièrement les premières caractéristiques observables des cancers oro-pharyngés HPV-induits (68), elles se présentent alors sous forme de grosseurs persistantes non douloureuses dans le cou (62). Il est également possible d'observer les mains du patient, à la recherche de verrues cutanées indiquant une infection à HPV-BR, pouvant parfois s'accompagner de co-infections à HPV-HR. Les mains sont par ailleurs un vecteur d'auto-inoculation de l'infection à papillomavirus (79).

L'examen intra-oral consiste en l'observation directe et indirecte (à l'aide d'un miroir endobuccal) et la palpation digitale des muqueuses orales et oropharyngiennes : joues, vestibules, gencives, langue (face dorsale, ventrale et bords latéraux), plancher buccal, palais dur, voile du palais, tonsilles palatines, piliers de l'amygdale, luette et paroi postérieure de l'oropharynx. Le but est d'y détecter d'éventuelles modifications de consistance, de taille, de couleur, de température ou de texture (41). Cependant, l'observation des muqueuses de l'oropharynx par les dentistes n'est pas réalisable dans son entièreté, il n'est par exemple pas possible d'observer tout le tiers postérieur de la langue (incluant sa base, siège relativement fréquent des cancers de l'oropharynx) (67). Le praticien prête également attention aux éléments constituant des cofacteurs de risques : bords dentaires tranchants, obturations iatrogènes, prothèses mal adaptées et mauvaise hygiène buccodentaire (85).

Si la plupart des anomalies observées sont bénignes, cet examen permet de détecter la quasi-totalité (99%) des cancers de la cavité orale (1) et donc de fortement réduire la morbidité et la mortalité associées.

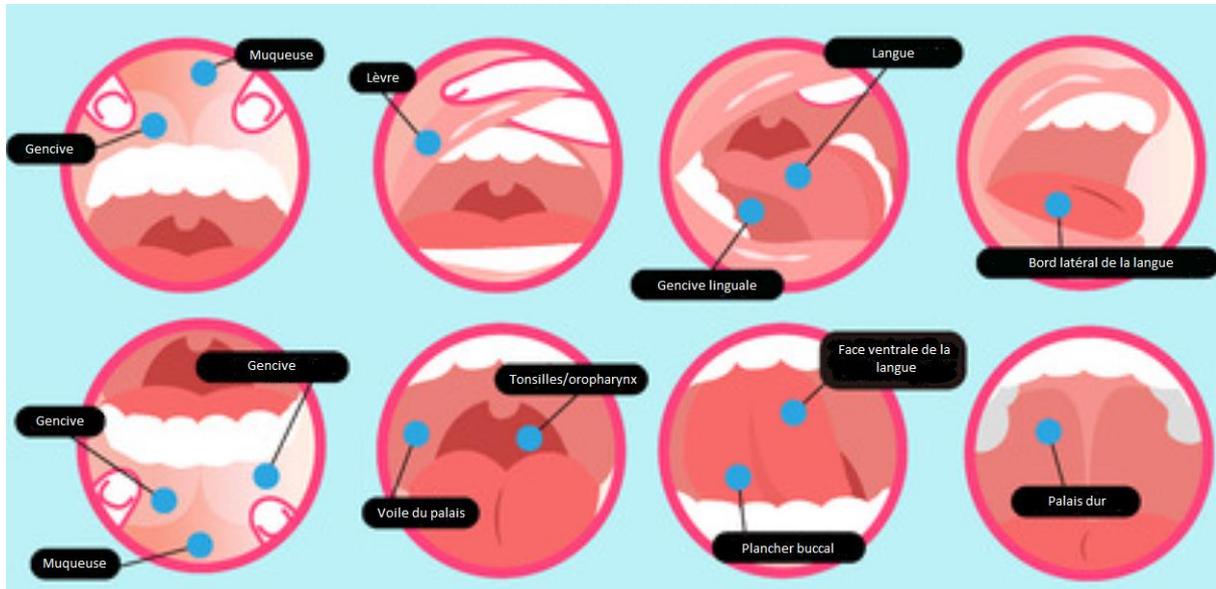


Figure 21 : Éléments observés lors de l'examen clinique intra-oral

Si une lésion est détectée, il convient d'apprécier son aspect, son emplacement et les potentiels signes associés afin de caractériser son risque : apparemment non suspecte, suspecte ou d'apparence maligne (41). Il existe des lésions malignes atypiques d'aspects très variables, ces indications permettent d'orienter le praticien dans la suite des examens mais ne permettent en aucun cas d'exclure totalement que la lésion soit cancéreuse. *A contrario*, certaines lésions d'aspect malin peuvent se révéler bénignes (62).

Les lésions à risque de malignité ont cependant souvent des aspects reconnaissables. Les arguments en sa faveur sont :

- Une plaie ou une douleur persistante (bien que la lésion puisse également être tout à fait asymptomatique),
- Une modification localisée de l'apparence et/ou de la consistance de la muqueuse,
- Une lésion blanche et/ou rouge (leucoplasie, érythroplasie ou érythroleucoplasie) persistante de la muqueuse, avec ou sans ulcération : ce sont les lésions dysplasiques à risque de dégénérescence maligne les plus

fréquentes, ce risque est accru chez un individu consommateur de tabac et/ou d'alcool,

- Une lésion en relief persistante de la muqueuse,
- Une masse ou excroissance persistante de la muqueuse, notamment lorsque son aspect est bourgeonnant,
- Une ulcération ou un saignement localisé de la muqueuse,
- Une induration et/ou une adhérence de la lésion aux plans profonds,
- La présence d'adénopathies (1)(41)(74).

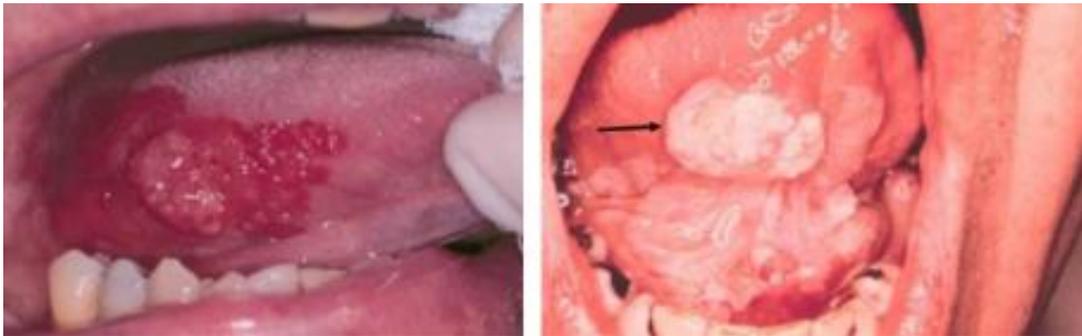


Figure 22 : Carcinomes épidermoïdes d'aspect érythroplasique (gauche) et leucoplasique (droite) (85)

- Examens complémentaires

Des examens complémentaires peuvent également être réalisés au fauteuil si l'équipement du praticien le permet afin de renforcer son hypothèse, sans pour autant se substituer à l'examen clinique (41) :

- La coloration vitale au Bleu de Toluidine : méthode simple, rapide, peu onéreuse et non-invasive aidant au diagnostic des lésions précancéreuses et cancéreuses de la cavité orale. Elle consiste en l'application d'une solution aqueuse à 1% de Bleu de Toluidine pendant 30 secondes sur la lésion, dans le but de colorer en bleu les zones dysplasiques. Ses résultats sont opérateurs-dépendants et, seule, elle présente respectivement une sensibilité et une spécificité estimées de 72,5 à 84% et de 61,4 à 70%. Lorsqu'elle est combinée à un examen clinique de qualité (donc utilisée sur des lésions déjà suspectées de malignité), sa sensibilité peut atteindre jusqu'à 100%. Elle peut guider les zones à biopsier. Cependant, sa spécificité reste faible car les ulcérations de

toute nature (traumatique, inflammatoire...) ont tendance à se colorer également (1).

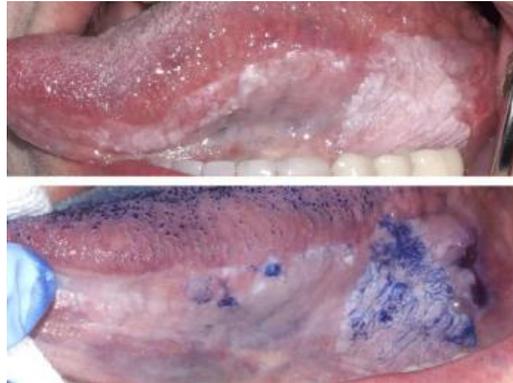


Figure 23 : Coloration au Bleu de Toluidine sur une leucoplasie suspectée de malignité (1)

- L'autofluorescence : méthode non-invasive reposant sur l'argument que les lésions dysplasiques et cancéreuses modifient la fluorescence de la muqueuse lorsqu'elle est éclairée par certaines longueurs d'onde. Ainsi, une lésion dysplasique apparaît sombre au milieu d'une muqueuse saine fluorescente. Cette technique présente une sensibilité élevée (estimée à 91%) mais une faible spécificité (estimée à 58%) car des phénomènes inflammatoires peuvent induire des modifications de fluorescence similaires (1).



Figure 24 : Test de l'autofluorescence sur un carcinome épidermoïde lingual (1)

- L'imagerie par autofluorescence (VELscope®, Identafi®...): elle permet de distinguer les zones anormales de la muqueuse saine par l'observation indirecte de la fluorescence à travers l'utilisation d'une caméra, cette technique

a l'avantage de permettre une observation rapide et simple de l'ensemble de la cavité buccale. Elle peut également servir de guidage optique lors de la réalisation d'une biopsie (40).

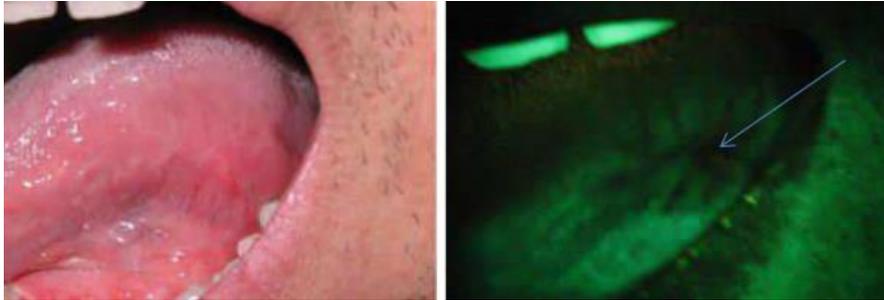


Figure 25 : Observation d'une lésion dysplasique de la langue à l'aide du VELscope®

(40)

2.1.3. Conduite à tenir devant une lésion suspecte

- Interrogatoire

Afin de conforter son hypothèse clinique, le praticien interroge le patient à la recherche de potentiels facteurs de risque, en effectuant une revue de son histoire médicale, sociale et dentaire (41).

Le praticien se renseigne tout d'abord sur l'état de santé général du patient. Il est important de noter la présence d'une éventuelle immunodépression, qu'elle soit induite par une pathologie (notamment VIH/SIDA) ou un traitement médical. En effet, un patient immunodéprimé présente un risque augmenté de développer un cancer oro-pharyngé à la suite d'une infection à HPV (63)(79).

Il recherche des antécédents connus de lésions à HPV bénignes ou malignes sur toute localisation (orale, génitale, sur les mains) chez le patient ou ses partenaires sexuels (27). Il prend note également de son statut vaccinal anti-HPV (79). Les informations obtenues ne peuvent en aucun cas exclure la possibilité que la lésion investiguée soit maligne car de nombreux cas de cancers oro-pharyngés restent HPV-négatifs.

Le patient est interrogé sur ses comportements à risque, notamment ses habitudes de consommation de tabac sous toutes ses formes et d'alcool, ainsi que la présence

éventuelle de pratiques sexuelles à risque. La probabilité de développer un carcinome oro-pharyngé HPV-négatif est particulièrement augmentée quand tabac et alcool sont consommés simultanément et en grande quantité (84). Lorsque le cancer est HPV-induit, le patient-type est régulièrement non-consommateur chronique mais ce sont dans ce cas des cofacteurs de risque. De plus, avoir de nombreux partenaires sexuels, notamment oro-génitaux, et des rapports non protégés augmente également la probabilité d'infection orale à HPV et donc le risque de cancer HPV-induit (27).

Enfin, le praticien liste les symptômes ressentis par le patient. Bien qu'il puisse y avoir une absence totale de symptômes, surtout lors des stades précoces (85), il est important de les prendre en compte. Ils sont variables en fonction de la localisation de la tumeur et de son étendue (86), mais pas selon l'agent causal (HPV-induit ou non). On peut retrouver notamment des douleurs à la déglutition ou à la mastication, une dysphagie, une dysphonie, une perte de poids, une halitose, une sensation de bolus dans la gorge, une masse non douloureuse dans le cou, une paresthésie ou encore une otalgie unilatérale persistante. Lorsque le patient a remarqué lui-même la lésion, il est intéressant de lui demander depuis quand elle est présente : une ulcération qui ne guérit pas en 2 à 3 semaines est d'emblée suspecte (62).

- Biopsie

- Généralités

La biopsie est un acte chirurgical consistant à prélever une portion (biopsie incisionnelle) ou la totalité (biopsie excisionnelle ou exérèse) d'une lésion ou d'un tissu afin de pouvoir réaliser des analyses histologiques, microbiologiques, chimiques ou immunologiques. La pièce obtenue doit idéalement contenir une partie de tissu sain afin de servir de comparatif (25).

Cet acte est indiqué face à une lésion suspecte afin d'établir ou de confirmer son diagnostic basé sur l'examen clinique. D'une façon générale, une biopsie est réalisée d'emblée lorsque l'aspect et/ou la symptomatologie de la lésion sont fortement suspects ou qu'ils ne permettent pas d'émettre une hypothèse diagnostique. Elle est également réalisée lorsqu'une lésion, au premier abord d'aspect non malin, ne guérit

ou ne s'améliore pas au bout d'un délai raisonnable (environ 2 semaines) après l'élimination de tous les potentiels agents causaux (dent ébréchée, obturation iatrogène, prothèse mal adaptée, mauvaise hygiène, etc...) (1)(74).

Si l'examen clinique et les examens complémentaires permettent de poser une hypothèse diagnostique, seule la biopsie suivie d'un examen histopathologique permet de poser le diagnostic définitif de lésion dysplasique, d'en préciser le stade et ses caractéristiques (41). Cet examen est considéré comme le test de référence (*gold standard*) concernant le diagnostic du carcinome épidermoïde oral (1). En effet, il existe un fort polymorphisme des affections de la muqueuse orale (74) : toutes les lésions d'aspect suspect ne sont pas cancéreuses et, au contraire, une dysplasie épithéliale peut être observée dans une muqueuse d'apparence clinique saine.

Lorsque le diagnostic de lésion maligne est confirmé par la biopsie, elle présente alors trois intérêts supplémentaires : elle permet de définir le type histologique de la tumeur, de connaître son stade d'évolution et enfin de définir en conséquence l'axe de traitement (74).

Le chirurgien-dentiste est habilité selon le Code de la Santé Publique à réaliser ce type d'acte au niveau de la muqueuse buccale, lorsque sa formation et son plateau technique disponible le lui permet. Le praticien réalisant la biopsie engage sa responsabilité (notamment en cas de mauvaise réalisation ou de complications) et s'engage à annoncer le résultat au patient puis à assurer sa prise en charge, en réalisant le traitement ou en l'orientant vers un spécialiste (25).

- Contre-indications

La biopsie peut occasionner du stress, de la peur ou de l'inconfort chez le patient mais il est un acte indispensable et sûr lorsqu'il est réalisé dans de bonnes conditions (1). Cependant, comme tout acte chirurgical, des précautions doivent être respectées (asepsie, formation, sécurité, matériel et moyens d'hémostase locaux disponibles...) (25) et des contre-indications existent.

Les contre-indications absolues sont peu nombreuses mais doivent impérativement être connues de l'opérateur :

- Risque de dégénérescence maligne, d'exacerbation d'un processus malin en cours ou d'extension : par exemple dans le cas de tumeurs næviques,
- Risque hémorragique grave : dans le cas de tumeurs vasculaires (d'autant plus lorsqu'elles sont pulsatiles) et chez les patients ayant des troubles de la coagulation ou prenant des médicaments anticoagulantes (se référer aux recommandations en vigueur ou contacter le médecin prescripteur le cas échéant) (74).

Il existe également des contre-indications relatives à prendre en compte :

- Risque infectieux : selon l'état de santé général du patient, une antibioprophylaxie peut être nécessaire avant de réaliser l'acte,
- Rupture de la continuité des soins : si le patient a déjà planifié un rendez-vous avec un spécialiste, il peut être judicieux de ne pas réaliser la biopsie qui pourrait entraîner des déformations ou des modifications tissulaires pouvant influencer sur son appréciation lors du prochain rendez-vous (il est nécessaire dans ce cas de lui transmettre rapidement le compte-rendu de la consultation),
- Lésion franchement maligne ou acte complexe (localisation, étendue...) : il est alors également préférable d'adresser directement le patient à un spécialiste,
- Praticien ne possédant pas les connaissances, l'expérience ou le plateau technique nécessaires pour effectuer l'acte selon de bonnes pratiques : le patient doit alors être transféré vers un praticien compétant (74).

- Adresser le patient pour prise en charge spécialisée

Une fois la biopsie réalisée et la pièce d'exérèse envoyée au laboratoire, un examen anatomopathologique est réalisé. Ses résultats vont permettre d'orienter la prise en charge thérapeutique (74). D'une manière générale, tout symptôme ou lésion durable (d'une durée supérieure à 2 ou 3 semaines) doit amener à consulter un spécialiste. Si les compétences du chirurgien-dentiste se limitent à la cavité orale et une petite partie de l'oropharynx, le praticien spécialisé en oto-rhino-laryngologie (ORL) peut également explorer et biopsier le larynx et l'entièreté du pharynx par endoscopie (86).

Lorsque les examens de laboratoire indiquent que la lésion est bénigne, elle peut soit être traitée soit faire l'objet d'une surveillance régulière (41) : l'étiologie de la lésion ainsi que son incidence sur le quotidien du patient doivent être prises en compte dans

ce choix. Il est préférable également, quand elle est causée par un HPV, de recommander au patient de consulter certains spécialistes à la recherche de lésions au niveau d'autres zones anatomiques afin d'éviter l'entretien d'un phénomène d'auto-inoculation et de dépister d'éventuelles infections à HPV :

- Infection ano-génitale : le dépistage et le traitement de l'infection génitale peuvent être réalisés par un gynécologue chez les femmes et un urologue chez les hommes, en cas de lésion anale le traitement sera réalisé par un gastro-entérologue,
- Infection cutanée : une consultation de contrôle chez un dermatologue peut se révéler intéressante dans le cadre du dépistage de verrues cutanées, notamment digitales (79).

Lorsque la lésion se révèle maligne, il est impératif que la prise en charge soit rapide et que le délai entre la biopsie et l'exérèse complète soit court. En effet, même si le phénomène de dissémination des cellules malignes n'est pas prouvé, il convient de minimiser au maximum ce risque et de limiter l'évolution de la maladie (25). Des examens d'imagerie sont également réalisés afin d'observer l'étendue de la tumeur et une éventuelle atteinte des tissus avoisinants ou des ganglions. Le traitement d'une pathologie cancéreuse, au-delà de l'exérèse, ne fait pas partie du domaine de compétence du chirurgien-dentiste et sa planification est pluridisciplinaire (médecins et chirurgiens ORL, chirurgiens plasticiens, radiothérapeutiques, oncologues, orthophonistes, chirurgiens-dentistes, etc...) (86).

2.2. Méthodes de détection des HPV les plus utilisées en laboratoire

2.2.1. Généralités

De nombreuses techniques existent pour détecter une atteinte virale : cultures, recherche de modifications cellulaires pathognomoniques, détection de protéines virales ou d'acides nucléiques (ADN, ARNm) dans des prélèvements tissulaires, détection d'anticorps sériques... Malheureusement, les papillomavirus sont des virus ne pouvant pas être cultivés *in vitro* (60).

Pendant des années, la principale technique employée pour détecter la présence de HPV dans des prélèvements était l'observation par microscopie optique. L'objectif était de rechercher les modifications cellulaires liées aux HPV : présence de koïlocytes, de cellules multinucléées et de dyskératose ou parakératose. Cette méthode, relativement fiable au niveau du col utérin, n'est pas totalement adaptée au niveau oral car des éléments tels que les irritations mécaniques chroniques peuvent provoquer des modifications cellulaires compliquant l'identification des vrais koïlocytes (60). Ainsi, le seul critère histologique ne peut pas être suffisant dans le diagnostic d'une infection orale à HPV. De plus, il ne renseigne pas sur le type de souche de HPV responsable de l'atteinte (64).

Il est possible également de rechercher la présence d'anticorps sériques (immunoglobulines A ou G) dirigés contre les antigènes viraux (par exemple anti-L1, anti-E6, anti-E7...) (28). Malheureusement, en raison d'une réponse immunitaire inconstante, ces analyses sérologiques ne sont pas des marqueurs fiables (72), que ce soit pour le diagnostic d'une infection à HPV orale ou génitale : des études indiquent qu'environ la moitié des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus présentent une sérologie négative (60). De plus, une sérologie positive n'apporte aucune indication sur la localisation de l'infection (28). Cependant, cet examen peut être utilisé comme un indicateur de risque car il existe une corrélation statistique entre la probabilité de développer un carcinome de l'oropharynx et la détection de certains anticorps (notamment anti-E6 et anti-E7) : il semblerait qu'une sérologie positive à HPV-16 augmente ce risque d'au moins 14 fois. Des anticorps peuvent également être retrouvés dans la salive mais leur pertinence dans le diagnostic de l'infection à HPV n'est pas connue (60).

De l'ADN de papillomavirus est détecté pour la première fois dans un carcinome épidermoïde oral en 1985 en Allemagne (37), des techniques moléculaires basées sur la détection de protéines ou d'acides nucléiques viraux ou encore l'immunohistochimie se sont alors imposées comme des méthodes de référence dans le diagnostic de l'infection à HPV. Elles permettent non seulement de détecter la présence de HPV dans une lésion (donc de différencier les carcinomes oro-pharyngés HPV-induits ou non), mais aussi dans certains cas de détecter des infections asymptomatiques et d'identifier la souche responsable (4). Ces analyses sont effectuées généralement sur des tissus frais ou fixés au formol et enrobés de paraffine (FFPE) (64) obtenus par une biopsie, après que le pathologiste ait réalisé l'examen histopathologique (55). Elles peuvent également être effectuées sur un frottis (60), notamment dans le cadre d'un dépistage.

Ces techniques moléculaires peuvent être divisées en 2 grandes catégories :

- Directes : qui vont détecter la présence du virus, on retrouve des techniques ne nécessitant pas d'amplification (comme le Southern-Blot ou l'Hybridation *In Situ*, HIS) et des techniques nécessitant une amplification (comme la Réaction de Polymérisation en Chaîne ou *Polymerase Chain Reaction*, PCR) (24)(37),
- Indirectes : qui vont détecter des biomarqueurs signant l'infection par le virus (comme l'immunohistochimie de la protéine p16) (24).

Traditionnellement, la PCR et l'HIS étaient les méthodes moléculaires les plus utilisées (53). Aujourd'hui, on associe généralement l'une de ces deux techniques à la détection de la protéine p16 par immunohistochimie (36) dans le but d'augmenter la fiabilité des résultats et donc d'améliorer la prise en charge thérapeutique. Malheureusement, de nombreux kits sont commercialisés et il n'existe pas de standardisation des protocoles, ce qui complique la réalisation d'études comparant leurs résultats (6).

Ces examens présentent différents avantages et inconvénients :

- Ils permettent la détection de HPV, d'indiquer si le virus se trouve sous forme intégrée ou d'épisome et si son matériel génétique est activement exprimé (28),
- Ils possèdent globalement une haute spécificité mais une sensibilité moyenne (24), ce qui justifie d'avoir recours à au moins deux méthodes distinctes,
- Leurs performances peuvent varier selon la méthode employée, la méthode de prélèvement, le type de fragment étudié (notamment kératinisé ou non), le site

de prélèvement (les nombreuses connexions entre les structures anatomiques au niveau oral rendent fréquents les prélèvements contenant des cellules provenant d'une structure voisine) et ses conditions de transport et de conservation (60)(63),

- Selon la technique, la mise en œuvre peut être compliquée et les coûts élevés (24).

Actuellement, il n'existe aucune recommandation de dépistage des infections orales asymptomatiques à HPV. Cependant, sa présence est obligatoirement recherchée dans le cadre de carcinomes épidermoïdes oro-pharyngés afin de déterminer la prise en charge thérapeutique et d'avoir une indication sur le pronostic de la tumeur (29). Depuis 2017, l'OMS recommande la réalisation d'au moins une analyse moléculaire (PCR, HIS ou immunohistochimie de la protéine p16) dans ce cadre (4).

2.2.2. Hybridation *in situ* (HIS) sur coupe

- Hybridation *in situ* de sondes d'ADN

Les premiers kits de détection du génome des HPV sont commercialisés au début des années 1980. Ils étaient basés initialement sur la technique de Southern-Blot qui nécessite d'utiliser des sondes oligo-nucléotidiques radiomarquées. D'autres tests, plus simples, ont ensuite été développés comme le Dot-Blot et l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH, utilisation de sonde avec un marqueur fluorescent révélé en microscopie à fluorescence). Dot-Blot et Southern-Blot ont ensuite été abandonnés en routine par manque de sensibilité pour le premier et impossibilité d'automatisation pour le deuxième (72).

L'hybridation *in situ* a été développée afin de rechercher directement du matériel génomique viral sur des prélèvements de tissus fixés sur lames (72). Cette méthode a été utilisée, avec la PCR, lors des nombreuses études investiguant le rôle de l'infection à certains HPV dans la genèse de carcinomes épidermoïdes oraux et oropharyngés (67).

Le principe de l'HIS à sonde d'ADN repose sur l'observation au microscope optique de l'hybridation de sondes spécifiques visant l'ADN viral dans les tissus prélevés (4).

Elle permet ainsi d'objectiver le matériel génomique, de caractériser sa relation avec la morphologie cellulaire et tissulaire de la lésion (6) et d'étudier la transcription et l'intégration virale (37). Elle est réalisée généralement sur des coupes histologiques fixées au formol et enrobées de paraffine.

Selon le type de sonde employée, cette technique permet d'identifier différentes souches de HPV. Certaines sondes visent uniquement les HPV à haut risque HPV-16 et -18, quand d'autres visent en supplément les HPV-31, -33, -51, voire les HPV-35, -39, -45, -52, -56, -58, -66. Certaines sondes sont également ciblées sur des HPV-BR comme HPV-6 et -11 (4).

Les principaux avantages de cette technique sont son coût, sa facilité de mise en œuvre, sa haute spécificité ainsi que sa capacité à permettre la visualisation directe du virus et sa quantification dans les noyaux cellulaires de la tumeur (59).

Cependant, elle comporte également des inconvénients non négligeables, notamment une forte dépendance à la qualité des protocoles du laboratoire et une sensibilité réduite due au fait qu'une quantité trop faible de copies d'ADN dans une cellule ne permet pas d'objectiver un résultat positif (25 à 45% de faux-négatifs si le nombre de copies est inférieur à 100 copies par cellule). De plus, elle ne permet que la visualisation du matériel génomique des souches ciblées (4).

Pour ces raisons, l'HIS de sondes d'ADN est de moins en moins utilisée comme outil diagnostique de l'infection virale à HPV.

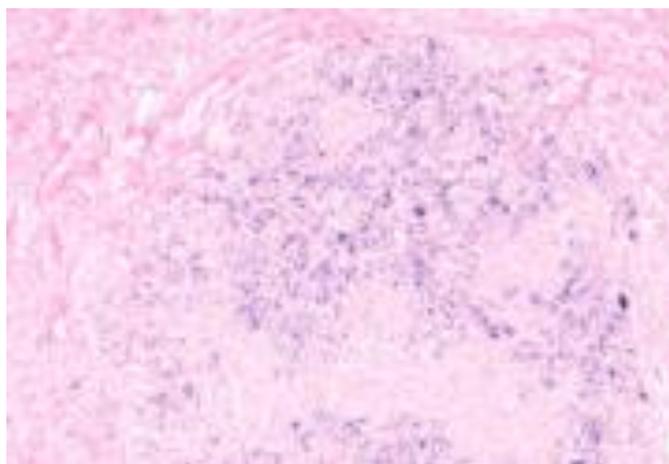


Figure 26 : Hybridation *in situ* de sondes d'ADN : les cibles sont ici colorées en bleu
(4)

- Hybridation *in situ* de sondes d'ARN

L'HIS de sondes d'ARN est une technique qui permet d'objectiver la présence de HPV à travers l'observation directe sur des coupes histologiques d'ARNm E6/E7 (53). Les protéines oncogènes E6 et E7 étant principalement exprimées par les HPV-HR, ce test les détecte de façon globale. Cette technique est particulièrement intéressante car elle permet la détection des HPV-HR (jusqu'à 18 souches), de leur activité transcriptionnelle (signant une infection active) et leur localisation dans la lésion. Elle est réalisée généralement sur des coupes fixées au formol et enrobées de paraffine (4).

Les principaux avantages de cette technique sont sa haute spécificité (88 à 100%) et sa haute sensibilité (87 à 100%) (4), qui sont supérieures à celles de l'HIS de sondes d'ADN. Elle permet également l'étude de la transcription virale et, dans le cas des carcinomes épidermoïdes oro-pharyngés, l'estimation d'un pronostic de façon fiable. En effet, des études ont montré que le pronostic des patients atteints de ce type de tumeur est meilleur lorsque la combinaison de tests HIS d'ARN E6/E7 et immunohistochimie de la protéine p16 est positive, par rapport à une immunohistochimie de p16 positive seule (5). De plus, selon certaines études, plus le signal détecté est fort meilleur semble être le pronostic (4).

Son principal inconvénient est son prix élevé, ce qui complique l'utilisation de ce test en routine. De plus, il permet la détection de nombreux HPV-HR mais pas l'identification précise de la souche en cause (4).

Actuellement, l'HIS de sondes d'ARN est régulièrement utilisée en combinaison avec l'immunohistochimie de la protéine p16 (29). Elle est considérée comme l'un des tests de référence dans la détection de l'infection active à HPV-HR, notamment dans le cadre de carcinomes épidermoïdes oro-pharyngés (67). Son utilisation n'est cependant pas recommandée en examen de routine.

La technologie la plus fréquemment utilisée est le RNAscope[®], qui permet la détection de l'ARNm E6/E7 de 18 souches de HPV-HR (HPV-16, -18, -26, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -53, -56, -58, -59, 66, -68, -73 et -82). Elle présente l'avantage d'être observable en microscopie optique (4).

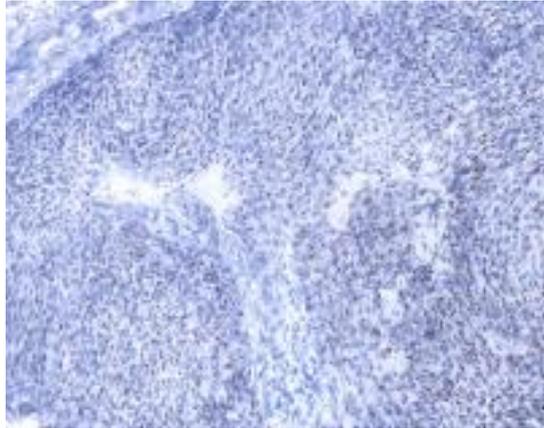


Figure 27 : Hybridation *in situ* de sondes d'ARN : les cibles sont ici colorées en brun (4)

2.2.3. Amplification par PCR couplée à une hybridation

La Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR) est une technique fondée sur l'amplification génique : à partir d'un unique double-brin d'ADN, elle va permettre la production de nombreuses copies (environ 1 million après 30 cycles) dans l'objectif de pouvoir y repérer du matériel génétique de HPV (15).

Le prélèvement se réalise à l'aide d'un frottis ou par biopsie (fragment frais, congelé ou conservé dans un bloc de paraffine). L'ADN est ensuite dénaturé par chauffage à 94°C afin de séparer les deux brins. Cette séparation va permettre au *primer* (amorce spécifique de régions génomiques conservées chez les HPV (72)) utilisé de s'hybrider sur le début de la séquence recherchée. Enfin, l'utilisation d'une ADN-polymérase permet l'élongation de ce brin. Plusieurs cycles sont répétés afin d'amplifier la séquence d'ADN d'intérêt (et non toute la séquence d'ADN) (15).

Le produit obtenu est purifié, séquencé puis analysé généralement par électrophorèse afin d'être comparé par un programme bio-informatique à une base de données (BLAST : *Basic Local Alignment Search Tool*) (15). Le typage du HPV impliqué peut ainsi être réalisé.

Les principaux avantages de la PCR sont qu'elle est une technique simple, stable et reproductible avec une haute sensibilité (98%) et une bonne spécificité (84%) quand elle est réalisée dans de bonnes conditions. Surtout, elle permet de détecter la présence de matériel viral en très petite quantité (4).

Ses principaux inconvénients sont qu'elle n'apporte pas d'informations sur la topographie du virus dans les tissus (pas d'analyse histopathologique) (4) et sur l'état transcriptionnel du virus (pas de différenciation entre infection transitoire et active) (53). De plus, sa haute sensibilité augmente le risque de faux-positifs dus à une contamination de l'échantillon (lors de l'acte clinique ou au laboratoire d'analyse) (4).

Ses résultats dépendent également de la qualité du prélèvement, des conditions de conservation (la paraffine réduit la sensibilité du test), du transport (4) et la purification du produit : en effet, particulièrement au niveau de la zone orale, l'échantillon peut être pollué par des nombreuses bactéries masquant le matériel génomique viral à l'examen (60). De plus, le résultat du génotypage est fortement dépendant de l'amorce utilisée : si le mauvais *primer* est utilisé, le matériel génomique d'un HPV pourtant présent dans l'échantillon sera absent de la séquence d'ADN d'intérêt (72).

Il existe de nombreux types de PCR, chacun présentant ses indications. Par exemple, la PCR quantitative (qPCR) qui permet de réaliser des mesures quantifiées de l'ADN polymérisé (67) ou la PCR nichée qui permet grâce à l'utilisation de deux amorces couplées d'augmenter la sensibilité du test (63).

La RT-PCR (*Reverse Transcription* PCR) permet directement la détection de l'ARNm E6/E7 des HPV grâce à une étape de transcription inverse réalisée avant la PCR. Elle n'apporte pas d'informations histopathologiques (sauf lorsqu'elle est réalisée *in situ* sur coupes histologiques) mais permet de différencier une infection active d'une infection transitoire (4). Elle représente ainsi un outil intéressant dans l'évaluation du pronostic de la tumeur, mais peut se révéler plus complexe à mettre en œuvre (67). De plus, la RT-PCR présente une sensibilité plus élevée que l'HIS au niveau buccal (63) et apporte de nombreuses informations sur les HPV impliqués (souche, intégration, activité...), mais sa sensibilité décroît fortement selon la qualité du prélèvement (29).

De nombreux kits de détection par PCR sous différents formats sont disponibles sur le marché. Cependant, ils ont été commercialisés au départ dans le cadre de l'analyse des lésions cervicales et aucun n'est destiné exclusivement à un usage oro-pharyngé, bien qu'ils soient tout de même utilisés dans cette indication. Ces tests sont idéalement réalisés sur des prélèvements frais (frottis conventionnel ou conditionné en phase liquide) ou congelés (pas toujours faisable en pratique régulière) mais peuvent

également l'être sur des prélèvements enrobés de paraffine (plus simple, mais sensibilité moindre) (4). Le typage des HPV est aujourd'hui le plus souvent réalisé à l'aide d'un test commercial semi-automatisé basé sur l'hybridation de sondes ARN sur un prélèvement de type frottis conditionné en phase liquide, suivi d'une amplification permettant de détecter 13 HPV-HR et 5 HPV-BR (72).

Si la PCR couplée à une hybridation est utilisée régulièrement lors d'examens gynécologiques de prévention, elle n'est pas utilisée en routine dans la prévention des cancers oro-pharyngés (15). En effet, outre les coûts inhérents à cet examen et l'équipement nécessaire qui compliquent son utilisation à très grande échelle (37), la détection au niveau oral d'ADN de HPV asymptomatique n'a pas de valeur prédictive sur la survenue de lésion cancéreuse (bien qu'elle en soit un facteur de risque) (24).

Elle est considérée comme le test de référence dans la détermination du statut et le typage des HPV impliqués dans les carcinomes épidermoïdes oro-pharyngés (59).

2.2.4. Un cas particulier : immunohistochimie (IHC) de la protéine p16

- Rôle de la protéine p16 lors de l'infection à HPV

La protéine p16 est une protéine suppresseur de tumeur impliquée dans l'inhibition des kinases dépendantes des cyclines CDK4 et CDK6, elles-mêmes inhibitrices de la protéine du rétinoblastome pRB (par phosphorylation de celle-ci) qui agit comme régulateur négatif du cycle cellulaire en se liant au facteur de transcription E2F (6). Ainsi, l'expression de la protéine p16 empêche la progression du cycle cellulaire en favorisant la formation du complexe pRB-E2F (37).

Lors d'une infection à HPV-HR, l'oncoprotéine virale E7 va se lier à la forme active (hypophosphorylée) de pRB, ce qui provoque la libération du facteur de transcription E2F actif et l'inactivation du gène du rétinoblastome RB1 (12), et par conséquent une promotion du cycle cellulaire. Dans l'objectif de réaliser un rétrocontrôle du cycle, la protéine p16 est alors surexprimée. Ainsi, cette surexpression peut être considérée comme un témoin indirect de l'infection à HPV-HR (6). Elle est par ailleurs très documentée dans le cadre de carcinomes HPV-positifs du col de l'utérus, de la vulve, du pénis et de la région anale (37).

Cependant, certaines mutations ou altérations (notamment au niveau du gène du rétinoblastome RB1) peuvent se produire lors de cancers oro-pharyngés non HPV-induits (12) et certaines infections à HPV-BR (68) peuvent provoquer des phénomènes similaires. Sa surexpression n'est donc pas exclusivement signe d'une infection à HPV.

- La technique de l'immunohistochimie

Elle est basée sur le principe de reconnaissance d'un antigène (Ag) contenu dans le prélèvement par un anticorps (Ac) spécifique, une réaction chimique ou un révélateur fluorescent permettant ensuite la visualisation de ce couple Ag-Ac (77).

Elle est réalisée sur différents tissus (prélèvements et biopsies, inclus en paraffine ou congelés) et peut être de deux types, qui diffèrent selon leur type de marquage :

- Méthode directe : l'Ac interagit directement avec l'Ag, rapide à réaliser car ne contient qu'une seule étape et un seul Ac, mais sa sensibilité est réduite en l'absence d'amplification du signal, elle est donc rarement employée,
- Méthode indirecte : un premier Ac non marqué interagit avec l'Ag puis un second Ac marqué se lie au premier, cette technique permet une amplification du signal grâce aux multiples réactions engendrées par l'Ac secondaire sur l'Ac primaire et est donc plus sensible (77).

La révélation du complexe peut ensuite être réalisée de deux façons :

- Immunofluorescence : un marqueur fluorescent est utilisé, elle permet de multiplier les marquages et de fournir des informations quantitatives lorsqu'elle est associée à un logiciel de traitement d'image,
- Immunohistochimie en fond clair : une réaction enzymatique est provoquée à l'aide de diverses enzymes puis révélée par l'emploi d'une substance chromogène, le produit coloré obtenu est ensuite observable par microscope à fond clair (77).

- L'immunohistochimie de p16 dans le cadre d'une infection à HPV

Dans le cadre d'un cancer oro-pharyngé, un seuil de positivité a été introduit pour considérer le marquage comme positif : le signal (cytoplasmique et nucléaire) doit être présent dans au moins 70% des cellules (67). En effet, les signaux de faible intensité ont généralement d'autres causes comme une infection à HPV non active ou une inflammation chronique (5). Cependant, même si cette limite permet de minimiser le risque d'erreurs, il arrive que certaines tumeurs HPV-induites émettent un signal inférieur à 70% (notamment entre 50 et 70%) et des tumeurs non HPV-induites un signal supérieur à 70% (4). Ainsi, les lésions p16-positives semblent tout de même représenter un groupe hétérogène.

Cette technique possède de nombreux avantages : elle est plutôt abordable, rapide, facile à mettre en œuvre (24) et hautement sensible (estimée à 94%) (67).

Cependant, sa spécificité est moyenne (estimée à 83%) (67) : selon diverses études, environ 10 à 20% des tumeurs p16-positives sont HPV-négatives (24), car on peut régulièrement retrouver une surexpression de la protéine p16 dans ces tumeurs. De plus, elle ne permet pas de réaliser un génotypage des HPV (59) et est uniquement un témoin indirect de leur présence.

Pour toutes ces raisons, l'immunohistochimie de la protéine p16 utilisée seule n'est pas un indicateur fiable du statut HPV de la tumeur et de son pronostic (5)(10). Ainsi, il est nécessaire de la combiner à une technique de détection directe du génome viral afin d'en confirmer le résultat (27).

Actuellement, l'IHC de la protéine p16 est très utilisée en laboratoire : elle est particulièrement intéressante en routine en première intention grâce à son faible coût et sa haute sensibilité (4). Son résultat, s'il est positif, doit ensuite être confirmé par PCR ou HIS afin d'affiner la spécificité du résultat (et donc de minimiser les faux-positifs) (39)(67).

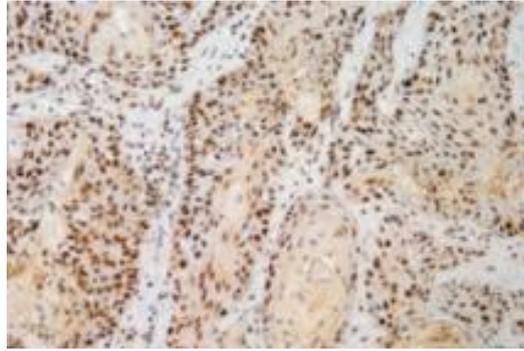


Figure 28 : Lésion orale positive à l'IHC de la protéine p16, présence de HPV confirmée ensuite par PCR (68)

2.3. Prise en charge oncologique

2.3.1. Classification des tumeurs

Les tumeurs sont traditionnellement caractérisées par une classification universelle traduisant la situation oncologique, la classification TNM :

- T (*Tumor*) : représente la taille et l'extension locale de la tumeur primitive,
- N (*Node*) : caractérise la présence ou l'absence de métastases ganglionnaires régionales ainsi que leur importance le cas échéant (extension extra-nodale régionale incluse),
- M (*Metastasis*) : indique la présence ou l'absence de métastases à distance.

Il existe deux composantes à cette classification :

- Une classification clinique (cTNM) : basée sur l'examen clinique, endoscopique et radiologique réalisé avant tout traitement ou chirurgie,
- Une classification histopathologique ou anatomopathologique (pTNM) : basée sur l'analyse anatomopathologique de la tumeur primitive et des atteintes ganglionnaires après résection chirurgicale (38)(86).

La comparaison de ces deux composantes va permettre de catégoriser la tumeur parmi 4 niveaux (stades I à IV).

Cette classification présente de nombreux avantages : traduction en un langage relativement simple d'une réalité oncologique complexe, facilitation des échanges et du recueil des données oncologiques, évaluation du pronostic de la tumeur, aide au choix des traitements les plus adaptés et évaluation de la réponse à ceux-ci (38).

Le cas des tumeurs cancéreuses de l'oropharynx est spécifique : la 8^{ème} version de la classification TNM datant de 2018 (publiée par l'Union Internationale Contre le Cancer, UICC) (29) introduit la notion de statut HPV pour ces cancers (4). Par ailleurs, les notions de profondeur d'infiltration tumorale des cancers de la cavité buccale et d'extension extra-capsulaire des atteintes ganglionnaires régionales sont introduites (38), ces dernières apparaissant plus précocement lors des cancers HPV-positifs.

Ainsi, deux classifications T et N distinctes de cancers de l'oropharynx sont considérées : les tumeurs HPV-positives, nouvellement introduites, et les tumeurs

HPV-négatives, qui sont similaires à l'ancienne classification (38). La détermination de ce statut va directement influencer sur la définition du stade de la pathologie et donc le choix du traitement, le pronostic et le déroulement des essais cliniques à venir (4).

Considérant les divers avantages et inconvénients des nombreux moyens de détection des HPV, l'UICC a choisi comme test de référence l'IHC de la protéine p16, étant donné son faible coût et sa grande disponibilité. Cependant, si cet examen n'a pas été réalisé, la classification des cancers HPV-négatifs s'applique par défaut (38). De plus, du fait de sa spécificité moyenne, il est nécessaire de garder à l'esprit qu'il existe un groupe de patient atteint de tumeurs p16-positives mais HPV-négatives (39).

Tableau 3a : Distinction des tumeurs de l'oropharynx en fonction de leur statut p16, selon la 8^{ème} classification TNM de l'UICC concernant les tumeurs de l'oropharynx (d'après Lambiel et coll., 2017).

cT = pT	Tumeur de l'oropharynx p16(+)	Tumeur de l'oropharynx p16(-)	
T1	Tumeur de taille ≤ à 2 cm dans sa plus grande dimension.		
T2	Tumeur de taille ≤ à 4 cm dans sa plus grande dimension.		
T3	Tumeur de taille > à 4 cm dans sa plus grande dimension.		
T4	Tumeur qui engaine l'artère carotide ou envahit une des structures suivantes : larynx, muscles extrinsèques de la langue, muscle ptérygoïdien médian ou latéral, palais osseux, mandibule, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne.	T4a	Tumeur qui envahit une des structures suivantes : larynx, muscles extrinsèques de la langue, muscle ptérygoïdien médian, palais osseux, mandibule.
		T4b	Tumeur qui engaine l'artère carotide ou envahit une des structures suivantes : muscle ptérygoïdien latéral, apophyses ptérygoïdes, paroi latérale du nasopharynx, base du crâne.

Tableau 3b : Description clinique et anatomopathologique de la valeur N des tumeurs de l'oropharynx p16-positives, selon la 8^{ème} classification TNM de l'UICC concernant les tumeurs de l'oropharynx (d'après Lambiel et coll., 2017).

Tumeur de l'oropharynx p16(+)			
cNX	Non évaluable.	pNX	Non évaluable
cN0	Pas d'atteinte ganglionnaire lymphatique régionale.	pN0	Pas d'atteinte ganglionnaire lymphatique régionale
cN1	Métastase(s) homolatérale(s) unique ou multiples, toutes de taille ≤ à 6 cm.	pN1	Présence de 1 à 4 métastase(s) ganglionnaires.
cN2	Métastase(s) controlatérale(s) ou bilatérales, toutes de taille ≤ à 6 cm.	pN2	Présence de 5 métastases ganglionnaires ou plus.
cN3	Métastase(s) de taille > à 6 cm.		-

Tableau 3c : Attribution du stade selon les valeurs TNM des tumeurs de l'oropharynx p16-positives, selon la 8^{ème} classification TNM de l'UICC concernant les tumeurs de l'oropharynx (d'après Lambiel et coll., 2017).

Tumeur de l'oropharynx p16(+)						
Stade	Stades cliniques			Stades pathologiques		
0	Tis <i>(in situ)</i>	N0	M0	Tis <i>(in situ)</i>	N0	M0
I	T1, T2	N0, N1	M0	T1, T2	N0, N1	M0
II	T1, T2	N2	M0	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0	T3, T4	N0, N1	M0
III	T1, T2, T3	N3	M0	T3, T4	N2	M0
	T4	Tout N	M0			
IV	Tout T	Tout N	M1	Tout T	Tout N	M1

2.3.2. Critères de choix et modalités du traitement

Le traitement pluridisciplinaire est choisi principalement en fonction du stade préalablement défini de la tumeur (localisation, taille, extension, métastases) mais aussi selon les effets indésirables attendus, les comorbidités et les préférences du patient (55). Traditionnellement, le statut HPV de la tumeur n'est pas déterminant dans le choix de la thérapeutique (6). Cependant, la publication de la 8^{ème} classification TNM a permis de le prendre davantage en compte et de débiter des recherches pour adapter les prises en charge au statut HPV (27).

Les principaux piliers du traitement des cancers de la tête et du cou sont la chirurgie et la radiothérapie de la tumeur primitive et des aires ganglionnaires atteintes. Elles sont utilisées seules ou combinées et peuvent être associées à de la chimiothérapie, notamment lors des stades avancés (86). Ainsi, les modalités de traitement sont très variées.

- Résection chirurgicale

L'acte chirurgical est généralement le premier traitement des cancers oro-pharyngés. Le chirurgien retire la tumeur puis réalise également dans la plupart des cas un curage cervical (ablation des ganglions lymphatiques cervicaux) (85). Lorsque ceux-ci sont envahis, une radiothérapie visée sur les aires ganglionnaires et/ou une chimiothérapie peuvent être associées, selon le degré de l'atteinte (86).

Ces chirurgies peuvent se réaliser à ciel ouvert *via* une voie d'accès cervicale, notamment quand la maladie est à un stade avancé (39). Cependant, considérant les conséquences esthétiques et fonctionnelles qu'elles entraînent, elles sont aujourd'hui réalisées lorsque cela est possible à l'aide de procédés endoscopiques moins invasifs qui apportent un taux de guérison au moins similaire avec une morbidité significativement moindre (86) :

- Microchirurgie assistée au laser (*Transoral Laser Microsurgery*, TLMS) : procédé de chirurgie permettant de traiter la tumeur grâce à un laser guidé par endoscope inséré par la bouche,

- Chirurgie robotique transorale (*Transoral Robotic Surgery, TORS*) : utilisation d'un robot chirurgical dont le praticien contrôle les bras articulés ainsi que d'un endoscope inséré par la bouche permettant de visualiser l'acte (39)(84).

- Radiothérapie

La radiothérapie (parfois associée à la chimiothérapie, on parle alors de radiochimiothérapie) peut être employée en post-opératoire ou comme traitement initial lorsque la chirurgie n'est pas possible en première intention (accès compliqué, tumeur de très grande taille, métastases bilatérales avancées...) (39).

Lorsqu'elle est réalisée en première intention dans le cadre de cancer oro-pharyngés, elle est généralement réalisée sur la tumeur primitive ainsi que sur les aires ganglionnaires cervicales indépendamment du stade de la maladie, car cette région est riche en vaisseaux lymphatiques (86).

Cependant, quand le choix du traitement initial d'une tumeur oro-pharyngée est possible, on privilégie la chirurgie. En effet, même si leurs résultats sur les tumeurs précoces localisées semblent similaires (24), les tissus irradiés perdent énormément de capacité de cicatrisation et un haut risque d'ostéoradionécrose apparaît rendant une éventuelle chirurgie ultérieure davantage risquée. On préférera dans ce cas réaliser une radiothérapie post-opératoire (86).

Elle est ainsi le plus couramment utilisée en post-chirurgie, associée ou non à la chimiothérapie, notamment lorsque la maladie est à un stade avancé (84). Le dosage standard employé est de 66 à 70 Gray, modulé selon le nombre de séances (39).

Il existe également une radiothérapie particulière appelée Radiothérapie à Modulation d'Intensité (IMRT) permettant d'irradier de façon très localisée et ainsi de réduire la survenue d'effets indésirables sans perte d'efficacité dans le contrôle de la tumeur (86).

- Chimiothérapie

L'utilisation comme traitement initial de la chimiothérapie est généralement réservée à des cas spécifiques de tumeurs chimiosensibles (lymphome de Burkitt, métastases à

distance...) (86). Elle est cependant recommandée en post-opératoire, en association avec la radiothérapie, lorsque la maladie est avancée (85), son principal avantage étant alors son action systémique (24).

Dans le cas d'une tumeur à un stade précoce, l'ajout d'une chimiothérapie à base de sels de platine à la radiothérapie permet une amélioration du contrôle local de la tumeur et une augmentation de 6,5% de la survie à 5 ans (24). Cependant, de nombreux effets indésirables parfois importants sont ajoutés (entre autres augmentation de la dysphagie et myélotoxicité), la décision de l'intégrer au protocole de traitement doit donc être précautionneusement évaluée selon le rapport bénéfique/risque (86). Le statut HPV de la tumeur n'interfère pas dans le choix des molécules utilisées (64).

Il existe également certaines chimiothérapies qui sont employées dans un objectif palliatif (fluorouracile, méthotrexate...) afin de réduire le volume tumoral et les douleurs chez des patients inéligibles aux autres thérapeutiques. Si la réponse initiale est généralement bonne, elle ne dure pas et la tumeur récidive généralement (86).

- Traitement de la douleur

La douleur est un symptôme très répandu dans les cancers oro-pharyngés et doit impérativement être prise en charge. Elle doit alors être quantifiée afin d'y répondre de la manière la plus adéquate, une douleur intense devant être traitée par un spécialiste de la douleur. Des traitements symptomatiques sont également mis en place pour les douleurs et gênes récurrentes.

Les traitements à visée palliative (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie palliative) permettent également de diminuer les douleurs du patient, au moins transitoirement (86).

- Prévention des effets indésirables

Toutes ces thérapeutiques présentent de nombreuses complications prévisibles, à court ou à long terme (59). Ainsi, quand plusieurs modalités de traitement sont possibles, la décision est en grande partie axée sur ces risques (86).

Tableau 4 : Principaux effets indésirables des différents traitements des cancers oro-pharyngés (59)(84)(85)(86).

Chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> - Parfois très mutilante, le patient peut être en partie défiguré (notamment lorsque la microchirurgie est impossible) - Risques classiques inhérents à l'opération et à l'anesthésie - Conséquences esthétiques et fonctionnelles - Impact psychologique fort 	
	Chirurgie reconstructrice et rééducation	<p>Lorsque la préservation tissulaire n'est pas possible en première intention (tumeur de grande taille ou chirurgie obligatoirement délabrante), des techniques de chirurgie reconstructrice peuvent être employées, lors de la chirurgie initiale ou ultérieurement. Elles permettent d'améliorer l'aspect physique post-opératoire et de restaurer au maximum les fonctions endommagées à l'aide de diverses techniques : greffes tissulaires, lambeaux pédiculés ou libres...</p> <p>Des prothèses peuvent également être réalisées pour remplacer des dents ou des parties du maxillaire manquantes.</p> <p>Dans certains cas, une rééducation de la voix et/ou de la déglutition doit être réalisée.</p>
Radiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte de la fonction salivaire (notamment en cas d'irradiation > 40 Gray des glandes parotides) : xérostomie, augmentation du risque carieux, inconfort, douleurs... - Atteinte des muscles masticateurs : trismus - Atteinte de la vascularisation osseuse (notamment en cas d'irradiation des maxillaires > 60 Gray) : risque d'ostéoradionécrose (très élevé au niveau de la mandibule) - Mucite buccale 	

	<ul style="list-style-type: none"> - Dermite cutanée, sclérose dermique (dans le champ d'irradiation) - Dysgueusie ou agueusie (perturbation/perte de goût), dysosmie (perturbation de l'odorat) : peuvent être transitoires ou définitives - Troubles de la déglutition - Modifications vocales (en cas d'irradiation des cordes vocales) 		
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; text-align: center; vertical-align: middle;"> Prévention de l'ostéoradionécrose (ORN) </td> <td style="padding: 5px;"> <p>Afin de minimiser le risque d'ORN, tous les soins dentaires nécessaires doivent être réalisés avant le début du traitement par radiothérapie. Si une dent abimée ne peut pas être traitée dans de bonnes conditions, elle doit être extraite. Il est ensuite préférable de débiter la radiothérapie après la cicatrisation (au minimum muqueuse) du site d'extraction.</p> <p>Après avoir débuté le traitement par radiothérapie, le maintien d'une excellente hygiène buccodentaire et un suivi dentaire régulier sont indispensables afin d'éviter toute avulsion dentaire, dont la cicatrisation serait compromise.</p> <p>Le port quotidien à vie d'une gouttière de fluoruration est également mis en place.</p> </td> </tr> </table>	Prévention de l'ostéoradionécrose (ORN)	<p>Afin de minimiser le risque d'ORN, tous les soins dentaires nécessaires doivent être réalisés avant le début du traitement par radiothérapie. Si une dent abimée ne peut pas être traitée dans de bonnes conditions, elle doit être extraite. Il est ensuite préférable de débiter la radiothérapie après la cicatrisation (au minimum muqueuse) du site d'extraction.</p> <p>Après avoir débuté le traitement par radiothérapie, le maintien d'une excellente hygiène buccodentaire et un suivi dentaire régulier sont indispensables afin d'éviter toute avulsion dentaire, dont la cicatrisation serait compromise.</p> <p>Le port quotidien à vie d'une gouttière de fluoruration est également mis en place.</p>
Prévention de l'ostéoradionécrose (ORN)	<p>Afin de minimiser le risque d'ORN, tous les soins dentaires nécessaires doivent être réalisés avant le début du traitement par radiothérapie. Si une dent abimée ne peut pas être traitée dans de bonnes conditions, elle doit être extraite. Il est ensuite préférable de débiter la radiothérapie après la cicatrisation (au minimum muqueuse) du site d'extraction.</p> <p>Après avoir débuté le traitement par radiothérapie, le maintien d'une excellente hygiène buccodentaire et un suivi dentaire régulier sont indispensables afin d'éviter toute avulsion dentaire, dont la cicatrisation serait compromise.</p> <p>Le port quotidien à vie d'une gouttière de fluoruration est également mis en place.</p>		
Chimiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> - Fatigue, malaises, nausées et vomissements - Perte d'appétit et de poids - Mucite (peut atteindre toutes les muqueuses du tube digestif) - Gastro-entérite et troubles digestifs - Alopécie transitoire - Diminution de l'efficacité du système immunitaire : risque majoré d'apparition d'infections ou de complications pathologiques - Effets systémiques : possibles atteintes organiques diverses 		

2.3.3. Pronostic des lésions malignes oro-pharyngées HPV-induites

Le pronostic des cancers oro-pharyngés est influencé par de nombreux facteurs, en particulier la localisation de la tumeur primitive (le carcinome de l'amygdale étant de meilleur pronostic (28)) et sa taille, le stade de la maladie (la présence ou non de métastases locales ou à distance) et son étiologie. En effet, le statut HPV de la tumeur est un marqueur pronostique important. D'une façon générale, le pronostic est favorable quand le diagnostic est fait précocement et qu'une thérapeutique adaptée est mise en place (notamment lorsque l'ablation totale de la tumeur est possible, en l'absence d'atteinte ganglionnaire) (85)(86).

Le profil-type des patients atteints de tumeurs HPV-positives diffère de ceux atteints de tumeurs HPV-négatives : ce sont généralement des hommes jeunes (entre 30 et 50 ans) (62), de classe socio-économique supérieure (26), moins souvent consommateurs de tabac et d'alcool (28). Ces tumeurs, dont le statut HPV est généralement établi par immunohistochimie de la protéine p16, présentent également un meilleur pronostic (taux de survie globale et de survie sans maladie) en comparaison des tumeurs HPV-négatives, et ce peu importe l'âge du patient (4). En effet, le taux de survie à 5 ans est supérieur à 75% lorsque la tumeur est HPV-positif contre moins de 50% quand elle est négative (85), indépendamment du stade et des modalités de traitement. Si les raisons exactes de cette différence de pronostic ne sont pas établies, de nombreuses hypothèses sont émises : la réponse immunologique de l'hôte contre l'infection à HPV, un meilleur état de santé global des patients, moins de cofacteurs aggravants (notamment tabac et alcool), une meilleure réponse aux traitements, une physiopathologie moléculaire différente au niveau de la tumeur (28)(38)...

Concernant les modalités de traitements, les tumeurs HPV-positives répondent plus favorablement que les tumeurs HPV-négatives à la chimiothérapie et la radiothérapie, probablement grâce à une atteinte moindre des mécanismes de réparation de l'ADN et suppresseurs de tumeurs (67). De plus, la chirurgie et la radiothérapie apportent également de meilleurs résultats concernant le contrôle régional de la maladie et la survie sans récurrence chez ces patients (27). D'une façon générale, les tumeurs HPV-induites sont associées à un risque moindre de récurrence (55).

Si des métastases ganglionnaires sont fréquemment retrouvées lors des cancers oro-pharyngés HPV-induits, leur valeur pronostique est cependant moindre. En effet, la majorité de ces patients présentent des atteintes ganglionnaires (et par conséquent

un stade avancé) et un taux de survie élevé (64). Ainsi, la valeur « N » de la classification TNM a un impact moindre sur la survie dans le cas des tumeurs HPV-positives (39).

D'autres facteurs, comme la valeur « T » ou la présence de cofacteurs sont de meilleurs marqueurs pronostiques (64). En effet, la consommation de tabac a un fort impact sur la survie des patients, même dans le cas de cancers HPV-induits : les patients fumeurs ont une chance de survie amoindrie par rapport aux non-fumeurs, proportionnellement à la quantité consommée. Chez ces patients, des études ont permis d'estimer que le risque de décès augmente de 1% par paquet-année (24). De plus, le tabac augmente également le risque d'échec des traitements, de développer des métastases à distance et de rechute (notamment en agissant comme un facteur de risque indépendant du HPV de développer une lésion maligne) (60). D'une façon générale et indépendamment de la quantité consommée, les patients fumeurs ayant un cancer oro-pharyngé HPV-induit ont 50% de risque supplémentaire de décéder (26).

Ainsi, le statut HPV permet d'estimer le pronostic de la maladie. Cependant, l'immunohistochimie de la protéine p16 n'ayant pas une excellente spécificité, il peut arriver que certaines tumeurs HPV-négatives soient p16-positives. Il est indispensable de prendre en compte cette donnée, car elle a également une incidence sur le pronostic : si d'une façon générale les tumeurs p16-positives sont de meilleur pronostic que les tumeurs p16-négatives, les tumeurs p16-positives mais HPV-négatives sont de bien moins bon pronostic que les tumeurs HPV-positives (61). De plus, ce test ne donne aucune indication sur la souche de HPV mise en cause, il semblerait pourtant que cette information ait une incidence sur le pronostic : une étude a par exemple démontré que le HPV-33 était associé à une survie plus courte que le HPV-16 (4).

Malgré le bon pronostic des tumeurs HPV-induites, entre 10 à 25% des patients vont connaître une rechute de la maladie, la plupart du temps dans les 2 années suivant le diagnostic initial. Il semblerait que la détection d'ADN de HPV soit un marqueur intéressant pour la surveillance post-traitement : la présence persistante d'ADN du même type que celui détecté au niveau de la tumeur est associée à un risque plus élevé de récurrence de la maladie et à une baisse du taux de survie (39).

En prenant en compte le bon pronostic général de ces tumeurs et la toxicité non négligeable des traitements habituels, il serait donc intéressant de développer des protocoles de traitements spécifiques aux cancers HPV-induits : la 8^{ème} classification TNM a intégré le statut HPV en ce sens.

3. Perspectives d'avenir

3.1. Comparaison : carcinomes oro-pharyngés HPV-positifs/-négatifs

3.1.1. Incidence

D'une façon générale, les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures sont des cancers fréquents dans le monde (6). Si les causes traditionnellement identifiées telles que la consommation de tabac et/ou d'alcool, et dans une moindre mesure une mauvaise hygiène buccale, l'exposition aux rayons X et ultraviolets ou des traumatismes chroniques expliquent la majorité de ces cas (86), environ 25% de ces cancers de la tête et du cou ne sont pas causés par ces facteurs (63).

De nombreux travaux réalisés depuis les années 1980 à nos jours ont permis tout d'abord d'identifier une implication de certains papillomavirus humains dans le processus oncologique ORL, puis d'améliorer la compréhension de la physiopathologie des tumeurs HPV-induites (28).

En effet, alors que la consommation de tabac et d'alcool a tendance à diminuer avec les années, l'incidence de certaines tumeurs de la tête et du cou (notamment de l'oropharynx) augmente : ces facteurs ne peuvent donc pas expliquer cette hausse. Ainsi, une étude américaine a démontré que l'incidence des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures HPV-positifs depuis 1983 a augmenté en moyenne de 0,65% annuellement contre une diminution moyenne de 2,42% chaque année pour ceux liés aux facteurs traditionnels (6). Concernant spécifiquement les cancers oro-pharyngés, les tumeurs HPV-positives ont augmenté de 225% depuis 1988 (36).

Le taux de tumeurs HPV-positives parmi tous les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou varie selon les localisations : selon une étude américaine, on en retrouve 33,6% au niveau de l'oropharynx (dont jusqu'à plus de 60% pour les tumeurs des amygdales, 49% pour les tumeurs de la base de la langue (60) et 25% pour les autres zones oropharyngiennes (36)), 22,2% au niveau de la cavité buccale et 20,2% au niveau du larynx (63). Les causes de ces variations ne sont pas totalement élucidées,

mais elles pourraient être expliquées par un manque de sensibilité des tests de détection au niveau oral et laryngé (63) ou à une susceptibilité de l'épithélium de l'oropharynx (notamment des amygdales) à la persistance de l'infection à HPV (44). Globalement, les études réalisées permettent d'obtenir des données fiables uniquement pour l'oropharynx, les données pour les autres localisations étant souvent contradictoires ou insuffisantes (28). Les tumeurs HPV-négatives, principalement liée à la consommation alcoolo-tabagique, peuvent se situer sur tout site de la tête et du cou et en particulier la cavité orale (plancher de bouche, bord latéral ou ventral de la langue...) (24), mais touchent moins fréquemment l'oropharynx que les tumeurs HPV-positives (39).

De plus, l'incidence des tumeurs HPV-positives varie également en fonction des régions géographiques : l'incidence de ces cancers a fortement augmenté principalement dans les pays occidentaux et industrialisés, tandis que le nombre de tumeurs HPV-négatives y diminue (64). La présence de HPV dans les tumeurs de la tête et du cou peut atteindre jusqu'à 80% des cas dans ces pays lorsque les facteurs de risques traditionnels y sont peu courants comme en Europe du Nord ou en Amérique du Nord (6). Cette présence est en revanche moins courante dans les pays d'Europe du Sud, en Chine, en Inde et en Afrique (29). Ces différences peuvent s'expliquer tout d'abord par le niveau socio-économique des populations et leurs consommations alcoolo-tabagiques, mais aussi par les différences de pratiques sexuelles courantes dans certains pays. En effet, un plus grand nombre de personnes disent pratiquer le sexe oral dans les pays développés (84%) par rapport aux pays en développement (47% en Afrique) (63) et le nombre de partenaires sexuels moyen y est plus élevé (29). Enfin, leur incidence varie également au sein d'un même pays, selon les régions : aux États-Unis par exemple, les tumeurs HPV-positives sont plus fréquentes en zone urbaine tandis que les tumeurs HPV-négatives restent plus nombreuses en périphérie où la consommation de tabac est plus élevée (6).

Dans tous les cas, il est important de noter que la plupart des études épidémiologiques sur les cancers de la tête et du cou HPV-positifs sont réalisées aux États-Unis et dans les pays développés et sont donc difficilement généralisables au monde entier (39).

3.1.2. Profil-type des patients

En comparaison aux individus touchés par les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou non HPV-induits, les patients affectés par une tumeur HPV-induite sont plus jeunes (âge médian de 57 ans contre 64 ans pour les HPV-négatives) (59), de statut socio-économique plus élevé et moins consommateurs de tabac et d'alcool (24). Cette différence d'âge peut s'expliquer en partie par le mode de transmission des papillomavirus : en effet, les comportements à risque (nombreux partenaires sexuels, pratique de sexe oral, âge précoce du premier rapport, co-infection par d'autres infections sexuellement transmissibles, rapports non protégés...) sont plus fréquents dans les populations jeunes (27).

Si les hommes sont plus fréquemment touchés que les femmes dans les deux cas, cette association est encore plus marquée dans le cas des tumeurs HPV-positives (86,9% contre 76,8% pour les HPV-négatives) (39). Certains avancent que les hommes sont plus susceptibles d'être primo-infectés par une souche de papillomavirus *via* la pratique du sexe oral, tandis que les femmes sont plus fréquemment infectées *via* la voie vaginale, ce qui leur permettrait de développer une réponse immune prévenant l'infection orale (hypothèse contestée, car l'infection à HPV n'induit en général pas de réponse immunologique assez forte pour qu'une immunité en résulte) (44). Cependant, ils ont en moyenne plus de partenaires sexuels et sont plus souvent consommateurs de tabac et d'alcool (39).

3.1.3. Aspect clinique

Les tumeurs oro-pharyngées présentent généralement des aspects cliniques et des manifestations variés, qu'elles soient liées ou non à un HPV (62). Ces dernières sont caractérisées par le siège et l'étendue de la lésion et non son étiologie. Bien qu'un envahissement ganglionnaire cervical puisse être retrouvé dans les deux cas, il est plus fréquent quand le cancer est HPV-positif même lorsque la tumeur primitive est précoce (67).

En revanche, l'aspect de ces métastases ganglionnaires a tendance à différer selon l'étiologie de la tumeur : tandis que les métastases de cancers HPV-négatifs présentent plutôt un aspect tissulaire, les métastases HPV-positives ont plutôt un aspect kystique (27) et peuvent présenter des plages de nécrose (29). Une étude a

par ailleurs démontré qu'il existe un lien statistique pour les cancers ORL entre cet aspect kystique des métastases et l'infection à HPV (28).

3.1.4. Aspect histologique

Histologiquement, les carcinomes épidermoïdes peuvent revêtir divers aspects. Cependant, on peut observer une tendance spécifique à chaque étiologie. En effet, les tumeurs oro-pharyngées HPV-négatives sont classiquement différenciées et kératinisées (24), tandis que les tumeurs HPV-positives sont généralement peu différenciées, non kératinisées et de type « basaloïde ». Ces dernières sont caractérisées par la présence de nombreuses cellules basales, des noyaux hyperchromiques et de fréquentes zones nécrotiques centrales (appelées comédonécroses), le nombre de cellules en mitose y est élevé (6)(28).

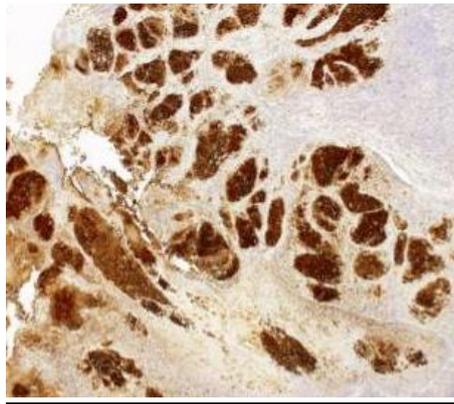


Figure 29 : Coupe histologique d'un carcinome de l'oropharynx HPV-positif (marquage par immunohistochimie de la protéine p16) : non kératinisé, nombreux noyaux hyperchromiques, forte activité mitotique et zones de comédonécroses (39)

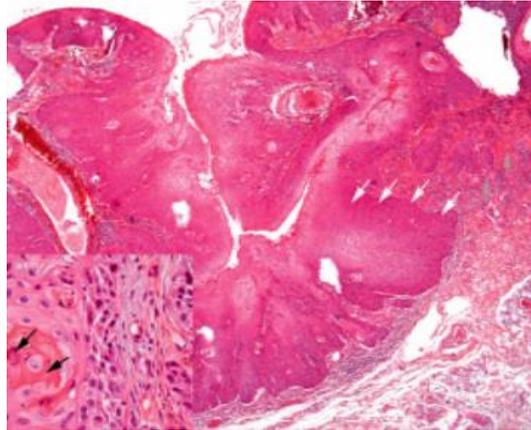


Figure 30 : Coupe histologique d'un carcinome de l'oropharynx kératinisé et différencié (25)

3.1.5. Mécanismes oncogéniques et aspect moléculaire

De nombreuses études ont permis d'identifier des différences au niveau des profils moléculaires et génétiques des tumeurs de la tête et du cou HPV-positives et HPV-négatives, dues en grande partie à l'action des oncoprotéines E6 et E7 des papillomavirus (9).

Tout d'abord, si l'on observe dans les deux cas une inactivation de la protéine p53 (suppresseur de tumeur), le mécanisme qui en est à l'origine diffère. En effet, lorsque le cancer est non HPV-induit, on observe dans au moins 75% des cas des mutations du gène de p53 : ainsi, la protéine associée est présente en quantité normale dans les cellules mais elle est inactive. *A contrario*, quand la tumeur est HPV-induite, le taux de mutations de p53 est faible (présentes dans moins de 10% des cas (36), majoritairement lorsqu'il existe une intoxication tabagique concomitante) mais la protéine p53 est dégradée par l'oncoprotéine E6 : p53 est alors généralement fonctionnelle mais en quantité fortement réduite dans les cellules (28)(39).

Ensuite, l'expression de la protéine p16 (suppresseur de tumeur) diffère généralement entre les deux cas, en faisant un marqueur de l'identification étiologique d'un HPV. Quand la tumeur est HPV-négative, p16 devient inactive, principalement par délétion chromosomique (locus 9p21-22), et la protéine pRB reste intacte. Cependant, lorsque la tumeur est HPV-positif, ce mécanisme de délétion est absent et l'oncoprotéine E7, par l'inactivation de pRB, induit une surexpression de la protéine p16 (36).

Il semble également exister une association inverse entre l'infection à HPV et la présence du récepteur de l'EGF (*Epidermal Growth Factor*) (6). Cela est notamment dû à la capacité du tabac d'induire une hausse de l'expression de ces récepteurs (27).

Enfin, le nombre d'altérations génétiques diffère selon l'étiologie de la tumeur. En effet, le profil génétique des tumeurs HPV-positives est plutôt similaire à celui d'une tumeur HPV du col utérin, tandis que celui des tumeurs HPV-négatives se rapproche plutôt de celui des tumeurs respiratoires liées au tabac : on retrouve alors généralement 2 à 5 fois plus de mutations chez ces dernières (24). Ainsi, le profil génétique des tumeurs HPV-négatives est plus complexe et est caractérisé par de nombreuses altérations chromosomiques, qui sont moins fréquentes quand la tumeur est due à une infection par HPV (29).

3.1.6. Pronostic et traitement

Lorsque la tumeur est HPV-positif (d'autant plus quand elle est localisée au niveau de l'amygdale ou de la base de la langue (28)), les données pronostiques observées sont meilleures sur de nombreux aspects : contrôle locorégional de la maladie, survie à 2 ans (95% contre 62%), survie à 2 ans sans progression de la maladie (86% contre 53%) (36) et survie totale, et ceci en dépit d'une présentation clinique souvent plus agressive. En effet, la corrélation positive entre l'atteinte ganglionnaire et l'assombrissement du pronostic est beaucoup moins forte dans le cas des tumeurs HPV-positives (39). En l'absence de consommation de tabac, leur récurrence est également moins fréquente (24). Le statut HPV de la tumeur est de fait le meilleur facteur pronostic concernant les tumeurs oro-pharyngées (59). Tous les mécanismes aboutissant à cette différence ne sont pas expliqués, mais de nombreuses hypothèses ont été émises : mise en jeu d'une réponse immunologique de l'hôte contre l'infection par HPV, âge des patients, présence de comorbidités ou encore meilleure réponse aux traitements (38).

En effet, la réponse des tumeurs HPV-positives aux traitements conventionnels (chimiothérapie, radiothérapie et radiochimiothérapie) est meilleure que celle des HPV-négatives (27). Plusieurs hypothèses ont été émises quant à cette caractéristique : l'implication de la réponse immunitaire déclenchée par la présence des protéines virales, l'absence d'hypoxie cellulaire induite par le tabac (contrairement

à l'hypoxie retrouvée dans les tumeurs des patients fumeurs) qui semble être un facteur de résistance aux rayonnements (24), des mécanismes de réparation de l'ADN relativement épargnés et la présence de gènes suppresseurs de tumeurs (67) (par exemple p16, surexprimée quand l'étiologie est virale, ou p53, qui est inactivée dans le cas des tumeurs HPV-négatives mais seulement en quantité réduite quand la tumeur est HPV-positif). Par ailleurs, certaines études ont permis d'observer que la surexpression de la protéine p16, même en l'absence d'infection par un HPV, est associée à un pronostic plus favorable (6).

Outre la réponse aux traitements, la consommation tabagique du patient possède une influence sur le pronostic des tumeurs HPV-positives et négatives : un patient non-fumeur a un meilleur pronostic (en termes de réponse aux traitements, de survie, de développement de métastases et de récurrence) qu'un patient fumeur pour une tumeur de même statut HPV (26). Ainsi, pour un patient développant une tumeur HPV-positif, le taux de survie à 5 ans est de 81% pour les non-fumeurs contre 48% pour les fumeurs (60). Cependant, une tumeur HPV-positif chez un fumeur présente tout de même un pronostic à long terme plus favorable qu'une tumeur HPV-négatif chez un non-fumeur (bien que peu fréquentes).

3.2. Traitements en cours d'évaluation

Bien que les tumeurs de la tête et du cou HPV-induites forment une entité distincte des tumeurs HPV-négatives, les modalités de traitements traditionnellement employées sont les mêmes (chirurgie, radio-, chimio- ou radiochimiothérapie). Cependant, ces thérapeutiques sont agressives et restent associées à une forte morbidité ainsi qu'à une mortalité non négligeable (64), elles sont donc *a priori* mal adaptées à des tumeurs de bon pronostic telles que les cancers oro-pharyngés liés aux HPV. En effet, ces traitements sont la cause d'effets indésirables immédiats (mucite, stomatite, nausées, douleurs, changements hématologiques...) mais aussi de toxicité à long terme (fibrose, œdème, trismus, xérostomie chronique, dysphagie...) (59).

Avec l'introduction du statut HPV dans la nouvelle classification TNM et son utilisation en routine, de nouvelles perspectives de recherche thérapeutique sont apparues afin de développer de nouvelles approches de traitement spécifiques de ces tumeurs en prenant en compte leurs particularités biologiques et immunologiques (8). Ainsi, de nombreuses pistes sont étudiées dans le but de développer de nouveaux protocoles de soins (désescalade des doses de rayonnement, chirurgie mini-invasive...) ou de nouvelles thérapeutiques (vaccins, antiviraux, immunothérapie, thérapie ciblée...) moins toxiques mais sans compromettre les résultats attendus (64). L'objectif principal est d'éviter d'imposer des effets toxiques évitables pour le traitement de certaines tumeurs, notamment de bon pronostic, sans prendre le risque de sous-traiter les tumeurs à risque (42)(45).

3.2.1. Vaccination

- Prophylactique

Le mécanisme des vaccins prophylactiques contre l'infection à HPV repose sur la création d'anticorps par le système immunitaire de l'hôte (6). Actuellement utilisés à grande échelle, leur efficacité est prouvée contre l'infection ano-génitale à HPV et les cancers du col de l'utérus et fortement suggérée par certaines études contre l'infection orale à HPV, les souches HPV-16 et -18 (ciblées par tous les vaccins commercialisés)

étant fréquemment retrouvées dans les cancers oro-pharyngés (36). Aux États-Unis, le *Center Disease Control* (CDC) a par ailleurs élargi l'indication de la vaccination aux jeunes garçons en 2016 compte tenu de l'implication des HPV dans les cancers de l'anus et de l'oropharynx (6). Cependant, sans prendre en compte le manque de couverture vaccinale, deux problématiques se posent :

- D'une part, ces vaccins ne s'adressent qu'à des personnes n'ayant jamais été infectées par les souches de papillomavirus ciblées par ceux-ci, or on estime à au moins 500 millions le nombre de personnes à travers le monde porteuses de HPV à risque oncogène (6),
- D'autre part, même si ces vaccins devraient permettre de réduire considérablement l'incidence des lésions et cancers liés aux HPV, ces résultats au niveau populationnel ne seront observables que plusieurs décennies après la mise en place des campagnes de vaccination (42).

L'Australie fait figure de pionnière dans le domaine de la vaccination anti-HPV. En effet, la campagne initiale de vaccination visant les jeunes filles a débuté en 2007 et son élargissement aux jeunes garçons date de 2013. De plus, la couverture vaccinale y est très large : en 2015, 79% des filles et 74% des garçons de 14 ans avait reçu un schéma à trois doses. Ainsi, l'Australie bénéficie d'un certain recul : des données recueillies en 2014 montrent une forte diminution de l'incidence des verrues génitales et des lésions cervicales de haut grade. Cependant, il n'y a pas été observé de diminution significative de l'incidence des lésions cervicales de bas grade, cela étant très certainement dû aux autres types de HPV non ciblés par la vaccination (notamment telle que mise en place initialement avec les vaccins bivalents et quadrivalents) (50).

Enfin, l'utilisation de ces vaccins prophylactiques est également envisagée dans le cadre de la prévention de la réinfection par un HPV chez des patientes ayant déjà été traitées pour une lésion cervicale. Même si cela fait encore débat, il semblerait que la vaccination post-traitement ait un effet positif sur la récurrence des lésions cervicales dues à HPV, notamment aux HPV-16 et -18 (35). Une étude réalisée sur 145 patientes traitées par conisation pour des lésions cervicales, dont 53 ont été vaccinées avant la reprise de leurs activités sexuelles, a démontré un bénéfice du vaccin dans la prévention de la réinfection par HPV (78).

- Thérapeutique

Les vaccins thérapeutiques sont de nouvelles stratégies d'immunothérapie, majoritairement testées dans le cadre du cancer du col de l'utérus. Contrairement aux vaccins préventifs qui cherchent à induire une réponse immunitaire humorale (à travers l'activation des lymphocytes B produisant des anticorps) en amont d'une infection, leur objectif est de neutraliser un processus précancéreux ou néoplasique déjà présent chez le patient. Ces vaccins cherchent ainsi à déclencher une réponse immunitaire à médiation cellulaire (assurée notamment par les lymphocytes T CD4 auxiliaires et CD8 cytotoxiques) *via* la reconnaissance d'antigènes viraux (particulièrement E6 et E7), l'infection naturelle par HPV n'induisant pas une immunisation correcte contre le virus et la persistance de cette infection étant liée à une insuffisance de cette réponse immunitaire cellulaire (42)(57)(71).

Plusieurs types de vaccins thérapeutiques ont été développés dans un même but : produire des Lymphocytes T (LT) CD4 et CD8 visant spécifiquement les cellules infectées par HPV et renforcer l'action des Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA) telles que les cellules dendritiques, qui vont permettre la capture et la présentation des antigènes aux LT *via* les Complexes Majeurs d'Histocompatibilité (CMH) de classe I et II présents à la surface des CPA. Ces cellules dendritiques sont un point-clé de la stratégie vaccinale thérapeutique (57)(71). Chaque type de vaccin présente ses propres avantages et inconvénients et utilise différents vecteurs pour stimuler la réponse immunitaire :

- Plasmide d'ADN : un fragment d'ADN encodant divers antigènes viraux est injecté en intramusculaire, les myocytes se mettent alors à produire ces antigènes viraux qui seront détectés par les CPA puis présentés aux LT ; cette technique permet également d'induire une réponse immunitaire humorale grâce à l'interaction des antigènes créés avec les lymphocytes B,
- Vecteur vivant : l'ADN encodant les antigènes viraux est introduit *via* une bactérie ou un virus recombinant ; il peut ensuite soit interagir avec les myocytes qui produiront les antigènes, soit directement être reconnu par les cellules dendritiques,

- Protéine recombinante ou peptide : dans le cas de l'infection à HPV, ce vaccin consiste généralement à présenter directement une protéine créée de la fusion de E6 et E7 aux cellules dendritiques,
- Cellule dendritique stabilisée : ce vecteur est créé à partir de monocytes (précurseurs des cellules dendritiques) en culture provenant du patient, associés à des antigènes ou peptides spécifiques, qui sont par la suite réintroduits chez le patient ; l'avantage principal de ce vaccin est sa bonne tolérance (57).

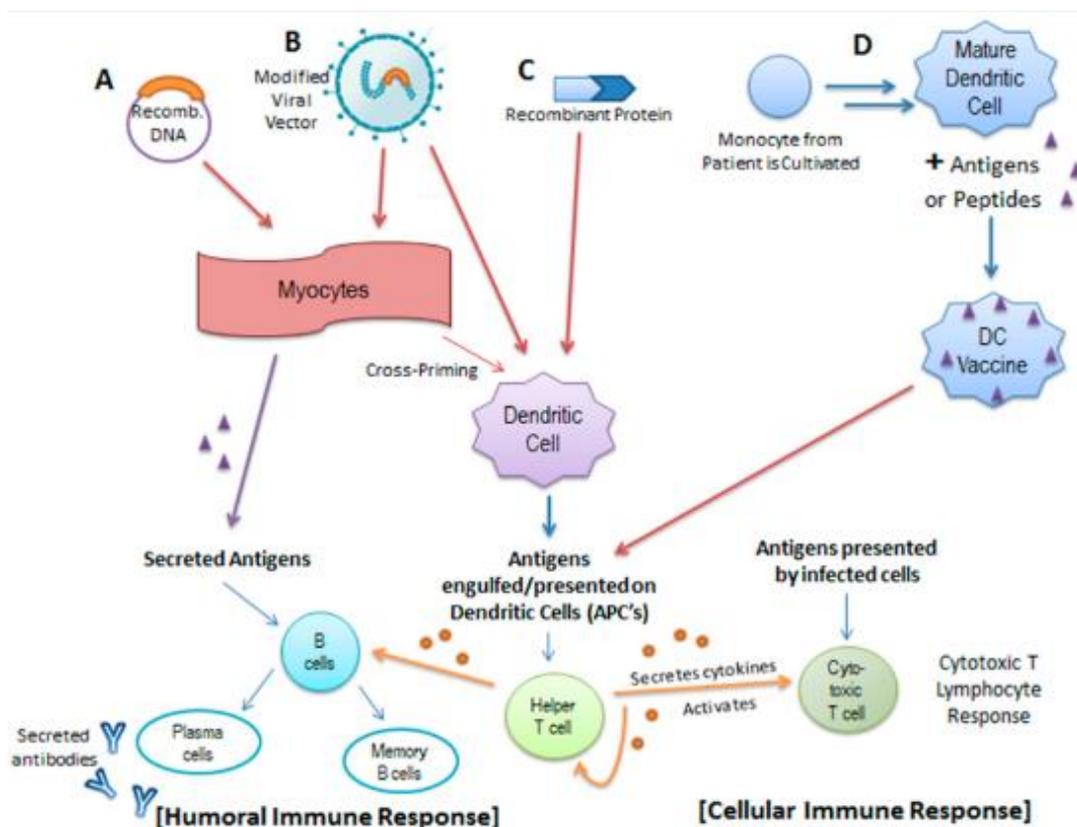


Figure 31 : Synthèse des différents types de vaccins thérapeutiques (57)

Actuellement, ces vaccins thérapeutiques restent du domaine de la recherche. Plusieurs études cliniques ont été réalisées au niveau cervical et vulvaire laissant supposer une efficacité sur les lésions dysplasiques mais pas sur les carcinomes infiltrants, malgré des études précliniques encourageantes et la réussite de la plupart de ces stratégies à induire une réponse immune cellulaire (32). En effet, s'ils se révèlent relativement inefficaces pour le moment dans ces cancers, des études ont démontré une régression des lésions de haut grade dans environ 50% des cas (71).

Les raisons précises de ces échecs ne sont pas élucidées (32), mais il existe au cours du processus de cancérogenèse lié à HPV une hausse des LT régulateurs (sous-population de LT CD4 ayant pour rôle de réguler l'action des LT effecteurs) qui pourrait expliquer la limitation de la réponse immunitaire cellulaire consécutive à la vaccination (6). Plusieurs stratégies ont été mises en place pour contrer cette immunosuppression induite par le cancer :

- Emploi précoce des vaccins thérapeutiques : s'appuyer sur une politique de dépistage efficace pour traiter les lésions au stade dysplasique, avant le début du processus oncogène (32),
- Association avec des traitements de référence : la radiothérapie et certaines chimiothérapies à base de platine (comme le cisplatine) entraînent une amélioration de l'efficacité de ces vaccins (6),
- Association avec d'autres thérapeutiques : telles que des antiviraux, des immunomodulateurs ou des immunothérapies ; le nivolumab, qui fait partie de ces dernières, a donné des résultats encourageants en association avec un vaccin à base de peptides dans le cas des cancers de l'oropharynx HPV-positifs (57)(60).

Quelques essais sont également en cours sur les cancers de la tête et du cou liés aux HPV, mais ils restent plus rares et de nouvelles études ciblées sont nécessaires (39).

3.2.2. Nouveaux protocoles des traitements de référence : désescalade

Des essais cliniques sont en cours pour tester la possibilité d'établir de nouveaux protocoles de soins à partir des traitements de référence des tumeurs de la tête et du cou (chirurgie, chimiothérapie par cisplatine et radiothérapie) en modifiant leurs modalités d'application (doses, durée, étendue, association...) dans le but de diminuer la morbidité et la mortalité associées. En effet, l'uniformité des protocoles de traitements semble peu adaptée à ce type de tumeurs dont le pronostic dépend de l'étiologie (29).

Cependant, ce type d'essais comporte certaines limites. Tout d'abord, ils ne sont envisageables que lorsque la sécurité du patient n'est pas compromise (« *primum non nocere* »), ce qui exclue de fait de nombreux patients. De plus, les sites anatomiques

pouvant être inclus sont restreints : les études se concentrent majoritairement sur l'oropharynx, car la causalité entre l'infection par un HPV-HR et le développement de la tumeur doit être clairement établie (45). Enfin, il existe une limite concernant la sélection des patients sur le statut p16 : le manque de spécificité du marquage p16 et donc l'inclusion de patients p16-positifs à haut risque car HPV-négatifs (environ 10% des cas) (24).

Ainsi, les principaux protocoles en essai de désescalade des traitements conventionnels concernent la radiothérapie ou radiochimiothérapie (diminution des doses, diminution du volume total ou radiothérapie seule en remplacement de la radiochimiothérapie) et la chirurgie (mini-invasive, robotique).

- Radiothérapie

Les rayonnements détruisant également les cellules saines présentes dans le champ d'irradiation, ses effets indésirables peuvent être nombreux (24). En effet, la relation entre la radiothérapie (particulièrement selon la dose employée) appliquée sur les organes des voies aérodigestives supérieures (constricteurs du pharynx, base de la langue, larynx, etc...) et diverses dysfonctions est bien documentée : la dysphagie augmente tous les 10 Gy au-dessus de 55 Gy, la constriction et la nécessité de recourir à une alimentation par sonde augmentent respectivement de 50% et de 30% au-dessus de 70 Gy. Ainsi, réduire les doses ou le volume d'irradiation peut être intéressant en vue d'améliorer la qualité de vie des patients, lorsque leur sécurité n'est pas mise en péril (45). De plus, les tumeurs de la tête et du cou HPV-positives sont considérées comme plus radiosensibles que les HPV-négatives (36).

Les patients inclus dans ces essais sont obligatoirement des patients avec des facteurs favorisant de bon pronostic (marges négatives obtenues lors de la chirurgie, stade précoce...) chez qui la réduction des doses pourrait diminuer les effets indésirables à court et long terme sans diminution de résultats (39). Idéalement, les patients sont sélectionnés parmi les bons répondeurs à un traitement conventionnel néoadjuvant mis en place (24). Plusieurs types d'essais ont été réalisés, même si des données supplémentaires sont nécessaires :

- Désescalade des doses : délivrance d'une dose moindre par séance effectuée en fractionnant les doses, en association ou non avec une chimiothérapie et/ou une chirurgie (24),
- Désescalade du volume total de radiation : réduction *a minima* sous les 60 Gy (63),
- Modification des sites d'irradiation : une étude a démontré qu'irradier les sites à risque de récurrences sans viser le site primaire de la tumeur (complètement excisée) avec des doses réduites chez des patients à un stade précoce de la maladie pourrait donner des résultats encourageants avec un bon profil de sécurité (taux de contrôle local de 98,3% et de survie de 100% à 2 ans) (39),
- Utilisation de radiations alternatives aux radiations conventionnelles (photonthérapie) : l'emploi d'autres types de rayonnements (comme la protonthérapie) pourrait aider à diminuer les effets indésirables et à conserver des fonctions correctes à court (réduction de la perte de poids et de l'emploi d'alimentation par sonde) et à long terme (45).

- Radiochimiothérapie

Plusieurs essais ont également été effectués sur la modification de protocoles de radiochimiothérapie dans le traitement des cancers de la tête et du cou liés à une infection à HPV :

- Désescalade des doses de radiations adjuvantes après induction de radiochimiothérapie classique : employée chez les patients bons répondeurs au traitement initial et avec de bons facteurs pronostiques (stades précoces, marges négatives, non-fumeurs), cette méthode donne de bons résultats lorsque la dose de rayons est diminuée de 60-66 Gy à 30-36 Gy (à 2 ans : 91,1% de survie sans maladie et 98,7% de survie totale) (39),
- Désescalade des doses de radiations et de chimiothérapie : employée chez les patients à bas risque chez qui la radiochimiothérapie avait été tout de même été envisagée, cette méthode (54 à 60 Gy selon les zones et 30 mg/m² au lieu de 100 mg/m² de cisplatine chaque semaine) donne des résultats qui semblent encourageants (à 3 ans : plus de 91% de survie sans maladie et 95% de survie totale) mais on manque encore actuellement de données fiables (29)(45),

- Remplacement des protocoles de radiochimiothérapie par de la radiothérapie seule : supprimer la chimiothérapie des protocoles décidés chez certains patients à bas risque métastatique (stades précoces, non-fumeurs) pourrait être envisagé, certaines études suggérant que l'addition de chimiothérapie chez ces patients n'apporte pas de bénéfices significatifs de survie mais occasionne de nombreux effets toxiques supplémentaires (45).

Actuellement, la radiochimiothérapie reste tout de même largement employée, même si des efforts de diminution des doses de radiations ont été réalisés ces dernières années et ont permis d'obtenir d'excellents résultats avec une morbidité associée diminuée chez ces patients (39). Des données supplémentaires restent nécessaires, qui pourraient être recueillies plus aisément si un moyen fiable de détecter des biomarqueurs spécifiques des HPV (avec notamment plus de spécificité que l'immunohistochimie de la protéine p16) pour la sélection des patients à bas risque était disponible (29).

- Chirurgie

Depuis la fin des années 1990, certaines équipes réduisent les traitements chirurgicaux des cancers oro-pharyngés au profit des traitements non-chirurgicaux, notamment avec l'avènement de la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) en association ou non avec une chimiothérapie (45). Parallèlement, de nouvelles approches ont été développées afin de réaliser l'acte chirurgical en minimisant les morbidités associées, comme la chirurgie mini-invasive (transorale dans le cas du cancer oro-pharyngé) conventionnelle ou robotique. Cette dernière a été approuvée pour le traitement des tumeurs de stade T1 et T2 aux États-Unis par la FDA en 2009 (36).

La chirurgie transorale robotique permet de réaliser des résections sélectives par voie endo-buccale, limitant ainsi les conséquences esthétiques et fonctionnelles que la chirurgie conventionnelle à ciel ouvert (notamment par voie trans-mandibulaire) peut occasionner, tout en conservant de bons résultats de survie. Elle faciliterait également l'obtention de marges saines chez les patients à des stades plus avancés, mais les données disponibles restent insuffisantes. Les résultats d'analyse de la tumeur permettent ensuite d'adapter les traitements adjuvants et de diminuer sensiblement le

risque de survenue d'effets indésirables liés au surtraitement chez certains patients, d'autant plus que ceux associés à l'acte chirurgical seront moindres également. D'une manière générale, même si les données la concernant sont récentes, la chirurgie transorale présente de très bons résultats lorsqu'elle est réalisable (45). Certaines études sont en cours pour déterminer si ce type de chirurgie pourrait être utilisé seul (sans traitement adjuvant) ou en association avec de faibles doses de radiation chez des patients à bas risque (stade précoce, tumeur de petite taille) (64).

Certaines études ont également démontré que les personnes ayant subi une tonsillectomie dans le passé ont moins de risque de développer un carcinome dans la région amygdalienne, mais cela n'a pas d'incidence sur le risque d'en développer à d'autres niveaux de l'oropharynx. De plus, lorsqu'un carcinome tonsillaire est présent, la réalisation d'une tonsillectomie dans l'année suivant le diagnostic est associée à une survie augmentée, argumentant en faveur de l'acte chirurgical (64).

3.2.3. Antiviraux

Certaines études tentent également de mettre au point des spécialités antivirales dans le traitement de l'infection, la persistance et les lésions liées à HPV, pour le moment axées sur le col de l'utérus.

Nous savons que certains antiviraux parviennent à inhiber la prolifération des papillomavirus, cependant ils ne sont pas capables de supprimer totalement l'infection, notamment lorsque le virus subsiste sous forme intégrée. Cela pourrait être expliqué par l'aptitude des HPV à détourner le système de répllication cellulaire de l'hôte pour se reproduire (42). De plus, la moindre modification au niveau de la composition des protéines ciblées influe grandement sur l'efficacité du médicament, ce qui complique la confection d'une spécialité agissant sur un grand nombre de souches. Ainsi, plusieurs types d'antiviraux seraient nécessaires pour traiter efficacement l'infection selon la souche, le stade de la maladie et les sites atteints (57).

Des spécialités antivirales ont tout de même été testées contre les HPV, notamment dans l'optique de les employer en association à de potentiels vaccins thérapeutiques :

- Acyclonucléosides phosphonates (ANP) : le cidofovir, utilisé contre les cytomegalovirus, permet d'inhiber l'ADN-polymérase virale et donc de stopper

sa réplication et de provoquer une instabilité du génome viral ; si cette molécule paraît prometteuse, des données supplémentaires sont nécessaires pour évaluer leur sécurité et leur efficacité *in vivo*,

- Antiviraux ciblant spécifiquement des protéines codées par les HPV : la cible la plus prometteuse est la protéine E1 car c'est la seule protéine encodée par les HPV possédant une activité enzymatique et elle leur est indispensable pour répliquer leur génome. Certains antiviraux ciblent également la protéine E6 impliquée dans la dégradation de p53 ou plus rarement d'autres molécules ; si ces spécialités nécessitent davantage de données sur leur utilité, leur principal avantage est leur spécificité aux HPV (42).

3.2.4. Autres immunothérapies et immunomodulateurs

Le fonctionnement de ces thérapeutiques repose sur la promotion et/ou la modulation d'une réponse immunitaire envers les antigènes viraux des HPV (39).

De nombreuses approches ont été envisagées ces deux dernières décennies dans le cadre des cancers oro-pharyngés HPV-induits, notamment les anti-PD1 et anti-PDL1. Ils agissent sur le *checkpoint* PD1/PDL1 en bloquant l'action de PDL1 (protéine présente à la surface des cellules tumorales qui permet la désactivation des lymphocytes T *via* sa liaison avec la protéine PD1 présente à la surface de ceux-ci), permettant ainsi au système immunitaire d'attaquer les cellules tumorales (60). Le nivolumab par exemple est un anticorps monoclonal anti-PD1 utilisé en essai thérapeutique lors de pathologies récidivantes ou métastatiques résistantes à la chimiothérapie à base de platine (86). Les données d'efficacité restent limitées mais elles semblent montrer des résultats bénéfiques chez ces patients par rapport à la chimiothérapie conventionnelle, notamment chez les patients p16-positifs (4).

D'autres immunomodulateurs, comme l'imiquimod dont les propriétés antitumorales ont été démontrées dans le cadre de carcinomes basocellulaires et de néoplasies intraépithéliales vulvaires, vaginales et anales, ont été envisagés. Cette molécule, utilisée en application topique, permet l'induction d'une réponse immunitaire locale en augmentant l'expression de cytokines. Une approche étudiée dans le cas des cancers oro-pharyngés est son association à de potentiels vaccins thérapeutiques (42).

L'utilité de l'emploi d'interférons, utilisés généralement dans le traitement de verrues ano-génitales causées par une infection par un HPV-BR, dans le cadre des lésions précancéreuses et cancéreuses liées à des HPV-HR reste controversée et nécessite des études supplémentaires (42).

3.2.5. Thérapies ciblées

Ces thérapeutiques permettent de cibler directement des mécanismes oncogéniques de la tumeur. Certaines études ont permis de démontrer que ce type de spécialité pouvait augmenter la radiosensibilité des tumeurs, cependant leur utilisation reste réservée à des cas précis en l'absence de données complètes, l'objectif étant de les utiliser en remplacement d'une chimiothérapie conventionnelle sans perte d'efficacité et en minimisant les effets toxiques. Dans le cas des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, la principale cible est le récepteur de l'EGF (EGFR pour *Epidermal Growth Factor Receptor* ou HER pour *Human Epidermal growth factor Receptor*) (24) dont la surexpression est l'anomalie la plus fréquemment retrouvée (dans environ 90% de ces tumeurs (45)). La diminution de son expression est corrélée à une augmentation de la sécrétion de cytokines par les lymphocytes T CD4 et donc à l'activation d'une réponse immunitaire (8). Ainsi, des inhibiteurs d'EGFR sont étudiés, parmi lesquels on retrouve certains anticorps monoclonaux (terminaison en « -mab ») et des inhibiteurs de la tyrosine-kinase (ITK, terminaison en « -ib ») (24).

Le cetuximab, utilisé également pour traiter les cancers colorectaux (36), a été la première thérapie ciblée étudiée pour traiter les tumeurs de la tête et du cou. Cette molécule, approuvée par la FDA (*Food and Drug Agency*) et l'EMA (*European Medicines Agency*) pour ces deux indications, est utilisée en remplacement de la chimiothérapie à base de platine lors de protocoles de radiochimiothérapie sur des tumeurs localement avancées ou en combinaison avec celle-ci sur des maladies récidivantes ou métastatiques, mais les données sont moins probantes dans ce dernier cas (24).

Utilisé en remplacement de la chimiothérapie à base de platine et en combinaison avec la radiothérapie, le cetuximab entraîne une amélioration de la survie à 2 ans de 80% ainsi que de la qualité de vie du patient (déglutition, état nutritionnel...) (61). En comparaison avec un protocole de radiothérapie seule, cette combinaison présente

également un intérêt car elle permet une amélioration de la survie à 5 ans (64). Cependant, il n'existe pas d'arguments en faveur de l'utilisation du cetuximab seul à la place d'une chimiothérapie conventionnelle : des études ont signalé une diminution du contrôle locorégional de la tumeur et de la survie, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des métastases à distance (39). Il semblerait donc que l'avantage principal de ce type de molécule soit en effet d'augmenter la radiosensibilité de la tumeur dans le cadre d'un protocole de radiochimiothérapie.

Concernant plus spécifiquement l'intérêt de l'emploi du cetuximab dans les cancers HPV-positifs, quelques études ont été menées en tenant compte du statut p16 des tumeurs mais les résultats sont disparates. En effet, certaines retrouvent une amélioration de la survie pour les tumeurs HPV-positives et HPV-négatives (4) tandis que d'autres avancent des résultats inverses avec parfois même une hausse de la toxicité (29). Cependant, deux aspects sont à prendre en compte : le meilleur pronostic de base des tumeurs p16-positives, quel que soit le traitement, et le fait que les altérations de EGFR semblent plus rares lorsque la tumeur est HPV-positive (45), laissant présager une moindre efficacité de ce type de molécules chez ces dernières. Un essai clinique de phase III est en cours afin de compléter les données disponibles (64).

D'autres molécules sont également étudiées, comme l'afatinib (inhibant le récepteur HER2 dont la surexpression est provoquée par l'oncoprotéine virale E6), utilisé en combinaison avec un médicament antiviral (ribavirine) chez des patients présentant une maladie avancée (39). Dans cette optique, il serait intéressant de pouvoir cibler spécifiquement les tumeurs surexprimant ces récepteurs à l'aide de biomarqueurs.

3.3. Les CAR-T cells, une perspective à envisager ?

3.3.1. Principe

Avec l'enrichissement des connaissances concernant le mécanisme et les nombreux facteurs génétiques et cellulaires influençant les tumeurs, l'immunothérapie semble s'imposer comme une perspective incontournable à envisager en oncologie. Quelques types d'immunothérapie, dont les mécanismes d'action sont variés, ont déjà prouvé leur efficacité dans la réduction voire la disparition de tumeurs avancées, leurs effets pouvant perdurer plusieurs années chez certains patients (81). Leur principe repose sur le ciblage des cellules tumorales *via* la détection d'antigènes tumoraux, dans le but d'induire ou de renforcer une réponse immunitaire spécifique (46).

Parmi ces thérapeutiques, on retrouve le transfert adoptif de cellules T (ACT) qui se base sur la transfusion de lymphocytes T dans le but de réguler des mécanismes antitumoraux, antiviraux ou anti-inflammatoires (34). Les CAR-T cells (*Chimeric Antigen Receptor T cells*) ou cellules T porteuses de récepteurs antigéniques chimériques en font partie. Il s'agit de lymphocytes T autologues modifiés génétiquement afin d'exprimer des récepteurs uniques ciblant spécifiquement des cellules tumorales. Trois protocoles de cellules CAR-T sont actuellement disponibles en France (73).

L'étape initiale du protocole est le prélèvement sanguin des lymphocytes T par apherèse (leucaphérèse) qui est une technique simple, courante et sûre permettant de séparer les composants du sang et de n'en conserver qu'une partie (46).

Les lymphocytes T prélevés sont ensuite cultivés *in vitro* puis modifiés génétiquement afin qu'ils puissent exprimer à leur surface un récepteur chimérique (inexistant à l'état naturel) spécifique d'antigènes tumoraux : ils deviennent alors des CAR-T cells. Plusieurs types de vecteurs peuvent être utilisés pour introduire le gène souhaité dans les lymphocytes T, entre autres des virus modifiés (le plus fréquemment employé) ou des outils de génie génétique (par exemple CRISPR-Cas9 qui est un outil permettant de scinder l'ADN à un endroit précis pour y introduire un gène). Ainsi, le récepteur chimérique produit à la surface des CAR-T cells peut être personnalisé : il dépend de la maladie ciblée et du type de cellules atteintes par celle-ci (73).

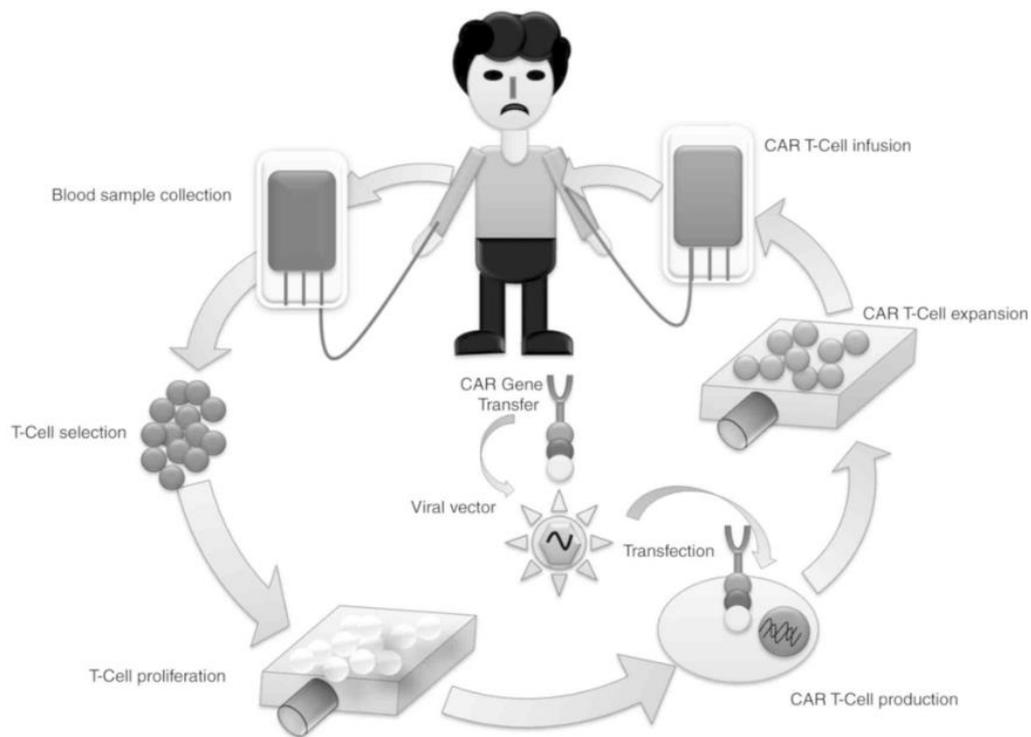


Figure 32 : Déroulé d'un protocole de traitement par CAR-T cells (73)

Le récepteur chimérique, transmembranaire, possède un domaine extracellulaire scFv (*single chain variable Fragment*) variable selon sa cible lui permettant de reconnaître des protéines de surface spécifiques des cellules tumorales, une partie transmembranaire et un domaine intracellulaire (dérivé de la chaîne CD3-zêta des lymphocytes T) permettant l'activation de la CAR-T cell (69). En tout, quatre générations de CAR-T cells ont été créées, avec des variations de structure au niveau de la chaîne intracellulaire. En effet, si la 1^{ère} génération comprend une simple chaîne intracellulaire, les 2^e et 3^e générations comprennent en plus respectivement un et deux domaines de co-stimulation (56). La 4^e génération est semblable à la 2^e mais y ajoute une séquence de promotion de la production de cytokines afin d'augmenter la réponse immunitaire (46).

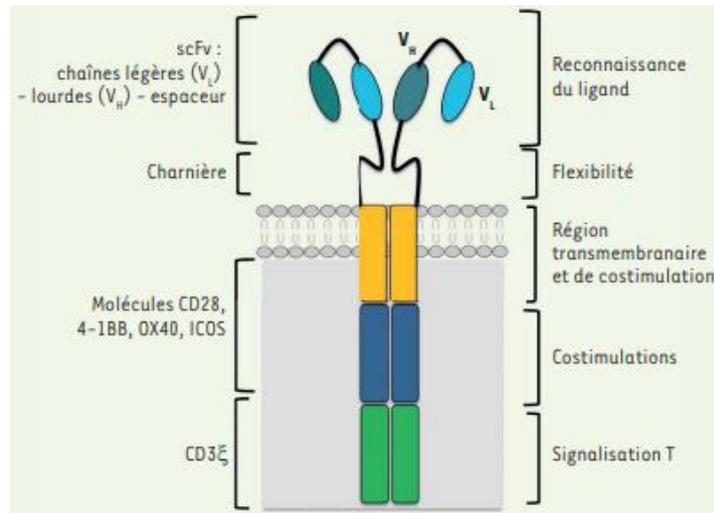


Figure 33 : Structure des CAR-T cells (16)

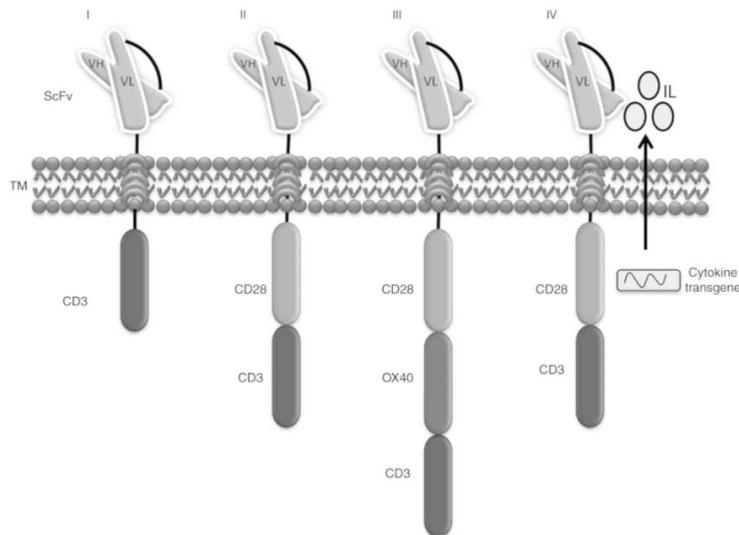


Figure 34 : Évolution de la structure des CAR-T cells selon leur génération (46)

Une fois fabriquées, les CAR-T cells sont multipliées par millions *in vitro*, puis le traitement est envoyé au centre de soins. Le patient est alors traité tout d'abord par chimiothérapie durant quelques jours afin d'affaiblir le système immunitaire en vue de réduire le risque de rejet des CAR-T cells et d'augmenter le ratio lymphocytes T modifiés/lymphocytes T naturels pour favoriser leur multiplication *in vivo*. Le traitement par CAR-T cells lui est ensuite administré en injection unique et le patient reste hospitalisé sous observation pendant une dizaine de jours (73).

Les CAR-T *cells* présentent de nombreux avantages :

- Contrairement aux lymphocytes T naturels, elles ciblent directement les cellules tumorales, indépendamment du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) présent à la surface des CPA (54),
- Elles possèdent une haute spécificité pour les cellules atteintes par la maladie (par exemple les lymphocytes B) et ne visent pas les autres cellules de l'hôte,
- Lorsqu'elles sont produites à proximité du lieu de soins (comme aux États-Unis), la réalisation du traitement peut être rapide, de l'ordre de 2 à 3 semaines (46),
- Les lymphocytes prélevés étant autologues, le risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) est très faible (33),
- Leur efficacité peut persister aussi longtemps que les cellules continuent de se multiplier ou comme cellules-mémoires et ainsi lutter contre les récives (46).

Cependant, certains inconvénients limitent tout de même leur emploi pour le moment :

- Dans les pays ne pratiquant pas la modification des lymphocytes en CAR-T *cells* (comme en France), les délais entre l'initiation du protocole et la réception des cellules peut être longue (en général autour de 45 jours, parfois jusqu'à 4 mois), ce qui n'est pas compatible avec l'état d'avancement de la maladie de certains patients ; certains laboratoires étudient l'ouverture de sites de production en France pour y remédier,
- Actuellement, elles ne peuvent être employées que chez un nombre restreint de malades et pour certains types précis de tumeurs,
- Du fait de l'aplasie due à la chimiothérapie et des possibles effets indésirables du traitement, le patient doit être hospitalisé en service spécialisé avec une équipe de réanimation et des soignants formés ; seuls quelques centres agréés (27 en France) sont donc autorisés à utiliser ce protocole de traitement (73),
- Le prix du traitement, de l'hospitalisation et de la prise en charge des effets indésirables courants représentent pour le moment des postes de dépenses conséquents ; une réduction de l'incidence des effets indésirables et une généralisation du traitement permettraient de les limiter (21)(33).

De plus, les CAR-T *cells* induisent plusieurs effets indésirables parfois graves qui touchent la quasi-totalité des patients traités, notamment le syndrome de relargage

des cytokines (CRS, *Cytokine Release Syndrome*) dû à la suractivation du système immunitaire (73) et le syndrome de neurotoxicité associée au traitement par cellules CAR-T (ICANS, *Immune effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome*) (81).

Le CRS, fréquemment observé, apparait généralement entre trois et neuf jours après l'injection. Bien que sa présence puisse être considérée comme une preuve d'efficacité de la thérapie (elle provoque alors une fièvre, des frissons, une hypotension, des maux de tête et vertiges), un CRS sévère peut entraîner des troubles graves (insuffisance rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque) et mettre en jeu le pronostic vital (73), même si sa prise en charge s'est améliorée avec les années. Il est diagnostiqué à l'aide du dosage de la protéine C réactive (dont le taux est corrélé au risque de développer un CRS sévère) et de la ferritine en confrontation avec l'état clinique du patient (33). D'une façon générale, plus le cancer est étendu, plus le risque de faire un CRS sévère est grand. Lorsqu'il est modéré, il peut être géré par des traitements de support (81).

Ensuite, l'ICANS, qui apparait en général à partir du cinquième jour après l'injection, est également souvent retrouvé. Il se manifeste par de nombreux symptômes neurologiques (convulsions, tremblements, confusion, difficultés d'élocution, malaises...) et sa cause n'est pas encore clairement élucidée (73).

Ainsi, si les indications des CAR-T cells sont pour le moment assez restreintes et réservées aux patients non répondeurs aux traitements conventionnels, des études sont en cours pour élargir leur champ d'action (81).

3.3.2. Utilisation actuelle en onco-hématologie

Initialement développées dans le cadre du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), cancer le plus fréquent chez les enfants, les CAR-T cells sont alors envisagées comme recours chez les patients réfractaires à la chimiothérapie (moins de 20% des cas) ou en récurrence après une greffe de cellules souches hématopoïétiques, par rapport auxquelles elles pourraient représenter une alternative (81). Depuis, les CAR-T cells, à l'aide d'un récepteur chimérique ciblant des antigènes exprimés dans la majorité des cas à la surface des lymphocytes B atteints (notamment CD19) (54), ont prouvé leur efficacité sur d'autres pathologies hématologiques au

travers d'essais cliniques : leucémie lymphoblastique aiguë de type B, leucémie lymphoïde chronique et certains lymphomes non-hodgkiniens (folliculaire, diffus à grandes cellules B et à cellules du manteau) (33).

Aux États-Unis, six protocoles ciblant deux antigènes exprimés par les lymphocytes B (CD19 et BCMA) ont été approuvés par la FDA depuis 2017 dans le traitement de lymphomes, de certaines leucémies et depuis récemment de myélomes multiples. La première spécialité à l'avoir été est le tisagenlecleucel (Kymriah®) dans le cadre du traitement de la LAL chez les enfants (81).

En France, trois protocoles sont actuellement disponibles :

- Le tisagenlecleucel (Kymriah®) : indiqué chez l'adulte dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute après au minimum deux lignes de traitement systémique,
- L'axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) : indiqué chez l'adulte dans le traitement du LDGCB et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaires ou en rechute après au minimum deux lignes de traitement systémique,
- Le brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) : indiqué chez l'adulte dans le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au minimum deux lignes de traitement systémique dont un traitement par inhibiteur de tyrosine-kinase de Bruton.

Ainsi, si ces trois protocoles (tous anti-CD19) sont toujours employés en troisième ligne de traitement pour le moment en France, des essais cliniques évaluent leur pertinence en deuxième ligne dans le traitement du lymphome diffus. Leur emploi dans le lymphome folliculaire et la leucémie lymphoïde chronique est également étudié (73).

Utilisées dans le traitement des cancers hématologiques réfractaires ou en rechute, les CAR-T *cells* anti-CD19 se sont montrées relativement efficaces. En effet, elles entraînent une réponse complète dans 60 à 80% des cas de LAL réfractaires et 40 à 60% des cas de lymphomes non-hodgkiniens (LNH) agressifs. Dans le cas des LAL, une étude réalisée sur 75 enfants et jeunes adultes a démontré un taux de rémission complète de 60% et une survie à 6 mois sans rechute de 80% parmi les patients répondeurs, associés à une persistance de la présence des CAR-T *cells* dans les prélèvements sanguins et une aplasie des cellules B laissant espérer une réponse

durable au traitement (56). Par ailleurs, des essais récents ont également démontré une survie sans progression à 2 ans semblable à celle à 6 mois (73). Dans le cas des LNH agressifs, des études cliniques ont estimé le taux de survie des patients atteints de LDGCB en échec thérapeutique par les traitements conventionnels à 40% pour Kymriah® et 60% pour Yescarta®, des données encourageantes concernant ces patients en impasse de soins mais qui doivent être complétées sur le long terme (75). Deux essais cliniques ont également prouvé l'intérêt de considérer les CAR-T *cells* comme potentiel traitement de référence des LNH en récurrence (81).

Ainsi, malgré les effets secondaires et les coûts engendrés, les CAR-T *cells* apparaissent comme des thérapies prometteuses. Des études sont en cours dans le but de cibler de nouveaux antigènes (comme CD20 et CD22 pour les pathologies hématologiques) et d'élargir leur champ d'indications (notamment contre des tumeurs solides). Si pour le moment les résultats ne sont probants qu'en onco-hématologie, ces thérapies sont récentes et la recherche les concernant n'en est qu'à son début (46).

3.3.3. L'avenir des CAR-T *cells*

- Amélioration des protocoles et émergence de nouvelles CAR-T *cells*

L'un des plus grands défis consiste à réduire la fréquence et la sévérité des effets secondaires des CAR-T *cells* ou du moins à améliorer leur prise en charge. L'amélioration de la sécurité de ces protocoles (tout en conservant voire en maximisant leur efficacité) fait actuellement l'objet de nombreuses recherches, qui doivent cependant être menées sur le long terme pour en obtenir des données probantes (46).

Dans le cas du CRS par exemple, une évolution de la prise en charge a été réalisée ces dernières années à l'aide de différents traitements : vasopresseurs, ventilation assistée, corticostéroïdes et soins de support. Cependant, tous ces traitements ne font que prendre en charge les conséquences et symptômes du CRS et non sa cause. C'est dans ce cadre que l'emploi du tocilizumab (anticorps monoclonal anti-IL6) a également été introduit dans le traitement du CRS. L'amélioration de leur sécurité peut également passer par l'émergence de nouvelles CAR-T *cells*, pouvant être plus

facilement contrôlés en cas d'effets secondaires graves ou provoquant moins d'effets indésirables (33).

Créer de nouvelles CAR-T *cells* permettrait également d'étendre leur champ d'application à de nouvelles pathologies et d'en améliorer les résultats. Par exemple, des CAR-T *cells* allogéniques ont été envisagées afin de généraliser cette thérapie et ainsi en diminuer les coûts, mais les phénomènes de rejet (GVH) rencontrés empêchent pour le moment d'envisager ce type de protocole en clinique (73). D'autres cellules CAR sont également étudiées, à l'instar des CAR-NK (*Natural Killer*). Les cellules NK sont des sous-types de lymphocytes cytotoxiques essentiels dans l'immunité innée : ce sont les seules cellules immunitaires capables de détruire des cellules anormales sans activation préalable ou rencontre avec un pathogène, mais en se basant sur la reconnaissance du « soi » grâce au Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I (CMH I) qui inhibe leur pouvoir de destruction et dont l'expression est diminuée chez les cellules tumorales. Cependant, elles possèdent également un mécanisme d'action par reconnaissance d'antigènes : c'est dans ce cadre que le ligand de NKG2D, exprimé à la surface de la plupart des cellules tumorales, est utilisé comme cible des CAR-NK. Leur principal avantage est l'absence de réaction GVH, il serait donc possible d'envisager leur utilisation en clinique. De plus, elles semblent limiter l'apparition de certains effets indésirables comme le CRS (46). La recherche sur les CAR-NK est encore récente, mais des essais cliniques de petite envergure sont en cours.

L'idée de pouvoir créer des CAR-T *cells* directement *in vivo* est aussi étudiée, par le biais de technologies basées sur l'ARN messager (ARNm) ou des outils de génie génétique comme CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), ciseau moléculaire permettant de modifier une séquence d'ADN à l'aide d'ARN guide (46)(81).

Les essais prometteurs des CAR-T *cells* ciblant BCMA dans les myélomes multiples aux États-Unis ont également permis d'ouvrir la voie à la recherche du développement d'autres cibles (56). Des études sont en cours afin de développer de nouvelles cibles permettant ainsi de traiter de nouvelles pathologies (notamment les tumeurs solides) et des thérapies ciblant plusieurs antigènes à la fois (*multi-targeted CAR*) (81).

Enfin, d'autres stratégies sont étudiées comme l'association à d'autres thérapies ou l'identification de marqueurs biologiques prédictifs de l'efficacité des CAR-T *cells*. Dans le premier cas, des essais étudient l'association avec des thérapies ciblées notamment l'ibrutinib (inhibiteur de la tyrosine-kinase de Bruton), le lénalidomide (immunomodulateur favorisant l'action des lymphocytes T et NK) ou des inhibiteurs de PD1. Dans le second cas, l'idée est de découvrir des biomarqueurs permettant une meilleure sélection des patients inclus dans ces protocoles afin d'en optimiser les résultats (73).

Ainsi, les résultats prometteurs fournis par les différents essais cliniques permettent d'envisager les CAR-T *cells* comme une thérapie vouée à grandement évoluer. On peut espérer développer une grande variété de cibles et ainsi améliorer le traitement de nombreuses pathologies dans le futur (56).

- Élargissement des indications : les tumeurs solides

En 2020, plus de 40 essais cliniques de protocoles CAR-T *cells* sur des tumeurs solides étaient référencés sur le site des National Institutes of Health (NIH, États-Unis) (16). Ces études sont axées entre autres sur la recherche de nouvelles cibles antigéniques dans diverses indications : cancer du sein métastatique, du pancréas, de l'ovaire, du poumon, glioblastome, etc (33)...

Ces recherches se heurtent à de nombreux obstacles. En effet, les premières études menées sur des tumeurs solides ont démontré un manque d'efficacité des CAR-T *cells*, dû à plusieurs facteurs. Tout d'abord, contrairement aux cancers hématologiques, les tumeurs solides sont en général hétérogènes, aussi bien d'un patient à l'autre qu'au sein d'un même patient (notamment entre la tumeur primaire et ses métastases) (69). Cette hétérogénéité implique une grande variété de cibles, qui de surcroît sont souvent également exprimées par des cellules saines et donc peu spécifiques. De plus, les cellules de ce type de tumeur sont protégées par des barrières physiques comme les cellules endothéliales ou la matrice extracellulaire, que les CAR-T *cells* doivent traverser afin de les atteindre. Enfin, le micro-environnement tumoral est plutôt défavorable au déclenchement d'une réaction immunitaire : l'acidification du pH, l'hypoxie, le faible apport en micronutriments et la sécrétion de molécules immunosuppressives empêchent le bon fonctionnement des lymphocytes (16).

Ainsi, une optimisation des protocoles de CAR-T *cells*, bien que complexe, est inévitable. Pour ce faire, plusieurs solutions sont étudiées, seules ou en combinaison, comme le développement de dérivés de CAR-T *cells* (« *next generation CAR-T cells* ») et des *multi-targeted* CAR ou la création de protocoles combinés à des médicaments (16). Dans le premier cas, d'autres designs de CAR-T *cells* comme entre autres les « *armored CAR-T cells* » (pouvant sécréter des cytokines ou des protéines *in vivo* agissant sur l'immunosuppression environnementale induite par la tumeur) (81) ou les CAR-NK représentent un espoir dans le traitement des tumeurs solides. La création de CAR-T *cells* orientées simultanément vers plusieurs cibles pourrait également être une solution envisagée : l'idée est alors soit de viser plusieurs molécules exprimées par un même type de tumeur afin d'augmenter les chances de l'atteindre, soit de viser une molécule exprimée par la tumeur ainsi qu'une cible agissant sur la vascularisation afin de modifier les conditions micro-environnementales de la tumeur. Dans le second cas, les CAR-T *cells* sont administrées en combinaison avec des inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire ou divers immunomodulateurs (46). Elles peuvent également être envisagées comme des vecteurs d'administration de principe actif dans des protocoles de thérapie ciblée, ce qui permettrait par ailleurs de délivrer localement le médicament et donc d'en diminuer les effets secondaires (69).

Le premier essai de CAR-T *cells* sur une tumeur solide date de 2010 : l'anticorps HER2 est alors utilisé comme cible dans le cancer du sein métastatique mais l'étude révèle une forte toxicité pulmonaire, pouvant être létale. Depuis, divers essais ont été menés sur plusieurs continents lors desquels des résultats positifs ont pu être observés, par exemple sur des tumeurs cérébrales en utilisant le variant 3 de EGFR comme cible ou encore l'antigène 5T4 dans le cancer de l'ovaire. Des CAR-T *cells* axées sur le microenvironnement tumoral sont également étudiés, en ciblant notamment VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) (16)(46).

Le futur de la recherche concernant les CAR-T *cells* dans le traitement des tumeurs solides est principalement représenté par les « *next generation CAR-T cells* » telles que les *multi-targeted* CAR et les CAR-NK, avec l'objectif d'optimiser l'efficacité clinique et de minimiser les effets toxiques. Des essais sont en cours pour les premières dans le traitement de glioblastomes et pour les secondes dans le traitement de glioblastomes, de mélanomes et de cancers du sein, de l'ovaire et de la prostate (16)(21).

- Intérêts dans le cas des cancers oro-pharyngés HPV-induits

Quelques études se sont concentrées sur les pathologies oncologiques liées à une infection virale. Par exemple, une étude préliminaire portant sur le transfert adoptif de cellules (ACT) dirigées contre les protéines E6 et E7 exprimées par les cellules infectées par un HPV dans le cadre du cancer du col de l'utérus métastatique a permis d'obtenir une régression de la maladie chez 2 patients sur 9 (42). Par ailleurs, des recherches impliquant des TCR-T *cells* (lymphocytes T modifiés par introduction d'un récepteur T spécifique), autre sous-type d'ACT, dans le traitement des carcinomes associés aux HPV ont récemment été réalisées afin de récolter des informations concernant les mécanismes de régression tumorale associés, les cibles potentielles, la sécurité et les inconvénients de ces stratégies thérapeutiques (48). Les CAR-T *cells* étant un sous-type d'ACT où un récepteur chimérique est introduit au niveau des cellules prélevées, ce type d'étude ouvre la voie à leur utilisation dans le traitement de ce type de cancer.

Des études ont également été menées sur des cancers de la tête et du cou, mais sans tenir compte du statut HPV de la maladie. En effet, de nombreuses cibles potentielles ont été identifiées dans ces tumeurs (entre autres EGFR [ou HER1], CD70, CD276, MICA, MICB...). Certaines de ces cibles ont fait l'objet d'études :

- CD70 : hautement exprimée dans 20% des cas, cette molécule peut être exprimée différemment non seulement selon le type de tumeur, mais également d'une cellule à l'autre au sein d'une même tumeur ; ainsi l'utilisation de CAR-T *cells* la ciblant permet la destruction des cellules tumorales l'exprimant mais pas de celles ne l'exprimant pas,
- HER2 : surexprimée dans de nombreux cancers, l'utilisation de CAR-T *cells* la ciblant a montré une efficacité de 56% dans la réduction de taille de la tumeur.

Une étude clinique de phase I est en cours aux États-Unis impliquant des CAR-T *cells* « T4 » dans le traitement des cancers de la tête et du cou : elles possèdent alors un ligand à EGFR et un récepteur chimérique à l'IL4. Les données préliminaires récoltées sur 13 cas se montrent prometteuses : l'injection intra-tumorale de ces CAR-T *cells* semble ne pas présenter de toxicité exacerbée et a permis le contrôle de la maladie

chez 69% des patients traités, même lorsqu'ils étaient atteints de tumeurs agressives et/ou de stade avancé.

À l'avenir, les thérapies combinées permettant la modification du microenvironnement immunosuppresseur tumoral et l'action effectrice des CAR-T *cells* devraient être étudiées. Dans tous les cas, des données supplémentaires d'efficacité et de sûreté sont nécessaires afin d'envisager leur utilisation en clinique (22).

Conclusion

L'objectif de ce travail était de réaliser une revue des connaissances disponibles actuellement sur les lésions bénignes et malignes de la sphère oro-pharyngée liées aux papillomavirus humains, de synthétiser la conduite à tenir par le chirurgien-dentiste qui y est confronté et enfin de présenter les traitements actuels et potentiels des tumeurs oro-pharyngées HPV-induites.

Compte tenu du risque possible de co-infection d'une lésion à HPV-BR par un HPV-HR et de transmission à d'autres localisations ou personnes, le chirurgien-dentiste possède un rôle central dans la prévention et le dépistage des tumeurs HPV-induites, même par le biais de la détection de lésions bénignes. Il est de ce fait indispensable que leur formation soit suffisante et que leurs connaissances dans ce domaine soient régulièrement actualisées.

Jusqu'à récemment, lorsqu'une lésion maligne oro-pharyngée était détectée, le statut HPV était systématiquement recherché mais n'avait comme utilité que sa valeur pronostique. Depuis la prise en compte du statut HPV dans la nouvelle classification TNM des tumeurs oro-pharyngées, cette donnée est amenée à influencer également la décision thérapeutique.

En effet, les traitements actuels comportant de nombreux effets secondaires et étant responsables en partie de la mortalité associée à ces tumeurs HPV-positives, deux grands axes de recherches ont émergé les concernant : l'optimisation des protocoles existants afin de les rendre moins nocifs à efficacité équivalente et la création de nouvelles thérapeutiques.

Parmi ces dernières, de nombreuses pistes sont explorées, notamment en immunothérapie. Les CAR-T *cells* par exemple, ayant prouvé leur efficacité en oncologie hématologique, sont étudiées dans le cadre du traitement de diverses tumeurs solides et pourront, peut-être un jour, être envisagées comme traitement des tumeurs HPV-induites.

Références bibliographiques

1. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res and Public Health*. 2020; 17(24): 9160.
2. Akerzoul N, Chbicheb S. The Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Treating Oral Papilloma: A Case Reporting A Lingual Location. *Contemp Clin Dent*. 2018; 9(Suppl 2): S369-372.
3. Alain S, Hantz S, Denis F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *Méd thér Pédiatr*. 2010 ; 13(1) : 5-19.
4. Augustin JG, Lepine C, Morini A, Brunet A, Veyer D, Brochard C, et coll. HPV Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: What Is the Issue?. *Front Oncol*. 2020; 10: 1751.
5. Augustin J, Mandavit M, Outh-Gauer S, Grard O, Gasne C, Lépine C, et coll. HPV RNA CISH score identifies two prognostic groups in a p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma population. *Mod Pathol*. 2018; 31(11): 1645-1652.
6. Badoual C, Péré H, Roussel H, Mohamed AS, Tartour É. Les cancers des voies aérodigestives supérieures associés aux papillomavirus. *Med Sci (Paris)*. 2013 ; 29(1) : 83-88.
7. Bandolin L, Borsetto D, Fussey J, Da Mosto MC, Nicolai P, Menegaldo A, et coll. Beta human papillomaviruses infection and skin carcinogenesis. *Rev Med Virol*. 2020; 30(4): e2104.
8. Bastian T, Lang S, Kansy BA. [Comparison of T cell response in the tumor milieu of patients with HPV+ and HPV- head and neck cancer]. *HNO*. 2020; 68(2): 80-86.
9. Beby-Defaux A, Dufour X, Agius G. Infections à papillomavirus humains (HPV) des voies aéro-digestives supérieures (VADS). *Rev francoph lab*. 2011 ; 41(434) : 65-75.

10. Belobrov S, Cornall A, Young R, Koo K, Angel C, Wiesenfeld D, et coll. The role of human papillomavirus in p16-positive oral cancers. *J oral pathol med.* 2018; 47(1): 18-24.
11. Benhammou A, Bencheikh R, Benbouzid MA, Kzadri M, Sefiani S. Carcinome verruqueux du larynx. *La Lettre du Cancérologue.* 2007 ; 16(5) : 186-7.
12. Berdugo J, Rooper LM, Chiosea SI. RB1, p16, and Human Papillomavirus in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2021; 15(4): 1109-1118.
13. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of Papillomaviruses (PVs) Based on 189 PV Types and Proposal of Taxonomic Amendments. *Virology.* 2010; 401(1): 70-79.
14. Béziat V. Human genetic dissection of papillomavirus-driven diseases: new insight into their pathogenesis. *Hum Genet.* 2020; 139(6-7): 919-939.
15. Bila T, Wendling G, Schwartzbrod PE. Pathologies buccales à papilloma virus humain en dehors d'une contamination sexuelle : à propos de 3 patients. *Med Buccale Chir Buccale.* 2014 ; 20(3) : 193-201.
16. Catros V. Les *CAR-T cells*, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux : De nouvelles générations pour le traitement des tumeurs solides. *Med Sci (Paris).* 2019 ; 35(4) : 316-326.
17. Celetti A, Merolla F, Luise C, Siano M, Staibano S. Novel Markers for Diagnosis and Prognosis of Oral Intraepithelial Neoplasia. Dans: Srivastava S. *Intraepithelial Neoplasia.* Rijeka: InTech; 2012. p. 3-32.
18. Chen Z, Utro F, Platt D, DeSalle R, Parida L, Chan PKS, et coll. K-Mer Analyses Reveal Different Evolutionary Histories of Alpha, Beta, and Gamma Papillomaviruses. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(17): 9657.
19. Clifford G, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders P, Vaccarella S, et coll. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women

in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005; 366(9490): 991-998.

20. Collège des Enseignants en Dermatologie de France (CEDEF). Item 149 : Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : tumeurs à papillomavirus humain (HPV). *Ann. dermatol. vénéréol.* 2012 ; 139(11S) : A144-A149.

21. Daher M, Melo Garcia L, Li Y, Rezvani K. CAR-NK cells: the next wave of cellular therapy for cancer. *Clin Transl Immunology*. 2021; 10(4): e1274.

22. Damasio MPS, Nascimento CS, Andrade LM, de Oliveira VL, Calzavara-Silva CE. The role of T-cells in head and neck squamous cell carcinoma: From immunity to immunotherapy. *Front Oncol.* 2022; 12: 1021609.

23. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 47: 2-13.

24. Dok R, Nuyts S. HPV Positive Head and Neck Cancers: Molecular Pathogenesis and Evolving Treatment Strategies. *Cancers (Basel)*. 2016; 8(4): 41.

25. Dournes A. Biopsie des lésions suspectées malignes de la muqueuse buccale par le chirurgien-dentiste : enjeux et facteurs décisionnels [Thèse d'exercice]. [Paris] : Université Paris Descartes. Faculté de chirurgie dentaire ; 2019. 116 p.

26. Du E, Mazul A, Farquhar D, Brennan P, Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, et coll. Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status. *Laryngoscope*. 2019; 129(11): 2506-2513.

27. Dufour X, Beby-Defaux A, Agius G, Lacau St Guily J. HPV and head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2012; 129(1): 26-31.

28. Dulguerov P, Vourexakis Z. Les cancers ORL HPV positifs. *Rev. méd. suisse.* 2011 ; 311(7) : 1919-1922.

29. Economopoulou P, Kotsantis I, Psyrris A. Special Issue about Head and Neck Cancers: HPV Positive Cancers. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(9): 3388.

30. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Research*. 2017; 231: 119-127.
31. Hampras SS, Rollison DE, Giuliano AR, McKay-Chopin S, Minoni L, Sereday K, et coll. Prevalence and Concordance of Cutaneous Beta Human Papillomavirus Infection at Mucosal and Cutaneous Sites. *J Infect Dis*. 2017; 216(1): 92-6.
32. Hantz S. Les vaccins curatifs contre les infections à papillomavirus : situation actuelle et perspectives. *Méd théor Pédiatr*. 2010 ; 13(1) : 99-108.
33. Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13(6): 370-383.
34. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018; 359(6382): 1361-1365.
35. Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, Paraskevaïdis E, Dillner J, Nieminen P, Strander B, Sasieni P et coll. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022; 378: e070135.
36. Kobayashi K, Hisamatsu K, Suzui N, Hara A, Tomita H, Miyazaki T. A Review of HPV-Related Head and Neck Cancer. *J Clin Med*. 2018; 7(9): 241.
37. Kumaraswamy KL, Vidhya M. Human papilloma virus and oral infections: an update. *J Cancer Res Ther*. 2011; 7(2): 120-127.
38. Lambiel S, Dulguerov P. Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale. *Rev. méd. Suisse*. 2017 ; 577(13) : 1684-1689.
39. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022; 19(5): 306-327.

40. Lindas A. Intêret de l'autofluorescence tissulaire dans le dépistage du cancer buccal [Thèse d'exercice]. [Nancy] : Université de Lorraine. Faculté de chirurgie dentaire ; 2019. 138 p.
41. Lingen MW, Abt E, Agrawal N, Chaturvedi AK, Cohen E, D'Souza G, et coll. Evidence-based clinical practice guideline for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: A report of the American Dental Association. *J. Am. Dent. Assoc.* 2017; 148(10): 712-727.e10.
42. Liu Y, Li H, Pi R, Yang Y, Zhao X, Qi X. Current strategies against persistent human papillomavirus infection (Review). *Int J Oncol.* 2019; 55(3): 570-584.
43. Magalhães GM, Vieira ÉC, Garcia LC, De Carvalho-Leite M de LR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol.* 2021; 96(1): 1-16.
44. McBride AA. Oncogenic human papillomaviruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017; 372(1732): 20160273.
45. Mirghani H, Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand?. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2017; 8: 4-11.
46. Mohanty R, Chowdhury CR, Arega S, Sen P, Ganguly P, Ganguly N. CAR T cell therapy: A new era for cancer treatment (Review). *Oncol Rep.* 2019; 42(6): 2183-2195.
47. Nabih O, Kissi L, Ben Yahya I. Localisation orale de condylome acuminé : à propos de 3 cas cliniques et revue de littérature. *Actual Odonto-Stomatol.* 2017 ; 285(6) : 1-7.
48. Norberg SM, Hinrichs CS. Engineered T cell therapy for viral and non-viral epithelial cancers. *Cancer Cell.* 2022; 1(41): 545.
49. Palaniappan V, Karthikeyan K. Bowen's Disease. *Indian Dermatol Online J.* 2022; 13(2): 177-189.

50. Petca A, Borislavski A, Zvanca ME, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu MC. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Experimental Ther. Med.* 2020; 20(186): 1-5.
51. Prabhu SR, Wilson DF. Human papillomavirus and oral disease - emerging evidence: a review. *Aust Dent J.* 2013; 58(1): 2-10.
52. Ranganathan K, Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019; 23(1): 19-27.
53. Ren H, Pors J, Chow C, Ta M, Stolnicu S, Soslow R, et coll. Evaluation of human papillomavirus (HPV) prediction using the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification system, compared to p16 immunohistochemistry and HPV RNA in-situ hybridization. *J Pathol Transl Med.* 2020; 54(6): 480-488.
54. Rivière I, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptors: A Cell and Gene Therapy Perspective. *Mol Ther.* 2017; 25(5): 1117-1124.
55. Salazar CR, Smith RV, Garg MK, Haigentz M, Schiff BA, Kawachi N, et coll. Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Survival: A Comparison by Tumor Site and Initial Treatment. *Head Neck Pathol.* 2013; 8(1): 77-87.
56. Sermer D, Brentjens R. CAR T-cell therapy: Full speed ahead. *Hematol Oncol.* 2019; 37(Suppl 1): 95-100.
57. Shanmugasundaram S, You J. Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses.* 2017; 9(8): 229.
58. Sias C, Salichos L, Lapa D, Del Nonno F, Baiocchi A, Capobianchi MR, et coll. Alpha, Beta, gamma human PapillomaViruses (HPV) detection with a different sets of primers in oropharyngeal swabs, anal and cervical samples. *Virol J.* 2019; 16(1): 27.
59. Spence T, Bruce J, Yip KW, Liu FF. HPV Associated Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel).* 2016; 8(8): 75.

60. Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci.* 2018; 126(Suppl 1): 49-66.
61. Taberna M, Mena M, Tous S, Pavón MA, Oliva M, León X, et coll. HPV-relatedness definitions for classifying HPV-related oropharyngeal cancer patient do impact on TNM classification and patients' survival. *PLOS One.* 2018; 13(4): e0194107.
62. Testi D, Nardone M, Melone P, Cardelli P, Ottria L, Arcuri C. HPV and oral lesions: preventive possibilities, vaccines and early diagnosis of malignant lesions. *Oral Implantol (Rome).* 2016; 8(2-3): 45-51.
63. Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses.* 2019; 11(10): 922.
64. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(12): 1-7.
65. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral surg. oral med. oral pathol.* 2018; 125(6): 582-590.
66. Witchev DJ, Witchev NB, Roth-Kauffman MM, Kauffman MK. Plantar Warts: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. *J Am Osteopath Assoc.* 2018; 118(2): 92-105.
67. Yakin M, Seo B, Hussaini H, Rich A, Hunter K. Human papillomavirus and oral and oropharyngeal carcinoma: the essentials. *Aust Dent J.* 2019; 64(1): 11-18.
68. Yang LQ, Xiao X, Li CX, Wu WY, Shen XM, Zhou ZT, et coll. Human papillomavirus genotypes and p16 expression in oral leukoplakia and squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019; 12(3): 1022-1028.
69. Yong CSM, Dardalhon V, Devaud C, Taylor N, Darcy PK, Kershaw MH. CAR T-cell therapy of solid tumors. *Immunol Cell Biol.* 2017; 95(4): 356-363.

Références bibliographiques électroniques

70. AP-HM (Hôpitaux Universitaires de Marseille). Papillomatose laryngée [Internet]. [consulté le 13 mai 2022]. Disponible sur : <http://fr.ap-hm.fr/site/orl-pediatrique/soins/larynx-papillomatose>

71. Beaudin S, Naspetti M, Montixi C, Journo C. Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances [Internet]. 2015 [consulté le 13 mai 2022]. Disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissances-v13b.pdf>

72. Eurofins Biomnis. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées [Internet]. Lyon : Biomnis ; 2012 [consulté le 27 mai 2022]. Papillomavirus ; 1-6. Disponible sur : <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PAPILLOMAVIRUS.pdf>

73. France Lymphome Espoir. Comprendre les CAR-T cells [Internet]. 2022 [consulté le 13 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/comprendre/comment-soigner-un-lymphome/les-car-t-cells>

74. Haitami S, Benyahya I. La biopsie : Indications, contre-indications et protocole opératoire [Internet]. 2002 [consulté le 14 septembre 2022]. Disponible sur : <https://www.lecourrierdudentiste.com/dossiers-du-mois/la-biopsie-indications-contre-indications-et-protocole-operatoire.html>

75. HAS (Haute Autorité de Santé). CAR-T cells : des médicaments prometteurs, que la HAS réévaluera pour en confirmer le potentiel [Internet]. 2019 [consulté le 13 mai 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2970845/fr/car-t-cells-des-medicaments-prometteurs-que-la-has-reevaluera-pour-en-confirmer-le-potentiel

76. HAS (Haute Autorité de Santé). Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons [Internet]. 2019 [consulté le 15 septembre 2022]. Disponible sur : <https://has->

sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons

77. ICM (Institut du Cerveau et de la Moelle épinière). Immunohistochimie [Internet]. 2022 [consulté le 14 octobre 2022]. Disponible sur :

<https://histomics.institutducerveau-icm.org/service/immunohistochimies/>

78. Jugeli B, Jugeli M, Museridze N, Tkeshelashvili B, Bibileishvili L. Prevention of HPV reinfection with HPV vaccination after laser vaporisation and conization in reproductive age patients with HSIL (Preliminary Study). [Internet]. 2022 [consulté le 14/03/2023]. Disponible sur :

https://www.eurogin.com/content/dam/markets/aest/eurogin/pdfs/2023/EUROGIN2023_Abstracts_Posters.pdf

79. Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus [Internet]. 2022 [consulté le 13 mai 2022]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/>

80. Morris SR. Infection par le papillomavirus humain (VPH) [Internet]. 2021 [consulté le 20 mai 2022]. Disponible sur :

<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/infections/maladies-sexuellement-transmissibles-mst/infection-par-le-papillomavirus-humain-hpv>

81. NCI (National Cancer Institute). CAR T Cells: Engineering Immune Cells to Treat Cancer [Internet]. 2013 [consulté le 13 mai 2022]. Disponible sur :

<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>

82. OMS (Organisation mondiale de la Santé). Cancer du col de l'utérus [Internet]. 2022 [consulté le 27 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>

83. Prétet JL, Charlot JF, Mouglin C. Aspects virologiques et carcinologiques des papillomavirus humains (HPV). Bull Acad natl méd [Internet]. 2007 [consulté le 29 juin 2022] ; 191(3) : 611-623. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/aspects-virologiques-et-carcinologiques-des-papillomavirus-humains-hpv/>

84. Schiff BA. Carcinome malpighien oropharyngé [Internet]. 2021 [consulté le 20 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/affections-de-l-oreille,-du-nez-et-de-la-gorge/tumeurs-de-la-t%C3%A4te-et-du-cou/carcinome-malpighien-oropharyng%C3%A9?query=Cancer%20de%20la%20bouche%20et%20de%20la%20gorge>

85. Schiff BA. Carcinome malpighien de la cavité orale [Internet]. 2021 [consulté le 20 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/affections-de-l-oreille,-du-nez-et-de-la-gorge/tumeurs-de-la-t%C3%A4te-et-du-cou/carcinome-malpighien-de-la-cavit%C3%A9-orale?query=Cancer%20de%20la%20bouche%20et%20de%20la%20gorge>

86. Schiff BA. Revue générale des tumeurs de la tête et du cou [Internet]. 2021 [consulté le 27 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/affections-de-l-oreille,-du-nez-et-de-la-gorge/tumeurs-de-la-t%C3%A4te-et-du-cou/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-tumeurs-de-la-t%C3%A4te-et-du-cou>

87. Shah UK. Papillomatose respiratoire récurrente [Internet]. 2022 [consulté le 13 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/diverses-pathologies-des-oreilles,-du-nez-et-de-la-gorge/papillomatose-respiratoire-r%C3%A9currente>

88. UFSBD (Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire). Sevrage tabagique [Internet]. [consulté le 3 octobre 2022]. Disponible sur : <https://www.ufsbd.fr/espace-pro/prendre-en-charge/sevrage-tabagique/>

89. VIDAL. GARDASIL [Internet]. 2020 [consulté le 4 octobre 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/gardasil-30455.html>

90. Wells GL. Maladie de Bowen [Internet]. 2022 [consulté le 24 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/cancers-cutan%C3%A9s/maladie-de-bowen>

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE	11
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX	15
Introduction	16
1. Les lésions oro-pharyngées liées aux papillomavirus humains	17
1.1. Les papillomavirus humains	17
1.1.1. Présentation	17
1.1.2. Classification	18
• Selon leur génome : classification phylogénétique	18
• Selon leur tropisme	19
• Selon leur risque oncogénique.....	20
1.1.3. Prévalence	21
• Infection ano-génitale	22
• Infection oro-pharyngée	23
• Infection cutanée	24
1.1.4. Modes de transmission	24
• Horizontal	24
• Vertical	25
• Auto-inoculation	26
1.2. Aspect clinique des principales lésions liées aux HPV	27
1.2.1. Verrue vulgaire.....	27
1.2.2. Épidermodysplasie verruciforme	29
1.2.3. Papillome	30
• Ano-génital	30
• Oral.....	31
1.2.4. Condylome acuminé.....	33
• Ano-génital	33
• Oral.....	34
1.2.5. Hyperplasie épithéliale focale.....	35
1.2.6. Papillomatose respiratoire récurrente.....	37
1.2.7. Néoplasie intra-épithéliale orale (OIN) HPV-induite	38
1.2.8. Carcinome épidermoïde HPV-induit	42
• Cutané	42
• Ano-génital	43

• De la sphère oro-pharyngée	44
1.3. Carcinomes épidermoïdes oro-pharyngés HPV-induits	47
1.3.1. Physiopathologie	47
1.3.2. Anatomopathologie	48
• Biologie médicale.....	48
○ Cycle de réplication du génome viral	49
○ Intégration génomique et transformation	50
○ Échappement à l'immunosurveillance	52
• Histologie.....	53
1.3.3. Épidémiologie.....	55
1.3.4. Facteurs de risque	57
2. Dépistage et prise en charge actuelle des cancers oro-pharyngés HPV-induits....	60
2.1. Au cabinet dentaire	60
2.1.1. Prévention.....	60
• Éducation à la santé	60
• Dépistage et traitement précoce	61
• Vaccination	62
2.1.2. Examen clinique : reconnaître une lésion suspecte de malignité	65
• Examen clinique	65
• Examens complémentaires.....	68
2.1.3. Conduite à tenir devant une lésion suspecte	70
• Interrogatoire	70
• Biopsie.....	71
○ Généralités.....	71
○ Contre-indications	72
• Adresser le patient pour prise en charge spécialisée	73
2.2. Méthodes de détection des HPV les plus utilisées en laboratoire.....	75
2.2.1. Généralités.....	75
2.2.2. Hybridation <i>in situ</i> (HIS) sur coupe	77
• Hybridation <i>in situ</i> de sondes d'ADN.....	77
• Hybridation <i>in situ</i> de sondes d'ARN	79
2.2.3. Amplification par PCR couplée à une hybridation.....	80
2.2.4. Un cas particulier : immunohistochimie (IHC) de la protéine p16.....	82
• Rôle de la protéine p16 lors de l'infection à HPV	82
• La technique de l'immunohistochimie	83
• L'immunohistochimie de p16 dans le cadre d'une infection à HPV	83

2.3. Prise en charge oncologique.....	86
2.3.1. Classification des tumeurs.....	86
2.3.2. Critères de choix et modalités du traitement.....	89
• Résection chirurgicale.....	89
• Radiothérapie	90
• Chimiothérapie	90
• Traitement de la douleur	91
• Prévention des effets indésirables	91
2.3.3. Pronostic des lésions malignes oro-pharyngées HPV-induites	93
3. Perspectives d'avenir.....	97
3.1. Comparaison : carcinomes oro-pharyngés HPV-positifs/-négatifs	97
3.1.1. Incidence.....	97
3.1.2. Profil-type des patients.....	98
3.1.3. Aspect clinique	99
3.1.4. Aspect histologique	100
3.1.5. Mécanismes oncogéniques et aspect moléculaire.....	101
3.1.6. Pronostic et traitement	102
3.2. Traitements en cours d'évaluation	104
3.2.1. Vaccination	104
• Prophylactique.....	104
• Thérapeutique	106
3.2.2. Nouveaux protocoles des traitements de référence : désescalade	108
• Radiothérapie	109
• Radiochimiothérapie	110
• Chirurgie	111
3.2.3. Antiviraux	112
3.2.4. Autres immunothérapies et immunomodulateurs.....	113
3.2.5. Thérapies ciblées	114
3.3. Les CAR-T cells, une perspective à envisager ?.....	116
3.3.1. Principe	116
3.3.2. Utilisation actuelle en onco-hématologie	120
3.3.3. L'avenir des CAR-T cells.....	122
• Amélioration des protocoles et émergence de nouvelles CAR-T cells.....	122
• Élargissement des indications : les tumeurs solides	124
• Intérêts dans le cas des cancers oro-pharyngés HPV-induits	126
Conclusion.....	128
Références bibliographiques	129

Vu la demande du doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine sur le rapport du jury :

Président : J. M MARTRETTE – Professeur des universités
Membre du jury : J. GUILLET-THIBAUT – Maître de conférences des universités (Co-directrice de thèse)
Membre du jury : G. DOLIVET – Praticien spécialiste Habilité à Diriger des Recherches (Co-directeur de thèse)
Membre du jury : B. PHULPIN – Maître de conférences des universités
Membre invité : B. DELAITRE – Docteur en chirurgie dentaire

la présidente de l'université de Lorraine autorise

Madame Céline SCHWEY

née à SARREBOURG (Moselle) le 23 septembre 1996,

à soutenir et imprimer sa thèse en vue d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire intitulée :

**« CANCERS DE LA SPHÈRE ORO-PHARYNGÉE LIÉS AUX PAPILOMAVIRUS HUMAINS :
PRISE EN CHARGE ET PERSPECTIVES D'AVENIR »**

Nancy, le 3 avril 2023

N° autorisation : 12918 C

La présidente de l'université de Lorraine



H. BOULANGER

SCHWEY Céline – Cancers de la sphère oro-pharyngée liés aux papillomavirus humains : prise en charge et perspectives d’avenir

Nancy 2023 : 140 pages. 34 figures ; 4 tableaux.

Th. : Chir. - Dent. : Nancy 2023.

Mots-clefs :

- Papillomavirus humains
- Carcinome épidermoïde
- CAR T-cells
- Cavité orale
- Oropharynx

Résumé :

Les chirurgiens-dentistes possèdent un rôle central dans le dépistage et le diagnostic des tumeurs oro-pharyngées. Certaines d’entre elles trouvent leur étiologie dans une infection par un papillomavirus humains : si leur présentation clinique et leur traitement sont généralement similaires aux tumeurs non-HPV, leur pronostic et les marqueurs biologiques retrouvés diffèrent. Suivant ce constat, des thérapeutiques ciblant spécifiquement ces tumeurs liées aux HPV sont envisagées.

Membres du jury :

Pr. J.M. MARTRETTE	Professeur des universités	Président
<u>Dr. J. GUILLET-THIBAUT</u>	Maitre de conférences	Directrice de thèse
<u>Dr. G. DOLIVET</u>	Patricien spé. habilité à diriger des rech.	Directeur de thèse
Dr. B. PHULPIN	Maitre de conférences	Juge
Dr. B. DELAITRE	Docteur en chirurgie dentaire	Invité

Adresse de l’auteur :

Céline SCHWEY
47 avenue Gambetta
57400 SARREBOURG