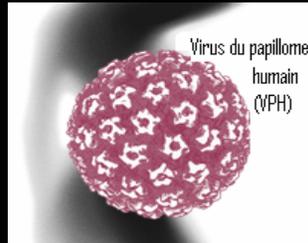


Le spectre des cancers liés au VPH



Journées annuelles de santé publique
16 Novembre 2005



Helen Trottier
Division d'épidémiologie du cancer
Université McGill

Plan de présentation

- Relation virus / cancer
- Généralités sur le VPH
- Types de VPH (arbre phylogénétique et catégorisation)
- Lésions associées au VPH (oncogènes / non-oncogènes)
- Cancers liés au VPH
 - Risque attribuable au VPH
 - Étapes de la carcinogénèse
- Discussion

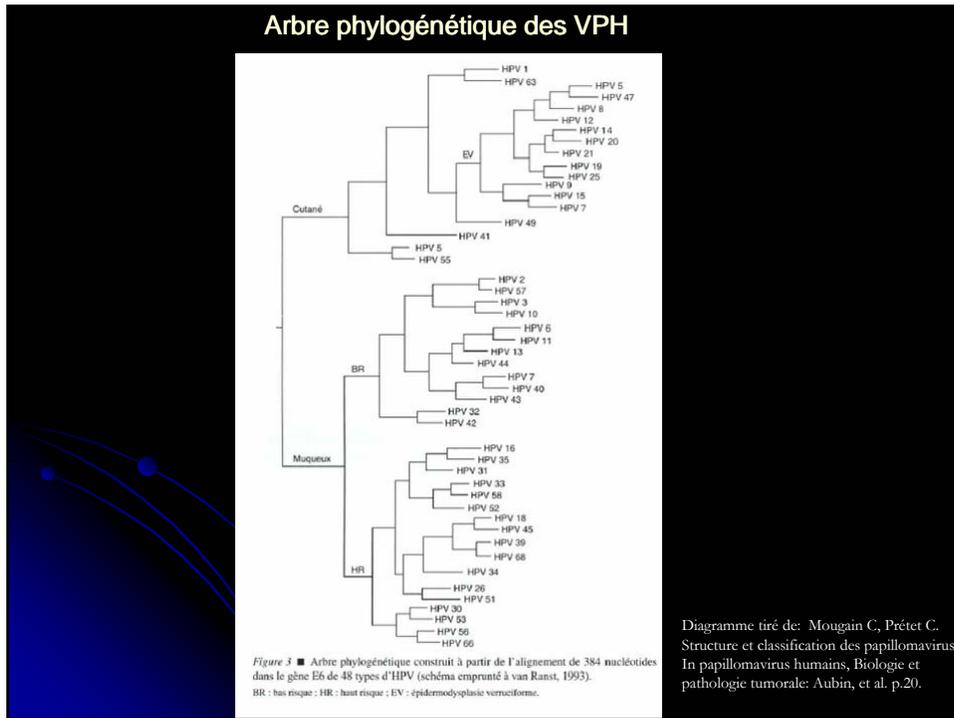
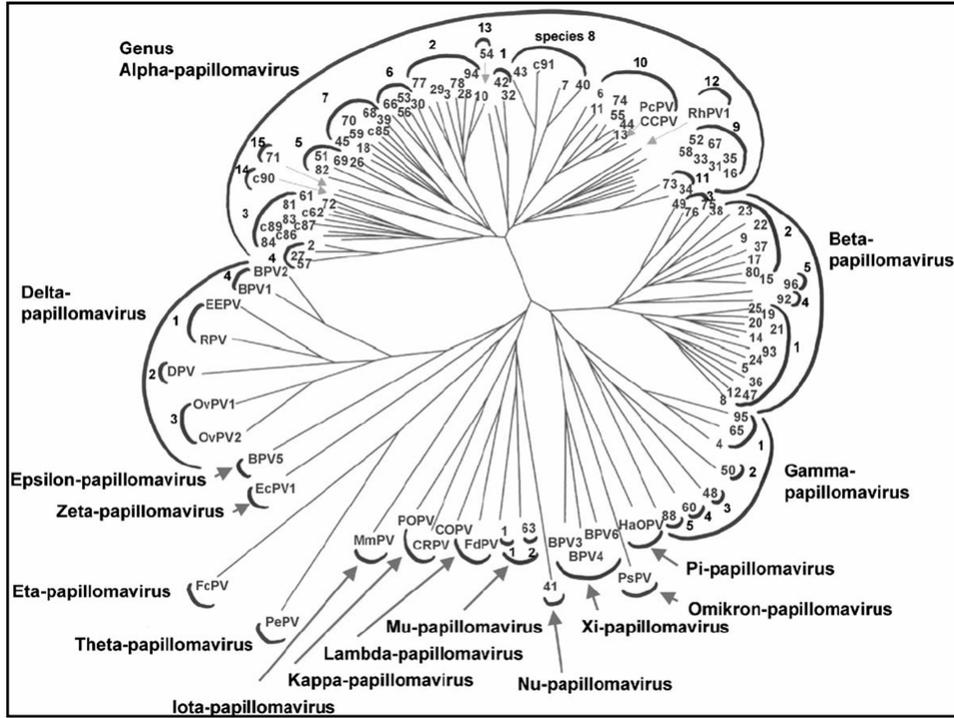
Cette présentation a été effectuée le 16 novembre 2005, au cours de la journée « Le virus du papillome humain : comment mieux prévenir les infections et les cancers qui lui sont associés ? » dans le cadre des Journées annuelles de santé publique (JASP) 2005. L'ensemble des présentations est disponible sur le site des JASP, à l'adresse <http://www.inspq.qc.ca/jasp/archives/>.

Virus et cancer

- Plusieurs cancers sont suspectés être d'étiologie virale mais l'association est difficile à prouver :
 - Mince proportion d'individus infectés qui développent un cancer
 - Longue période de latence
 - La plupart des virus qui sont suspectés être liés au cancer ne sont pas oncogènes chez l'animal
 - Souvent, plusieurs co-facteurs sont requis
 - Potentiel oncogène peut varier en fonction des variantes moléculaires
- Cependant, l'état de la recherche permet à ce jour de lier certains virus comme le VPH au développement de plusieurs types de cancer

Généralités sur le VPH

- Le VPH est l'un des virus les plus répandus dans le monde
- Transmission par relations sexuelles et par contact de peau à peau
- Site d'infection:
 - Surface de la peau, muqueuse de la bouche, la langue, la gorge, les amygdales, le vagin, le pénis, le col de l'utérus et l'anus
- Plus de 120 types de VPH existent
 - Catégorisés en fonction de
 - 1) leur tropisme tissulaire
 - 2) leur potentiel oncogène (bas risque ou haut risque de cancer)



Catégorisation des VPH

- Plus de 40 types de VPH infectent les muqueuses anogénitales et oropharyngées
- Généralement, les types sont catégorisés en fonction de leur association avec le cancer du col de l'utérus et les autres cancers anogénitaux

Types de VPH Oncogènes

- Première classification de l'IARC (1995)
 - HPV-16 et 18 → oncogènes
 - HPV-31 ET 33 et autres → probablement oncogènes
- Classification de Munoz et al (2003):
 - HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82-» oncogènes
 - HPV-26, 55 et 66 → probablement oncogènes
- Nouvelle classification de l'IARC (2005):
 - HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59 et 66 → oncogènes
 - HPV-6, 11, et autres tel que 5 et 8 → possiblement oncogènes

Type de VPH et lésions associées

Cutanés	
1	Verrues plantaires
2, 4, 29	Verrues vulgaires
75, 76, 77	Chez les patients immunosupprimés
3, 10, 28, 49	Verrues planes
7	Verrues du boucher
37	Kératoacanthome
38, 41, 48	Spinaliome
60	Kyste épidermique
Muqueuses	
6, 11	Condylomes acuminés Tumeur Buschke-Lowenstein Larynx-papillome
16, 18, 26, 27, 30, 31, 33-35, 39, 40, 42-45, 51-59, 61, 62, 64, 66-69, 71-74	Dysplasie / carcinome anogénitaux
34	Papulose bowénoïde
13, 32	M. Heck
Épidermodysplasie	
9, 12, 14, 15, 17, 19, 21-25, 36, 50	Lésions bénignes
5, 8, 20, 47	Lésions potentiellement malignes

Streit et al., 2001

VPH à bas risque et lésions associées

- Les types de VPH à bas risque (ex: 6, 11) peuvent être à l'origine de lésions bénignes (verrues, condylomes, papillomes) régressant généralement spontanément ou après traitements

Condylomes péri anaux



Condylomes, pénis



Verrues plantaires



Photos tirées du site web: GynecWeb: <http://www.gynecweb.fr/Sources/cervicovag/condylome-genital.htm#res>

VPH à haut risque et lésions associées

- Les types oncogènes (ex: 16, 18) peuvent être à l'origine de lésions cancéreuses



Cancer du col utérin



Carcinome du pénis



Cancer de la langue



Cancer de la peau (joue)

Néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus

- Les VPH à bas risque (ex: 6, 11):
Associés aux condylomes et aux néoplasies intraépithéliales de faible grade (CIN I ou LSIL)
- Les VPH oncogènes (ex: 16, 18):
Associés aux néoplasies intraépithéliales de grade élevé (CIN II, III ou HSIL)

VPH et immunodéficience

- L'étude du VPH chez les personnes immunosupprimées a permis de faire avancer l'état de la recherche
 - Prévalence des VPH plus élevée chez les VIH positifs et immunosupprimés
 - Persistance des VPH plus importante
 - Fréquence des infections multiples plus importante
 - Développement des lésions (ex: cervicales, anogénitales, cutanées et buccales) plus importantes. Ex: les carcinomes cutanés sont très fréquents chez les greffés
 - Le rôle de l'immunité cellulaire apparaît important dans le contrôle de l'infection et l'association entre certains cancers et le VPH est suspectée

Cancers liés au VPH

Cancer	Risque attribuable
Col de l'utérus	100 %
Anal	85%
Vulve, pénis, vagin	50%
Oropharynx	20%
Larynx	10%
Système aérodigestif supérieur	10%
Cancer de la peau (autres que mélanome)	?

- 6% des 9 millions de nouveaux cas annuels de cancer dans le monde; 20-24% de tous les cancers chez la femme en Amérique latine, en Asie du Sud-Est et en Afrique Sub-Saharienne sont liés au VPH

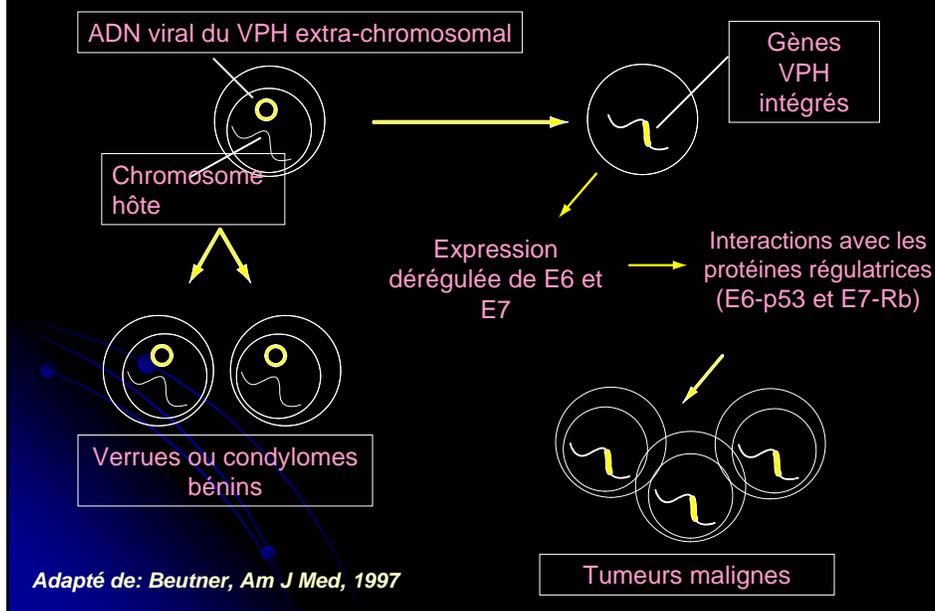
WHO Vaccine Report, 1999

VPH impliqués comme cause possible de cancer

Critère de causalité	Cancer du col	Autre cancers anogénitaux	Cancer du système aérodigestif supérieur, oropharynx, larynx	cancer de la peau (autres que mélanome)
Force de l'association	++ (RRs les plus élevés en épidémiologie du cancer)	+ (RRs très élevés pour un ensemble de cancers)	+ (RRs très élevés pour un ensemble de cancers)	+/- (association possiblement très forte provenant des études de prévalence)
Consistance	++ (association confirmée au sein de plusieurs études)	+ (confirmée mais demeure inconsistente)	+ (confirmée mais demeure inconsistente)	+/- (À être confirmée en l'absence d'immunosuppression)
gradient biologique	+ (dose/réponse: persistance et charge virale)	- (besoin d'études de dose/réponse)	- (besoin d'études de dose/réponse)	- (besoin d'études de dose/réponse)
temporalité	+ (infection précède le développement de lésions)	+/- (besoin de large études de cohorte)	+/- (besoin d'études de cohorte qui contrôle pour la consommation de tabac et d'alcool)	+ (disponible seulement pour épidermodysplasie)
Cohérence	++ (données épidémiologiques et de pathogénie en accord)	+ (données épidémiologiques et de pathogénie tendent à être en accord)	+ (données épidémiologiques et de pathogénie tendent à être en accord)	+ (données épidémiologiques et de pathogénie tendent à être en accord)
Plausibilité biologique	++ (évidence très claire en laboratoire)	++ (analogie avec le col de l'utérus)	+ (analogie avec le col de l'utérus)	+ (analogie avec le col de l'utérus)
Évidence expérimentale	+/- (évidence préliminaire provenant des études sur les vaccins)	- (pas encore disponible)	- (pas encore disponible)	+/- (évidence préliminaire provenant des études sur l'imiquimod)

Spence et al, AJC (2005)

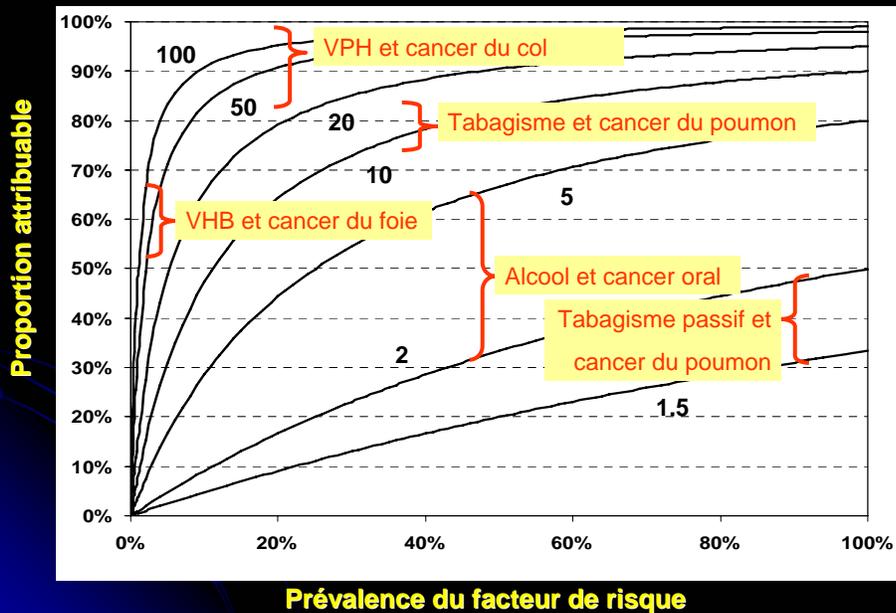
Transformation maligne du VPH



Cancer du col utérin

- ~100% des cas sont liés au VPH
 - Le VPH représente un facteur nécessaire et non suffisant de la carcinogénèse du cancer du col
 - Types 16 et 18 sont généralement les plus associés
 - Prévalence des types dans les cancers invasifs selon une revue des études (Clifford et al., 2003)
 - Dans l'ordre:
 - VPH-16, 18, 45, 31, 33, 58, 52, 35, 59, 56, 6, 51, 68, 39, 82, 73, 66 et 70
 - Carcinome
 - VPH-16 (46-63 %), 18 (10-14 %), 45 (2-8 %), 31 (2-7 %), 33 (3-5 %), ...
 - Adénocarcinome
 - VPH-18 (37-41 %), 16 (26-36 %) et 45 (5-7 %), ...

RA pour certaines relations causales en Cancer

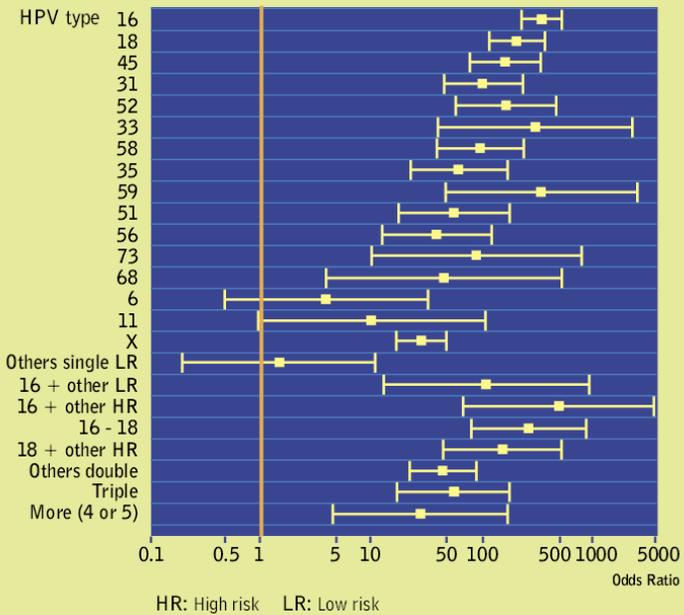


Franco & Harper, Vaccine 2005

Odds ratios estimés à partir d'une revue d'études cas/témoins (IARC):

Muñoz et al., NEJM 2003

HPV TYPE-SPECIFIC RISK ESTIMATES FOR CERVICAL CANCER



Cancer du col de l'utérus: étape de la carcinogénèse:

Femme ayant rapport sexuel avec personne VPH positive

(Quelques semaines à quelques mois, certaines vont développer)

Infection VPH

(De quelques semaines à quelques mois, certaines vont développer)

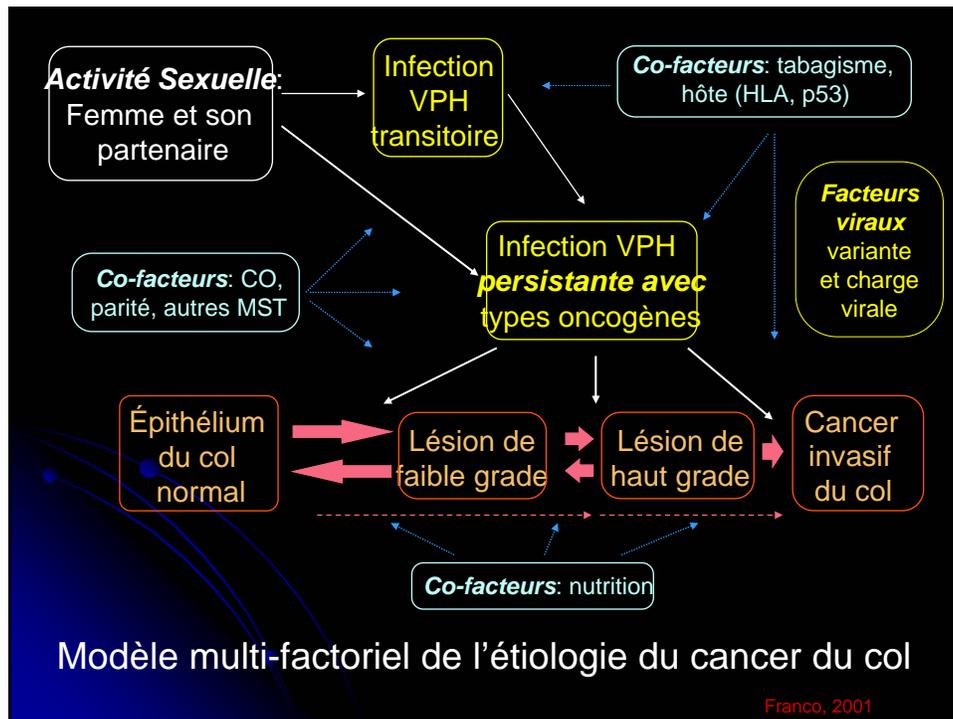
Infection VPH persistante avec un type oncogène

(De quelques mois à quelques années, certaines vont développer)

Lésion du col de haut grade

(De quelques mois jusqu'à quelques années, certaines vont développer)

Cancer du col



Autres cancers anogénitaux

Cancer de la vulve

- VPH détecté dans ~100% des cas de VIN 3 (~90% contenant VPH-16). Cependant, les carcinomes de la vulve peuvent avoir une étiologie différente que le VPH. Le VPH n'est pas une cause nécessaire au développement des carcinome de la vulve mais apparaît être responsable d'une partie importante des cancers à ce site.
- Semble avoir deux chemins de carcinogénèse:
 - Un chez les femmes plus âgées
 - et un chez les jeunes femmes où le VPH semble fortement associé (particulièrement VPH-16, 18, 33)

● Cancer vaginal

- Semble avoir des facteurs de risque similaires à celui du cancer du col de l'utérus dont le VPH

Tiré de :Spence et al, AJC (2005)

Autres cancers anogénitaux

- Cancer du pénis
 - Plusieurs facteurs de risque du cancer du pénis sont connus (ex: circoncision). Cependant, le VPH semble jouer un rôle aussi important chez certaines personnes. Le VPH est détecté dans 15-71% des cas de cancer du pénis. HPV-16 est le plus fréquemment suivi du HPV-18. Semble, cependant, avoir différents chemins de carcinogénèse
- Cancer anal
 - Le modèle de carcinogénèse semble analogue à celui du cancer du col. Plusieurs facteurs de risque sont les mêmes
 - La prévalence du VPH au sein des carcinomes anaux varie de 39-93%. HPV-16 et 18 sont les types les plus souvent associés aux néoplasies intraépithéliales anales de grade élevé (AIN II, III, les précurseurs du cancer invasif) et aux cancers invasifs.

Cancer de la tête et du cou

- Cancer de la cavité orale, du pharynx, du larynx
 - Le tabac et l'alcool= facteurs de risque
 - VPH-6, 11 sont connus pour infecter le système aérodigestif supérieur (papillome)
 - La prévalence et la distribution des VPH varient en fonction des études, mais VPH-16, 18, 31 et 33 sont souvent associés à ces cancers
 - ORs s'étendent de 1.3 à 6.8 pour HPV-16 et/ou 18
 - VPH particulièrement associés aux cancers de la langue et de l'oropharynx
 - VPH particulièrement associés chez les jeunes personnes qui ne sont pas exposés aux facteurs de risque classiques (alcool, tabac, etc.)
- Cancer de l'œsophage
 - C'est possible que le VPH y joue un rôle. Dans les régions avec une forte prévalence de ce cancer (ex: Chine, Afrique du sud), le VPH a été détecté dans plusieurs cas de cancer. Cependant, d'autres facteurs sont importants comme la diète
 - Une étude a montré une association entre VPH-18 et 33 (2.3 et 4.5 respectivement) pour le cancer de l'œsophage

Cancer de la peau (autres que mélanome)

- Cancers cutanés non mélaniques (épidermodysplasie verruciforme)
- HPV y joue probablement un rôle important
- Une proportion des individus avec EV vont progresser vers un cancer de peau indiquant que le VPH peut conduire au développement de cancer
- VPH-5 et 8 sont les types les plus fortement associés (plus de 90% de ces types sont trouvés au sein des tumeurs de la peau)
- Autre facteur de risque majeur : UV
- VPH susceptible d'interagir avec les UV dans le processus de la carcinogénèse cutanée
- Il est probable que le VPH joue un rôle de co-facteur en association avec d'autres facteurs comme les rayons UV

D'autres cancers peuvent être liés au VPH....

- Carcinome de la conjonctive
 - Individus immunosupprimés sont 13 fois plus à risque de développer un carcinome de la conjonctive
 - HPV-16, 18 sont souvent détectés dans les néoplasies de la conjonctive
- Rétinoblastome
 - VPH-16, 18 ont été associés avec ce cancer
- Cancers de la vessie et de l'urètre sont également probablement liés au VPH

Discussion

- Évidence de l'association entre le VPH et certains cancers est aujourd'hui indéniable
- Similarités des cancers reconnus pour être associés au VPH indiquent qu'une extrapolation est possible entre le VPH et le développement de tumeur en général
- VPH est une cause nécessaire du cancer du col.
- Prévention du VPH (vaccin)= prévention de tous les cas du cancer du col et d'une partie importante d'autres cancers.