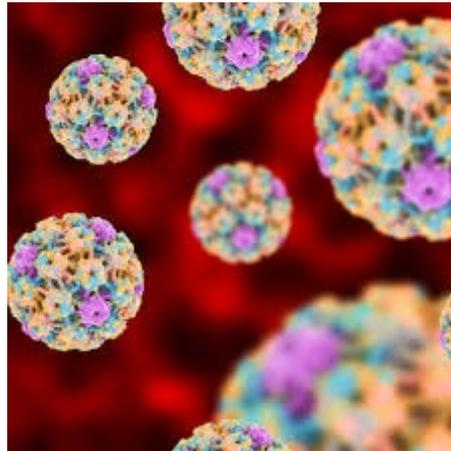


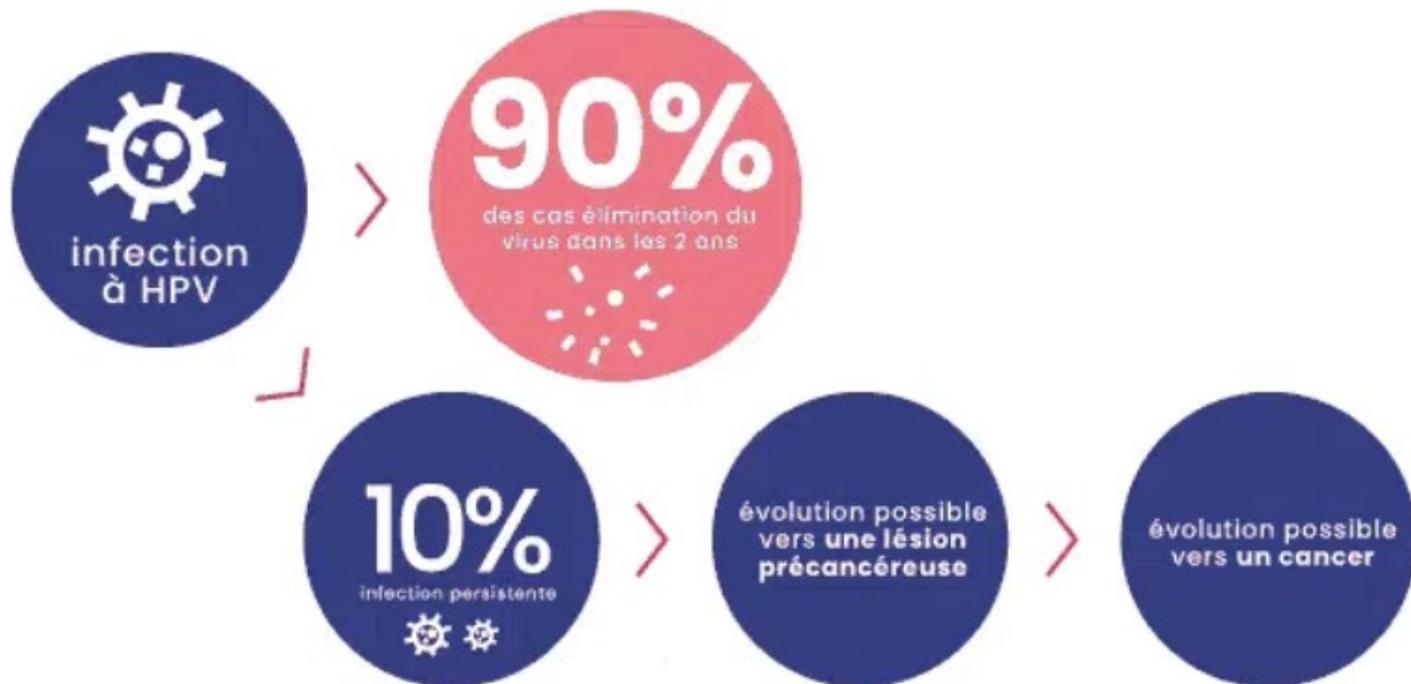


Cancers gynécologiques et ORL liés à l'HPV



Dr Lauriane Eberst
l.eberst@icans.eu
Mardi 27 Juin 2023

De l'infection virale au cancer...



Le tabagisme favorise la persistance de l'infection virale

- HPV : grande famille de plus de 200 types de virus
- HPV à tropisme cutané : infection des cellules épithéliales cutanées
 - Verrues
 - Certaines tumeurs malignes
- HPV à tropisme muqueux : infection des cellules des muqueuses génitales et orales
 - HPV à bas risque (6 et 11 per exemple) : condylomes/verruës génitales > invalidantes !
 - **HPV à haut risque oncogène (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) : lésions précancéreuses/cancer**
- **L'infection HPV est sexuellement transmissible**

De l'infection virale au cancer

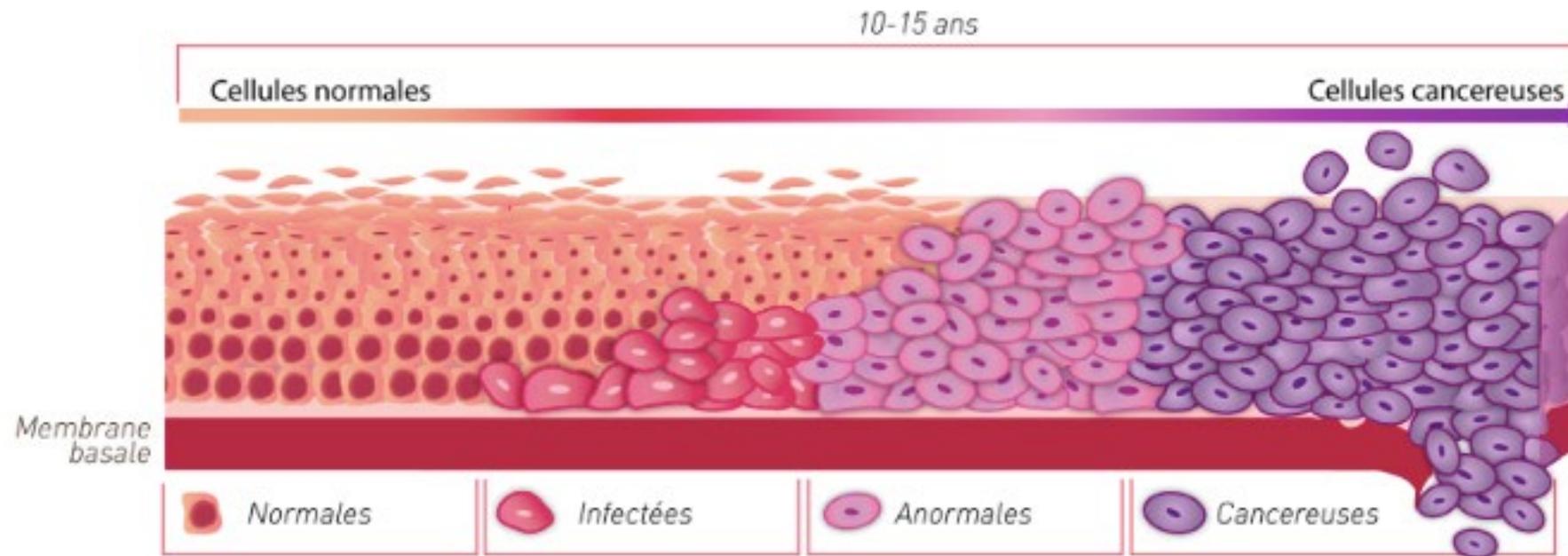
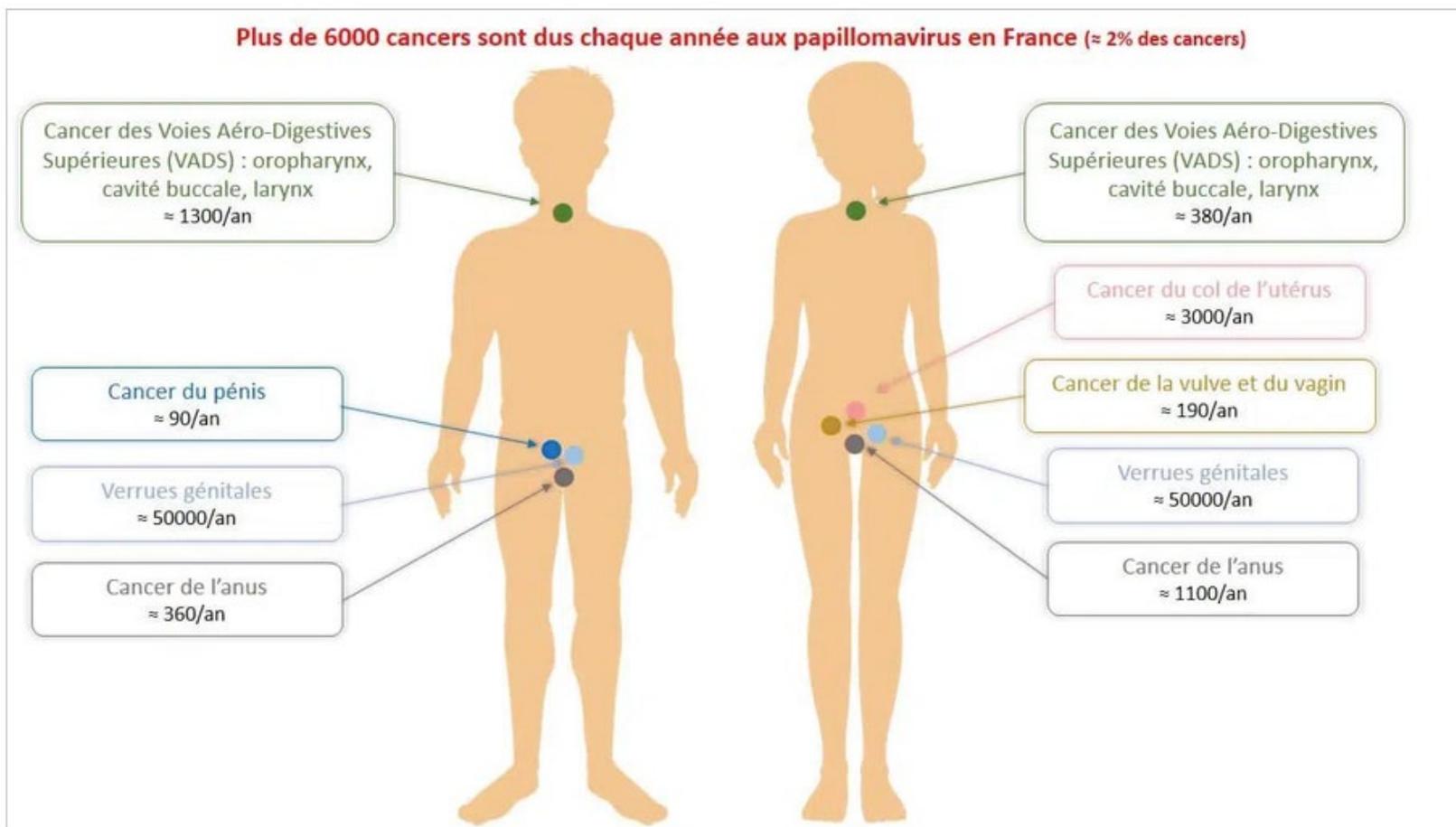


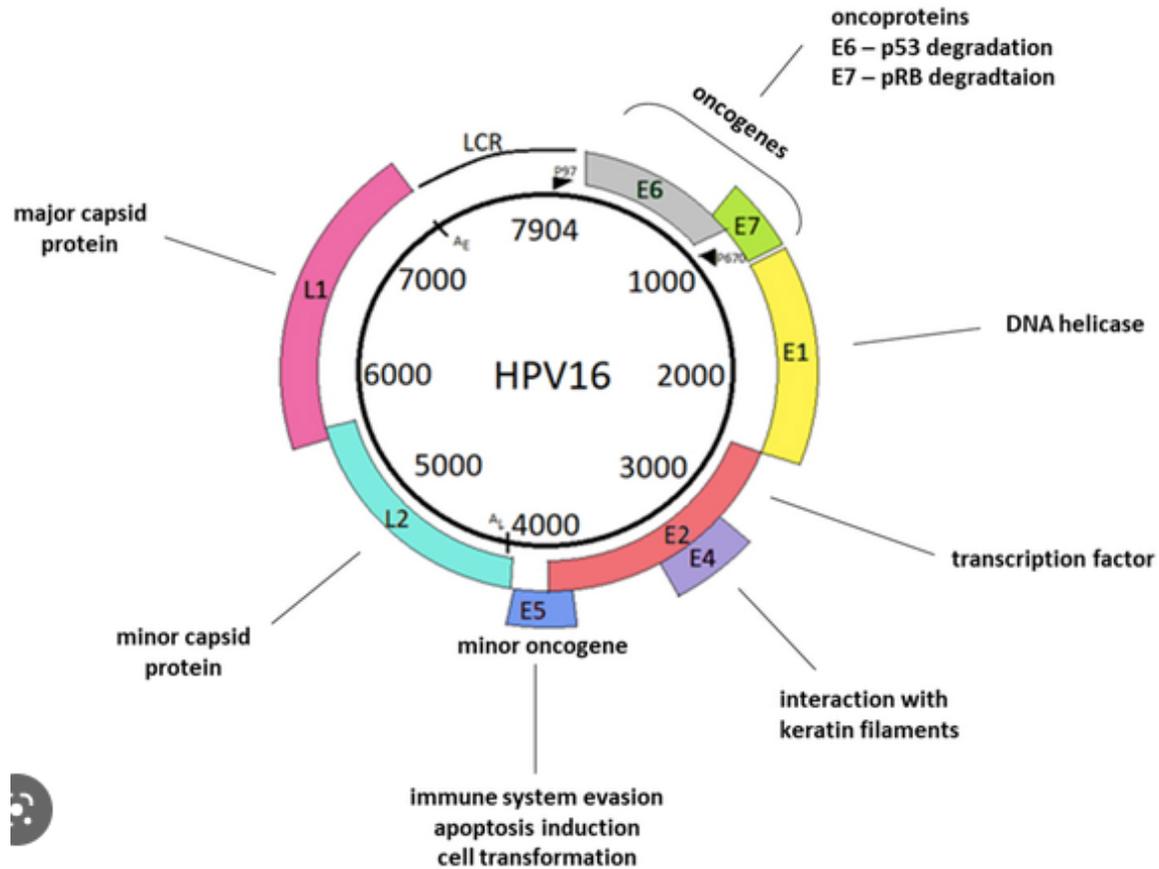
Figure 2- Devenir d'une infection à HPV oncogène

De multiples cancers peuvent être liés à l'HPV



Cancers liés aux papillomavirus. Source : Données officielles du CIRC 2018 Fractions attribuables –

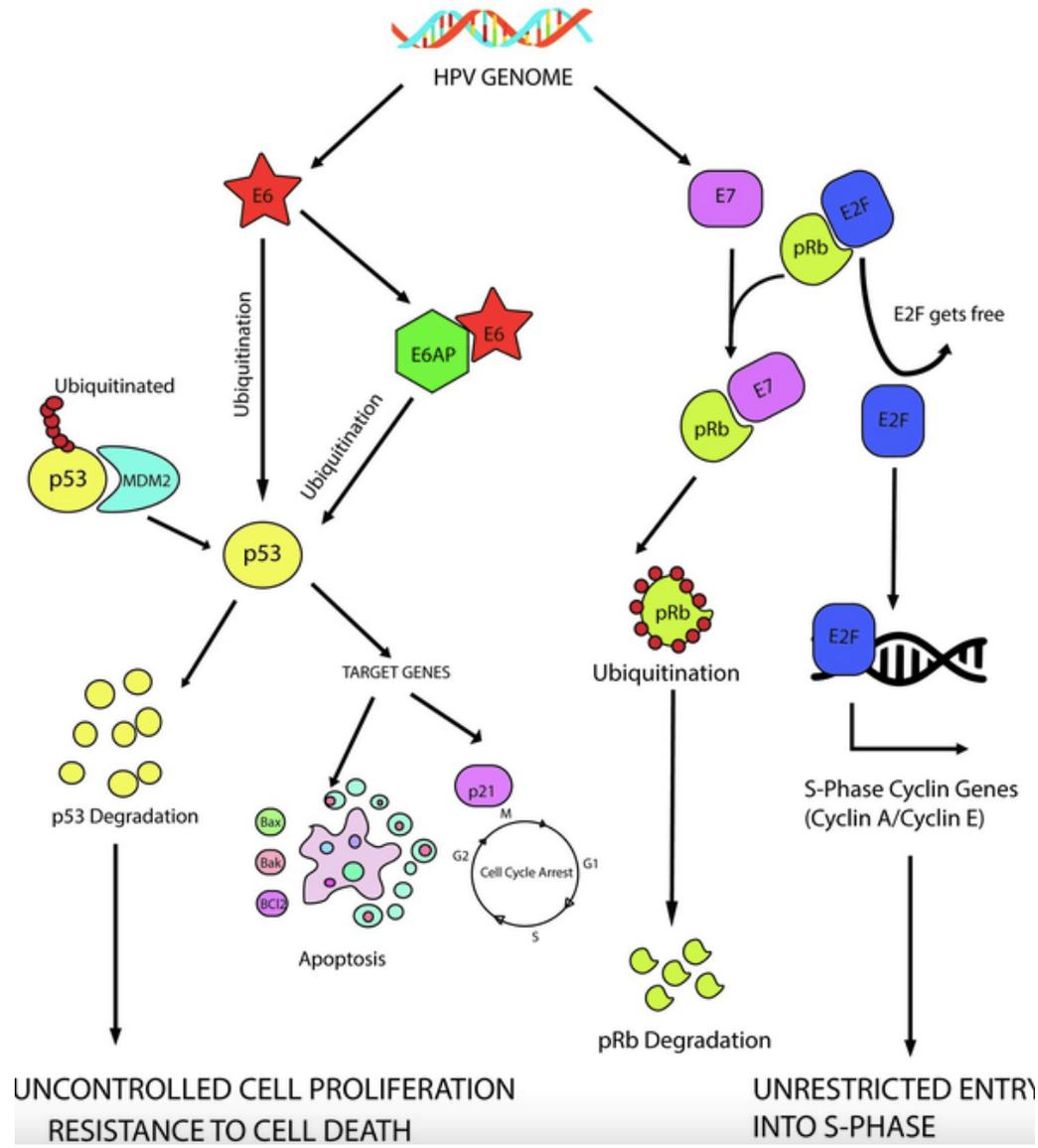
Comment l'HPV provoque le cancer?



- Petit virus non enveloppé à ADN double brin
- Ne code que pour quelques protéines
- Infection des kératinocytes
- Intégration virale dans la cellule hôte
 - >Utilisation de la machinerie cellulaire de l'hôte
- Action des **protéines oncogènes E6 et E7** directement dans la cellule hôte
- Prolifération de la cellule hôte = prolifération virale!



Comment l'HPV provoque le cancer?



Inactivation de 2 protéines clés : p53 et pRb

↓
Perte de contrôle de la
régulation du cycle cellulaire et
de l'apoptose

Le cancer du col de l'utérus

- 2ème cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde
- 4^{ème} cancer le plus mortel chez la femme dans le monde
- En France :
 - 35 000 lésions pré-cancéreuses par an
 - Traitement parfois chirurgical
 - Conséquences sur la fertilité
 - 11^{ème} cause de mortalité par cancer : **1100 décès par an**
 - Age médian au diagnostic : 53 ans
- La quasi-totalité des cancers de l'utérus est liée à l'HPV...
- **Maladie éradicable!!!**

Cancer du col de l'utérus : 3 grands stades

Categorization	FIGO 2018 Stages	Description
Early-stage	IA, IB1, IB2	Invasive cervix-only disease < 5 mm deep and deeply invasive cervix-only disease smaller than 4 cm in the greatest dimensions
Locally advanced	IB3, II, III, IVA	Deeply invasive cervix-only disease larger than 4 cm, disease that invades beyond the uterus, into regional lymph nodes, and into adjacent organs
Metastatic	IVB	Cancer that extends beyond the pelvis into distant organs

Stade précoce → Chirurgie

Localement avancé → Radiochimiothérapie puis curiethérapie

Métastatique → chimiothérapie +/- immunothérapie

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics

Cancer du col de l'utérus : 3 grands stades

Survie à 5 ans

Categorization	FIGO 2018 Stages	Description
Early-stage	IA, IB1, IB2	Invasive cervix-only disease < 5 mm deep and deeply invasive cervix-only disease smaller than 4 cm in the greatest dimensions
Locally advanced	IB3, II, III, IVA	Deeply invasive cervix-only disease larger than 4 cm, disease that invades beyond the uterus, into regional lymph nodes, and into adjacent organs
Metastatic	IVB	Cancer that extends beyond the pelvis into distant organs

Stade précoce → Chirurgie
80-90%

Localement avancé → Radiochimiothérapie puis curiethérapie
60-30%

Métastatique → chimiothérapie +/- immunothérapie
15%

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics

Bilan d'extension : détermination du stade de la maladie

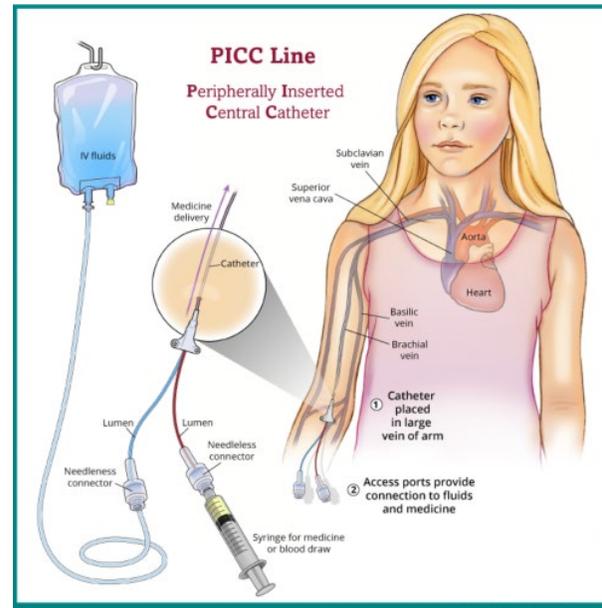
- TEP Scanner en cas de tumeur de plus de 4 cm (au ^{18}F -FDG)
 - Atteinte ganglionnaire?
 - Présence de métastases à distance?
- Lymphadénectomie de stadification
 - Nécessaire dans certains cas de maladie localement avancée
 - Permet de vérifier si envahissement ganglionnaire lombo-aortique
 - Et de guider le radiothérapeute pour l'extension de la zone à irradier
 - Sous anesthésie générale, par le chirurgien gynéco
 - Complications spécifiques
 - Lymphocèles
 - Infection, hémorragie, douleurs...

Stades localement avancés : Radio-Chimio-Curiethérapie



1 séance/jour du lundi au vendredi
Pendant 5 semaines
En ambulatoire

Troubles cutanés, vésicaux,
digestifs, sexuels...



Chimio : cisplatine
1 perfusion/semaine
Pendant toute la durée de la radiothérapie
En hôpital de jour

Acouphènes, nausées,
insuffisance rénale, anémie,
neutropénie...



Curiethérapie
2 à 3 jours
Hospitalisation en chambre plombée
Position allongée

Inconfort, complications de l'alitement

Stade métastatique :

La révolution de la chimio-immunothérapie... mais ne profite qu'à peu de patientes!

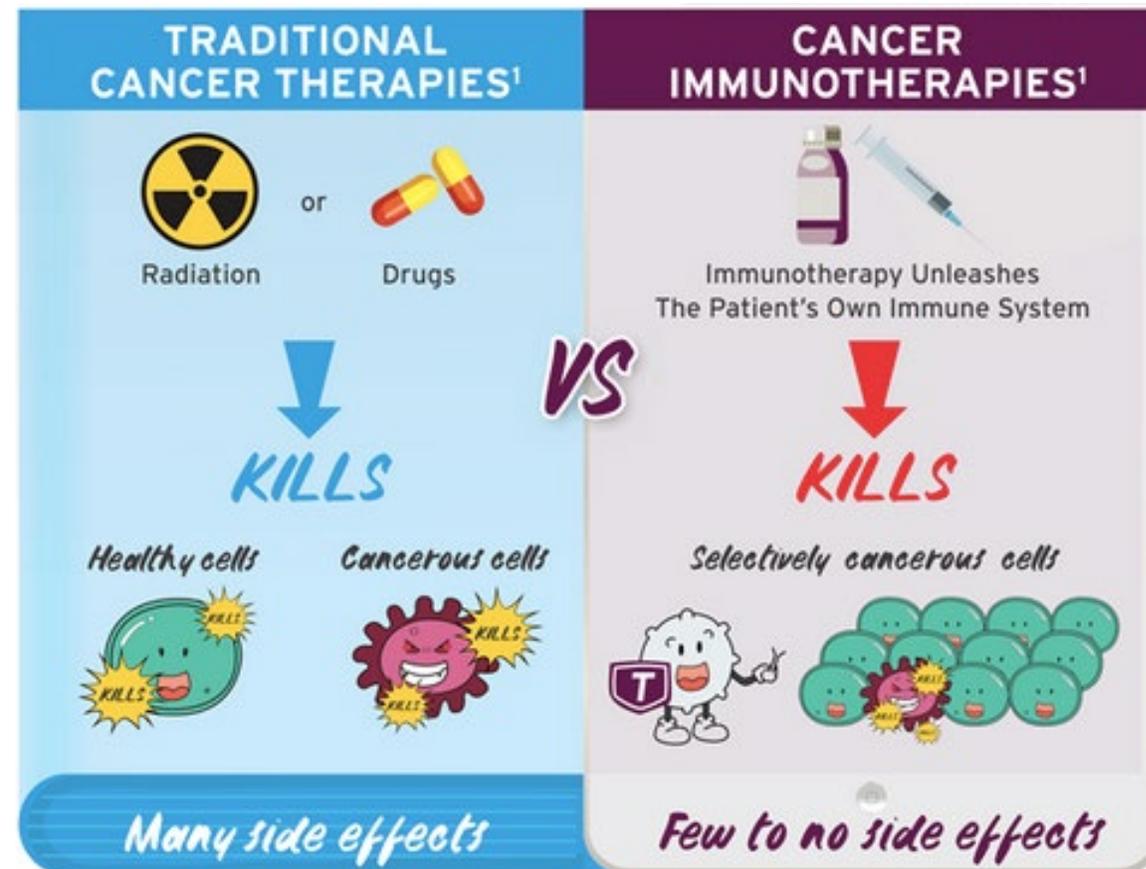
Carboplatine + Paclitaxel (chimio) 6 séances
+ Pembrolizumab (immunothérapie)
+/- Bevacizumab (thérapie ciblée, de type anti-angiogénique)

Puis traitement « de maintenance »
Pembrolizumab +/- Bevacizumab
Maximum 2 ans

Immunothérapie : effets indésirables rares mais potentiellement graves et imprévisibles

Accessible en « accès précoce » depuis Octobre 2022

**Intérêt : efficacité prolongée!
Rémissions...voire guérisons?**



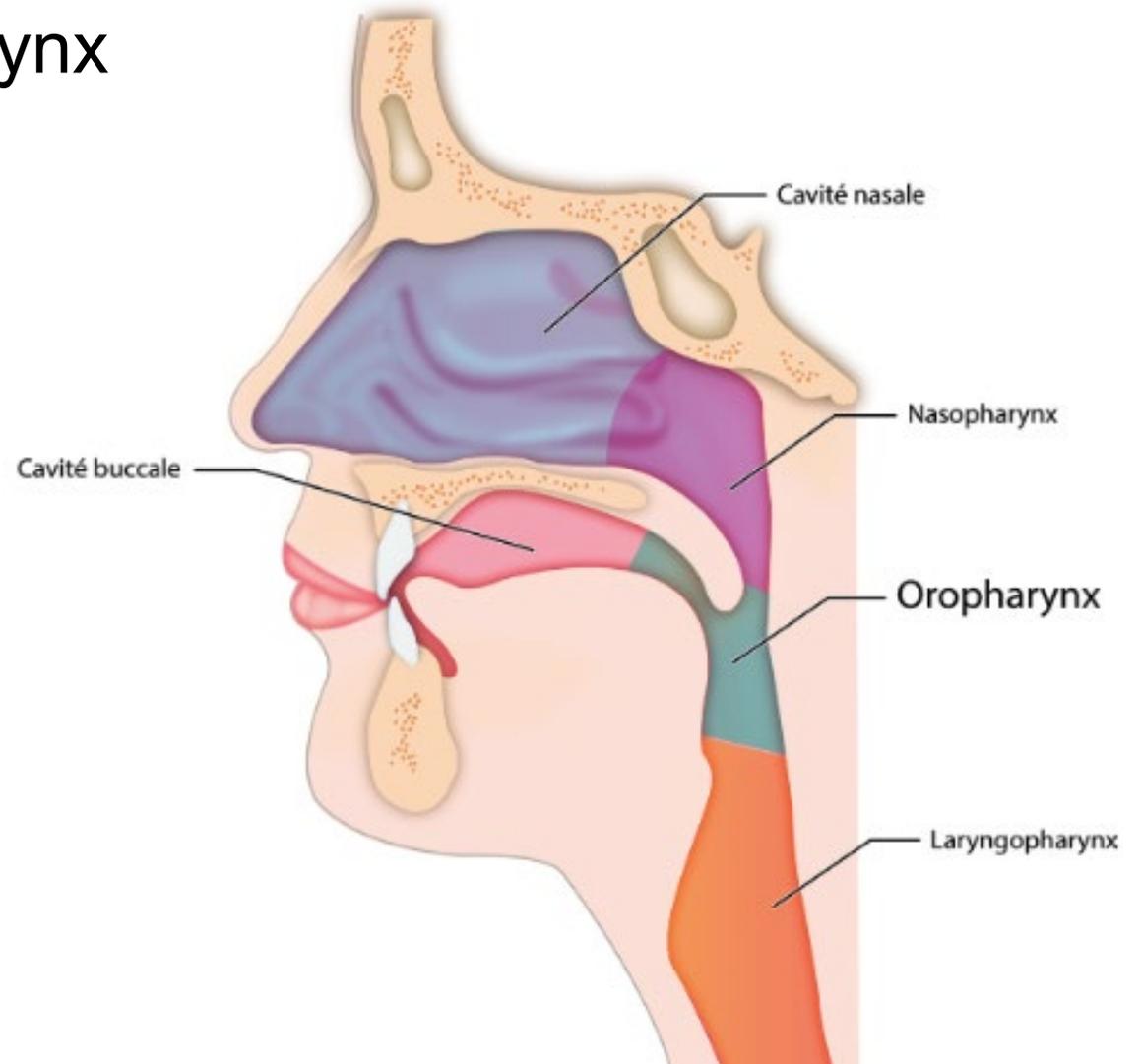
Les autres cancers pelviens liés à l'HPV

- Vagin, vulve, et canal anal
- Prise en charge globalement similaire au col : combinaison de chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie
- Chirurgie : place importante dans le cancer vulvaire lié à l'HPV
/!\ Tous les cancers de vulve ne sont pas HPV induits!
- Lourdes séquelles sur le plan génito-sphinctérien
 - Survie au prix d'une qualité de vie souvent très dégradée...
- Le pronostic dépend du stade de la maladie
- L'atteinte ganglionnaire augmente le risque de récurrence métastatique

Les cancers ORL liés à l'HPV

- Oropharynx, cavité buccale, larynx
- Rappel d'anatomie!

→ Manger, parler, respirer...



10 à 20 % des cancers ORL sont liés à l'HPV

- Cancers ORL : associés à la consommation d'alcool et de tabac
- 10 000 nouveaux cas par an en France, dont 1200 liés à l'HPV
- Peuvent toucher des non fumeurs/non buveurs!
- **Infection sexuellement transmissible : rapports oro-génitaux**
- Spécificités des cancers ORL liés à l'HPV :
 - Principalement cancers de l'oropharynx
 - Sujets plus jeunes
 - Proportion de femmes plus importantes
 - Pas les mêmes anomalies génétiques (code génétique tumoral)
 - Ont un meilleur pronostic que les cancers ORL non HPV-induits

Traitements des cancers ORL liés à l'HPV

- Même principe que les cancers gynécologiques
- Stades localisés : chirurgie, radio-chimiothérapie
 - Peuvent être mortels même à un stade localisé
 - Risque de séquelles majeur
 - Troubles de la déglutition, troubles de la phonation, troubles respiratoires
 - Conséquences sociales, esthétiques, nutritionnelles...
- Stades métastatiques : chimiothérapie, immunothérapie
 - Avancées importantes dans les dernières années
 - Mais qui ne profitent pas à tous
 - Espérance de vie qui reste médiocre...

En conclusion...

- **Pour les cancers ORL HPV induits :**
 - Traitement lourd à tous les stades
 - Séquelles des traitements très invalidantes
- **Pour le cancer du col de l'utérus :**
 - Le pronostic dépend du stade de la maladie
 - Mais les récurrences existent même à des stades très localisés
 - Retentissement majeur du traitement chirurgical du cancer du col sur la fertilité au stade précoce
- L'arrivée de l'immunothérapie est révolutionnaire au stade métastatique, mais ne profite pas à tous les patients
- Recherches très intenses pour l'identification de *biomarqueurs*, et augmenter l'efficacité de l'immunothérapie
- **On ne devrait pas mourir d'une maladie pour laquelle on a un vaccin (et un dépistage organisé dans le cas du cancer du col)**



HPV
Prévention
Vaccination

