

LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS : du virus au traitement

P. DELVENNE (1), F. GOFFIN (2), F. KRIDELKA (2), M. ARAFA (1), J.H. CABERG (1), M. HERFS (1), L. HERMAN (1), P. HUBERT (1), N. JACOBS (1), N. KHOLOD (1), J. BONIVER (1), J.M. FOIDART (2)

RÉSUMÉ : Le cancer épidermoïde du col de l'utérus est la cause d'une morbidité et d'une mortalité considérables dans le monde et en Belgique. Sa prise en charge bénéficie actuellement de nouvelles approches thérapeutiques. Son développement est étroitement associé à l'infection par certains types oncogènes de papillomavirus humains (HPV). L'implication des HPV dans la genèse des cancers cervicaux a suscité, au cours des dernières années, un grand intérêt pour l'étude du rôle joué par le système immunitaire dans le contrôle de ces infections dans le but de prévenir le cancer du col par une vaccination prophylactique anti-HPV.

MOTS-CLÉS : Col de l'utérus - Cancer - Papillomavirus humain (HPV) - Immunité - Vaccination

CANCER OF THE UTERINE CERVIX :
FROM THE VIRUS TO THE TREATMENT

SUMMARY : Squamous cell cancer of the uterine cervix is associated with a high morbidity and mortality worldwide and in Belgium. New therapeutic approaches have been recently proposed. The development of this cancer is related to the infection by oncogenic human papillomavirus (HPV) types. The link between cervical cancer and HPV has, in recent years, generated a great interest for studies aiming to better understand the role of the immune system in the control of these infections and for the development of prophylactic anti-HPV vaccines.

Keywords : Uterine cervix - Cancer - Human papillomavirus - Immunity - Vaccination

INTRODUCTION

L'INFECTION PAR UN HPV ONCOGÈNE EST UN ÉVÈNEMENT NÉCESSAIRE, MAIS NON SUFFISANT POUR LA CANCÉROGENÈSE CERVICALE

Le cancer du col utérin est, par ordre de fréquence, la deuxième des causes de mort par cancer chez la femme dans le monde. Environ 500.000 cas de cancer invasif du col utérin sont recensés chaque année, ce qui représente 15% des tumeurs malignes diagnostiquées chez les femmes (1). En Belgique, on compte approximativement 800 nouveaux cas de cancers invasifs par an et la mortalité annuelle due à ce cancer est égale à environ la moitié de son incidence (2).

Les carcinomes épidermoïdes invasifs du col utérin sont précédés par des altérations dysplasiques de l'épithélium malpighien du col qui sont désignées par les termes de "néoplasie intraépithéliale cervicale" (CIN; Cervical Intraepithelial Lesion) ou de "lésion squameuse intraépithéliale" (SIL; Squamous Intraepithelial Lesion).

Le génome de certains types de papillomavirus humain (HPV) est détecté dans plus de 90% des lésions épidermoïdes (pré)cancéreuses du col utérin (3). Les HPV qui infectent le col utérin sont répartis en deux groupes en fonction du potentiel évolutif des lésions auxquelles ils sont associés. Les HPV 6/11 constituent les types les plus fréquents du groupe à faible risque et sont le plus souvent associés à des lésions de bas grade. HPV 16 est le type le plus souvent

retrouvé dans les lésions de grade élevé et dans les cancers invasifs. L'importance de ce type de HPV est telle que l'on estime actuellement qu'un vaccin dirigé contre le seul HPV 16 pourrait sauver la vie d'environ 225.000 femmes par an dans le monde (4). Comparé à d'autres facteurs de risque de cancer, comme le tabac pour le cancer du poumon et le virus de l'hépatite B pour le cancer du foie, le risque induit par les HPV oncogènes est plus puissant. Le risque relatif du cancer du poumon lié au tabac est évalué à 10, celui du cancer du foie lié au virus de l'hépatite B est évalué à 50 et celui du cancer du col lié aux HPV est évalué de 300 à 400 (5). Ces observations suggèrent que le test HPV pourrait aider à la détection des lésions pré-cancéreuses dans le cadre du dépistage du cancer cervical (6).

De nombreux arguments expérimentaux se sont accumulés sur le rôle des HPV dans la genèse des néoplasies cervicales. Les techniques de biologie moléculaire ont démontré non seulement la présence du génome de HPV dans les cellules d'un grand nombre de ces tumeurs et de leurs précurseurs, mais également la mise en jeu de mécanismes viraux spécifiques durant la progression tumorale. Le génome des HPV oncogéniques est, dans la plupart des lésions malignes, intégré au sein des chromosomes de la cellule hôte tandis que l'ADN des HPV présents dans les lésions bénignes est le plus souvent sous forme circulaire libre (épisomes). Cette intégration interrompt le génome viral circulaire dans une région spécifique, en particulier celle qui code pour la protéine E2. Il en résulte une dérégulation de certaines séquences du génome viral, en particulier les oncogènes E6 et E7, qui codent pour des protéines impliquées dans le mécanisme de la transformation mali-

(1) Département d'Anatomie Pathologique, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Département de Gynécologie, CHR Citadelle, Liège.

gne. Le mécanisme par lequel ces oncoprotéines transforment les cellules infectées est basé sur leur capacité à inactiver des protéines cellulaires impliquées dans le contrôle de la prolifération des cellules ou dans l'induction de leur mort par apoptose, telles que la protéine p53 et la protéine de susceptibilité au rétinoblastome (pRB). Les protéines E6 des HPV oncogènes ont la propriété de se lier à la protéine p53, ce qui conduit à sa dégradation tandis que HPV E7 se fixe à pRB, ce qui empêche la liaison inhibitrice normale de pRB avec le facteur transcriptionnel cellulaire E2F qui a la propriété de transactiver différents gènes exprimés dans les phases G1 et S du cycle cellulaire. Des interactions entre les protéines virales E6 et E7 et d'autres protéines cellulaires ont également été décrites plus récemment (7, 8).

Si de nombreuses données suggèrent fortement qu'une infection par HPV est un facteur essentiel dans le développement des néoplasies génitales et, en particulier, cervicales, celle-ci n'est très vraisemblablement pas suffisante. Les infections génitales dues aux HPV sont très répandues, en particulier chez les femmes jeunes, et un long délai est observé entre l'infection et le développement d'un cancer invasif. D'autres facteurs semblent donc jouer un rôle déterminant dans l'expression du potentiel oncogène de ces virus, comme, par exemple, les interactions avec le système immunitaire.

Les infections par HPV et les lésions (pré) cancéreuses qui leur sont associées se développent principalement dans l'épithélium épidermoïde métaplasique de la zone de transformation du col utérin. Le développement et la progression des SILs induites par HPV sont associées, à ce niveau, à des altérations quantitatives et qualitatives des cellules dendritiques/cellules de Langerhans qui assurent, au niveau des muqueuses, les fonctions de présentation antigénique aux lymphocytes T CD4⁺ (9). Le déficit d'activation des cellules de Langerhans présentes dans les SILs est probablement en relation avec une capacité diminuée des kératinocytes transformés par HPV à produire du GM-CSF (10) et du MIP3 α (9). Les oncoprotéines E6 et E7 du virus HPV pourraient intervenir directement dans cette diminution de production de GM-CSF par des altérations de la voie de signalisation du facteur de transcription NF- κ B (11). Ces anomalies immunitaires, (réduction de la densité/fonction des cellules de Langerhans), pourraient être la cible d'une manipulation immunothérapeutique, car le rétablissement d'une concentration de GM-CSF, analogue à celle détectée au niveau de kératinocytes normaux, s'est accompagnée

d'une augmentation significative de la capacité migratoire des cellules de Langerhans dans des lésions (pré)cancéreuses cervicales formées *in vitro* et maintenues *in vivo* (12). Il faut remarquer cependant que d'autres facteurs pourraient également être impliqués *in vivo* dans le recrutement et l'activation des cellules de Langerhans, tels que des molécules d'adhésion exprimées par les kératinocytes au niveau du col utérin (13) ou des molécules virales (14).

APPROCHES THÉRAPEUTIQUES ACTUELLES DU CANCER INFILTRANT DU COL UTÉRIN

Les principes de traitement appliqués à cette pathologie sont simples, mais leur application est rendue complexe par la proximité immédiate d'organes tels que le corps utérin, les ovaires, le vagin, la vessie, l'intestin grêle et le rectum. Des fonctions aussi essentielles pour la femme que la sexualité, la fertilité, la production d'hormones stéroïdiennes, le transit intestinal et la fonction urinaire peuvent être temporairement ou définitivement altérées. Tout protocole de traitement doit de plus considérer le premier relais métastatique que sont les ganglions lymphatiques pelviens. C'est alors le drainage lymphatique du membre inférieur qui est en cause.

STADE TUMORAL ET PROTOCOLE DE TRAITEMENT

En pratique, et s'agissant de protocoles thérapeutiques, on distingue les cancers cervicaux de stade débutant et ceux de stade avancé. Les premiers sont limités au col utérin et répondent aux conditions de succès d'un traitement chirurgical consistant en une résection tumorale avec des marges de sécurité péricervicale (hystérectomie élargie) et une dissection des ganglions lymphatiques ilio-obturateurs (stadification chirurgicale par lymphadénectomie pelvienne). Cette approche a démontré son efficacité avec des taux de survie à 5 ans excédant 85% pour les tumeurs débutantes. Traditionnellement réalisée par voie de laparotomie, sa morbidité est directement liée à :

- 1) l'incision abdominale (douleur postopératoire, temps d'hospitalisation, infection pariétale ou hernie ventrale),
- 2) la dissection péricervicale (infertilité, dysfonction sexuelle, vésicale ou rectale)
- 3) la lymphadénectomie (plaie vasculaire, lymphocèle, œdème lymphatique).

Les stades avancés sont définis par une taille tumorale supérieure à 4 cm et/ou toute extension extracervicale. Dans ces cas, l'obtention de

marge de sécurité péritumorale par l'hystérectomie devient aléatoire et la chirurgie fait place à une approche mixte combinant une radiothérapie radicale (radiothérapie externe pelvienne et curiethérapie) et une chimiothérapie radiosensibilisante. Si le contrôle tumoral local peut être obtenu dans une proportion significative de cas, elle l'est au prix d'une morbidité aiguë et/ ou chronique (cystite hémorragique, iléite radique, sténose vaginale) significative et directement dépendante du volume cible irradié.

Pourtant, l'équilibre actuellement établi entre efficacité thérapeutique et morbidité n'est pas une fatalité et les protocoles de recherche, tant pour les tumeurs débutantes que pour les pathologies avancées, s'appliquent à maintenir ou améliorer les taux de survie de nos patientes tout en réduisant les effets secondaires des traitements prescrits.

APPROCHES THÉRAPEUTIQUES NOUVELLES, CONTRÔLE DE MORBIDITÉ

STADES DÉBUTANTS

Trois approches thérapeutiques nouvelles visent à maîtriser ou réduire les effets secondaires de la chirurgie radicale appliquée au cancer cervical en agissant aux trois niveaux précités :

- Laparoscopie : un abord endoscopique de l'hystérectomie élargie est rapporté depuis 10 ans environ et permet, avec une radicalité conservée et des taux de survie maintenus, de réduire significativement les complications liées à l'incision pariétale. Saignements peropératoires et douleurs postopératoires diminués, ainsi que retour précoce à domicile caractérisent cette approche (15).

- Dissection péricervicale : la réalisation d'une trachélectomie élargie (résection radicale du col utérin et des tissus péricervicaux) permet de traiter de manière radicale adéquate les cancers cervicaux de moins de 2 cm de diamètre tout en conservant le corps utérin et sa fonction chez des patientes exprimant un fort désir de conservation de fertilité. Le registre international des trachélectomies récemment créé rapporte 739 interventions avec un taux de rechute de 3,2% équivalant à celui observé après hystérectomie élargie chez des patientes porteuses de tumeurs de même diamètre. 235 grossesses ont ensuite été obtenues et 161 accouchements réalisés par césarienne itérative (16).

- Ganglion sentinelle : technique validée dans les cancers mammaires et cutanés, le repérage colorimétrique et isotopique et l'analyse extem-

poranée du 1^{er} relais ganglionnaire (ganglion sentinelle) ont démontré des taux de sensibilité de la technique supérieurs à 95%, permettant d'envisager à terme une résection ganglionnaire sélective en lieu et place d'une lymphadénectomie pelvienne complète. La réduction de l'incidence des problèmes secondaires de lymphocèle et de lymphoedème du membre inférieur, ainsi que la pertinence des décisions thérapeutiques peropératoires, sont les deux avantages significatifs de cette approche (17).

STADES AVANCÉS

Outre les avancées obtenues lors de l'introduction de l'approche concomitante de radiothérapie et chimiothérapie radiosensibilisante, les techniques nouvelles de planification radiothérapeutique en multichamps permettent la définition de volume cible de très grande précision et la protection des organes sains de voisinage sans compromettre le pronostic des patientes traitées (18). La vessie, le rectum et l'intestin grêle sont autant d'organes dont la fonction peut être mieux conservée tout en délivrant la dose tumoricide optimale à l'organe d'origine.

En conclusion, une approche multidisciplinaire, une formation avancée en oncologie d'organe et des critères de sélection rigoureux permettent aujourd'hui d'offrir aux patientes souffrant d'un cancer cervical des protocoles de traitement qui sont la concrétisation de la recherche clinique et qui permettent, sans compromis oncologique, de réduire la morbidité liée aux traitements appliqués.

LA VACCINATION PROPHYLACTIQUE ANTI-HPV

L'établissement ferme du lien causal entre l'infection chronique par certains types de HPV et le cancer du col utérin offre l'extraordinaire opportunité de prévenir la maladie par la vaccination (prévention primaire). Des données épidémiologiques robustes ont établi qu'une quinzaine de HPV sont associés au cancer du col. Les HPV 16 et 18 sont cependant responsables de 70 % des cancers cervicaux dans le monde. Ces données ont apporté la justification pour une vaccination prophylactique dirigée contre ces génotypes viraux.

Les vaccins prophylactiques anti-HPV sont fondés sur l'utilisation de VLP (virus-like particles). Il s'agit de particules apparentées aux virus natifs nées de l'auto-assemblage de la protéine recombinante principale de la capsid (L1) lorsqu'elle est exprimée dans des systèmes eucaryotes hétérologues. En microscopie électronique (Fig. 1), ces VLP ne peuvent se distinguer

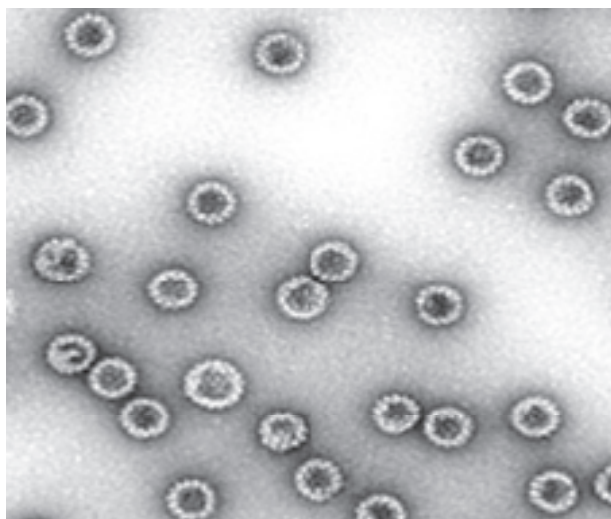


Figure 1: Aspect de «Virus Like Particles» de HPV 16 en microscopie électronique

des virus eux-mêmes et sont immunologiquement comparables aux virions natifs sans toutefois présenter de potentiel infectieux puisque ces pseudoparticules sont dépourvues de génome.

Deux vaccins prophylactiques sont actuellement proposés : Gardasil (Merk & Co) et Cervarix (Glaxo Smith Kline™). Le premier est un vaccin quadrivalent, ciblant les HPV 16 et 18, mais aussi les HPV 6 et 11 (responsables de la majorité des condylomes ano-génitaux). Les VLP sont produits par des levures (*Saccharomyces*) et l'adjuvant utilisé est l'hydroxyde d'aluminium. Le programme de vaccination comporte trois injections intra-musculaires (0, 2 et 6 mois). Le second vaccin est bivalent, dirigé contre les HPV 16 et 18. Le baculovirus infectant des cellules d'insectes est le système utilisé pour la production des VLP. L'adjuvant est le ASO4, associant l'aluminium et le MLP. Trois injections IM sont proposées à 0,1 et 6 mois. Ces 2 vaccins induisent des taux élevés d'anticorps neutralisants spécifiques. Les mécanismes de protection sont liés à la présence, dans le mucus cervical, d'anticorps d'origine sérique ayant transsudé. En cas d'exposition, les anticorps se fixent sur les déterminants de la capsid virale et empêchent l'installation de l'infection.

À ce jour, plusieurs études randomisées, portant sur la vaccination anti-HPV 16/18, ont été publiées et montrent des résultats prometteurs en termes d'efficacité et d'immunogénicité (19, 20). Il ressort de ces études que le vaccin HPV protège non seulement des lésions pré-invasives associées à ces types viraux, mais également des infections persistantes et incidentes avec une efficacité presque complète. Les résultats préliminaires des études de phase 3 en cours portant

sur des populations plus importantes laissent entrevoir une efficacité remarquable proche de 100 % sur les SIL de haut grade associés à ces types.

L'immunisation contre les HPV devrait avoir un impact majeur dans les pays en voie de développement où 80 % des cancers du col sont observés chaque année et où le dépistage cytologique est inexistant ou inefficace. Les vaccins HPV 16 et 18 protégeraient de 70 % des cas de cancer du col. Cependant, compte tenu de l'histoire naturelle de l'infection par HPV, l'effet mesurable sur le cancer du col ne sera perceptible que tardivement (en moyenne une vingtaine d'années après la mise en place d'un programme vaccinal). Dans les pays développés, l'impact sur les paramètres du dépistage sera observé plus rapidement (réduction de l'incidence des infections par HPV 16 et 18 de 90%, des anomalies cytologiques d'environ 50%, des SIL dans la moitié des cas et des SIL de haut grade dans 70 % des cas). La réduction significative de la prévalence des anomalies cytologiques sera perceptible dans un délai rapide (en moyenne trois à cinq ans). Pour être efficace, une immunisation anti-HPV pour la prévention du cancer du col doit être acquise avant l'âge de 20 ans. S'il est établi que le vaccin sera proposé aux (pré)adolescentes avant les premiers rapports (naïves pour les HPV), il n'est pas encore prouvé qu'un bénéfice pourrait être obtenu chez les adultes déjà exposées aux virus.

Un des sujets les plus débattus actuellement concerne les futures stratégies pour faire coexister prévention primaire (vaccination) et secondaire (dépistage). La vaccination et le dépistage sont complémentaires. Il faudra évaluer le rapport coût/bénéfice lié à ces nouveaux programmes comparés aux stratégies conventionnelles fondées sur le frottis de dépistage. Des changements possibles des recommandations du dépistage sont déjà anticipés. La proposition d'un vaccin anti-HPV associé à un dépistage espacé et à un âge plus tardif de début du dépistage est une perspective dont il faudra évaluer le rapport coût/bénéfice (21).

CONCLUSION

L'examen cytologique du frottis du col a certainement contribué à une baisse significative, dans les pays industrialisés, de l'incidence et de la mortalité du cancer du col de l'utérus. La meilleure compréhension, au cours des dernières années, de la relation étiologique entre infection par HPV et cancer cervical a permis non seulement, d'élaborer des stratégies plus efficaces

de dépistage mais également de mettre au point de nouveaux protocoles d'immunothérapie et de vaccination prophylactique.

REMERCIEMENTS

P. Delvenne, F. Goffin et F. Kridelka ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

BIBLIOGRAPHIE

1. Parkin DM, Laara E, Muir CS.— Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1988. *Int J Cancer*, 1988, **41**, 184-197.
2. Arbyn M, Van Oyen H.— Cervical cancer screening in Belgium. *Eur J Cancer*, 2000, **36**, 2191-2197.
3. Walboomers JM, Meijer CJ.— Do HPV-negative cervical carcinomas exist? *J Pathol*, 1997, **181**, 253-254.
4. Hines JF, Ghim S, Schlegel R, et al.— Prospects for a vaccine against human papillomavirus. *Obstet Gynecol*, 1995, **86**, 860-866.
5. Lowy DR, Schiller JT.— Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest*, 2006, **116**, 1167-1173.
6. Delvenne Ph, Jacobs N, Lambert C, et al.— Dépistage du cancer du col de l'utérus en Belgique : le point en 2003. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 316-318.
7. Jones DL, Munger K.— Interactions of the human papillomavirus E7 protein with cell cycle regulators. *Semin Cancer Biol*, 1996, **7**, 327-337.
8. Kubbutat MH, Vousden KH.— New HPV E6 binding proteins : dangerous liaisons? *Trends Microbiol*, 1998, **6**, 173-175.
9. Giannini SL, Hubert P, Doyen J, et al.— Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells : Implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Int J Cancer*, 2002, **97**, 654-659.
10. Hubert P, Van Den Brûle F, Giannini SL, et al.— Colonisation of in vitro- formed cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions with dendritic cells. Role of granulocyte monocyte-colony stimulating factor. *Am J Pathol*, 1999, **154**, 775-784.
11. Havard L, Rahmouni S, Boniver J, et al.— High levels of p105 (NFkB1) and p100 (NFkB2) proteins in HPV16-transformed keratinocytes : role of E6 and E7 oncoproteins. *Virology*, 2005, **331**, 357-366.
12. Hubert P, Evrard B, Maillard C, et al.— Delivery of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in bioadhesive hydrogel stimulates migration of dendritic cells in models of human papillomavirus-associated (pre)neoplastic epithelial lesions. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, **48**, 4342-4348.
13. Hubert P, Caberg JH, Gilles C, et al.— E-cadherin-dependent adhesion of dendritic and Langerhans cells to keratinocytes is defective in cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions. *J Pathol*, 2005, **206**, 346-355.
14. Bousarghin, L, Hubert P, Franzen E, et al.— Human papillomavirus 16 virus-like particles use heparan sulfates to bind dendritic cells and colocalize with langerin in Langerhans cells. *Journal of General Virology*, 2005, **86**, 1297-1305.
15. Abu-Rustum N, Gemignani M, Moore K, et al.— Total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy using the argon-beam coagulator: pilot data and comparison to laparotomy. *Gynecol Oncol*, 2003, **91**, 402-409.
16. Schlaerth AC, Abu-Rustum NR.— Role of minimally invasive surgery in gynaecological cancers. *Oncologist*, 2006, **11**, 895-901.
17. Plante M, Renaud MC, Roy M, et al.— Sentinel node evaluation in gynecologic cancer. *Oncol*, 2004, **18**, 75-96.
18. Gerszten K, Colonello K, Heron DE, et al.— Feasibility of concurrent cisplatin and extended-field radiotherapy using IMRT. *Gynecol Oncol*, 2006, **102**, 182-188.
19. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al.— Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18 : follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 2006, **367**, 1247-1255.
20. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al.— Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*, 2005, **6**, 271-278.
21. Roden R, Wu TC.— How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer*, 2006, **6**, 753-763.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Ph. Delvenne, Dpt d'Anatomie Pathologique B35, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
E-mail: P.Delvenne@ulg.ac.be