

La non-détection de papillomavirus est associée à un pronostic défavorable des cancers invasifs du col de l'utérus de stades précoces

Le traitement des cancers dépend de certains paramètres cliniques et biologiques ayant une valeur pronostique. Dans les cancers invasifs du col de l'utérus de stades précoces (stades I et II), les facteurs pronostiques les plus fiables sont l'envahissement ganglionnaire et la taille de la tumeur. Cependant environ 20 % de ces cancers récidivent après traitement, en l'absence d'un envahissement ganglionnaire. Cette observation montre l'importance de la découverte de nouveaux marqueurs qui permettraient de mieux prévoir l'évolution des cancers du col utérin et ainsi de mieux les traiter.

Il est bien établi que certains papillomavirus humains (PVH) sont impliqués dans le développement des cancers du col utérin, en association avec des cofacteurs [1]. Cependant, la part qui revient à ces virus dans les propriétés biologiques des cancers, en particulier dans leur agressivité, reste encore mal comprise. Des travaux récents portant sur des séries limitées de cas, ont suggéré que le PVH de type 18 (PVH 18) est associé à des formes plus agressives de cancer [2, 3]. C'est pourquoi une étude récemment publiée [4], et résultant d'une collaboration entre l'Institut Gustave Roussy (laboratoire de pharmacologie clinique et moléculaire et département de statistiques médicales), le Centre René Huguenin (département d'anatomopathologie) et l'Institut Pasteur (unité des Papillomavirus, Inserm U. 190), a eu pour objets de caractériser les PVH dans des cancers du col de stades précoces et d'évaluer le risque de rechute et la survie des malades en fonction de la présence d'un PVH et

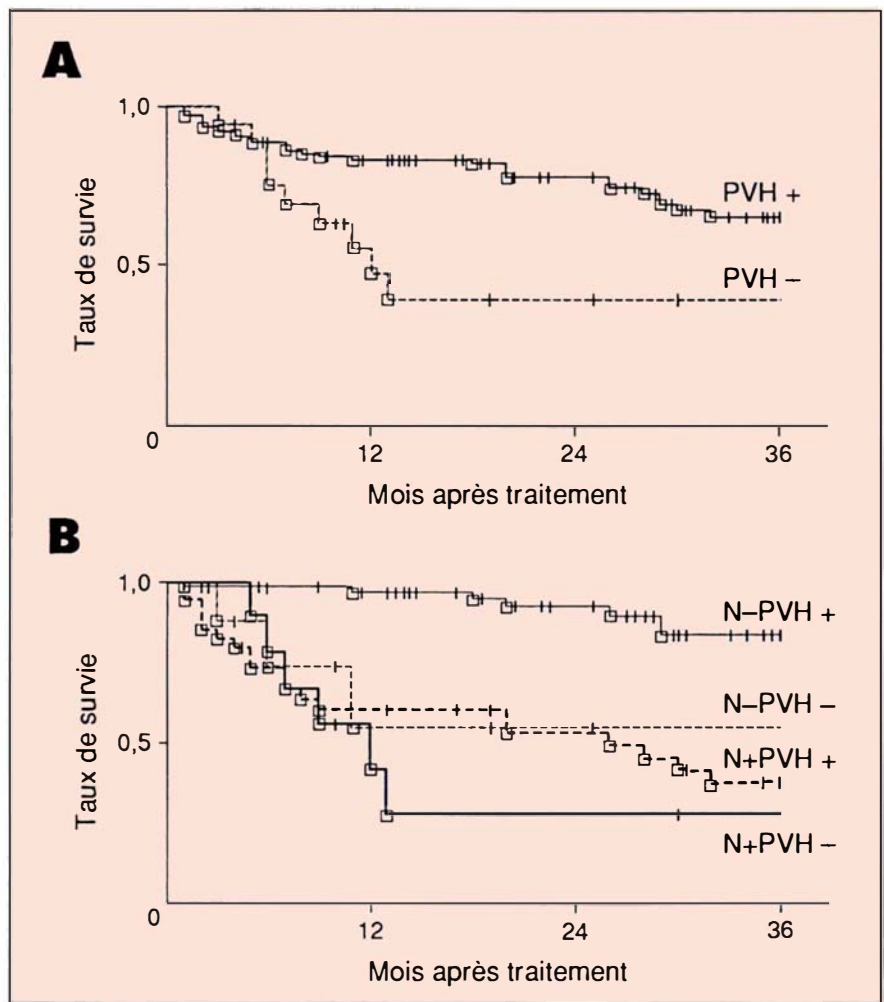


Figure 1. Taux de survie sans rechute en fonction du statut viral (A) et du statut ganglionnaire et viral (B). PVH+ et PVH-, présence ou absence de papillomavirus dans les tumeurs ; N+ et N-, présence ou absence de ganglions envahis par les cellules tumorales (avec la permission de The Lancet 1990 ; 335 : 1171-4).

du type viral ou de l'absence de détection de séquences virales dans les tumeurs.

L'ADN extrait des tumeurs a été analysé par hybridation moléculaire (transfert hybridation), en utilisant des sondes spécifiques de 9 types de PVH génitaux, et par technique d'amplification de séquences d'ADN (PCR). Des séquences de PVH, correspondant aux types 16, 18, 33, 35 ou à des types non encore caractérisés, ont été détectées dans 84 % des 106 tumeurs analysées. Le PVH16 a été le plus fréquemment mis en évidence dans les cancers épidermoïdes (61 % des cas) et le PVH18 le plus fréquemment détecté dans les adénocarcinomes (59 % des cas).

Au cours de la période de surveillance suivant le traitement (durée moyenne : 25 mois), 34 malades ont fait des rechutes : 13 une récurrence locale, 9 une métastase à distance, 12 une rechute locale et une métastase à distance. Une étude *multivariate* a été effectuée pour étudier l'association entre le risque de rechute et le statut viral, en tenant compte des caractéristiques cliniques (stade clinique, envahissement ganglionnaire, taille de la tumeur, type histologique, degré de différenciation cellulaire, âge, ménopause, origine géographique des malades). Cette étude a montré que, pour les malades « PVH-positives », les rechutes ne dépendent pas de la présence d'un type particulier de PVH. En revanche, un risque de récurrence environ trois fois plus élevé a été observé pour les malades « PVH-négatives », par rapport aux malades « PVH-positives » ($p < 0,05$, intervalle de confiance à 95 % : 1,7-4,0). L'étude séparée des malades ayant fait une récurrence locale et de celles ayant fait une métastase à distance a montré que les malades « PVH-négatives » présentent un risque de métastase à distance 4,5 fois plus élevé que les malades « PVH-positives » ($p < 0,01$, intervalle de confiance à 95 % : 2,7-7,5), mais que le risque de récurrence locale n'est pas influencé par l'absence de détection de séquences virales. Le taux de survie sans rechute, vingt-quatre mois après le traitement, a été de 77 % pour les malades « PVH-positives », alors

qu'il n'a été que de 40 % pour les malades « PVH-négatives » (figure 1). De plus, parmi les malades ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire, un taux de survie significativement plus élevé a été observé pour les malades « PVH-positives » (91 %), par rapport aux malades « PVH-négatives » (56 %) (figure 1).

Ces résultats sont d'abord intéressants pour la compréhension du rôle des PVH dans la carcinogenèse du col utérin. L'absence de détection de séquences de PVH dans certains cancers peut suggérer que ces tumeurs sont associées à des PVH peu apparentés aux PVH connus, et non encore caractérisés, ou que les PVH peuvent ne jouer un rôle qu'aux premiers stades de la progression tumorale. Ils peuvent également indiquer que certains cancers du col de l'utérus se développent en l'absence de toute infection par un papillomavirus. Ces résultats ont également un intérêt sur le plan clinique. En effet, lorsque les malades présentent un cancer invasif de stade précoce, sans envahissement ganglionnaire, elles ne subissent pas de traitement adjuvant, tel qu'une chimiothérapie. Si les résultats de cette étude devaient être confirmés par d'autres travaux, il serait logique de considérer que les malades « PVH-négatives » devraient bénéficier d'une surveillance accrue et d'un traitement complémentaire.

G.R.
G.O.

1. zur Hausen H. Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. *Cancer Res* 1989 ; 49 : 4677-81.
2. Kurman RJ, Schiffman MH, Lancaster WD, et al. Analysis of individual human papillomavirus types in cervical neoplasia : a possible role for type 18 in rapid progression. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ; 159 : 293-6.
3. Barnes W, Delgado G, Kurman RJ, et al. Possible prognosis significance of human papillomavirus type in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1988 ; 29 : 267-73.
4. Riou G, Favre M, Jeannel D, Bourhis J, Le Doussal V, Orth G. Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. *Lancet* 1990 ; 335 : 1171-4.

■■■ BRÈVE ■■■

■■■ Le SIDA comporte-t-il une part de maladie auto-immune ? La détérioration du système immunitaire débute, chez les malades infectés par le virus HIV-1, alors même qu'une très petite proportion des lymphocytes contient et exprime le génome viral. Par ailleurs, des anticorps circulants dirigés contre des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du « self » ont été décrits chez les malades [1, 2]. Il est donc vraisemblable, sinon probable, que l'un des mécanismes de l'atteinte du système immunitaire soit une réaction auto-immune dirigée contre les molécules HLA, avant tout de classe II. Il est d'ailleurs possible de reproduire, chez l'animal, un déficit immunitaire sévère par injection d'anticorps antimolécules du CMH de classe II.

Des chercheurs de Boston (MA, USA) viennent de proposer que la structure virale qui pourrait, par mimétisme moléculaire, engendrer cette maladie auto-immune, est la protéine Nef [3], un répresseur transcriptionnel de l'expression du génome viral. En effet, les anticorps anti-Nef apparaissent très précocement, et la protéine Nef comporte une région de 60 à 70 acides aminés très conservés, entre les différents isolats de HIV-1, absente dans les virus simiens STV et dans HIV-2, région qui est très homologue à un segment de la chaîne β des molécules de classe II du CMH.

Peut-être y a-t-il corrélation entre la moindre pathogénicité de HIV-2 et l'absence dans ce virus de l'élément susceptible de déclencher une maladie auto-immune ayant pour cible les molécules de classe II ?

[1. Golding H, et al. *J Exp Med* 1988 ; 167 : 914-23.]

[2. Dorset B, et al. *Am J Med* 1985 ; 78 : 621-5.]

[3. Vega MA. *Nature* 1990 ; 345 : 26-7.]