

Le thème « virus et cancer » a été l'un des thèmes programmés lors du 13^{ème} congrès national de la STPI. Ce thème est d'une grande importance en santé publique ; 10.10⁶ de cas de cancer sont enregistrés par an dans le monde avec plus de 7.10⁶ de décès. Parmi les causes de ces cancers, les infections jouent un rôle important et principalement les virus (17% de cancers sont dus aux infections dont 71% associés à des virus). Cette session a comporté 3 conférences ; la première a porté sur les mécanismes généraux de la cancérogenèse virale. Les deux autres ont ciblé le virus de l'Epstein Barr (EBV) et le cancer du nasopharynx (NPC), et les papillomavirus humains (HPV) et le cancer du col utérin.

1- Mécanismes de la cancérogenèse virale (Pr.P. Morand – CHU de Grenoble)

Dans un premier temps, P. Morand a présenté les différents arguments plaçant en faveur de l'association des virus avec certains cancers ; ces critères sont de trois ordres : épidémiologiques (« Co-localisation géographique » des infections et des tumeurs ou infection précédant la tumeur), virologiques (présence de virus dans la cellule tumorale ou de marqueurs virologiques précédant et pendant le cancer avec in vitro le modèle animal de tumorigénèse) et thérapeutiques (diminution de l'incidence du cancer après prévention de l'infection ou traitement du cancer par des molécules ciblant le virus). Il a également insisté sur le fait que l'infection virale persistante est une condition nécessaire mais non suffisante pour la genèse des cancers; d'autres co-facteurs exogènes ou endogènes sont indispensables pour la transformation cellulaire et le maintien du phénotype transformé. Dans un 2^{ème} temps, P. Morand a expliqué que les virus interviennent par l'intermédiaire de certaines de leurs protéines et par divers mécanismes notamment en provoquant une immunomodulation, une inhibition de l'apoptose, une instabilité génétique ou une croissance et une prolifération cellulaire. Pour expliquer cette carcinogenèse virale, il a pris

comme exemple l'EBV et certains de ses cancers associés. Il a précisé que presque toutes les protéines de latence de l'EBV sont impliquées dans la prolifération cellulaire comme le cas par exemple de la LMP1 qu'il a qualifié « d'oncogène de l'EBV » et qui est exprimée dans les cellules de Reed Sternberg ; ces cellules sont caractérisées par un déficit de l'immunité cellulaire Th1 dirigée contre cette protéine. Dans le cas du lymphome de Burkitt, c'est essentiellement l'EBNA1 et les ARN EBER qui sont impliqués dans la translocation du gène c-Myc caractérisant les cellules cancéreuses et la persistance des cellules transformées. Les autres cofacteurs intervenant dans ce cas sont le paludisme mais il semblerait que le VIH ou certains arbovirus auraient également un rôle. Enfin, dans le cas des syndromes lymphoprolifératifs, fréquemment observés après transplantation d'organes solides, P. Morand a précisé qu'il existe une baisse de l'immuno-surveillance vis à vis de l'EBV présent dans les cellules infectées en phase de latence III. Les co-facteurs, dans ce cas, sont la susceptibilité génétique de l'individu infecté (polymorphisme dans gènes des cytokines pro et anti-inflammatoires)

, certaines anomalies chromosomiques (mutation BCL6 retrouvée dans 40% des cas), le micro-environnement du greffon et enfin certains virus (CMV ou HCV ?). Il a enfin conclu en insistant sur le fait que l'étude de la cinétique de la charge virale, dans le cadre du suivi d'un transplanté d'organe solide afin de détecter à temps un syndrome lymphoprolifératif, doit être associée à une mesure de la CTL anti-EBV.

2- EBV et NPC: actualités sur les marqueurs EBV utilisés pour le diagnostic et la surveillance NPC (Pr. Ag. H. Karray – CHU H. Bourguiba - Sfax)

H. Karray a, tout d'abord, parlé des particularités épidémiologiques du NPC en Tunisie : il s'agit du

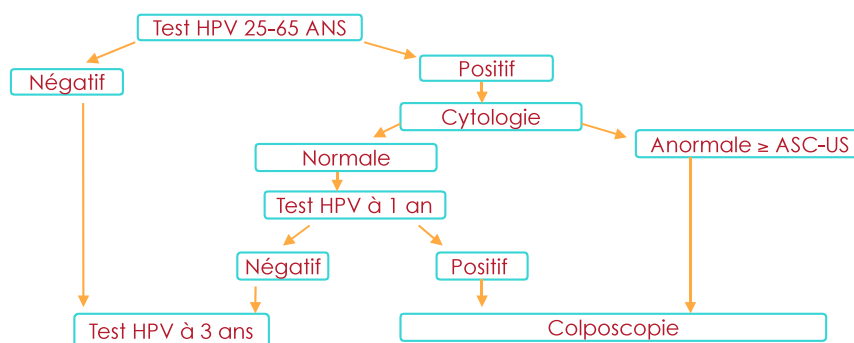
cas/100000habitants/an avec deux pics de fréquence : entre 40 et 60 ans comme dans le reste du monde et avant 20 ans (particularité spécifique de l'Afrique du nord). Elle a précisé que ce type de cancer se manifeste très souvent par des signes trompeurs rendant son diagnostic difficile et tardif d'où l'importance de marqueurs biologiques précoces pour son dépistage et son diagnostic ainsi que le suivi des patients. Dans ce cadre, la recherche par IF des anticorps de type IgA et IgG anti-VCA et anti-EA a été et est largement utilisée; une élévation importante de ces anticorps caractérise le NPC. Selon H. Karray, ces marqueurs manquent de sensibilité pour le diagnostic du NPC surtout chez l'adulte jeune et leur absence ne peut pas exclure un NPC. En effet, selon une étude réalisée à Sfax, les IgG anti-VCA/anti-EA et IgA anti-VCA/anti-EA n'ont été retrouvés que chez respectivement 78 et 50% des patients âgés de moins de 30ans. De même, ces tests manquent de spécificité puisqu'on peut les retrouver aussi bien dans le cancer du cavum mais également dans d'autres pathologies (leucémie, lupus, lymphome) et chez le porteur sain. H. Karray a, alors, présenté les résultats d'études ayant utilisé d'autres tests sérologiques (ELISA et western blot) et d'autres marqueurs EBV (anti-ZEBRA, anti-EBNA...). Une étude cas-témoin réalisée à Sfax a montré le grand apport de la détection des IgA anti-EBNA par western blot chez les patients quelque soit leur âge. Suite à cette étude, la protéine EBNA a été sélectionnée chez des patients tunisiens, puis clonée et utilisée pour la mise au point d'un test ELISA qui s'est révélé efficace pour le diagnostic du cancer du cavum dans notre pays. Concernant le pronostic du NPC, H. Karray a précisé l'importance du suivi de la charge virale EBV avant et après traitement ; cette charge virale s'est montrée également intéressante pour la détection précoce des rechutes. Enfin, concernant le dépistage précoce du NPC, H. Karray a insisté sur l'intérêt de la détection des IgA anti-EA en s'appuyant sur les résultats d'études antérieures. En conclusion, les marqueurs de l'EBV utilisés dans le NPC devraient être choisis en fonction de l'objectif à atteindre et de la région géographique concernée. D'autres études devraient être réalisées afin de tester les autres marqueurs viraux: LMP1, BARF1...

3- Les papillomavirus humains et la carcinogenèse du col utérin : place du test HPV et de la vaccination (Pr. C. Bergeron – Pasteur-Cerba, France)

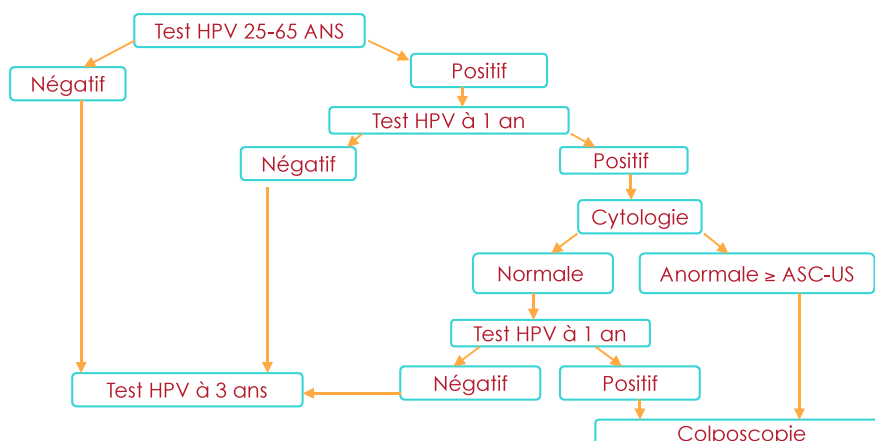
C. Bergeron a rapporté, dans un 1^{er} temps, les données du Globocan et de l'OMS concernant l'incidence du cancer du col dans le monde : en 2002, cette incidence a été estimée à 10,9. 10⁶

avec une mortalité de 6,7. 10⁶ avec plus de 400000 nouveaux cas par an dans le monde. Il s'agit de la 3^{ème} cause de décès par cancer chez la femme et est fréquent surtout dans les pays en voie de développement (80%). En 2020, cette incidence serait de plus de 15. 10⁶ de cas. Les HPV sont fortement impliqués dans ce type de cancer : le risque relatif entre HPV à haut risque et cancer du col a été estimé à 150, il est de loin le plus élevé par rapport aux autres virus oncogènes et cancers associés. De plus, l'ADN viral a été détecté dans 80 à 90% des lésions pré-cancéreuses. En plus de l'infection à HPV qui peut évoluer vers le cancer invasif du col après une dizaine d'années, d'autres facteurs de risque sont incriminés tels que l'âge précoce des 1^{ers} rapports sexuels, les partenaires multiples, les rapports sexuels non protégés, le tabac, les contraceptifs oraux, la parité élevée et certaines infections virales (VIH ...). C. Bergeron a insisté sur trois composantes importantes pour faire baisser l'incidence du cancer du col : il s'agit du dépistage des lésions précancéreuses, du suivi de ces lésions et de la protection de la population cible par une vaccination efficace. Elle a, au début, rapporté les recommandations européennes concernant le dépistage qui doit être organisé afin d'atteindre la population cible, d'évaluer la qualité et de contrôler les cas positifs. Pour cela, la cytologie reste l'examen de référence pour le dépistage et les frottis conventionnel et en milieu liquide sont tous les deux recommandés. Elle a précisé par la suite que le test HPV se basant sur la détection de l'ADN viral au niveau des lésions est significativement plus sensible mais moins spécifique que la cytologie. Pour augmenter la spécificité de ce test, il serait intéressant de l'utiliser chez les femmes après 35ans avec un seuil de détection plus élevé et de le refaire 1an après un résultat positif. Elle recommande même de faire un screening des cas positifs par cytologie ; cette combinaison des 2 tests permettra une meilleure sensibilité de détection. Concernant le dépistage précoce, C. Bergeron a proposé deux algorithmes se basant sur la cytologie et le test HPV (voir ci-dessous). Dans un 2^{ème} temps, C. Bergeron a présenté les 2 vaccins anti-HPV actuellement disponibles ; ils sont constitués de particules virales-like administrées en trois injections. Le vaccin commercialisé par GSK ciblent les HPV 16 et 18 et permet de protéger contre 70% des cancers du col. Celui commercialisé par Merck cible en plus de ces 2 types, HPV 6 et 11 et permet ainsi de protéger contre 70% des cancers du col et 90% des verrues génitales. C. Bergeron a précisé que la durée de protection par ses vaccins n'est pas encore connue, elle est complète à 5ans mais il est possible qu'on aura recours à des rappels pour la

Algorithme 1 : HPV en dépistage primaire (triage cytologique)



Algorithme 2: HPV en dépistage primaire (contrôle HPV)



garder et qu'il n'existe pas de preuve pour le moment que les vaccins font disparaître les infections ou les lésions pré-installées. Enfin, elle a présenté les recommandations actuelles concernant cette vaccination qui diffèrent selon les pays et a insisté sur le fait que le vaccin doit être de préférence administré avant l'âge des 1ers rapports sexuels.

En plus de ce thème « virus et cancer », une conférence d'actualités sur les anti-rétroviraux a été présentée par Pr. JP Stahl (CHU de Grenoble). Il a passé en revue les différentes molécules anti-rétrovirales mises dernièrement sur le marché en citant leur mode d'action. Il a été également précisé les 3 types de critères de choix des antirétroviraux : virologiques (puissance, rapidité d'action et acquisition de résistance),

pharmacologiques (l'utilisation des inhibiteurs de protéase boostés, la demi-vie et le nombre de prise journalière) et la tolérance (immédiate, au long cours, chez la femme enceinte et en cas de co-infections). Enfin, il a rapporté les facteurs intervenant dans d'éventuels échecs thérapeutiques : une mauvaise observance, une posologie insuffisante, une malabsorption, des interactions pharmacocinétiques. Tous ces facteurs peuvent favoriser l'apparition de variants viraux mutés responsables d'une résistance au traitement.