

Cancérologie

Vaccination anti-HPV : que penser ?

RÉSUMÉ : Pour éradiquer le cancer du col utérin, il est impératif de suivre les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur la vaccination et le dépistage.

Les expériences menées dans différents pays ont montré que les campagnes de vaccination anti-HPV (*Human Papilloma Virus* ou papillomavirus humain) réalisées en milieu scolaire sont les seules à être vraiment efficaces, avec l'adoption d'un schéma vaccinal à deux doses pour les jeunes filles de moins de 15 ans. La couverture vaccinale atteint 80 % dans la plupart des pays. La France n'a malheureusement pas répondu à cet appel, avec 2 797 nouveaux cas en 2015 et un taux d'incidence de 5,9/100 000.

Les programmes de vaccination sont souvent la cible des vaccino-sceptiques et seule une réponse officielle forte, bien documentée et validée sur le plan scientifique pourra vaincre ces réticences. Nous avons à présent les moyens de protéger efficacement et en toute sécurité les jeunes filles contre le HPV. Il est important de communiquer ces bonnes nouvelles aux professionnels de la santé, aux citoyens de même qu'aux responsables de la Santé Publique.



F. BORRUTO

Consultant dans le domaine de la politique de santé du Gouvernement Princier de Monaco.
Département des Affaires Sociales et de la Santé,
MONACO.

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer féminin le plus fréquent, après le cancer du sein. C'est le deuxième cancer le plus fréquent chez les jeunes adultes dans le monde, représentant 11,4 % des cancers. Le cancer du col de l'utérus est l'un des rares cancers qui pourrait être largement éradiqué avec la prévention (vaccination contre le HPV) et le dépistage. Malheureusement, il demeure l'une des cinq principales causes de décès par cancer chez les jeunes adultes, ce qui souligne les échecs de nos politiques de santé et les approches actuelles [1]. Chaque année, le cancer du col de l'utérus est responsable de 250 000 morts et 400 000 nouveaux cas apparaissent [2]. Une étude multicentrique menée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a montré que 93 % des adénocarcinomes et 96 % des cancers à cellules squameuses du col utérin sont attribuables à une infection par le HPV (*fig. 1 à 3*) [3]. Le HPV est un véritable fléau qui touche les segments de popula-

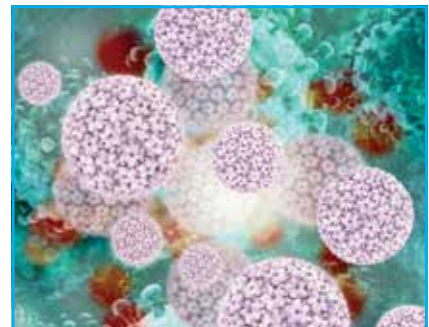


Fig. 1 : Papillomavirus humain (HPV).

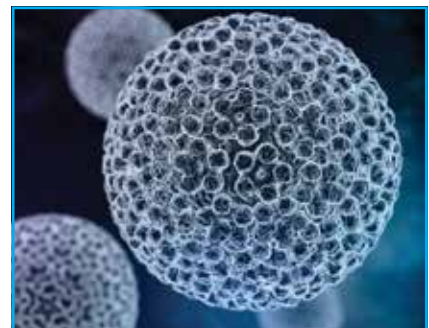


Fig. 2 : Papillomavirus humain (HPV).

Cancérologie



Fig. 3 : Papillomavirus humain (HPV).

tion les plus pauvres dans les pays riches, c'est-à-dire les personnes qui n'ont pas accès aux outils de détection précoce.

L'infection par le HPV est l'infection la plus courante de l'appareil reproducteur et de loin l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. Elle touche davantage la population féminine et peut certes entraîner l'apparition d'un cancer du col de l'utérus mais également d'autres tumeurs malignes (anus, pénis et oropharynx). Elle se transmet par contact sexuel, sans nécessité d'avoir un rapport accompli ; un contact direct, de peau à peau, avec la région génitale suffit. Pour cette raison, le préservatif, même s'il est très utile, n'est pas suffisant pour éliminer le risque de contagion. Ce virus est très agressif et peut se transmettre par le contact avec un linge souillé (un échange de maillot de bain, par exemple). L'incidence du HPV est plus importante chez les sujets sexuellement actifs, ce qui explique pourquoi la vaccination est recommandée pour une population très jeune.

La plupart des femmes entrent en contact avec le virus HPV au début de leur vie sexuelle, avec un pourcentage d'infections très élevé (soit 70-80 % des femmes). L'infection par HPV est habituellement transitoire et la plupart du temps régresse spontanément en 1 à 2 ans, vaincue par les défenses immunitaires (environ 85 % des cas). Elle est également curable à 100 % dès lors qu'elle est détectée à temps [4].

L'infection persistante par HPV est une condition nécessaire à l'évolution des lésions précancéreuses et du cancer. Le tabagisme, l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux, un nombre important de partenaires, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et un nombre élevé d'enfants sont des facteurs propices au développement d'un cancer. L'histoire naturelle du cancer du col utérin est très longue, 15 à 20 ans en moyenne entre l'infection et la survenue du cancer. En cas d'immunosuppression, ce temps est réduit à 5-10 ans.

On considère que 75 % de la population sera en contact, au cours d'une vie, avec cette famille de virus dont la dangerosité est peu connue et souvent sous-estimée. De nombreuses personnes, notamment les jeunes, n'ont même aucune idée de ce qu'est l'HPV.

Il existe en fait plus de 140 variants génétiques de HPV, qui diffèrent en fonction du tissu impacté et de la gravité de leurs effets. Environ 40 d'entre eux infectent les voies génitales des hommes et des femmes. Le virus est également capable de pénétrer dans les cellules de la peau et des muqueuses, de s'intégrer à l'ADN et de favoriser la croissance de tumeurs bénignes et malignes. Chaque virus se distingue par un chiffre. Dans 90 % des cas, les virus responsables des infections génitales sont de type 6 et 11, considérés comme à faible risque pour le développement des tumeurs mais pouvant être responsables de verrues sur les parties génitales et dans la cavité buccale. 15 types de HPV sont classés "à haut risque", les types 16, 18, 31 et 33 étant les plus fréquemment isolés en cas de néoplasie cervicale. 12 types sont classés "à faible risque" pour le développement de tumeurs mais peuvent être responsables de verrues génitales et de papillomatose laryngée dues aux HPV 6 et 11 [5].

D'après l'OMS [6], les HPV de type 16 et 18 sont responsables d'au moins 70 % des cancers du col de l'utérus et de lésions précancéreuses, mais aussi

de tumeurs de la vulve, du vagin, de l'anus, du pénis, de la tête et du cou. Il existe désormais des preuves que les HPV sont impliqués dans de nombreux autres cancers : larynx, voies génitales, peau (notamment si elle a été endommagée par les expositions solaires). Selon une étude récente, la présence de HPV dans la bouche augmenterait de 20 fois le risque d'apparition d'un cancer de l'oropharynx [7]. Le délai entre l'infection initiale par HPV et l'apparition d'un cancer n'est pas toujours très bien défini.

Comme toutes les maladies sexuellement transmissibles, elle se produit principalement par le contact avec les organes sexuels du partenaire. Dans certains cas, elle ne provoque aucun symptôme, mais il arrive qu'elle se traduise par l'apparition de verrues, également connues sous le nom de papillomes. Il s'agit de petites excroissances individuelles ou groupées, blanchâtres ou roses, qui se forment à la surface des organes sexuels féminins et masculins. Il en existe essentiellement deux types :
– les condylomes acuminés (plus communément appelés "crêtes de coq"), lésions charnues avec une pointe rosée associées à un HPV à faible risque ;
– les verrues planes, aux reliefs légèrement saillants, roses ou blanchâtres, plus souvent associées à des formes de cancer.

Les deux types de verrues peuvent concerner l'extérieur ou l'intérieur des organes sexuels, la région anale et la gorge. L'homme est presque toujours un porteur sain du virus. Cependant, de petites épingle rougeâtres en saillie sur le gland pourraient être des verrues causées par le HPV [7]. Selon l'Association Italienne d'Oncologie Médicale (AIOM), le risque d'être infecté par le virus est 5 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes. En outre, l'homme ne sait souvent pas qu'il est porteur du virus car les campagnes de dépistage s'adressent essentiellement aux femmes.

Les programmes de dépistage du col de l'utérus se basent encore presque

Cancérologie

exclusivement sur le traditionnel frotis (**fig. 4**). Or, ce dernier ne permet pas toujours de détecter la présence du virus HPV, mais seulement des anomalies cellulaires et éventuellement la présence de cellules cancéreuses [8]. Deux tests plus sensibles sont disponibles aujourd'hui : le test Pap, à effectuer tous les 3 ans, et le test HPV permettant de détecter l'ADN du HPV à la surface du col. Il est également possible de réaliser un examen ciblé par un prélèvement vaginal ou urétral (chez l'homme) afin de détecter, grâce aux techniques d'amplification génique, la présence du virus dans les quelques cellules prélevées. Si les anomalies cellulaires sont détectées suffisamment tôt, le traitement préventif sera actif dans 100 % des cas. Il a été démontré que l'association du test Pap et du test ADN HPV pouvait améliorer la précision du dépistage de 50-70 % à 99,9 % [8].

La FDA a approuvé l'utilisation du test HPV combiné au test Pap pour dépister les infections au HPV chez les femmes âgées de 30 ans et plus [9]. En Europe, certains pays – dont l'Italie, la France, l'Allemagne, les Pays-Bas et le Royaume-Uni – prennent des mesures importantes dans ce sens. Si le résultat est négatif, le test doit être répété tous les 5 ans, s'il est positif tous les 12 mois. Notons cependant qu'un test positif ne signifie pas nécessairement qu'une femme développera un cancer du col de l'utérus. Cela fournit uniquement des informations sur les risques potentiels et permet au médecin de procéder à des vérifications plus approfondies. Le risque de développer un cancer du col de l'utérus est majeur autour de la quarantaine suite à une infection persistante [10].

La prévention est l'arme la plus efficace. En prévention primaire, la vaccination contre les types de HPV les plus courants est à recommander à toutes les adolescentes et aux jeunes femmes (jusqu'à 19 ans) (**fig. 5**). L'autre pierre angulaire de la prévention primaire réside dans l'adoption d'un mode de

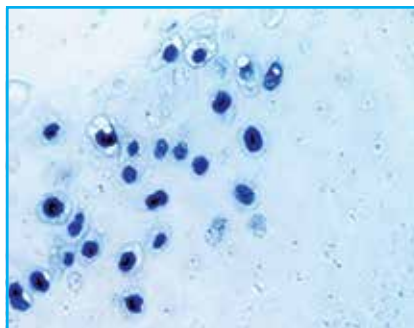


Fig. 4 : Test de Papanicolaou (test Pap).

vie sain, la réduction du risque des infections sexuellement transmissibles et la lutte contre d'autres facteurs de risque tels que le tabagisme, l'alcool et le surpoids. La meilleure prévention consiste certainement à avoir des relations sexuelles avec un partenaire que l'on connaît bien. Le préservatif ne permet malheureusement pas d'éviter totalement le risque d'infection car, comme nous l'avons vu, il n'empêche pas complètement le contact entre les parties génitales.

La prévention secondaire vise plutôt à diagnostiquer la maladie lorsqu'elle est à un stade précoce et encore asymptomatique, afin de prévenir le développement de lésions précancéreuses. Le col de l'utérus est un organe facile à examiner grâce au test Pap et au test ADN HPV. Ces tests, s'ils sont effectués régulièrement au moment de l'examen gynécologique, sont d'une grande fiabilité dans la prévention du cancer du col utérin [11].

Le virus peut être neutralisé par la vaccination. Les deux vaccins préventifs (bivalent et quadrivalent) ont une AMM chez les jeunes à partir de 9 ans pour la prévention :

- des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), des lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes de papillomavirus humain (HPV) ;
- des verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types de HPV spécifiques.



Fig. 5 : Vaccin HPV.

L'infection par le HPV (notamment de type 16) est un facteur de risque pour certains types de cancers de la tête et du cou (en particulier l'oropharynx), impliquant les amygdales ou la base de la langue. L'AIRC (*International Agency for Research on Cancer*) rapporte que l'augmentation de l'incidence des cancers oropharyngés chez les jeunes ces dernières années n'est pas liée à la consommation d'alcool ou à l'exposition à la fumée de cigarette, mais bien à la présence du virus HPV. Le vaccin quadrivalent est également indiqué chez les hommes et les femmes dès l'âge de 9 ans dans la prévention des verrues génitales [12].

En fonction des pays, le médecin généraliste ou les autorités sanitaires locales sont en mesure de garantir l'accès à la vaccination. En France, des initiatives existent pour sensibiliser les jeunes filles de 11 ans. Dans certains départements, elles reçoivent un courrier les invitant à se présenter pour bénéficier d'une vaccination gratuite contre le HPV. Peuvent être vaccinées, avec les mêmes avantages, les filles jusqu'à 19 ans. La vaccination anti-HPV est composée de deux doses entre 11 et 14 ans et de trois doses de 15 à 19 ans. Jusqu'à présent, la nécessité de recourir à des rappels supplémentaires n'a pas été démontrée. La possibilité d'administrer une dose unique a été testée sans que l'efficacité du vaccin ne soit remise en cause.

Il est nécessaire que les garçons soient vaccinés, car eux aussi peuvent être porteurs du virus et développer des verrues

POINTS FORTS

- Le cancer du col utérin est une maladie viro-induite.
- L'infection par virus HPV est une condition nécessaire mais pas suffisante au développement de la maladie.
- La positivité au virus n'est en aucun cas une condition signifiant la présence d'une maladie.
- Seules la persistance et la charge virale peuvent être à l'origine de la maladie.
- Pas de test Pap avant 25 ans et pas de test viral avant 30 ans.
- La vaccination et le dépistage sont les deux éléments pour l'éradication du cancer du col utérin.

et des tumeurs. La vaccination HPV protège aussi les hommes, elle contribue à la réduction du réservoir du virus et permet de protéger indirectement les femmes.

Une large couverture vaccinale ne pourra être obtenue que par l'engagement indéfectible de l'ensemble des médecins, notamment des gynécologues et des pédiatres, dans cette bataille. Un travail important de pédagogie reste à faire [13]. La vaccination sauve des vies, la balance bénéfice/risque est en faveur du bénéfice. L'enjeu est donc aujourd'hui d'avoir le concours des médecins et des autorités de santé sur le long terme.

La valeur de la vaccination anti-HPV est incontestée tant du point de vue scientifique que dans la vraie vie. Les jeunes filles doivent être vaccinées dès l'âge de 11 ans pour être protégées contre un cancer redoutable qui touche la sphère génitale, les fonctions reproductrices mais aussi la vie personnelle et familiale. Les deux vaccins dont nous disposons sont très sûrs, comme le confirment les millions de doses administrées dans le monde [14].

L'objectif du dernier Plan Cancer pour la vaccination HPV est ambitieux en fixant 60 % de couverture vaccinale chez les jeunes filles. Les femmes

doivent avoir accès à toutes les informations nécessaires chez leur généraliste. Le problème est que les médecins ne disposent pas toujours d'études sur le sujet. Or, sans une bonne formation des médecins, l'information destinée aux mères d'adolescentes manque d'efficacité. L'implication émotionnelle de ces dernières sur des sujets tels que la sexualité et la future vie de femme de leur fille n'est pas compensée par une information claire et rassurante sur la sécurité du vaccin.

Les vaccins produisent un taux de séro-conversion élevé dans toutes les tranches d'âge, avec une réponse immunitaire particulièrement importante chez les adolescentes de moins de 15 ans. Des études sont en cours pour évaluer l'efficacité du vaccin chez les femmes âgées de 25 ans ou chez celles qui ont – ou ont eu – une infection par le HPV 16 et 18. Concernant les effets secondaires, les publications n'ont rapporté que des réactions locales au site d'injection (érythème, douleur et gonflement), de la fièvre, des maux de tête et des nausées.

Le test pour l'infection à HPV est essentiel pour contrôler l'efficacité réelle de la vaccination. C'est ce qu'affirme Harald zur Hausen, prix Nobel de médecine 2008, qui a découvert le lien entre HPV

et cancer. Cette découverte a été essentielle pour la préparation du vaccin et des tests HPV. Aujourd'hui, le test HPV est utilisé en association avec le test Pap mais, selon zur Hausen, il aura à l'avenir un rôle plus important que le Pap qui est responsable de faux négatifs. La prévention du cancer du col de l'utérus a connu une première "révolution" avec la découverte du lien existant entre cancer et HPV. Les étapes suivantes ont été respectivement marquées par le développement du test Pap (recommandé par la HAS à toutes les femmes de 25 à 65 ans tous les 3 ans, après deux frottis consécutifs sans anomalie réalisés à 1 an d'intervalle), puis du test ADN HPV (indiqué en particulier après l'âge de 30 ans) et, enfin, la création du vaccin nonavalent (capable d'empêcher le développement des souches virales majeures à l'origine de 75 % des cancers du col).

Aujourd'hui, le test ADN HPV est en train de devenir la norme mondiale, en association avec le test Pap pour les femmes âgées de plus de 30 ans [4]. Un nouveau vaccin HPV contre 9 types de HPV (6, 11, 16 et 18, 31, 33, 45, 52 et 58) responsables des cancers du col de l'utérus sera bientôt disponible en France. Cette vaccination permettrait de protéger contre 90 % des infections, les vaccins actuels protégeant eux contre 70-75 % des infections. Cette nouvelle formule commercialisée dans d'autres pays d'Europe et aux États-Unis constitue donc un grand pas en avant pour la santé des femmes.

Et si le vaccin préventif est déjà une réalité pour la prévention du cancer du col utérin lié au HPV, l'avenir est représenté par le vaccin thérapeutique, basé sur l'identification et la reconnaissance par le système immunitaire des structures de la cellule tumorale *via* des "cellules sentinelles" capables de déclencher la réponse immunitaire. Pour l'instant, il ne s'agit que d'un espoir de thérapie prophylactique immunologique sur lequel travaillent de nombreuses équipes dans différents pays [15]. Les essais n'en sont qu'à la phase de recru-

Cancérologie

tement, le choix de vacciner les jeunes filles réduira considérablement la propagation du virus, au moins aussi loin que les sous-types contre lesquels le vaccin a été étudié. Une solution qui, associée au diagnostic précoce par le test Pap, permettra d'obtenir des résultats importants.

Cela ne saurait suffire cependant car de nombreux pays du monde ne disposent pas des ressources nécessaires pour prévenir le cancer du col de l'utérus. En outre, les résultats de la vaccination préventive ne seront pleinement visibles qu'après de nombreuses années.

Il est tout aussi essentiel de traiter les femmes qui sont malades aujourd'hui. C'est pour cela que des chercheurs travaillent sur un vaccin thérapeutique [16]. Cornelia L. Trimble et Ian H. Frazer ont publié récemment dans *The Lancet Oncology* un article sur l'avancement de la recherche, en particulier sur les nouvelles thérapies immunologiques contre le cancer du col de l'utérus et d'autres cancers associés aux virus HPV. Ces auteurs ont également exposé la nécessité de développer des outils pour mesurer la réponse immunitaire au niveau de la muqueuse et autour de la tumeur et ainsi identifier des marqueurs capables de repérer les lésions les plus susceptibles de répondre au vaccin. La thérapie immunologique reste le meilleur outil pour lutter contre les tumeurs liées au HPV. Ces stratégies thérapeutiques n'en sont certes qu'à leur début, mais elles recèlent un énorme potentiel.

BIBLIOGRAPHIE

1. HENDERSON TO, OEFFINGER KC. Reducing the global cancer burden among young adults. *Lancet Oncology*, 27 octobre 2017.
2. SMALL W, BACON MA, BAJAJ A *et al.* Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer*, 201;123:2404-2412.
3. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-2017. Cervical Cancer Prevention (PDQ®): Health Professional Version.
4. BORRUTO F, De Ridder Marc (eds). HPV and Cervical cancer. *Springer*, 2012.
5. GROZDANOV P, HADJIDEKOVA S, DIMOVA I *et al.* Characterization of genomic changes in the cervical pre-cancerous lesions and tumors induced by different types of human papillomaviruses. *Virusdisease*, 2016;27:271-276.
6. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization; 2013. Duport N, Heard I, Barré S, Woronoff AS. Focus. Le cancer du col de l'utérus : état des connaissances en 2014. *Bull Epidémiol Hebd*, 2014;13-14-15:220-221. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_1.html
7. HELLNER K, DORRELL L. Recent advances in understanding and preventing human papillomavirus-related disease. *F1000Res*, 2017 Mar 14;6. pii: F1000 Faculty Rev-269.
8. PETRY KU, BARTH C, WASEM J *et al.* A model to evaluate the costs and clinical effectiveness of human papilloma virus screening compared with annual papanicolaou cytology in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017;212:132-139.
9. ZHOU H, MODY RR, LUNA E *et al.* Clinical performance of the Food and Drug Administration-Approved high-risk HPV test for the detection of high-grade cervicovaginal lesions. *Cancer Cytopathol*, 2016;124:317-323.
10. MARIYA T, NISHIKAWA A, SOGAWA K *et al.* Virological and cytological clearance in laser vaporization and conization for cervical intra-epithelial neoplasia grade 3. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016;42:1808-1813.
11. GERVAIS F, DUNTON K, JIANG Y *et al.* Systematic review of cost-effectiveness analyses for combinations of prevention strategies against human papillomavirus (HPV) infection: a general trend. *BMC Public Health*, 2017;17:283.
12. SANKARANARAYANAN R, PRABHU PR, PAWLITA M *et al.* ; Indian HPV Vaccine Study Group. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2016;17:67-77.
13. GILKEY MB, MAGNUS BE, REITER PL *et al.* The Vaccination Confidence Scale: a brief measure of parents' vaccination beliefs. *Vaccine*, 2014;32:6259-6265.
14. MARKOWITZ LE, LIU G, HARIRI S *et al.* Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. *Pediatrics*, 2016;137:e20151968.
15. ZHOU F, ZHANG L, ZHAO KN. Molecular Approaches Target to Immunotherapy for HPV-Associated Cancers. *Curr Cancer Drug Targets*, 2017;17:512-521.
16. YANG A, FARMER E, LIN J *et al.* The current state of therapeutic and T cell-based vaccines against human papillomaviruses. *Virus Res*, 2017;231:148-165.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.