

Le cancer du col utérin : nouveaux vaccins, nouvelles perspectives ?

Cervix cancer: news vaccines, news prospects?

A. Ly

© Springer-Verlag 2009

Le fardeau du cancer est inégalement réparti entre les pays à travers le monde. Le niveau de développement socio-économique influe sur les facteurs de risque de cancer auxquels sont confrontées les populations et sur les politiques de santé des États. La récente publication, le *Cancer dans le monde en 2008*, du Centre international de la recherche sur le cancer (CIRC) confirme ces disparités géographiques et cette distribution selon le niveau de vie des populations [1].

Ainsi, les néoplasies cervicales font partie des cancers dont l'incidence baisse régulièrement dans les pays développés, alors qu'elle augmente dans les pays à faibles ressources. L'incidence mondiale du cancer du col de l'utérus est de 493 000 nouveaux cas chaque année, dont 80 % vivent dans les pays en développement. De même, la mortalité qui est estimée à environ 273 000 décès annuellement concerne dans trois cas sur quatre un habitant d'un pays du Sud.

Cette mortalité est particulièrement élevée en Afrique, en particulier dans les régions Sud et Est du continent. Le taux de survie à cinq ans y est inférieur à 50 % pendant qu'en Europe, il est supérieur à 66 % [2].

Le cancer du col de l'utérus est à la fois le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier chez la femme africaine. En Afrique subsaharienne, l'incidence annuelle de ce cancer est évaluée à 31 cas pour 100 000 femmes en taux d'incidence standardisé sur l'âge. Il existe des disparités régionales, mais cinq des sept pays les plus affectés au monde se trouvent en Afrique australe et orientale [3]. En comparaison, cette incidence est de sept à huit femmes pour 100 000 dans les pays développés [2,4,5].

Cet impact fait de cette catégorie de tumeur de l'appareil génital féminin un vrai sujet de préoccupation. Et pourtant, c'est un cancer qualifié d'évitable et pour lequel les avancées ont été considérables ces dernières années, autant

dans la compréhension de la physiopathologie que dans la prise en charge de la maladie.

En effet, il a été établi que le cancer du col utérin est un néoplasme viro-induit, et que l'agent causal est dans 99 % des cas le virus du papillome humain (VPH). Ce qui a valu à un des pionniers de ces travaux, l'Allemand Harald zur Hausen, le prix Nobel de médecine 2008 en partage avec les Français, découvreurs du virus du sida, Luc Montagnier et Françoise Barré Sinoussi [6]. Cependant, la seule présence du VPH n'explique pas tout le mécanisme oncogénétique. Bien qu'elle soit indispensable, elle n'est pas suffisante. Des facteurs génétiques (types HLA), immunologiques et hormonaux interviennent pour faciliter ou inhiber l'installation et la colonisation du col par les papillomavirus. Des comportements individuels comme le tabagisme, la précocité des rapports sexuels, la multiplicité des partenaires et des grossesses majorent les risques de cancer du col de l'utérus [4]. En Afrique, la co-infection VPH et virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un facteur de risque additionnel (voir l'article *Cancer du col et VIH en Afrique* dans ce numéro).

La contamination par le VPH est relativement fréquente dans la population générale et peut survenir dès le début de la vie sexuelle. Les données épidémiologiques estiment qu'au moins 50 à 70 % des adultes sexuellement actifs ont été en contact avec le VPH [2,4].

La majorité des femmes infectées sont capables naturellement d'éliminer le virus. Cette clairance virale peut s'effectuer sur une durée de 12 à 18 mois [2,7]. Pour 10 % des femmes infectées, on observe une persistance des virus qui restent en phase latente [2]. Une immunodépression est une des causes de cette résistance virale (régulation négative de l'expression des antigènes classe I du complexe majeur d'histocompatibilité par l'oncoprotéine E5 du VPH, infection par le VIH, traitements immunosuppresseurs, etc.) [2,4,8].

La chronicité de l'infection par les papillomavirus expose aux lésions précancéreuses et aux risques de cancer invasif. Mais ces virus à ADN sont polymorphes. Parmi les 40 à

A. Ly
Afrocancer, BP 60751, F-75827 Paris, cedex 17, France
e-mail : adamaly@gmail.com

50 variants à tropisme anogénital identifiés, seules certaines souches ont un haut potentiel tumorigène. Les souches 16 et 18 sont les plus prévalentes et les plus oncogènes. La souche VPH 16 est impliquée dans 50 % des cancers du col de l'utérus, tandis que les souches 18, 31 et 45 sont incriminées dans 30 % des cas. Aussi, dès 1995, les souches VPH 16 et VPH 18 ont été classées par le CIRC comme agents carcinogènes chez l'homme [2]. Ces deux souches sont responsables de 70 % des cas de cancer du col de l'utérus [9].

Le temps du développement tumoral est un temps long (10 à 20 ans) qui est mis à profit pour détecter les transformations anatomopathologiques et les lésions précancéreuses. Environ 20 % des femmes infectées de façon chronique développeront un cancer du col [2]. La prévention des néoplasies cervicales est réalisée surtout au niveau secondaire. Depuis l'identification du VPH dans l'étiologie de cette pathologie, les techniques de dépistages se sont accrues : cytologie exfoliatrice (frottis cervicovaginaux ou encore test de Papanicolaou), colposcopie, marqueurs moléculaires du VPH, etc.

Ces possibilités techniques, associées à des campagnes de sensibilisation, ont permis dans nombre de pays du Nord de réduire la mortalité par cancer du col utérin. Par exemple, en France, on enregistre 1 000 morts par an des suites d'un cancer du col de l'utérus, alors qu'on en dénombre 3 400 cas et près de 80 000 lésions précancéreuses en 2000 et 40 000 en 2004 [2,10]. Aux États-Unis, une diminution de la mortalité de 75 % a été notée au cours des 50 années qui ont suivi l'introduction des dépistages cervico-utérins [5].

En Afrique, la mise en œuvre de programme de dépistage efficace et durable, couvrant une large frange de la population féminine qui a montré son efficacité dans les pays du Nord, est encore une difficulté majeure. L'absence d'infrastructures adéquates et le déficit de personnel spécialisé sont les limites qu'il faudra bien franchir un jour si l'on veut abaisser la mortalité par cancer du col utérin et se rapprocher des chiffres observés dans les pays développés.

En attendant, des techniques alternatives plus accessibles ont été promues. Parmi celles-ci, l'inspection visuelle du col après application d'acide acétique à 3-5 % ou d'iode Lugol[®] est une technique jugée fiable avec une sensibilité voisine de celle des examens cytologiques [1,3,4]. Les obstacles sont, là encore, les dépistages trop irréguliers et les consultations très tardives.

Il existe depuis peu des raisons d'espérer. Le champ des possibilités de prévention s'est élargi avec l'arrivée de vaccins anti-VPH. Ces vaccins prophylactiques ciblent deux des types viraux les plus oncogènes (souches 16 et 18) dans le cas du Cervarix[®], développé par la compagnie pharmaceutique Glaxo Smith Kline (GSK), et quatre souches virales (6, 11, 16 et 18) pour le Gardasil[®] de la firme Merck and Co.

Ces vaccins sont produits à partir de la protéine majeure L1 de la capsid virale, elle-même fabriquée par ingénierie génétique. Étant dépourvus de matériel génétique viral, ils rassurent quant aux risques infectieux et oncogène. D'un point de vue fonctionnel, ces vaccins renforcent l'immunité humorale locale, notamment dans la région endocol-exocol tapissée de cellules épithéliales plus vulnérables aux lésions induites par les papillomavirus. Les anticorps libérés au niveau du col utérin sont neutralisants, spécifiques et assurent une protection durable sur trois années de suivi postvaccination. Avec le recul dont on dispose, qui n'est, certes, que de quelques années, des effets indésirables graves ou des contre-indications n'ont pas été signalés. Ainsi, ces vaccins bivalents et tétravalents permettront l'installation de programme de prévention primaire. Ils sont destinés en priorité aux sujets naïfs n'ayant jamais rencontré le virus ou qui sont au tout début de leur vie sexuelle. Les préadolescentes et les adolescentes constituent donc la population cible. Le Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France recommandent de proposer ces vaccins aux jeunes filles de 14 ans, et ensuite aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas de contacts sexuels ou qui sont dans l'année de leurs premières relations sexuelles [11]. Aux États-Unis, The Advisory Committee on Immunization Practices propose dans ses recommandations de vacciner les préadolescentes de 11 à 12 ans en priorité et de procéder à des vaccinations de rattrapage pour les jeunes filles et jeunes femmes de 13 à 26 ans non vaccinées et peu exposées aux VPH 6, 11, 16 et 18 [12]. Les âges (seuil et limite supérieure) sont encore discutés, mais ils devront être fonction de l'âge moyen des premières relations sexuelles [12]. Il faut, cependant, souligner que l'introduction de ces vaccins dans les stratégies de prévention n'élimine pas la nécessité de continuer les tests de dépistage, et que ce sont des vaccins qui sont sans actions thérapeutiques sur des lésions précancéreuses sévères ou des cancers déjà établis. Néanmoins, des lésions de bas grade peuvent régresser à la suite de la vaccination anti-VPH [7].

Désormais, des programmes élargis de vaccinations contre les papillomavirus sont possibles pour contrecarrer l'augmentation de l'incidence et de la mortalité des néoplasies cervicales.

Or, la question cruciale reste l'accessibilité de ces vaccins aux populations africaines.

En effet, pour le Gardasil[®], trois injections sur six mois sont requises afin d'induire une réponse immunitaire efficace et à long terme pour un coût estimé à environ 370 euros (240 500 CFA) par personne en France. Ces charges sont exorbitantes pour les pays en développement.

Comment, dès lors, rendre ces vaccins prophylactiques abordables et faciliter des politiques de santé publique dans

les pays africains ? Quelles sont les stratégies à adopter pour introduire ces vaccins dans les programmes de prévention ? Quelles sont les tranches d'âge à privilégier chez les jeunes filles ? Par ailleurs, 30 % des cancers du col utérin sont induits par des souches de papillomavirus qui ne sont pas ciblées par ces vaccins. En outre, la durée de la protection conférée par ces vaccins n'est pas encore exactement connue. Toutefois, la garantie d'une protection efficace pendant quatre années est déjà acquise. Des rappels pourraient être nécessaires si des informations plus précises sont recueillies sur les caractéristiques et propriétés des vaccins. La prise en compte des limites actuelles du Gardasil[®] et du Cervarix[®] est indispensable dans la définition des stratégies de contrôle de ces infections virales.

L'implication des gouvernements africains au niveau national et l'engagement d'institutions, telles que l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Alliance globale pour la vaccination (GAVI), la Fondation Bill-et-Melinda-Gates au niveau international, seraient déterminants pour que les jeunes africaines d'aujourd'hui aient plus de chance que leurs mères et leurs grands-mères d'échapper à la fatalité du cancer du col de l'utérus. Ce type de réponse, massive et globale, si elle est articulée au contexte africain, peut permettre de réduire de façon importante, d'ici à 20 ans, la mortalité imputée à ces néoplasies, c'est-à-dire plus de 68 000 décès chaque année [9]. Au-delà de ces aspects primordiaux de santé publique, les bénéfices attendus de la prévention du cancer du col utérin par une approche vaccinale concernent l'amélioration du développement social et économique.

Références

1. Centre international de recherche sur le cancer (2008) Le cancer dans le monde en 2008. Centre international de recherche sur le cancer, Lyon
2. Monsonego J (2006) Infections à papillomavirus. Springer, France, Paris
3. Walraven G (2006) Prévention du cancer du col de l'utérus. In: Ly A, Khayat D (eds) Le cancer en Afrique : de l'épidémiologie aux applications et perspectives de la recherche biomédicale. Institut national du cancer (INCa), Paris, pp. 91-97
4. Centre international de recherche sur le cancer (2005) Le cancer dans le monde. Centre international de recherche sur le cancer Lyon
5. Cox JT (2002) Management of precursor lesions of cervical carcinoma: history, host defense, and a survey of modalities. *Obstet Gynecol Clin North Am* 29(4):751-785
6. zur Hausen H (2009) Papillomaviruses in the causation of human cancers: a brief historical account. *Virology* 384(2):260-265
7. Stanley M (2006) Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 24(S1):16-22
8. Ashrafi GH, Brown DR, Fife KH, Campo MS (2006) Down-regulation of MHC class I is a property common to papillomavirus E5 proteins. *Virus Res* 120(1-2):208-211
9. WHO (2009) Human papillomavirus infection and cervical cancer. Consultable sur www.who.int/initiative_for_vaccines_research (IVR)/infectious diseases
10. Bergeron C, Cohet C, Bouée S, et al (2007) Coût de la prise en charge des frottis anormaux et des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus en France. *Bull Epidemiol Hebd (Institut national de veille sanitaire)* n°1 4-6
11. (2007) Avis du Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France section de maladies transmissibles relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 (séance du 9 mars 2007). *Journal de pédiatrie et de puériculture* 20(3-4):168-171
12. Wright TC Jr, Huh WK, Monk BJ, et al (2008) Age considerations when vaccinating against HPV. *Gynecol Oncol* 109(Suppl 2):S40-S47