

## PAPILLOMAVIRUS HUMAINS, ONCOGÉNICITÉ ET VACCINATION

Dr E.K. Alidjinou

Laboratoire de Virologie

Centre de Biologie Pathologie, CHRU de Lille

### Papillomavirus humains :

Les papillomavirus sont des **virus ubiquitaires** qui infectent la peau et les muqueuses de plusieurs espèces animales: mammifères, oiseaux, reptiles, ... Ce sont des virus à ADN non enveloppés, et donc résistants.

Les papillomavirus humains (HPV) peuvent avoir une transmission directe (contact) ou indirecte (objets souillés). La transmission verticale est également possible. L'infection à HPV est l'infection virale la plus courante de l'appareil reproducteur. **La période de contamination critique est le tout début de l'activité sexuelle. La transmission survient au cours des rapports sexuels, même en l'absence de pénétration. Plus de 70% des adultes sexuellement actifs sont infectés au cours de leur vie, le plus souvent tôt, dès les premiers rapports sexuels. Le préservatif, qui protège contre de nombreuses IST, ne protège que partiellement contre les HPV (environ 70%).**

Il existe une grande diversité des HPV, et on en connaît à ce jour plus de 200 regroupés en 5 genres principaux qui comprennent des espèces, des types et même des variants. En pratique on utilise les types pour désigner les HPV. Il y a eu au cours de l'évolution une certaine adaptation à des niches épithéliales particulières et on peut avoir une certaine association entre les types de HPV et des lésions.

**On distingue également les HPV en fonction de leur pouvoir oncogène : les HPV à haut risque qui peuvent être associés à des cancers (les HPV 16 et 18 en sont les chefs de file) et les HPV à bas risque (HPV 6 et 11 sont les plus connus) qui sont à l'origine de lésions bénignes.** Les HPV infectent exclusivement les cellules épithéliales de la peau et des muqueuses. Les données de prévalence les plus robustes proviennent des prélèvements du col utérin de la femme. Ainsi chez les femmes présentant un examen cytologique normal, la prévalence moyenne est de 12% dans le monde, avec de fortes disparités ; les plus fortes prévalences se trouvant en Afrique sub-saharienne, Amérique Latine, Caraïbe, Europe de l'Est et Sud-Est Asiatique. **Le pic de prévalence est observé chez les femmes de moins de 25 ans.** Les HPV peuvent être à l'origine de lésions bénignes comme les verrues et les condylomes.... Mais nous parlerons seulement des cancers associés aux HPV haut risque.

### HPV haut risque (HPV-HR) et cancers :

La relation causale entre HPV-HR et cancer est bien établie. Les cancers HPV induits représentent 0,7% des cancers chez l'homme et 4,5-8,6% des cancers chez la femme.

**A côté du cancer du col qui est le plus important, on retrouve également le cancer de l'anus, les cancers de la sphère génitale (vulve, vagin, pénis), et de la sphère oro-pharyngée.**

Le cancer du col est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes du monde, et souvent le 2<sup>ème</sup> dans les pays en développement. Avec plus de 270 000 décès annuels (dont 85% surviennent dans les pays en développement), le cancer du col représente 7,5% de tous les décès féminins par cancer.

En France 2810 cas ont été répertoriés en 2011, avec 998 décès. **La région Nord pas-de-Calais Picardie fait partie des régions où la mortalité est la plus élevée.** Le cancer de l'anus est un cancer rare dans la population générale mais la prévalence est très élevée chez les homosexuels masculins (HSH). La proportion des cancers de l'oropharynx due au HPV est en progression constante (1/3 actuellement en France). Le cancer de l'oropharynx HPV+ est une entité épidémiologique, clinique et biologique distincte. Il a un meilleur pronostic que les cancers HPV -

L'histoire naturelle de l'infection HPV et de la transformation maligne a été surtout bien décrite pour le cancer du col. **L'infection persistante HPV du col va s'accompagner de l'apparition de lésions précancéreuses qui peuvent évoluer vers un cancer plusieurs années après.** Néanmoins, dans la plupart des cas, en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV sont transitoires et s'accompagnent de la disparition des anomalies cytologiques et histologiques qu'elles avaient pu induire. La clairance virale est en moyenne 70% en 12 mois et de 90% en 24 mois. **La persistance de l'infection au-delà de 2 ans surviendra chez 5 à 10% des personnes.** L'infection persistante à HPV HR est un facteur principal mais certains cofacteurs peuvent jouer un rôle dans la carcinogénèse comme le tabac, les contraceptifs oraux, les IST (chlamydia), l'immunodépression... Le rôle de ces facteurs reste cependant très faible. L'expression dérégulée des protéines E6 et E7 joue un rôle fondamental dans l'initiation de la carcinogénèse.

### Dépistage :

Historiquement, **l'outil principal de dépistage du cancer du col est le frottis cervico-utérin dont la mise en œuvre a permis une chute de 70% des cancers invasifs.** C'est une approche de dépistage bien caractérisée, très spécifique mais qui présente néanmoins quelques limites. La détection des HPV-HR est un outil intéressant pour le dépistage du cancer du col. Le test HPV-HR présente de bonnes performances dans la détection des lésions précancéreuses. **Il existe une supériorité claire de la détection des HPV-HR par rapport au frottis dans la prévention du cancer du col.** Par exemple, l'incidence cumulée du cancer du col 5 ans après un test HPV négatif est inférieure à l'incidence 3 ans après un test cytologique normal.

La plupart des stratégies de dépistage incluent la détection des HPV-HR. **En France, le frottis reste utilisé en première intention, et la détection des HPV-HR est réalisée pour le triage des lésions atypiques non caractérisées (ASCUS).**

### **Vaccins contre les HPV :**

Plusieurs **vaccins prophylactiques** contre les HPV sont actuellement disponibles. Il s'agit de vaccins à base de pseudo-particules virales (à partir de la protéine majeure de capsid virale L1). Ce sont des vaccins très immunogènes qui induisent la production de taux élevés d'anticorps neutralisants, spécifiques de type qui vont atteindre l'épithélium par transsudation et prévenir les infections par les types HPV contenus dans le vaccin.

Les trois vaccins commercialisés sont : le **Gardasil®** (vaccin quadrivalent HPV 6/11/16/18 par Sanofi Pasteur MSD en 2006) ; le **Cervarix®** (vaccin bivalent HPV 16/18 par GSK en 2007) et le **Gardasil® 9** : (Vaccin nonavalent HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 par Sanofi Pasteur MSD, 2015). **Ces vaccins ont démontré leur efficacité au cours des essais cliniques.** De même, dans les communautés ayant une forte couverture vaccinale (plus de 50%), il a été observé une chute significative de la prévalence des lésions précancéreuses du col dans les populations vaccinées, une diminution significative de la prévalence des infections HPV dans les tranches d'âge vaccinées ainsi qu'une chute significative des condylomes chez les femmes (et chez les hommes hétérosexuels par effet « immunité de groupe »).

C'est un **vaccin bien toléré** et une grande étude menée conjointement par l'ANSM et l'Assurance maladie en France a confirmé qu'il n'avait pas d'augmentation globale des maladies auto-immunes chez les personnes vaccinées.

L'efficacité des vaccins a été également démontrée chez les hommes et certains pays dans le monde ont déjà adopté la vaccination globale sans distinction de genre. **En France, la vaccination est recommandée pour toutes les jeunes filles à partir de 11 ans jusqu'à 14 ans et en rattrapage jusqu'à 20 ans (19 ans révolus).**

En ce qui concerne la vaccination des garçons, le HCSP a estimé en 2016 qu'il n'y avait pas de bénéfice important d'un point de vue global pour la population. Une exception concerne la vaccination pour les HSH qui est recommandée jusqu'à l'âge de 26 ans dans les CEGIDD et les centres publics de vaccination avec du Gardasil®. En effet, les HSH présentent des risques spécifiques et ne bénéficient pas de la protection indirecte apportée par la vaccination des jeunes filles. D'autres cas particuliers concernent les transplantés ou en attente de greffe ainsi que les patients VIH (filles et garçons) chez qui la vaccination est recommandée dès 11 ans et jusqu'à 19 ans.

**Globalement, en France, la couverture est très faible pour un schéma complet, en baisse depuis 2010.** Au 31 décembre 2014 la couverture pour au moins une dose était de 17,6 % à 15 ans.