

VERS L'ÉLIMINATION DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS... MAIS QU'EN EST-IL DES AUTRES CANCERS LIÉS AU VIRUS HPV ?

L'OMS l'a affirmé il y a quelques mois, l'élimination du cancer du col de l'utérus est possible, avec des outils de prévention, de dépistage et de traitement d'ores et déjà disponibles. La France, avec un programme de dépistage qui n'intègre pas plus de 60% des femmes et une couverture vaccinale qui approche les 20% n'est pas la mieux placée. Alors que l'Australie affirme qu'elle pourrait atteindre cet objectif dès 2028. EUROGIN 2018 a dressé un tour du monde des stratégies et des pratiques.

« Une femme meurt d'un cancer du col de l'utérus toutes les deux minutes, alors que nous avons les moyens d'éliminer ce cancer ». La teneur du discours du 19 mai 2018¹ du Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, directeur général de l'OMS, a marqué les esprits, presque toutes les communications orales portant sur le cancer du col de l'utérus au congrès EUROGIN 2018 l'ont mentionné. Ce congrès, qui rassemble des professionnels de santé, experts des infections à papillomavirus (HPV) et venus du monde entier, s'est déroulé du 2 au 4 décembre 2018 à Lisbonne. Il est devenu un rendez-vous incontournable depuis plus de 20 ans, pour présenter l'évolution des cancers liés au papillomavirus, mais surtout analyser les stratégies de dépistage et de vaccination, et discuter des dernières technologies. Tous les experts sont d'accord : oui, l'élimination du cancer du col de l'utérus est possible. À condition de s'en donner les moyens et d'actionner à la fois la vaccination, le dépistage et le traitement des lésions.

Aujourd'hui 570 000 cas de cancers du col de l'utérus sont répertoriés, dont les deux tiers localisés dans les pays moins développés (Afrique, Asie). Il s'agit de la 4^{ème} cause de cancer et de mortalité chez les femmes dans le monde.

L'OMS a indiqué qu'entre 2018 et 2040, le nombre de cancers cervicaux allait encore croître passant de 570 000 à 770 000. Ce cancer, dans 100% des cas, est lié à la présence du virus HPV.



Dr Joseph Monsonogo
France

Les virus HPV se transmettent par contact sexuel. Au niveau génital, 15 sont présents, dont 6 sont à risque pour le patient de développer des lésions. Les précancers du col de l'utérus représentent 30 000 nouveaux cas par an en France, et les cancers du col 3000 à 3500 cas tous les ans.

EN FRANCE, LES CHIFFRES DE DÉPISTAGE ET DE COUVERTURE VACCINALE NE SONT PAS ASSEZ ÉLEVÉS

Environ 3000 nouveaux cas et 1100 décès par an sont répertoriés en France pour le cancer du col de l'utérus², avec une forte diminution de l'incidence (nombre de cas par an pour 100 000 habitants) depuis les années 80 grâce au dépistage par frottis. L'incidence en France est de 9 cas pour 100 000 personnes par an. Mais depuis les années 2000, un net ralentissement de la diminution de l'incidence et de la mortalité est observé comme si les efforts déployés en France étaient arrivés au maximum de ce que l'on peut en attendre avec les stratégies mises en place.



Emilie Karafillakis
Royaume-Uni

Une grande différence de couverture vaccinale existe en Europe, avec des pays comme le Portugal et le Royaume-Uni qui affichent une couverture de 85%, et la Pologne qui n'a pas de vaccination HPV dans son programme national. Au Royaume-Uni, la vaccination HPV est réalisée au sein des écoles, elle concernait les filles depuis 2006-2007, et depuis cette année les garçons également.

Les recommandations en France sont actuellement un dépistage de première intention par frottis tous les trois ans entre 25 et 65 ans, qui intègre 60% des femmes, et une vaccination contre les infections à HPV pour les jeunes filles de 11 à 14 ans, puis en rattrapage jusqu'à 19 ans³. Cependant, la couverture vaccinale est d'environ 20%, très loin derrière d'autres pays. Le chiffre cité au Portugal, par exemple, est de 87%.

¹ https://www.who.int/reproductivehealth/DG_Call-to-Action.pdf

L'Australie : OBJECTIF 2028 !

À l'inverse, l'Australie a mis en place un dépistage organisé en 1991, accompagné d'un plan national de vaccination depuis 2007 pour les filles. En 2013, la vaccination des garçons est déployée. Depuis 2015, cette vaccination est faite dans le cadre scolaire – cela étant considéré comme un facteur clé de succès.



Pr. Julia Brotherton
Australie

”

En Australie, la population adhère profondément au programme de vaccination. La couverture vaccinale est d'environ 80%. Les infections à HPV ont diminué drastiquement. Les parents sont heureux de cette opportunité de protection de leurs enfants contre le virus HPV.

L'Australie s'est donné comme objectif d'atteindre une élimination des pathologies liées aux HPV à partir des années 2020. En 2017, la couverture vaccinale était de 80%, avec un programme de dépistage qui reste très actif. L'incidence devrait être en 2020 de 6/100 000⁴, le cancer du col de l'utérus sera alors considéré comme un cancer rare. L'incidence devrait atteindre 4/100 000 en 2028, et être inférieure à 1/100 000 vers 2066.

D'autres pays ont été présentés avec des stratégies ambitieuses, dont le Canada, le Royaume-Uni, les pays nordiques.



Dr Eduardo Franco
Canada

”

Le Canada a déployé très tôt la prévention du cancer du col de l'utérus et nous avons maintenant une volonté d'élimination de cette maladie. Dans les différentes provinces du Canada, la couverture vaccinale varie entre 60 et 90%. La vaccination des filles a débuté dès 2008 et celle des garçons il y a trois ans, avec une très bonne acceptation de la population.

DÉPISTAGE, LA GRANDE POUSSÉE DES TESTS MOLÉCULAIRES, AVEC LA POSSIBILITÉ D'AUTOPRÉLÈVEMENT

Côté dépistage, l'Australie comme d'autres pays (USA, Belgique, Pays-Bas, Royaume-Uni, Italie, Norvège, Turquie...) ont choisi un dépistage en première intention basé sur le test HPV. Il s'agit dans ce cas de proposer régulièrement aux femmes de se faire dépister en utilisant un test de détection de l'ADN du virus HPV. De très nombreuses publications ont montré la puissance de ce test et l'intérêt de le proposer en première intention, en lieu et place du frottis. En cas de résultat positif, des tests complémentaires sont effectués

pour vérifier et caractériser l'infection et le stade de la maladie. En France, une réflexion a lieu en ce moment au niveau de la Haute Autorité de Santé au sujet de ce test HPV et de sa place dans une stratégie de dépistage organisé.

Avec ce test, un auto-prélèvement est possible, ce qui a été cité dans de nombreuses présentations orales. Des études réalisées aux Pays-Bas (études PROTECT et IMPROVE) ont montré que les résultats des tests HPV en dépistage de première intention sur des échantillons auto-prélevés étaient aussi sensibles et spécifiques que sur des échantillons prélevés par des médecins.

Dans le futur, certains orateurs ont imaginé une simplification du suivi gynécologique avec la possibilité pour les femmes de s'auto-prélever, de déposer l'échantillon au laboratoire, et ensuite de prendre directement rendez-vous chez le gynécologue avec les résultats du test.

VACCINATION : UN ÉLÉMENT CLÉ DE LA PRÉVENTION POUR LES FILLES ET LES GARÇONS

L'impact du dépistage est important mais la prévention de l'infection l'est tout autant. Plus de 80 pays ont mis en place une vaccination HPV mais parfois avec une faible couverture. Les vaccins ont évolué avec le passage de trois doses à deux doses pour certaines tranches d'âge et un spectre de protection de plus en plus large.

Autre modification des stratégies, en 2018, plus de 20 pays (Argentine, Australie, États-Unis, Canada, Italie, Autriche, Norvège...) ont introduit dans leur calendrier vaccinal la vaccination des garçons. Certains cancers attribuables au HPV chez les hommes sont en augmentation. Le poids de ces cancers est suffisamment lourd pour que la vaccination puisse leur apporter un bénéfice direct (voir tableau ci-dessous).

Données épidémiologiques mondiales sur les cancers où l'HPV est impliqué dans une partie ou la totalité des cas.

Nombre de cas de cancers attribuables à l'HPV

Localisation du cancer	Nombre de cas incidents	Nombre de cas attribuables à l'HPV	Fraction attribuable (FA) [%]	Nombre de cas attribuables selon le sexe	
				Hommes	Femmes
Col de l'utérus	569 571	569 571	100	0	569 571
Anus	48 529	42 706	88	17 770	24 936
Vulve	44 220	11 011	24,90	0	11 011
Vagin	17 589	13 719	78	0	13 719
Pénis	34 464	17 232	50	17 232	0
Oropharynx	92 828	29 829	30,80	22 922	6 908
Nombre de localisations en rapport avec l'HPV	807 201	684 068		57 924	626 145

(données Globocan 2018)

D'après Franceschi, session MTC1 / La Lettre du Gynécologue

Article rédigé à partir des présentations de Sylvia Franceschi, A. D'Souza de la session HPV induced cancers : rapid changes in epidemiology, carcinogenesis and natural history, MTC1, Joseph Monsonogo, du Workshop francophone W6-1, Julia Brotherton, du Workshop francophone W6-2, Christine Clavel, du Workshop francophone W6-4, Megan Smith, de la session Impact of HPV vaccine on cancer outcomes, how soon ? MSS1, et Danielle Heideman, de la session Cervical cancer control : update on current practice MTC2, EUROGIN 2018.

²<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-col-de-l-uterus>

³<https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>

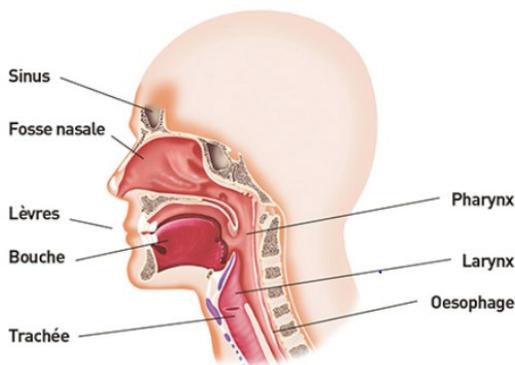
⁴Hall et al. Lancet Pub Health 2018

CANCERS OROPHARYNGÉS LIÉS AU VIRUS HPV : EN PASSE DE DÉPASSER LES CANCERS DU COL DE L'UTÉRUS ?

Aux États-Unis, l'incidence du cancer oropharyngé chez les hommes a dépassé celle du cancer du col de l'utérus chez les femmes ! Or, 70% des cas américains sont attribuables au papillomavirus humain (HPV). Un peu partout dans le monde le nombre de ces cancers augmente et devient un véritable problème de santé publique, y compris en France. Signe de l'importance du sujet, au congrès EUROGIN 2018, un forum était spécifiquement dédié aux cancers liés à l'HPV au niveau des voies aéro-digestives supérieures (VADS, ou cancers de la tête et du cou) avec plus de 55 orateurs.

En 2015, 14 706 nouveaux cas de cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS)⁵ toutes origines confondues ont été diagnostiqués en France, dont plus de 72 % chez les hommes. Cette même année, 3 788 décès liés à ces cancers ont été recensés (dont 77% chez les hommes). Une partie importante de ces cas de cancers est liée à la présence du virus HPV.

Parmi ces cancers, se trouve le cancer de l'oropharynx, qui inquiète particulièrement. Ce cancer atteint principalement les hommes, avec un taux de survie à 10 ans de 20%. Localisé essentiellement au niveau des amygdales et à la base de la langue, ce cancer est fréquent en France, avec un nombre de cas par an attribuables au virus HPV d'environ 1300 chez les hommes et 380 chez les femmes.



À l'horizon 2020, aux États-Unis, le nombre de cancers de l'oropharynx liés à l'HPV pourrait dépasser celui des cancers du col de l'utérus !

L'étude prospective française Papillophar a étudié ces cancers oropharyngés entre 2009 et 2012, et les résultats à trois ans⁶ ont été publiés. Les résultats à 5 ans sont en cours de publication. Les chiffres de la présence d'HPV, 30 à 40%, retrouvés dans ces échantillons sont plus faibles qu'aux États-Unis, cela pourrait s'expliquer par un profil des patients différent, notamment par un nombre de fumeurs beaucoup plus important en France.

UN RISQUE D'INFECTION ORALE PAR LE VIRUS HPV PLUS ÉLEVÉ CHEZ LES HOMMES

Les hommes ont un risque augmenté d'infection orale par HPV par rapport aux femmes. Trois hommes sont infectés pour une femme. Différents facteurs de risque pour une infection orale à HPV sont répertoriés :

- Les relations sexuelles (vaginales, anales, orales) ;
- La pluralité de partenaires avec un nombre important de relations sexuelles ;
- L'âge jeune de la première relation sexuelle orale ;
- La consommation de marijuana ou de tabac ;
- Une immunodépression ;
- Pour les femmes, une infection à HPV du col de l'utérus.



Pr. Jean Lacau Saint Guily
France



Les cas de cancers de l'oropharynx sont en augmentation constante. Et, par rapport aux États-Unis, nos patients ont une exposition mixte à deux facteurs de risque, le virus HPV et le tabac. Ce cancer touche surtout des hommes et pose un véritable problème de santé publique avec des conséquences graves pour les patients pouvant aller jusqu'au décès.

Ces cancers oro-pharyngés sont encore méconnus d'une partie des professionnels de santé et du grand public. Le problème qu'ils posent est qu'il n'y a pas de stratégie de dépistage envisageable. Une détection peut être souhaitée par les dentistes et les généralistes devant des symptômes évocateurs. Plusieurs études ont montré qu'avec la vaccination, des anticorps sont retrouvés dans la cavité orale, avec une réduction des infections HPV, laissant penser que la prévention pourrait passer par la vaccination des filles et des garçons*.

Article rédigé à partir des présentations de Carole Fakrhy de la session Non-cervical HPV related cancers : the key issues, MTC2, de Salvatore Vaccarella, de la session HPV induced cancers : rapid changes in epidemiology, carcinogenesis and natural history, MTC1, de Jean Lacau Saint-Guily du Workshop francophone W6-1, et Philippe Judlin du Workshop francophone W6-2, EUROGIN2018

*La vaccination HPV n'est pas indiquée en prévention des cancers des voies aéro-digestives supérieures.

⁵ <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-vads/que-sont-cancers-voies-aerodigestives-superieures>

⁶ Oral Oncol. 2017 Apr ;67 :29-36

DES BIOBANQUES ACCESSIBLES AUX CHERCHEURS

Dans la session recherche du dimanche, deux biobanques – banques d'échantillons de patients mises à disposition des chercheurs – ont été présentées, l'une en Ecosse et l'autre au Danemark.

En Écosse, le dépistage est réalisé sur 70% de la population. Une banque nationale de 45 000 échantillons de tissus de cancer du col de l'utérus existe, avec des données sur l'infection à HPV, le statut vaccinal du patient, la cytologie et l'histologie. Tout chercheur académique ou du secteur privé peut faire une demande pour avoir accès aux échantillons. La biobanque est engagée dans 21 collaborations avec des partenaires publics et privés.

Au Danemark, il s'agit d'une expérience pilote débutée en mai 2017 pour constituer une banque de cellules du col de l'utérus, en assurant la qualité des échantillons pour des actions de dépistage ou de recherche. Objectif 150 000 échantillons récoltés sur trois ans. Actuellement 25 000 échantillons sont stockés.

Article rédigé à partir des présentations d'Elia Alcaniz Boada et de Dorthe Oernskov, de la session HPV research priorities : new and future directions, MTC4, EUROGIN 2018.

DE NOUVELLES APPROCHES GÉNÉTIQUES

L'infection des cellules épithéliales du col utérin par un papillomavirus humain (HPV) à haut risque dans une première phase ne produit pas de modifications morphologiques. Mais dans les étapes suivantes, certains gènes du virus sont spécifiquement exprimés, ce qui va donner des indications sur la progression de la maladie. L'expression des gènes tardifs (L1 et L2) est liée à la construction de nouvelles particules virales; l'expression des gènes précoces E6 et E7 dans les couches cellulaires correspond à la transformation des cellules du col de l'utérus. La p16 est un biomarqueur moléculaire qui témoigne de l'expression du gène E7 au cours d'une infection par un HPV à haut risque. Suivre l'activation de ces gènes viraux permet de mieux caractériser la phase de l'infection. De nouvelles techniques d'analyse génétique ont été mentionnées comme très prometteuses au cours de ce congrès, avec notamment l'analyse de la méthylation des gènes viraux (E2, L1 et L2). La méthylation est l'ajout d'un groupement chimique sur certaines positions de l'ADN, ce qui peut influencer l'expression de ce gène. Certaines études de méthylation de l'ADN sur les gènes des cellules du col d'utérus montrent également des corrélations avec les signes cliniques.

Article rédigé à partir des présentations de Christine Clavel, du Workshop francophone W6-4, EUROGIN 2018.

Discours OMS mai 2018 sur l'élimination du cancer du col de l'utérus :
www.who.int/reproductivehealth/DG_Call-to-Action.pdf

Institut National du Cancer, les points clés du cancer du col de l'utérus :
www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Points-cles

Une partie des résumés des présentations :
www.eurogin.com/2018/419-abstracts-2018.html

POUR EN
SAVOIR
PLUS

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, certaines données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Toute prescription doit être conforme aux référentiels ANSM et HAS en vigueur en France.

Le contenu est sous la seule responsabilité du coordinateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité.