

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et obstétrique**

—
**Tome XXX
publié le 29.11.2006**



*TRENTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2006*

Une nouvelle approche de la prévention des cancers du col utérin: les vaccins anti-papillomavirus

D. RIETHMULLER *
(Besançon)

LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Le cancer du col de l'utérus, second cancer de la femme dans le monde, est responsable d'environ 250 000 décès par an au niveau mondial [1].

Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la maladie reposent sur la découverte d'anomalies au frottis cervico-utérin. En France, le cancer du col est au 8^e rang des cancers de la femme, mais reste le 2^e cancer de la femme jeune. En 2000, l'incidence était évaluée à 3 400 cas et la mortalité à environ 1 000 décès annuels [2].

Le cancer du col est quasi inexistant avant 20 ans et atteint son incidence maximale de 20 pour 100 000 chez les femmes de 40 ans. L'incidence se stabilise ensuite autour de 17 pour 100 000 jusqu'aux âges les plus avancés [2].

Grâce au dépistage, on constate au cours des 20 dernières années une réduction d'incidence notable de près de 3% par an [2].

Les virus HPV (human papillomavirus) dits à «haut risque» (une quinzaine de génotypes différents parmi plus de 120 décrits dans

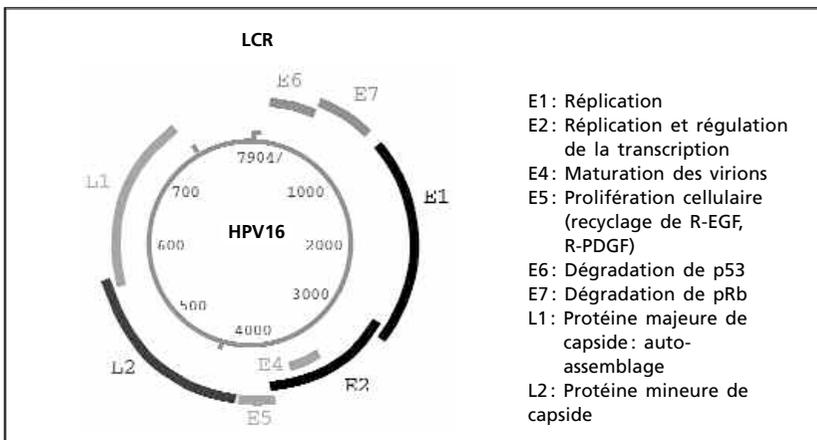
* Service de Gynécologie-Obstétrique
CHU Saint Jacques – Besançon

l'espèce humaine) sont rencontrés dans plus de 99% des cancers du col utérin [3]. Ce cancer est clairement la première démonstration dans l'espèce humaine du caractère viro-induit obligatoire d'une tumeur solide. Les deux génotypes les plus fréquemment rencontrés sont les HPV 16 et HPV 18 associés respectivement à environ 50 et 20% des cancers du col de l'utérus [3, 4, 5]. Des co-facteurs existent, tels les déficits immunitaires, le tabagisme, la contraception orale, la multiparité, etc. [6, 7]. Mais l'agent nécessaire bien que non suffisant est le papillomavirus à haut risque.

LES VIRUS HPV

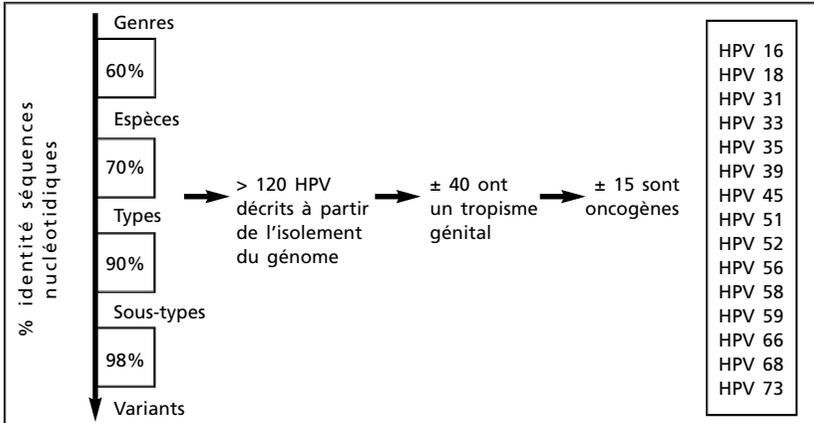
Ils appartiennent à la famille des Papillomaviridae. Ce sont des petits virus fait d'une capsidie icosaédrique de 45 à 55 nm de diamètre formé de 72 capsomères. Le génome viral d'environ 8000 paires de bases se présente sous la forme d'ADN circulaire bicaténaire dont seul un brin est codant et comporte 3 régions : précoce E (early) codant des protéines non structurales (E1 à E7) dont les oncoprotéines, la région tardive L (late) codant des protéines structurales et donc les protéines de capsidie (L1 et L2) et enfin une région non codante de régulation URR (upstream regulation region) (figure 1).

Figure 1. Structure du génome viral de l'HPV 16 et rôle des protéines virales



Les papillomavirus possèdent une spécificité d'hôte très étroite. Ceux spécifiques de l'être humain sont au nombre de plus de 120 génotypes différents pouvant avoir un tropisme soit cutané soit muqueux (figure 2).

Figure 2. Classification des HPV en fonction de leur pourcentage de concordance nucléotidique et de leur tropisme



Les HPV sont le plus souvent responsables de lésions bénignes de la peau ou des muqueuses, mais certains sont dits à haut risque et responsables de cancers cutanés ou muqueux (tableau I).

Tableau I. Manifestations cliniques dues aux HPV et génotypes correspondants (d'après [8])

Localisation	Lésions	Génotypes en cause
Peau	Verrues cutanées Epidermodysplasie verruciforme	1 à 4, 7, 10, 27, 49, 57, 60, 63 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20 à 25, 36, 46, 47, 50
Muqueuse génitale	Cancer du col SIL** Condylome acuminé Buschke-Loewenstein Maladie de Bowen	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 6, 11, 30, 40, 42 à 44, 57, 61, 62, 66* 6, 11 6, 11 16, 34
Muqueuse oro-pharyngée	Hyperplasie épithéliale focale Papillomatose orale floride	13, 32 6, 11, 16
Muqueuse laryngée	Papillomatose laryngée	6, 11, 32

*plus ceux impliqués dans le cancer du col utérin
** SIL = *squamous intraepithelial lesions* (lésions intraépithéliales)

LES INFECTIONS À HPV

Ces infections sont très fréquentes (c'est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente) car leur contagiosité est élevée. Il a été calculé sur une population finlandaise que le risque pour une femme de contracter l'HPV au cours de sa vie sexuelle était de 79% [9]. Dans un groupe de jeunes étudiantes américaines, 60% ont eu au moins un épisode d'infection à HPV avant ou pendant un suivi de 3 ans [10].

Le plus souvent, ces infections sont asymptomatiques et transitoires. Dans une minorité de cas, le portage viral est persistant (au-delà d'une année qui est le délai moyen de la clairance virale), ce qui favorise l'intégration virale au sein des cellules épithéliales, responsable d'une possible transformation. L'évolution potentielle vers le cancer (toutes ces anomalies du tissu épithélial ne progressent pas) en de nombreuses années va passer par différents stades d'anomalies histologiques pré-invasives intra-épithéliales. On considère que seules les CIN 2-3 sont à risque de cancérisation [11].

Parallèlement aux infections à HPV à haut risque, il existe des pathologies génitales non malignes et non dégénératives dues à des HPV dits «à bas risque». Les génotypes 6 et 11 sont responsables de 90% des condylomes acuminés ano-génitaux [12].

En France, en l'absence de données épidémiologiques précises, on estime entre 300 000 et 600 000 le nombre d'individus atteints de condylomes acuminés et entre 180 000 et 200 000 le nombre annuel d'épisodes traités [13]. Ces lésions affectent surtout les gens jeunes et leur diagnostic clinique est le plus souvent facile. Le traitement est en revanche difficile avec un taux de récurrences élevé. Le retentissement psychologique est important et il n'existe pas de moyen de prévention efficace comme par exemple, le préservatif [14].

Le cancer du col de l'utérus et les infections à HPV représentent donc un important problème de santé publique.

Deux approches vaccinales différentes existent :

- une démarche prophylactique, qui cherche à éviter l'infection virale en protégeant l'individu par la production d'anticorps (immunité humorale) ;
- une démarche thérapeutique, qui a pour objectif d'entraîner la guérison des lésions histologiques viro-induites par sensibilisation de cellules immuno-compétentes (immunité cellulaire).

La vaccination prophylactique étant à l'aube d'une mise à disposition alors que la vaccination thérapeutique en est encore à des ten-

tatives de démonstration d'efficacité, nous ne traiterons ici que l'approche préventive.

VACCINS PROPHYLACTIQUES : DISPONIBLES TRES PROCHAINEMENT

Les vaccins prophylactiques ont pour objectif d'induire la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la capsid virale. Ces anticorps doivent être présents au niveau de la muqueuse et des sécrétions cervico-vaginales avant la première exposition au virus. Jusqu'au vaccin HPV, les vaccins anti-viraux étaient basés sur une atténuation ou une inactivation virale, voire des antigènes purifiés. Cette stratégie n'est pas applicable pour l'HPV car ce dernier n'est pas cultivable, et le génome viral contient des oncogènes (E6 et E7). L'approche choisie a été de cibler les protéines de la capsid virale. Cette démarche, bien que pensée dans les années 1980, n'a été rendue possible que grâce à la découverte de la propriété d'auto-assemblage en grande quantité de la protéine majeure de capsid (L1) dans différents systèmes eucaryotes [15]. Cette propriété aboutit à la formation de pseudo-particules (*virus-like-particles* : *VLP*) ne contenant pas de génome viral, ayant la même morphologie que celle des virions, sans caractère pathogène et capables d'induire la production de titres élevés d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine L1 [16]. Les VLP sont donc non infectieuses et produites par insertion du gène L1 (gène indemne de séquence oncogène) dans des cellules d'insectes (infectées par des baculovirus) ou dans des levures (*saccharomyces cerevisiae*). L'adjonction de la protéine mineure de capsid L2 augmente la quantité de VLP assemblées, mais cette protéine n'est pas nécessaire pour le caractère immunogène de la particule [17].

Les principaux essais

Les vaccins basés sur la technologie des VLP L1 ont montré dès 2001 des résultats encourageants sur la protection des infections HPV et des lésions cyto-histologiques induites [18]. Mais c'est en 2002 que le véritable espoir vaccinal a vu le jour, après la publication d'une étude randomisée en double-aveugle sur un vaccin monovalent HPV 16 [19]. Dans cette étude, 2392 jeunes femmes ont été incluses par randomisation pour recevoir par voie intra-musculaire soit le placebo, soit 3 doses de vaccin VLP L1 HPV 16. Le schéma d'administration

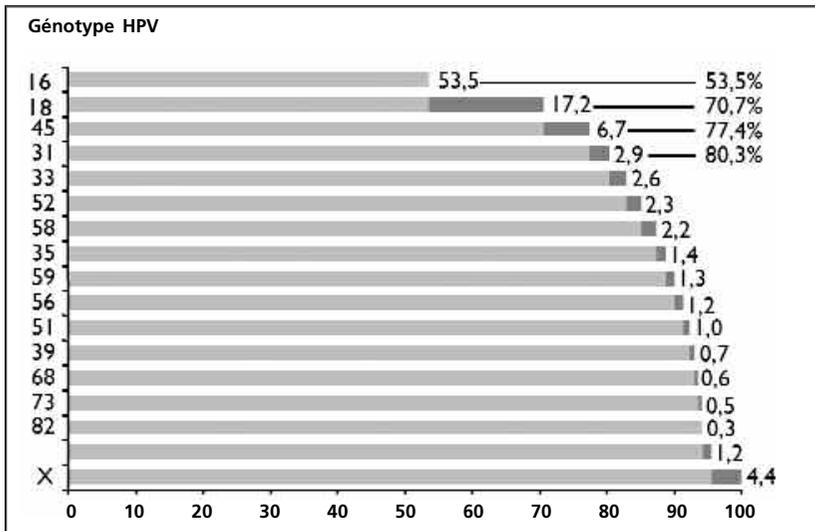
étant 0, 2 et 6 mois. Les événements indésirables se sont révélés identiques dans les groupes vaccinés et placebo, en termes de fréquence et de gravité. Avec un suivi moyen de plus de 17 mois, les résultats de cette étude ont montré que pour le groupe placebo une infection persistante à HPV 16 survenait chaque année pour 3,8% des femmes (avec 9 cas de CIN (néoplasie intra-épithéliale cervicale) contre 0 dans le groupe vaccin. L'efficacité du vaccin monovalent HPV 16 était dans cette étude de 100% contre l'infection persistante et l'apparition de lésions intra-épithéliales. Ce travail a démontré que le vaccin conduisait à la diminution des infections et des CIN liées à HPV 16 et a jeté les bases de la vaccination contre le HPV en démontrant l'efficacité et la bonne tolérance d'un vaccin monovalent anti-HPV 16.

Ce premier travail a été poursuivi pendant près de 2 années supplémentaires et a donné lieu à une nouvelle publication en 2006 [20]. L'efficacité vaccinale a été clairement confirmée, puisque la fréquence des infections à HPV 16 a été notablement réduite par le vaccin chez les femmes qui n'avaient jamais été infectées par ce virus, par comparaison au groupe placebo. Ainsi, 40 mois après la réalisation du programme complet de vaccination, 111 cas d'infection par le HPV 16 et de lésions de type CIN ont été détectés dans le groupe placebo, versus 7 cas dans le groupe vacciné (détectés à la dernière visite), soit une efficacité vaccinale de 94% ($p < 0,01$). Cette dernière a été de 100% pour chacun des critères d'efficacité considérés isolément: infection persistante, CIN 1 et CIN 2/3.

En termes d'immunogénicité, les titres d'anticorps anti-HPV 16 sont restés stables dans le groupe placebo, alors qu'ils ont augmenté significativement dans le groupe vacciné avec un pic au 7^e mois, à la fin du programme de vaccination (trois injections). Au cours des 40 mois suivants, ces taux ont rejoint un plateau et sont restés significativement supérieurs à ceux du groupe placebo.

Les travaux actuels n'ont pas encore mis en évidence un épitope conformationnel immunogène commun à tous les génotypes à haut risque, et plus d'une quinzaine de ces génotypes sont impliqués dans la carcinogénèse. L'objectif vaccinal est de permettre la meilleure prévention de l'infection des génotypes les plus fréquemment retrouvés dans les cancers du col de l'utérus. Le nombre de valences que l'on peut mettre dans un vaccin est limité du fait de la complexité de mise en œuvre et des contrôles drastiques de qualité. Il est difficile à ce jour de mettre plus de 4 valences différentes dans un vaccin. Et par ce fait la protection sera forcément incomplète et ne remet donc pas en cause le dépistage. Toutefois du fait de la répartition génotypique, la protec-

Figure 3. Pourcentage de cancers du col attribués aux génotypes HPV les plus fréquents en pourcentage (d'après Muñoz N et al. [5])



tion contre les HPV de génotype 16 et 18 devrait amener une diminution d'au moins 70% du risque de cancer cervical [5] (figure 3).

À cet égard, deux vaccins sont actuellement parvenus à un stade de développement clinique avancé (phase III) dont les derniers résultats sont très concluants :

- un vaccin quadrivalent (développé par Merck/Sanofi Pasteur MSD), dirigé contre les HPV à haut risque de types 16 et 18, ainsi que les bas risques 6 et 11, et dénommé Gardasil® ;
- un vaccin bivalent, dirigé contre les HPV 16 et 18 (GSK/MedImmune) et dénommé Cervarix®.

Le vaccin quadrivalent de Sanofi Pasteur MSD tout comme le vaccin bivalent de GSK, utilise la technologie des VLP L1.

Après la preuve de la faisabilité d'un vaccin anti-HPV, il fallait aller plus loin et confirmer ces résultats initiaux.

Une étude menée contre placebo a démontré l'efficacité du vaccin bivalent HPV16/HPV18 dans la prévention des infections cervicales. Ces résultats publiés par Harper et al. en 2004 [21] ont mis en évidence une efficacité vaccinale de 100% dans les infections persis-

Tableau II. Caractéristiques et résultats des principaux essais de vaccin prophylactique

Étude	Koutsky et al. 2002 [19]	Mao et al. 2006 [20]	Villa et al. 2005 [22]	Harper et al. 2004 [21]
Types de VLP	16	16	6, 11, 16, 18	16, 18
Adjuvant	Aluminium	Aluminium	Aluminium	ASO4
Firme	Merck	Merck	Merck	GSK
Sites d'étude	USA	USA	USA, EU, BR	USA, CA, BR
Âge des patientes	16-23 ans	16-23 ans	16-23 ans	15-25 ans
Calendrier vaccinal	0, 2, 6 mois	0, 2, 6 mois	0, 2, 6 mois	0, 1, 6 mois
Nombre de suivis complets de protocole	1 533	1 505	468	721
Durée du suivi	1,5 année	3,5 années	2,5 années	1,5 année
Infections persistantes placebo/vaccin	42/0	111/7	36/4	7/0
Efficacité en % CIN1 + placebo/vaccin	100	94	90	100
Efficacité en % placebo/vaccin	9/0	24/0	3/0	6/0
Efficacité en %	100	100	100	100

USA: états unis d'Amérique ; EU: Europe ; CA: Canada ; BR: Brésil

tantes ($p = 0,004$) (90,9% dans les infections persistantes ou transitoires, $p < 0,001$) et de 100% contre l'apparition de CIN.

Le vaccin HPV quadrivalent démontre son efficacité dans une étude de phase III [22]. Cet essai a démontré une bonne tolérance du vaccin HPV quadrivalent. En termes d'événements indésirables, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes placebo et le groupe vacciné.

L'efficacité vaccinale dans la prévention des infections et des lésions dues aux virus HPV 6, 11, 16, 18 aussi bien les CIN que les verrues génitales (condylomes acuminés) a été estimée à 90% ($p < 0,001$). Elle était respectivement de 89% pour les infections persistantes et de 100% pour les lésions cliniques, qu'ils s'agissent des CIN ou des verrues. L'efficacité dépend peu du type viral : en effet, elle est de 100% pour les types HPV 6 et HPV 11, de 86% pour le HPV 16 et de 89% pour le HPV 18.

En termes d'immunogénicité, les taux d'anticorps anti-HPV 6, 11, 16 et 18 sont jusqu'à 145 fois plus élevés que ceux observés à la suite d'une infection naturelle.

Les premiers résultats des études cliniques de phase III montrent par ailleurs que chez les adolescentes les titres sont significativement plus élevés que chez les femmes adultes, ce qui laisse présager d'une prévention efficace dès l'adolescence.

La dernière étude

Le dernier essai publié par Harper et al. [23] en avril 2006 sur le vaccin bivalent de GSK est non seulement intéressant par le fait qu'il poursuit le travail randomisé initié en 2004 en confirmant l'excellente protection vis-à-vis des infections à HPV 16 et 18, mais qu'il rend plausible l'hypothèse d'une réaction protectrice croisée entre différents génotypes oncogéniques.

Tableau III. Efficacité vaccinale contre les infections incidentes aux HPV 45, 31, 33, 52 et 58 (analyses en intention de traiter) [23]

	Vaccin			Placebo			Efficacité du vaccin en % (IC à 95 %)
	N*	n**	% de cas (IC 95 %)	N*	n**	% de cas (IC 95 %)	
HPV 45	528	1	0,1 (0,0-0,4)	518	17	1,2 (0,7-1,9)	94,2 (63,3 à 99,9)
HPV 31	528	14	0,9 (0,5-1,6)	516	30	2,1 (1,4-3,0)	54,5 (11,5 à 77,7)
HPV 33	529	12	0,8 (0,4-1,4)	519	13	0,9 (0,5-1,5)	8,6 (-117,3 à 61,9)
HPV 52	524	40	2,8 (2,0-3,8)	515	48	3,5 (2,6-4,6)	18,6 (-26,5 à 47,8)
HPV 58	529	14	0,9 (0,5-1,6)	517	16	1,1 (0,6-1,8)	14,0 (-87,9 à 61,1)

*N: Nombre de femmes de chaque groupe ; **n: nombre de femmes avec au moins un HPV 45, 31, 33, 52, ou 58 positif et qui ne l'était pas lors de la phase initiale de l'étude

En effet, l'HPV 45, phylogénétiquement proche de l'HPV 18, semble être couvert par ce vaccin bivalent 16-18 avec une efficacité de 94,2%. L'HPV 31 responsable à l'échelle mondiale de près de 3% des cancers du col de l'utérus voit ses infections diminuer de 54,5% par ce vaccin HPV 16 et 18.

Si ces réactions de protections croisées se confirment, le taux de réduction des cancers par la vaccination sera plus proche des 80% que des 70% espérés initialement.

Différences entre les 2 candidats vaccins

Le vaccin quadrivalent de Merck, à la différence de son concurrent, permet une excellente protection contre les condylomes acuminés puisque les génotypes 6 et 11 inclus dans le vaccin sont responsables de 90% des verrues génitales [12]. Les condylomes acuminés, même s'ils ne représentent pas une pathologie grave au sens vital, restent un véritable problème de santé publique ayant de plus des implications psychologiques non négligeables avec des traitements

souvent multiples et des récurrences fréquentes. De plus, il semble qu'un nombre significatif de LGSIL (lésions intraépithéliales de bas grade) sont dus à des génotypes à bas risque et donc ce vaccin pourrait diminuer encore plus largement le nombre de frottis de bas grade lors du dépistage post-vaccinal. Enfin, au niveau de l'information des parents pour la promotion du vaccin HPV, il implique un discours de prévention d'infection sexuellement transmise en plus de celui sur la prévention du cancer du col.

Le vaccin bivalent de GSK utilise un adjuvant original le ASO4 qui aurait la particularité non seulement de stabiliser les pseudo-particules virales au cours du stockage, mais également d'induire un pic du titre d'anticorps avec de plus faibles doses d'antigènes, ce qui a déjà été démontré avec le vaccin contre l'hépatite B [24]. Enfin, le dernier essai de Harper [23], laisse à penser que le taux intéressant de protection croisée est du fait de l'adjuvant. Toutefois, il faudra attendre les résultats des larges études en cours avec le vaccin quadrivalent qui, lui, utilise comme adjuvant un classique sel d'aluminium, avant de conclure à l'avantage du vaccin de GSK en termes de réactions croisées.

QUELLE PLACE POUR LES VACCINS HPV DANS LA PRÉVENTION DU CANCER DU COL ?

L'enregistrement d'un nouveau vaccin conduit les pouvoirs publics à définir les conditions de son utilisation. Dans le cas particulier de la prévention du cancer du col par vaccination HPV se pose également la question de la place de la vaccination par rapport aux stratégies déjà en place, en particulier le dépistage des lésions pré-invasives du col utérin.

Lorsque l'épidémiologie d'une infection est dominée par des facteurs de risques facilement identifiables, la vaccination peut être indiquée au cas par cas avant l'exposition au risque, comme par exemple, les vaccinations des maladies du voyage (fièvre jaune, fièvre typhoïde...) ou professionnelles (rage, leptospirose...). Le mode de transmission et la prévalence élevée des infections à HPV dans la population générale expliquent qu'elles soient rapidement acquises après le début de l'activité sexuelle. Ces caractéristiques épidémiologiques rendent la détermination de circonstances ou de groupes à risque très difficile, voire impossible.

Dans ce cas, la meilleure stratégie, d'un point de vue individuel comme d'un point de vue collectif, consisterait à proposer pour la prévention du cancer du col la vaccination de façon indiscriminée à tous les individus de sexe féminin avant qu'une fraction significative de cette population ne soit infectée.

Quel serait l'âge idéal de vaccination de la femme pour la prévention du cancer du col de l'utérus et des infections à HPV ? Comme pour tout vaccin, cet âge est la résultante d'un compromis entre l'âge minimal efficace (ou acceptable), l'âge maximal inutile et la faisabilité. Pour la vaccination HPV, certaines considérations doivent ainsi être prises en compte [24, 26] :

- le recul disponible pour la durée de protection sera, au moment de la disponibilité du vaccin, de cinq ans environ ; la nécessité d'un rappel ne sera pas établie ;
- les résultats de la vaccination sur l'incidence du cancer seront différés, et d'autant plus que la vaccination sera effectuée chez des individus jeunes ;
- les résultats des études de phase II et III sont trop préliminaires pour envisager un bénéfice chez des patients déjà infectés par le génotype correspondant ;
- l'âge moyen de survenue du risque se situe autour de 17,5 ans en France, mais 20% des jeunes filles de 15 ans ont déjà eu des rapports sexuels ;
- les opportunités de vaccination : à cet égard les rendez-vous déjà existants en France dans le calendrier vaccinal pour les vaccinations de rappel à l'âge de 11-13 ans, sont importants à considérer.

L'incidence par tranche d'âge du cancer invasif du col utérin, montre que pour être efficace, une immunisation contre l'HPV visant la prévention des cancers du col doit être acquise avant l'âge de 20 ans. En effet, une stratégie de vaccination des femmes âgées de plus de 20 ans, en période d'activité sexuelle, si elle peut être théoriquement envisageable (protection contre des génotypes viraux non encore contractés, diminution du risque de cancérisation cervicale lorsque l'infection est localisée à distance de la zone de jonction pavimato-cylindrique) [27], n'apparaît pas comme la plus pertinente dans le cadre d'un programme de vaccination, l'infection ayant déjà été contractée par un nombre non négligeable de jeunes filles et le risque probablement acquis.

Avant cet âge, les différentes possibilités sont représentées dans le tableau IV. La vaccination des jeunes filles à l'âge de 11-13 ans serait effectuée avant les premiers rapports sexuels chez la quasi-totalité de

la population concernée ; cet âge est celui des premières règles, moment propice pour commencer à parler de gynécologie, de sexualité et de prévention ; le rendez-vous vaccinal existe, il est suivi ; une population encore relativement accessible laisse espérer une bonne adhésion, facteur de succès d'un point de vue de santé publique. Un tel programme aura toutefois des résultats différés pour deux raisons : les vaccinées seront jeunes et les plus de 13 ans seront des «laissées pour compte», leur risque de cancer du col restera identique à celui préexistant à la mise en place du programme.

L'acceptabilité d'une vaccination HPV à cet âge reste également à investiguer auprès des parents et des adolescents. En effet, si le cancer du col de l'utérus semble connu du grand public, c'est loin d'être le cas de l'infection HPV et de ses liens avec le cancer du col. Une information large et didactique à destination non seulement du corps médical, mais aussi des parents et des adolescents sera donc indispensable.

Envisager d'un point de vue théorique, car le vaccin n'a pas été évalué chez les moins de neuf ans, une vaccination plus précoce encore permettrait peut-être par une couverture vaccinale optimale d'obtenir une efficacité maximale du programme. Cette hypothèse semble difficile à retenir pour des raisons d'acceptabilité de la part des parents et du manque de recul concernant la durée de protection en absence de rappel.

Tableau IV. Quel serait l'âge le plus approprié pour un programme de vaccination HPV de la femme pour la prévention du cancer du col de l'utérus ?

Critères de succès	âge			
	< 11 ans	11-13 ans	16-18 ans	> 18 ans
Avant 1ers rapports	+++	+++	++	±
Acceptabilité	?	+ ?	++	+++
Rendez-vous vaccinal	*	+	+	±
Observance	++	++	+	+++
Impact sur incidence	+++	+++	++	±
Rapidité d'impact	+	++	+++	±
Efficience globale	±	+++	++	±
* : le vaccin indiqué à partir de l'âge de neuf ans ; +++ : élevé ; + : faible				

Envisager une vaccination plus tardive vers 16-18 ans, âge d'une vaccination de rappel prévue dans le calendrier vaccinal ou à l'occasion d'une consultation pour contraception, pourrait présenter l'avant-

tage d'une bonne acceptabilité par les vaccinées et leurs parents, d'une durée de protection connue plus en rapport avec la proximité du risque et des résultats rapides. En revanche, la population des 16-18 ans est moins facilement mobilisable pour des actions de prévention et une proportion non négligeable des jeunes filles aura déjà eu ses premiers rapports sexuels.

Au total, il apparaît qu'au moment de la mise à disposition d'un vaccin HPV en prévention du cancer du col à côté de la mise en place d'une vaccination de routine des jeunes filles âgées de 11 à 13 ans, c'est l'ensemble des jeunes filles âgées de 11 à 18 ans qui devrait en bénéficier immédiatement. L'expérience acquise à la suite de la campagne de vaccination hépatite B en France ne plaide pas en faveur d'un programme de vaccination massive de plus de 2,5 millions de personnes sur un court laps de temps...

Pour répondre à la situation française, compte tenu des rendez-vous du calendrier vaccinal existant, l'instauration d'une vaccination systématique d'une population bien délimitée, des jeunes filles de 11 à 13 ans avec, pendant quatre à cinq ans, un rattrapage progressif des cohortes de jeunes femmes âgées de 16 à 18 ans, semble être une stratégie qui mérite d'être évaluée par les autorités de santé. Cette approche présente a priori de nombreux avantages : elle tient compte des données épidémiologiques, elle serait progressive et transitoire (pour les 16-18 ans), de mise en œuvre relativement aisée (les rendez-vous vaccinaux existent), son impact serait important et rapide.

VACCINATION PROPHYLACTIQUE ET DÉPISTAGE

La vaccination et le dépistage ne doivent pas s'opposer et, de plus, ils sont complémentaires. La vaccination HPV 16 et 18 devrait permettre d'optimiser les programmes de prévention du cancer du col en diminuant le nombre d'examen consécutifs au dépistage, le nombre d'interventions à visée curative et assurer la protection des femmes qui ne se font pas suivre ni dépister. Mais si la vaccination apparaît bien comme une arme majeure de prévention, elle sera complémentaire du dépistage qui restera indispensable du fait de l'absence de protection complète que confère la vaccination. Ce dépistage sera par contre à repenser en raison de la perte importante de pertinence du frottis cytologique chez les femmes vaccinées. En effet, la diminution de la prévalence des frottis anormaux qui passera de 4% à probablement moins

de 1 %, rendra inacceptable la sensibilité de la cytologie cervico-vaginale comme outil de dépistage. C'est donc bien les techniques de biologie moléculaire qui, par la mise en évidence du génome viral HPV dans le tractus génital féminin, seront la base du dépistage de l'ère post-vaccinale. Le début du dépistage, la fin et les intervalles entre deux prélèvements, ainsi que les modalités mêmes de ce prélèvement seront, là aussi, probablement à rediscuter, d'autant plus que les auto-prélèvements apparaissent aujourd'hui comme très efficaces.

CONCLUSION

L'état des recherches sur les vaccins anti-HPV prophylactiques est à ce point avancé et concluant que nous sommes à l'aube d'une mise sur le marché (le vaccin HPV quadrivalent a reçu une opinion favorable du Comité des Médicaments à usage humain (CHMP) le 27 juillet 2006 et devrait donc obtenir son AMM européenne avant la fin 2006). L'efficacité et la tolérance semblent acquises au terme des premières études de phase II, ceci pour les infections les plus fréquentes. De plus, la forte immunogénicité de ces vaccins est clairement établie et l'immunisation constatée avec un recul de bientôt 5 ans apparaît robuste.

La lutte contre les infections à HPV et leurs conséquences pourrait passer par une vaccination prophylactique dans le cadre de stratégies préventives à définir avec précision mais qui concernera probablement les pré-adolescentes dans le cadre d'un calendrier vaccinal, et qui comporteraient toujours un volet de dépistage qui restera indispensable en raison des 20 à 30 % de cancers dus aux génotypes autres que ceux inclus dans le vaccin.

Résumé

Les HPV (human papillomavirus) à haut risque représentent le seul facteur indépendant de la carcinogénèse cervicale et, bien que non suffisant car des co-facteurs existent, ils sont les agents nécessaires au développement du cancer du col de l'utérus. Aujourd'hui, plus de 120 génotypes différents ont été décrits dans l'espèce humaine, dont une trentaine ayant un tropisme pour le tractus génital. Parmi ceux-ci, seuls ceux dits à haut risque sont impliqués dans la cancérisation. L'infection à HPV, transmise sexuellement, est très fréquente et concerne au moins 3 femmes sur 4, ce qui ne rend pas possible la caractérisation d'une population à risque. La plupart de ces infections sont transitoires en raison de la mise en place d'effecteurs immunitaires qui aboutissent à la clairance du virus et c'est ce phénomène qui a permis d'envisager la mise au point d'un vaccin. Les vaccins prophylactiques sont élaborés à partir de pseudo-particules virales L1 (VLP L1) non infectantes, très bien tolérées et très immunogènes, qui empêchent l'infection des cellules cervicales par le virus, par la production d'anticorps secondairement transsudés au niveau génital. Les génotypes à haut risque retenus dans les deux candidats vaccins sont les HPV 16 et 18. Les résultats de large étude de phase III montrent une parfaite efficacité, ce qui laisse présager un impact majeur tant sur l'infection à HPV que ses conséquences histo-cytologiques principalement au niveau du col de l'utérus, mais également sur l'anus, la vulve... Le vaccin HPV quadrivalent a reçu une opinion favorable du Comité des Médicaments à usage humain (CHMP) le 27 juillet 2006 et devrait donc obtenir son AMM européenne avant la fin 2006.

Bibliographie

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
2. Exbrayat C. Col de l'utérus. In: Remontet L, Buemi A, Veltin M, Jouglà E, Estève J, editors. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Paris: in INVS; 2003. P. 107-12.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
4. Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsague X, de Sanjose S, Moreno V, Puig-Tintore LM, Smith PG, Munoz N, zur Hausen H. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *J Clin Pathol* 2001; 54: 163-75.
5. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-85.
6. Peters RK, Thomas D, Hagan DG, Mack TM, Henderson BE. Risk factors for invasive cervical cancer among Latinas and non-Latinas in Los Angeles County. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 1063-77.
7. Orth G, Croissant O. Papillomavirus humains et carcinogénèse du col utérin: perspectives dans les domaines du dépistage et de la prévention. *Bull Acad Natl Med* 1997; 181: 1365-94.
8. Hantz S, Alain S, Denis F. Vaccins anti-papillomavirus et prévention du cancer du col de l'utérus : avancées et perspectives. *Gynecol Obstet Fert* 2006; 34: 647-55.
9. Syrjanen K, Hakama M, Saarikoski S, Vayrynen M, Yliskoski M, Syrjanen S, Kataja V, Castrén O. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. *Sex Transm Dis* 1990; 17: 15-9.
10. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-8.
11. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
12. Wieland U, Pfister H. Papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: Gross, Barrasso, editors. *Human Papilloma Virus Infection: a clinical atlas*. Ullstein Mosby; 1997. p. 1-18.
13. Lafuma A, Monsonego J, Moyal-Barraco M, Pribil C. Comparaison coût-efficacité par modélisation de l'imiquimod et de la podophylotoxine dans le traitement du condylome acuminé externe en France. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 731-6.
14. Lukasiewicz E, Aractingi S, Flahault A. Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 991-6.
15. Hagensee ME, Yaegashi N, Galloway DA. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *J Virol* 1993; 67: 315-22.
16. Rose RC, Reichman RC, Bonnez W. Human papillomavirus (HPV) type 11 recombinant virus-like particles induce the formation of neutralizing antibodies and detect HPV-specific antibodies in human sera. *J Gen Virol* 1994; 75: 2075-9.
17. Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development. *Semin Cancer Biol* 1996; 7: 373-82.
18. Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, Mast TC, Robinson R, Murphy BR, Karron RA, Dillner J, Schiller JT, Lowy DR. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 284-92.
19. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU; Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-51.
20. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, Alvarez FB, Bautista OM, Jansen KU, Barr E. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18-27.

21. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G; GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.

22. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldstad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamm GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-8.

23. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuid A, Costa Clemens SA, Dubin

G; HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.

24. Boland G, Beran J, Lievens M, Sasadeusz J, Dentico P, Nothdurft H, Zuckerman JN, Genton B, Steffen R, Loutan L, Van Hattum J, Stoffel M. Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04. *Vaccine* 2004; 23: 316-20.

25. Bozon M. At what age do women and men have their first sexual intercourse? World comparisons and recent trends. *Popul Soc (Paris)* 2003; 391: 1-4.

26. Calendrier vaccinal 2004 – Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. 19 mars 2004. *BEH* 2004; 28-29: 121-32.

27. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, Orth G, Schiller JT, Lowy DR. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J* 1995; 69: 3959-63

