

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

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2007
publié le 12.12.2007**



*TRENTE ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2007*

Qui faut-il vacciner contre le papilloma virus ?

J.-L. MERGUI *, V. POLENA
(Paris)

POURQUOI VACCINER ?

En France, au cours des vingt dernières années, l'incidence du cancer du col de l'utérus a diminué de près de 50 % grâce au dépistage par frottis cervico-utérin, un dépistage spontané et individuel, essentiellement réalisé par les gynécologues. Malgré tout, la France reste actuellement l'un des pays d'Europe de l'Ouest où l'incidence et la mortalité sont les plus élevées [6]. Et chez les jeunes femmes de moins de 44 ans, le cancer du col de l'utérus représente toujours la deuxième cause de cancer (1 263 nouveaux cas diagnostiqués en 2000 dans cette tranche d'âge).

L'infection HPV touche les adolescentes, affecte les adultes, et précède toujours les lésions...

Deux pics de fréquence sont observés pour le cancer du col de l'utérus : le premier vers 40-45 ans puis le second vers 55-60 ans. Ils sont précédés de lésions précancéreuses dont l'incidence est majoritaire vers 30-35 ans. [1].

* Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Tenon, PARIS

L'infection à HPV à haut risque est encore plus précoce. Ainsi, si l'on considère différentes tranches d'âge entre 15 et 70 ans, c'est entre 20 et 24 ans que la prévalence de l'infection à HPV à haut risque est la plus élevée : 22,8 % contre 11,1 % à 40-50 ans, d'après une étude menée sur 10 359 femmes âgées de 15 à 72 ans [2].

Deux ans après le début de leur vie sexuelle, environ 15 % des femmes ont été en rapport avec un HPV 16 et/ou 18 (incidence cumulée). Inversement, 85 % ne l'ont toujours pas été et pourraient donc bénéficier d'une efficacité optimale de la vaccination [3].

Si les filles jeunes acquièrent rapidement le virus, elles s'en débarrassent aussi rapidement et la persistance de l'infection est faible (environ 20 % à 1 an). En revanche, chez les femmes plus âgées (après 40 ans), l'acquisition est peu importante mais la persistance du virus est beaucoup plus élevée (de l'ordre de 50 % entre 55 et 64 ans).

QUELLE EST LA PLACE DES VIRUS CONTENUS DANS LE VACCIN ?

Les HPV 16 et 18 sont responsables, en Europe, de 19 % des frot-tis ASCUS, de 24 % des lésions intra-épithéliales de bas grade, de 57 % des lésions intra-épithéliales de haut grade et de 73 % des cancers du col utérin (environ 75 % en France) [4]. Les HPV 16 et 18 sont retrouvés dans 67 % des cas de CIN2 et 3.

QUI VACCINER ?

Les études évaluant l'efficacité des vaccins ont été menées sur différents continents (Asie, Europe, Amérique latine, Amérique du Nord) et sur des populations de femmes âgées en moyenne de 20 ans, et qui n'étaient pas toutes séronégatives vis-à-vis des 4 types d'HPV contenus dans le vaccin. Ainsi, dans les études sur Gardasil® (phases II et III) 58 % des jeunes femmes prenaient une contraception hormonale et 27 % avaient déjà rencontré un HPV de types 6, 11, 16 ou 18 (25 % en Europe) avant l'inclusion dans l'une des études. La positivité vis-à-vis des types 16 ou 18 augmentait en fonction de l'âge : 10 % à 16 ans, 18 % à 20 ans et 22,6 % à 22 ans.

Comme l'attestent les résultats des études Future I et Future II, publiées récemment, l'efficacité de Gardasil® est maximale (100 %) dans une population jeune et sans contact préalable avec l'un des types d'HPV contenus dans le vaccin.

C'est pourquoi, il est recommandé de **vacciner suffisamment tôt**, et notamment **avant le début de la vie sexuelle**. Dans la population tout-venant, mal vaccinée et mal sélectionnée (population ITT), l'efficacité du vaccin est moins bonne (73 – 55 % dans l'étude Future I) mais reste malgré tout significativement supérieure à celle du placebo sur les lésions génitales externes et sur les lésions précancéreuses.

Des données complémentaires de l'étude Future II indiquent que la vaccination est efficace chez les femmes qui ont, dans le passé, éliminé naturellement leur virus (femmes séropositives et PCR négatives à l'entrée dans l'étude) mais cette différence n'est pas significative quelles que soient les études d'efficacité vaccinale (vaccin MSD Gardasil® ou GSK Cervarix®). Cette vaccination n'a pas non plus d'effet thérapeutique ni sur les lésions, ni chez les porteuses saines des virus contenus dans le vaccin (femmes séropositives et PCR +), ni sur celles qui viennent de rencontrer le virus au moment de la vaccination (femmes séronégatives et PCR +).

Le même type de résultats est retrouvé sur une population Naïve avec le vaccin Cervarix® dans l'étude Patricia publiée récemment (portant sur 18 644 patientes âgées de 15 à 25 ans) avec 100 % de bons résultats sur les lésions de CIN2+ pour celles liées avec certitude aux HPV 16 & 18 et 96,1 % pour les lésions de CIN 1+ liées à HPV 16 ou 18 [6].

QUELLE EST LA CIBLE RECOMMANDÉE ?

D'après les recommandations vaccinales du CSHPF (9 mars 2007) :

La première population cible du vaccin Papillomavirus est la cohorte complète des filles âgées de 14 ans :

- soit environ 370 000 jeunes filles chaque année [5],
- puis celle des jeunes femmes n'ayant jamais eu de rapports sexuels ou ayant débuté leur vie sexuelle depuis moins d'un an [2] :
- soit environ 1 700 000 femmes (estimation de la population de rattrapage de 15-23 ans).

LA TOLÉRANCE

La tolérance globale du vaccin quadrivalent Gardasil® a été jugée satisfaisante. Des effets secondaires locaux ont été rapportés dans les deux groupes, placebo et Gardasil®. Il s'agissait le plus souvent de douleur au point d'injection, d'érythème ou de gonflement et plus rarement de prurit.

CHEZ DES JEUNES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER, Y A-T-IL UN RISQUE OBSTÉTRICAL ?

Dans les études menées avec Gardasil®, 1 600 grossesses sont survenues dans les mois suivant la vaccination. Le taux d'anomalies fœtales a été de 7 % dans le groupe Gardasil® et de 5,9 % dans les groupes placebo, la différence entre les deux groupes n'étant pas significative. Les anomalies reportées étaient variées, aussi bien dans le groupe Gardasil® que dans le groupe placebo, et concordantes avec celles couramment observées dans cette tranche d'âge, il est néanmoins trop tôt pour pouvoir conclure avec certitude et éviter peut-être de vacciner une femme désireuse de débiter prochainement une grossesse.

Les vaccins anti-HPV restent donc une formidable opportunité pour prévenir une infection persistante par les principaux agents du cancer invasif du col utérin (HPV 16 & 18) et ainsi probablement éviter chez les sujets Naïves au moment de la vaccination près de (et peut-être plus de) 70 % des cancers invasifs du col utérin. En revanche la diminution chez elles des anomalies cytologiques du dépistage ne sera probablement pas aussi importante, justifiant de continuer le dépistage (avec probablement de nouvelles mesures adaptées à cette population : virologique, génotypage, marqueurs cytologiques?), d'autant que pour l'instant le taux de couverture vaccinale n'est pas de 100 %. Espérons que l'avenir permettra d'élargir cette couverture vaccinale dans les pays de l'Union Européenne, mais également et notamment dans les pays où le dépistage fait justement (et tragiquement) défaut.

Résumé

Les vaccins anti-HPV sont une formidable opportunité pour prévenir une infection persistante par les principaux agents du cancer invasif du col utérin que sont les HPV 16 & 18. Ils permettront ainsi probablement d'éviter chez les sujets dites « naïves » au moment de la vaccination près de (et peut-être plus de) 70 % des cancers invasifs du col utérin. En revanche la diminution chez elles des anomalies cytologiques du dépistage ne sera probablement pas aussi importante, justifiant de continuer le dépistage (avec probablement de nouvelles mesures adaptées à cette population) dont l'effet synergique et complémentaire est indispensable encore aujourd'hui. La population cible semble donc être surtout celle de sujets jeunes avant ou au tout début de l'activité sexuelle, la recommandation actuelle de 14 ans est idéale pour ce qui est de l'activité sexuelle mais moins en ce qui concerne les rendez-vous vaccinaux et donc le taux de couverture.

Bibliographie

1. Remonet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B, Carli PM, Guizard AV, Troussard X, Bercelli P, Colonna M, Halna JM, Hedelin G, Macé-Lesec'h J, Peng J, Buemi A, Velten M, Jouglé E, Arveux P, Le Bodic L, Michel E, Sauvage M, Schvartz C, Faivre J. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique 2003 Feb; 51(1 Pt 1): 3-30.
2. Clavel C. Gynécologie Pratique 153 (2003), pp. 16-18.
3. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol. 2003 Nov 1; 158(9): 927.
4. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. Vaccine. 2006 Aug 21; 24 Suppl 3: S26-34.
5. INSEE – Bilan Démographique 2006. Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2007, France métropolitaine.
6. Jorma Paavonen, David Jenkins, F Xavier Bosch, Paulo Naud, Jorge Salmerón, Cosette M Wheeler, Song-Nan Chow, Dan L Apter, Henry C Kitchener, Xavier Castellsague, Newton S de Carvalho, S Rachel Skinner, Diane M Harper, James A Hedrick, Unnop Jaisamrarn, Genara A M Limson, Marc Dionne, Wim Quint, Bart Spiessens, Pascal Peeters, Frank Struyf, Susan L Wieting, Matti O Lehtinen, Gary Dubin, for the HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. TheLancet, Vol 369; June 30, 2007.