

Provided for non-commercial research and educational use only.
Not for reproduction or distribution or commercial use.



This article was originally published in a journal published by Elsevier, and the attached copy is provided by Elsevier for the author's benefit and for the benefit of the author's institution, for non-commercial research and educational use including without limitation use in instruction at your institution, sending it to specific colleagues that you know, and providing a copy to your institution's administrator.

All other uses, reproduction and distribution, including without limitation commercial reprints, selling or licensing copies or access, or posting on open internet sites, your personal or institution's website or repository, are prohibited. For exceptions, permission may be sought for such use through Elsevier's permissions site at:

<http://www.elsevier.com/locate/permissionusematerial>

Prévention du cancer du col utérin (II) : vaccination HPV prophylactique, connaissances actuelles, modalités pratiques et nouveaux enjeux

Joseph Monsonego

Institut Alfred Fournier, Paris (75)

Correspondance :

Joseph Monsonego, Institut Alfred Fournier, 174 rue de Courcelles, 75017 Paris.
jmonsonego@wanadoo.fr

■ Key points

Prevention of cervical cancer (II): Prophylactic HPV vaccination, current knowledge, practical procedures and new issues

Despite the considerable success of early screening for prevention of cervical cancer, Pap smears have not fulfilled the hopes that it would lead to a large-scale reduction of this cancer's incidence.

Screening appears to be useful for a tiny portion of the world population, although a relatively large portion must put up with its limitations and disadvantages.

Human papilloma viruses (HPV) 16 and 18 are responsible for two thirds of all cervical cancers worldwide. The condylomata (condyloma acuminatum), or genital warts, induced by HPV 6 and 11 are frequent among the young and difficult to manage.

The extent and burden of HPV infection are considerable, as is the psychological and emotional impact of the diseases associated with it. Because cancer of the cervix is the final consequence of chronic HPV infection, it can be prevented by vaccination. A prophylactic vaccine to protect against the precancerous and cancerous lesions associated with HPV should save lives, reduce expensive diagnostic and therapeutic interventions, and have substantial individual and collective benefits.

■ Points essentiels

Malgré le succès considérable enregistré par le dépistage précoce pour la prévention du cancer du col utérin, le frottis n'a pas répondu à tous les espoirs auxquels on pouvait s'attendre pour réduire à une large échelle l'incidence de ce cancer.

Le dépistage ne semble profiter qu'à une infime partie de la population mondiale alors qu'une large proportion de ceux qui en bénéficient endure ses faiblesses.

Les HPV (*Human Papilloma Virus*) 16 et 18 sont responsables des deux tiers des cancers du col dans le monde. Les condylomes acuminés, induits par les HPV6 et 11 sont fréquents chez les jeunes et difficiles à prendre en charge.

L'étendue et le poids de l'infection à papillomavirus sont considérables. L'impact psychologique et émotionnel des maladies associées au HPV est important.

Le fait que ces lésions soient la conséquence ultime de l'infection chronique à HPV procure l'extraordinaire opportunité de les prévenir par la vaccination. De fait, un vaccin prophylactique, pour se protéger des lésions précancéreuses et cancéreuses associées au HPV, devrait sauver des vies, réduire les interventions coûteuses et aurait un bénéfice individuel et collectif non négligeable.

Les essais cliniques de vaccins antipapillomavirus pour la prévention des précancers, du cancer du col utérin et des condylomes génitaux

Clinical trials of anti-HPV vaccines for the prevention of cervical cancer and condyloma have shown remarkable results and an efficacy unequalled in the history of vaccination against infectious diseases.

Vaccine efficacy has been shown only in young girls never exposed to the virus and only for the lesions associated with the specific viral types in the vaccine. Preliminary data indicate that the vaccination is effective in women who have previously eliminated naturally the virus. It has no therapeutic effects on existing lesions or in healthy virus carriers.

Practical questions remain to be resolved. If the vaccination is left to individual initiative and vaccination coverage is insufficient, there will be no perceptible reduction in the frequency of cervical cancer. Vaccination policies will not be identical in poor countries, where the disease represents one of the leading causes of mortality among women, and in the rich countries, where screening programs have considerably reduced the frequency of this cancer.

Current planning calls for the introduction of systematic vaccination of young girls aged 9-15 years, with progressive "catch-up" vaccination of the cohorts of young women aged 16-26 years. Nonetheless mathematical models and immunogenicity results indicate a possible benefit for individual vaccination of adults. This approach must still be assessed in the clinical trials underway. Because the vaccine does not protect against all types of HPV associated with cervical cancer, screening must be continued according to the conditions currently set.

Vaccination and screening, which are complementary and synergistic, now constitute the new standards for prevention of this disease.

montrent des résultats remarquables et une efficacité optimum jamais égalée dans l'histoire de la vaccination anti-infectieuse.

L'efficacité vaccinale n'est démontrée que chez les jeunes filles jamais exposées aux virus et seulement pour les lésions associées aux types viraux du vaccin. Des données préliminaires indiquent que la vaccination est efficace chez les femmes qui ont, dans le passé, éliminé naturellement leur virus. Elle n'a pas d'effet thérapeutique sur les lésions existantes ni chez les porteuses saines des virus.

Des questions pratiques doivent être résolues. Si la vaccination était laissée à l'initiative individuelle et sans couverture vaccinale suffisante, aucun bénéfice de réduction de fréquence du cancer du col ne serait perceptible. Les politiques vaccinales ne seront pas identiques dans les pays pauvres où la maladie représente une des principales causes de mortalité des femmes et dans les pays riches où les programmes de dépistage ont considérablement réduit sa fréquence.

L'instauration d'une vaccination systématique aux jeunes filles âgées de 9 à 15 ans, avec un rattrapage progressif des cohortes de jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans, correspond à l'heure actuelle au positionnement des vaccins. Cependant les modèles mathématiques et les résultats d'immunogénicité indiquent un bénéfice potentiel de la vaccination individuelle chez l'adulte. Cette approche doit encore être évaluée dans les essais cliniques en cours. Parce que les vaccins ne protégeront pas de tous les HPV associés au cancer du col, le dépistage se maintiendra au rythme et dans les conditions fixées.

Vaccination et dépistage, actions complémentaires et synergiques, constituent désormais les nouveaux standards de prévention de la maladie.

Le vaccin quadrivalent qui protège contre le cancer du col, ses précurseurs et les lésions génitales externes induits par les HPV (*Human Papilloma Virus*) 16, 18, 6 et 11 (Gardasil®) a reçu en octobre 2006 l'autorisation de mise sur le marché en Europe [1]. Le vaccin bivalent (Cervarix®) impliquant les valences 16 et 18 est annoncé sous peu. L'arrivée sur le marché de 2 nouveaux vaccins pour prévenir certaines infections à papillomavirus et leurs conséquences suscite un formidable espoir de maîtriser et de contrôler des maladies lourdes de conséquences.

Les efforts pour se protéger contre le cancer du col ont commencé il y a une cinquantaine d'années avec l'introduction du frottis. Le dépistage cytologique a réduit l'incidence du cancer du col de 75 % dans les pays qui ont mis en place un programme de dépistage organisé, centralisé et contrôlé [2]. Dans les années 1980, le lien établi entre cancer du col et

HPV a été l'amorce d'un formidable bond de la recherche et de promotion dans le contrôle de la maladie [3]. Durant ces 20 dernières années, les études épidémiologiques ont clairement démontré que l'infection avec des types spécifiques de HPV dits "à risque" ou "carcinogéniques" est nécessaire au développement du cancer [4]. Aujourd'hui, 12 à 18 types viraux de HPV sont classés comme "carcinogènes chez les humains". De fait, il a été possible de développer des méthodes moléculaires très sensibles pour détecter les HPV afin d'augmenter la performance à identifier les lésions précancéreuses [5]. Cela a aussi ouvert la voie pour une prévention primaire du cancer du col basée sur la vaccination.

Parce que l'étendue de l'infection à HPV dans le monde est considérable et parce que le dépistage par frottis n'a pas permis d'éradiquer la maladie, la vaccination HPV suscite un intérêt particulier et sera de fait adoptée dans de nombreux pays.

Papillomavirus

Les papillomavirus sont des virus nus comprenant une capsid icosaédrique de 45 à 55 nm de diamètre. Le génome se présente sous forme d'ADN bicaténaire circulaire dont un seul brin est codant [6]. Parmi les différentes protéines codées, L1 et L2 participent à l'élaboration de la capsid alors que E6 et E7 des papillomavirus à risque seulement sont impliqués dans la transformation des cellules en se liant respectivement aux protéines inhibitrices du cycle cellulaire p53 et pRb. Les HPV à bas risque n'ont pas cette propriété [7].

Les HPV possèdent une étroite spécificité d'hôte et affectent les épithéliums pavimenteux et plus rarement cylindriques des tissus cutanéomuqueux. Plus de 200 génotypes sont connus. Les HPV dits à risque sont responsables des cancers du col [8], de l'anus et de certains cancers du vagin, de la vulve et de leurs précurseurs. Les HPV dits à bas risque sont impliqués dans les condylomes acuminés génitaux et plus rarement dans certaines lésions planes condylomateuses (*tableau I*).

Mécanismes d'action des HPV

Les HPV pénètrent les épithéliums pavimenteux pour se retrouver dans leurs cellules cibles, les cellules basales. Dans le col utérin ce contact est aisément au niveau de la jonction squamocylindrique constituée d'une seule couche de cellules basales. Dans les autres sites la pénétration se fait au travers de microtraumatismes occasionnés par les rapports sexuels. L'ADN viral se réplique sous une forme incomplète (épisomal) dans les cellules basales. Durant leur migration dans les couches supérieures les cellules filles infectées continuent leur différenciation pavimenteuse qui conditionne la fin du cycle de réPLICATION virale, en particulier l'expression des gènes viraux L1 et L2 participant à l'élaboration de la capsid, ces protéines s'auto-assemblent pour envelopper l'ADN viral. Les virus matures sont libérés à la surface et peuvent se propager au sein du même épithélium ou sont transmis par contact lors des rapports sexuels. Il faut rappeler que ce processus d'"excrétion" du virus est majeur dans les condylomes acuminés siège d'une forte réPLICATION virale, très faible voire nul dans les précurseurs du cancer (CIN [*Cervical*

Intraepithelial Neoplasia] de haut grade) où les formes épisomales ou intégrées à l'ADN de la cellule prédominent sur les formes matures et productives [6, 7].

L'infection peut évoluer selon 2 modes : la clairance ou la persistance. La majorité des infections à HPV à risque évolue sur le mode de la clairance en particulier chez les jeunes de moins de 30 ans, alors qu'elle évolue vers la persistance après cet âge en particulier pour le HPV16 [9, 10]. La persistance annonce des transformations morphologiques [11-14] témoignant de l'expression des gènes E6 et E7 des papillomavirus à risque et donc des anomalies cellulaires. À ce stade, le HPV est épisomal ou intégré au génome des cellules [7].

Histoire naturelle de l'infection à HPV

Durant les années 1960 à 1970, les données épidémiologiques montrent que la maladie est transmise par contact sexuel et inspirent la recherche pour identifier un agent microbien comme facteur étiologique des néoplasies cervicales. À cette époque, les données disponibles indiquaient que l'infection génitale avec le virus herpès simplex (HSV) était probablement coupable. Bien que ce virus ait montré son rôle carcinogénique *in vitro* et *in vivo*, le lien avec le cancer du col n'était qu'indirect. Dans les années 1980, l'attention s'est portée progressivement vers un nouveau candidat, le HPV, avec l'émergence de robustes évidences issues de la biologie moléculaire impliquant certains types de virus comme agents responsables de la transformation [15]. Le risque relatif de l'association entre le HPV et le cancer du col est de 2 à 3 fois supérieur à celui d'autres facteurs de risque puissants de cancer [3]. En 1995, l'IARC (*International Agency for Research on Cancer*) classe les HPV 16 et 18 comme des agents carcinogènes chez les humains [4]. Cependant l'infection à papillomavirus est relativement fréquente dans la population générale. On estime qu'environ 7 femmes sur 10 ont été exposées au moins une fois, durant leur vie, aux HPV [16]. On admet que sans intervention, 1 femme sur 5 exposées aux HPV peut développer un cancer du col. L'exposition à ces virus se fait par contact sexuel chez la femme jeune souvent lors des premiers rapports [9, 10]. La

TABLEAU I
Types d'HPV dans les lésions génitales

Type de lésion génitale	Type d'HPV	
	Moins prévalents	Plus prévalents
Condylomes acuminés	42, 44, 51, 53, 83	6, 11
Lésions intra-épithéliales	6, 11, 26, 30, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 79, 81, 82, 83, 84	16, 18
Cancers cervicaux et anogénitaux	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 69	16, 18

prévalence de l'infection avant 30 ans est estimée à 30 % en moyenne [16, 17]. Elle diminue progressivement avec l'âge pour atteindre une moyenne de 10 % entre 30 et 50 ans et 5 % au-delà de 50 ans (*figure 1*) [18, 19]. Les types 16 et 18 sont les plus prévalents en Europe chez les femmes avec un frottis cervical normal, alors que des variations géographiques peuvent être observées en Asie ou en Afrique subéquatoriale [20]. Alors que le type 16 ne représente que 26,3 % des lésions intra-épithéliales de bas grade (L-SIL ou dysplasie légère) et 45 % des lésions intra-épithéliales de haut grade (H-SIL ou dysplasie moyenne à sévère), selon une récente méta-analyse, le ratio HPV16 cancer/L-SIL est de 2 [21], il est de 1,21 pour le ratio cancer/H-SIL [22]. Plus récemment, il est montré que le risque à 10 ans pour développer une CIN3 (néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3) ou un cancer est de 17,2 % pour l'infection à HPV16 et 13,6 % pour le HPV18 [23]. L'exposition et la persistance sont les plus prédominantes pour HPV16 comparé aux autres types de HPV à risque [24]. Toutes ces données confortent le rationnel pour une vaccination préventive contre les HPV16 et 18. La majorité des femmes exposées aux HPV développe une immunité liminaire pour en échapper. Cette "clearance" des HPV est observée en général dans un délai de 9 à 12 mois [10]. Un nombre limité de femmes garderont les papillomavirus "latents ou quiescents" durant des mois voire des années. Elles peuvent alors développer en cas de persistance de l'infection une lésion intra-épithéliale, qui pourrait aboutir à un cancer des années plus tard si le dépistage n'est pas réalisé ou a échoué [11-14] (*tableau II*). En d'autres termes, le développement de lésions précancéreuses du col est le

TABLEAU II
Effet de la persistance de HPV sur développement des lésions

Référence	Type d'OR
V. Dalstein (2003)/J.L. Bory (2002)	OR-RR -SIL /CIN 237 / CIN2-3
C. Meijer/M. Nobbenhuis (1999)	327 / CIN3
G. HO (1998)	37,2/SIL
E. Franco (1998)	20.6 / SIL
L. Koutsy (1992)	11 / CIN2-3
K.L. Wallin/J. Dillner(1999)	OR Cx invasif 16,4

CIN : *Cervical Intraepithelial Neoplasia* ; SIL: *Squamous Intraepithelial Lesion*.

témoin d'un échappement immunitaire face aux papillomavirus, qui est propre à chacun, celui-ci étant plus marqué pour les HPV16 et 18 [24].

Modèle étiologique de la carcinogenèse du col

Le modèle étiologique de la carcinogenèse du col est illustré par la *figure 2*.

La majorité des infections à HPV de la jeune femme de moins de 30 ans est donc transitoire, alors que celles observées après l'âge de 30 ans sont plus souvent persistantes et peuvent aboutir à des lésions [25]. Ainsi, la présence instantanée des HPV au niveau du col ne signifie pas la présence d'une lésion, il peut s'agir aussi d'un portage silencieux.

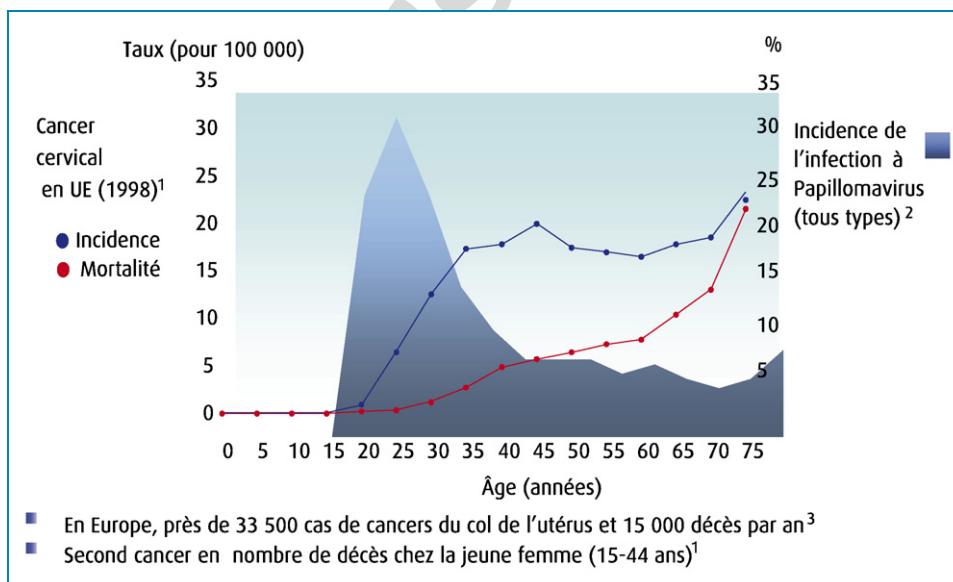


FIGURE 1
L'infection à Papillomavirus touche les adolescents et affecte les adultes

1) Ferlay J et al. Eucan, 1999 ;
2) Hypothetical distribution of HPV prevalence in EU modelled after data available in the US (Portland) and Canada (Sellors) ; 3) Ferlay J et al. Globocan, 2002.

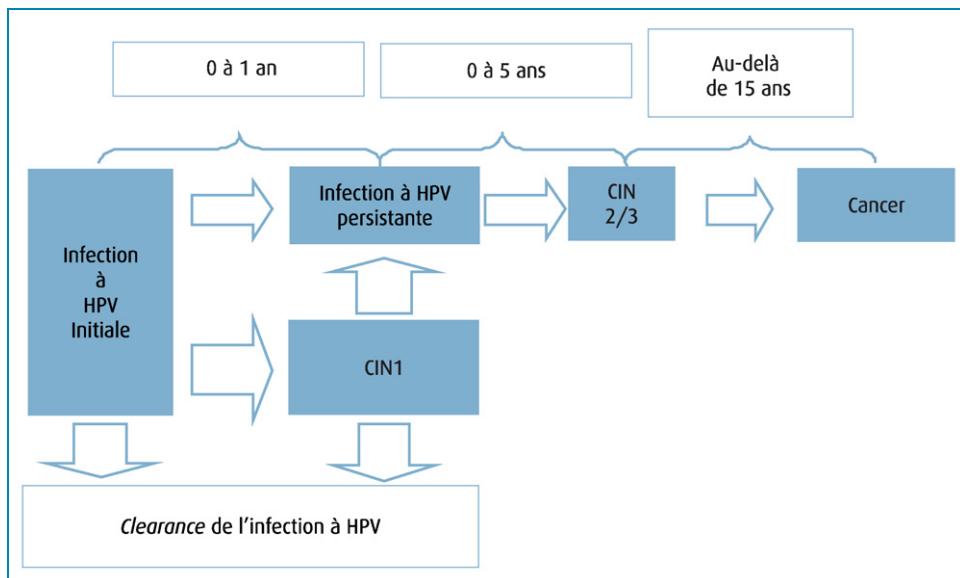


FIGURE 2
L'histoire naturelle de l'infection HPV

À l'inverse il est clairement démontré que la persistance de l'ADN viral au-delà 12 ou 18 mois d'intervalle est un bon indicateur lésionnel actuel ou futur. Ce phénomène est plus marqué pour l'infection HPV16 et 18 [24]. Le risque relatif de développer une lésion des années plus tard est évalué de 11 à 350. Cette persistance virale se traduit par l'expression de certains gènes viraux en particulier les gènes E6 et E7 des HPV à risque seulement, dont le rôle dans l'immortalisation des cellules est démontré par leur action sur les protéines inhibitrices du cycle cellulaire [7, 26]. La liaison spécifique de la protéine E7 à des produits du gène inhibiteur du cycle cellulaire p.Rb est responsable de la prolifération cellulaire. La liaison de la protéine E6 à la protéine p53 dégrade cette dernière entraînant un dysfonctionnement dans le processus d'apoptose [27].

Pourquoi un vaccin HPV ?

Étendue et poids des maladies associées HPV

Le cancer du col, un problème majeur de santé publique

Le cancer du col utérin (figure 3) est une maladie grave qui affecte généralement les femmes à un âge jeune, la quarantaine, à un moment où leurs responsabilités familiales, sociales et professionnelles sont importantes.

C'est la deuxième cause de cancers féminins dans le monde. En 2002, on estimait à 493 000 le nombre de cancers invasifs, 83 % de ces cancers sont observés dans les pays en voie de développement [28]. Les zones à risque pour le cancer du col sont situées en Afrique du Sud et de l'Est, les Caraïbes et l'Amérique Centrale où l'incidence moyenne est supérieure à 30 pour 100 000 femmes par an. Chaque année on estime à 273 000 les décès induits dont 3/4 sont enregistrés dans les

pays pauvres [28]. Moins de 50 % des femmes avec un cancer du col dans les pays en voie de développement survivent au-delà de 5 ans. Il affecte généralement les femmes ayant eu beaucoup d'enfants et avec des charges familiales importantes. La raison majeure tient à l'absence de structures pour le dépistage et la prise en charge.

Dans les pays riches où le dépistage existe, on a enregistré une diminution de 75 % des cancers du col depuis l'introduction du frottis dans les années 1950 [2] mais dans aucun pays la maladie n'a été éradiquée. En Europe, l'incidence est estimée en moyenne à 15,7/100 000 et 80 femmes décèdent chaque jour de la maladie (figure 4). Dans les pays développés, le taux de survie à 5 ans est d'environ 66 % [28].



FIGURE 3
Cancer épidermoïde du col

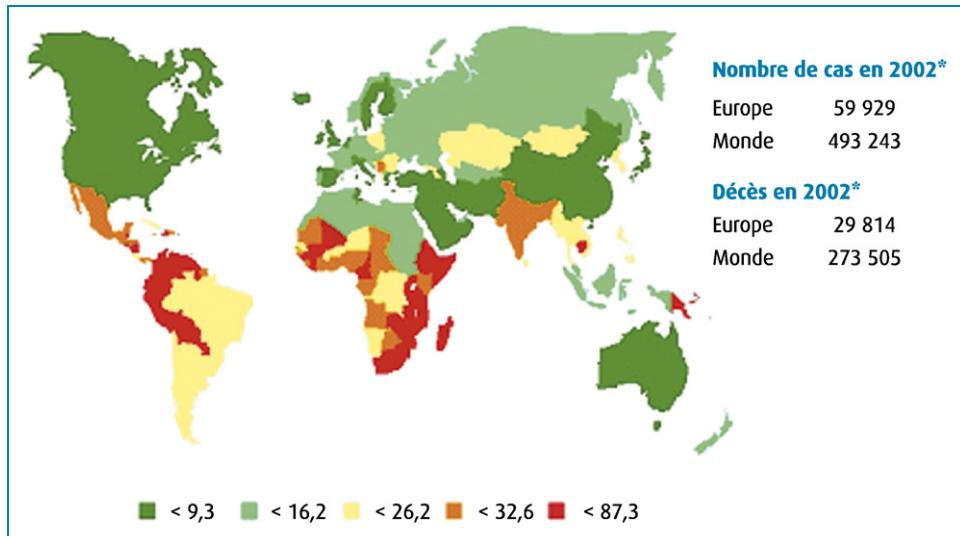


FIGURE 4
Quatre-vingts femmes décèdent chaque jour d'un cancer du col en Europe

En France en 2000, on a enregistré 3 400 cas de cancers invasifs du col utérin, soit une incidence de 8/100 000 et mille décès (1,9/100 000) [29]. L'incidence et la mortalité augmentent avec l'âge, le premier pic de fréquence se situe vers 45 ans. Il est au 8^e rang des cancers féminins et au 5^e rang par sa mortalité. C'est la deuxième cause de cancer, après le cancer du sein chez les femmes de 20 à 44 ans. Depuis les années 1970 et jusqu'aux années 1990 on a observé une réduction des cas d'environ 2,5 % tous les ans. Cependant cette incidence se maintient "en plateau" depuis environ 10 ans.

Autres cancers associés

D'autres cancers sont associés aux HPV, certes moins fréquents que le cancer du col, mais représentent cependant un chiffre non négligeable (*tableau III*). En 2002, on attribuait aux HPV 27 300 cancers anaux, 16 000 cancers de la vulve et de l'anus, 10 500 cancers péniens, 8 200 cancers buccaux et 6 200 cancers du nasopharynx [28]. Les lésions glandulaires du col utérin, les précancers de la vulve et de l'anus sont une réalité clinique à ne pas ignorer (*figures 5 à 7*).

Condylomes acuminés

Les HPV6 et 11 sont responsables de 90 % des condylomes acuminés génitaux, lésions toujours bénignes, jamais responsables de cancer et que l'on observe autant chez l'homme que la femme souvent entre 15 et 25 ans. Bien que sans gravité, la maladie affecte de nombreux sujets, est difficile à prendre en charge en raison d'un taux de récidives substantiel, cause une morbidité psychologique et des coûts importants [30] (*figures 8 à 11*).

Les HPV6 et 11 sont responsables d'une maladie très rare, la papillomatose laryngée du nouveau-né, maladie récurrente mais parfois grave affectant les voies aériennes supérieures.



FIGURE 5
Adénocarcinome du col

TABLEAU III
Cancers attribuables aux HPV

Cancer	Proportion (%)
Col	100
Anus	90
Vulve, vagin	40
Oropharynx	12

Sources : Parkin M, 2006; Vaccine, 2006; Ferlay J, 2004; IARC.



FIGURE 6
VIN3, paumose bowénoïde extensive

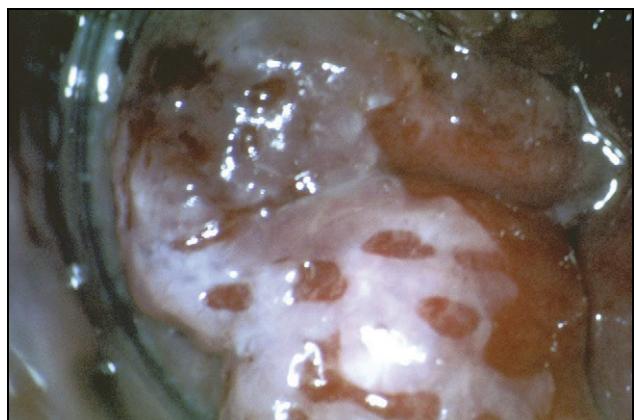


FIGURE 7
AIN3, dysplasie sévère intra-anale



FIGURE 8
Condylomes acuminés génitaux externes



FIGURE 9
Condylomes acuminés intra-anaux



FIGURE 10
Condylomes acuminés vaginaux



FIGURE 11
Condylome acuminé leucoplasique du col

Poids psychologique et émotionnel de la maladie

L'annonce du frottis anormal et les condylomes acuminés sont vécus comme un choc psychologique où le spectre du cancer est présent à l'esprit. Le traumatisme des traitements qui touchent à l'intimité ; la notion de risques d'infertilité, la suspicion au sein des couples et parfois la honte et la culpabilité sont autant d'éléments qui entretiennent le malaise, l'anxiété et le stress.

Les papillomavirus à risque, la cause unique et nécessaire au développement du cancer du col utérin

L'impact de l'infection à papillomavirus dans la population est considérable [31]. Plus d'une femme sur 2 a été exposée aux HPV durant sa vie, 10 % en sont porteuses de façon chronique et parmi elles, 1 femme sur 5 risque de développer un cancer du col en l'absence ou en cas de dépistage défaillant.

Les HPV16 et 18 sont responsables de 70 % des cancers du col dans le monde [8, 22] (figure 12). Il y a certes des variations géographiques dans la distribution de ces virus associés au cancer du col, mais en Europe et aux États-Unis, ils causent 2/3 de ces cancers alors qu'en Afrique subsaharienne seulement la moitié [22]. Comparés à d'autres papillomavirus associés au cancer, ces 2 types sont reconnus comme les principaux agents associés à un risque élevé (en l'absence de dépistage

précoce) de développer des lésions précancéreuses (figure 13) et cancéreuses [8] (figure 12). Le lien de causalité avec ce cancer est très puissant comparé à d'autres facteurs de risque de cancer comme le tabac pour le cancer du poumon ou l'infection par le virus de l'hépatite B pour le cancer du foie. D'autre part, le type 16 est celui pour lequel l'immunité naturelle est la moins active, l'infection par HPV 16 est, en effet, plus souvent persistante, donc active, comparée aux infections avec d'autres types viraux [24]. Si l'exposition à ces virus est dominante lors des premiers rapports et à un âge jeune, elle peut se poursuivre toute la vie durant, les maladies induites par ces virus se situent plus souvent autour de 30 ans pour les précancers et autour de 40 ans pour le cancer du col. Les lésions de haut grade, précurseurs des cancers du col mais aussi du vagin, de la vulve et de l'anus, sont aussi associées aux HPV à risque [32]. Une récente méta-analyse conclut que 84 % des CIN2-3 sont associées aux HPV à risque [22] (figure 13). Les femmes ayant un frottis normal mais HPV16 positif sont à risque significatif de développer une lésion de haut grade ou un cancer dans les 5 années suivantes comparées aux femmes HPV négatives [23] (figure 14). Dans les lésions de bas grade cytologiques, le HPV16 ne représente que 26,6 % [21] ; les lésions sont plus hétérogènes avec davantage d'infections multiples (figure 15).

Tous ces arguments ont donné un rationnel fort à développer une vaccination HPV fondée sur ces types viraux.

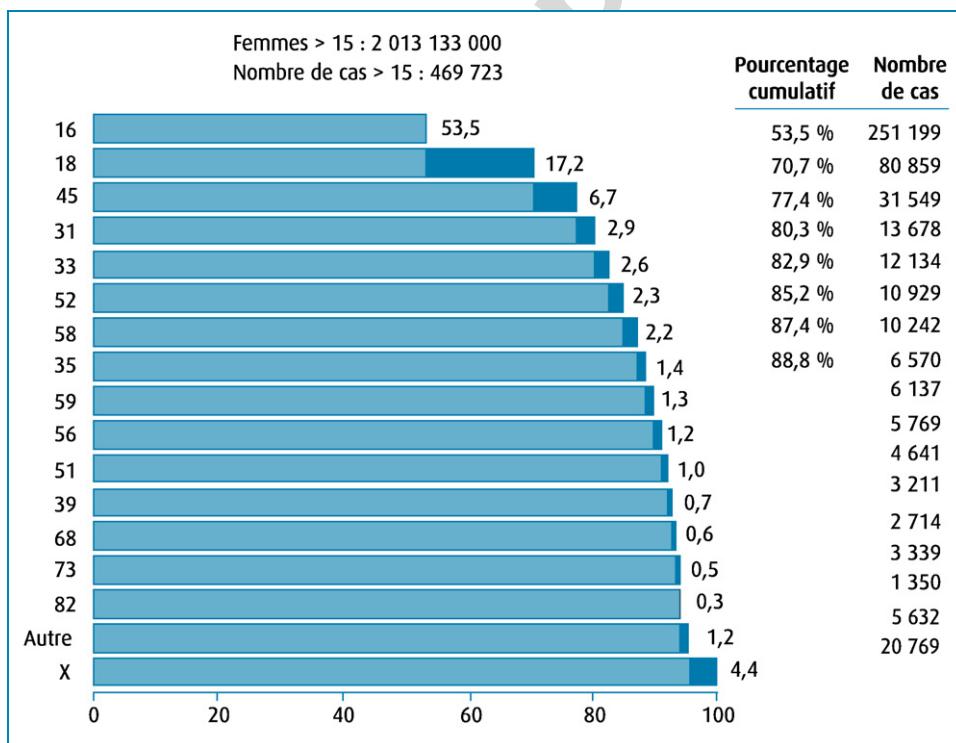


FIGURE 12
Distribution des HPV
dans les cancers du col à travers
le monde

Source : Munoz *et al.* International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003; 348(6): 518-27.

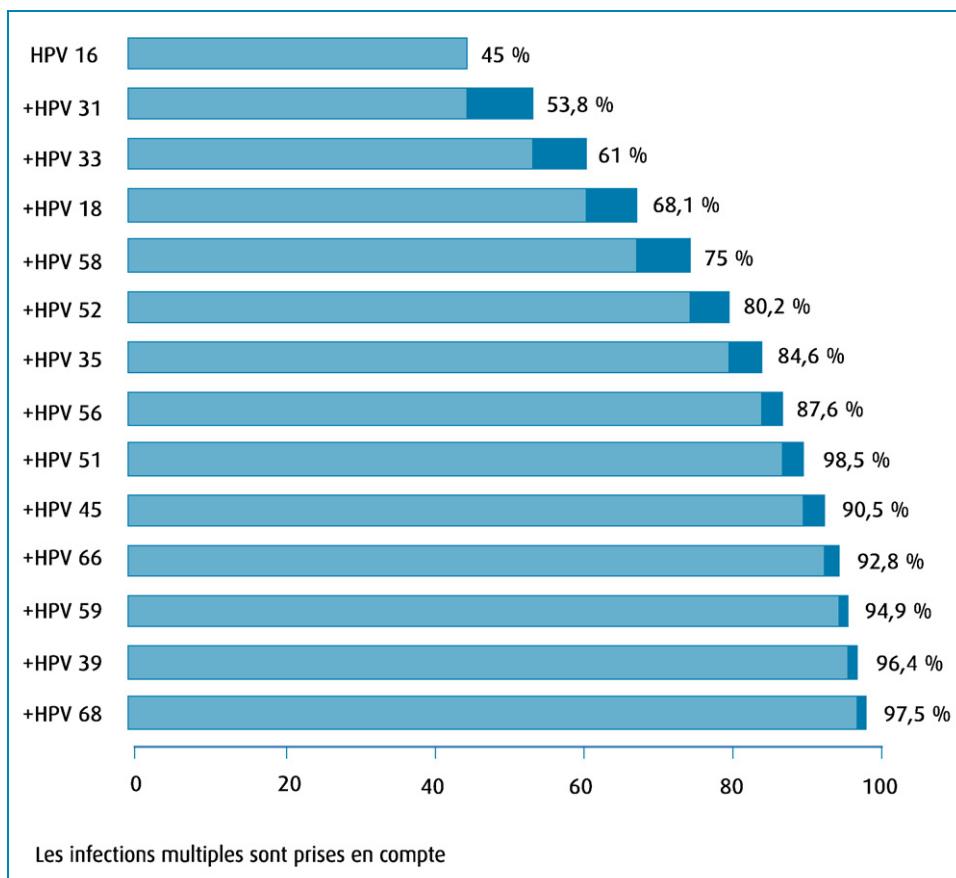


FIGURE 13
Distribution des HPV
dans les H.SIL (lésions intra-épithéliales de haut grade)

Source : Clifford *et al.* Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. Br J Cancer. 2003; 89(1): 101-5.

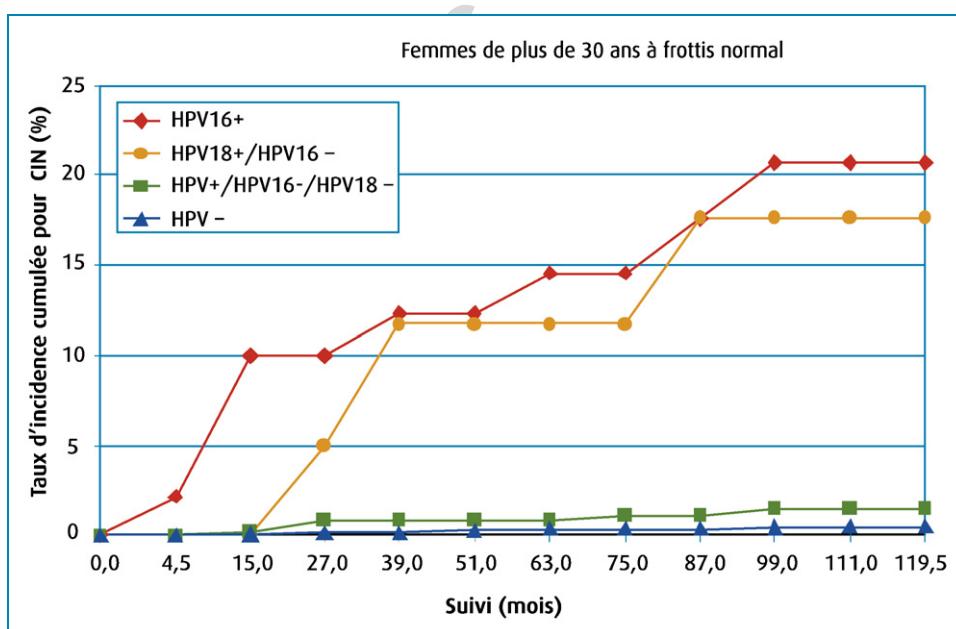


FIGURE 14
Incidence cumulée
pour ≥ CIN3 : l'addition
de la détection de HPV16
et HPV18

Source : Khan *et al.* The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(14): 1072-9.

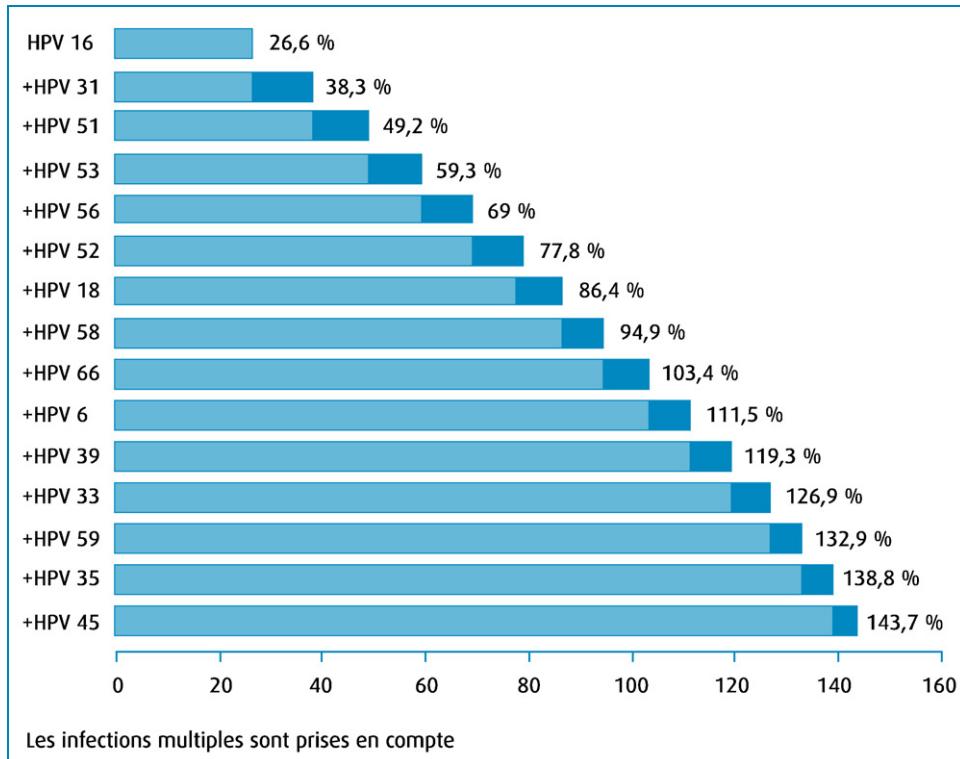


FIGURE 15
Distribution des HPV
dans les L.SIL (lésions intra-épithéliales de bas grade)

Source : Clifford *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(5): 1157-64.

Un des points importants en recherche et développement sur les vaccins HPV est le nombre de types viraux à inclure comme agents immunogènes. Les études épidémiologiques disponibles sont assez convaincantes pour attribuer à chaque type viral la proportion des cancers du col dont ils sont responsables. Il est évident que le gain obtenu diminue au-delà de 4 types viraux tout en induisant des surcoûts de fabrication. Cependant l'impact potentiel de la vaccination HPV requiert des modèles complexes incorporant des variables qui affectent l'histoire naturelle du cancer du col dans différents pays et selon différents scénarios.

Dépistage précoce, une prévention secondaire insuffisante

Jusque-là, la seule prévention du cancer du col était fondée sur le dépistage précoce des cellules anormales prélevées à la surface du col de l'utérus par la réalisation du frottis. Ces cellules, qui ont intégré les papillomavirus, se sont modifiées, le frottis est censé les détecter au stade des lésions bénignes. La colposcopie permet alors d'identifier la lésion et de programmer son traitement. Cette action de prévention dite "secondaire", lorsqu'elle se produit sans faille, est toujours gagnante pour se protéger de la maladie.

Dans les pays développés, où le dépistage précoce par le frottis est largement implanté, cette action de prévention a fait la preuve de son efficacité, puisqu'on a enregistré, depuis sa mise en place dans les années 1950, une diminution importante de la fréquence du cancer du col comparée à l'époque où ce dépistage n'existe pas.

Cependant, ce cancer demeure un problème majeur de santé publique dans les pays pauvres où les structures de dépistage n'existent pas ou sont peu performantes ; 2/3 des cancers du col sont observés dans ces pays.

Dans nos pays où le dépistage et l'information sur la prévention du cancer du col sont largement répandus, la maladie demeure encore une réalité alors qu'elle est réputée évitable [33]. Dans aucun pays où le dépistage précoce existe, la maladie n'a pu être éradiquée. Les raisons principales tiennent à la complexité du processus de dépistage. Les difficultés à assurer une couverture optimale de la population dépistée et à responsabiliser les femmes pour une observance régulière à ce dépistage dans un calendrier strict de 20 à 70 ans en sont la principale raison. Dans 1/3 des cas, les cancers du col surviennent chez des femmes régulièrement suivies en dépistage témoignant d'une performance incomplète du frottis. Parfois, ce cancer est observé parce que la prise en charge, après un frottis abnormal, a été inadaptée.

Malgré le succès considérable que le frottis a procuré pour prévenir le cancer du col, celui-ci n'a pas bénéficié de tous les espoirs auxquels on pouvait s'attendre pour en réduire la fréquence à une large échelle.

Le fait que le cancer du col soit la conséquence ultime de l'infection chronique à papillomavirus procure l'extraordinaire opportunité de prévenir la maladie par la vaccination.

Un vaccin prophylactique contre ces types viraux, pour prévenir les lésions précancéreuses et cancéreuses, devrait sauver des vies, réduire l'anxiété, les interventions coûteuses et aurait un bénéfice individuel et collectif non négligeable.

Jusque-là la prévention du cancer du col était basée sur le seul dépistage (prévention secondaire) et le traitement des lésions précancéreuses identifiées (prévention tertiaire). Désormais la prévention primaire fondée sur la vaccination anti-HPV va être intégrée dans les actions de protection contre la maladie (figure 8).

Historique de la vaccination

L'odyssée a débuté avec l'identification de l'agent causal (le HPV) du cancer du col au cours des années 1970, suivie de grandes cohortes épidémiologiques qui ont démontré le risque majeur de cancer du col attribué aux HPV à risque et le rôle carcinogène de ces virus sur les cellules hôtes, puis l'utilisation du test viral en pratique clinique pour optimiser la prise en charge et le dépistage. Toutes ces étapes ont marqué la recherche, les travaux et les efforts de l'ensemble de la communauté scientifique de ces 10 dernières années (figure 16) [6, 31].

Il a longtemps été difficile de développer, en pratique, des vaccins contre les HPV, car ces virus ne peuvent se reproduire en culture cellulaire. Les vaccins vivants atténusés, issus de ce procédé de fabrication, auraient contenu des gènes viraux potentiellement oncogènes qui interdisaient leur utilisation à titre préventif chez des femmes en bonne santé. Les progrès ont émergé dès qu'il a été possible de produire dans les cellules de mammifères une protéine recombinante de l'enveloppe du virus. L'attention s'est donc tournée vers le dévelop-

pement de vaccins sous-unitaires basés sur production d'une protéine qui compose l'enveloppe virale, la protéine L1. Les premières tentatives visant à produire cette protéine à partir de bactéries ont échoué car la protéine purifiée était, le plus souvent, malformée et n'induisait pas une production suffisante d'anticorps dans les modèles animaux. Les progrès sont venus avec la découverte du phénomène de dépliement et d'autoassemblage spontané de la protéine d'enveloppe L1. On a pu observer qu'une fois produite cette protéine avait une capacité spontanée de s'autoagencer pour former une enveloppe sphérique tout à fait semblable à celle du virus. Une découverte majeure avait été faite (figure 17). Ces particules pseudovirales ressemblaient au virus, mais ne contenaient pas son matériel génétique. De fait, inoculées à des animaux ou des humains, elles ne provoquent pas la maladie, mais en revanche, elle suscitait une réaction immunitaire assez forte pour éliminer le virus. C'est de cette innovation importante basée sur la production des VLP (Virus Like Particle) ou particules virales qui miment le virus qu'est né le principe de la vaccination contre les papillomavirus. Ces particules ne sont pas infectantes car elles ne contiennent aucun matériel génétique. Elles trompent le système immunitaire qui les reconnaît comme des virus et produit des taux d'anticorps élevés sans générer de maladie.

Plusieurs essais cliniques portant sur des vaccins anti-HPV à base de VLP ont eu lieu au cours des 5 dernières années. Les VLP ont un fort pouvoir immunogène à des doses de 10 à 50 µg après 3 injections intramusculaires. Les effets indésirables associés à la vaccination ont été rares.

Principes de la vaccination HPV préventive, immunité naturelle et immunité vaccinale

Le principe de certaines maladies infectieuses en particulier virales est de procurer des défenses immunitaires suffisantes qui protègent les individus face à une nouvelle exposition. Ainsi, la rougeole ou la variole ne se contractent qu'une fois car les anticorps produits par la première infection suffisent à

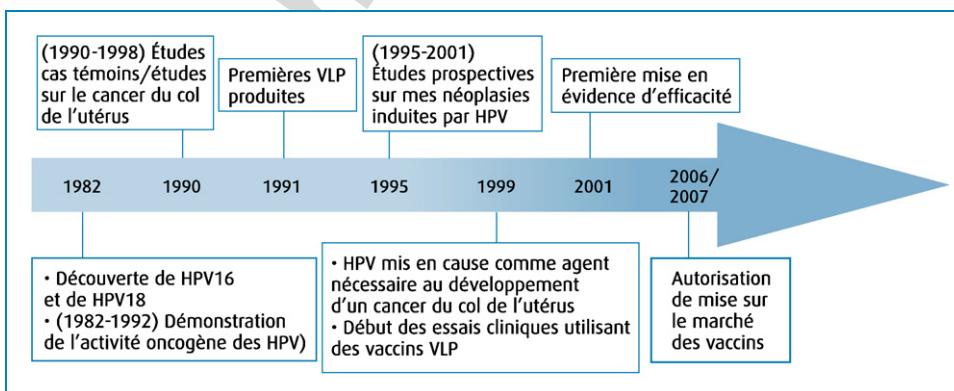


FIGURE 16
Développement des vaccins HPV à base de pseudoparticules virales (VLP)
HPV : papillomavirus humain ;
VLP : pseudoparticules virales.

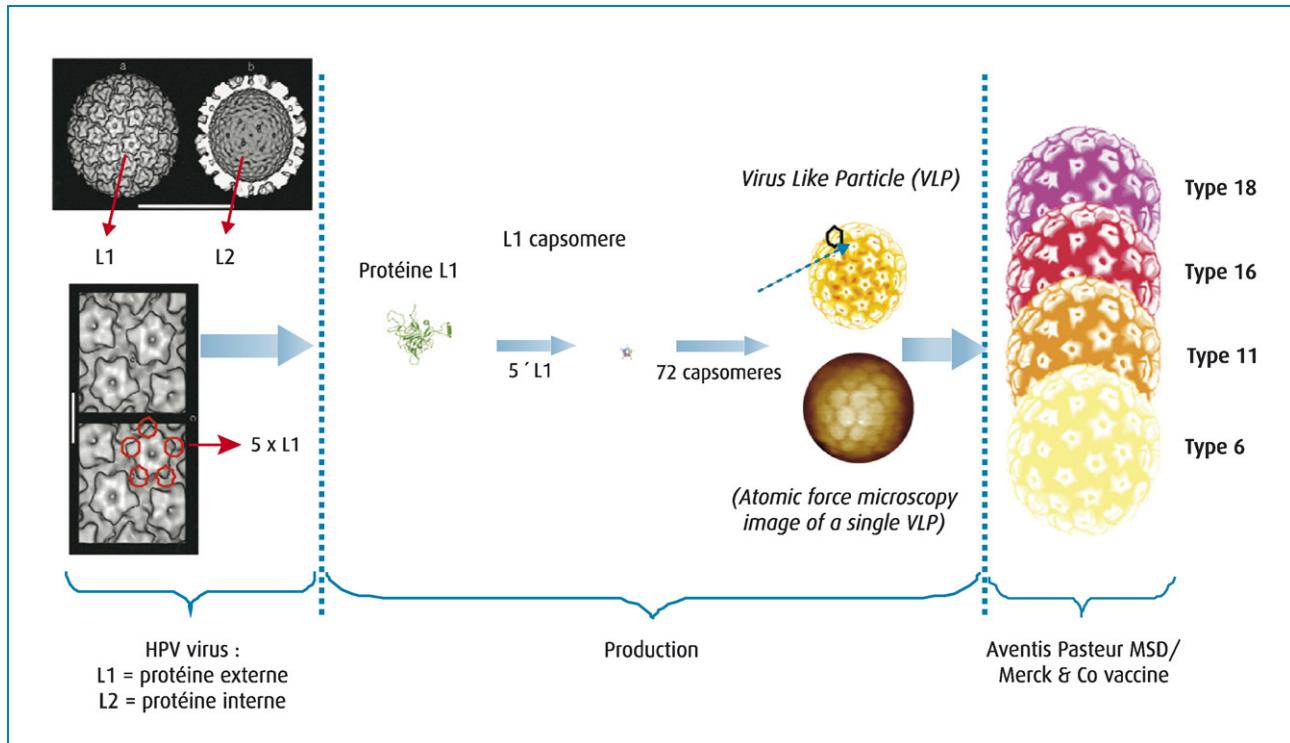


FIGURE 17
Les VLP

protéger face à une nouvelle exposition. L'infection à papillomavirus est caractérisée par une immunité naturelle insuffisante qui ne protège pas toujours contre une nouvelle exposition au virus.

Immunité naturelle contre le HPV

Dans les conditions naturelles, le virus transmis par voie sexuelle arrive à la surface du col au contact des cellules. La cible privilégiée des virus est la zone de transformation en particulier des cellules les plus profondes du col dont l'accessibilité est aisée au niveau de la zone de jonction entre le revêtement externe (pavimenteux) et interne (glandulaire). À partir de là, le virus à l'état inactif dans la cellule suscite une réaction du système immunitaire pour s'en débarrasser. Deux mécanismes se mettent en marche [34]. L'immunité dite humorale fait intervenir des cellules immunitaires appelées lymphocytes B. Ces cellules produisent des anticorps qui vont transsuder à la surface du col. Ces anticorps sont appelés neutralisants car ils agissent comme des gardiens à la surface du col pour neutraliser et éliminer des papillomavirus qui pourraient s'y représenter. Une autre réaction immunitaire se produit, elle fait intervenir des cellules immunitaires appelées lymphocytes T, cellules qui ont la particularité d'éliminer les virus qui sont à l'intérieur de la cellule parce qu'elles ont mémorisé leurs antigènes (figure 18).

Les anticorps neutralisants sont donc là, à la surface du col, comme des gardiens faisant barrage aux virus HPV qui arrivent au contact du col et les empêchent de pénétrer dans les cellules de l'épithélium. Les cellules immunitaires mémoires se mettent en action au cas où les virus seraient déjà à l'intérieur des cellules, pour les éliminer.

Pour l'infection à papillomavirus dans les conditions naturelles, ce processus immunitaire n'est pas performant. Il varie beaucoup d'un sujet à l'autre. Ceci explique qu'à la surface de l'épithélium, les anticorps neutralisants ne sont pas suffisants, la barrière immunitaire à la surface du col est perméable et la mémoire immunitaire peu active. C'est pourquoi une infection à papillomavirus peut ne pas être éradiquée spontanément ; des lésions peuvent se reproduire, et l'infection peut réapparaître. On dit que l'infection à papillomavirus est caractérisée par sa tolérance immunitaire.

Immunité vaccinale

Les vaccins recombinants non infectieux et préparés à partir de particules virales (VLP) purifiées de la principale protéine L1 de l'enveloppe des HPV procurent une forte réaction de l'immunité humorale (production d'anticorps) très supérieure à celle de l'immunité naturelle, ils suggèrent aujourd'hui le principe de leur efficacité [35].

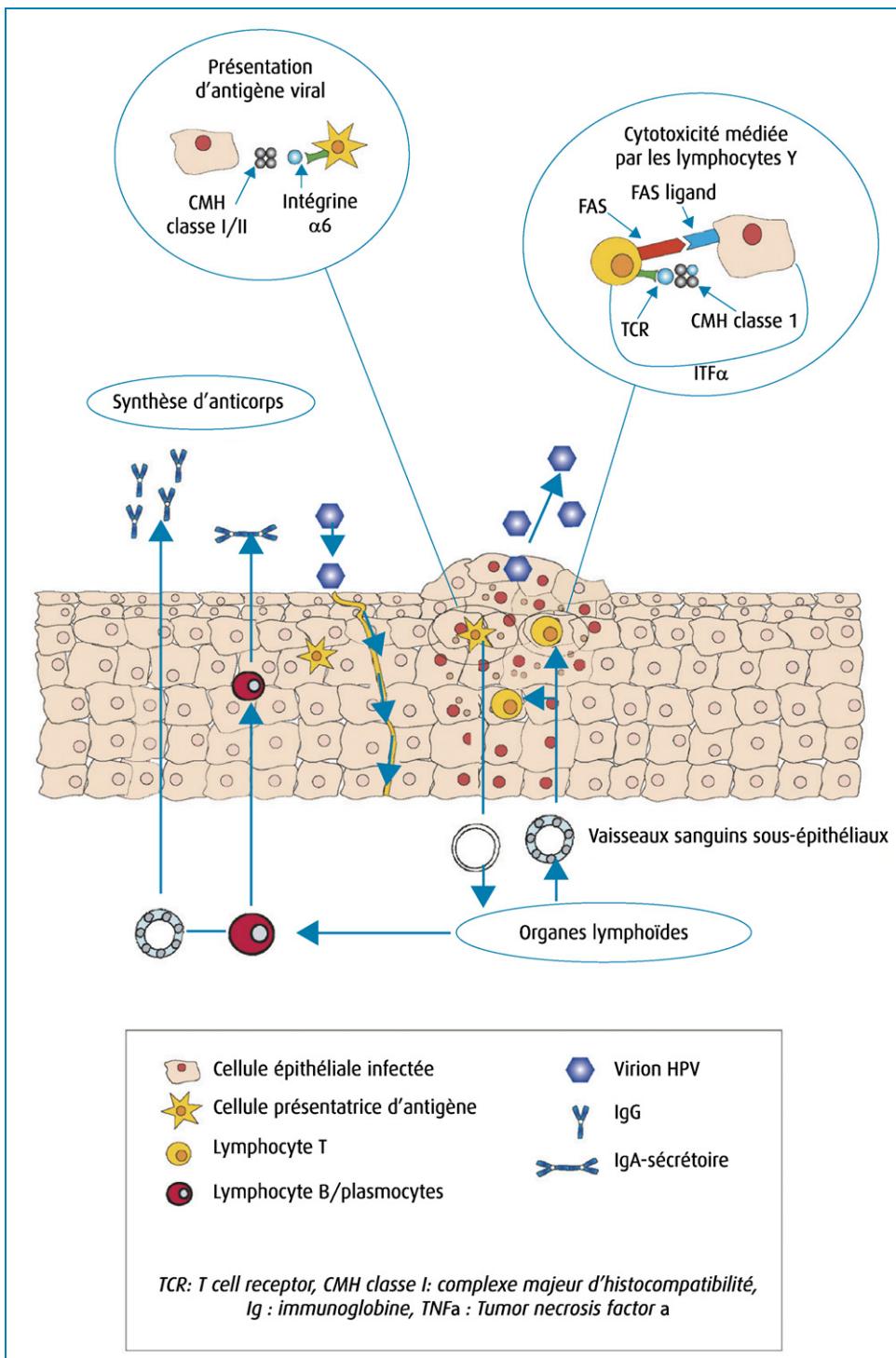


FIGURE 18
Réaction immunitaire :
infection naturelle à HPV

Trois situations sont possibles :

- femme jamais exposée au virus HPV du vaccin ou ancienne-ment exposée et qui l'a éliminé : c'est le cas des jeunes filles

avant les premiers rapports (figure 19). La vaccination HPV pro-phylactique basée sur les VLP L1 procure une production d'anticorps neutralisants très importante. Ces anticorps se

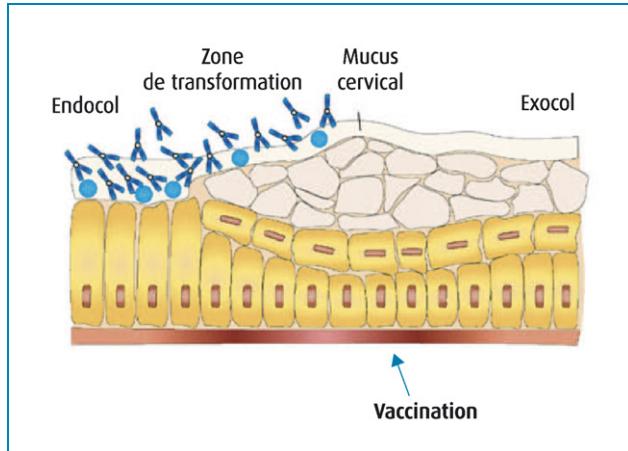


FIGURE 19
Mécanismes d'action des vaccins HPV prophylactiques : naïves à tout âge

concentrent à la surface du col, dans le mucus qui tapisse celui-ci, réalisant un véritable tapis protecteur qui empêche tout passage à l'intérieur de cellules de papillomavirus nouvellement arrivées. Cette barrière immunologique imperméable aux passages des papillomavirus est le mode d'action de cette vaccination. Ceci indique que la vaccination HPV est efficace avant tout dans la situation de femmes jamais exposées jusque-là au virus ou l'ayant éliminé. Chez une jeune femme non exposée, dont nous savons avec certitude qu'il s'agit de la jeune fille avant les premiers rapports sexuels, la vaccination procure un taux d'anticorps neutralisants suffisamment important pour lui permettre d'éliminer le virus et la protéger. C'est pourquoi cette vaccination prend tout son sens avant les premiers rapports sexuels. Cependant cette situation de non-exposition au virus ou ancienement exposée et qui a été éliminé naturellement peut s'observer chez les femmes adultes ;

- femme exposée aux virus HPV du vaccin et qui n'a pas produit de lésions (*figure 20*). Cette situation peut s'observer à tout âge après les rapports sexuels. Les résultats préliminaires avec le vaccin quadrivalent (Gardasil®) montrent que dans cette situation la vaccination est peu ou pas efficace ;
- femme dont le virus a produit des lésions. Dans ce cas, la vaccination prophylactique n'a aucun effet. Elle n'est pas une vaccination thérapeutique.

Paramètres d'évaluation de l'efficacité des vaccins

Les résultats des études disponibles portent sur le vaccin monovalent HPV16, bivalent HPV16 et 18 et quadrivalent HPV16-18-6-11. Les études de phases 2 et 3 ont évalué la tolérance et l'immunogénicité (mesure du taux des anticorps) avec un recul à ce jour d'environ 5 ans. L'efficacité vaccinale est

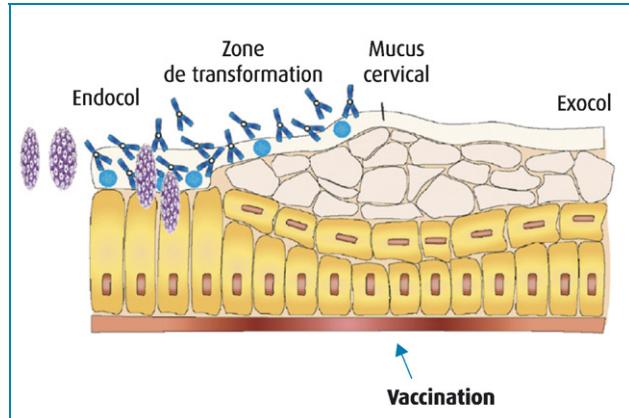


FIGURE 20
Mécanismes d'action des vaccins HPV prophylactiques : prévalentes pour HPV, après 25 ans

évaluée sur des indicateurs vitaux et lésionnels à savoir l'infection incidente ou instantanée, l'infection persistante à HPV, les CIN en particulier les lésions de haut grade, et le cancer bien que, sur ce dernier, il soit difficile de porter un jugement compte tenu d'un suivi pour l'instant inférieur à 5 ans. Avec le vaccin quadrivalent qui comporte en plus les types 6 et 11 responsables des condylomes acuminés, on a également mesuré l'effet protecteur sur ces lésions.

Il faut rappeler plusieurs points importants.

- Les résultats disponibles des études actuelles à 5 ans ne portent que sur des populations jeunes de moins de 25 ans, dites naïves, c'est-à-dire jamais exposées aux virus. Les évaluations sont en cours chez les sujets de plus de 25 ans et porteuses du virus.
- L'analyse porte sur l'efficacité spécifique aux types vitaux contenus dans les vaccins, c'est-à-dire les types 16 et 18 pour un vaccin (Cervarix®) et 16-18-6-11 pour l'autre (Gardasil®). Bien entendu il faudra intégrer cet effet sur l'efficacité globale des lésions associées aux HPV.
- Les anticorps produits en réponse à l'injection parentérale des VLP L1 sont spécifiques de type. Cependant, il a été possible de mesurer une protection supplémentaire par une action d'immunité croisée potentielle du vaccin 16, 18 sur d'autres types vitaux non contenus dans les vaccins et d'intégrer l'impact sur les CIN du vaccin contenant les valences 6 et 11.
- Sur le plan de l'immunité induite par les vaccins, on ne connaît pas le taux minimum d'anticorps qui produira une protection. Le taux des anticorps neutralisants est bien corrélé à l'efficacité vaccinale chez les femmes naïves jamais exposées au virus, on ne peut à l'heure actuelle en dire autant pour les femmes déjà exposées ou infectées.
- Il n'y a pas de corrélation entre taux d'anticorps neutralisants et efficacité vaccinale.

- La durée de protection n'est connue que pour 5 années, la nécessité de rappels sera examinée après une expérience vaccinale de 10 à 20 ans ; des résultats préliminaires indiquent cependant une mémoire immunitaire importante.
- Les essais sont en cours pour répondre à de nombreuses questions en suspens.

Les deux vaccins VLP L1 actuels

Deux vaccins ont été largement évalués dans de vastes programmes d'essais cliniques mondiaux.

- Le vaccin Merck (Gardasil®) commercialisé et distribué en Europe par Sanofi Pasteur MSD est un vaccin recombinant quadrivalent utilisant les VLP L1 des HPV6, 11, 16 et 18. Il contient un adjuvant universel, l'aluminium, produit toujours associé au principe actif du vaccin qui a comme effet de potentialiser la réaction immunitaire. Il est indiqué dans la prévention des CIN du col, des lésions plus rares du vagin et de la vulve et des cancers associés à ces types viraux ainsi que des condylomes acuminés. Il a reçu en septembre 2006 son homologation européenne de mise sur le marché. Il est indiqué chez les jeunes femmes de 9 à 26 ans, en intramusculaire, dans un schéma 0, 2 et 6 mois.
- Cervarix® de Glaxo Smith Kline est un vaccin recombinant bivalent constitué des VLP L1 des HPV16 et 18. Ce vaccin est destiné à prévenir les CIN et les cancers du col et des autres sites associés aux HPV16 et 18. Il contient un adjuvant original, appelé AS04, qui est présenté comme un nouvel immunostimulant à forte potentialisation de l'immunité humorale. Il se positionne en prévention des précancers et cancers, en intramusculaire et selon un schéma 0, 1 et 6 mois. Son homologation européenne est attendue. Nous n'en connaissons pas encore les conclusions.

Que nous enseignent les résultats des essais cliniques ?

Il y a eu plusieurs essais cliniques avec ces vaccins permettant d'avoir un certain nombre d'éléments sur l'efficacité et la tolérance de ces 2 vaccins [36-43].

Effets indésirables, tolérance

Pour les 2 vaccins, les essais cliniques à large échelle indiquent que la tolérance est satisfaisante après 5 années d'évaluation. Il n'y a pas d'accident majeur rapporté à la vaccination. Peu de sujets sont sortis des études en raison d'effets indésirables. Les effets secondaires locaux (rougeurs au point d'injection, gonflement, douleurs, démangeaisons) sont rapportés < 1 % et sans différence significative avec le groupe placebo. Les effets généraux (fièvre surtout urticaire) sont rapportés mais sans différence marquée avec les sujets qui ont reçu le placebo. Il n'y a pas à notre connaissance d'étude menée chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères. Par prudence, il ne faut pas recommander cette vaccination durant la grossesse. L'allaitement ne semble pas être une contre-indication.

Réponses immunitaires

Des tests immunologiques spécifiques pour chaque type de vaccin ont permis de mesurer le taux des anticorps neutralisants pour chaque type de HPV du vaccin. Le suivi est de 5 ans. Ces méthodes sont particulières pour chaque vaccin. Elles ne sont pas superposables et ne sont pas disponibles en routine. En résumé les 2 vaccins procurent une forte réaction immunitaire. Dans la population naïve jamais exposée aux virus HPV contenu dans le vaccin, on observe selon le schéma de 3 injections vaccinales une production importante d'anticorps neutralisants qui sont maximums au septième mois. C'est une séroconversion, c'est-à-dire une production très importante d'anticorps chez des femmes qui n'en avaient pas à l'inclusion. Cette séroconversion s'observe pour les anticorps neutralisants de HPV16 et 18 pour Cervarix® (*tableau IV*) et 16, 18, 6 et 11 pour Gardasil® (*figure 21*). Le taux des anticorps diminue avec le temps mais demeure significativement élevé jusqu'à 5 ans de suivi en particulier pour le HPV16. Le taux des anticorps neutralisants de l'infection naturelle est beaucoup plus faible que ceux induits par le vaccin.

TABLEAU IV
HPV-001 Immunogénicité (Elisa)

Type	Temps	Séropositivité (%)	GMT	Ratio GMT versus infection naturelle
HPV16	PRE	0	4	107
	Mo 7	100	5334	107
Infection naturelle HPV16			50	107
HPV-18	PRE	0	4	82
	Mo 7	99,7	3365	82
Infection naturelle HPV18			41	82

GMT : moyenne géométrique des titres.
Source : Harper *et al.* Lancet. 2004; 364: 1757-65.

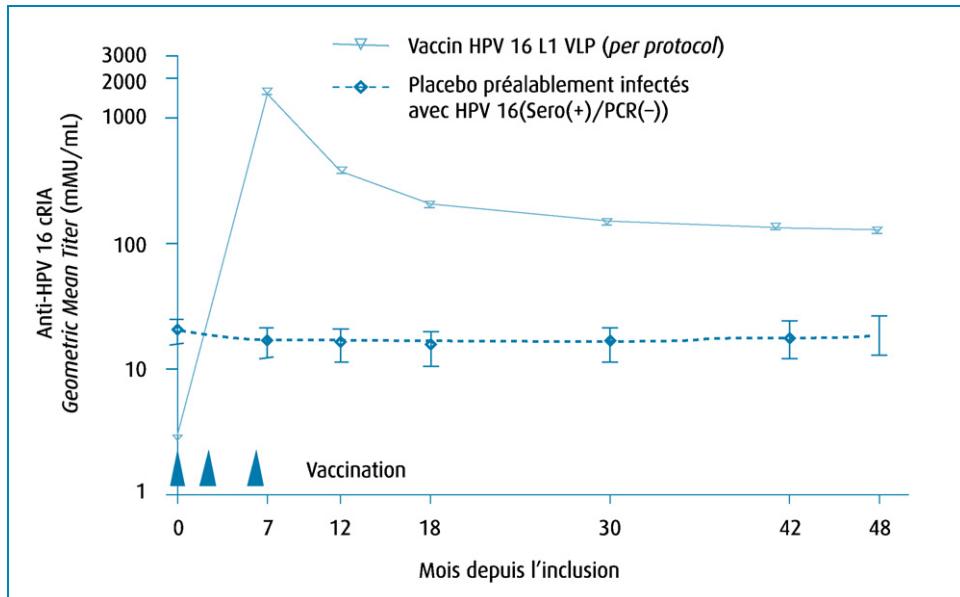


FIGURE 21
Gardasil® : taux d'anticorps anti HPV 16 jusqu'à 3,5 ans de suivi

Il n'y a pas d'études comparant dans un même groupe la réaction immunitaire aux 2 vaccins. Les données sont donc séparées par type de vaccin. Il faut rappeler que les méthodes de mesure des taux d'anticorps ne sont pas les mêmes pour les 2 vaccins. L'importance de la réaction immunitaire est fonction de l'âge. Avec les 2 vaccins, elle est plus importante avec une vaccination chez les jeunes de moins de 15 ans. Ceci souligne l'intérêt d'une vaccination chez les adolescentes. Avec le vaccin Gardasil® le taux d'anticorps neutralisants est élevé pour les 4 types viraux 6, 11, 16 et 18.

Avec le vaccin Cervarix®, le taux des anticorps neutralisants est plus élevé dans le temps lorsqu'on utilise un vaccin contenant l'adjuvant AS04 comparé à un vaccin contenant l'aluminium, laissant supposer un effet immunitaire plus durable.

Pour les 2 vaccins et dans la population jamais exposée à ces virus, c'est-à-dire des jeunes de moins de 25 ans, l'importance de la réaction immunitaire vaccinale est parfaitement corrélée à une efficacité clinique de 100 % pour les types viraux contenus dans chacun des vaccins.

Chez les sujets déjà exposés à ces virus sans lésions associées, les vaccins procurent une réaction immunitaire plus forte que l'infection naturelle, mais l'impact en termes d'efficacité clinique n'est pas démontré.

Les papillomavirus 16 et 18 ont des analogies avec d'autres types de virus HPV. On pouvait donc penser que vacciner avec certains types des VLP de HPV procurerait une protection additionnelle vis-à-vis d'autres types viraux associés à ceux du vaccin.

Pour les 2 vaccins, on observe une immunisation croisée avec une augmentation significative et durable du taux des anticorps contre certains types de HPV non contenus dans les vaccins. À l'heure actuelle, il n'y a pas de données sur une corré-

lation avec une efficacité clinique sur les lésions associées à ces autres types de virus non contenus dans le vaccin, en particulier les HPV45 et 31 [41].

En résumé, la réaction immunitaire d'anticorps produite par les 2 vaccins est robuste et durable sur une période de 5 ans de suivi. Elle est corrélée à une efficacité clinique remarquable chez les femmes jamais exposées à ces virus et dont les vaccins procurent une protection absolue pour les lésions précancéreuses associées à ces types viraux.

Efficacité vaccinale

Vaccin quadrivalent 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®)

Les essais cliniques en double aveugle contre-placebo portent sur plus de 20 541 femmes âgées de 16 à 26 ans et avec 5 années de recul. Le taux d'anticorps neutralisants induit par la vaccination de l'adulte demeure au 7^e mois très élevé et laisse supposer une action protectrice individuelle [37].

Trois essais ont été étudiés [38-43], le protocole 007, FUTURE I et FUTURE II et les 2 combinés. L'efficacité a été évaluée sur les infections persistantes dues à HPV16, 18, 6 et 11, les lésions de dysplasies du col (CIN), du vagin (VaIN), de la vulve (VuIN) de tout grade et des condylomes acuminés. L'adjonction des types 6 et 11 confère une protection additionnelle sur les dysplasies légères (CIN1) d'environ 15 % sur ces lésions fréquentes mais rarement à risque. L'efficacité prophylactique du Gardasil® dans les populations jeunes non antérieurement exposées aux virus du vaccin est parfaitement démontrée.

Chez les patientes non infectées et naïves par l'un ou les types d'HPV contenu dans le vaccin
Les résultats sont rapportés dans les *tableaux V et VI*.

TABLEAU V
Analyse de l'efficacité de Gardasil® en prévention des CIN2/3 et des condylomes acuminés dans la population PPE (Per-Protocol Efficacy)

	Gardasil®		Placebo		Efficacité, % (IC95 %)
	n	Nombre de cas	n	Nombre de cas	
CIN2/3 ou AIS dus aux HPV de types 16 et 18					
Protocole 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1-100,0)
Protocole 007	231	0	230	1	100,0 (< 0,0-100,0)
Protocole 013	2200	0	2222	19	100,0 (78,5-100,0)
Protocole 015	5301	0	5258	21	100,0 (80,9-100,0)
Protocoles combinés	8487	0	8460	53	100,0 (92,9-100,0)
Condylomes acuminés dus aux HPV de types 6/11/16/18					
Protocole 007	235	0	233	3	100,0 (< 0-100,0)
Protocole 013	2261	0	2279	29	100,0 (86,4-100,0)
Protocole 015	5401	1	5387	59	98,3 (< 90,2-100,0)
Protocoles combinés	7897	1	7899	91	98,9 (< 93,7-100,0)

* Composant VLP L1 du HPV de type 16 de Gardasil® seul évalué.

AIS : adénocarcinome *in situ*.

TABLEAU VI
Efficacité du Gardasil® sur les lésions non cervicales. Suivi post-vaccinal à 20 mois

Endpoint	Gardasil® Cas (n = 2261)	Placebo Cas (n = 2279)	Efficacité vaccin (%)	IC (%)	P
Lésions externes génitales					
dues aux HPV6/11/16/18	0	40	100	88-100	< 0,001
dues au HPV6	0	23	100	83-100	
dues au HPV11	0	10	100	55-100	
dues au HPV16	0	10	100	56-100	
dues au HPV18	0	3	100	<0-100	
Condylomes, VIN1 et VaIN1	0	34	100	89-100	
VIN2/3 ou VaIN 2/3	0	7	100	30-100	

L'efficacité du Gardasil® sur les lésions CIN1, 2 et 3 ou les lésions associées de la vulve et du vagin incluant les condylomes acuminés dus aux HPV16, 18, 6 et 11 varie de 95,2 à 100 % selon les protocoles.

Sur la persistance virale définie comme la présence du même virus à 12 mois d'intervalle, l'efficacité de la prévention varie de 93,3 à 100 % selon les protocoles. Tous ces résultats se maintiennent lors de l'évaluation à 5 ans.

Chez les sujets avec une lésion antérieure ou en cours

Les résultats sont rapportés dans le *tableau VII*.

Il n'a pas été démontré de protection contre la maladie due aux types d'HPV pour lesquels les sujets étaient porteurs du virus au début de l'étude et/ou avaient des stigmates d'une infection ancienne. Cependant, si l'infection avant la vaccination portait sur plusieurs types de HPV du vaccin seulement, on a observé une protection clinique sur les lésions induites par

les autres types de virus contenu dans le vaccin. Ceci laisse entendre qu'une efficacité limitée du vaccin par l'élimination des virus présents est possible mais inconstante lorsque l'infection à HPV est récente et qu'elle est peu probable ou nulle dans une infection plus ancienne.

Il n'y a pas d'efficacité thérapeutique du Gardasil® des sujets infectés par les types 16, 18, 6 et 11 et sans lésions mais une probable action limitée sur les infections récentes.

Il n'y a aucune action démontrée sur les lésions constituées en rapport avec les types vitaux du vaccin.

Vaccin bivalent 16, 18 (Cervarix®)

L'étude princeps multicentrique, randomisée en double aveugle, contre placebo a été menée au Brésil, au Canada et aux États-Unis. Environ 1 100 femmes âgées de 15 à 25 ans ont été sélectionnées et évaluées à 27 et 54 mois après la vacci-

TABLEAU VII
Efficacité de Gardasil® dans la population ITT modifiée quel que soit leur statur HPV initial

	Gardasil® ou vaccin HPV 16L1VLP		Placebo		Réduction, % (IC95 %)
	n	Nombre de cas	n	Nombre de cas	
CIN2/3 ou AIS dus aux HPV de types 16/18*	9831	122	9896	201	39,0 (23,3-51,7)
VIN 2/3 dus aux HPV de types 16/18**	8954	7	8962	18	61,0 (2,1-86,2)
Condylomes acuminés dus aux HPV de types 6/11/16/18	8954	58	8962	184	68,5 (57,5-77,0)

* Protocoles combinés 005, 007, 013 et 015 ; ** Protocoles combinés 007, 013 et 015.
AIS : adénocarcinome *in situ* ; CIN : *Cervical Intraepithelial Neoplasia*.

nation. Toutes les femmes étaient naïves à l'inclusion, mais exposées à ces virus préalablement et avaient un frottis normal [39, 40].

Par rapport au placebo sur les infections actuelles ou incidentes, l'efficacité varie de 91,5 (types 16 et 18) à 100 % (type 16). Sur les infections persistantes l'efficacité est de 100 % (types 16 et 18). Sur les anomalies du frottis, liées à ces types viraux, l'efficacité est de 93 %. Sur les CIN associées à ces types viraux l'efficacité est de 100 %. Il faut noter que ces résultats analysés à 27 mois se maintiennent à 5 ans (*tableau VIII*).

En termes de réaction immunitaire, on observe une séroconversion forte avec des taux d'anticorps neutralisants très élevés pour HPV16 et 18 au septième mois, alors que par rapport à l'infection naturelle les anticorps sont 80 à 100 fois supérieurs. Des taux d'anticorps élevés se maintiennent en plateau jusqu'à l'analyse à 5 ans. Comparé à l'aluminium comme adjuvant, le vaccin bivalent contenant l'ASO4 induit une production d'anticorps durable contre HPV16 et HPV18 qui demeurent 100 fois supérieurs à l'infection naturelle et bien plus élevés qu'avec le vaccin bivalent contenant l'aluminium. Cependant le vaccin anti HPV contenant l'aluminium (Gardasil®) conserve une efficacité excellente à 5 ans, quel que soit le taux d'anticorps neutralisants.

Le vaste programme de phase 3 qui a commencé en 2003 concerne 30 000 femmes de 10 à 25 ans et au-delà de 25 ans. Il a pour objectif de préciser les âges de la vaccination, sa tolérance et son efficacité à long terme.

Des résultats préliminaires montrent que le vaccin bivalent confère une protection croisée pour les infections actuelles dites incidentes contre des types viraux ayant une analogie avec HPV16 et 18, les types 45 et 31 [39]. Cependant nous ne disposons pas de données sur les indicateurs d'efficacité reconnus, les infections persistantes et les lésions.

Questions clés sur la vaccination HPV préventive

Impact précoce et tardif du vaccin HPV

À comparer avec la vaccination hépatite B, impliquant de la même façon un virus oncogène, les résultats pourraient être remarquables. En Afrique et en Asie du Sud-Ouest, 10 % des enfants sont concernés par l'hépatite B. Un programme intensif de vaccination a démarré en 1984 ciblant les nouveau-nés. En 1992, la prévalence de l'hépatite B chez les enfants est passée de 10,5 à 1,7 % avec une réduction par un facteur 4 de la fré-

TABLEAU VIII
Efficacité du vaccin HPV bivalent

	Suivi moyen (ans)	Vaccin		Placebo		Efficacité (%)	IC95 %
		Nombre	Cas	Nombre	Cas		
Infection persistante à HPV16 ou 18							
Harper <i>et al.</i> (2004)	2,2	366	0	355	7	100	77-100
Harper <i>et al.</i> (2006)	4	311	0	295	7	100	34-100
HPV16 ou 18 associé à une CIN2-3							
Harper <i>et al.</i> (2006)	2-4	481	0	385	5	100	-7,7-100

Sources :

Harper *et al.* 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(9447): 1757-65.

Harper *et al.* 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(9518): 1247-55.

quence du carcinome hépatocellulaire. En 2010, on projette un taux de 0,1 % d'hépatite B chez les enfants soit une réduction de 99 % des porteurs et une réduction majeure de la maladie [44]. L'immunisation contre les HPV aura un impact majeur dans les pays pauvres où 70 % des cancers du col sont observés chaque année et où le dépistage précoce est inexistant ou inefficace. Les vaccins HPV16 et 18 protégeraient de 70 % de ces cas de cancer du col. Cependant compte tenu de l'histoire naturelle de l'infection à HPV l'effet mesurable sur le cancer du col ne serait perceptible que très tardivement, en moyenne une vingtaine d'années après la mise en place d'un programme vaccinal. Dans les pays riches, l'impact sur les paramètres du dépistage sera observé rapidement : réduction de l'incidence de l'infection à HPV16 et 18 de 90 %, des anomalies du frottis d'environ 50 %, des CIN dans la moitié des cas et des CIN3 dans 65 % des cas [41]. La réduction significative du taux des frottis anormaux sera perceptible dans un délai rapide, en moyenne 3 à 5 ans. Parce que la majorité des cancers du col sont associés à HPV16 et 18, le niveau de protection contre les décès par ce cancer pourrait dépasser 95 %.

Plus jeune sera la population vaccinée, plus long sera l'intervalle avant d'observer un effet sur l'infection à HPV et le cancer. Cette notion doit être prise en considération pour fixer l'âge idéal des sujets à vacciner étant entendu que le pic d'incidence du cancer du col est observé à 40 et à 60 ans.

Avec le vaccin quadrivalent (Gardasil®) l'impact précoce est important sur les condylomes acuminés et sera rapidement perceptible chez les jeunes de 15 à 25 ans.

Études de projection d'impact – Coût/bénéfice des vaccins HPV

À partir des simulations réalisées avec des modèles mathématiques récents, il apparaît que, dans le contexte de prévention du cancer du col avec la pratique du dépistage par frottis, la vaccination précoce offre l'opportunité de réduire la fréquence des condylomes acuminés, des lésions précancéreuses de 55 % et du cancer du col de 75 % et de diviser par 4 le risque absolu sur la vie entière du cancer du col utérin [45, 46]. Les modèles suggèrent le bénéfice d'une vaccination de masse avant 26 ans et une vaccination ciblée ou individuelle chez les plus de 26 ans. La stratégie d'une vaccination 11-13 ans avec rattrapage vaccinal des 14-26 ans est sans doute la stratégie qui permettra à très long terme d'éviter le plus grand nombre de cas de condylomes acuminés, de dysplasies ou de cancers liés aux HPV16 et 18. Toutefois le scénario de vacciner les filles entre 15 et 17 ans et le rattrapage 18-25 ans est supérieur si l'on se place à un horizon plus rapproché, ce qui permettrait de rapprocher l'âge de la vaccination à celui de l'exposition au risque de l'infection HPV et des lésions associées. Ces mêmes modèles indiquent un bénéfice de la vaccination HPV associée au dépistage au-delà de 26 ans.

Les modèles de simulation mathématiques indiquent que l'association d'un programme de vaccination HPV au dépistage du cancer du col a un impact potentiel sur le coût/bénéfice dans les pays développés [47, 48]. Les modèles indiquent qu'une prévention basée sur le seul vaccin HPV réduirait mais ne supprimerait pas le cancer du col. De fait, il n'y a aucune sérieuse démonstration que les vaccins HPV remplaceraient les programmes de dépistage. Cependant il est plus plausible d'envisager un programme de prévention du cancer du col basé sur la prévention primaire des jeunes à large échelle (vaccination) et secondaire (dépistage) chez les femmes plus âgées, dont les avantages seraient certainement plus importants que ceux de la situation actuelle. Les études indiquent que les stratégies associant vaccination et dépistage par frottis ont un coût/bénéfice supérieur aux stratégies basées uniquement sur le dépistage par frottis. Le bénéfice le plus marquant semble se porter sur une balance adéquate d'un dépistage triennal démarrant à l'âge de 20 ans associé à une vaccination entre 9 et 26 ans. La vaccination HPV générant une réduction significative plus importante pour les frottis H.SIL que les frottis L.SIL, il serait alors possible d'envisager des interventions moins agressives sur ces dernières que nous le faisons actuellement.

Mise en application des vaccins HPV

Qui peut bénéficier du vaccin HPV ?

Le tableau IX résume les points saillants de la vaccination en fonction de l'âge.

Les 9-26 ans

Les études montrent que pour être la plus efficace une vaccination contre les HPV les plus courants pour la prévention du cancer du col doit être engagée avant l'âge de 26 ans. S'il est établi que le bénéfice du vaccin basé sur un programme collectif aux préadolescentes et adolescentes avant les premiers rapports (non exposées ou naïves aux HPV), il est probable qu'à titre individuel un bénéfice soit attendu chez les femmes plus âgées et non exposées à ces virus. Le bénéfice attendu chez les adultes déjà exposés aux virus est probablement faible ou nul.

L'âge moyen des premiers rapports sexuels diminue dans les pays industrialisés [49]. En Europe, il est estimé à 17 ans. Cependant beaucoup de jeunes filles ont débuté leurs premiers rapports beaucoup plus tôt en général avant leur majorité. Les toutes jeunes sont peu concernées par un vaccin anti-cancer dont le bénéfice ne serait perceptible que 2 à 3 décades plus tard. L'introduction d'un vaccin HPV chez les jeunes adolescentes nécessiterait un programme d'éducation des jeunes et de leurs parents. L'acceptabilité d'un vaccin sera plus grande après 18 ans à l'occasion de la consultation de contraception, la vaccination aurait une bonne acceptabilité et une bonne motivation, mais cette population n'est pas très mobilisable pour une campagne. Il n'est pas indiqué à ces âges de

TABLEAU IX
Bénéfices de la vaccination HPV selon l'âge

Paramètres	Âge 9-26 ans	Âge > 26 ans
Risque lésionnel		
SIL	2-4 %	1,5-2 %
CIN HG	+	++
Cancer	-	+++
Condylomes acuminés génitaux externes	2 %	0,5 %
Immunogénicité vaccinale		
Mise en place de la vaccination	+++	++
Programme collectif	+++	-
Action individuelle	-	++
Acceptabilité	+	++
Motivation	-	++
Association au dépistage		
Bénéfice	±	++
Naïves	Démontré	Probable
HPV prévalent sans lésion		
Inf. récente	Probable	À démontrer
Inf. chronique	Inefficace	À démontrer
HPV avec lésions	Inefficace	Inefficace

proposer la vaccination en fonction d'un statut viral [1] même si certaines d'entre elles sont prévalentes pour l'infection. Ceci est dû au fait que la majorité sont spontanément transitoires.

Femmes de plus de 26 ans

Les études d'immunogénicité indiquent une réponse immunitaire post-vaccinale assez forte chez l'adulte, mais les données cliniques manquent.

Après l'âge de 26 ans, pour toute demande individuelle, il faudra certainement distinguer les femmes non exposées aux HPV qui tireraient certainement un bénéfice individuel de la vaccination des femmes exposées pour lesquelles on anticipe une efficacité très faible. Des tests virologiques permettent de fixer ce statut aujourd'hui et probablement demain avec la sérologie. Dans tous les cas la vaccination préventive HPV n'est pas efficace lorsque des lésions à HPV sont constituées. Cela laisse supposer de pratiquer au minimum un frottis avant toute demande individuelle de vaccination chez la femme de plus de 26 ans. La certitude ne peut être fournie que par un double test : frottis et test HPV.

Filles ou garçons ?

Pour prévenir le cancer du col utérin et limiter l'extension de l'infection, les données manquent et il n'y a pas à l'heure actuelle de réponse claire à cette question. Bien que vacciner les garçons ait certainement un impact dans la limitation de la maladie, les précancers et cancers du col induits par les HPV à risque sont une maladie liée au potentiel immunitaire de chaque femme. Vacciner les 2 sexes nécessiterait des ressources financières plus importantes, il faudra, bien entendu, démontrer

le coût/bénéfice de cette approche. Il paraît clair que dans la perspective de prévention du cancer du col un vaccin efficace chez la femme ne nécessiterait pas de vacciner les hommes. De fait, pour prévenir la maladie, il paraîtrait plus judicieux de concentrer les ressources pour une large couverture vaccinale des jeunes filles plutôt que de vacciner tous azimuts garçons et filles. Cependant cette notion peut encore évoluer car nous savons depuis peu que l'immunisation obtenue chez le jeune garçon est aussi forte que celle de la jeune fille [36]. Cependant, avec le vaccin quadrivalent (Gardasil®) incluant les HPV6 et 11 et dont le bénéfice est réel pour prévenir les condylomes acuminés, maladie bénigne aussi fréquente chez le garçon que la fille entre 15 et 25 ans, l'intérêt est réel chez le jeune garçon au titre de cette maladie [1].

Durée de protection, nécessité de rappels

Le recul que nous avons actuellement est d'environ 5 ans. Les études randomisées avec le vaccin quadrivalent HPV6, 11, 16 et 18 (Gardasil®) et bivalent HPV16 et 18 (Cervarix®) montrent que la séroconversion est importante après 3 injections. Les anticorps neutralisants demeurent selon les types viraux de 50 à 100 fois plus élevés que ceux de l'infection naturelle. L'étude de phase 3 avec le vaccin quadrivalent a permis une mesure des anticorps neutralisants HPV16, 18, 6 et 11 à 36 mois. Si le taux des anticorps demeure significativement élevé à 36 mois pour HPV16 et diminue pour HPV18, HPV6 et HPV11, pour les anticorps anti-HPV6, l'immunisation semble très nettement supérieure entre 9 et 15 ans qu'après l'âge de 16 ans, justifiant la mise en place de la vaccination chez les préadolescentes et adolescentes. Il faudra examiner dans l'avenir la compétition immunologique selon le nombre de types viraux associés au vaccin. Nous ne connaissons pas actuellement la corrélation exacte entre taux minimum d'anticorps neutralisants et effet protecteur. Cependant, à ce jour, les taux d'anticorps neutralisants demeurant élevé en plateau 5 ans après la vaccination laissent entrevoir une protection durable en particulier pour HPV16 et 18. On peut penser qu'un effet "booster" pourrait se produire avec de nouvelles expositions naturelles mais dont la performance reste à démontrer. Les études sur le long cours permettront de dire si des injections de rappel sont nécessaires. Nous savons d'ores et déjà qu'elles sont très immunogènes.

Faut-il considérer des groupes à risque ?

S'il y a un groupe à risque à retenir c'est bien celui des immunodéprimés : séropositifs pour le VIH (virus de l'immuno-déficience humaine), maladies auto-immunes, patientes traitées par immunosuppresseurs. En cas de séropositivité pour le VIH, l'introduction de la trithérapie a permis le rétablissement immunitaire, rendant ces sujets à risque égal face au cancer du col comparés aux immunocompétents. Cependant, les maladies récurrentes à HPV du tractus génital, des cas récalcitrants aux traitements conventionnels, les lésions plurifocales et multicentriques demeurent encore une réalité dans ce contexte. Il

reste cependant à démontrer l'efficacité d'une immunisation chez les sujets immunodéprimés. Si c'est le cas, il faudra probablement envisager aussi la vaccination HPV chez les sujets immunodéprimés en particulier séropositifs pour le VIH. On pourrait aussi la proposer avant la mise en place d'un traitement immunsupresseur pour transplantation ou en cas de maladie auto-immune. Ces cas restent cependant marginaux. Parce que le cancer du col est une maladie qui peut potentiellement concerter chaque femme ayant une activité sexuelle et parce que la cause en est un échappement immunitaire spécifique à chaque individu, la vaccination HPV ne peut être conçue et proposée qu'à des groupes à risque. Cette démarche n'aurait aucun effet dans les pays pauvres et un bénéfice mineur et non perceptible dans les pays développés.

Vaccination recommandée ou simplement requise ?

Le processus de mise sur le marché comporte des étapes indispensables en France. L'homologation de mise sur le marché est donnée par l'agence européenne du médicament, le Gardasil® l'a reçue en septembre 2006 et celle du Cervarix® est attendue.

La prise de décision suit ensuite un certain parcours.

Bien que le cancer du col soit un problème de santé publique dont la priorité d'action varie selon les pays, des interrogations demeurent sur les orientations que prendront les agences nationales pour recommander ou non cette vaccination à large échelle.

Coût

C'est un vaccin cher, aux États-Unis et au Canada son coût est de 120 dollars par injection soit 360 dollars pour les 3. C'est, bien entendu, plus cher que les vaccins habituels. En France, le Gardasil® est proposé entre 120 et 140 euros l'injection ; mais c'est un vaccin à forte valeur ajoutée. Il faudra veiller dans notre pays à éviter les inégalités dans l'accès à la prévention. Nous n'obtiendrons pas un gain majeur de réduction du cancer du col si ce vaccin est réservé à ceux qui peuvent se le payer. Une autre réflexion plus importante encore est nécessaire pour favoriser cette vaccination aux pays pauvres qui en ont le plus besoin.

Acceptabilité

L'acceptabilité de ce vaccin auprès des professionnels et du public sera directement liée au message qu'on lui attribuera : vaccin pour prévenir une infection sexuellement transmissible ou pour protéger du cancer du col ou les 2 ? Il faudra être vigilant sur la perception du message. Les enquêtes internationales montrent que l'acceptabilité sera bonne auprès des professionnels à condition qu'ils puissent s'appuyer sur des recommandations [50]. L'acceptabilité auprès des mères et de leurs filles est très bonne [50]. Si les études cliniques confirment la protection vis-à-vis des CIN, pourra-t-on accepter de proposer ces vaccins en finalité première pour éviter l'infection à HPV ? Le message "vaccin anticancer" aurait clairement un impact plus fort auprès

des femmes de plus de 30 ans alors que le "vaccin protecteur d'une infection sexuellement transmissible" aurait plus d'impact chez les plus jeunes.

Promotion et éducation

Une des barrières au développement d'un vaccin HPV tient à la sous-information et aux fausses idées qui circulent sur l'infection à HPV et ses relations avec le cancer du col. Différentes enquêtes auprès du public montrent que plus de 80 % des femmes n'ont pas la moindre idée de la cause du cancer du col [51, 52]. La mise sur le marché d'un vaccin HPV va clairement renforcer les actions d'éducation et d'information sur les causes de la maladie et les moyens que nous avons pour la prévenir. Un large programme d'éducation du public et d'information des professionnels fait partie des requis indispensables au développement d'un programme vaccinal. Les messages devront être clairs et sans ambiguïté. Il faudra bien faire la distinction entre l'infection HPV relativement fréquente et asymptomatique dans la population générale et ses conséquences plus rares que sont les précancers et cancers du col utérin. L'anxiété qui pourrait être générée par la connaissance du portage d'un virus oncogène est un des effets pervers. Elle sera dissipée par des messages clairs et sans ambiguïté pour éviter des catastrophes psychologiques individuelles et au sein des couples. Il faudra veiller à ne pas se démobiliser vis-à-vis du dépistage du cancer du col et face à la prévention des infections sexuellement transmissibles.

Performance d'une campagne vaccinale : rôle essentiel de l'observance

En termes de santé publique, la participation au programme vaccinal est, comme pour le dépistage, déterminante. Les modèles mathématiques nous indiquent qu'avec un vaccin HPV16 et 18, efficace à plus de 90 % pour les cancers associés à ces types viraux, la protection du cancer du col ne serait que de 25 % pour une couverture de 40 % de la population, de 38 % pour une couverture de 60 % de la population et de 51 % pour une couverture de 80 % de la population [48]. La performance pour prévenir du cancer du col est donc dépendante des types viraux associés au vaccin et de l'étendue de la participation.

Si la mammographie semble réduire les décès dus au cancer du sein dans plus d'un tiers des cas, le dépistage par frottis dans les pays développés protège du décès par cancer du col. Il est logique de penser qu'un programme basé sur une vaccination HPV et un dépistage amplifieront la protection et réduiront la mortalité par cancer du col de façon plus significative [53, 54].

Vaccin HPV et dépistage, des actions de prévention synergiques et complémentaires – Stratégies de dépistage à l'ère vaccinale

Un des sujets le plus débattu actuellement concerne les futures stratégies et les développements d'algorithmes pour faire

coexister prévention primaire (vaccination) et secondaire (dépistage) dans les différents pays. Le cancer du col est un événement rare après une infection à HPV. Cependant comme le succès du dépistage est basé sur des conditions rigoureuses à sa réalisation et en particulier sur le respect strict mais toujours aléatoire d'un intervalle régulier et d'un calendrier rigoureux basé sur la pratique du frottis à un rythme bi ou triannuel de 20 à 70 ans [55-57], l'introduction d'une vaccination dans la prévention du cancer du col apporterait une sécurité supplémentaire qui garantirait une protection optimum. Il faudra éviter d'opposer vaccination et dépistage. On peut imaginer la vaccination comme un volet de sécurité en plus du dépistage. Dépistage et vaccination sont deux actions de prévention synergiques et complémentaires (*figure 22*).

Il a été rapporté [58] que la vaccination HPV, en diminuant la prévalence des anomalies cytologiques, va faire chuter la valeur prédictive positive du frottis et sa spécificité (*figure 23*). Ceci laisse présager une performance atténuée du dépistage cytologique exclusif. Si ces données sont confirmées dans les essais cliniques, le dépistage cytovirologique s'imposera à l'ère vaccinale.

Dans l'immédiat la prévention du cancer du col doit inclure le vaccin HPV comme une action à mener avec le dépistage.

Deux conceptions préventives peuvent être considérées :

- l'une, simple, consiste à proposer le vaccin très largement, de préférence aux jeunes avant les premiers rapports et pour suivre le dépistage plus tard sans changements. Pour les plus âgées la demande individuelle serait gérée au cas par cas, à condition de ne pas vacciner inutilement des femmes porteuses de lésions associées aux virus du vaccin dont le bénéfice

serait nul, voire dangereux par le sentiment procuré d'une vaccination protectrice. Les essais cliniques ne montrent pas à ce jour d'effets délétères de la vaccination ;

- l'autre consisterait à répondre à la demande individuelle des femmes de plus de 26 ans par une approche plus sophistiquée nécessitant la cytologie et le génotypage viral avant la vaccination pour éliminer une lésion préexistante.

Les scénarios de stratégies de prévention sont à l'étude.

Ils pourraient être hypothétiquement les suivants :

- avant l'âge de 26 ans, large programme vaccinal sans conditions préalables pour connaître le statut viral et poursuite du dépistage à partir de 20 ans selon les recommandations habituelles (*figure 24*) ;
- après l'âge de 26 ans, au titre de la demande individuelle (*figure 25*) :
 - réalisation d'un frottis au minimum et ou d'un test HPV pour exclure les femmes ayant une lésion confirmée à HPV, la vaccination n'ayant pas un effet thérapeutique,
 - la réalisation d'un test HPV par génotypage (HPV 16-18-6-11) serait proposée ;
 - pour les sujets négatifs à HPV16, 18, 6, 11, la vaccination HPV est possible et le dépistage avec le frottis et ou un test HPV à 3 ans seraient indiqués. Au moins 85 % des femmes au-delà de 26 ans seront dans cette situation et pourraient virtuellement bénéficier de la vaccination ;
 - si l'HPV est positif (16-18-6-11) à l'âge du début de dépistage, un frottis et une prise en charge ou un suivi adapté seraient proposés. En l'absence de lésions, il n'y a pas actuellement de données sur le bénéfice de la vaccination même si l'on peut

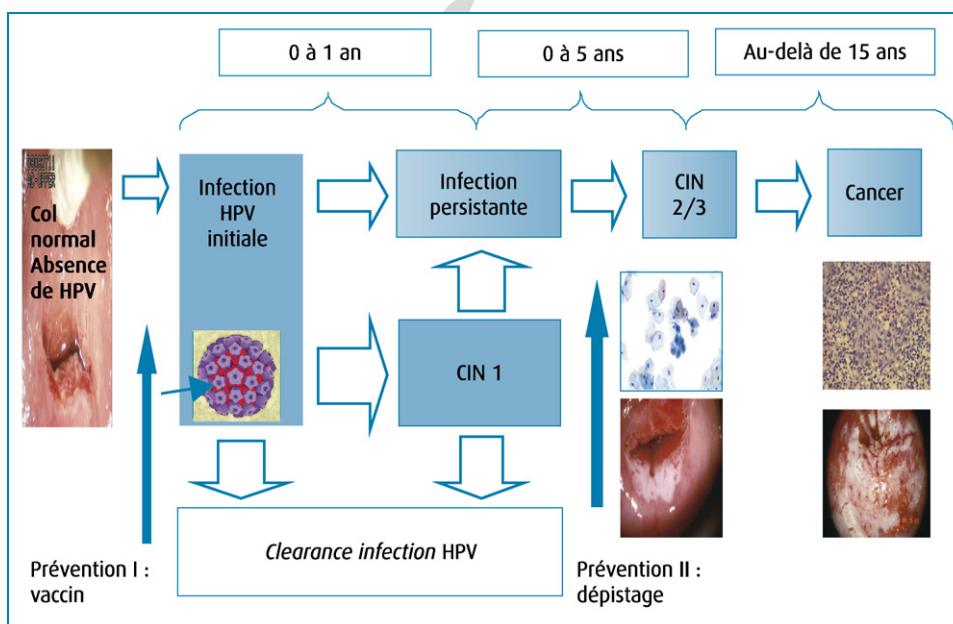


FIGURE 22
Histoire naturelle de l'infection à HPV : impact de la vaccination

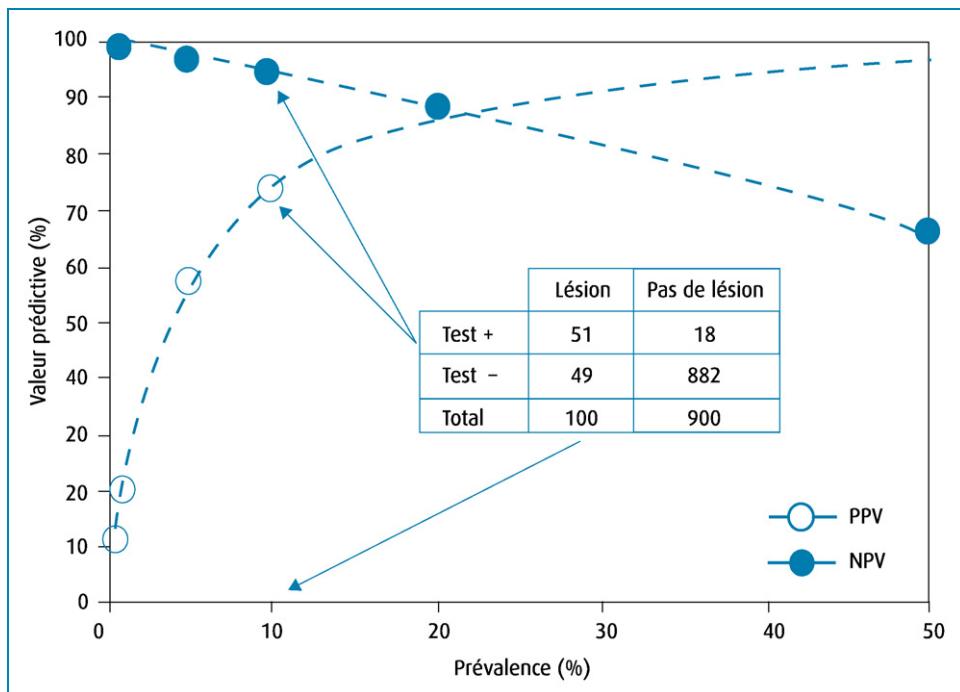


FIGURE 23
Influence des variations sur la prévalence des lésions (0,5, 1, 5, 10, 20 et 50 %) – Valeurs prédictives positive (PPV) et négative (NPV) en cytologie, considérant 51 % de sensibilité et 98 % de spécificité des frottis

Source : Franco *et al.* Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. Vaccine. 2006; 24(Suppl3): S171-7.

s'attendre à un bénéfice partiel pour des lésions associées à 1, 2 ou 3 types viraux du vaccin, selon le produit utilisé ;
• dans la population non vaccinée, le dépistage par frottis associé ou non au test HPV se poursuivra comme approche essentielle de prévention du cancer du col.
On anticipe que la participation au programme vaccinal sera progressive pour aller croissante les 40 prochaines années.

Bénéfices majeurs des vaccins HPV prophylactiques

Dans les pays où le dépistage existe, on anticipe une diminution significative de l'incidence des frottis anormaux, des coloscopies-biopsies, des traitements, des suivis et des coûts

liés et à ce dépistage qui sera perceptible dans un délai court. Une diminution des cas de cancer du col dans les populations à risques qui ne bénéficient pas du dépistage et chez celles qui sont dépistées (30 % des cancers invasifs du col, 1 000 cas environ en France tous les ans) serait un des impacts majeurs de cette nouvelle stratégie. Cependant, l'impact sur la diminution du cancer du col sera peu perceptible dans nos pays où la maladie est peu fréquente et de toute façon tardive. Il faudra évaluer le coût/bénéfice lié à ces nouveaux programmes comparés aux stratégies conventionnelles basées sur le frottis de dépistage. On anticipe déjà des changements possibles des recommandations du dépistage. La proposition d'un vaccin HPV associé à un dépistage espacé et un âge plus tardif de début du dépistage est une perspective dont il faudra évaluer le coût/bénéfice. Il faudra également garder à l'esprit le risque potentiel sur l'observance et le risque de relâchement du dépistage par des femmes rassurées par l'effet "protecteur" du vaccin. Il faudra éviter la confusion possible auprès du public entre dépistage et vaccination. C'est la raison pour laquelle les programmes vaccinaux vont certainement s'impliquer dans l'éducation, l'information et la promotion du dépistage du cancer du col. Vaccination et dépistage seront intimement liés pour optimiser les bénéfices de la prévention. Dans les pays en voie de développement, où le dépistage est inexistant ou peu efficace, l'impact sur les cancers sera évident mais tardif. De fait, la promotion du dépistage de masse par des méthodes simples devrait se poursuivre. Même si des programmes vaccinaux ont fait la preuve de leur efficacité dans

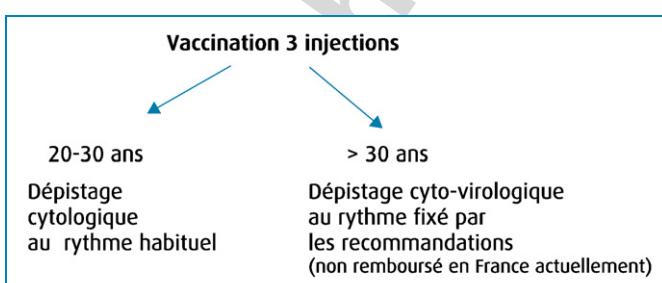


FIGURE 24
Stratégie de prévention du cancer du col chez les filles vaccinées de 9-26 ans

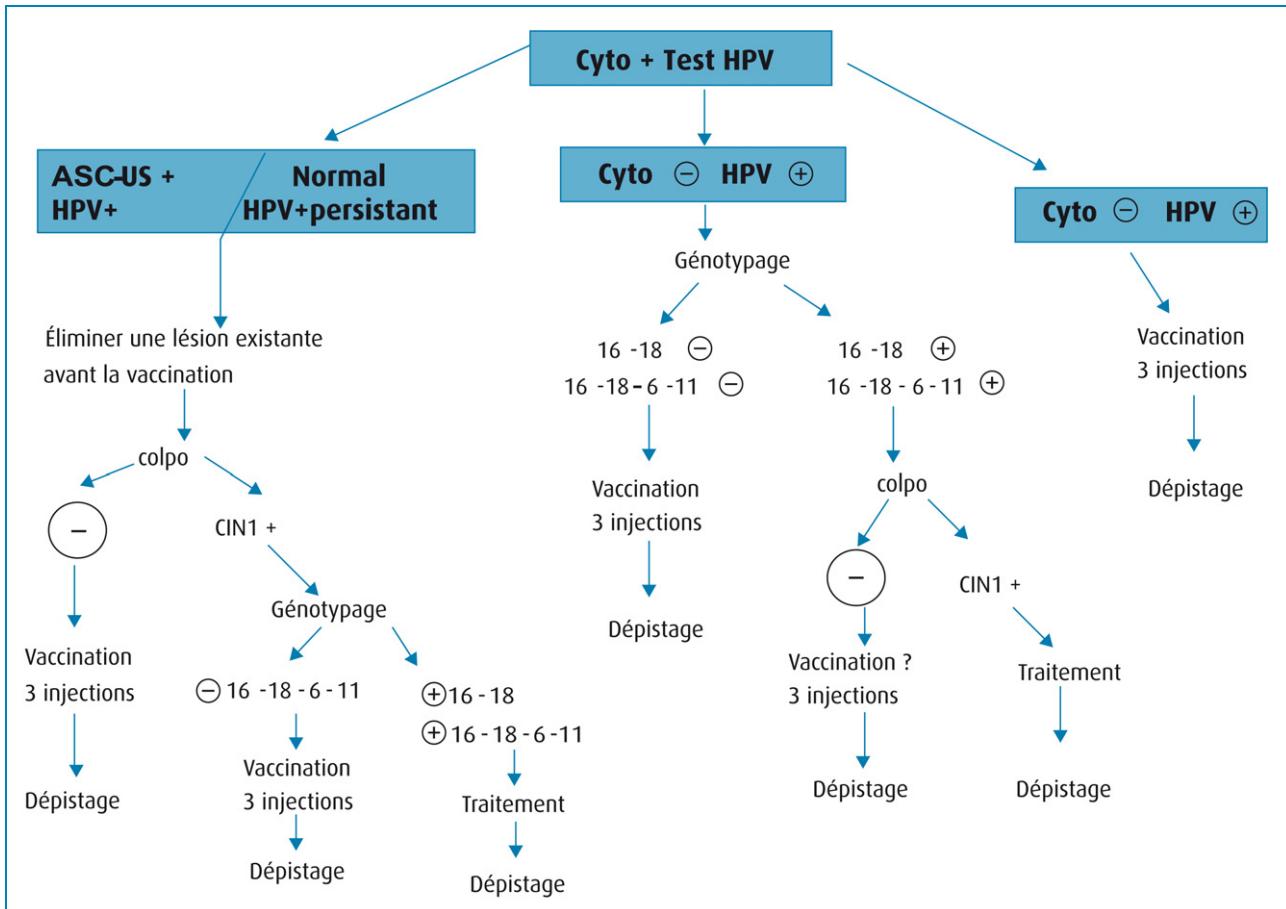


FIGURE 25
Stratégies de prévention du cancer du col pour une demande individuelle d'une vaccination après 26 ans

ces pays, des difficultés de mise en place ne doivent pas être méconnues : coût élevé du produit, galénique peu adaptée à une vaccination de masse (3 injections, chaîne du froid, etc.). D'autres formes galéniques sont à l'étude (voie orale ou nasale) qui pourraient répondre aux conditions spécifiques de ces populations.

Vaccination des femmes adultes ou avec une infection HPV prévalente

La vaccination HPV n'est pas efficace chez les femmes porteuses de HPV avec ou sans lésions. Cependant le principe même de la vaccination prophylactique est de produire des anticorps neutralisants dans le mucus cervical réalisant un tapis protecteur à la surface du col ; cette barrière immunologique empêche la pénétration des virus après exposition par contact sexuel. Ceci laisserait à penser que la vaccination ne serait efficace qu'à ce stade avant même la pénétration du virus dans l'épithélium. Il sera difficile d'écartier ces femmes, en général

plus motivées, même si la vaccination n'a pas d'impact sur l'infection prévalente et latente à HPV. La vaccination pourrait protéger contre d'autres types viraux non contenus dans le vaccin (protection croisée). La vaccination pourrait diminuer la persistance en prévenant les autocontaminations. Elle pourrait maîtriser la dissémination de l'infection. L'impact économique de ces approches devrait, bien entendu, être évalué.

Questions non encore résolues

De nombreuses questions sont encore en suspens [59]. Les hommes peuvent-ils bénéficier de cette vaccination ? À ce jour nous ne disposons pas d'information sur l'efficacité vaccinale. Si c'était le cas un impact majeur dans les pays industrialisés peut être attendu en vaccinant les garçons adolescents pour réduire le risque de condylomes acuminés avec le vaccin quadrivalent. Cette approche permettrait de réduire l'étendue de l'infection. Les modèles mathématiques peuvent être utilisés pour mesurer le bénéfice supplémentaire à vacciner les

hommes. Il apparaît que dans la prévention du cancer du col avec un effet optimum chez la femme, le bénéfice ajouté à vacciner l'homme serait limité.

Les études en cours vont apporter des éclaircissements sur l'histoire naturelle de la maladie, que les études épidémiologiques n'ont pas encore maîtrisée. Les infections multiples à HPV concernent plus de 30 % de la population. L'histoire naturelle de ces infections associées n'est pas connue. En l'absence d'intervention le cancer du col est-il la conséquence du passage de l'infection persistante ou latente ou plutôt d'une infection incidente récemment acquise à un âge plus avancé ?

Nous ne savons pas non plus si les vaccins actuels ne seraient pas susceptibles de sélectionner et de favoriser le développement d'autres génotypes viraux jusque-là très rarement impliqués dans ce cancer. Les résultats préliminaires dans les essais avec le vaccin quadrivalent ne montrent pas de développement de nouvelles infections à HPV qui seraient plus fréquentes dans le groupe vacciné comparé aux sujets placebos.

Toutes ces questions exigeront du temps pour obtenir des réponses rationnelles tenant compte des contraintes économiques de chaque pays. Elles ne devraient pas être un frein à la mise sur le marché et à la prise en charge de ces vaccins.

Conclusion

Les vaccins HPV prophylactiques sont bien tolérés, immunogènes et efficaces sur les infections à HPV les plus courantes et leurs conséquences. L'immunisation est robuste mais la durée de la protection n'est connue que pour 4 années et le taux minimum d'anticorps anti-HPV protecteur n'est pas défini. La

stratégie la plus efficace de prévention du cancer du col, basée sur la vaccination HPV, est d'assurer un haut niveau de participation des femmes. Le bénéfice supplémentaire de la vaccination de l'homme reste à démontrer. Le dépistage du cancer du col se poursuivra. Ses modalités sont en cours d'évaluation et les stratégies de prévention du cancer du col intégrant dépistage et vaccination sont à l'étude. En termes de prévention globale du cancer du col dans le monde, la vaccination HPV aurait un impact variable. Dans les pays développés l'impact sur le dépistage et son environnement par la réduction significative des lésions précancéreuses (CIN) et mesurable dans un court délai serait le fait marquant. Dans les pays en voie de développement l'impact plus tardif sur l'incidence et la mortalité par cancer du col serait la conséquence la plus attendue.

Des recommandations européennes sont d'ores et déjà disponibles [60]. Des recommandations nationales et le remboursement pour la cible retenue seront bientôt disponibles.

L'histoire de l'infection à papillomavirus qui a vu le jour il y a une trentaine d'années voit son parcours aboutir sous nos yeux. Nous allons assister graduellement et progressivement à l'effacement de toutes les barrières pour prévenir le cancer du col pour le plus grand bénéfice des patientes et une performance accrue de la protection grâce aux moyens et aux outils mis à la disposition des professionnels de santé.

Conflits d'intérêts : Joseph Monsonego a coordonné les essais cliniques en France de la vaccination HPV pour Merck et GSK.

L'iconographie est issue de la collection du Pr. Joseph Monsonego.

Références

- 1 European Medicines Agencies-CHMP European public assessment report Gardasil. Scientific discussion, www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306fr1.pdf.
- 2 Cervix Cancer Screening. Lyon International Agency for Research on Cancer, 2005.
- 3 Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 244-65.
- 4 IARC Working Group. Human Papillomavirus. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenics risk to humans Vol. 64. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1995.
- 5 Cox T, Cuzick J. HPV DNA testing in cervical cancer screening: from evidence to policies Eurogin 2006. Expert's Consensus Conference Gynecol Oncol. 2006; 103: 8-11.
- 6 Monsonego J, editor. Infections à papillomavirus, état des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Paris: Springer; 2006.
- 7 Monsonego J. Papillomavirus et cancer du col de l'utérus. *Paris. Med Sci (Paris).* 1996; 12: 733-44.
- 8 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348: 518-27.
- 9 Schiffman M, Krüger Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; 31: 14-9.
- 10 Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.* 1999; 180: 1415-23.
- 11 Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 1365-71.
- 12 Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL, Le Bail Carval K, Sautiere JL, Carbillot JP et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer.* 2003; 106: 396-403.
- 13 Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.* 2001; 286: 3106-14.
- 14 Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1633-8.
- 15 Monsonego J, editor. Dysplasies du col et papillomavirus humains. Paris: Maloine; 1988.

- 16 Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006; 24(Suppl 3): S 42-51.
- 17 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; 157(3): 218-26 (Erratum in. *Am J Epidemiol*. 2003; 157: 858).
- 18 Rozendaal L, Westerga J, van der Linden JC, Walboomers JM, Voorhorst FJ, Risse EK *et al*. PCR based high risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol*. 2000; 53: 606-11.
- 19 Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ, Risse EK, van Diest PJ, Bleker OP *et al*. Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer*. 1993; 53: 919-23.
- 20 Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S *et al*. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005; 366(9490): 991-8 (17-23).
- 21 Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14: 1157-64 (Review).
- 22 Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003; 89: 101-5.
- 23 Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR *et al*. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1072-9.
- 24 Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM for the ALTS Group. Human Papillomavirus Type 16 Infections and 2-Year absolute risk of cervical precancer in Women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1066-71.
- 25 Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM *et al*. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1272-8.
- 26 Chellappan S, Kraus VB, Kroger B, Munger K, Howley PM, Phelps WC *et al*. Simian virus 40 tumor antigen, and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between transcription factor E2F and the retinoblastoma gene product. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 4549-53.
- 27 Thomas M, Matlashewski G, Pim D, Banks L. Induction of apoptosis by p53 is independent of its oligomeric state and can be abolished by HPV-18 E6 through ubiquitin mediated degradation. *Oncogene*. 1996; 13: 265-73.
- 28 Ferlay L, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC CancerBase N°5, version2. 0. Lyon IARC Press; 2004.
- 29 Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F *et al*. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003; 51: 3-30.
- 30 Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006; 24(Suppl 3): S35-41.
- 31 Monsonego J, editor. Emerging issues on HPV infections, from science to practice. Basel: Karger; 2006.
- 32 Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006; 118: 3030-44.
- 33 Monsonego J. Prévention du cancer du col utérin (I) : apport du dépistage, récents progrès et perspectives. *Presse Med*. 2007; 36: 92-111.
- 34 Stanley M. Immune responses to genital HPV. In: Monsonego J, editor. Emerging Issues of HPV Infections, from Science to Practice. Basel: Karger; 2006.
- 35 Stanley M, Lowy D, Frazer I. HPV Prophylactic Vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine*. 2006; 24S3 (S3/106-53/113).
- 36 Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD *et al*. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006; 118: 2135-45.
- 37 Schwarz TF, Dubin GO. An AS04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, N° 18S (June 20 Supplement), 2006 : 1008.
- 38 Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB *et al*, Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1645-51.
- 39 Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR *et al*. 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.
- 40 Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE *et al*. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006; 95: 1459-66.
- 41 Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A *et al*. 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.
- 42 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM *et al*. 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.
- 43 Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ *et al*. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006; 107: 18-27.
- 44 Huang K, Lin S. Nationwide vaccination: a success story in Taiwan. *Vaccine*. 2000; 18 (Suppl): S35-8.
- 45 Goldie SJ, Grima D, Kohli M, Wright TC, Weinstein M, Franco E. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *Int J Cancer*. 2003; 106: 896-904.
- 46 Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX *et al*. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96: 604-15.
- 47 Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9: 37-48.
- 48 Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA*. 2003; 290: 781-9.
- 49 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.
- 50 Zimet GD, May RM, Winston Y, Kee R, Dickes J, Su L. Acceptability of human papillomavirus immunization. *J Women Health Gend Med*. 2000; 1: 47-50.
- 51 Anhang R, Wright TC Jr, Smock L, Goldie SJ. Women's desired information about human papillomavirus. *Cancer*. 2004; 100: 315-20.
- 52 Anhang R, Stryker JE, Wright TC Jr, Goldie SJ. News media coverage of human papillomavirus. *Cancer*. 2004; 100: 308-14.
- 53 Duffy SW, Tabar L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S *et al*. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer*. 2002; 95: 458-69.

- 54 Feig SA. Effect of service screening mammography on population mortality from breast carcinoma. *Cancer*. 2002; 95: 451-7.
- 55 Monsonego J. Spontaneous screening: benefits and limitations. In: Franco E, Monsonego J, editors. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 220-40.
- 56 Monsonego J. Enquête nationale sur le dépistage du cancer du col auprès des gynécologues. *Gynécol Obstét pratique*. 1996; 81: 1-5.
- 57 Camatte S, Morice P, Pautier P, Lhommé C, Haie-Maider C, Duvillard P et al. Incidence et mortalité du cancer du col en France. Quelle relation avec le dépistage. In: Blanc B. Paris: Springer; 2005. p. 35-45.
- 58 Franco E, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*. 2006; 24 (Suppl3): S171-7.
- 59 Garnett GP, Waddell HC. Public health paradoxes and the epidemiological impact of an HPV vaccine. *J Clin Virol*. 2000; 19: 101-11 (Review).
- 60 Monsonego J, Cox T, Cuzick J, Castle P, Meijer C, von Knebel Doeberitz M et al. EUROGIN Expert's Consensus Conference Report Innovations in cervical cancer prevention. *Gynecol Oncol*. 2006; 103: 1-24.

Author's personal copy