

Vaccins HPV

Prof. Jean-Jacques BALDAUF*, Dr E. BAULON*, Dr M. FENDER**

* Département de Gynécologie et d'Obstétrique ; Hôpital de Hautepierre ; HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG, 67098 Strasbourg Cedex, France.

** Médecin coordonnatrice Association EVE, 67000 Strasbourg Cedex, France

Le cancer du col de l'utérus est le cancer viro-induit le plus fréquent. Dans le monde ce cancer est le deuxième cancer le plus fréquent de la femme. De nombreux travaux ont confirmé le rôle majeur de certains types d'HPV dans la carcinogénèse du col utérin. Les HPV 16 et 18 sont les types oncogènes les plus fréquents. L'infection de la muqueuse du col utérin par certains types de papillomavirus (HPV) transmis par voie sexuelle constitue un facteur nécessaire mais pas suffisant de l'apparition du cancer du col utérin. On estime que 70 % des femmes rencontrent ce virus au cours de leur vie. Le taux d'infection est maximal chez la femme jeune, atteignant 35 % entre 20 et 30 ans dont environ 30 à 40 % par des types potentiellement oncogènes. Chez les jeunes femmes, plus de 60 % des primo-infections surviennent dans les 5 ans suivant les premiers rapports sexuels. La primo-infection est en règle inapparente. La durée médiane de portage est d'environ 15 mois et évolue dans la majorité des cas dans le sens d'une clairance virale : plus de 80 % des infections à HPV régressent spontanément.

En France l'incidence du cancer du col diminue régulièrement chaque année depuis 30 ans entre autre grâce au dépistage basé sur la réalisation du frottis. L'analyse de l'histoire cytologique des patientes avec un cancer du col survenant malgré cette pratique a permis d'identifier la mauvaise participation au dépistage comme étant la principale cause de la survenue du cancer. On sait aussi que l'incidence du cancer du col est la plus faible dans les pays où le dépistage est organisé (diminution jusqu'à 80 % de l'incidence et la mortalité de ce cancer). Le bénéfice attendu d'un dépistage organisé peut être évalué à partir des expériences françaises. La campagne EVE fonctionne dans le Bas-Rhin depuis 1994 et dans le Haut-Rhin depuis 2001. Cette campagne avait été lancée dans le but d'optimiser le dépistage par une meilleure couverture de la population et une assurance de la qualité de l'ensemble des étapes du dépistage. La participation globale de 74,5 % à trois ans et 86 % à 5 ans a contribué à la diminution de l'incidence des cancers invasifs observée parallèlement à une augmentation importante du rapport entre les lésions pré-cancéreuses sévères et les cancers infiltrants. Ce

modèle d'organisation est réaliste tenant compte du souci d'intégrer le dépistage à l'activité médicale telle qu'elle se pratique dans notre pays (en utilisant les structures existantes et en tenant compte des ressources financières disponibles). Le coût de fonctionnement est de 1,2 € par femme dépistée et par an.

Bien que l'infection par HPV seule ne soit pas suffisante pour entraîner le développement du cancer qui est d'origine multifactorielle, il semble pertinent de développer une approche vaccinale pour éviter l'infection virale ou pour éradiquer les cellules transformées par le génome des HPV. Le développement de vaccins pour l'homme se heurte toutefois à certaines difficultés : la multiplicité et l'hétérogénéité des génotypes de HPV avec une spécificité de type pour la réponse immunitaire ; l'existence chez certaines personnes de facteurs immunologiques prédisposant; la modification des systèmes de défense immunitaire (absence de molécules HLA de classe I permettant la présentation des antigènes viraux aux cellules du système cellulaire) en cas de cancers de stade avancé. Nos connaissances de l'immunité anti HPV ont progressés ces dernières années. Les réponses immunes protectrices contre les infections par HPV sont médiées essentiellement par des anticorps neutralisants dirigés contre les protéines L1. La protection est essentiellement spécifique de type. L'évolutivité des lésions, après infection naturelle, est quant à elle essentiellement contrôlée par les réponses cellulaires dirigées contre les protéines E6 et E7.

Les vaccins thérapeutiques ont pour but d'induire des lymphocytes T cyto-toxiques contre les oncoprotéines virales E6 et E7, afin d'éliminer les cellules infectées et donc de s'opposer à la progression des lésions préneoplasiques en cancers invasifs. Plusieurs essais cliniques réalisés chez des femmes atteintes de CIN 2-3, de VAIN ou de cancer du col ont montré une efficacité clinique variable avec, pour certains auteurs, une disparition complète des lésions, dans une proportion significativement supérieure à celle obtenue par un traitement placebo. Pour les cancers du col, l'efficacité paraît moins nette. Des études randomisées sont encore actuellement en cours.

La vaccination prophylactique a pour but de prévenir l'infection par l'induction d'anticorps neutralisants contre les protéines L1 ou L2 de la capsid virale. Cette prophylaxie peut s'appliquer aux HPV non oncogènes et oncogènes. Les résultats des études chez l'homme sont en faveur d'une bonne tolérance de cette vaccination par des pseudo-particules virales, d'une induction d'un titre élevé d'anticorps neutralisants en l'absence d'adjuvant et de la persistance de la réponse humorale à distance de la vaccination. Les premières études en

phase 3 montrent une bonne efficacité clinique (avec une diminution très significative de l'incidence des CIN et des condylomes acuminés (si le vaccin concerne également les HPV de types 6 et 11) et une efficacité biologique (avec des taux d'anticorps anti HPV supérieurs d'environ 10 à 15 fois à ceux obtenus après une infection et la persistance de ces taux pendant au-moins 48 mois). Les vaccins testés protègent contre l'infection HPV de type 16, 18 voir 6 et 11 qui, au mieux, sont incriminés dans 70% des néoplasies cervicales, mais des résultats préliminaires semblent indiquer une protection « croisée » au moins partielle contre les néoplasies induites par certains autres types d'HPV. Pour être efficace la vaccination doit intervenir avant l'infection HPV car la présence d'anticorps ne modifie pas l'évolution d'une lésion à HPV établie.

Un vaccin préventif contre les infections par les types 16, 18, 6 et 11 a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché en 2006 (Gardasil®) et un deuxième vaccin préventif pour les types 16, 18 (Cervarix®) fait l'objet d'une demande d'AMM. Le vaccin Gardasil® est associé à une prévention de 100 % des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des adénocarcinomes in situ associés à l'infection par les HPV 16 et 18 dans la population per protocole (17 500 femmes, âgée de 16 à 26 ans, ayant reçu les 3 doses vaccinales dans l'année suivant l'inclusion, non infectée à l'inclusion. L'innocuité de Gardasil® évaluée chez 11788 patientes âgés de 9 à 26 ans suggère une tolérance globale satisfaisante. Cependant, les effectifs étaient insuffisants pour permettre de détecter des effets indésirables rares. Le coût de cette vaccination s'élève actuellement à 435 € pour les trois doses. Le COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS et le CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE devront dans les prochaines semaines établir des recommandations quant à l'utilisation de ce vaccin et quant modalités d'utilisation (populations cibles, suivi des patientes, articulation avec le dépistage).

Il conviendra de préciser à l'aide des futures études la durée de la protection, la périodicité des rappels et pour consolider les données d'innocuité. Il reste également à espérer que le coût de cette vaccination soit compatible avec les moyens financiers des pays en voie de développement où le cancer du col de l'utérus représente justement encore la deuxième cause de mortalité par cancer chez les femmes. **Il convient d'insister sur l'impérative nécessité de maintenir le dépistage compte-tenu du fait que la vaccination au mieux ne réduit le risque de cancer du col que de 70 %.**