

Faits et arguments

Prévention du cancer du col utérin :
enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus
Cervical cancer prevention: the impact of HPV vaccination

J. Monsonégo

Institut A.-Fournier, 174, rue de Courcelles, 75017 Paris, France

Reçu le 29 septembre 2005 ; accepté le 20 janvier 2006

Disponible sur internet le 10 mars 2006

Résumé

Le cancer du col demeure un problème majeur de santé publique, deuxième cause des cancers féminins après le cancer du sein. Malgré le succès considérable enregistré par le dépistage cytologique pour sa prévention, le frottis n'a pas bénéficié de tous les espoirs auxquels on pouvait s'attendre pour réduire à une grande échelle son incidence. Par ailleurs, pour prévenir le cancer du col, le dépistage ne semble profiter qu'à une infime partie de la population mondiale, tandis qu'une large proportion de ceux qui en bénéficient endure ses faiblesses. Le fait que le cancer du col soit la conséquence ultime de l'infection chronique à papillomavirus (HPV) procure l'extraordinaire opportunité de prévenir la maladie par la vaccination. Les HPV 16 et 18 sont responsables de 70 % des cancers du col dans le monde. De fait, un vaccin prophylactique, pour prévenir les lésions précancéreuses et cancéreuses HPV associées, devrait sauver des vies, réduire les interventions coûteuses, et aurait un bénéfice individuel et collectif non négligeable. Fondés sur l'utilisation de particules virales non-infectantes (VLP) issues de la protéine majeure de capsid L1, les essais cliniques montrent que les vaccins HPV 16 et 18 prophylactiques induisent une forte production d'anticorps neutralisants avec un minimum d'effets secondaires, une protection de 100 % de l'infection HPV 16 et 18 persistante et des CIN de haut grade associés. La vaccination HPV réduirait de moitié la fréquence des frottis anormaux, le nombre de coloscopie et biopsies dirigées ainsi que les traitements des lésions précancéreuses. On estime à 90 % la réduction des décès par ce cancer. Des essais cliniques à large échelle sont en phase 3 de développement avant la mise sur le marché de ces vaccins prévue fin 2006. L'instauration d'une vaccination systématique des jeunes filles âgées de 11 à 16 ans avec, pendant quatre à cinq ans, un rattrapage progressif des cohortes de jeunes femmes âgées de 17 à 25 ans, correspond au positionnement admis du produit. Les stratégies de dépistage du cancer du col à l'ère vaccinale sont en cours d'analyse.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Cervical cancer remains a critical public health problem that is second only to breast cancer in overall disease burden for women throughout the world. In spite of the success of cervical cancer screening, Pap cytology screening is yet to be effectively implemented or has failed to reduce cervical cancer rates to an appreciable extent. Screening appears to benefit only a small fraction of women although a much larger percentage endures the inconvenience of the Pap test in order to avoid cervical cancer. The establishment of Human Papillomavirus (HPV) infection as the necessary cause of cervical precancers and cancers provides a tremendous opportunity for cervical cancer prevention through vaccination. HPV 16 and 18 which cause 70% of cervical cancers worldwide. Thus a prophylactic vaccine to prevent HPV related precancerous lesions and cancers would save lives, reduce the need for costly medical procedures and provide both women and communities throughout the world with substantial benefits. Based on the induction of neutralizing antibodies by non infectious Virus Like Particles (VLP) of L1 capsid protein, prophylactic HPV vaccines have consistently induced high titer of neutralizing antibodies with minimal side effects and induce more than 90% protection from persistent HPV 16-18 infection and HPV 16 and 18 associated high-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in proof of concept efficacy trials. HPV 16-18 vaccination will prevent HPV16-18 incident infection, and subsequently decrease in 90% the frequency of abnormal Pap attributable to these types and in about 50% overall abnormal Pap. HPV vaccination will reduce the number of women who require

colposcopy, biopsy and cervical treatment for precancerous cervical lesions. The level of protection from death due to cervical cancer could exceed 95%. Three large phases prophylactic HPV VLP trials are now in progress and will form the basis for licensing of candidate vaccines in 2006. HPV vaccination targeting young female adolescents, aged 11 to 16 years, with a catch-up of those aged 17–25 years, would be a strategy to be addressed. Cervical cancer screening strategies, that will be cost-effective for the proper surveillance of women protected by HPV vaccination, are under analysis.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Papillomavirus ; HPV ; Vaccin ; Cancer du col ; CIN ; Condylome ; Test Pap ; Dépistage ; Prévention

Keywords: Papillomavirus; HPV; Vaccine; Cervical cancer; CIN; Condyloma; Pap test; Screening; Prevention

1. Introduction

Le cancer du col utérin est l'un des rares cancers humains évitables. En effet, sa prévention repose sur le diagnostic très précoce des lésions bénignes ou précancéreuses dont le traitement rend en principe impossible le développement d'un cancer.

Fondée sur la pratique du frottis qui consiste à prélever les cellules du col, l'analyse morphologique des modifications de ces cellules est suivie de la réalisation d'un examen plus précis, la colposcopie, qui localise les anomalies à la surface de l'épithélium cervical. Le diagnostic et le traitement qui s'ensuit permettent, en théorie, d'éviter le développement d'un cancer invasif [1]. Cette démarche, qui va du dépistage à la prévention, est unique pour le site du col utérin.

Cette séquence a priori relativement simple est en réalité un processus complexe dont le succès n'est rendu possible que par le respect strict d'une large couverture de la population dépistée, d'un rythme de dépistage régulier inscrit dans un calendrier précis de 20 à 65 ans, d'un prélèvement adéquat, d'une analyse morphologique rigoureuse des cellules du frottis, d'une colposcopie performante et des biopsies qui s'ensuivent, ainsi que d'une prise en charge adaptée des lésions précancéreuses identifiées [2].

Avec la connaissance récente de la relation causale entre certains types de papillomavirus (HPV) et le cancer du col [3], de nouvelles orientations ont émergé dans la détection et la prévention des néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) et du cancer du col. En prévention secondaire (dépistage), il est admis que le test HPV associé au frottis améliore la performance du dépistage précoce. Le test HPV peut également être proposé dans la prise en charge des frottis ambigus (ASC-US) [4]. En prévention primaire, la recherche avancée porte actuellement sur un candidat vaccin pour prévenir l'infection à HPV et par voie de conséquence le cancer du col.

Dans cette revue nous faisons le point sur l'impact de la prévention secondaire, les évidences épidémiologiques et les implications majeures en terme de santé publique de la prévention primaire du cancer du col fondée sur l'immunisation contre l'infection à HPV.

2. Le cancer du col dans le monde et en France

Le cancer du col est la deuxième cause de cancers féminins dans le monde et représente environ 10 % de la totalité des cancers. En 2002, on estimait à 493 000 le nombre de cancers

invasifs, 83 % de ces cancers étant observés dans les pays en voie de développement [5]. Les zones à risque pour le cancer du col sont situées en Afrique du Sud et de l'Est, aux Caraïbes et en Amérique centrale où l'incidence moyenne est supérieure à 30 pour 100 000 femmes par an [6]. Chaque année, on estime à 273 000 les décès induits dont trois quarts sont enregistrés dans les pays en voie de développement [6]. En général, on retrouve une corrélation entre incidence et mortalité : certaines régions ont ainsi un taux de mortalité anormalement élevé, comme en Afrique. Moins de 50 % des femmes avec un cancer du col dans les pays en voie de développement survivent au-delà de cinq ans, où il affecte généralement des multipares en période d'activité génitale. Dans les pays développés le taux de survie à cinq ans est d'environ 66 %.

En France en 2000, on a enregistré 3400 cas de cancers invasifs du col utérin soit une incidence de 8/100 000 et mille décès (1,9/100 000) [7–9]. Il est au huitième rang des cancers féminins et au cinquième rang par sa mortalité. Depuis les années 1970 et jusqu'aux années 1990 on a observé une réduction des cas d'environ 2,5 % tous les ans [11] (Fig. 1). Cependant, cette incidence se maintient en plateau depuis environ dix ans. En Europe, l'incidence est estimée à 15,7/100 000 et 80 femmes meurent chaque jour de la maladie [10].

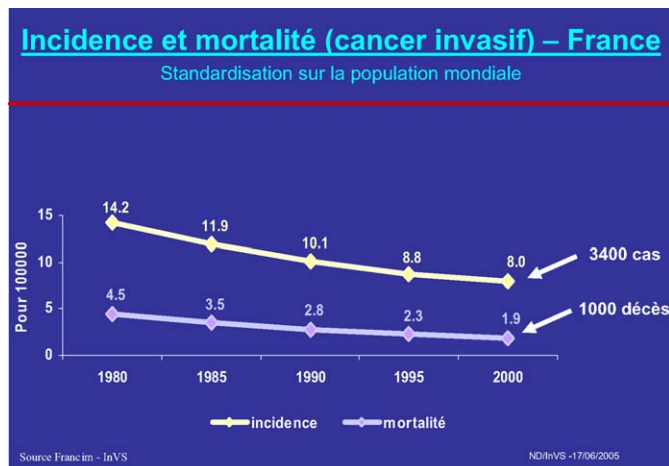


Fig. 1. Incidence et mortalité (cancer invasif), France. Standardisation sur la population mondiale.

3. Rôle des papillomavirus (HPV)

3.1. Infection à HPV : une cause nécessaire au cancer du col

Il est établi que les papillomavirus dits à risque sont les agents responsables des lésions précancéreuses et du cancer du col utérin [3]. L'infection chronique à HPV est considérée comme l'étape intermédiaire dans la genèse du cancer du col [12,13]. Cette notion est unique dans la recherche sur le cancer. Aucun cancer humain n'a montré une relation aussi clairement identifiée. Comparé à d'autres facteurs de risque de cancer, en particulier le tabac pour le cancer du poumon, et le virus de l'hépatite B pour le cancer du foie, le risque induit par les papillomavirus oncogènes est plus puissant. Le risque relatif du cancer du poumon lié au tabac est évalué à 10, celui du cancer du foie lié au virus de l'hépatite B est évalué à 50 et celui du cancer du col lié aux HPV est évalué de 300 à 400 [13].

La démonstration du lien entre le HPV et cancer du col a fait émerger des approches de prévention sur deux fronts : par le *dépistage* des infections à HPV comme marqueur de révélation précoce des anomalies morphologiques précancéreuses et l'*immunisation* contre l'infection à HPV pour prévenir le développement de ces lésions.

3.2. 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 le coupable. Bien que ces virus aient montré leur rôle carcinogé-

nétique 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, l'HPV, avec l'émergence de robustes évidences issues de la biologie moléculaire impliquant certains types de virus comme agents responsables de la transformation. Le risque relatif de l'association entre l'HPV et le cancer du col est de deux à trois fois supérieur, comparé aux autres facteurs de risque puissants de cancer. En 1995, l'IAIRC (International Agency for Research on Cancer) classe les HPV 16 et 18 comme des agents carcinogènes chez les humains [14]. Cependant, l'infection à papillomavirus est relativement fréquente dans la population générale. On estime qu'environ sept femmes sur dix ont été exposées au moins une fois durant leur vie aux HPV [15]. On admet que sans intervention une femme sur cinq exposée 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 [16,17]. La prévalence de l'infection avant 30 ans est estimée à 30 % en moyenne. Elle diminue progressivement avec l'âge pour atteindre une moyenne de 10 % entre 30 et 50 ans et 5 % au-delà de 50 ans (Fig. 2). [18,19]. Les types 16 et 18 sont les plus prévalents chez les femmes avec un frottis cervical normal en Europe, 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 L-SIL et 45 % des H-SIL, selon une récente méta-analyse, le ratio HPV 16 cancer/L-SIL est de 2 [21]. Il est de 1,21 pour le ratio cancer/H-SIL [22]. Plus récemment, il a été montré que le risque à dix ans pour développer un CIN 3 ou un cancer était de 17,2 % pour l'infection à HPV 16 et 13,6 % pour l'HPV 18 [23]. L'exposition et la persistance sont les plus prédominantes pour HPV 16 comparé aux autres types d'HPV à risque [24]. Toutes ces données confortent le rationnel pour une vaccination pré-

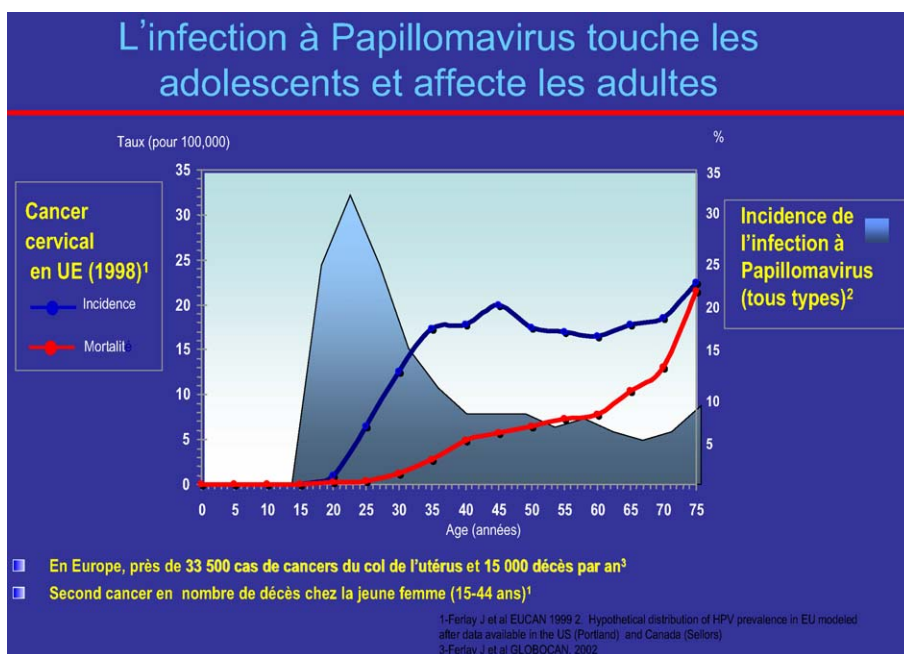


Fig. 2. L'infection à papillomavirus touche les adolescents et affecte les adultes.

ventive contre les HPV 16 et 18. La majorité des femmes exposées aux HPV développe une immunité liminale pour s'en protéger. Cette clairance des HPV est observée en général dans un délai de neuf à 12 mois [17]. Un nombre limité de femmes gardera les papillomavirus latents ou quiescents durant des mois, voire des années. Ces femmes peuvent alors développer en cas de persistance de l'infection une lésion intraépithéliale, qui, non détectée, pourrait aboutir à un cancer des années plus tard si le dépistage n'est pas réalisé ou a échoué [25–30] (Tableau 1). En d'autres termes le développement de lésions précancéreuses du col est le témoin d'un échappement immunitaire face aux papillomavirus, qui est propre à chacun, celui-ci étant plus marqué pour les HPV 16 et 18 [24].

Le modèle étiologique de la carcinogenèse du col est illustré sur la Fig. 3.

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 [31]. Les types 16 et 18 sont plus souvent

Tableau 1
Histoire naturelle de l'infection à HPVHR

Histoire naturelle de l'infection à HPV _{HR}	
Rôle de l'infection persistante dans la prédiction des lésions	
	OR-RRSIL /CIN
• V. Dalstein (2003)/JL Bory (2002)	237 CIN2-3
• C. Meijer/M. Nobbenhuis (1999)	327 / CIN3
• G. HO (1998)	37.2 / SIL
• E. Franco (1998)	20.6 / SIL
• L. Koutsky (1992)	11 / CIN2-3
	OR pour Cx invasif
• K.L Wallin/J. Dillner(1999)	16.4

• La persistance augmente avec l'âge
• Développement d'une SIL/Cx chez les femmes à frottis normaux

persistants que les autres types viraux [24]. Ainsi, la présence instantanée des HPV au niveau du col ne signifie pas la présence d'une lésion : il peut également s'agir d'un portage silencieux.

À l'inverse, il est clairement démontré que la persistance de l'ADN viral au-delà de 12 ou 18 mois d'intervalle est un bon indicateur lésionnel actuel ou futur. Ce phénomène est plus marqué pour l'infection HPV 16 et 18 [24]. Le risque relatif de développer une lésion des années plus tard est évalué de 11 à 350 (Tableau 1). 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 [32,33]. La liaison spécifique de la protéine E7 à des produits du gène inhibiteur du cycle cellulaire, en particulier la 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 [34].

3.3. Types viraux et modèle étiologique

Plus de 100 génotypes d'HPV ont été catalogués. Parmi eux 40 types ont un tropisme muqueux des voies aérodigestives et du bas appareil génital. Dans ce dernier les types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68 sont considérés comme oncogéniques du fait de leur fréquente association avec le cancer du col et les CIN. D'autres types à tropisme génital comme les types de 6, 11, 42, 44 et d'autres types plus rares sont considérés comme non oncogènes et causent généralement des lésions subcliniques et cliniques sous forme de condylomes acuminés ou plans.

4. La vaccination HPV comme approche de prévention primaire du cancer du col

Parce que le cancer du col est la conséquence d'une infection virale, il a été possible de développer la recherche pour le prévenir par une vaccination comme l'a été la vaccination de l'hépatite B et le succès qu'elle a remporté dans la prévention du cancer du foie.

La prévention primaire du cancer du col peut ensuite être potentiellement obtenue par l'immunisation et le contrôle de l'infection génitale à HPV. Les stratégies de promotion et d'éducation en santé contre les infections sexuellement transmissibles n'ont qu'un impact limité sur la prévention de l'infection. En effet, si des mesures de protection peuvent limiter l'extension de la maladie, il n'est pas prouvé qu'elles soient efficaces pour les éviter. Cela est particulièrement vrai pour l'infection à HPV à risque.

4.1. Principes de la vaccination HPV

Deux types de vaccins HPV sont en cours de développement : les vaccins prophylactiques pour prévenir l'infection à HPV et les vaccins thérapeutiques pour

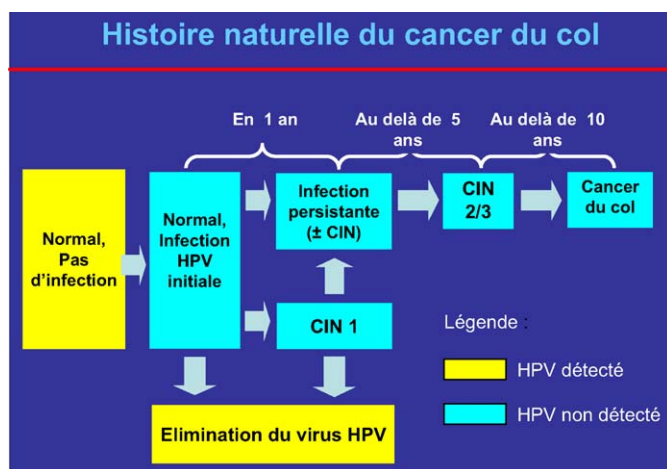


Fig. 3. Histoire naturelle du cancer du col.

induire la régression ou la rémission des lésions précancéreuses et du cancer du col.

Cette revue se concentre sur les développements de la vaccination prophylactique uniquement.

Les vaccins à HPV prophylactiques actuels sont fondés sur les VLP (*virus-like particles*). Il s'agit de la production d'une capsidie entière dépourvue d'ADN et composée de l'assemblage de la protéine majeure L1 de l'enveloppe virale des HPV à risque. En microscopie électronique ces VLP ne peuvent se distinguer des virus eux-mêmes.

Deux firmes pharmaceutiques, Glaxo Smith Kline™ (GSK) et Merck & Co™ sont activement impliquées dans la recherche et le développement des vaccins prophylactiques. Ces VLP sont produits dans les Baculovirus-cellules d'insectes (vaccin GSK-Cervarix®) ou des levures (vaccin Merck-Gardasil®). Ils ne sont pas infectieux et sont non oncogènes. Ils induisent des taux élevés d'anticorps neutralisants spécifiques. Les mécanismes de protection mis en jeu sont liés à la présence dans le mucus cervical d'anticorps neutralisants d'origine sérique ayant transsudé. En cas d'exposition, les anticorps se fixent sur les déterminants de la capsidie virale et empêchent l'installation de l'infection. La vaccination VLP avec les HPV animaux à tropisme muqueux induit une protection spécifique de type mais aucune régression des lésions constituées. Cela laisse supposer que la vaccination prophylactique ne peut pas avoir d'effet sur les lésions avérées.

À ce jour, trois études randomisées, portant sur la vaccination HPV 16–18, ont été publiées et montrent des résultats prometteurs en terme d'efficacité et d'immunogénicité [35–37].

Ces études montrent que le vaccin HPV protège non seulement des lésions préinvasives associées à ces types viraux mais également des infections persistantes et incidentes avec une efficacité presque complète. Les vaccins préviennent le développement de la maladie mais aussi éliminent leurs agents responsables du tractus génital d'où ils peuvent infecter de nouveaux partenaires. Dans les trois études, l'efficacité vaccinale est maximum pour prévenir l'acquisition de l'infection à HPV et sa persistance en relation avec les types viraux concernés, et révèle des résultats encourageants dans la prévention des CIN.

Les études de phase 3 en cours portant sur des populations plus larges évaluent l'efficacité à prévenir les CIN de haut grade. Les résultats préliminaires laissent entrevoir une efficacité remarquable proche de 100 % sur les CIN de haut grade spécifique de types.

4.2. Types d'HPV des candidats vaccins

Un des points importants en recherche et développement des vaccins HPV est le nombre de types viraux à inclure comme immunogènes. Les études épidémiologiques disponibles sont assez convaincantes pour attribuer à chaque type viral la proportion des cancers du col dont ils sont responsables. Les données issues d'une récente revue qui a fait le point des études de cas-témoins disponibles indiquent qu'un vaccin pen-

tavalent composé des VLP des HPV 16, 18, 45, 31 et 33 pourrait potentiellement prévenir 83 % des cancers du col. Un vaccin heptavalent qui inclurait les types 52 et 58 pourrait prévenir 87 % [38]. Il est évident que le gain obtenu diminue au-delà de quatre types viraux tout en induisant des surcoûts de fabrication. Cependant, l'impact potentiel de la vaccination HPV requiert des modèles complexes qui incorporent des variables qui affectent l'histoire naturelle du cancer du col dans différents pays et selon différents scénarios. Ces modèles de Markov sont des outils intéressants afin de projeter l'efficacité vaccinale tenant compte du niveau de l'immunité et des différentes hypothèses dans l'histoire naturelle de l'infection HPV au cancer. Ces mêmes modèles peuvent être paramétrés au col pour évaluer le rapport coût/bénéfice comparé aux autres approches de prévention [39].

4.3. Paramètres mesurés pour évaluer l'efficacité vaccinale

Les résultats des études randomisées disponibles portent sur le vaccin monovalent HPV 16, bivalent HPV 16 et 18 et quadrivalent HPV 16,18, 6 et 11. Les études de phase 2 et 3 ont évalué la tolérance et l'immunogénicité avec un recul d'environ quatre ans. L'efficacité vaccinale est évaluée sur des indicateurs viraux et lésionnels à savoir l'infection incidente et 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 quatre ans. L'analyse porte sur l'efficacité spécifique des types viraux concernés mais aussi sur une action d'immunité croisée potentielle sur d'autres types viraux et lésions associées. Il faudra répondre également à la question de la durée de protection et des rappels éventuels. Les études en cours devront s'intéresser à la corrélation entre taux d'anticorps et protection. Deux candidats vaccins sont actuellement en phase 3 de développement. Le vaccin GSK (Cervarix®) est un vaccin bivalent constitué des VLP L1 des HPV 16 et 18, le vaccin Merck™ (Gardasil®) est un vaccin quadrivalent utilisant les VLP L1 des HPV 16, 18, 6 et 11. Le vaccin GSK™ est destiné à prévenir les CIN et les cancers du col HPV 16 et 18 associés ; le vaccin Merck™ est destiné à prévenir ces mêmes lésions ainsi que des condylomes acuminés, pathologie fréquente chez les jeunes, de topographie cutanéomuqueuse le plus souvent génitale externe.

4.4. Résultats des études randomisées

4.4.1. Résultats avec le vaccin bivalent (HPV 16 et 18) : le programme de GSK™ (Cervarix®)

C'est une étude de phase 2 multicentrique, randomisée en double insu contre placebo menée au Brésil, au Canada et aux États-Unis [37]. Le vaccin est composé de 40 µg d'HPV 16 et 18 VLP L1. L'adjuvant utilisé est de l'AsO₄, il s'agit d'un adjuvant original composé d'aluminium et d'un immunogène, le MPL. L'AsO₄ induit une réponse immunitaire plus forte que le seul adjuvant aluminium qui compose la majorité des vaccins. Les injections sont effectuées au temps zéro, un et six

mois. Environ 1100 femmes âgées de 15 à 25 ans ont été sélectionnées. Les critères d'inclusion ont été les suivants : patientes séronégatives pour HPV 16 et 18 (Elisa), HPV 16 et 18 négatif (PCR), ayant un frottis en suspension liquide normale à l'inclusion.

Comparée au placebo sur les infections 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 cytologiques, liées à ces types viraux l'efficacité est de 93 %. En terme d'immunogénicité on observe une forte séroconversion. Les anticorps neutralisants sont 1000 fois supérieurs pour HPV 16 et 18 au septième mois comparé à ceux avant l'inclusion, alors que par rapport à l'infection naturelle les anticorps sont 80 à 100 fois supérieurs. La tolérance du vaccin bivalent n'est pas différente de celle des sujets témoins pour les manifestations locales (93,5 versus 87 %) et générales (78,6 versus 78,5 %).

Des résultats intéressants ont récemment été présentés (Dubin G., communication personnelle, Workshop HPV, Vancouver 2005) sur un possible effet d'immunisation croisée du vaccin bivalent sur les types viraux phylogénétiquement rattachés aux types 16 et 18. On observe 78 % d'efficacité sur l'infection HPV 31, 77 % sur l'infection HPV 52 et 75,4 % sur l'infection HPV 45. L'efficacité sur les frottis anormaux associés aux 12 types viraux phylogénétiquement associés est de 68,2 %. Cette notion nouvelle mérite d'être confirmée par des évaluations à large échelle. Le vaste programme de phase 3 qui a commencé en 2003 concerne 30 000 femmes de dix à 25 ans et au-delà de 25 ans. Il a pour objectif de préciser l'âge de la vaccination, sa tolérance et son efficacité à long terme.

4.4.2. Programme des essais cliniques de Merck™

4.4.2.1. *Essai de phase 1.* Il a porté sur 300 sujets. L'immunogénicité et la tolérance d'une gamme de doses de vaccins HPV monovalents VLP L1 ont été évaluées. Le groupe actif est composé de 82 sujets vaccinés avec le vaccin monovalent HPV 16 ; le groupe témoin est composé de 167 sujets dont certains sont vaccinés avec un vaccin HPV 11, les autres recevant un placebo. La détection d'une infection persistante à HPV 16 par PCR est nulle dans le groupe actif ; dans le groupe témoin 15 infections HPV 16 sont observées. Cette première étude indiquait qu'il n'y a pas d'immunisation croisée entre le vaccin HPV 11 et HPV 16. Dans cette même étude le taux des anticorps neutralisants est 1000 fois supérieur à ceux de la préinclusion dans les huit mois qui suivent la première injection. Le taux des anticorps diminue légèrement avec le temps et reste 100 fois supérieur à ceux de la préinclusion à 36 mois. On observe également que des taux d'anticorps ne varient pas de façon significative selon les concentrations vaccinales utilisées. On en a conclu que les concentrations les plus faibles seront utilisées dans les études de phase 2.

4.4.2.2. *Essai de phase 2 [35].* Sept cent soixante-huit patientes ont reçu un vaccin HPV 16 VLP L, comparées à 765 sujets

témoins qui ont été évalués. L'injection est pratiquée en intramusculaire à zéro, deux et six mois. La tolérance locale et générale est semblable au groupe témoin.

Une évaluation intermédiaire a été réalisée à 17 mois. L'efficacité du vaccin HPV 16 est de 100 % pour les infections HPV 16 persistantes, les CIN-HPV 16 associés et les CIN 3-HPV 16 associés [35].

L'évaluation pratiquée à trois ans et demi (Mao C, communication personnelle, ICAAC 2004) montre une efficacité toujours remarquable de 100 % sur les infections persistantes HPV 16 et les CIN 3-HPV 16 associés. Tous CIN confondus et quel que soit le type viral on observe une efficacité de 30 % sur les CIN 1, de 40 % sur les CIN 2, de 52 % sur les CIN 2-3 et de 73 % sur les CIN 3. L'immunogénicité demeure remarquable. À 36 mois, les anticorps neutralisants sont 100 fois supérieurs à ceux de la préinclusion et deux fois supérieurs à ceux de l'infection naturelle.

4.4.2.3. *Essai de phase 2b [36].* Elle a évalué la performance du vaccin quadrivalent HPV 16, 18, 6 et 11 VLP L1 (Gardasil®) sur une période de 36 mois. La tolérance locale et générale reste inchangée. L'efficacité est de 90 % sur l'infection persistante associée à ces quatre types viraux, de 90 % sur les lésions cliniques associées, et de 100 % sur les lésions acuminées HPV 6 ou 11 (le nombre de lésions acuminées demeure cependant faible) de 86 % pour les lésions associées à HPV 16 et 89 % pour les lésions associées à HPV 18. Concernant l'immunogénicité à 36 mois on observe dans cette étude une diminution significative des anticorps neutralisants pour HPV 18, HPV 6 et HPV 11. Il conviendra d'analyser dans l'avenir la corrélation entre taux d'anticorps et impact sur l'efficacité lésionnelle.

4.4.2.4. *Essai phase 3.* Vingt-cinq mille femmes sont en cours d'évaluation dans cette étude qui examine la tolérance, l'immunogénicité, l'efficacité sur les CIN de haut grade, les CIN 1 et les condylomes acuminés ainsi que le bénéfice en santé publique. Récemment les résultats préliminaires de l'étude FUTURE II, incluant les données des phases 2 et 3 ont été présentées à l'ACIP (Advising Committee on Immunization Practices), institution américaine chargée de formuler les recommandations sur le vaccin HPV (Barr E, ACIP octobre 2005). Sur plus de 10 000 patientes, on observe à 17 mois une efficacité à 100 % sur les infections HPV 16 et 18 et sur les CIN 2–3 associés. L'étude FUTURE I portant sur le vaccin quadrivalent montre une efficacité à 100 % sur les infections à HPV 6, 11, 16 et 18 et les CIN-adenocarcinomes in situ associés quel que soit leur stade. On observe également une efficacité à 100 % des infections HPV 6, 11, 16 et 18 des lésions associées sur les lésions vaginales et les sites génitaux externes. Les résultats de ces études randomisées qui devraient voir le jour avant la fin de l'année 2006 préparent à l'enregistrement du vaccin.

Les caractéristiques et les résultats des trois principales études des vaccins HPV sont rapportés au Tableau 2.

Tableau 2
Caractéristiques et résultats des trois principales études randomisées des vaccins HPV

Paramètres et caractéristiques	Études		
	Merck	Merck	GSK
Référence	Koutsky et al. <i>NEJM</i> . 347 : 1645-1651 ; 2002 (phase 2)	Villa et al. <i>Lancet Oncology</i> 2005 (phase 3)	Harper et al. <i>Lancet</i> . 364 : 1757-1765 ; 2004 (phase 2)
Type de vaccin	Monovalent HPV 16. VLP L1	Tétravalent HPV16-18-6 et 11 VLP L1	Bivalent HPV 16 et 18 VLP L1
Système d'expression	Champignon (<i>saccharomyces cerevisiae</i>)	Champignon (<i>saccharomyces cerevisiae</i>)	Cellules d'insectes (Baculovirus)
Concentration	40 µg HPV 16	20 µg HPV 6 / 40 µg HPV 11 / 40 µg HPV 16 / 40 µg HPV 18	20 µg HPV 16 / 20 µg HPV 18
Adjuvant	Hydroxy aluminium, phosphosulfate	Hydroxy aluminium, phosphosulfate	ASO4
Dose d'administration	IM : 0.5 ml	IM : 0.5 ml	IM : 0.5 ml
Programme	0,2 et 6 mois	0,2 et 6 mois	0,1 et 6 mois
Dimensions de l'étude	768 vaccinées contre 765 placebos	239 vaccinées contre 242 placebos	560 vaccinées contre 553 placebos
Site	USA	Brésil, Europe, USA	USA, Brésil, Canada
Tranche d'âge	16-23 ans	16-23 ans	15-25 ans
Critères d'inclusion clef	HPV DNA et sérologie négative. Pas de lésions cervicales, peu de partenaires sexuels	HPV DNA +/- Sérologie +/-	HPV DNA et sérologie négatives. Pas de lésion cervicale, peu de partenaires sexuels
Durée	Supérieure à 18 mois. 7 mois (AC)	Supérieure à 48 mois. 36 mois (AC)	Supérieure à 27 mois. 18 mois (AC)
Efficacité infections incidentes et transitoires	91 % [80-97]		92 % [65-98]
Efficacité infections persistantes	100 % [90-100]	89 % ? HPV HPV6 : 100 % HPV11 : non connue HPV16 : 86 % HPV18 : 89 %	100 % [51-100]
Efficacité anomalies cytologiques	Non fournie		93 % [70-98]
Efficacité lésions pré-invasives	100 % [24-100]	100 %	100 % [51-100]
Tolérance	Acceptable	Acceptable	Acceptable
Séroconversion	100 %	100 %	100 %
Taux AC comparé infection naturelle	60 fois plus élevé	HPV16 : 18 x sup/Po HPV11 : inchangé HPV18 : 2 x sup/Po HPV6 : 1.5 x sup/Po	80 fois plus élevé pour HPV16 50 fois plus élevé pour HPV18

VLP : Virus Like Particule
AC : Anticorps entrailsants
Po : Placebo

4.5. Questions clés sur la vaccination HPV

4.5.1. Impact du vaccin HPV

En comparaison 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 fréquence du carcinome hépatocellulaire. En 2010 on projette un taux de 0,1 % d'hépatites B chez les enfants soit une réduction de 99 % des porteurs et une réduction majeure de la maladie [40].

L'immunisation contre les HPV devrait avoir un impact majeur dans les pays en voie de développement où 80 % des cancers du col sont observés chaque année et où le dépistage cy-

tologique est inexistant ou inefficace. Les vaccins HPV 16 et 18 protégeraient de 70 % des 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 développés l'impact sur les paramètres du dépistage sera observé rapidement. Une réduction de l'incidence de l'infection à HPV 16 et 18 de 90 %, des anomalies cytologiques d'environ 50 %, des CIN dans la moitié des cas et des CIN 3 dans 70 % des cas. La réduction significative de la prévalence des anomalies cytologiques sera perceptible dans un délai rapide, en moyenne trois à cinq ans. [36,37]. Parce que la majorité des cancers du col est associée à HPV 16 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.

4.5.2. Coût/bénéfice des vaccins HPV

Les modèles de simulation mathématique indiquent que l'association d'un programme de vaccination HPV au dépistage du cancer du col a un impact potentiel sur le rapport coût/bénéfice dans les pays développés. Les modèles indiquent qu'une prévention fondée sur le seul vaccin HPV réduirait, mais ne supprimerait pas le cancer du col [41]. De fait, il n'y a aucune démonstration sérieuse que les vaccins HPV remplaceraient les programmes de dépistage. Cependant, il est plus plausible d'envisager un programme de prévention du cancer du col fondé sur la prévention primaire (vaccination) et secondaire (dépistage) dont les avantages seraient certainement plus importants que ceux de la situation actuelle [42–44]. Les études indiquent que les stratégies associant vaccination et dépistage cytologique ont un rapport coût/bénéfice supérieur à celui des stratégies fondées uniquement sur le dépistage par frottis. Le bénéfice le plus marquant semble porter sur une balance adéquate d'un dépistage triennal démarrant à l'âge de 25 ans associé à une vaccination entre dix et douze ans. La vaccination HPV générant une réduction significative plus importante pour les frottis H SIL que pour les frottis L SIL, il serait alors possible d'envisager des interventions moins agressives sur ces dernières que nous ne le faisons actuellement.

4.5.3. Mise en application des vaccins HPV, questions générales

Un certain nombre de questions demeure en suspens. Les études de phase 3 devraient répondre à certaines d'entre elles.

Tableau 3
Impact des différentes stratégies de vaccination

	Pré-adolescents (1 groupe d'âge)	Tous Pre-Adolescents / Adolescents	Jeunes femmes 18–25 ans
Opportunité de vaccination existante	+++	++	++
Taux de couverture vaccinale attendue	+++	++	+ / ++
Rapidité de l'impact sur le cancer du col	+	++	+++
Rapidité de l'impact sur les lésions précoces	++	+++	+++
Rapidité de l'impact sur les verrues génitales	++	+++	++
Impact total sur les infections à HPV	+++	+++	++

Pour optimiser l'effet sur le cancer du col de l'utérus et sur toutes les infections associées au HPV :

- Débuter la vaccination chez les pré-adolescents si une opportunité peut être instaurée
- L'ajouter chez les adolescents plus âgés et les jeunes femmes

4.5.3.1. La population cible idéale. La Fig. 2 montre que, pour être efficace, une immunisation anti-HPV pour la prévention du cancer du col doit être acquise avant l'âge de 20 ans. S'il est établi que le vaccin sera proposé aux préadolescentes et adolescentes avant les premiers rapports (naïves pour les HPV), il n'est pas prouvé qu'un bénéfice pourrait être obtenu chez les adultes déjà exposées aux virus.

L'âge moyen des premiers rapports sexuels diminue dans les pays industrialisés [44]. En Europe, il est estimé à 17 ans. Cependant, beaucoup de jeunes filles ont eu leurs premiers rapports bien avant leur majorité. 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. Mais cette population n'est pas très mobilisable pour une campagne. Le Tableau 3 indique les différents impacts selon l'âge.

Cependant, il est probable que les vaccins HPV seront également proposés aux adultes déjà exposées aux HPV avec un bénéfice dont les études de phase 3 en cours apporteront certainement une réponse. Un des objectifs de cette approche est une action potentielle sur les infections incidentes et latentes réduisant ainsi le risque de développement lésionnel ou de transmission.

4.5.3.2. Le sexe. Filles ou garçons ? À l'heure actuelle il n'y a pas de réponse claire à cette question. Bien que vacciner les garçons ait certainement un impact dans la limitation de la maladie chez la femme, les précancers et cancers du col induits par les HPV à risque sont des maladies liées au potentiel immunitaire de chaque femme. Le cancer du col est une conséquence rare de l'infection HPV. Vacciner les deux sexes néces-

siterait des ressources financières plus importantes. Il faudra bien entendu démontrer le rapport 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. Par ailleurs, des interrogations demeurent sur l'efficacité de la protection chez les garçons. Les vaccins ayant démontré leur efficacité en territoire muqueux (col), aucune donnée n'est disponible sur la protection en territoire cutané chez l'homme (pénis).

Cependant, l'introduction d'un vaccin quadrivalent incluant les HPV 6 et 11 et dont le bénéfice pour prévenir les condylo-mes acuminés est potentiel va certainement ouvrir les voies de cette vaccination aux jeunes garçons au titre de cette maladie.

4.5.3.3. Durée de protection. Le recul que nous avons actuellement est d'environ quatre ans. Les études randomisées avec le vaccin monovalent HPV 16 (Merck™) [36] et bivalent HPV 16 et 18 (GSK™) [37] montrent que la séroconversion est importante après trois injections. Les anticorps neutralisants demeurent 10 à 50 fois plus élevés que ceux de l'infection naturelle à HPV 16 et 80 fois plus élevés que ceux de l'infection naturelle à 18 mois pour le vaccin GSK™ et dix fois plus élevé que ceux de l'infection naturelle à sept mois pour le vaccin monovalent HPV 16 de Merck™. L'étude de phase 3 avec le vaccin quadrivalent de Merck™ a permis une mesure des anticorps neutralisants HPV 16, 18, 6 et 11 à 36 mois. Si le taux des anticorps demeure significativement élevé à 36 mois pour HPV 16 et diminue de manière significative pour HPV 18 et HPV 6 alors que pour HPV 11 le taux des anticorps est équivalent à ceux du placebo. Pour les anticorps anti-HPV 6, 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 d'anticorps neutralisants et effet protecteur. Cependant, à ce jour, les taux d'anticorps neutralisants demeurant élevés en plateau quatre ans après la vaccination laissent entrevoir une protection durable en particulier pour HPV 16. 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.

4.5.3.4. Faut-il considérer des groupes à risque ? S'il y a un groupe à risque à identifier c'est bien celui des immunodéprimés : HIV positifs, maladies auto-immunes, patientes sous immunosuppresseurs. Concernant les sujets HIV positifs l'introduction de la trithérapie a permis le rétablissement immunitaire rendant ces sujets à risque égaux face au cancer du col comparés aux immunocompétents. Cependant, les pathologies récurrentes à HPV du tractus génital, des cas récalcitrants aux traitements conventionnels, les lésions plurifocales et multicen-

triques 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 HIV positifs. On pourrait aussi la proposer avant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur pour transplantation ou maladie auto-immune. Ces cas restent cependant marginaux. Parce que le cancer du col est une maladie qui peut potentiellement concerner chaque femme ayant une activité sexuelle et parce que la cause en est un échappement immunitaire spécifique de 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 en voie de développement et un bénéfice mineur et non perceptible dans les pays développés.

4.5.3.5. Vaccination recommandée ou simplement requise ? 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.

4.5.3.6. Acceptabilité. Auprès des professionnels et du public, l'acceptabilité de ce vaccin 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 deux ? Il faudra être vigilant sur la perception du message. 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 davantage d'impact chez les plus jeunes.

4.5.3.7. 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 [45,46]. 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 prérequis 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.

4.5.4. Performance d'une campagne vaccinale : rôle essentiel de la couverture

En terme de santé publique, la participation au programme vaccinal est, comme pour le dépistage, déterminante. Les modèles mathématiques nous indiquent qu'avec un vaccin HPV 16 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 [43]. 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 par cancer du sein dans plus d'un tiers des cas [47,48], le dépistage par frottis dans les pays développés protège du décès par cancer dans 70 % des cas. Il est logique de penser qu'un programme fondé sur une vaccination HPV et un dépistage amplifierait la protection et réduirait la mortalité par cancer du col de façon plus significative de l'ordre de 90 %.

4.5.5. Stratégies de dépistage à l'ère vaccinale

Un des sujets les plus débattus 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, compte tenu que le succès du dépistage est fondé 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 fondé sur la pratique du frottis à un rythme bi- ou trisannuel de 20 à 70 ans [49–51], l'introduction d'une vaccination dans la prévention du cancer du col apporterait une

sécurité supplémentaire qui garantirait une protection optimum (Tableaux 4 et 5).

Vaccination et dépistage : les deux sont complémentaires. Il faut imaginer la vaccination comme un volet de sécurité en plus du dépistage.

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.

Dans la population vaccinée, les scénarios de stratégies de prévention pourraient être hypothétiquement les suivants :

- à l'âge du début du dépistage la réalisation d'un test HPV par génotypage (HPV 16 et 18) serait proposé. Pour les su-

Tableau 5
Dépistage versus vaccination prophylactique HPV. Force et limites

Dépistage versus vaccination prophylactique HPV Force et limites	
	Dépistage + vaccination HPV
LIMITES	Dérapage des coûts
FORCE	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccination > 13 ans • Dépistage > 30 ans • Espacement du rythme de dépistage (> 5-8 ans) • Dépistage basé sur le risque = biologique (HPV) • Protection à 100 % • Coût-bénéfice ++

Tableau 4
Dépistage versus vaccination prophylactique HPV. Forces et limites

Dépistage versus vaccination prophylactique HPV - Forces et limites		
	Dépistage	Vaccination HPV (16-18)
LIMITES	<p>Pays développés :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Couverture : D. organisé vs D. volontaire 2. Sensibilité test : Faux -, 35 % K ♀ suivie 3. Rythmicité +++ , périodicité : ts 2 à 3 ans de 25 à 65 ans 4. Observance : responsabilité individuelle-collective 5. Coût ++ 6. Faux+ (cyto-HPV) / <u>reproductibilité</u> <p>Pays voie développement : Absence de dépistage</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Protection incomplète (HPV16-18 ≈ 70 %) 2. Couverture vaccinale 3. Naïves (+) vs exposées / infectées (?) 4. Durée de l'immunisation ? 5. Ne protège dans le temps que la population vaccinée 6. Nécessite un vaste programme d'éducation et de formation
FORCES	<ol style="list-style-type: none"> 1. A fait preuve de son efficacité 2. Largement répandue dans les pays développés 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Plus que l'HPV, c'est <u>l'échappement immunitaire</u> face aux HPV qui cause la maladie +++ (<u>persistance de l'infection à HPV</u>) 2. Le vaccin palie à ts les écueils du <u>dépistage</u> 3. Bonne <u>tolérance, immunogène, efficace</u> sur infection HPV persistante et CINHG (> 95 %) 4. Coût / bénéfice

jets négatifs à HPV 16 et 18, le frottis et un test HPV à trois ou cinq ans seraient indiqués. Si le test demeure négatif le dépistage serait répété tous les cinq à dix ans ;

- si l'HPV est positif (16 ou 18) à l'âge du début de dépistage, un frottis et une prise en charge ou un suivi adapté serait proposés.

On anticipe que la participation au programme vaccinal sera progressive pour aller croissant les 40 prochaines années en même temps que le dépistage ira décroissant.

4.5.6. 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 colpobiopsies, des traitements, des suivis et des coûts liés et à ce dépistage ; ces effets seront perceptibles dans un délai court. Une diminution des cas de cancer du col dans les populations à risque qui ne bénéficient pas du dépistage et chez celles qui sont dépistées (30 % des cancers invasifs du col, 1000 cas environ en France tous les ans) serait un des impacts majeurs de cette nouvelle stratégie. Il faudra évaluer le rapport coût/bénéfice lié à ces nouveaux programmes comparés aux stratégies conventionnelles fondées 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 rapport 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 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 (trois injections, de la chaîne du froid, etc.) D'autres formes galéniques à l'étude (voie orale ou nasale) pourraient répondre aux conditions spécifiques de ces populations.

4.5.7. Vaccination des femmes adultes ou avec infection HPV prévalente

Il n'est pas démontré que ces vaccins sont moins efficaces chez les femmes déjà exposées aux HPV. Il sera difficile d'écarter ces femmes, en général plus motivées, même si la vaccination n'a pas d'impact sur l'infection à HPV actuel. 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.

4.5.8. Questions non encore résolues

Les études de phase 3 en cours vont apporter des éclaircissements sur l'histoire naturelle de la maladie que les études épidémiologiques n'ont pas encore apportés [52]. 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 candidats 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.

À quel âge vacciner (jeunes ou adultes) ? L'homme doit-il être vacciné ? Quelle durée de protection ? Y a-t-il une protection croisée ? Quel programme de vaccination dans les pays en voie de développement ? Comment incorporer le programme de vaccination dans les stratégies actuelles de dépistage du cancer du col ? Dans tous les cas il faudra veiller au risque de relâchement du dépistage et face aux maladies sexuellement transmissibles. 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 de ces vaccins.

5. 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 quatre 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, fondée 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 (Fig. 4). 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 lointain sur l'incidence et la mortalité par cancer du col serait la conséquence la plus attendue.

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

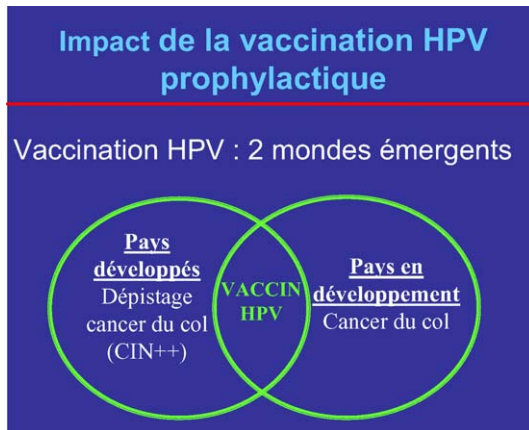


Fig. 4. Impact de la vaccination prophylactique.

l'effritement 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.

Références

- [1] Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Pratique des frottis cervicaux pour le dépistage du cancer du col. In: Recommandations et références médicales. Tome 2. Paris: Andem; 1995. p. 9–24.
- [2] Patnick J. Screening that failed to work. In: Franco E, Monsonégo J, editors. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 200–2.
- [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] Solomon D, Schiffman M, Tarrone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293–9.
- [5] Ferlay L, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC CanceBase. N° 5, version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
- [6] Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* (24) Sep 1999;83(1):18–29 (Erratum in. *Int. J. Cancer* 1999;83(6):870–3).
- [7] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. Recommandations pour la pratique clinique. Actualisation. Paris: Andem; 2002.
- [8] Exbrayat C. Col de l'utérus. In: Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Paris: INVS; 2003. p. 107–12.
- [9] Rousseau A, Bohet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'assurance maladie. *Bull Epidemiol Hebdo* 2002;19:81–3.
- [10] Council of the European Union. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. *Off J Eur Union* 2003;L327:34–8.
- [11] Weidmann C, Schaffer P, Hedelin G, Arveux P, Chaplain G, Exbrayat C, et al. L'incidence du cancer du col de l'utérus régresse régulièrement en France. *BEH* 1998;5:17–9.
- [12] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12–9.
- [13] Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(6):506–11.
- [14] IARC working group. Human papillomavirus. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol.64. Lyon: International agency for research on cancer; 1995.
- [15] Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102(5A):3–8.
- [16] Schiffman M, Krüger Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:14–9.
- [17] 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.
- [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(8):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(6):919–23.
- [20] Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. 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* Sep 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(5):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(1):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(14):1072–9.
- [24] Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Cosette M. Wheeler 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(18):1272–8.
- [26] 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.
- [27] Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL, Le Bail Carval K, Sautiere JL, Carbillet 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(3):396–403.
- [28] Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002;102(5):519–25.
- [29] 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.
- [30] 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(22):1633–8.
- [31] Wang SS, Hildesheim A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:35–40.

- [32] Monsonégo J. Papillomavirus et cancer du col de l'utérus. *Med Sci (Paris)* 1996;12:733–44.
- [33] Chellappan S, Kraus VB, Kroger B, Munger K, Howley PM, Phelps WC, et al. Adenovirus E1A, simian virus 40 tumors 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(10):4549–53.
- [34] 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(2):265–73.
- [35] 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(21):1645–51.
- [36] 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(5):271–8.
- [37] Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al., GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* Nov 2004;364(9447):1757–65 (13–19).
- [38] Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111(2):278–85.
- [39] 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(6):896–904.
- [40] Huang K, Lin S. Nationwide vaccination: a success story in Taiwan. *Vaccine* 2000;18(Suppl 1):S35–8.
- [41] 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(8):604–15.
- [42] Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9(1):37–48.
- [43] Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290(6):781–9.
- [44] 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.
- [45] Anhang R, Wright Jr. TC, Smock L, Goldie SJ. Women's desired information about human papillomavirus. *Cancer* 2004;100(2):315–20.
- [46] Anhang R, Stryker JE, Wright Jr. TC, Goldie SJ. News media coverage of human papillomavirus. *Cancer* 2004;100(2):308–14.
- [47] 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(3):458–69.
- [48] Feig SA. Effect of service screening mammography on population mortality from breast carcinoma. *Cancer* 2002;95(3):451–7.
- [49] Monsonégo J. Spontaneous screening: benefits and limitations. In: Franco E, Monsonégo J, editors. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 220–40.
- [50] Monsonégo J. Enquête nationale sur le dépistage du cancer du col auprès des gynécologues. *Gynecol Obstet Pratique* 1996;81:1–5.
- [51] Camatte S, Morice P, Pautier P, Lhommé C, Haie-Maier C, Duvillard P, et al. In: Blanc B, editor. *Incidence et mortalité du cancer du col en France. Quelle relation avec le dépistage*. Paris: Springer; 2005. p. 35–45.
- [52] Garnett GP, Waddell HC. Public health paradoxes and the epidemiological impact of an HPV vaccine. *J Clin Virol* 2000;19(1–2):101–11 (Review).