

La vaccination contre le *Papilloma virus* (HPV) : la prévention du cancer du col utérin

Anti-HPV vaccination : preventing cervical cancer

P. Simon et I. Dupond

Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Erasme

RESUME

Deux vaccins anti-HPV arriveront prochainement sur le marché en Belgique. Dirigés contre la protéine L1 de certains types de Papilloma virus, ils visent la prévention contre le cancer du col et contre certaines lésions précancéreuses.

Il est connu depuis plus d'une décennie que l'infection par certains types d'HPV est un préalable à la majorité des cancers du col utérin. Des évidences épidémiologiques et de biologie moléculaire étayent ce fait. C'est pourquoi des vaccins dirigés contre les protéines de capsid de ces virus ont été développées. Deux de ces vaccins sont actuellement sur le point d'être enregistrés en Belgique. Cervarix® (GSK) est un vaccin dirigé contre les HPV 16 et 18, qui sont associés à 70 % des cancers du col dans le monde. Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) propose une vaccination contre les protéines L1 de l'HPV 16 et 18, mais également contre les HPV 6 et 11 qui sont associés à des lésions bénignes de la sphère ano-génitale (condylomes).

Les résultats obtenus jusqu'à présent sont très prometteurs en termes d'efficacité préventive des infections persistantes et des dysplasies cervicales.

Deux apports récents méritent d'être notés : d'une part, la prévention offerte par Cervarix® se maintient pendant au moins 4,5 ans, d'autre part, la vaccination par Gardasil® de patientes déjà infectées par un des types viraux (16, 18, 6,11) se révèle efficace à 100 % en prévention des maladies causées par les types restants.

Il est donc vraisemblable que la prévention du cancer du col par vaccination anti-HPV concernera bientôt non seulement les patientes " naïves " de tout contact avec HPV mais aussi les patientes ayant déjà " rencontré " ces virus.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : S 338-40

ABSTRACT

Two anti-HPV vaccine will soon be registered on the Belgian market. Providing immunity against the L1 protein of several oncogenic types of Papilloma virus, they aim at protecting against cervical cancer and several precancerous lesions. It has been known for years that oncogenic HPV infection of the uterine cervix is a prerequisite to the development of cervical cancer. This is supported by epidemiological as well as biological observations. That is why vaccines against capsid protein of these viruses had been developed.

Two of these vaccines are about to be registered in Belgium. Cervarix® (GSK) is directed against HPV 16 and 18 which are associated to ca 70 % of the cervical cancers in the world. Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) propose a vaccination against L1 protein of HPV 16 and 18, but also against HPV 6 and 11 which are responsible of benign lesions of the ano genital area (condylomas).

The results obtained so far are very promising considering their preventive efficacy on persistent infections and cervical dysplasias.

Two recent publications must be discussed : first, the protection offered by Cervarix® is maintained for 4.5 years at least, second, vaccination by Gardasil® of patients already infected by one of the HPV types (16, 18, 6,11) provides a 100 % efficacy in preventing diseases caused by the remaining types.

It is therefore probable that HPV vaccination will not only concerns naive patients from any contact with HPV but also patients having already be in contact with these viruses.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : S 338-40

Key words : cervical cancer vaccination

INTRODUCTION

Le cancer du col utérin est une affection fréquente, non seulement dans les pays en voie de développement, mais aussi en Europe où il touche environ 66.000 femmes par an et est responsable du décès de 29.000 d'entre elles. Les aspects de prévention secondaire sont développés ailleurs dans cette revue¹. A côté des frottis de dépistage, une prévention primaire se développera dans peu de temps². En effet, deux vaccins anti-HPV seront prochainement enregistrés en Belgique.

Cervarix® est le nom du vaccin développé par GSK. Dirigé contre les HPV de type 16 et 18, il devrait prévenir la survenue de 70 % des cancers du col invasifs dans les populations vaccinées. Deux publications concernant une même population de 1.113 patientes jeunes (de 15 à 25 ans et non porteuses de l'HPV à l'inclusion) comparent l'efficacité de ce vaccin à un placebo, après un délai de 27 mois d'abord, de 4,5 ans ensuite. Ces publications notent que le taux d'anticorps anti-protéine L1 des HPV 16 et 18 se maintient au cours du temps de même que l'efficacité préventive (100 % en considérant le portage des virus pendant une durée d'un an et également par rapport à la survenue de lésions de type dysplasie). Le délai d'observation des cohortes vaccinées et témoins n'a heureusement pas permis de noter l'apparition de cancer invasif du col.

D'autres types d'HPV non concernés par la vaccination ont bien entendu été associés à la survenue de lésions cervicales aussi bien dans la population vaccinée que dans la population témoin. L'analyse des résultats publiés confirme que la part des types 16 et 18 va croissant avec la gravité des lésions observées et que le vaccin montre une efficacité croisée avec d'autres types viraux 45 et 31 qui sont également retrouvés chez les patientes européennes développant des cancers du col. Une réduction de 70 % des cancers du col dans la population européenne vaccinée est donc un objectif tout à fait raisonnable.

Gardasil®, vaccin développé par la société Merck, diffusé dans notre pays par le groupe Sanofi Pasteur MSD, représente la deuxième génération de vaccin pour cette société qui avait publié, en 2002³, la première étude randomisée comparant un vaccin anti-HPV 16 à un placebo. Gardasil® est un vaccin dirigé non seulement contre les HPV oncogènes les plus fréquents (16 et 18), mais également contre les types 6 et 11 qui sont classiquement associés aux condylomes acuminés (lésions sexuellement transmissibles fréquemment retrouvées dans la sphère ano-génitale) et plus rarement aux cancers verruqueux. L'efficacité de ce vaccin a été démontrée⁴ sur un groupe de 277 jeunes patientes. Dans cette étude effectivement le groupe vacciné présente après 36 mois une diminution de 90 % des manifestations liées à un des types d'HPV concernés (y compris des infections transitoires). La durée d'action de l'immunité assurée par ce vaccin (grâce à son adjuvant) a également été

démontrée⁵ après 48 mois. Soulignons toutefois qu'il ne s'agit pas, pour cette étude, de persistance de l'immunité de résultats obtenus avec Gardasil®, mais bien avec le vaccin anti-HPV 16 utilisé dans l'étude princeps de 2002. Plus récemment⁶ toutefois, une réduction des lésions persistantes et des dysplasies de 96 % a été observée jusqu'à 5 ans après vaccination par Gardasil®.

Il est vraisemblable qu'initialement, les jeunes filles (avant leur premier rapport sexuel) seront visées par la vaccination. Naïves de tout contact avec l'HPV, elles devraient bénéficier de l'acquisition préventive d'une immunisation contre les HPV oncogènes. Une étude, présentée à Paris en avril 2006⁷, laisse toutefois entrevoir des opportunités soupçonnées jusqu'ici. Dans une étude de phase 2/3 concernant 20.000 patientes testant le vaccin Gardasil®, les patientes n'étaient pas soumises à un " pre screening " destiné à ne sélectionner que les patientes sans immunité préalable contre un HPV. Plus de 3.000 de ces patientes étaient ainsi positives en PCR pour un des types viraux concernés (6, 11, 16, 18) ou présentaient des anticorps dirigés contre eux dès le début de la vaccination. Après un délai moyen de 24 mois, le vaccin s'est révélé 100 % efficace pour réduire le risque de dysplasie de haut grade (CIN 2/3) et de verrues génitales associées aux autres types viraux. Il résulte donc de cette publication que même les patientes ayant déjà été en contact avec certains HPV gardent un bénéfice réel à recevoir une vaccination concernant d'autres types. Dans un délai court, la vaccination s'adressera non seulement aux jeunes patientes mais aussi à des patientes plus âgées dont la motivation ne sera que plus grande.

PERSPECTIVES D'AVENIR

Réduire de 70 % le risque de cancer du col chez les patientes vaccinées est un résultat très positif, mais ce ne sera pas le seul bénéfice de ces vaccins. Avant que la lésion invasive ne se développe, menaçant la vie des patientes, celles-ci sont d'abord inquiétées par le résultat de frottis anormaux, par des reconvoqueries, par la réalisation de biopsies et de chirurgie au niveau du col (conisation, résection à l'anse diathermique, etc.). Ces interventions ont un coût (médical, financier et psychologique) qui peut être réduit de façon significative par la vaccination.

De nouveaux développements sont attendus pour ces vaccins : élargir le panel d'HPV intéressés pour supprimer totalement le risque de cancer du col après une vaccination et prolonger la durée de l'immunité apportée par ceux-ci de façon telle qu'une fois acquise, elle soit définitive.

Le coût du vaccin risque d'être un facteur préoccupant dans sa diffusion. C'est dans les pays en voie de développement que l'incidence du cancer du col utérin est la plus élevée. Pour eux, bien sûr, le prix de ces nouveaux vaccins risque d'être bien lourd à assumer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Simon P, Dupond I : Le dépistage du cancer du col utérin. Rev Med Brux 2006 ; 27 : S
2. Simon P, Monnier S, Buxant F, Noel JC : La vaccination anti-HPV contre le cancer du col utérin. Rev Med Brux 2005 ; 26 : 433-8
3. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM *et al* : A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002 ; 347 : 1645-51
4. Villa LL, Costa RL, Petta CA *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 : 271-7
5. Mao C, Koutsky LA, Ault KA *et al* : Efficacy of Human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia : a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006 ; 107 : 4-5
6. Villa LL, Costa RLR, Petta CA *et al* : Efficacy of a prophylactic quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus like particle (VLP) vaccine through up to 5 years follow up. Paris, Eurogin, avril 2006
7. Daron F : Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection : a combined analysis. Paris, Eurogin, avril 2006

Correspondance et tirés à part :

P. SIMON
Hôpital Erasme
Service de Gynécologie-Obstétrique
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 2 mai 2006 ; accepté dans sa version définitive le 10 juillet 2006.