

Place de la vaccination contre les papillomavirus humains dans la prévention du cancer du col de l'utérus

Isabelle Heard
Gynécologue-obstétricienne,
Unité de biologie de la reproduction,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière

La vaccination contre les papillomavirus humains a été recommandée pour les jeunes filles de 14 ans (et jusqu'à 23 ans en cas d'absence de relations sexuelles). Le vaccin protège de 70 % des cancers du col de l'utérus. Le dépistage par frottis doit être maintenu.

Les papillomavirus humains (HPV) sont à l'origine de l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde [1]. Plus de 100 génotypes différents d'HPV ont été définis, dont environ 40 infectent les muqueuses génitales. Des études épidémiologiques ont montré que l'infection à HPV était acquise au début de l'activité sexuelle, le risque d'infection étant corrélé au nombre de partenaires sexuels [2]. On estime que 80 % des personnes sexuellement actives auront été infectées à l'âge de 50 ans [3]. Une classification épidémiologique des génotypes en fonction de leur risque oncogène a été récemment proposée [4]. Les HPV 16 et 18 sont les HPV à potentiel oncogène les plus fréquemment retrouvés dans les prélèvements cervicaux. Ce sont les agents étiologiques d'environ 70 % des cancers du col.

Au niveau du col de l'utérus, la cible des HPV est la zone de transformation squamo-cylindrique située à la jonction entre l'exocol et l'endocol. La plupart des infections cervicales ne sont pas associées à des anomalies cytologiques et représentent donc des infections latentes, inapparentes, asymptomatiques et transitoires [5]. L'infection persistante peut entraîner la formation de néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN), qui sont mises en évidence par le frottis de dépistage et confirmées par des biopsies réalisées sous colposcopie. On distingue les CIN1, qui régressent le plus souvent spontanément, et les CIN2-3, qui sont les lésions précancéreuses. On estime que la prévalence des frottis anormaux varie de 2,4 % à 5,5 % selon la technique utilisée (frottis conventionnel ou frottis en couche mince) [6]. Le risque d'invasion en

Les laboratoires pharmaceutiques qui ont mis au point les vaccins

La firme Merck Sharp & Dohme/laboratoire Sanofi Pasteur MSD commercialise depuis fin 2006 un vaccin anti-HPV tétravalent conférant une protection contre les HPV 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®). Il est composé de VLPs constitués de protéines L1 de ces quatre génotypes (20, 40, 40 et 20 µg, respectivement), associés à 225 µg d'un adjuvant aluminé sous la forme amorphe d'hydroxyphosphate sulfate. Le schéma de vaccination consiste en 3 doses de 0,5 ml administrées par

voie intramusculaire à 0, 2 mois et 6 mois. Un vaccin bivalent contre les HPV 16 et 18 a été développé par la firme GlaxoSmith Kline (Cervarix®). Il vient d'être commercialisé. Il est composé de 20 µg de VLPs constitués de protéines L1 des HPV 16 et 18 mélangés à l'adjuvant ASO4, composé de 500 µg d'hydroxyde d'aluminium et de 50 µg de monophosphoryl lipid A (MPL). Le schéma de vaccination est également de trois injections intramusculaires d'un volume de 0,5 ml aux mois 0, 1 et 6.

cas de CIN3 est évalué à 20-30 % en une période de cinq à dix ans. De l'ADN d'HPV oncogènes est retrouvé dans 99,7 % des prélèvements de cancers du col [7].

Le cancer du col est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde et le cancer le plus fréquent dans les pays en développement. L'OMS a estimé en 2000 qu'il y avait 470 600 nouveaux cas de cancers diagnostiqués dans le monde par an et que le cancer était la cause d'environ 233 400 décès par an, dont 80 % survenaient dans les pays en développement [8]. En France, le cancer du col de l'utérus est le 8^e cancer féminin avec 3 387 nouveaux cas estimés en 2000 [9]. En 2002, le cancer du col de l'utérus était au 15^e rang des décès féminins par cancer avec 904 décès. La survie relative à cinq ans en France est de 68 % [10].

Jusqu'à très récemment, la prévention du cancer « était une prévention secondaire » et reposait uniquement sur le dépistage des lésions précancéreuses. Ce dépistage était assuré par le frottis. Le frottis conventionnel est un test très spécifique, mais peu sensible [11]. Ainsi, dans une étude publiée au Royaume-Uni en 1996, près de la

moitié des femmes ayant un cancer invasif du col âgées de moins de 70 ans avaient eu des frottis réguliers normaux avant [12]. Le frottis en couche liquide n'a pas une meilleure sensibilité [13]. La faiblesse de la cytologie résulte de la nécessité d'avoir un prélèvement de qualité, de l'interprétation subjective des modifications morphologiques et du fait qu'il s'agit d'un test très répétitif pouvant être responsable d'un grand nombre d'erreurs d'interprétation. C'est pour réduire les erreurs de dépistage et leurs implications évidentes en termes médicaux, économiques et légaux que les programmes nationaux recommandent la répétition du test.

La prévention primaire du cancer du col est maintenant possible : elle repose sur la vaccination contre les HPV oncogènes. Comme il est fort probable que le système immunitaire joue un rôle dans le contrôle de l'infection et des lésions associées aux HPV [14], la vaccination a pour objectif d'induire une réponse anticorps contre les protéines de capside du virus (protéine L1). Deux vaccins prophylactiques sont actuellement disponibles : le Gardasil® et le Cervarix®. Leur production repose sur un principe identique : des pseudoparticules virales

(virus-like particles, VLP) sont fabriquées par auto-assemblage de protéines d'enveloppe L1 des papillomavirus, obtenues grâce à la transfection du gène correspondant dans un organisme producteur. Cet auto-assemblage permet de conserver les parties les plus aptes à induire l'immunité (épitopes immunodominants), qui sont les cibles des anticorps neutralisants [15]. Les deux vaccins ont le même but : la prévention des lésions dues aux HPV les plus fréquemment associés au risque de progression vers le cancer du col, les HPV16 et 18. Le vaccin Gardasil® contient également des VLP pour les types 6 et 11, avec comme objectif de fournir une protection contre les condylomes.

Le vaccin Gardasil® induit une réponse anticorps qui atteint à cinq ans des taux semblables à ceux obtenus par immunité naturelle pour les HPV6, 11 et 18, alors que la réponse HPV16 est environ 16 fois supérieure à la réponse obtenue par immunité naturelle [16]. Par contre, le vaccin Cervarix® induit à 4,5 ans des taux d'anticorps élevés, persistant à des taux qui sont 17 fois plus élevés pour l'HPV16 et 14 fois plus élevés pour l'HPV18 que ceux obtenus par immunité naturelle.

Références

- Koutsky L, Kiviat N. « Genital human papillomavirus ». New York : McGraw-Hill. : Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA *et al.*, eds. *Sexually Transmitted Diseases.* ; 1999.
- 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 Feb 1 ; 157[3] : 218-26.
- Myers ER, McCrory D, Nanda K, Bastian L, Matchar D. « Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis ». *Am J Epidemiol.* 2000 ; 151 : 1158-71.
- Munoz N, Bosch F, de Sanjose S. « Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer ». *N Engl J Med.* 2003 ; 348 : 518-27.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Human Papillomaviruses.* Lyon, France : IARC ; 1995.
- Weintraub J, Morabia A. « Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer ». *Diagn Cytopathol.* 2000 ; 22:52-9.
- Walboomers JMM, 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.
- World Health Organisation. *Cervical cancer screening in developing countries. Report of a WHO consultation.* 2002.
- 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 Feb ; 51 (1 Pt 1) : 3-30.
- Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, *et al.* « EURO CARE-3 : survival of cancer patients diagnosed 1990-1994—results and commentary ». *Ann Oncol.* 2003 ; 14 Suppl 5 : v61-118.
- Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, *et al.* « Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus : the HART study ». *Lancet.* 2003 Dec 6 ; 362 (9399) : 1871-6.
- Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. « Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Coordinating Network for Cervical Screening Working Group ». *Br J Cancer.* 1996 Apr ; 73[8] : 1001-5.
- Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. « Liquid compared with conventional cervical cytology : a systematic review and meta-analysis ». *Obstet Gynecol.* 2008 Jan ; 111[1] : 167-77.
- Stanley M. « Immune responses to human papillomavirus ». *Vaccine.* 2006 Mar 30 ; 24 Suppl 1 : S16-22.
- Kirnbauer R, Hubbert NL, Wheeler CM, Becker TM, Lowy DR, Schiller JT. « A virus-like particle enzyme-linked immunosorbent

Le vaccin Gardasil® est indiqué pour la prévention des dysplasies cervicales de haut grade (CIN 2/3 et adénocarcinomes in situ, AIS), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des condylomes acuminés dus aux HPV de types 6, 11, 16, et 18. L'efficacité du Gardasil® a été étudiée dans quatre études randomisées versus placebo, contrôlées, en double aveugle, incluant un total de 20541 femmes âgées de 16 à 26 ans. Les lésions cervicales de haut grade étaient considérées comme un marqueur du cancer du col. L'analyse principale a été effectuée dans différentes populations, dont la « Per Protocol Efficacy » chez des femmes n'ayant jamais été en contact avec les quatre HPV à l'inclusion (femmes naïves), ayant reçu les trois doses et toujours naïves à la fin de la vaccination. Chez les femmes naïves contre les HPV 16 et 18, l'efficacité à trois ans contre les CIN2-3 et les AIS liés aux HPV 16/18 était de 99 % (intervalle de confiance, IC, à 95 % : 93-100) [17]. L'efficacité du Gardasil® contre les condylomes a également été étudiée dans une étude portant sur 5455 femmes ; elle était de 100 % (IC 95 % : 92-100) [18].

L'efficacité du vaccin Cervarix® a été récemment publiée à partir d'une étude randomisée en double aveugle versus le vaccin contre l'hépatite A chez 18665 jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans [19]. L'objectif principal était de démontrer l'efficacité du vaccin dans la prévention des lésions CIN 2 ou plus (c'est-à-dire CIN 2, CIN 3 et cancer invasif) dues à HPV16 ou HPV18. Quinze mois après le début de la vaccination, l'efficacité vaccinale a été de 90,4 % (IC : 53,4 %-99,3 % ; p<0,0001) pour les CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 ou 18 et de 93,3 % (IC : 47,0 %-99,9 % ; p = 0,0005) pour les CIN 2 ou plus liés à un HPV16. Il n'a pas été mis en évidence d'efficacité significative pour les CIN 2 ou plus liés à un HPV 18 (efficacité vaccinale 83,3 %, IC 97,9 % : 73,8-99,9 % ; p = 0,1249) [19]. Trois cas de CIN 2 ou plus associés aux HPV16 et/ou 18 ont été exclus de l'analyse (deux dans le groupe vaccin et un dans le groupe contrôle). Dans ces trois cas, une infection multiple a été mise en évidence et les prélèvements précédents récents n'identifiaient pas la présence d'HPV 16/18. Ces cas ont été considérés comme dus à des infections préexistantes par d'autres HPV

oncogènes (HPV 58 dans les deux cas du groupe vaccin). Leur exclusion conduit à une efficacité vaccinale observée de 100 % (IC 97,9 % : 74,2 %-100 %, p<0,0001).

Les deux vaccins sont bien tolérés. Avec Gardasil® les principales réactions locales étaient des douleurs et érythèmes transitoires. La majorité des réactions étaient d'intensité faible à modérée. La majorité des effets indésirables systémiques concernaient des céphalées, réactions fébriles et nausées.

Les réactions locales sont plus fréquentes chez les femmes vaccinées par Cervarix®.

Dans un avis rendu le 9 mars 2007, sur la base de constatations scientifiques, le Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, ont émis des recommandations relatives à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 (après avoir rappelé parmi leurs recommandations d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par frottis cervico-utérin sur l'ensemble du territoire, la vaccination contre les papillomavirus 16 et 18 ne pouvant s'y

assay detects serum antibodies in a majority of women infected with human papillomavirus type 16». *J Natl Cancer Inst.* 1994 Apr 6 ; 86[7] : 494-9.

16. 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 Dec 4 ; 95[11] : 1459-66.
17. Ault KA. *Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ : a combined analysis of four randomised clinical trials.* *Lancet.* 2007 Jun 2 ; 369 (9576) : 1861-8.
18. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. « Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases ». *N Engl J Med.* 2007 May 10 ; 356[19] : 1928-43.

19. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. « Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial ». *Lancet.* 2007 Jun 30 ; 369 (9580) : 2161-70.
20. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. « Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection : a randomized trial ». *Jama.* 2007 Aug 15 ; 298[7] : 743-53.
21. Rousseau A, Bohet P, Merliere 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 ». *BEH.* 2002[19] : 81-3.
22. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, et al. « HPV testing in

routine cervical screening : cross sectional data from the ARTISTIC trial ». *Br J Cancer.* 2006 Jul 3 ; 95[1] : 56-61.

23. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. « Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer ». *N Engl J Med.* 2007 Oct 18 ; 357[16] : 1579-88.
24. Bulkman N, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade F, Boeke A, Bulk S, et al. « Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer : 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial ». *Lancet.* 2007 Oct 3.
25. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. « Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer ». *N Engl J Med.* 2007 Oct 18 ; 357[16] : 1589-97.

substituer). Est recommandée, dans la perspective de la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que de la prévention des condylomes vulvaires, la vaccination des jeunes filles de 14 ans, afin de protéger les jeunes filles avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV. Ces instances ont également recommandé que le vaccin soit proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle (<http://www.hcsp.fr/hcspi/explore.cgi/avisrapports3?ae=avisrapports3&clef=33&menu=09>).

Les recommandations concernant le vaccin Cervarix® ont été émises le 14 décembre 2007. Le Comité technique des vaccinations et le Haut Conseil de santé publique recommandent préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent dans le cadre de la stratégie de prévention de la morbidité et de la mortalité liées aux HPV telle que définie dans l'avis du 9 mars 2007 en raison de l'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN), de l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires pré-cancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus), d'une efficacité non formellement démontrée bien que vraisemblable du vaccin bivalent sur le génotype 18, et des incertitudes concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04. Le Comité technique des vaccinations et le Haut Conseil de santé publique constatent que les données actuelles sont trop limitées pour savoir si les faiblesses citées ci-dessus pourraient être compensées par une durée de protection plus longue et/ou une protection croisée vis-à-vis d'autres HPV oncogènes, et reconsidéreront leur avis en fonction d'éventuelles nouvelles données. (http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20071214_Papillomavirus.pdf)

La place des vaccins dans la prévention du cancer du col est importante. En effet, environ la moitié des lésions précancéreuses sont liées aux HPV16 et 18, qui sont également responsables de respectivement 53 % et 17 % des cancers du col de l'utérus [4]. Ainsi, un vaccin constitué de VLP L1 HPV16 et HPV18 devrait conférer une protection contre environ 50 % des lésions précancéreuses et 70 % des cancers.

Cependant, les vaccins n'ont aucune efficacité thérapeutique et ne protègent pas les femmes infectées, qui restent donc susceptibles de développer des lésions qui, si elles ne sont pas dépistées, peuvent aboutir au cancer du col. De plus, le vaccin n'accélère pas la clairance de l'infection chez des femmes porteuses au niveau du col de l'utérus d'ADN d'HPV contenus dans le vaccin au moment de la vaccination [20]. Comme il n'existe pas de test qui permette de savoir si une femme qui a déjà eu des rapports sexuels a été infectée et par quels génotypes elle l'a été, l'efficacité du vaccin ne peut être évaluée dans cette situation. C'est pourquoi il est indispensable de vacciner avant le début de l'activité sexuelle.

L'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance des vaccins n'ont pas été évaluées chez les femmes immunodéprimées, qu'elles soient transplantées ou séropositives pour le VIH, alors qu'elles ont une prévalence plus élevée d'infections par les HPV et de lésions anogénitales.

En termes de santé publique, l'efficacité d'un vaccin prophylactique ne peut être assurée que si la couverture vaccinale est exhaustive et concerne en particulier les groupes de femmes qui ne se font pas dépister. Or, en France, ce groupe est important; il a en effet été rapporté que pour la période 1998-2000, 46 % des femmes de 20 à 69 ans n'avaient pas eu de frottis dans les trois dernières années [21]. L'effet protecteur de la vaccination sera plus important chez les adolescentes et jeunes femmes qui auront peu accès au dépistage que chez les femmes qui, qu'elles soient vaccinées ou non, iront faire des frottis.

En conclusion

Si la durée de l'immunité conférée par les vaccins est suffisante, il est probable qu'on observera dans les années qui viennent une diminution de la morbidité associée à la maladie anogénitale liée aux HPV. Par contre, une diminution du nombre de cancers du col ne devrait pas être visible avant plusieurs décennies. Du fait que les vaccins sont inefficaces en cas d'infections ou de lésions existantes dues à un ou des génotypes contenus dans les vaccins au moment de la vaccination, il est indispensable de vacciner avant l'exposition au risque d'une contamination, c'est-à-dire avant le début de la vie sexuelle. Comme

les deux vaccins ne sont efficaces que contre 50 % des lésions précancéreuses et 70 % des cancers du col de l'utérus, il n'est pas question de mettre fin aux programmes de dépistage. Il convient donc de continuer de recommander aux femmes d'avoir un premier frottis à 25 ans, suivi par un deuxième à 26 ans, puis par un frottis tous les trois ans jusqu'à 65 ans s'ils sont normaux (recommandations de la HAS). Il est probable que dans les années à venir les stratégies de dépistage seront modifiées et incluront des algorithmes combinant la cytologie et la recherche des HPV oncogènes, celle-ci étant une technique plus reproductible et plus sensible pour la détection des lésions précancéreuses [22, 23]. En effet, de nouvelles stratégies de dépistage combinant le frottis et la recherche des HPV viennent d'être évaluées avec des résultats extrêmement prometteurs [24, 25]. En particulier, le dépistage pourrait sans doute être espacé chez des femmes non infectées par les HPV oncogènes et ayant un frottis normal, alors que la surveillance serait renforcée en cas d'infection, même si le frottis est normal. ■