

Bulletin et Mémoires
de
l'Académie royale de Médecine
de Belgique

Volume 162 — Année 2007 — N^{os} 10-11-12
Séance publique du 24 novembre 2007

(pages 483 à 490)

EXTRAIT

**PERSPECTIVES DE VACCINATION CONTRE LES PAPILLOMAVIRUS
HUMAINS ET CONSÉQUENCES POUR LE DÉPISTAGE DU CANCER
DU COL UTÉRIN**

par
Ph. DELVENNE (U.Lg.), invité

**PALAIS DES ACADÉMIES
RUE DUCALE, 1
1000 BRUXELLES**

II

PERSPECTIVES DE VACCINATION CONTRE LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS ET CONSÉQUENCES POUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN

par

Ph. DELVENNE (U.Lg.) (*)

Introduction

Les lésions associées aux papillomavirus humains (HPV) ont acquis une importance considérable en raison de leur fréquence et de leur association aux tumeurs de la sphère ano-génitale. L'infection par HPV est actuellement la maladie sexuellement transmissible la plus répandue et est considérée comme l'agent étiologique principal du cancer du col utérin.

Celui-ci représente la deuxième des causes de mort par cancer chez la femme dans le monde. Environ 500.000 cas de cancer invasif du col utérin sont recensés chaque année, ce qui représente 15 % des tumeurs malignes diagnostiquées chez les femmes. En Belgique, on compte approximativement 800 nouveaux cas de cancers invasifs par an et la mortalité annuelle due à ce cancer est égale à environ la moitié de son incidence (Arbyn, *et coll.* 2000).

Les carcinomes épidermoïdes invasifs du col utérin sont précédés par des altérations dysplasiques de l'épithélium malpighien du col qui sont désignées par les termes de «néoplasie intraépithéliale cervicale» (CIN; Cervical Intraepithelial Lesion) ou de «lésion squameuse intraépithéliale» (SIL; Squamous Intraepithelial Lesion).

Le génome de certains types de papillomavirus humain (HPV) est détecté dans plus de 90 % des lésions épidermoïdes (pré)cancéreuses du col utérin (Walboomers *et coll.* 1997). Les HPV qui infectent le col utérin sont répartis en deux groupes en fonction du potentiel évolutif des lésions auxquelles ils sont associés. Les HPV 6/11 constituent les types les plus fréquents du groupe à faible risque et sont le plus souvent associés à des lésions de bas grade. HPV 16 est le type le plus souvent retrouvé dans les lésions de grade élevé et dans les cancers invasifs. L'importance de ce type de HPV est telle que l'on estime actuellement qu'un vaccin dirigé contre le seul HPV 16 pourrait sauver la vie d'environ 225.000 femmes par an dans le monde. Comparé à d'autres facteurs de risque de cancer, comme le tabac pour le cancer du poumon et le virus de l'hépatite B pour le cancer du foie, le risque induit par les HPV oncogènes est plus important.

(*) Invité par le Bureau en vertu de l'article 84 du Règlement.

De nombreux arguments expérimentaux se sont accumulés sur le rôle des HPV dans la genèse des néoplasies cervicales. Les techniques de biologie moléculaire ont démontré non seulement la présence du génome de HPV dans les cellules d'un grand nombre de ces tumeurs et de leurs précurseurs mais également la mise en jeu de mécanismes viraux spécifiques durant la progression tumorale. Le génome des HPV oncogéniques est, dans la plupart des lésions malignes, intégré au sein des chromosomes de la cellule hôte tandis que l'ADN des HPV présents dans les lésions bénignes est le plus souvent sous forme circulaire libre (épisomes). Cette intégration interrompt le génome viral circulaire dans une région spécifique, en particulier celle qui code pour la protéine E2. Il en résulte une dérégulation de certaines séquences du génome viral, en particulier les oncogènes E6 et E7, qui codent pour des protéines impliquées dans le mécanisme de la transformation maligne. Le mécanisme par lequel ces oncoprotéines transforment les cellules infectées est basé sur leur capacité à inactiver des protéines cellulaires impliquées dans le contrôle de la prolifération des cellules ou dans l'induction de leur mort par apoptose, telles que la protéine p53 et la protéine de susceptibilité au rétinoblastome. Des interactions entre les protéines virales E6 et E7 et d'autres protéines cellulaires ont également été décrites plus récemment.

Si de nombreuses données suggèrent fortement qu'une infection par HPV est un facteur essentiel dans le développement des néoplasies génitales et en particulier cervicales, celle-ci n'est très vraisemblablement pas suffisante. Les infections génitales dues aux HPV sont très répandues, en particulier chez les femmes jeunes, et un long délai est observé entre l'infection et le développement d'un cancer invasif. D'autres facteurs semblent donc jouer un rôle déterminant dans l'expression du potentiel oncogène de ces virus, par exemple, les interactions avec le système immunitaire (pour revue : Delvenne, *et coll.* 2005).

Perspectives de vaccination

Le rôle étiologique des HPV dans le cancer du col utérin suggère non seulement que la détection de ces virus pourrait améliorer le dépistage des lésions précancéreuses (Delvenne, *et coll.* 2003) mais également qu'une vaccination antivirale pourrait contribuer à diminuer la mortalité du cancer cervical dans la population.

Une première approche vaccinale vise à éradiquer un processus néoplasique ou précancéreux déjà présent chez une femme par l'utilisation de vaccins anti-HPV, qualifiés de « thérapeutiques ». Une autre stratégie vise à éliminer la cause du cancer du col en prévenant, dans la population générale, les infections par HPV par une vaccination prophylactique.

Vaccination thérapeutique anti-HPV

De manière schématique, le but des vaccins thérapeutiques est de produire des lymphocytes T cytotoxiques (CTL ; « Cytotoxic T Lymphocytes ») contre une ou

plusieurs protéines virales dans le but de détruire les kératinocytes transformés par HPV.

Les antigènes viraux les plus activement investigués sont les protéines E6 et E7 car ces protéines présentent un certain nombre de caractéristiques qui en font de bons antigènes vaccinaux pour le cancer du col utérin. Il s'agit d'abord de molécules exprimées dans tous les cas de cancer du col. Ces protéines virales sont également nécessaires au maintien du phénotype malin des cellules cancéreuses. Le risque est donc faible qu'une résistance au traitement ne s'installe suite à la perte ou à la diminution, dans les cellules néoplasiques, de l'expression des gènes E6 et E7 (von Knebel Doeberitz, *et coll.* 1992). Enfin, l'utilisation d'antigènes viraux et non de molécules cellulaires modifiées dans le protocole de vaccination antitumorale permet également de réduire le risque de réactions auto-immunes. Plusieurs essais cliniques ont déjà été réalisés chez des femmes avec un cancer du col utérin à un stade tardif. Les différents protocoles vaccinaux se sont révélés dépourvus de toxicité majeure et capables d'induire, chez certaines patientes, la production de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques pour HPV (Borysiewicz, *et coll.* 1996). Aucun effet clinique significatif n'a pu cependant être démontré dans ces études, probablement en raison du petit nombre de femmes traitées et du stade tardif des cancers qui avaient déjà été traités au préalable par des cures de radiochimiothérapie qui auraient pu réduire la capacité du système immunitaire à réagir au vaccin. Ces données ont incité les chercheurs à tester les vaccins thérapeutiques chez des femmes avec des lésions cervicales moins avancées (Hallez, *et coll.* 2004).

Vaccination prophylactique anti-HPV

Contrairement aux vaccins thérapeutiques, le but des vaccins prophylactiques est de produire des titres élevés d'anticorps qui pourraient neutraliser les particules virales avant leur entrée dans l'épithélium épidermoïde de la zone de transformation du col utérin. Les préparations vaccinales qui sont le plus activement étudiées sont constituées par des «irus like particles» (VLP) obtenues par auto-assemblage de la protéine de capsid virale L1 produite en grande quantité grâce à différents systèmes. Ces VLP sont dépourvues d'ADN génomique et, par conséquent, non carcinogènes car elles ne contiennent pas d'oncogènes viraux. La présence d'épitopes conformationnels à leur surface rend possible le développement de titres élevés d'anticorps neutralisants, lesquels sont corrélés, chez l'animal, aux niveaux de protection engendrés par la vaccination prophylactique.

Dans des essais cliniques de phase I et I/II, l'administration de VLP n'a pas montré de toxicité significative et a induit des taux élevés d'anticorps spécifiques. D'autre part, des essais cliniques de phase II ont montré que l'efficacité obtenue avec ce type de vaccin peut atteindre 90-100 % pour prévenir une infection persistante par HPV 16 ou HPV16/18 ainsi que les lésions cervicales associées à ces génotypes (Harper, *et coll.* 2006; Villa, *et coll.* 2005).

Sur la base de ces résultats très encourageants, deux essais cliniques à grande échelle de phase III ont été initiés par Merck et GlaxoSmithKline (GSK). Le premier essai clinique vise à évaluer l'efficacité d'un vaccin tétravalent appelé Gardasil® et préparé avec des VLP d'HPV 6, 11, 16 et 18. La population d'étude est composée de femmes mais également d'hommes parce que ce vaccin a également le potentiel de prévenir jusqu'à 90 % des condylomes génitaux qui sont associés principalement aux HPV 6 et 11 et qui affectent les deux sexes. Le deuxième essai clinique de phase III a pour but d'évaluer l'efficacité d'un vaccin bivalent appelé Cervarix® et préparé par GSK avec des VLP d'HPV 16 et 18. En juin 2006, le vaccin de la firme Merck a reçu, de la Food and Drug Administration (FDA), le feu vert pour sa commercialisation, chez les jeunes filles de 9 à 26 ans.

Conséquences de la vaccination anti-HPV sur le dépistage cytologique du cancer du col

Selon la plupart des experts, le dépistage cytologique du cancer du col devra être maintenu pour plusieurs raisons. La première est qu'une protection de 100 % contre le cancer du col ne sera probablement pas atteinte dans les prochaines décades. Ceci est dû principalement à la valence du vaccin (nombre de génotypes d'HPV prévenus par le vaccin). Il ressort en effet des études précliniques que les anticorps neutralisants, produits après une vaccination par VLP, sont spécifiques du type d'HPV dont la protéine L1 a servi à préparer le vaccin. Or les antigènes de tous les types d'HPV potentiellement impliqués dans le cancer du col ne pourront être inclus, en tout cas dans les prochaines années, dans une même préparation vaccinale. Les vaccins en cours d'évaluation et dirigés contre HPV16 et 18 ont le potentiel de prévenir jusqu'à 70 % des cancers du col dans la population. Il est cependant possible que la réduction, voire la disparition, de certains types d'HPV dans la population, suite à la vaccination, entraîne une augmentation de fréquence d'autres génotypes viraux en raison d'une compétition réduite pour une même niche écologique.

La deuxième raison pour maintenir les programmes de dépistage du cancer du col est que, parce qu'il s'agit de vaccins prophylactiques, les femmes déjà infectées par HPV ne soient pas totalement protégées. En accord avec cette hypothèse, une étude récente a montré que, lorsqu'on inclut, dans la population d'étude, des femmes positives pour HPV au moment de la vaccination, l'efficacité globale du vaccin diminue de manière significative en terme de protection antitumorale ou antivirale (The Future II Study Group 2007).

Une autre raison pour le maintien des programmes de dépistage du cancer du col est que la durée de protection induite par la vaccination est encore inconnue et qu'il est possible que des vaccinations répétées soient nécessaires pour maintenir la protection, comme cela a été montré pour le virus de l'hépatite B (Whittle, *et coll.* 2002). Enfin, toute la population féminine ne sera pas vaccinée. Il faudra, en effet, du temps pour que la vaccination soit complètement acceptée par le grand public et les professionnels de santé. Le premier groupe cible qui sera vacciné sera probablement constitué par des préadolescentes qui n'ont pas encore été exposées au risque d'infection par ces virus sexuellement transmissibles. Dès lors, après le démarrage d'une campagne de vaccination anti-HPV, la population sera un

mélange de femmes jeunes vaccinées et de femmes plus âgées non vaccinées. Ceci aura deux types de conséquences. La première est que l'impact de la vaccination sur l'incidence du cancer cervical ne sera pas observé dans la population globale avant que le groupe vacciné ne devienne dominant dans la tranche d'âge à risque de développer un cancer du col. L'autre conséquence est que les programmes de dépistage seront nécessaires pour détecter des lésions précancéreuses chez les femmes non vaccinées.

Une autre conséquence potentielle de la vaccination anti-HPV est que l'assiduité au dépistage cytologique ne diminue chez les femmes vaccinées en raison de la protection supposée induite par la vaccination. A l'opposé, la vaccination anti-HPV pourrait aider à l'amélioration des programmes de dépistage, si sa médiatisation incite un plus grand nombre de femmes à être dépistées. Un autre changement possible de comportement qui pourrait être observé chez les femmes vaccinées est une augmentation de pratiques sexuelles à risque, lequel pourrait conférer à un risque accru d'infection par d'autres agents sexuellement transmissibles. Les fréquences relatives des lésions cervicales seront également probablement modifiées par la vaccination anti-HPV. Ceci est dû au fait que celle-ci entraînera une diminution de fréquence des lésions (pré)cancéreuses cervicales dans la population mais avec un impact plus grand pour les lésions de haut grade et les cancers par rapport aux lésions de bas grade qui sont associées à un plus grand nombre de génotypes différents d'HPV. Dès lors, les lésions cervicales qui seront présentes dans la population auront plus de chance de régresser sans traitement. Il est donc possible que, afin de garder un rapport coût-efficacité satisfaisant, les programmes de dépistage du cancer du col ne doivent augmenter l'intervalle de temps entre deux frottis successifs et/ou retarder l'âge du premier frottis. Il est probable aussi que le dépistage cytologique ne devienne plus monotone en raison de la diminution de fréquence des frottis anormaux. Il devra cependant rester de haute qualité, ce qui sera particulièrement important pour évaluer l'impact de la vaccination dans la population, en association avec les méthodes de détection et de typage des HPV.

En conclusion, il est probable que les vaccins anti-HPV apporteront, au cours des prochaines années, des bénéfices importants pour la santé publique, en limitant la fréquence des (pré)cancers du col utérin et des autres lésions associées à l'infection par HPV dans la population (Garland, *et coll.* 2007). Une question éthique qui mérite cependant d'être posée est de savoir si ce vaccin sera disponible dans les pays en développement où l'incidence du cancer du col utérin est la plus élevée et le dépistage des lésions précancéreuses souvent inexistant.

RÉSUMÉ

Le cancer du col de l'utérus est la cause d'une morbidité et d'une mortalité considérables dans le monde et en Belgique. Son développement est étroitement associé à l'infection par certains types oncogènes de papillomavirus humains (HPV). Cette relation étiologique a suscité, au cours des dernières années, un grand intérêt pour le développement de vaccins anti-HPV. Le but de cet article est de passer en revue les perspectives actuelles de vaccination anti-HPV et de décrire les conséquences potentielles de celle-ci pour les programmes de dépistage cytologique du cancer du col utérin.

SUMMARY

The link between cervical cancer and some types of human papillomavirus (HPV) has generated, in recent years, a great interest for the development of anti-HPV vaccines. The purpose of this article is to review the current perspectives for anti-HPV prophylactic vaccination and to describe the potential implications for the cervical cytology screening programs.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARBYN M., VAN OYEN H., *Cervical cancer screening in Belgium*, Eur. J. Cancer, Nov. 36(17), 2191-2197 (2000).
2. BORYSIEWICZ L.K., FIANDER A., NIMAKO M., MAN S., WILKINSON G.W., WESTMORELAND D., *et al.*, *A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18, E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer*, Lancet, 347, 1523-1527 (1996).
3. DELVENNE P., *Rôle des réponses immunitaires dans les lésions (pré)néoplasiques cervicales associées aux papillomavirus humains*, Bulletin et Mémoires de l'Académie royale de Médecine de Belgique, 160, 287-293 (2005).
4. DELVENNE P., JACOBS N., LAMBERT C., DOYEN J., KRIDELKA F., *Screening for uterine cervical cancer in Belgium in 2003*, Rev. Med. Liège, May 58(5), 316-318 (2003).
5. GARLAND S.M., HERNANDEZ-AVILA M., WHEELER C.M., PEREZ G., HARPER D.M., LEODOLTER S., *et al.*, *Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases*, Engl. J. Med., 356, 1928-1943 (2007).
6. HALLEZ S., SIMON P., MAUDOUX F., DOYEN J., NOËL J.C., BELIARD A., *Phase I/II immunogenicity of a Human Papillomavirus (HPV) type 16 E7 protein-based vaccine in women with oncogenic HPV-positive cervical intraepithelial neoplasia*, Cancer Immunol. Immunother., 53, 642-650 (2004).
7. HARPER D.M., FRANCO E.L., WHEELER C.M., MOSCICKI A.B., ROMANOWSKI B., ROTELI-MARTINS C.M., *et al.*, *HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18 : follow-up from a randomised control trial*, Lancet, Apr.15; 367(9518),1247-1255(2006). THE FUTURE II STUDY GROUP 2007, *Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions*, N. Engl. J. Med., 356, 1915-1927 (2007).
8. VILLA L.L., COSTA R.L., PETTA C.A., ANDRADE R.P., AULT K.A., GIULIANO A.R., *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., May; 6(5), 271-278 (2005).
9. VON KNEBEL DOEBERITZ M., RITTMÜLLER C., ZUR HAUSEN H., DÜRST M., *Inhibition of tumorigenicity of cervical cancer cells in nude mice by E6-E7 anti-sens RNA*, Int. J. Cancer, 51, 831-834 (1992).
10. WALBOOMERS J.M., MEIJER C.J., *Do HPV-negative cervical carcinomas exist ?*, J. Pathol., Mar. 181(3), 253-254 (1997).
11. WHITTLE H., JAFFAR S., WANSBROUGH M., MENDY M., DUMPIS U., COLLINSON A., *et al.*, *Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children*, BMJ, Sep. 14; 325(7364), 569 (2002).

(Département d'Anatomie Pathologique, CRCE, B35 - C.H.U. Sart Tilman - U.Lg.).

*

* *

Discussion

M. L. Delattre. – Quelle sera la place du GM-CSF sous forme d'une application locale compte tenu des progrès obtenus par la vaccination ?

M. Ph. Delvenne. – La vaccination prophylactique diminuera l'impact des lésions associées aux HPV dans les pays où elle sera mise en place. Cependant, cette vaccination ne touchera pas toutes les femmes et les femmes vaccinées ne seront pas protégées contre tous les types oncogènes de HPV. De plus, le bénéfice de ces vaccinations, en terme de diminution d'incidence du cancer du col, ne sera atteint que dans deux à trois générations. Ceci suggère que le développement de nouvelles approches thérapeutiques est potentiellement utile. C'est dans ce cadre que s'inscrit l'administration locale de molécules, comme le GM-CSF, qui pourraient non seulement avoir un effet bénéfique sur l'évolution de la lésion précancéreuse mais également prévenir les récurrences lésionnelles par le développement d'une immunité spécifique.

M. J. Christophe. – Par quel mécanisme l'homme porteur du virus au niveau du pénis évite-t-il les complications apparentées survenant sur le col utérin de la femme également infectée ?

M. Ph. Delvenne. – Les hommes infectés par un HPV oncogène sont, en effet, considérés comme des porteurs sains car, le plus souvent, ils ne sont pas affectés par le développement de lésions cancéreuses génitales. Une des hypothèses proposées pour expliquer cette observation est l'absence, chez les hommes, d'une zone de transformation similaire à celle du col utérin. Notre laboratoire a, en effet, montré que cette région localisée entre les portions interne et externe du col et caractérisée par un processus de métaplasie épithéliale présente des altérations immunitaires intrinsèques qui pourraient diminuer sa capacité à éradiquer les infections par HPV et les lésions (pré)cancéreuses qui leur sont associées.

M. J. Frühling. – Je félicite d'abord le conférencier pour son exposé complet concernant le sujet annoncé. Le cancer du col utérin est un fléau fort répandu dans les pays de l'Europe centrale et de l'Europe de l'Est et constitue encore, malgré une campagne de dépistage vigoureuse organisée dans certains pays (la Hongrie par exemple) depuis des décennies, l'affection « Lady Killer n°1 » avec le cancer du sein et le cancer du poumon.

Ma question est la suivante : concernant le vaccin en question, savez-vous si l'Organisation mondiale de la Santé ou l'EORTC a organisé des études cliniques randomisées dans ce pays pour juger l'efficacité d'une éventuelle vaccination ?

M. Ph. Delvenne. – Le cancer du col est, en effet, responsable d'une mortalité élevée dans les pays de l'Europe centrale et de l'Europe de l'Est. Je ne suis cependant pas au courant d'études réalisées spécifiquement dans ces pays par l'Organisation mondiale de la Santé ou l'EORTC.

M^{me} J. Stiennon-Heuson. – Que pense l'orateur du rapport final que vient de publier le centre d'expertise fédéral concernant l'investissement financier de la vaccination systématique dès douze ans qui est préconisée par rapport à un investissement financier plus poussé du dépistage actuel du cancer du col qui est souhaitable ?

M. Ph. Delvenne. – Je n'ai pas encore pu en prendre connaissance. Cependant, dans un précédent rapport, le centre d'expertise fédéral avait clairement insisté sur l'intérêt d'améliorer le dépistage actuel du cancer du col en augmentant le taux de participation de la population par l'instauration d'un dépistage organisé, avec création d'un registre de dépistage. Celui-ci devrait être couplé, selon le Conseil Supérieur de la Santé, à un registre de vaccination. L'enregistrement des résultats du dépistage et des vaccinations anti-HPV pourrait aider à mieux évaluer les effets à court et à long terme de la vaccination et à diminuer les coûts du dépistage, ce qui pourrait financer les programmes de vaccination.

*
* *