

Le cancer du col utérin : une infection par HPV qui tourne mal

Le développement du cancer du col utérin est étroitement associé à l'infection par certains types oncogènes de papillomavirus humains (HPV). L'implication des HPV dans la genèse des cancers cervicaux a suscité, au cours des dernières années, un grand intérêt pour l'étude du rôle joué par le système immunitaire dans le contrôle de ces infections dans le but de prévenir ou de contrôler le cancer du col par une vaccination anti-HPV. Le but de cet article est de passer en revue les principaux aspects virologiques des infections par HPV, les données qui démontrent l'importance des réponses immunitaires dans l'initiation ou la progression des lésions précancéreuses cervicales qui leur sont associées et les nouvelles approches thérapeutiques ou prophylactiques du cancer du col utérin.

Le cancer du col utérin est, par ordre de fréquence, la deuxième des causes de mort par cancer chez la femme dans le monde. Annuellement, près de 500 000 femmes, et de manière croissante des femmes jeunes, sont frappées par ce cancer, ce qui représente 15 % des tumeurs malignes diagnostiquées chez les femmes¹. 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 incidence². 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 squa-

meuse intraépithéliale" (SIL ; Squamous Intraepithelial Lesion) (figure 1).

L'infection par un HPV oncogène est un événement nécessaire pour la cancérogénèse cervicale

Le cancer du col utérin a une cause clairement identifiée : plus de 90 % des lésions épidermoïdes (pré)cancéreuses du col utérin résultent d'une infection par certains types de papillomavirus humains (HPV)^{3,4,5}.

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 élevé⁶ et dans les cancers invasifs⁴.

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

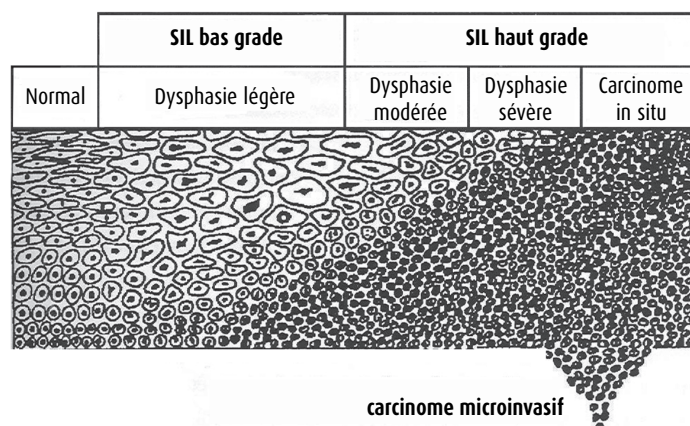


Figure 1.

Auteurs : P. Delvenne (1)*, F. Goffin (2)*, F. Kridelka (2)*, M. Arafa (1), J.H. Caberg (1), M. Herfs (1), L. Herman (1), P. Hubert (1), N. Jacobs (1), N. Kholod (1), J.M. Foidart (2), J. Boniver (1). (1) Département d'Anatomie Pathologique (Prof. J. Boniver), CHU Sart Tilman. (2) Département de Gynécologie (Prof. J.M. Foidart), CHR Citadelle. * Contribution équivalente. Correspondance : Philippe Delvenne, Département d'Anatomie Pathologique, CRCE, B35, Université de Liège, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique. Tél. : (32) 43662564. Fax : (32) 43662919. E-mail : P.Delvenne@ulg.ac.be.

Tempo Médical

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 (épisodes). Cette intégration interrompt le génome viral circulaire dans une région spécifique, en particulier celle qui code pour la protéine E2⁷. 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

HPV oncogènes ont la propriété de se lier à la protéine p53, ce qui conduit à sa dégradation⁸ tandis que HPV E7 se fixe à pRB, ce qui empêche la liaison inhibitrice normale de pRB avec le facteur transcriptionnel cellulaire E2F qui a la propriété de transactiver différents gènes exprimés dans les phases G1 et S du cycle cellulaire⁹. Des interactions entre les protéines virales E6 et E7 et d'autres protéines cellulaires ont également été décrites plus récemment^{10,11}.

L'infection par un HPV oncogène est un événement non suffisant pour la cancérogenèse cervicale

Si de nombreuses données suggèrent fortement qu'une infection

particulier chez les femmes jeunes et, très souvent, spontanément éliminées par les réactions immunitaires. D'autre part, un long délai est observé entre l'infection et le développement d'un cancer invasif. Ces observations indiquent que d'autres facteurs jouent un rôle déterminant dans l'expression du potentiel oncogène de ces virus. On a invoqué, notamment, le rôle favorisant de facteurs hormonaux, d'infections par des bactéries ou par d'autres virus, ainsi que de l'usage du tabac et de certaines habitudes alimentaires. Des perturbations dans les défenses immunitaires ont aussi été impliquées en raison, notamment, de la fréquence plus élevée de lésions du col utérin chez des patientes dont l'immunité était déficiente.

Rôle des réponses immunitaires locales dans la cancérogenèse cervicale

Les infections par HPV et les lésions (pré)cancéreuses qui leur sont associées se développent principalement dans l'épithélium épidermoïde métaplasique de la zone de transformation qui est située entre les parties externe et interne du col utérin¹² (figure 2). Le développement et la progression des SILs induites par HPV sont associés, à ce niveau, à des altérations quantitatives et qualitatives de certains types de cellules immunocompétentes, comme les cellules dendritiques/cellules de Langerhans qui assurent, au niveau des muqueuses, les fonctions de présentation antigénique aux lymphocytes T CD4⁺¹³ (figure 3). Le déficit d'activation des cellules de Langerhans présentes dans les SILs est

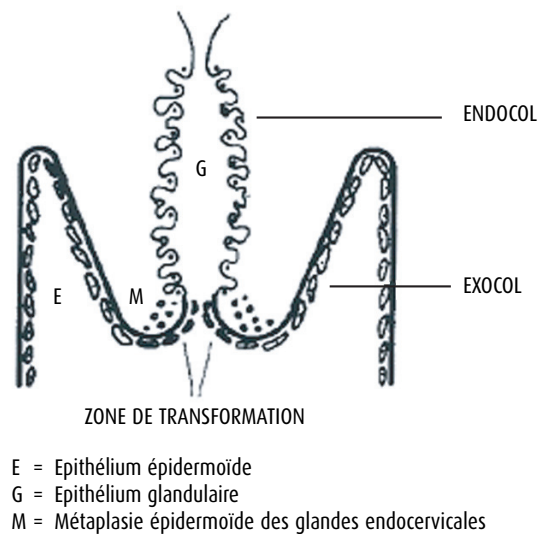


Figure 2.

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 (pRB). Les protéines E6 des

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 par-

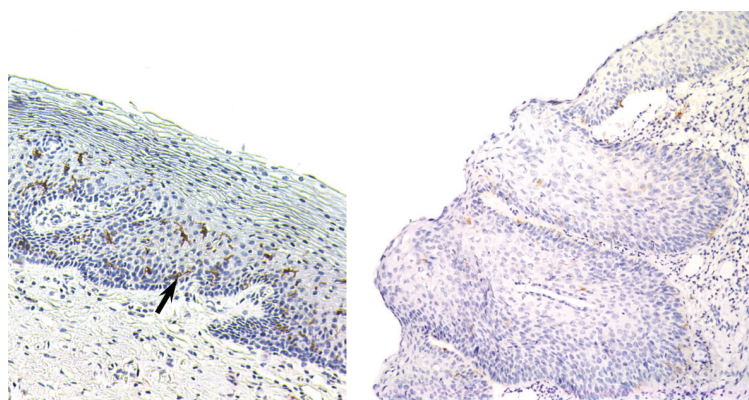


Figure 3.

en relation probablement avec une capacité diminuée des kératinocytes transformés par HPV à produire des cytokines ou des chémokines importantes pour la migration des cellules de Langerhans, telles que le GM-CSF¹⁴ ou le MIP3 α ¹⁵. Les oncoprotéines E6 et E7 du virus HPV pourraient intervenir directement dans la diminution de production de GM-CSF par des altérations de la voie de signalisation du facteur de transcription NF- κ B^{15,16}. Ces anomalies immunitaires (réduction de la densité/fonction des cellules de Langerhans) pourraient être la cible d'une manipulation immunothérapeutique car le rétablissement d'une concentration de GM-CSF analogue à celle détectée au niveau de kératinocytes normaux s'est accompagné d'une augmentation significative de la capacité migratoire des cellules de Langerhans¹⁷ dans des lésions (pré)cancéreuses cervicales formées in vitro et maintenues in vivo¹⁸⁻¹⁹. Il faut remarquer cependant que d'autres facteurs pourraient également être impliqués in vivo dans le recrutement et l'activation des cellules de Langerhans, tels que des molécules d'adhésion exprimées par les kératinocytes au niveau du col utérin²⁰ ou des molécules virales²¹.

Rôle du test HPV dans le dépistage des lésions pré-cancéreuses cervicales

L'analyse cytologique et histologique basée sur la reconnaissance de l'effet cytopathogène viral, à savoir l'anomalie koilocytaire, ne donne qu'une indication indirecte de la présence du virus. De plus, une variabilité considérable et un manque de reproductibilité dans l'application des critères morphologiques des lésions épidermoïdes intra-épithéliales (SILs) cervicales, pouvant conduire à des diagnostics faussement positifs, ont été rapportés, surtout pour les SILs de bas-grade²². L'incertitude dans le diagnostic des infections par HPV et des lésions qui leur sont associées peut être lourde de conséquences, puisqu'il s'agit d'une maladie sexuellement transmissible derrière laquelle se profile l'évolution possible vers un cancer. L'impact psychologique d'une telle infection peut donc être considérable²³. Ensuite, le traitement d'une lésion diagnostiquée à tort de SIL peut engendrer, en plus d'un surcoût inutile, une morbidité qui n'est pas négligeable.

La détection de l'ADN des HPV, par hybridation moléculaire,

pourrait être un test utile pour distinguer les lésions intraépithéliales du col utérin d'anomalies épithéliales d'origine inflammatoire ou métaplasique et représenter un outil précieux pour l'identification précoce des pré-curseurs des cancers invasifs.

Il existe aujourd'hui des techniques efficaces pour détecter et typer les HPV, comme la PCR (Polymerase Chain Reaction) et l'hybridation en solution (Hybrid Capture II). Les indications qui sont actuellement retenues pour la détection des HPV sont les suivantes : atypies épidermoïdes ou glandulaires de signification indéterminée ; suivi post-thérapeutique des lésions intra-épithéliales de haut grade²⁴. Le typage viral pourrait ainsi fournir un marqueur objectif de la présence d'une lésion potentiellement évolutive²⁵ et du risque de développement de celle-ci²⁶. Il faut signaler également que la détection des HPV pourrait aider le pathologiste à diagnostiquer des lésions équivoques en histologie et éviter ainsi des résultats faussement positifs qui conduisent à des traitements inutiles²⁷. La détection des HPV est également recommandée, en association avec la cytologie, dans le suivi clinique des femmes traitées pour une lésion intra-épithéliale cervicale de haut-grade²⁵. Les indications du test HPV, ainsi que leur intégration dans le dépistage du cancer du col, ont fait l'objet de recommandations publiées par la Société Belge de Cytologie Clinique, le Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique et la Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie²⁸. Des études internationa-

La détection de l'ADN des HPV, par hybridation moléculaire, pourrait représenter un outil précieux pour l'identification précoce des pré-curseurs des cancers invasifs.

Tempo Médical

les sont également en cours pour évaluer l'intérêt du test HPV dans le dépistage primaire²⁹. D'autre part, le Centre Fédéral

d'Expertise des Soins de Santé a récemment réalisé une évaluation des bénéfices et des coûts liés à l'introduction du test HPV

dans le dépistage du cancer du col utérin³⁰.

Références :

- Parkin D. M., Laara E. & Muir C. S. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1988. *Int J Cancer*. 1988 ; 41 :184-197.
- Arbyn M & Van Oyen H. Cervical cancer screening in Belgium. *Eur J Cancer*. 2000 ; Nov 36(17) : 2191-2197.
- Lorincz A.T., Reid R, Jensen A.B., Greenberg M.D. Lancaster W.D., Kurman R.J. Human papillomavirus infection of the cervix : relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992 ; 79 : 328-337.
- Bosch F.X., Manos M.M. & Munoz N. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer : a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J.Natl.Cancer Inst*. 1995 ; 87 : 796-802.
- Walboomers J.M. & Meijer C.J. Do HPV-negative cervical carcinomas exist ? *J Pathol* 1997 ; 181 : 253-254.
- Beerens E., Van Renterghem L., Praet M, Sturtewagen Y., Weyers S., Temmerman M., Depypere H., Claeys P. & Cuvelier C.A. Human papillomavirus DNA detection in women with primary abnormal cytology of the cervix : prevalence and distribution of HPV genotypes. *Cytopathology*. 2005 Aug ; 16(4) : 199-205.
- Schwarz E., Freese U.K., Gissmann L., Mayer W., Rogenbuck B., Stremelau A. & zur Hausen H. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 1985 ; 314 : 111-114.
- Scheffner M., Werness B.A., Huibregtse J.M., Levine A.J & Howley P.M. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990 ; 63 : 1129-1136
- Dyson N., Howley P.M., Munger K. & Harlow E. The human papillomavirus-16 E7 oncoprotein is able to bind the retinoblastoma gene product. *Science* 1989 ; 243 : 934-937.
- Jones D.L. & Munger K. Interactions of the human papillomavirus E7 protein with cell cycle regulators. *Semin Cancer Biol* 1996 ; 7 : 327-337.
- Kubbutat M.H. & Vousden K.H. New HPV E6 binding proteins : dangerous liaisons ? *Trends Microbiol* 1998 ; 6 : 173-175.
- Delvenne P., Hubert P. & Jacobs N. Epithelial metaplasia : an inadequate environment for anti-tumour immunity ? *Trends Immunol*. 25 (2004) :169-173.
- Giannini S.L., Hubert P., Doyen J., Boniver J. & Delvenne P. Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells : Implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Int J Cancer* 2002 ; 97 : 654-659.
- Hubert P., van den Brûle F., Giannini S.L., Franzen-Detrooz E., Boniver J. & Delvenne P. Colonisation of in vitro- formed cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions with dendritic cells. Role of granulocyte monocyte-colony stimulating factor. *Am J Pathol* 1999 ; 154 : 775-784
- Havard L., Delvenne P., Boniver J. & Giannini S.L. Differential production of cytokines and activation of NF-kappaB in HPV-transformed keratinocytes.. *Virology* 2002 ; 298 : 271-285.
- Havard L., Rahmouni S., Boniver J. & Delvenne P. High levels of p105 (NFKB1) and p100 (NFKB2) proteins in HPV16-transformed keratinocytes : role of E6 and E7 oncoproteins. *Virology* 2005 ; 331 : 357-366.
- Hubert P., Bousarghin L., Greimers R., Franzen-Detrooz E., Boniver J. & Delvenne P. Production of large numbers of Langerhans' cells with intraepithelial migration ability in vitro. *Exp Dermatol*. 2005 Jun ; 14(6) :469-477.
- Hubert P., Evrard B., Maillard C., Franzen-Detrooz E., Delattre L., Foidart J.M., Noël A., Boniver J. & Delvenne P. Delivery of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in bioadhesive hydrogel stimulates migration of dendritic cells in models of human papillomavirus-associated (pre)neoplastic epithelial lesions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 ; 48 : 4342-4348.
- Hubert P., Giannini S.L., Vanderplasschen A., Greimers R., Franzen-Detrooz E., Jacobs N., Boniver J. & Delvenne P. Dendritic cells induce the death of human papillomavirus-transformed keratinocytes in an in vitro model of cervical (pre)neoplastic lesions. *FASEB* 2001 ; J 15 : 2521-2523.
- Hubert P., Caberg J.H., Gilles C., Bousarghin L., Franzen-Detrooz E., Boniver J. & Delvenne P. E-cadherin-dependent adhesion of dendritic and Langerhans cells to keratinocytes is defective in cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions. *J Pathol*. 2005 Jul ; 206(3) : 346-355.
- Bousarghin, L., et al. "Human papillomavirus 16 virus-like particles use heparan sul
- fates to bind dendritic cells and colocalize with langerin in Langerhans cells." *Journal of General Virology* 2005, 86 : 1297-1305.
- Robertson A.J., Anderson J.M., Beck J.S., Burnett R.A., Howatson S.R., Lee F.D., Lessells A.M., McLaren K.M., Moss S.M. & Simpson J.G.I Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 1989 Mar ; 42(3) : 231-238.
- McCaffery K., Waller J., Forrest S., Cadman L., Szarewski A. & Wardle J. Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening : examination of psychosocial impact. *BJOG*. 2004 Dec ; 111(12) : 1437-1443.
- Arbyn M., Jacobs N., Lambert C., Doyen J. & Kridelka F. Screening for uterine cervical cancer in Belgium in 2003. *Rev Med Liege*. 2003 May ; 58(5) : 316-318.
- Arbyn M., Paraskevaidis E., Martin-Hirsch P., Prendiville W. & Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection : triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN : an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol*. 2005 Dec ; 99(3 Suppl 1) : S7-11.
- Khan M.J., Castle P.E., Lorincz A.T., Wacholder S., Sherman M., Scott D.R., Rush B.B., Glass A.G. & Schiffman M. 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 Jul 20 ; 97(14) : 1072-1079
- Delvenne P., Fontaine M.A., Delvenne C., Nikkels A. & Boniver J. Detection of human papillomaviruses in paraffin-embedded biopsies of cervical intraepithelial lesions. Analysis by immunohistochemistry, in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Mod Pathol*. 1994 ; 7 : 113-119.
- BVKC-SBCC, WOG, GGOLF. Belgian Follow-up Expert Guidelines for Cervical Cytology Abnormal cervical smears. 2004
- Davies P., Arbyn M., Dillner J., Kitchener H.C., Meijer C.J., Ronco G. & Hakama M. A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006 15 ; 118(4) : 791-796.
- Hulstaert F., Arbyn M., Huybrechts M., Vink I., Puddu M. & Ramaekers D. Dépistage du cancer du col de l'utérus et recherche du Papillomavirus humain (HPV) KCE reports 38B 2006

Nouvelles approches thérapeutiques du cancer du col

Les principes de traitement appliqués à cette pathologie sont simples mais leur application est rendue complexe par la proximité immédiate d'organes tels que le corps utérin, les ovaires, le vagin, la vessie, l'intestin grêle et le rectum. Des fonctions aussi essentielles pour la femme que la sexualité, la fertilité, la production d'hormones stéroïdiennes, le transit intestinal et la fonction urinaire peuvent être temporairement ou définitivement altérées.

Tout protocole de traitement doit de plus considérer le premier relais métastatique que sont les ganglions lymphatiques pelviens. C'est alors le drainage lymphatique du membre inférieur qui est en cause.

Stade tumoral et protocole de traitement

En pratique, et s'agissant de protocoles thérapeutiques, on distingue les cancers cervicaux de stade débutant et ceux de stade avancé. Les premiers sont limités au col utérin et répondent aux conditions de succès d'un traitement chirurgical

consistant en une résection tumorale avec des marges de sécurité péricervicale (hystérectomie élargie) et une dissection des ganglions lymphatiques ilio-obturateurs (stadification chirurgicale par lymphadénectomie pelvienne). Cette approche a démontré son efficacité avec des taux de survie à 5 ans excédant 85 % pour les tumeurs débutantes. Traditionnellement réalisée par voie de laparotomie, sa morbidité est directement liée à :

- 1) l'incision abdominale (douleur postopératoire, temps d'hospitalisation, infection pariétale ou hernie ventrale),
- 2) la dissection péricervicale (infertilité, dysfonction sexuelle, vésicale ou rectale),
- 3) la lymphadénectomie (plaie vasculaire, lymphocèle, œdème lymphatique).

Les stades avancés sont définis par une taille tumorale supérieure à 4 cm et/ou toute extension extracervicale. Dans ces cas, l'obtention de marge de sécurité pér tumorale par l'hystérectomie devient aléatoire et la chirurgie fait place à une

approche mixte combinant une radiothérapie radicale (radiothérapie externe pelvienne et curiethérapie) et une chimiothérapie radiosensibilisante. Si le contrôle tumoral local peut être obtenu dans une proportion significative de cas, il l'est au prix d'une morbidité aigue et/ou chronique (cystite hémorragique, iléite radique, sténose vaginale) significative et directement dépendante du volume cible irradié.

Pourtant, l'équilibre actuellement établi entre efficacité thérapeutique et morbidité n'est pas une fatalité et les protocoles de recherche, tant pour les tumeurs débutantes que pour les pathologies avancées s'appliquent à maintenir ou améliorer les taux de survie de nos patientes tout en réduisant les effets secondaires des traitements prescrits.

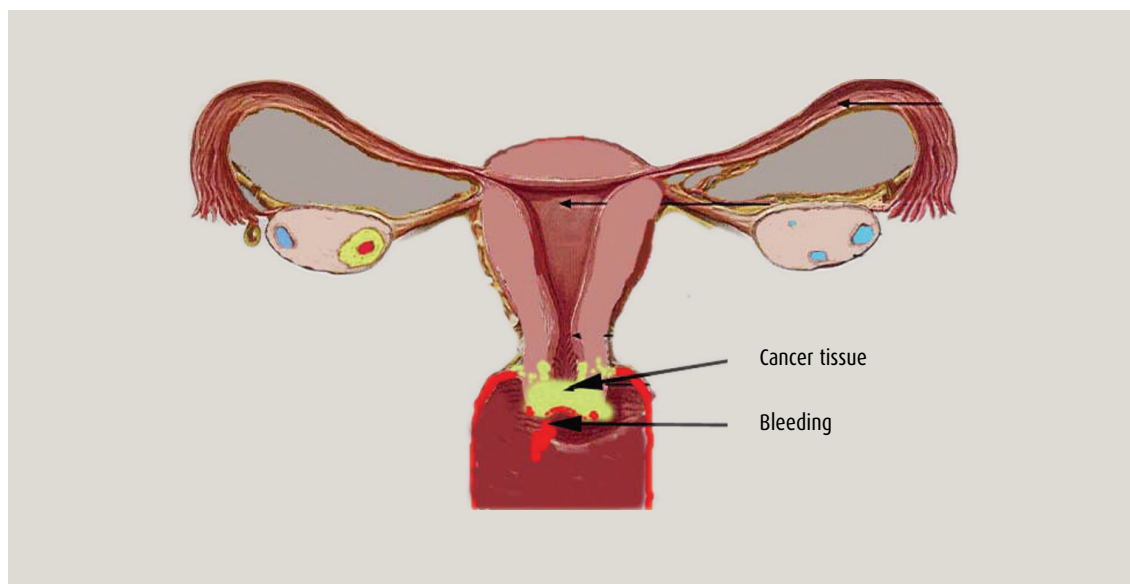
Approches thérapeutiques nouvelles Contrôle de morbidité

Stades débutants

Trois approches thérapeutiques nouvelles visent à maîtriser ou réduire les effets secondaires de

Trois approches thérapeutiques nouvelles visent à maîtriser ou réduire les effets secondaires de la chirurgie radicale appliquée au cancer cervical.

Auteurs : P. Delvenne (1)*, F. Coffin (2)*, F. Kridelka (2)*, M. Arafa (1), J.H. Caberg (1), M. Herfs (1), L. Herman (1), P. Hubert (1), N. Jacobs (1), N. Kholod (1), J.M. Foidart (2), J. Boniver (1). (1) Département d'Anatomie Pathologique (Prof. J. Boniver), CHU Sart Tilman. (2) Département de Gynécologie (Prof. J.M. Foidart), CHR Citadelle. * Contribution équivalente. Correspondance : Philippe Delvenne, Département d'Anatomie Pathologique, CRCE, B35, Université de Liège, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique. Tél. : (32) 43662564. Fax : (32) 43662919. E-mail : P.Delvenne@ulg.ac.be



la chirurgie radicale appliquée au cancer cervical en agissant aux trois niveaux précités :

- **laparoscopie** : un abord endoscopique de l'hystérectomie élargie est rapporté depuis 10 ans environ et permet, avec une radicalité conservée et des taux de survie maintenus, de réduire significativement les complications liées à l'incision pariétale. Saignements peropératoires et douleurs postopératoires diminués, ainsi que retour précoce à domicile caractérisent cette approche³¹.
- **dissection péricervicale** : la réalisation d'une trachélectomie élargie (résection radicale du col utérin et des tissus péricervicaux) permet de traiter de manière radicale adéquate les cancers cervicaux de moins de 2 cm de diamètre tout en conservant le corps utérin et sa fonction chez des patientes exprimant un fort désir de conservation de fertilité. Le registre international

des trachélectomies récemment créé rapporte 739 interventions avec un taux de rechute de 3,2 % équivalant à celui observé après hystérectomie élargie chez des patientes porteuses de tumeurs de même diamètre. 235 grossesses ont ensuite été obtenues et 161 accouchements réalisés par césarienne itérative³².

- **ganglion sentinelle** : technique validée dans les cancers mammaires et cutanés, le repérage colorimétrique et isotopique et l'analyse extemporanée du 1^{er} relais ganglionnaire (ganglion sentinelle) a démontré des taux de sensibilité de la technique supérieurs à 95 % permettant d'envisager à terme une résection ganglionnaire sélective en lieu et place d'une lymphadénectomie pelvienne complète. La réduction de l'incidence des problèmes secondaires de lymphocèle et de lymphœdème du membre inférieur ainsi que la pertinence des décisions thérapeutiques

peropératoires sont les deux avantages significatifs de cette approche³³.

Stades avancés

Outre les avancées obtenues lors de l'introduction de l'approche concomitante de radiothérapie et chimiothérapie radiosensibilisante, les techniques nouvelles de planification radiothérapeutique en multichamps permettent la définition de volume cible de très grande précision et la protection des organes sains du voisinage sans compromettre le pronostic des patientes traitées³⁴. La vessie, le rectum et l'intestin grêle sont autant d'organes dont la fonction peut être mieux conservée tout en délivrant la dose tumoricide optimale à l'organe d'origine.

En conclusion, une approche multidisciplinaire, une formation avancée en oncologie d'organe et des critères de sélection rigoureux permettent aujourd'hui d'offrir aux patientes souffrant d'un cancer cervi-

cal des protocoles de traitement qui sont la concrétisation de la recherche clinique et qui permettent, sans compromis oncologique, de réduire la morbidité liée aux traitements appliqués.

Vaccins prophylactiques anti-HPV

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 "virus like particules" (VLP) obtenues par auto-assemblage de la protéine de capsid virale L1 produite en grandes quantités grâce à différents systèmes³⁵. 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 prophylactique³⁶. Dans des essais cliniques de phase I et I/II, l'administration de VLP n'a pas montré de toxicité significative³⁷ 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^{38,39,40,41}. 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. Bien que ces essais ne soient pas terminés, des demandes d'enregistrement ont été acceptées aux USA et dans différents pays européens. L'un de ces vaccins est déjà disponible en pharmacie (Gardasil®) tandis que l'autre le sera prochainement (Cervarix®).

□

Références :

31. Abu-Rustum N., Gemignani M., Moore K., Sonoda Y., Venkatraman E., Brown C., Poyner E., Chi D. & Barakat R. Total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy using the argon-beam coagulator : pilot data and comparison to laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2003 ;91 : 402-409.
32. Schlaerth A.C. & Abu-Rustum N.R.. Role of minimally invasive surgery in gynaecological cancers. *Oncologist* 2006 ; Sept. 11 (8) : 895-901.
33. Plante M., Renaud M.C. & Roy M. Sentinel Node evaluation in gynecologic cancer. *Oncol* 2004 ; 18(1) : 75-96
34. Gerszten K., Colonello K., Heron D.E. & Lalonde R.J. Feasibility of concurrent cisplatin and extended-field radiotherapy using IMRT. *Gynecol Oncol.* 2006 ; Aug 102(2) : 182-188
35. Zhou J., Sun X.Y., Stenzel D.J. & Frazer I.H. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991 Nov ; 185(1) : 251-57.
36. Schiller J.T. & Roden R.B.S. Papillomavirus-like particles. *Papillomavirus Rep* 1995 ; 6 : 121-28.
37. Harro C.D., Pang Y.Y., Roden R.B., Hildesheim A., Wang Z. & Reynolds M.J. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Ins.* 2001 Feb 21 ; 93(4) : 284-92.
38. Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M., Brown D.R., 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 Nov 21 ; 347(21) : 1645-51.
39. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C., Ferris D.G., Jenkins D., Schuid 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* 2004 Nov 13-19 ; 364(9447) : 1757-65.
40. 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* 2006 Apr 15 ; 367(9518) : 1247-55.
41. 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* 2005 May ; 6(5) : 271-78.