

Cours International Francophone de Vaccinologie 2008
Université Victor Segalen Bordeaux 2 - Ecole du Val-de-Grâce
Diplôme Universitaire

**CANCER DU COL ET DEFIS DE LA
VACCINATION HPV DANS LES PAYS EN
DEVELOPPEMENT**

ESSOH Alima
Née 10 août 1973 à Paris

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Jean LEPARC pour m'avoir permis de suivre cette formation et pour son aide dans la rédaction de ce mémoire.

Merci à mes amis et collègues de l'équipe des Affaires Médicales Europe, Sanofi Pasteur MSD et en particulier à Marie-Christine Auger.

DEDICACES

Je dédie ce travail

À mon époux et à mes garçons Marc-Antoine et Paul-Arnaud

À ma mère et mes sœurs

À toutes les femmes d'Afrique

SOMMAIRE

| | | |
|------------|---|-----------|
| I | INTRODUCTION..... | 5 |
| II | LE CANCER DU COL DE L'UTERUS | 6 |
| A | LE POIDS DE LA MALADIE..... | 6 |
| B | LES PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV) | 7 |
| a | Organisation structurale et génomique des HPV | 8 |
| b | Classification des HPV | 9 |
| c | Pathogénie de l'infection à HPV | 10 |
| III | LA LUTTE CONTRE LE CANCER DU COL | 11 |
| A | LE DEPISTAGE..... | 11 |
| a | Le frottis cervical ou Pap test..... | 12 |
| b | La recherche de l'ADN du HPV | 13 |
| c | L'inspection visuelle du col..... | 13 |
| d | Dépistage dans les milieux à forte prévalence du HIV..... | 14 |
| B | LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU COL..... | 15 |
| C | LA VACCINATION HPV | 15 |
| a | Base immunologique des vaccins prophylactiques..... | 16 |
| b | Les différents vaccins prophylactiques [34,36] | 16 |
| IV | DEFIS A LA MISE EN ŒUVRE DE PROGRAMME DE VACCINATION HPV DANS LES PAYS LES PLUS PAUVRES..... | 18 |
| A | Les défis liés au vaccin | 18 |
| a | Le prix du vaccin | 18 |
| b | La cible de vaccination et schéma vaccinal | 19 |
| c | Positionnement et promotion du vaccin..... | 19 |
| B | Les défis liés aux pays | 20 |
| a | Les priorités en besoin de santé et le contexte politique..... | 20 |
| b | Le manque d'information | 20 |
| c | Points en suspens | 20 |
| C | Quelques pistes de réflexion | 21 |
| V | CONCLUSION | 23 |
| VI | BIBLIOGRAPHIE..... | 24 |

I INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est dû à un virus, le papillomavirus humain (HPV). Second cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde entier il affecte environ 500 000 femmes et est responsable d'environ 300 000 morts par an (données 2002) [1].

Avec plus de 80% [2] des cas survenant dans les pays en développement (PED), le cancer du col représente en Afrique la première cause de décès par cancer chez la femme [1]. Malgré le succès considérable enregistré par le dépistage précoce dans les pays développés, peu de changements ont été enregistrés dans les pays en développement principalement à cause du manque d'infrastructures de soins équipées et de programmes organisés de dépistage. Deux nouvelles armes, deux vaccins (l'un bivalent et l'autre quadrivalent) viennent de faire leur apparition dans la lutte contre le cancer du col. Ces vaccins associés au dépistage pourraient réduire le fardeau important que représente cette maladie dans les pays en développement. Pour cela, une couverture vaccinale élevée est nécessaire et sera atteinte si les stratégies de préventions tiennent compte des enjeux socioculturels, logistiques, financiers et politiques.

II LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

Le cancer du col est une transformation maligne des cellules bordant le col de l'utérus. Cette modification survient presque toujours au niveau de la jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire cylindrique de l'endocol appelée zone de transition.

Comparé à d'autres cancers, il peut être prévenu. Il touche les femmes du monde entier et non traité, il est presque toujours mortel [3].

A LE POIDS DE LA MALADIE

Le cancer du col représente la 2nde cause la plus fréquente de mort par cancer chez les femmes dans le monde. Rare chez la femme de moins de 30 ans, il est fréquent chez la femme de 40 ans, la plupart de décès survenant chez les femmes entre 50 et 70 ans. On estime à environ 500 000 nouveaux cas de cancer du col dans le monde avec près de 300 000 morts en 2002 [1]. Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) le cancer du col devrait causer près de 25 pour cent de décès supplémentaires au cours des 10 prochaines années [2].

Avec environ 83% des cas survenant dans les pays en développement le cancer du col y représente un problème de santé publique majeur [2]. Tandis que l'incidence de la maladie chute dans les pays développés à cause des programmes de dépistage et l'accès aux traitements adéquats des lésions précancéreuses, celle des pays en développement reste inchangée voire augmente. Ces cinq dernières années environ 75% des femmes dans les pays développés ont été dépistées contre moins de 5% dans les pays en développement [4].

Les régions avec les taux d'incidence les plus élevés sont l'Afrique Sub-saharienne, Mélanésie, Amérique Latine et Caraïbes, Asie Sud-centrale et l'Asie du Sud (figure 1). Les taux d'incidence les moins élevés sont retrouvés en Europe, en Amérique du Nord et au Japon [1].

Les taux d'incidence standardisés sur l'âge peuvent aller jusqu'à 31/100.000 femmes en Afrique Sub-saharienne contre 15/100.000 femmes en Europe (à l'exception des pays de

l'Europe de l'Est). Pour certaines régions d'Afrique, ces taux d'incidence peuvent être jusqu'à 20 fois plus élevés que ceux retrouvés dans les pays industrialisés (données issues de registres de cancer 1995) [5].

De même les taux de survie à 5 ans sont environ de 73% aux US [6], 63% en Europe [7], seulement de 30,5% dans des pays comme le Zimbabwe [8,9].

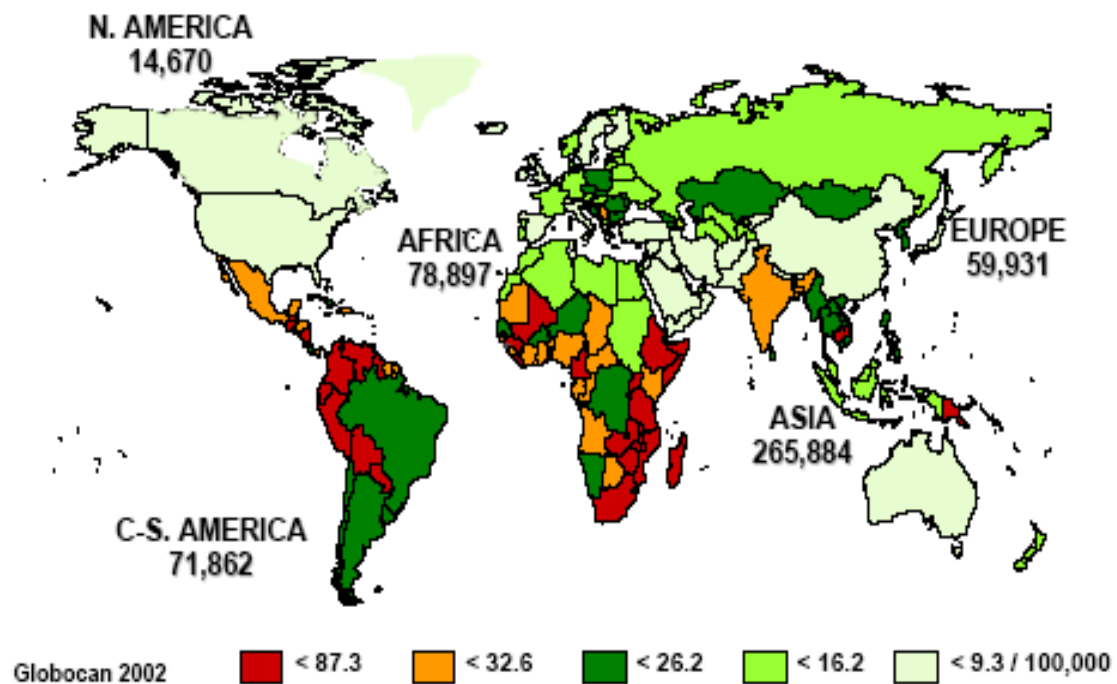


Figure 1- Incidence estimée du cancer du col de l'utérus dans le monde

La recherche de l'agent causal a été à la base du succès de la lutte contre la plupart des maladies infectieuses. Différentes études épidémiologiques sur l'infection à HPV ont établi le rôle important que jouent ce virus dans l'apparition des néoplasies cervicales intraépithéliales (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) et du cancer du col.

B LES PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)

Les infections au HPV ont longtemps été considérées comme bénignes, limitées et responsables uniquement de verrues cutanées et génitales. Dans les années 80, zur Hausen et coll suggèrent la relation entre le cancer du col de l'utérus et l'infection à certains types de HPV [10]. Le développement des techniques de clonage et de séquençage du génome viral ainsi que de nombreuses études épidémiologiques ont montré que, dans plus de 95% des cas de cancer du col, l'ADN viral du HPV était retrouvé. De fait, l'infection au HPV (de haut risque oncogène) a été considérée comme cause nécessaire à l'apparition du cancer du col.

En plus du cancer du col, le HPV est responsable, dans des moindres mesures:

- de cancers génitaux tels les cancers vulvaires (environ 40% sont liés au HPV, vaginaux, péniens, anaux [11])
- de cancers oropharyngés notamment nasopharyngés ou des glandes salivaires [5], des papillomatoses respiratoires récurrentes.

a Organisation structurale et génomique des HPV

Les papillomavirus humains (HPV) appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Environ une centaine de types ont été identifiés après clonage et/ou séquençage de leur génome et certains chercheurs pensent qu'un grand nombre de représentants de cette famille reste encore à identifier.

Les papillomavirus sont des virus ubiquitaires très anciens et très stables qui ont évolués avec leurs différents hôtes. A coté des papillomavirus humains, on trouve également des papillomavirus animaux [12]. Il n'a pas été rapporté de contamination croisée entre espèces et moins de 5% de diversité sont apparus au sein d'une même espèce, ce qui suggère une évolution très lente des papillomavirus et une spécificité d'hôte [11].

Les HPV sont des virus de petite taille (52-55nm de diamètre) non enveloppés donc très résistants aux conditions environnantes. Leur génome est composé d'une molécule d'ADN double brin d'environ 8000 paires de bases [12]. Les papillomavirus sont constitués de 2 protéines capsulaires, la protéine majeure L1 (L pour Late) et la protéine mineure L2. La capside virale est constituée de 72 pentamères de L1 et d'un nombre variable de L2 (toujours inférieur à 25%).

L'ADN des papillomavirus code également pour 6 à 8 protéines non structurales (E pour Early). Il existe enfin une région non codante appelée LCR (Long Control Region)

impliquée dans le contrôle de la réplication de l'ADN viral et dans le contrôle de la transcription des gènes viraux (Figure 2).

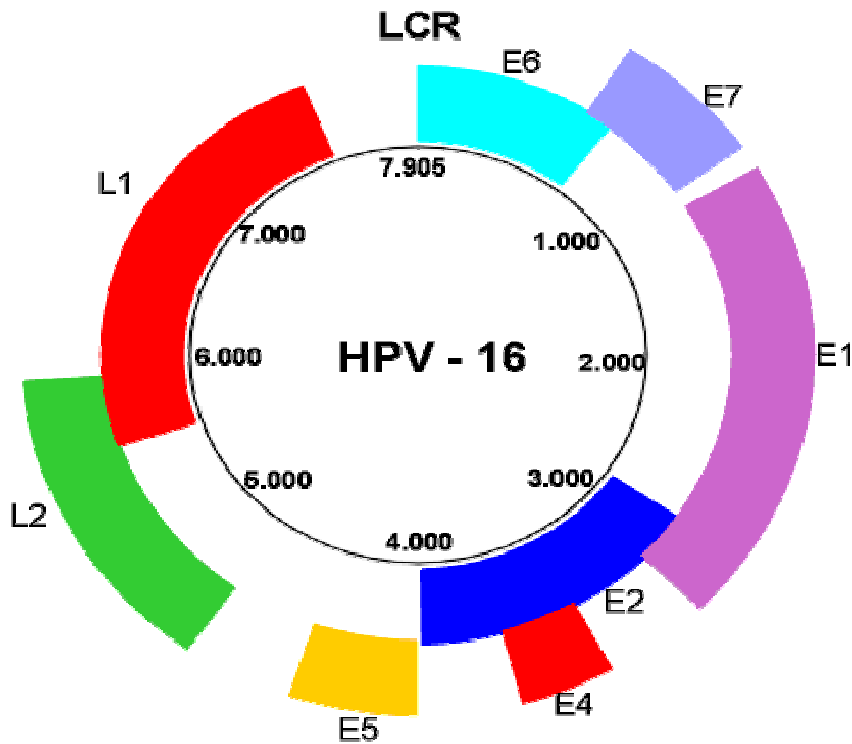


Figure 2: Schéma de l'organisation génomique de l'HPV 16 [12]

b Classification des HPV

La classification actuelle repose sur des identités de séquences codant la protéine majeure de capsid L1 (la protéine la plus conservée). Les HPV sont classés en genres, subdivisés en espèces. Au sein des espèces, il y a des types. Les "types classiques" de papillomavirus partagent entre 71 et 89% d'identité de séquence sur L1 [13]. Les types peuvent enfin être divisés en sous-types et en variants. Parfois la classification coïncide simplement avec les propriétés biologiques des virus. En effet, bien que des exceptions existent, on distingue classiquement:

- les HPV cutanés des HPV muqueux selon leur site préférentiel d'infection
- les HPV à haut risque des HPV à bas risque en fonction de leur potentiel oncogénique.

Ainsi on estime que les HPV 16 et HPV 18 à haut risque oncogène sont responsables

d'environ 70% de cancer du col de l'utérus, alors que les HPV 6 et HPV 11 à bas risque oncogène donnent des condylomes génitaux [1,14].

c Pathogénie de l'infection à HPV

L'infection à HPV est une infection courante. Transmis essentiellement lors des rapports sexuels [2, 15], on estime que 70% des personnes sexuellement actives seront infectées au cours de leur vie [16,17].

Le nombre élevé de partenaires sexuels, l'âge précoce de la 1^{ère} parité ou des 1^{ers} rapports sexuels, l'infection au HIV (virus de l'immunodéficience acquise) constituent les facteurs de risque principaux d'infection au HPV. Chez l'homme, le fait de ne pas être circoncis représenterait également un facteur de risque d'infection. A la différence des autres infections sexuellement transmissibles, elle peut survenir même en dehors de rapports sexuels pénétrants. L'utilisation du préservatif ne protège donc pas totalement d'une infection au HPV mais reste un moyen très efficace pour lutter contre les infections sexuellement transmissibles [2].

Le pic d'incidence de l'infection à HPV est observé chez les adolescents et les jeunes adultes de 15 à 24 ans mais l'infection s'élimine spontanément dans 90% des cas [18]. Lorsque l'infection persiste, des lésions cervicales précancéreuses peuvent apparaître environ 10 à 20 ans après l'infection et peuvent dans certains cas se transformer en cancer du col.

Après transmission, le HPV pénètre les cellules de la couche basale de l'épithélium. Cette pénétration peut se faire directement au niveau de la zone de jonction ou grâce à des microlésions présentes au niveau de l'exocol. Une fois à l'intérieur des cellules, le génome viral est répliqué en quantité limitée sous forme épisomale (circulaire) dans le noyau de la cellule épithéliale. Cette multiplication limitée du génome viral dans les cellules souches est sous le contrôle des protéines précoces E1 et E2. Cette étape du cycle de réplication virale est dite non productive et est souvent à l'origine de lésions bénignes.

Au fur et à mesure de la différenciation épithéliale vers les couches superficielles, les protéines tardives L1 et L2 sont produites. Ces protéines permettent l'encapsidation du génome, l'assemblage et la production de nouveaux virions. Ces virions sont enfin libérés

dans le milieu externe avec les cellules desquamantes. C'est la phase productive. La muqueuse est alors très infectante et le risque de transmission est très important [19,20].

Dans 9 cas sur 10, des mécanismes de contrôle et d'élimination (clairance) de l'infection sont mis en place par l'organisme. La clairance des HPV à bas risque est de l'ordre de 3 à 6 mois alors que celle des HPV à haut risque est de 12 à 16 mois environ [19]. Une réponse immunitaire efficace limiterait les réinfections ultérieures par les mêmes génotypes [21].

Il peut arriver que le génome des HPV s'intègre à celui de la cellule hôte. Cet événement est propre aux HPV à haut risque notamment les HPV 16 et 18. Cette intégration nécessite une interruption et une linéarisation de l'ADN viral qui s'opère le plus souvent au niveau de E1 et E2. Il s'ensuit des anomalies d'expression de la protéine E2 qui n'inhibera plus l'expression des oncoprotéines virales E6 et E7, deux protéines à l'origine de l'immortalisation et de la prolifération des cellules infectées [22]. Apparaîtront alors les multiplications anarchiques et permanentes caractéristiques des cellules tumorales.

III LA LUTTE CONTRE LE CANCER DU COL

Elle se compose de 3 volets:

- une information large des populations sur la maladie et ses moyens de dépistage
- le traitement des lésions cervicales et du cancer du col
- la mise en place de programmes de vaccination

A LE DEPISTAGE

Le développement lent du cancer du col permet son dépistage par différentes techniques. Pendant longtemps, le dépistage fût la seule intervention de santé publique en prévention du cancer du col. Il consiste à examiner une population cible asymptomatique dans le but de détecter des lésions cervicales qui pourraient évoluer vers un cancer. De préférence organisé, un bon programme de dépistage repose sur sa capacité à atteindre une grande proportion de femmes à risque. Il doit être associé à un système de suivi et de traitement efficace.

Le dépistage a une efficacité variable dans les pays en développement. Moins de 5% des femmes se font dépistées pour le cancer du col dans certains pays d'Afrique de l'Est ou central [23], environ 1% en Afrique du Sud ou en Inde [24,25].

Les techniques de dépistage sont:

- les cytologies conventionnelles (frottis de Papanicolaou ou pap test) ou en milieu liquide
- la recherche de l'ADN viral
- l'inspection virale avec l'acide acétique ou le soluté iodé de Lugol

a Le frottis cervical ou Pap test

Il peut être réalisé en ambulatoire lors d'une visite chez le gynécologue et représente la prévention secondaire la plus répandue. C'est un test cytologique mené à l'aide d'une petite brosse ou d'une petite spatule plastique. Quelques cellules de la zone de remaniement du col sont prélevées, étalées sur une lame, colorées et enfin examinées à la recherche d'éventuelles modifications morphologiques (classification Bethesda). Le pap test est indolore et largement utilisé dans les pays industrialisés depuis les années 1950. Il a une haute spécificité (généralement supérieur à 90%) c'est-à-dire que le taux de faux positifs est très bas. La précision du test cytologique conventionnel dépend de la qualité du prélèvement, de la fixation des cellules cervicales, de la préparation et de l'interprétation (fonction de l'expertise du pathologiste). D'où la nécessité d'un personnel qualifié, de moyens de transport des échantillons, de laboratoires et de systèmes efficaces de collecte d'information et de suivi des patientes [26].

Le pap test a permis une réduction significative du taux de mortalité par cancer du col, environ de 50 à 60% dans de nombreux pays européens et jusqu'à 80% aux USA. Pourtant, introduit au plan national dans de nombreux pays de la zone Amérique Latine et Caraïbes (Cuba, Costa Rica, Brésil, Colombie) avec un taux de couverture annoncé de 80%, le test n'a pas eu les résultats escomptés. Aucune réduction notable de l'incidence et/ou de la mortalité par cancer du col n'a été observée [27]. En effet, lorsque le test est réalisé dans de mauvaises conditions, sa sensibilité peut baisser à 38% [26].

Cette sensibilité peut être augmentée grâce à la cytologie en milieu liquide (LBC pour Liquid Based Cytology). Les cellules sont transférées de la brosse à un flacon liquide conservateur. L'avantage de la LBC comparée à la cytologie conventionnelle est qu'elle

permet d'avoir des échantillons plus représentatifs, ce qui limite le nombre de faux négatifs et de frottis non satisfaisants, en plus du fait que le même échantillon peut servir également à la recherche de l'ADN de l'HPV. Par contre c'est une technique coûteuse, utilisée dans les pays à ressources élevées et nécessitant un personnel de laboratoire spécialement formé.

b La recherche de l'ADN du HPV

Elle permet de mettre en évidence les HPV à haut risque susceptibles de donner des cancers du col. Le prélèvement peut être fait soit par la patiente elle-même soit par des professionnels de la santé. Les cellules prélevées à l'aide d'une brosse sont placées dans un flacon avec du liquide conservateur puis acheminées vers le laboratoire.

La recherche d'ADN du HPV est actuellement onéreuse mais des travaux sont en cours pour développer un test plus simple, plus rapide et plus abordable pour les pays en développement.

Le test a une sensibilité et une spécificité variable, de 85% en moyenne. Le test donne de meilleurs résultats chez les femmes de plus de 35 ans chez qui un test positif a plus de chance/risque d'être le résultat d'une infection persistante alors que chez les plus jeunes, il s'agit plus souvent d'infections passagères. Chez les plus de 35 ans, la sensibilité et la spécificité du test vont jusqu'à 90% [26].

La combinaison cytologie et test HPV pourrait réduire encore plus la mortalité par cancer du col. Un modèle basé sur des données de la Thaïlande a montré que le test ADN associé à la cytologie réduirait de 43,5% le taux de mortalité alors que cette réduction serait de l'ordre de 37,6 % en cas d'utilisation unique du test ADN [28].

c L'inspection visuelle du col

Elle consiste à l'inspection du col sans grossissement optique après l'avoir badigeonné soit d'acide acétique dilué, soit de soluté de Lugol. Les anomalies apparaissent blanchies (pour l'acide acétique) ou couleur moutarde et bien limitées (pour le soluté de Lugol). Facile à pratiquer, rapide et indolore, l'inspection visuelle ne nécessite aucun prélèvement et pourrait être une alternative à la cytologie dans les pays aux ressources limitées.

L'inspection visuelle est limitée par une valeur prédictive positive faible c'est-à-dire qu'elle peut être positive chez des femmes qui n'ont aucune lésion cancéreuse ou

précancéreuse et par conséquent entrainer de l'anxiété, des examens et traitements inutiles. De plus, l'inspection ne peut être utilisée que dans le cadre d'un dépistage unique et non périodique (impossibilité d'archiver) et n'est pas fiable chez les femmes ménopausées. L'inspection cervicale n'est pour l'instant pas recommandée par l'OMS.

d Dépistage dans les milieux à forte prévalence du HIV

Le dépistage du cancer du col est particulièrement important dans ces milieux. Etant donné que l'un des facteurs de risque d'infection au HPV est le nombre de partenaires sexuels, il n'est pas surprenant de voir une augmentation du risque d'infection au HPV chez les personnes infectées par le HIV. De nombreuses études ont mis en évidence cette co-infection HPV-HIV. Une étude menée en Ouganda (1275 femmes sexuellement actives de 12-24 ans) montrait que la prévalence de HPV chez les femmes HIV positif était de 88% contre 73% chez les HIV négatif [29]. Mandelblatt montre dans une méta-analyse (15 études) qu'une femme HIV positif avait un risqué de faire un néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) d'environ 8,8 (95%IC 6,3–12,5) compare au risque de 5.0 (95%IC 3,7–6,8) chez une femme HIV négative [30].

En fait, quelque soit le statu sérologique des femmes (HIV positif ou négatif), les types de HPV retrouvés sont globalement les mêmes. Par contre, la proportion des infections persistantes est plus importante chez les patientes HIV-positif. La persistance du virus étant associée au développement de lésions dysplasiques, il existe donc une incidence supérieure des CIN et des cancers du col chez les patientes HIV positif [31]. De fait, le centre de control et de prévention des maladies (CDC) aux USA a déclaré le cancer invasif du col comme critère d'entrée dans la maladie SIDA [32].

L'efficacité du dépistage est similaire chez les femmes séropositives et séronégatives au HIV. Malheureusement, malgré un risque plus important de cancer du col, les femmes séropositives au HIV ne considèrent pas le dépistage du cancer du col comme une priorité du fait qu'elles doivent bien souvent faire face à d'autres soucis de santé (liés à leur statu HIV) et d'autres préoccupations sociales.

B LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU COL

Le cancer du col commence par une infection au HPV. La primo infection est inapparente. La plupart des infections s'éliminent spontanément mais dans de rares cas, l'infection peut persister. Non traitées, des lésions cervicales intra-épithéliales de faible grade (CIN1 pour Cervical Intraepithelial Neoplasia 1) peuvent apparaître. Certaines lésions évolueront en lésions cervicales pré-cancéreuses CIN2 puis enfin en cancer in situ CIN3. Cette évolution se fait lentement et à tout moment ces lésions peuvent régresser. Néanmoins, le risque d'évolution vers un cancer invasif du col est stade dépendant: on estime que seulement 1% des CIN1 évolueront vers un cancer invasif contre plus de 12% pour les CIN3 [33].

La prise en charge du cancer du col doit être médicale et psychologique.

La prise en charge thérapeutique du cancer du col varie selon l'étendue des lésions. L'hystérectomie et la radiothérapie sont les traitements principaux recommandés. La radiothérapie visant à détruire les cellules cancéreuses tout en préservant les cellules normales (dans la mesure du possible) n'est pas accessible et/ou disponible dans de nombreux pays en développement. La chimiothérapie peut également être utilisée conjointement avec l'une des méthodes précédemment citées. A ces traitements, devraient être ajoutés les soins contre la douleur qui malheureusement dans certains pays ne sont pas adéquats [26].

La prise en charge psychologique peut inclure des conseils ou soutien affectif, spirituel, etc...

C LA VACCINATION HPV

L'infection par un HPV à haut risque oncogène est une cause nécessaire à l'apparition du cancer du col. Les HPV 16 et HPV 18 sont responsables d'environ 70% des cancers du col, 80% des adénocarcinomes in situ mais également de 70% des lésions précancéreuses vulvaires et vaginales (VIN2/3, VaIN2/3) liées au HPV. Des vaccins prophylactiques ciblant les HPV 16 et 18 sont désormais disponibles. Avec un schéma vaccinal en 3 doses,

ils pourraient changer de façon significative la morbidité et la mortalité liées à l'infection HPV [34].

a Base immunologique des vaccins prophylactiques

Chez la plupart des personnes, l'infection HPV induit une immunité cellulaire locale mais le taux d'anticorps est faible dû à l'absence de virémie (protéines capsulaires exprimées uniquement au niveau des couches épithéliales supérieures). L'absence de *cytolysse et d'inflammation limite le contact avec les cellules présentatrices de l'antigène et les macrophages*. Malgré cela, les modèles animaux indiquent que le taux d'anticorps induit par une infection naturelle semble protéger contre des infections à venir *du moins avec le même type* d'HPV. Par conséquent, l'hypothèse d'une protection conférée par des anticorps vaccinaux a été posée [35].

b Les différents vaccins prophylactiques [34,36]

Les vaccins Gardasil (Merck Sharp & Dohme Pennsylvanie, USA) et Cervarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgique) sont les 2 vaccins prophylactiques actuellement disponibles. Les 2 vaccins sont des vaccins recombinants composés de protéines L1 de capside sous forme de pseudo-particules virales (auto-assemblage de protéines L1), dépourvu d'ADN mais aussi immunogène que le HPV "réel". Ces pseudo-particules virales entraînent la production d'anticorps neutralisants. Le Gardasil est produit sur levure (*Saccharomyces cerevisiae*) et le Cervarix sur cellules d'insectes (système baculovirus)

| | Cervarix | Gardasil/Silgard |
|---------------------------|-----------------|--|
| Fabricant | GlaxoSmithKline | Merck |
| Production de protéine L1 | Baculovirus | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> |
| Types HPV | 16, 18 | 6, 11, 16, 18 |
| Adjuvant | AS04 | sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe |

| | Cervarix | Gardasil/Silgard |
|-----------------|---|---|
| Indication | Prévention du cancer du col, des CIN2/3 | Prévention du cancer du col, des CIN2/3, VIN2/3, VaIN2/3, verrues génitales |
| Schéma vaccinal | 0, 1, 6 mois | 0, 2, 6 mois |

Vaccins prophylactiques HPV actuellement disponibles

Le Gardasil/Silgard

Gardasil/Silgard est un vaccin quadrivalent. Il cible les HPV 6, 11, 16, 18. Il a été évalué à travers plusieurs études (dont les études pivots FUTURE I, FUTURE II) multicentriques internationales contrôlées vs placebo, randomisées en double aveugle chez environ 20 000 femmes âgées de 16 à 26 ans. Son efficacité à 3 ans après la 1^{ère} dose (95% CI) était de:

-98.8 (93.3, 100.0) sur les CIN 2/3 ou AIS liés au HPV 16/18

-100 (30.5, 100.0) sur les AIS liés aux HPV 16/18

-100% (60.2, 100) sur les VIN2/3 liés aux HPV 6/11/16/18

-100% (41.4, 100) sur les VaIN 2/3 liés aux HPV 6/11/16/18

-98.8% (95.4, 99) sur les condylomes liés aux HPV 6/11/16/18

Gardasil/Silgard est indiqué en prévention du cancer du col, des lésions génitales pré malignes (cervicales, vulvaires et vaginales) et des verrues génitales liés aux HPV 6/11/16/18. L'indication est basée sur la démonstration de l'efficacité de Gardasil chez les femmes adultes de 16-26 ans et sur la démonstration de l'immunogénicité de Gardasil chez les enfants et adolescents de 9-15 ans.

Gardasil/Silgard n'est pas un vaccin thérapeutique. Il est généralement bien toléré: les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions au site d'injection et la fièvre.

Le Cervarix

Cervarix est un vaccin bivalent. Il cible les HPV 16 et 18. Il a été évalué à travers plusieurs études (dont l'étude pivot PATRICIA) multicentriques internationales contrôlées vs placebo, randomisées en double aveugle chez environ 19 778 femmes âgées de 15 à 25 ans. Son efficacité à 15 mois après la dernière dose (97.9% CI) était de:

-90.4 (53.4, 99.3) sur les CIN 2+ liés au HPV 16 et/ou18 puis 100%(74.2, 100) après élimination des lésions à types oncogéniques multiples

-93.3 (47.0, 99.9) sur les CIN 2+ liés au HPV 16

-83.3 (non statistiquement significatif) sur les CIN 2+ liés au HPV 18

-75.9 (47.7, 90.2) sur l'infection persistante à 12 mois liée au HPV 16 et/ou 18

-79.9 (48.3, 93.8) sur l'infection persistante à 12 mois liée au HPV 16

- 66.2 (non statistiquement significatif) sur l'infection persistante liée au HPV 18 puis 89.9 (11.3, 99.9) après élimination des femmes avec des cytologies anormales à l'enrôlement.

Cervarix est indiqué en prévention du cancer du col, des lésions cervicales pré malignes liés aux HPV 16/18. L'indication est basée sur la démonstration de l'efficacité de Cervarix chez les femmes de 15-25 ans et sur la démonstration de l'immunogénicité de Cervarix chez les filles et femmes de 10-25 ans.

Cervarix n'est pas un vaccin thérapeutique. Il a un bon profil de tolérance: les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions au site d'injection, céphalées, syndrome gastro-intestinal, fièvre, prurit, urticaire, myalgie et arthralgie.

IV DEFIS A LA MISE EN ŒUVRE DE PROGRAMME DE VACCINATION HPV DANS LES PAYS LES PLUS PAUVRES

La mise en place efficace de la vaccination semblerait simple et évidente vu l'efficacité des vaccins HPV précédemment présentés et l'absence de graves effets indésirables. Cependant, des défis de tailles doivent encore être relevés.

A Les défis liés au vaccin

a Le prix du vaccin

GSK et Merck prévoient de rendre leurs vaccins accessibles aux pays les plus pauvres à un prix très réduit. Des organismes non gouvernementaux comme le PAHO (Pan American Health Organisation), l'UNICEF ou le GAVI Alliance (Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination) travaillent en étroite collaboration pour pouvoir fournir des vaccins à des prix très abordables pour ces pays qui en ont le plus besoin. Malgré cela, le

prix de la vaccination HPV restera certainement beaucoup plus élevé que celui des vaccins standards de l'enfant.

Des coûts supplémentaires seront à prévoir notamment un investissement dans la chaîne de froid et dans les capacités de stockage, ainsi que des surcoûts éventuels pour atteindre la cible.

Tout cela pourrait emmener certains gouvernements à considérer la vaccination HPV en lieu et place (et non en plus) du dépistage ou alors à l'associer à des techniques de dépistage moins coûteuses comme le dépistage visuel.

b La cible de vaccination et schéma vaccinal

La vaccination HPV actuelle s'adresse aux filles de 9 à 26 ans. Vacciner des adolescents contre le HPV représente un challenge de taille car cette population visite peu les professionnels de santé et les programmes nationaux de vaccination ont peu d'expérience de cette cible. De plus le schéma vaccinal en 3 doses ne permet pas une délivrance optimale du vaccin.

c Positionnement et promotion du vaccin

Compte tenu de la cible sensible que représentent les adolescents et de la complexité de l'histoire naturelle de la maladie (infection sexuellement transmissible qui donne un cancer), le positionnement du vaccin pourrait faciliter ou au contraire freiner la mise à disposition de la vaccination HPV.

Positionnée en vaccination anti-cancer, la vaccination HPV serait supportée par les ligues anti cancer et association pour la santé de la femme. Les critiques sociales seraient alors minimisées.

Un positionnement de vaccination contre des maladies sexuellement transmissibles (verrues génitales et cancer du col) permettrait de relancer la communication sur ces maladies mais risquerait par la même occasion de soulever les appréhensions de parents qui ne souhaitent pas que les vaccins anti-HPV viennent encourager la débauche et la promiscuité sexuelle dans des régions déjà ravagées par le HIV. De plus, une vaccination des filles uniquement dans un contexte de maladies sexuellement transmissibles pourrait faire croire à une volonté des autorités de contrôler la fertilité des jeunes filles et être mal perçu par les parents.

B Les défis liés aux pays

a Les priorités en besoin de santé et le contexte politique

L'incidence élevée d'autres maladies tels le SIDA ou le paludisme associée aux faibles budgets dont disposent certains pays pourraient être un obstacle à la mise en place de directives et d'engagement national dans la lutte contre le cancer du col. De plus la vaccination HPV devrait se trouver en compétition avec d'autres vaccins de l'enfance à venir (rotavirus, pneumococcique).

Le contexte sociopolitique aura également un impact important. Les guerres et conflits entraînent des déplacements de population, la création de réfugiés, la rupture de système de soins peu développés ou peu organisés, ainsi qu'un gel des dépenses de santé au détriment d'achat de matériel de défense.

b Le manque d'information

Le manque d'information a toujours été une barrière importante à la mise en place de programmes de prévention. Il est source d'incompréhension, de rumeur et de non adhésion. Ce fût le cas par exemple de la vaccination polio au Nigéria et des produits chimiques stérilisants qu'elle contiendrait. Compte tenu de la complexité de l'histoire de la maladie (cancer à la suite d'une infection par un virus, transmis sexuellement 10 à 20 ans auparavant) et de la technicité des vaccins HPV actuels, l'information et la formation des professionnels de santé, des politiques et décideurs en plus de celle de la population est nécessaire.

c Points en suspens

- la vaccination des garçons qui jouent un rôle clé dans la transmission du virus
- la protection des femmes infectées par des types HPV oncogènes non contenus dans les vaccins notamment les HPV 58 et 33 qui sont les seconds types oncogènes les plus fréquemment rencontré dans les lésions cervicales de haut grade respectivement en Asie et en Afrique [2]

- l'efficacité et la durée de protection des vaccins chez les personnes avec un système immunitaire éprouvé par le HIV ou le paludisme et plus généralement de celles qui ne répondront pas immunologiquement
- le besoin d'une dose de rappel (ce qui augmenterait les coûts liés à la vaccination)
- comment toucher les jeunes filles dans les endroits où un grand nombre d'entre elles abandonnent l'école à un âge précoce?
- qu'elles pourraient être les améliorations apportés à la vaccination HPV: moins de dose, durée de vie et stabilité plus grande, vaccin oral, vaccin moins cher car produit dans les pays en développement...

C Quelques pistes de réflexion

1- Augmenter la connaissance sur la maladie, et le vaccin permettrait de réduire les obstacles liés à son acceptation. En consultation avec la communauté et en harmonie avec les croyances et les pratiques, des réponses aux questions les plus fréquemment posées devraient être élaborées.

Divers membres de la communauté peuvent être habilités à délivrer les principaux messages: les cliniciens qui sont source d'information tant pour les parents que pour les adolescents, mais également les professeurs, chefs de communauté, guérisseurs traditionnels, sages-femmes. Plusieurs canaux pourront être utilisés (imprimés, radio, TV, affiches, brochures) pour délivrer des messages clairs dont le contenu devra aborder les craintes et les idées les plus courantes.

Il faudra également faire la promotion de la santé en général et du cancer du col (informer la population sur les causes et l'histoire naturelle du cancer du col et bien différencier HPV et HIV) aussi bien auprès des femmes que des hommes pour faire comprendre à l'entourage et à la communauté que le cancer du col peut être évité.

La lutte contre le cancer du col passe aussi par la promotion du dépistage et la lutte contre les mythes, peurs, stigma.

2- Le financement pour les soins de santé dans les pays en développement est souvent limité. Des données solides quand au fardeau que représente la maladie (incidence, couts directs, impact indirect sur les familles, les communautés), ainsi qu'un plaidoyer soutenu

et des stratégies novatrices pourraient aider les décideurs à financer les programmes du vaccin anti-HPV.

3- De nouvelles stratégies devront être développées pour atteindre la cible des adolescents avec une série de 3 doses: campagnes scolaires, communication "virale" (par téléphone mobile ou internet), mise en place (ou multiplication) de cliniques mobiles ou de structures de prise en charge de la santé de l'adolescent. Ces structures permettront une mise à jour des vaccinations (doses booster) en plus de la vaccination HPV. Elles seront également le lieu d'information, discussions et d'éducation sur d'autres problèmes de santé publique tels que l'alcool, la drogue, le tabac, la contraception, etc...

4- Le PATH collabore avec quatre pays – Inde, Pérou, Vietnam et Ouganda pour faire une recherche préliminaire et opérationnelle visant à mettre à l'essai diverses stratégies d'introduction du vaccin HPV. Conjointement à ces projets pilotes, le PATH est en contact avec des décideurs, des prestataires de soin de santé, des parents et des jeunes adolescents pour déterminer leur niveau de connaissance à propos du HPV et du cancer du col et pour étudier les diverses manières d'introduire le vaccin HPV.

Les projets chercheront également à garantir la couverture vaccinale pour le groupe d'âge ciblé de filles et réuniront des données sur les coûts, l'acceptabilité socioculturelle, l'utilisation de ressources, le financement, l'approvisionnement et la demande en vaccins.

Les résultats de ces projets serviront de guide de décision et de planification pour la mise en place de la vaccination HPV dans d'autres pays en développement.

V CONCLUSION

Le cancer du col de l'utérus est une maladie qui peut être prévenue par le dépistage. Malgré cela, il continue de tuer silencieusement des milliers de femmes dans les régions les plus pauvres où il est méconnu de la population. Son origine virale offre l'énorme possibilité de le prévenir par une vaccination. Deux vaccins sont désormais disponibles et des projets pilotes dans divers pays sont prévus pour réunir des données sur les coûts et stratégies de fourniture des vaccins HPV. Néanmoins, il faudra attendre plusieurs décennies après l'introduction d'une vaccination HPV pour connaître son impact sur l'incidence du cancer du col. Le dépistage à grande échelle devra donc se poursuivre. En combinant vaccination et dépistage, il est concevable que l'on arrive à sauver la vie de nombreuses femmes et baisser le taux de mortalité imputable au cancer du col dans les pays en développement à un niveau aussi faible, que celui obtenu par les pays industrialisés.

VI BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay et al. Globocan 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. ARC cancer base n°5. Version 2.0. IARC PRESS, 2004. Lyon, France.
2. Smith JS et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121:621-632.
3. Bosch et al. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *Nat J Cancer Inst Monogr* 2003; 31:3-13.
4. Denny LA et al. Human papillomavirus testing and screening. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2005; 19: 501-515.
5. Parkin MD et al. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24S3: 11-25.
6. Ries LAG et al. SEER Cancer Statistics review 2005. <http://seer.cancer.gov/csr/1975> 2002 (Date d'accès 10-10-2008).
7. Sant M et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990–94 results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14(Suppl. 5):v61–v118.
8. Gondos A et al. Cancer survival in a southern African urban population. *Int J Cancer* 2004; 112(5):860–4.
9. Chokunonga E et al. Survival of cervix cancer patients in Harare, Zimbabwe, 1995-1997. *Int J cancer* 2004; 109: 274-277.
10. zur Hausen H. Human papillomavirus and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977; 78:1-30.
11. Wieland et al. Papillomaviruses in human pathology Epidemiology pathogenesis and oncogenic role. In Gross, Barrasso Eds. 1997; Human papillomavirus infection: A clinical atlas: 1-18.
12. Pretet JL et al. Biologie, l'essentiel pour le clinicien. Joseph Monsonogo: Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus 2007.
13. De Villiers EM et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324:17-27
14. von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001; 11:598–603.
15. Winer et al. Development and Duration of Human Papillomavirus Lesions, after Initial Infection. *J Infect Dis* 2005; 191(5): 731-738.
16. Bosch FX, de Sanjose S. Human Papillomavirus and Cervical Cancer - Burden and Assessment of Causality. *Nat Cancer Inst* 2003; 31: 3.

17. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
18. Peto J et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2004; 91: 942-953.
19. Lehman CW. et al. Segregation of viral plasmids depends on tethering to chromosomes and is regulated by phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:4338-43.
20. Flores ER et al. Evidence for a switch in the mode of human papillomavirus type 16 DNA replication during the viral life cycle. *J Virol* 1997; 71; 7167-79.
21. Ho GY et al. Natural history of cervico vaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423–428
22. Dyson N. The human papillomavirus virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989; 243:934-937.
23. Chirenje Z M et al. Diagnostic et traitement du cancer du col de l'utérus en Afrique orientale, centrale et australe: analyse de situation. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé No 5, 2001.
24. Cronje HS. Screening for cervical cancer in the developing world. *Clin obstet gyn* 2005; 19: 517-529.
25. Cohen J. High hopes and dilemmas for a cervical cancer vaccine. *Science* 2005; 285:618-621.
26. WHO. La lutte contre le cancer du col. Guide des pratiques essentielles. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2> (Date d'accès 10-10-2008).
27. Sankaranarayanan R. Cervical cancer in developing countries. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2002; Volume 96: 580-585.
28. Mandelblatt JS et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less developed countries. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1469-1483.
29. Banura C et al. Infection with human papillomavirus and HIV among young women in Kampala, Uganda. *J Infect Dis* 2008 Feb 15; 197(4):555-62).
30. Mandelblatt et al. Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell Neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999; 8: 97–106.
31. Sun XW et al. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* 1995; 85:680–686).

32. CDC. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS among Adolescents and Adults <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm> (Date d'accès 10-10-2008)
33. Ostor AG. Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Int J Gynecological Pathology* 1993; 12: 186-192.
34. Gardasil. Résumé des Caractéristiques Produit 2008.
35. M. Stanley et al. Chapter 12: prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): 106–113.
36. Cervarix. Résumé des Caractéristiques Produit 2008.