

2^{ème} Journée d'Infectiologie en Aquitaine
3^{ème} Journée des Référents en Infectiologie
09.10.2009

HPV – Cancer du col utérin Vaccination anti-papillomavirus

marie-edith.lafon@chu-bordeaux.fr

Les papillomavirus (HPV) : du cancer du col au prix Nobel



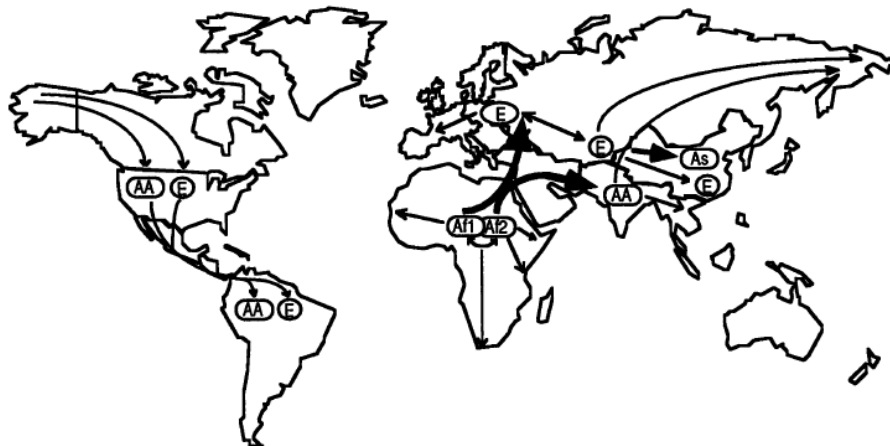
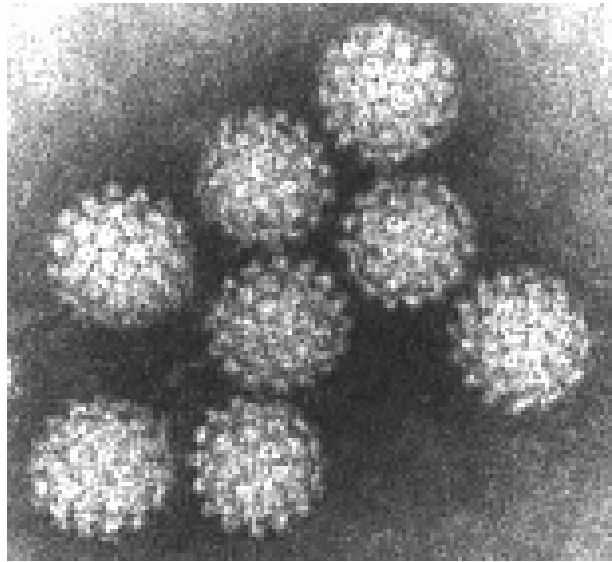
Papillomaviruses—to Vaccination and Beyond

H. zur Hausen

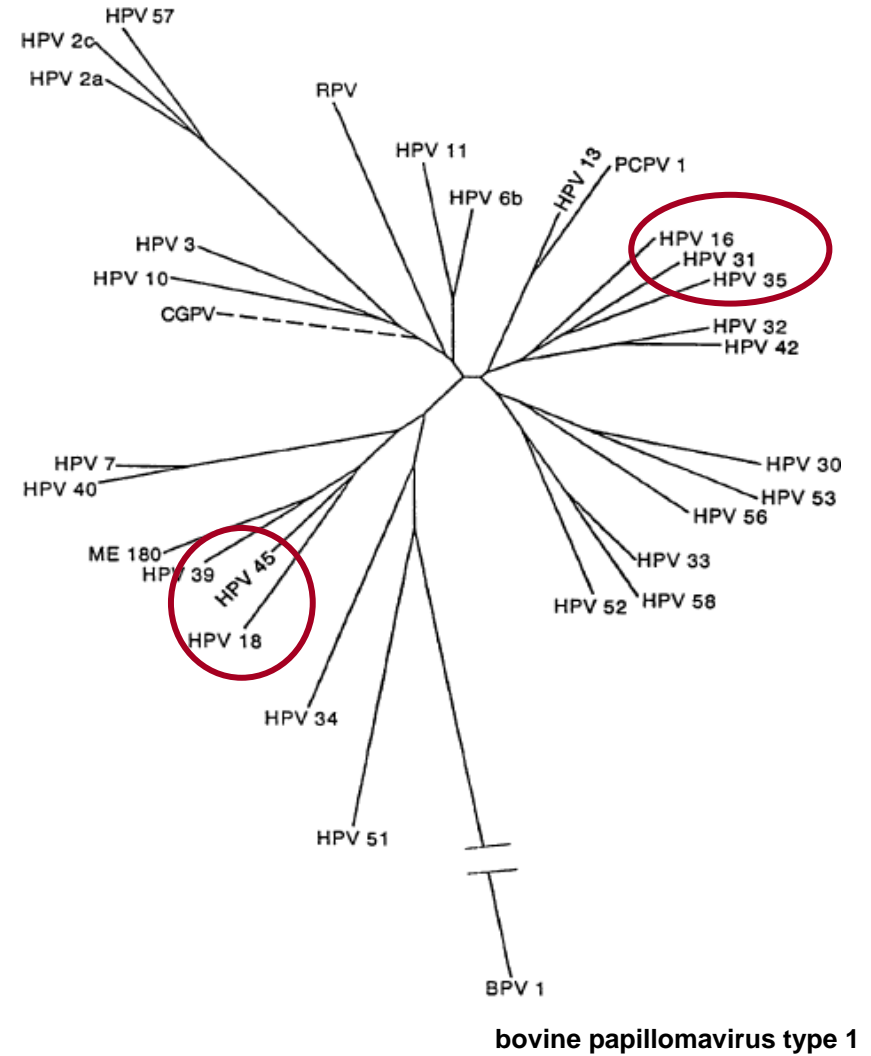
*Deutsches Krebsforschungszentrum Im Neuenheimer Feld 280,
69120 Heidelberg, Germany; fax: 49-6221-423851;
E-mail: zurhausen@dkfz-heidelberg.de*

Received December 19, 2007

HPV : co-évolution avec l'homme et diversité génétique



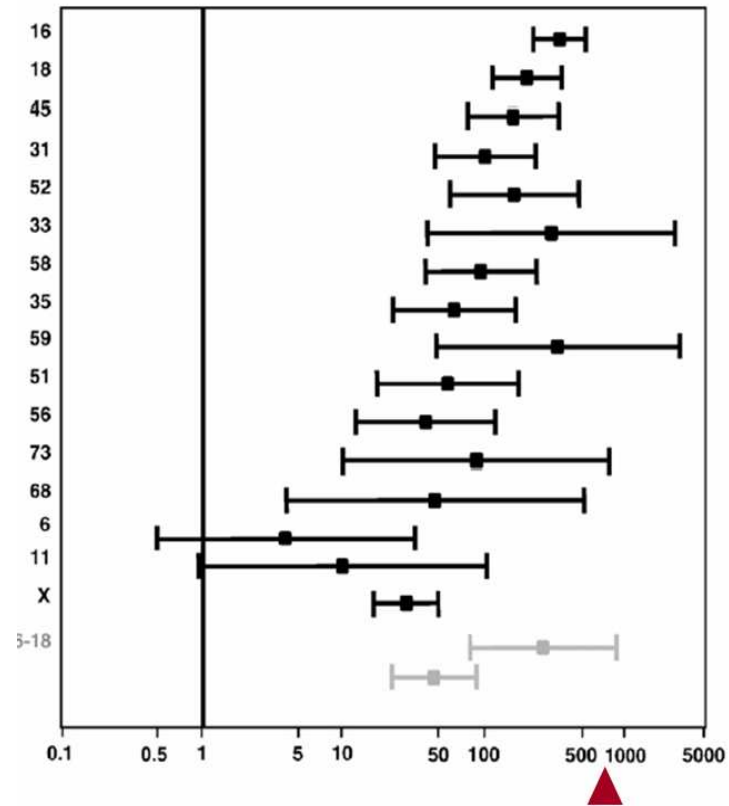
D'après Lisa Ho *et al.* J Virol 1993;67:6413-6423



D'après Chi-Keong Ong *et al.* J.Virol 1993;67:6424-6431

Génotypes HPV

- haut risque
- risque intermédiaire
- bas risque



HPV à haut risque oncogène

83%

16, 18, 31, 33,
35, 39, 45, 51, 52, 56,
58, 59, 67, 68, 73, 82,
26*, 53*, 66*

HSIL : High-grade squamous intraepithelial lesions

HPV à bas risque oncogène

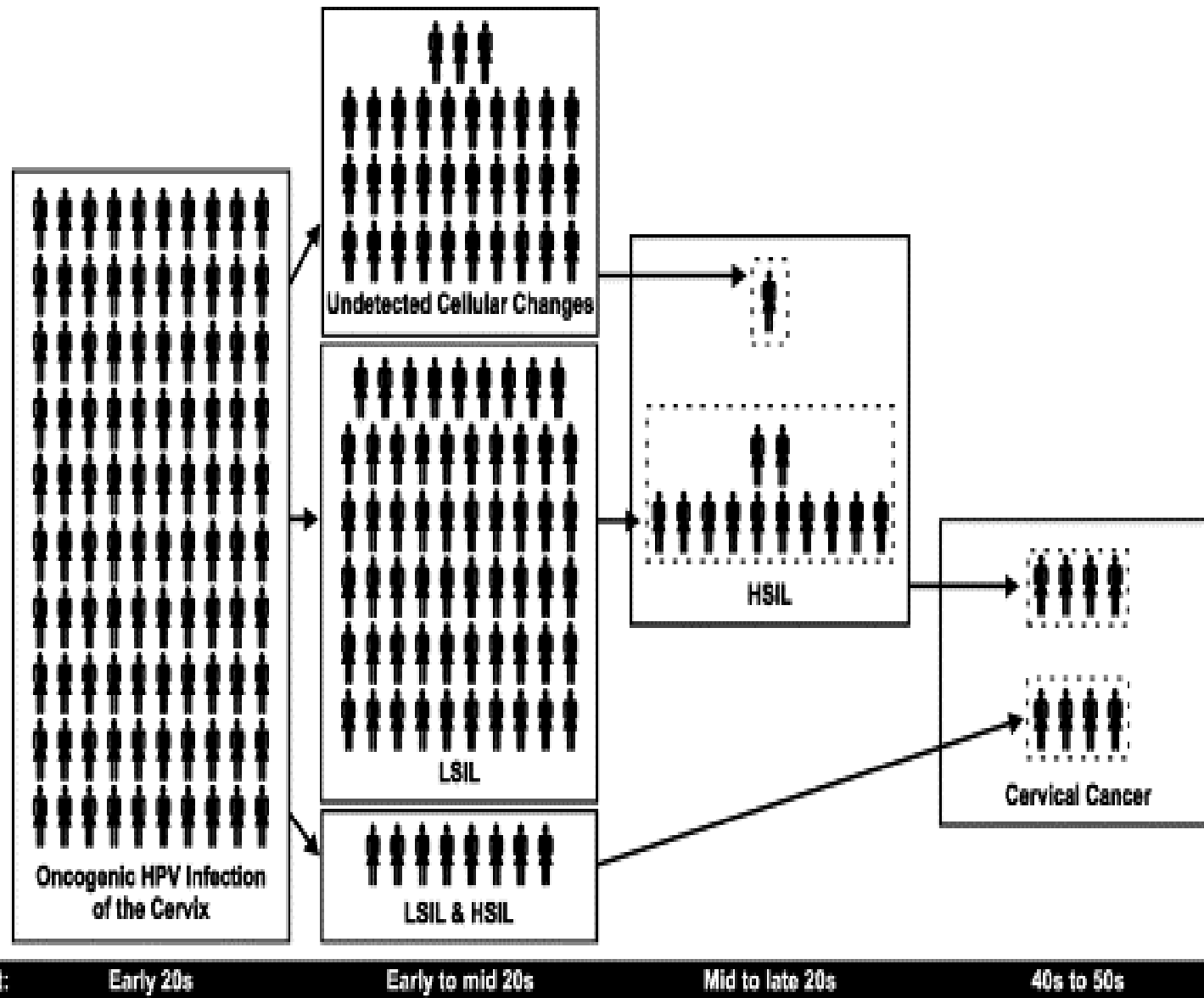
90%

6, 11, 40, 42,
43, 44, 54, 61,
70, 72, 81

Estimation of cervical cancer risk by specific HPV types.

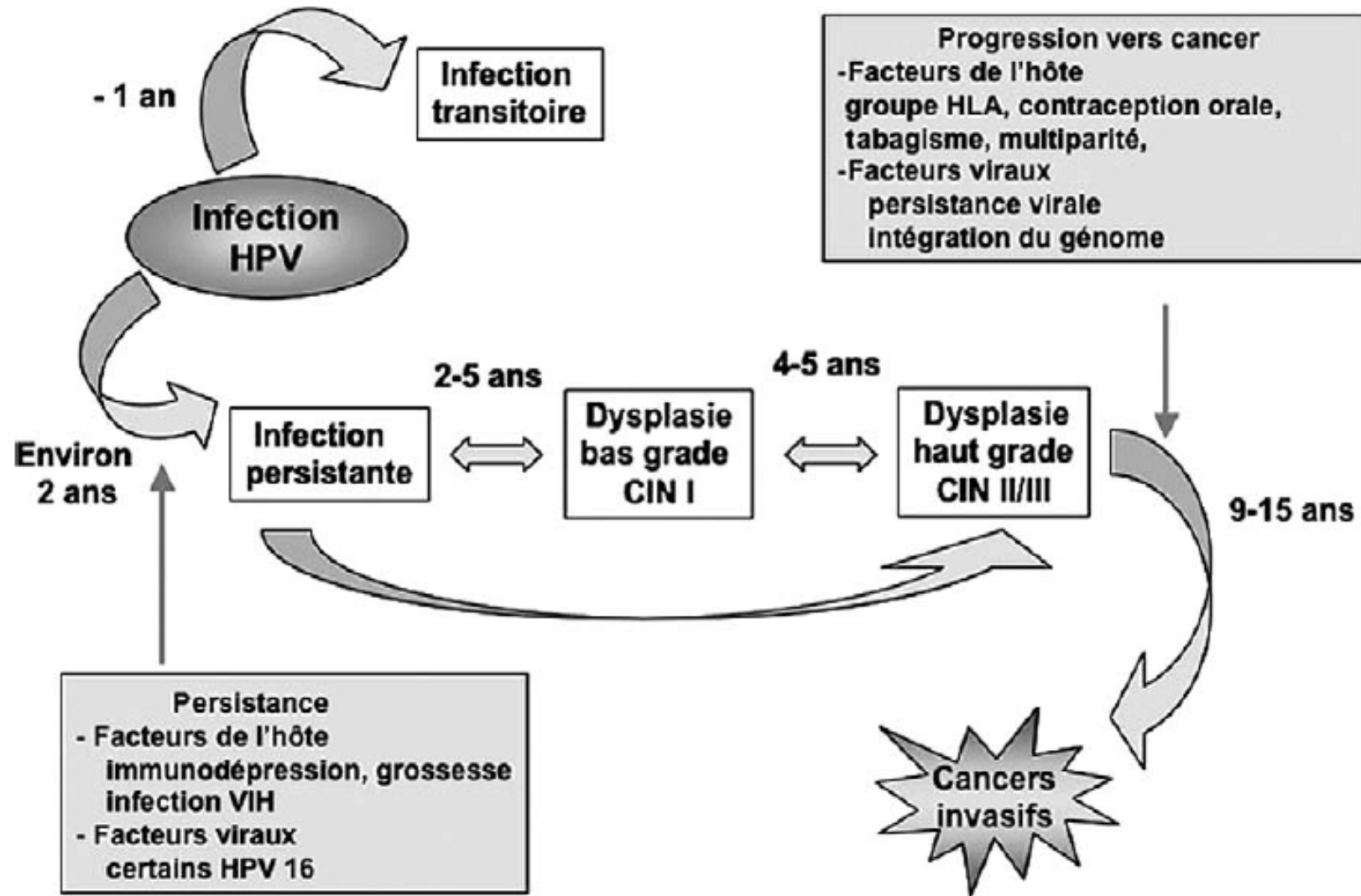
LSIL : Low-grade squamous intraepithelial lesions

Persistence, persistence ...



D'après JG Baseman, J Clin Virol 2005 ; 32 :S16-S24

Persistence, pouvoir oncogène et co-facteurs



Du col infecté au cancer invasif : interactions virus / cellules

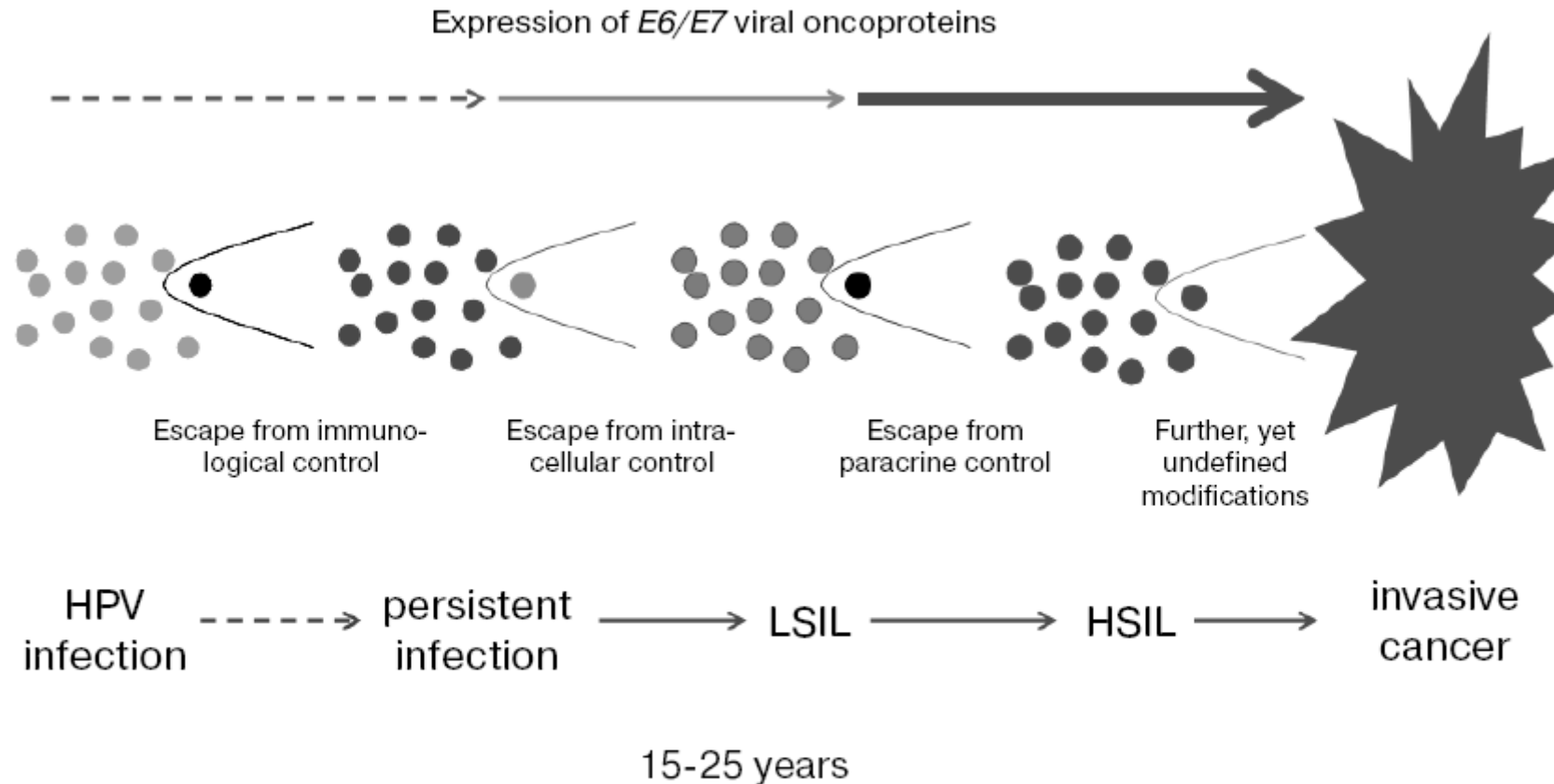
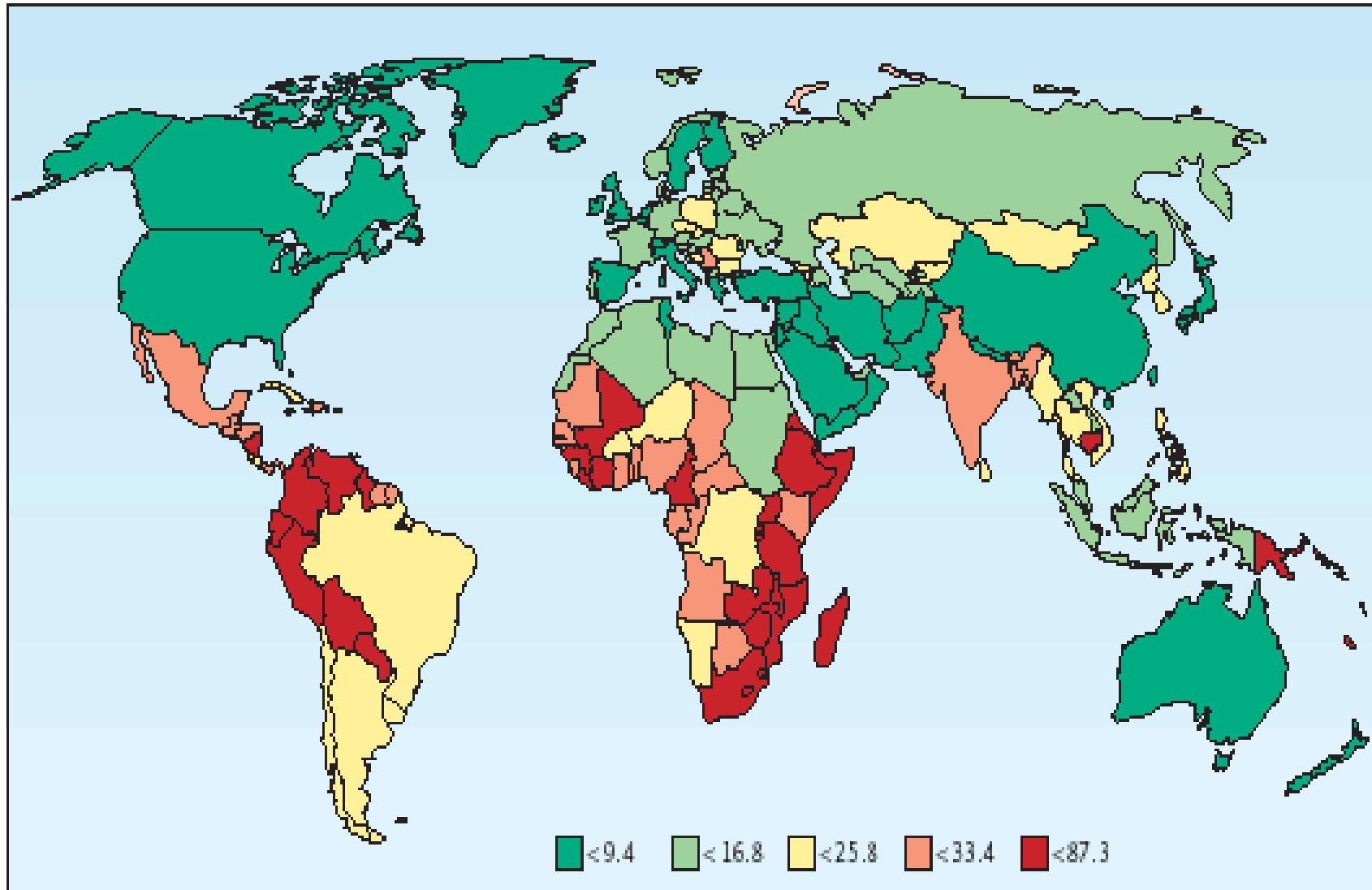


Fig. 1. The development of cervical cancer after primary infection commonly takes between 15 and 25 years. The events are schematically outlined in this figure. After primary infection, individual clones develop escaping from existing extra- and intracellular control mechanisms acting against uninhibited expression of viral oncogenes within proliferating cells. In the course of these developments *E6/E7* oncogene expression increases substantially. The viral oncoproteins contribute effectively to chromosomal instability and aneuploidy.

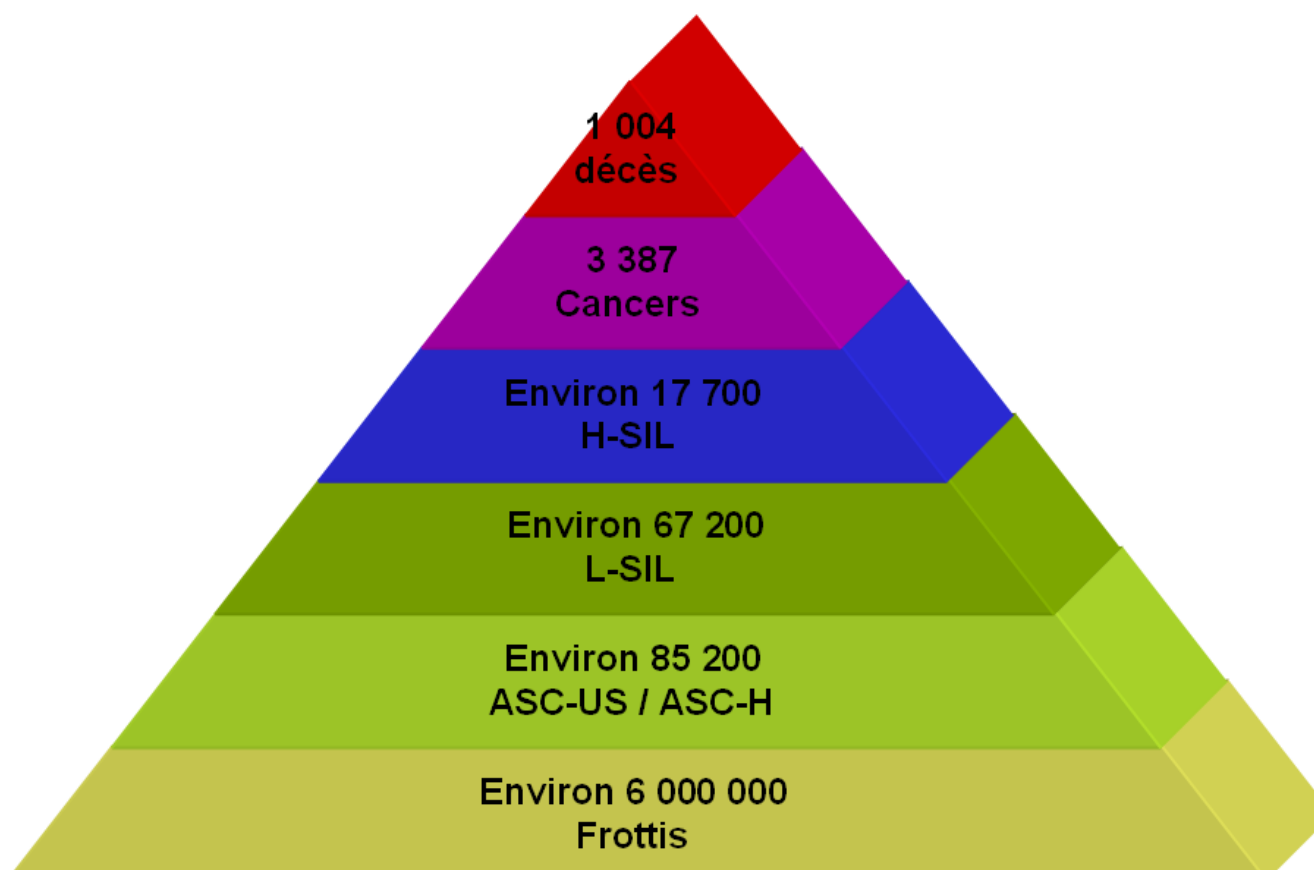
PED et cancer du col



Incidence of Cervical Cancer Worldwide.
Numbers indicate cases per 100,000 population.

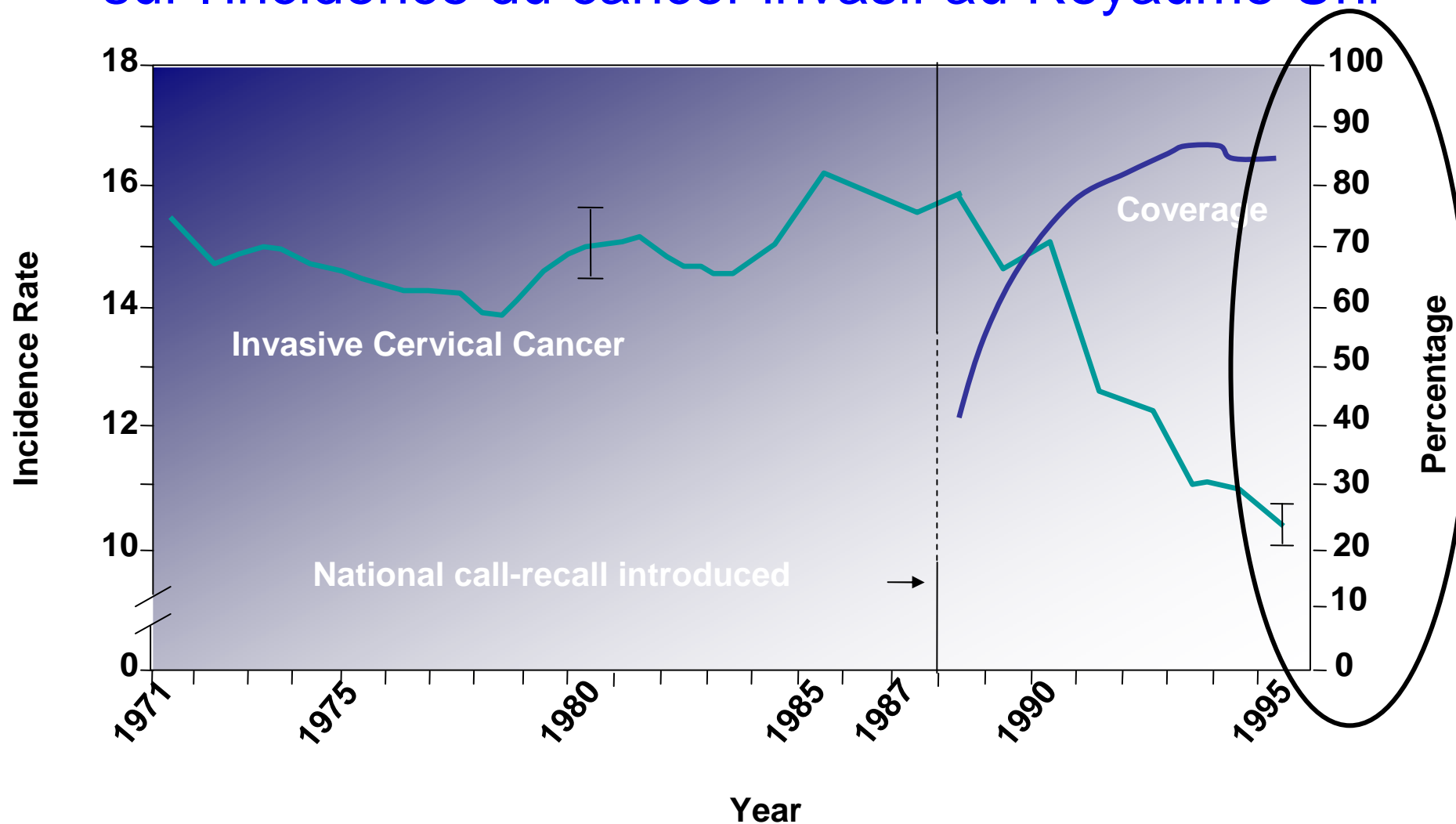
D'après Schiffman M *et al*/NEJM 2005 ; 353 : 2101-2104

Les chiffres du dépistage en France



Estimation calculée à partir de 247 440 frottis réalisés en IDF et extrapolée sur la base de 6 millions de frottis réalisés chaque année en France

Impact du dépistage cytologique sur l'incidence du cancer invasif au Royaume Uni



En France, couverture 60% !!!

Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. *BMJ*. 1999;318:904-908

R Bugat, 2005 .

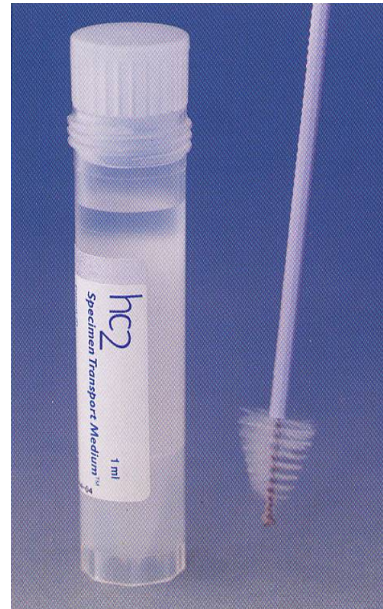
Diagnostic : le prélèvement et son transfert +++

cytologie liquide

Laboratoire
d'anatomocytopathologie



Laboratoire de biologie



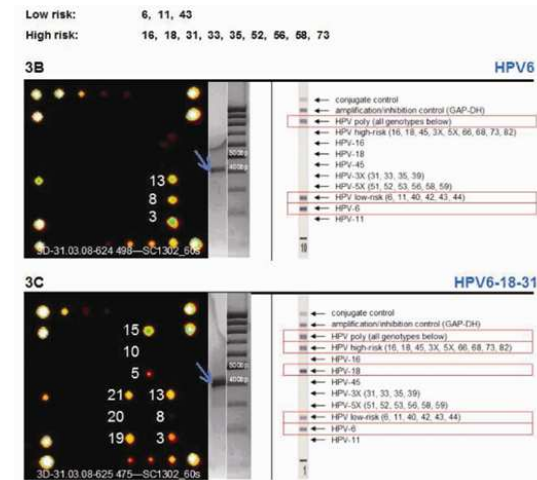
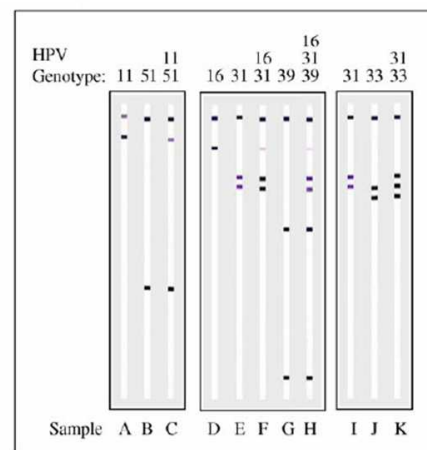
Virologie : biologie moléculaire

Identification de l'ADN de 13 HPV HR :
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
(hybridation moléculaire ou amplification génique)

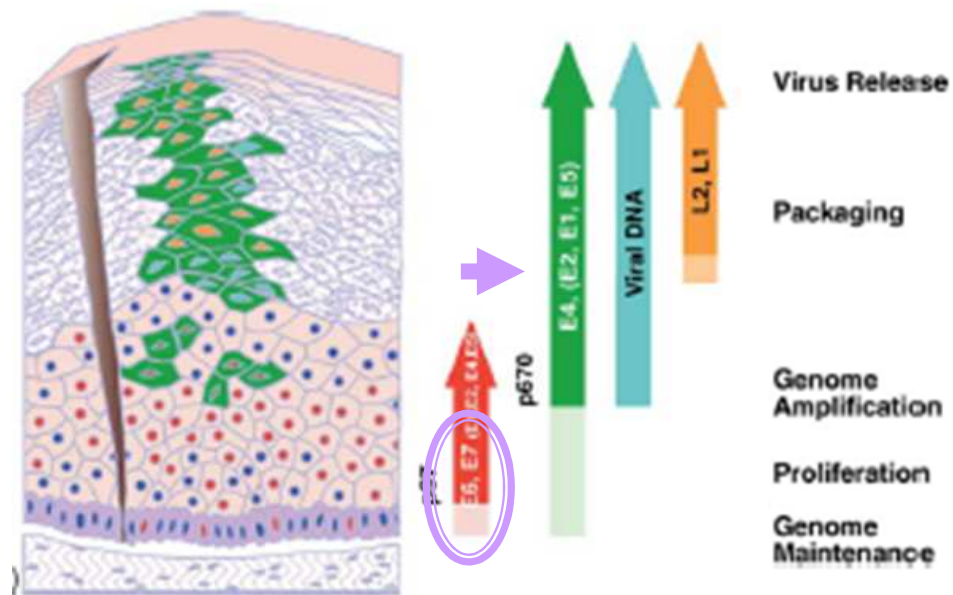
Puis génotypage
(hybridation moléculaire)



Hybrid capture 2

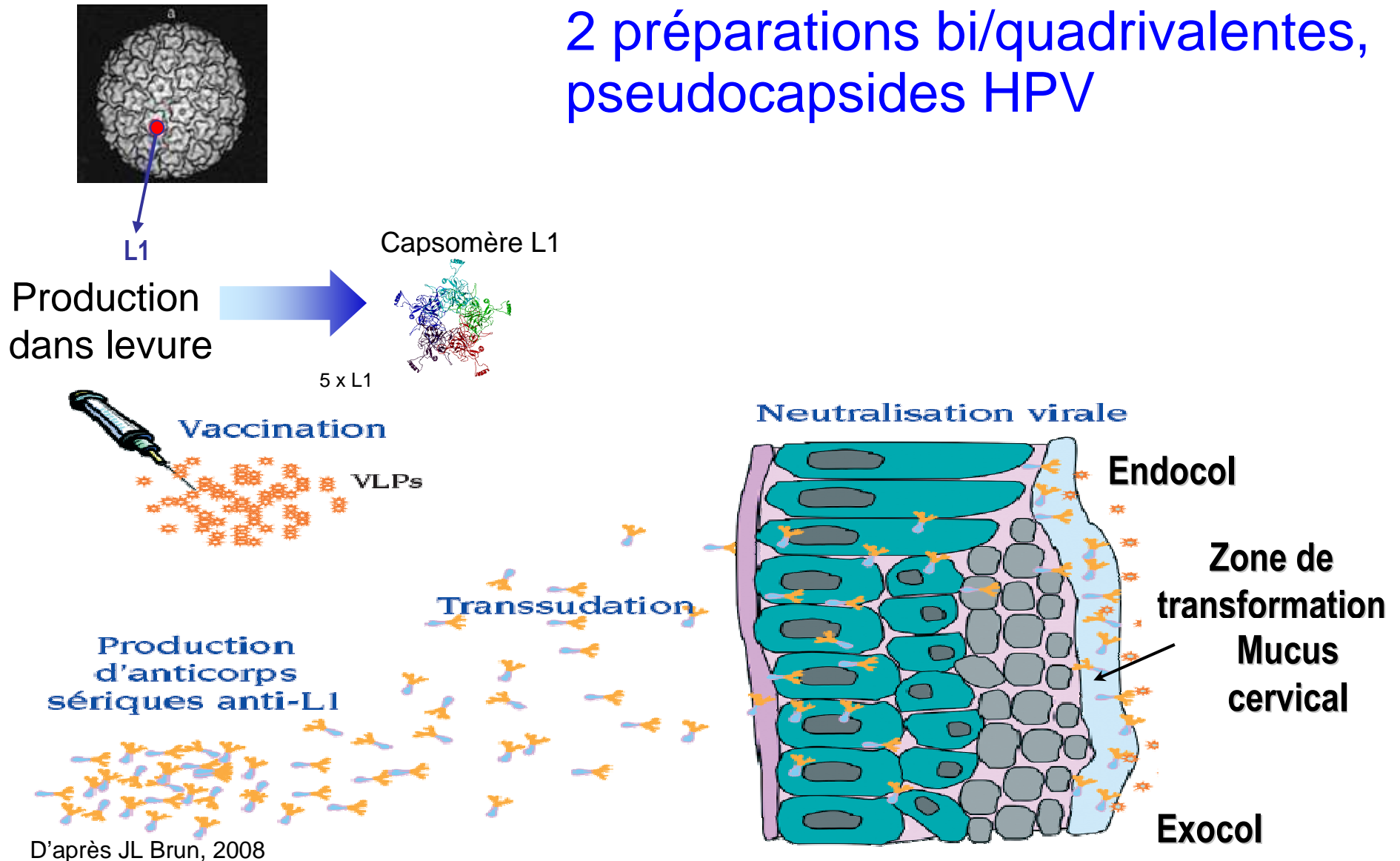


Autres tests prometteurs : ARNm E6 et E7



Vaccins préventifs contre les HPV

2 préparations bi/quadrivalentes,
pseudocapsides HPV

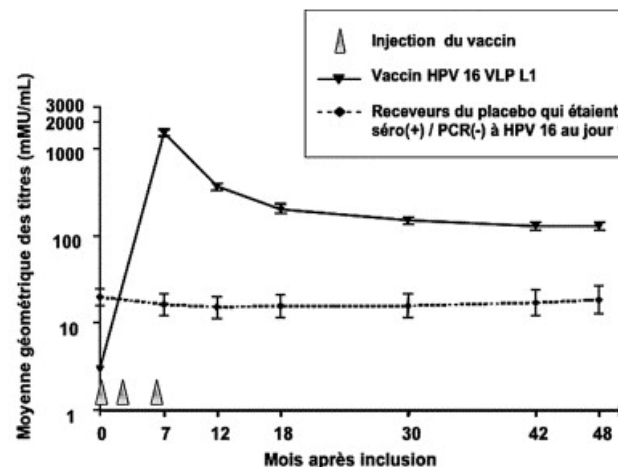


vaccin BIVALENT
HPV types 16 et 18
cible les cancers du col

Cervarix ®
GSK

vaccin TETRAVALENT
HPV types 6, 11, 16, 18
cible cancers du col et condylomes

Gardasil ®
Sanofi Pasteur MSD



Questions pratiques

- **Tolérance** à long terme ?
- Effet sur les **autres** types d'**HPV** ?
- **Durée** de la protection ?
- **Limites** de la vaccination ?
- A quel **âge** vacciner ?
- Les vaccins vont-ils modifier le **dépistage** ?

Koutsky, NEJM 2002

Harper, Lancet 2004

Villa, Lancet 2005

Paavonen J, et al. Lancet 2007;369:2161-70. The FUTURE II Study Group. N Engl J Med 2007;356:1915-27.

Harper DM et al, Lancet 2006;367:1247-55.

Tolérance

- Très satisfaisante à court et moyen terme
- Effets indésirables fréquents sur le site d'injection (> 80%)
- Effets systémiques transitoires (> 50%)
 - faible intensité
 - aucune influence sur le déroulement du protocole vaccinal (99.8%)
- Pas d'effet délétère sur l'issue des grossesses
- Si une grossesse survient au cours de la vaccination, suspendre les injections et les reprendre après l'accouchement
- *Etudes de pharmacovigilance de phase IV*

Protection croisée

- Efficacité possible sur la prévention des infections persistantes à 6 mois à HPV 31, 45, et 52.
- Efficacité non prouvée à 12 mois
- Efficacité possible sur la prévention des CIN 2+ liées à certains génotypes, mais non démontrée pour CIN2+ induites par tout type de HPV HR

Durée de protection

- Efficacité confirmée à 5 / 6 ans
 - sur la prévention des infections persistantes (95%)
 - sur la prévention des dysplasies cervicales (100%) induites par les HPV 16 et 18
- Efficacité des vaccins au delà de 6 ans ?
- Rappel nécessaire ?
- Réponse anamnesticque de qualité obtenue après une injection vaccinale quadrivalente 5 ans après primo vaccination.



MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

AVIS DU COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS

et du

CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE

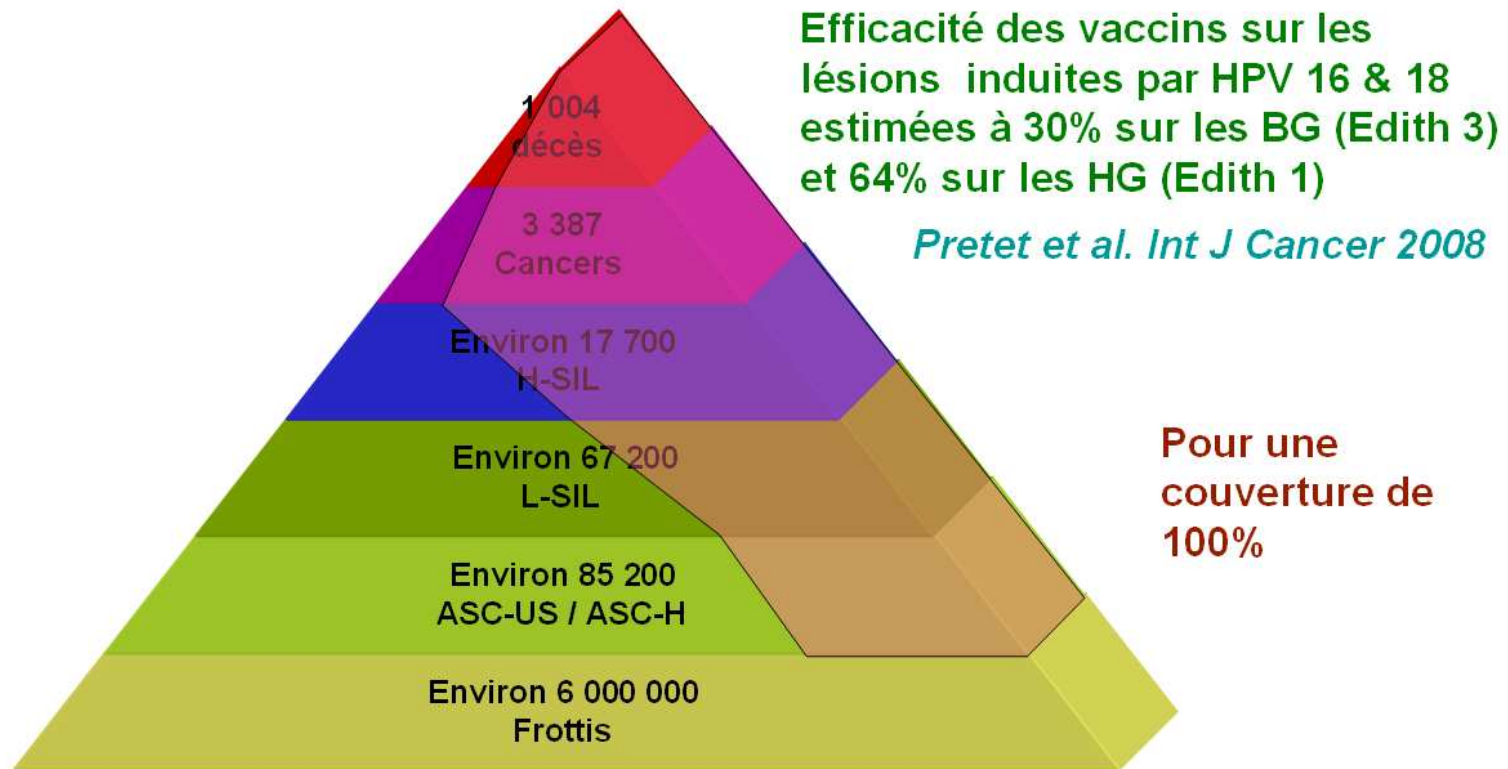
SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18

(séances du 9 mars 2007)

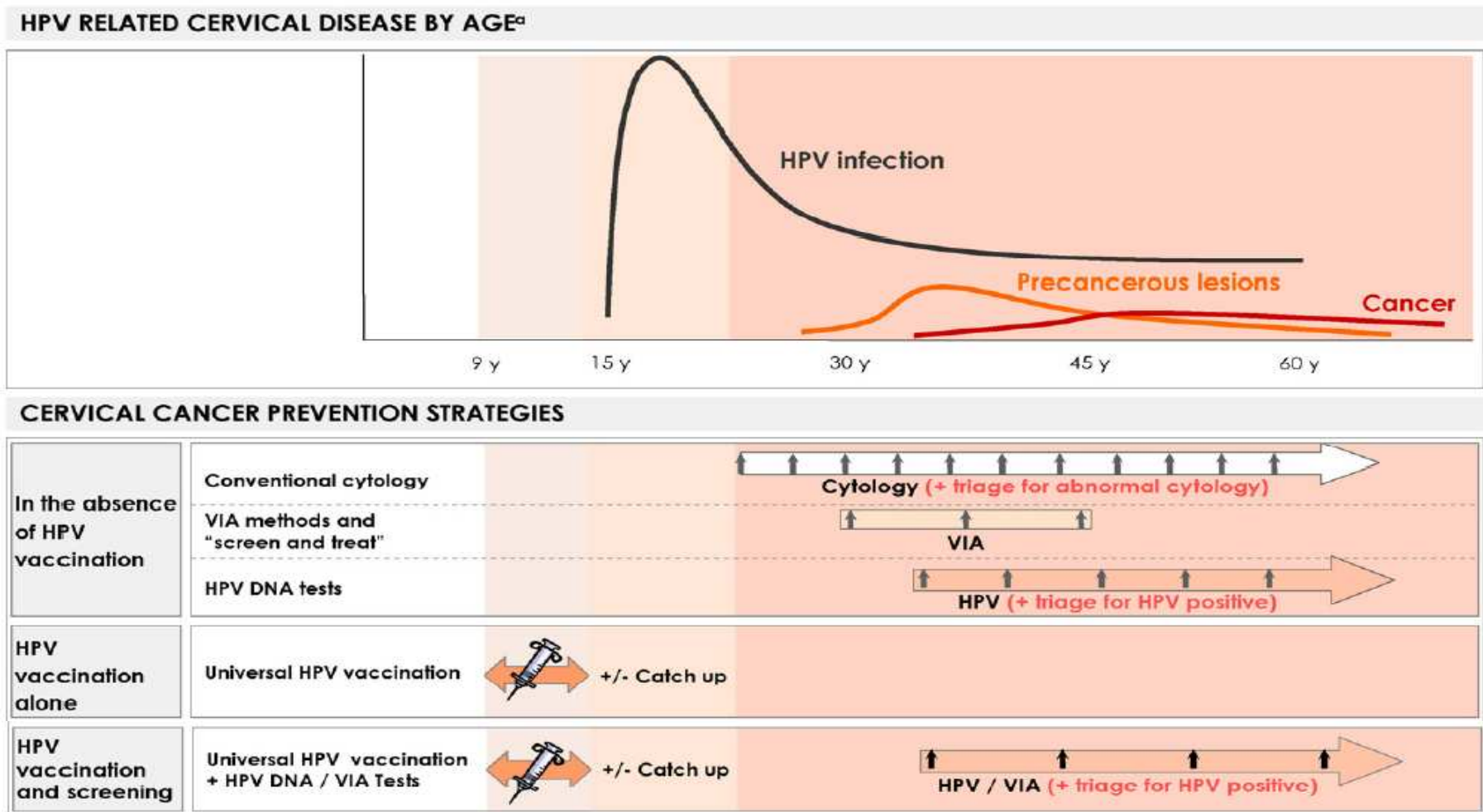
- ◆ **Recommandent, dans la perspective de la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que de la prévention des condylomes vulvaires, la vaccination des jeunes filles de 14 ans**, afin de protéger les jeunes filles avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV ;
- ◆ **Recommandent que le vaccin soit également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans** qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle, proposition qui pourrait être faite à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour tout autre motif ;

Résultats supposés de la vaccination



Vigilance

- protection long terme / protection croisée
cancers chez des femmes plus âgées ?
- modification de prévalence des génotypes ?



D'après S.M. Garland *et al.* Vaccine 2008; 26S M89–M98