

Vaccination anti-papillomavirus humain : réalités et perspectives

RÉSUMÉ : Les HPV à bas risque d'oncogénicité (HPV6 majoritaire et 11) sont responsables des condylomes acuminés et les HPV à haut risque oncogène (HPV16, HPV18, HPV31, HPV33 et HPV45) sont les plus fréquemment retrouvés au cours des néoplasies intra-épithéliales du col utérin, de la vulve, du périnée et de l'anus. Le vaccin prophylactique Gardasil, lorsqu'il est administré avant tout rapport sexuel ou dans l'année suivant le 1^{er} rapport est très efficace pour la prévention des condylomes. Pour la prévention des néoplasies intra-épithéliales de haut grade (CIN2+) du col de l'utérus, Gardasil et Cervarix assurent une excellente protection vis-à-vis des CIN2+ induites par HPV16 et 18. Cette protection vis-à-vis d'autres HPV oncogènes inducteurs de CIN2+ est moins bonne pour le Gardasil (43 %) que pour le Cervarix (70 %). Il en est de même pour l'impact sur le nombre de conisations. L'AMM pour cette vaccination cible les jeunes filles de 14 ans avec un rattrapage entre 15 et 23 ans si la jeune femme a des rapports sexuels depuis moins de 1 an. Le vaccin est remboursé à 65 % pour un coût d'environ 110 euros la dose. Il n'y a pas de recommandation préférentielle par le Haut Comité de Santé publique à administrer un vaccin plutôt que l'autre. Les vaccins thérapeutiques font encore partie du domaine de la recherche. L'utilisation de longs fragments peptidiques issus des protéines E6 et E7 d'HPV16 représentent un réel espoir dans la prise en charge des néoplasies vulvaires intra-épithéliales VIN classiques.



→ I. BOURGAULT-VILLADA

Service de Dermatologie, Hôpital Ambroise Paré, BOULOGNE-BILLAN COURT.

Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, VERSAILLES.

Institut Cochin, Inserm U1016, PARIS.

Les papillomavirus humains (HPV) : virologie et tropisme viral

Les HPV sont des virus à ADN double brin dont le génome code pour des protéines précoces de régulation (E1 à E7) et pour des protéines tardives de capsid (L1 majoritaire à 80 % et L2).

Ils sont spécifiques d'espèce, environ 150 génotypes de papillomavirus humains étant identifiés à ce jour [1].

Ils infectent préférentiellement les muqueuses (pour une quarantaine d'entre eux) et la peau. Les protéines E6 et E7 portent les propriétés oncogènes du fait de leurs liaisons possibles à des anti-oncogènes.

Le tropisme préférentiel des HPV concerne les épithéliums malpighiens

pluristratifiés. Après une brèche de l'épithélium, les HPV infectent les cellules souches basales épithéliales. Dans ces cellules, ils expriment leurs protéines précoces dont E6 et E7 et, au fur et à mesure de la différenciation des kératinocytes et de leur migration vers la surface, la synthèse des protéines L1 et L2 s'effectue de façon à donner naissance, à la surface de l'épithélium infecté, à une particule virale entière, capable d'infecter l'épithélium sain adjacent ou l'épithélium du partenaire sexuel.

Les HPV 6 et 11 sont responsables des condylomes. Les HPV 16 et 18 sont retrouvés dans environ 60 % des néoplasies intra-épithéliales du col utérin (CIN) de haut grade, dans 80 % des néoplasies intra-épithéliales vulvaires classiques (VIN), dans 70 % des cancers invasifs du col utérin.

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

Intérêts du développement d'un vaccin anti-HPV: concept et objectifs

Deux objectifs existent en termes de vaccination anti-HPV. Le premier était de mettre au point une vaccination prophylactique qui allait empêcher le virus d'atteindre sa cible, la cellule épithéliale basale et d'empêcher ainsi l'infection. C'est ce qui est obtenu après vaccination par la particule vide L1 qui induit une synthèse d'anticorps présents à la surface de la muqueuse (fig. 1). Il s'agit d'un vaccin stérilisant pour lequel le bénéfice attendu est d'empêcher l'infection virale.

Le deuxième objectif répond à la définition d'un vaccin thérapeutique qui sera administré une fois que l'infection a déjà eu lieu, au stade de tumeur intra-épithéliale, voire même de cancer. Il s'agit alors d'activer des cellules du système immunitaire (lymphocytes T CD4+ et CD8+ par exemple) qui seront capables de détruire les cellules épithéliales infectées et tumorales et ainsi d'éliminer les lésions (fig. 2). Ces vaccins ciblent les protéines E6 et E7 des HPV oncogènes.

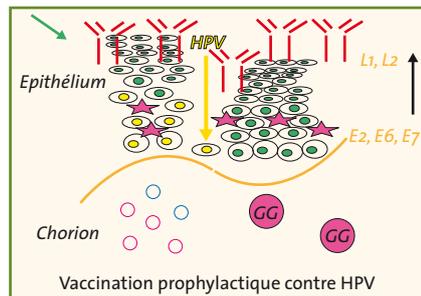


FIG. 1: Mécanisme de protection par les anticorps.

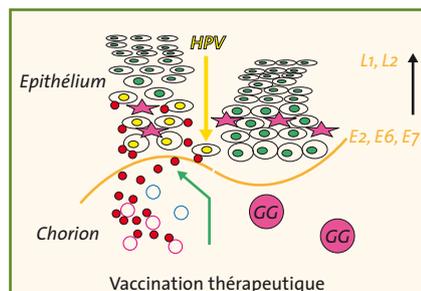


FIG. 2: Mécanismes de défense par les lymphocytes T.

Les essais et les développements des vaccins prophylactiques

Ils utilisent des *virus like particles* (VLP) qui sont des protéines entièrement produites in vitro, qui contiennent la protéine de capside L1 auto-assemblée qui prend la taille et la conformation dans l'espace identiques à celles de la particule virale. L'immunisation par voie intramusculaire à l'aide de ces VLP conduit ainsi à une synthèse d'anticorps (IgG) reconnaissant la particule virale native. Ces anticorps ont un titre sérique extrêmement élevé après vaccination, de l'ordre de 80 à 200 fois le taux d'anticorps naturels obtenus après une infection. Ces anticorps à haut titre transudent ensuite dans les sécrétions génitales pour recouvrir la muqueuse et pouvoir capter une particule virale infectieuse (fig. 3). Les vaccins visant à obtenir des anticorps dirigés contre différents HPV devront être fabriqués avec des mélanges de VLP correspondant aux différentes protéines de capside L1 des différents HPV.

Deux vaccins prophylactiques existent: le Gardasil qui contient des VLP des HPV6 et 11 et les VLP des HPV16 et 18, et le Cervarix qui associe les VLP des HPV16 et 18. Ces deux vaccins contiennent des adjuvants: l'aluminium pour le Gardasil, l'AS04, adjuvant lipidique associé à l'aluminium, pour le Cervarix.

Plusieurs essais cliniques ont été pratiqués chez la femme avec des VLP. Les premiers essais de vaccination de phase

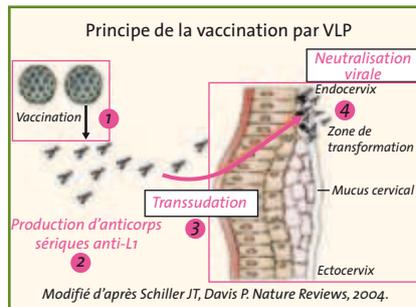


FIG. 3: Production et transsudation des IgG.

I ont utilisé une VLP d'HPV16, d'autres une VLP d'HPV11 [2, 3], et aucune toxicité n'a été observée. Des essais de phase II puis III ont ensuite été réalisés, comprenant des effectifs de plus de 30 000 femmes, vaccination VLP versus placebo. Ils ont montré une efficacité vis-à-vis des néoplasies cervicales intra-épithéliales de haut grade (CIN2+), comprise entre 98 et 100 % pour les deux vaccins chez des femmes séronégatives et ADN d'HPV négatives du début à la fin de la vaccination [4-8]. Pour les femmes séronégatives et HPV négatives au moins au début de la vaccination et recevant au moins une dose, les taux de protection sont de 95 %.

– Pour le Gardasil, des taux de protection de 99 % et de 100 % ont été obtenus vis-à-vis des condylomes vulvaires et vaginaux et vis-à-vis des néoplasies intra-épithéliales vulvaires (VIN) et vaginales.

– Pour le Cervarix, il a été récemment démontré, chez des femmes HPV négatives au début de la vaccination, une protection de 70 % à 3 ans vis-à-vis de CIN2+ induites par 14 HPV oncogènes muqueux (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) [8].

– Pour le Gardasil, la protection à 3,6 ans vis-à-vis de CIN2+ induites par 12 HPV oncogènes muqueux (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) est de 43 % [7].

– En ce qui concerne les conisations, le Gardasil permet de diminuer leur nombre de 42 % et le Cervarix de 68,8 %.

Ces différences sont essentiellement liées à une meilleure protection de Cervarix vis-à-vis des CIN2+ dues à HPV31 (92 % vs 56 %) et vis-à-vis des infections persistantes à 6 mois liées à HPV33 et 45 [9]. La tolérance des vaccins est bonne (Gardasil: 70 millions de doses administrées dans le monde; Cervarix qui contient l'adjuvant AS04: 25 millions de doses administrées dans le monde) et une séroconversion est obtenue.

nue chez 99,7 % des femmes. Ces deux vaccins sont commercialisés en France et remboursés à 65 %. Les trois doses sont à administrer à J0, M2 et M6 pour Gardasil et à J0, M1 et M6 pour Cervarix, le prix de vente étant respectivement de 123,66 € et 111,82 € par dose.

L'AMM indique qu'il faut vacciner les jeunes filles de 14 ans, avec un rattrapage des jeunes femmes de 15 à 23 ans à condition qu'elles n'aient pas débuté leur vie sexuelle depuis plus de 1 an.

Depuis décembre 2010, la recommandation préférentielle pour le Gardasil n'existe plus et chacun des deux vaccins peut être prescrit. C'est donc au médecin de décider quel vaccin il prescrira, sachant que toute vaccination commencée avec un vaccin doit être menée à son terme avec le même vaccin.

Il reste des questions non encore résolues après la mise sur le marché de ces vaccins : la durée de la protection n'est pas pour l'instant déterminée et le recul est d'environ 4 ans. On ne sait pas encore si cette protection est liée à un seuil minimal d'anticorps.

Enfin, le devenir des autres HPV responsables du cancer du col utérin n'est pas encore connu bien qu'il soit très peu probable que ces virus émergent davantage. Il n'en demeure pas moins qu'un suivi par frottis des femmes vaccinées est nécessaire pour dépister des CIN dues aux autres HPV oncogènes.

Bien que le vaccin ne soit pas tératogène chez l'animal, il est recommandé de ne pas vacciner une femme enceinte.

Chaque firme pharmaceutique a un plan de gestion des risques qui permet de mieux caractériser et quantifier les risques des vaccins, de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché et de surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation.

POINTS FORTS

- ➔ Les vaccins prophylactiques (Gardasil, Cervarix) doivent permettre de limiter les infections à HPV, l'apparition des lésions et la contamination des partenaires sexuels.
- ➔ Gardasil protège contre les condylomes acuminés. Gardasil et Cervarix préviennent efficacement les néoplasies intra-épithéliales du col utérin et de la vulve induites par HPV16 et 18. Cependant, Cervarix prévient 70 % des néoplasies intra-épithéliales du col utérin provoquées par 14 HPV oncogènes, Gardasil n'étant efficace qu'à 43 %. De la même façon, Cervarix prévient 68 % des conisations et Gardasil n'en prévient que 42 %.
- ➔ L'AMM pour cette vaccination cible les jeunes filles de 14 ans, avec un rattrapage entre 15 et 23 ans si la jeune femme a des rapports sexuels depuis moins de 1 an. Le remboursement est de 65 %.
- ➔ Il n'y a pas de recommandations préférentielles du Haut Comité de Santé publique à administrer un vaccin plutôt qu'un autre, aucune toxicité sévère n'étant rapportée avec l'un ou l'autre vaccin.
- ➔ Les vaccins thérapeutiques représentent un espoir pour le traitement des néoplasies vulvaires intra-épithéliales classiques.

Les essais et les développements des vaccins thérapeutiques

Chez des malades infectées par un ou plusieurs HPV et ayant donc déjà des cellules souches épithéliales basales infectées et tumorales pour certaines d'entre elles, un vaccin thérapeutique a pour but de stimuler les réponses immunitaires cellulaires T spécifiques des protéines E6 et E7 d'HPV16 (lymphocytes T CD4+ et CD8+). Divers vecteurs et approches peuvent être utilisés. L'utilisation d'un virus recombinant (poxvirus) associé aux gènes d'intérêt codant pour les protéines E6 et E7 d'HPV16 a été l'approche développée par Transgene. Le poxvirus est un MVA (*Modified Virus Ankara*) couplé aux gènes codant pour E6, E7 d'HPV16 ainsi qu'au gène codant pour l'IL2. L'ajout du gène codant pour l'IL2 avait pour but d'optimiser la stimulation des lymphocytes T par le vaccin. Des essais de phase I-II chez des malades ayant des CIN de haut grade ont montré une efficacité 6 mois après la vaccina-

tion, avec disparition des lésions de CIN et indétectabilité des HPV en colposcopie avec biopsie chez 9 des 18 malades vaccinées. Une conisation a été ainsi évitée et les malades n'ont pas présenté de rechute 12 mois après la vaccination.

Ces résultats étaient très prometteurs et une phase II testant ce vecteur contre placebo est terminée (206 malades, randomisation 2/3-1/3). Les résultats communiqués par Transgene en mai 2012 montrent une efficacité du vaccin significative par rapport au placebo à la fois sur les résolutions des lésions cliniques liées à HPV16 (20 % pour le vaccin versus 4 % pour le placebo, $p = 0,049$), mais aussi sur la clairance virale (38 % pour le vaccin versus 9 % pour le placebo, $p = 0,009$), 6 mois après l'immunisation. Cependant, ces taux de réponses sont jugés trop faibles par rapport aux résultats obtenus par la conisation et le produit ne sera pas développé en phase III dans cette indication de CIN.

Des immunisations par ADN ont également été testées au cours d'un essai de

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

phase II et ont montré une régression de CIN de haut grade chez 73 % de femmes de moins de 25 ans [10]. Ce résultat doit être confirmé.

Des immunisations à l'aide de grands fragments peptidiques des protéines E6 et E7 d'HPV16 ont permis la régression complète de VIN classiques à HPV16 chez 9 malades sur 20 immunisées, ce qui est un excellent résultat [11]. Cinq malades sur vingt ont eu une régression de plus de 50 % de leurs lésions, ce qui porte à 70 % le taux de réponses à ce traitement. Des études contre placebo sont en cours [12]. Enfin, l'utilisation de *heat shock proteins* (Hsp) de *mycobacterium bovis* associées à E7 (HspE7) a permis une régression de néoplasies anales intra-épithéliales chez 30 % de patients [13] et pourrait être intéressante au cours des CIN de haut grade [14].

Conclusion

Le vaccin prophylactique utilisant les VLP est très efficace vis-à-vis des génotypes d'HPV dont les VLP sont présentes dans les vaccins. Une protection croisée vis-à-vis d'autres HPV muqueux oncogènes est mieux assurée par le Cervarix (70 % de prévention des CIN2+) que par le Gardasil. A l'inverse, le Gardasil protège contre les condy-

lomes (HPV6 et 11), ce que ne fait pas le Cervarix. Malgré la vaccination, il est nécessaire de poursuivre les frottis au rythme de leur recommandation pour dépister des CIN liées à d'autres HPV oncogènes. La durée maximale de la protection due à ces vaccins n'est pas connue pour l'instant. En ce qui concerne les vaccins thérapeutiques, l'utilisation de longs fragments peptidiques des protéines E6 et E7 d'HPV16 est la plus prometteuse et a été testée au cours des VIN classiques. Une phase II contre placebo est en cours.

Bibliographie

1. KOVANDA A, KOČJAN BJ, POTOČNIK M *et al.* Characterization of a novel cutaneous human papillomavirus genotype HPV-125. *PLoS One*, 2011; 6: e22414.
2. HARRO CD, PANG YY, RODEN RB *et al.* Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Nat Cancer Inst*, 2001; 93: 284-292.
3. EVANS TG, BONNEZ W, ROSE RC *et al.* A Phase 1 study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis*, 2001; 183: 1485-1493.
4. JOURA EA, LEODOLTER S, HERNANDEZ-AVILA M *et al.* Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*, 2007; 369: 1693-1702.
5. GARLAND SM, HERNANDEZ-AVILA M, WHEELER CM *et al.* Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1928-1943.
6. PAAVONEN J, NAUD P, SALMERON J *et al.* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*, 2009; 374: 301-314.
7. GARDASIL RDCDP. Dernier rectificatif d'AMM: 18/08/2010. <http://www.ema.europa.eu> 2010; 1-20.
8. CERVARIX RDCDP. Dernier rectificatif d'AMM: 18/08/2010. <http://www.ema.europa.eu> 2010; 1-79.
9. WHEELER CM, CASTELLSAGUE X, GARLAND SM *et al.* Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*, 2012; 13: 100-110.
10. GARCIA F, PETRY KU, MUDERSPACH L *et al.* ZYC101a for treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2004; 103: 317-326.
11. KENTER GG, WELTERS MJ, VALENTIJN AR *et al.* Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1838-1847.
12. BOURGAULT VILLADA I. Vaccination against HPV-16 for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*, 2010; 362: 655-656.
13. PALEFSKY JM, BERRY JM, JAY N *et al.* A trial of SGN-00101 (HspE7) to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals. *Aids*, 2006; 20: 1511-1515.
14. ROMAN LD, WILCZYNSKI S, MUDERSPACH LI *et al.* A phase II study of Hsp-7 (SGN-00101) in women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*, 2007; 106: 558-566.

L'auteur a déclaré être expert en immunologie auprès du laboratoire GSK.