

Prévention du cancer du col de l'utérus : Vaccination HPV

Pr. Z.B.BENLAHRECH¹ .Pr.D.AMOKRANE².

1 EPH Laghouat et université Amar Telidji .

2 CPMC Alger

Mots clés : prévention, cancer du col , HPV, vaccination

I. Introduction

A l'échelle mondiale le cancer du col utérin est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, après les cancers du sein, du colorectal et du poumon

Intimement liée au papilloma virus humain (HPV) puisque l'infection par HPV est considérée comme un élément obligatoire mais non suffisant à lui seul au développement du cancer du col utérin , la grande majorité des femmes infectées par un type d'HPV ne développent pas toute ; le cancer car d'autres facteurs entrent en jeu.

C'est ce très fort lien existant entre certains papillomavirus et le cancer du col de l'utérus qui a conduit au développement de vaccins prophylactiques, destinés à éviter ce cancer en empêchant l'infection virale

II. Structure et organisation génomique de l'HPV

Les papillomavirus humain (HPV) appartiennent à la famille des papillomaviridae, se sont des virus non enveloppés, de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) (Figure 1) [1], dont le génome est constitué d'Acide désoxyribonucléique (ADN)

double brin de 8000 paires de bases environ, avec un seul brin codant et trois régions génomiques [2]

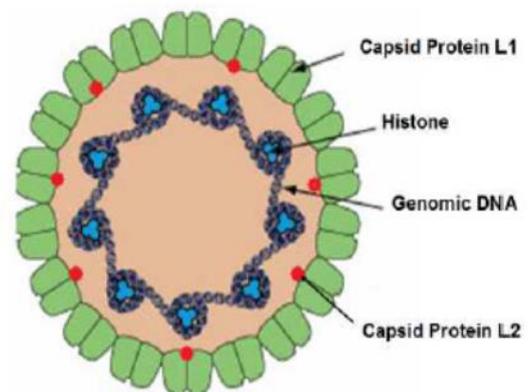


Figure 1- Structure de l'HPV [1]

Le brin d'ADN est codant. Il s'associe avec les histones cellulaires pour former des nucléosomes . Il contient 10 phases ouvertes de lecture (POL) chevauchant et qui sont transcrits en Acide ribonucléique (ARN) polycistroniques. On distingue trois régions organisées : la région E (« Early »), de E1 à E8 , la région L (« Late »), L1 et L2 et la région régulatrice, non codante, LCR (pour « long control région »). Cette dernière renferme deux promoteurs majeurs. Le promoteur précoce (p97) initie la transcription en amont du gène E6, alors que le promoteur tardif (p670) se

trouve dans la région E7 et s'active durant la phase tardive du cycle viral productif (Figure 2) [3].

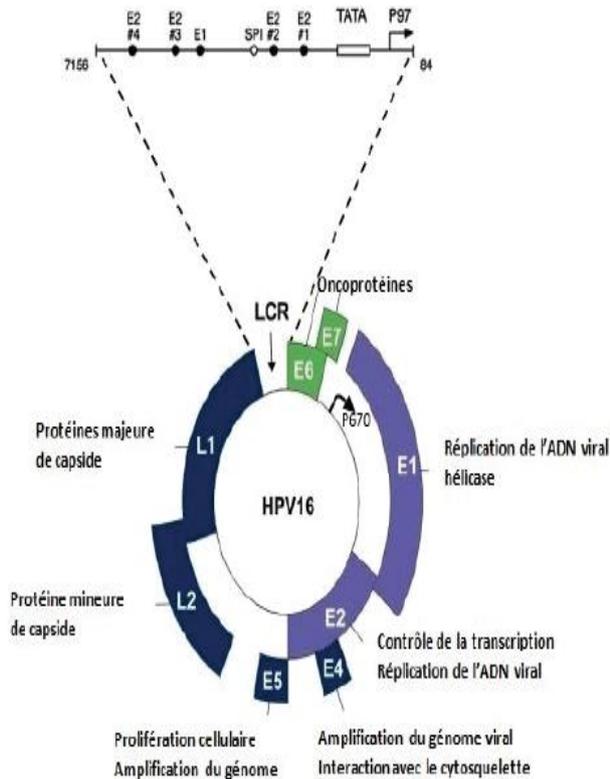


Figure 2- Représentation schématique du génome de l'HPV16 [3]

correspondent aux Papillomavirus humains. Ce sont les genres alpha, bêta, gamma, mu et nu. Les HPVs pouvant infecter le col appartiennent au genre alpha (Figure 4) [6].

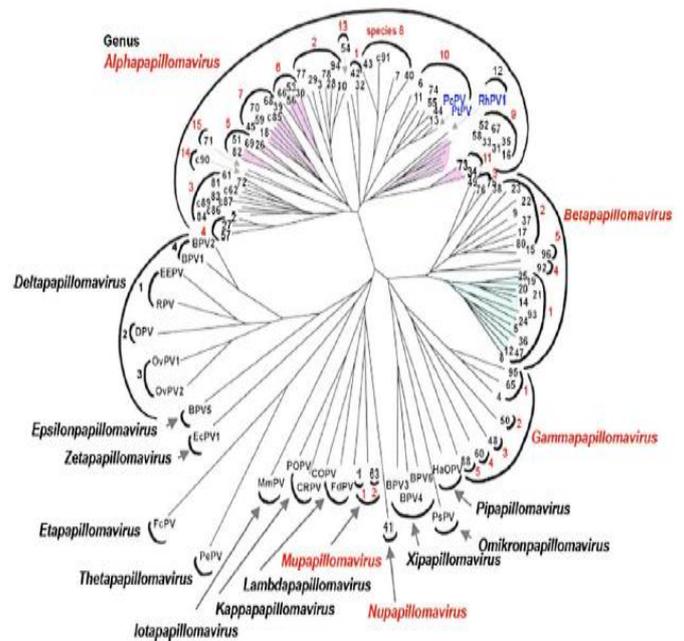


Figure 3- L'arbre phylogénétique des Papillomavirus

III. Classification des Papillomavirus humains

III. 1. Classification basée sur la séquence génomique

C'est la séquence nucléotidique du gène L1, codant pour la protéine majeure de capsid, qui sert de base à la classification des Papillomavirus [4].

Ainsi, cette classification montre que la famille des papillomaviridae, est composée d'environ 16 genres désignés par une lettre grecque (de alpha à pi). Les genres sont subdivisés en espèces numérotées avec un chiffre arabe. Les espèces comprennent différents types qui peuvent eux-mêmes être subdivisés en sous-types ou variants (Figure 3) [5]. Parmi les 16 genres, 5 genres

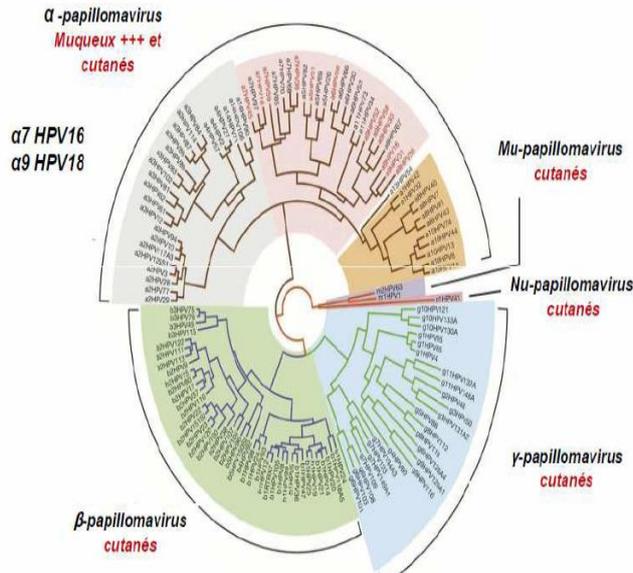


Figure 4- Arbre phylogénétique des Human papillomavirus

III. 3. Classification basée sur le potentiel oncogène

Le Tableau 2 [8] présente la répartition des principaux types d’HPV en fonction de leur potentiel oncogène. Il est à noter que cette répartition ne prend en considération que les HPV à tropisme muqueux, cette classification étant basée sur le risque de cancer du col de l’utérus associé à HPV [7].

Tableau 2- Classification de HPV selon le potentiel oncogène

III. 2. Classification basée sur le tropisme

On distingue habituellement les types HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux (Tableau 1) [7]. Les HPV à tropisme muqueux

Tableau 1- Distribution des d’HPV selon leur tropisme

Tropisme	Types
Cutané	1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 92, 93, 95, 96
Muqueux	, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94

Appartiennent au genre alpha-papillomavirus, alors que les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement aux genres beta-papillomavirus et gamma-papillomavirus ainsi qu’aux genres mu-papillomavirus et nu-papillomavirus [7]

bases, qui se maintient dans les cellules sous forme d'un épisome, sur un seul brin de l'ADN de l'hôte. Il existe plusieurs sites de transcription de gènes variés s'exprimant de façon précoce (Early) ou tardive (Late) lors de l'infection.

Lors de l'intégration du génome viral, l'ADN viral circulaire s'interrompt au niveau du gène E2 et s'intègre au génome de la cellule-hôte, ce qui induit une dérégulation des gènes E6 et E7 de l'HPV, lesquels inactivent les protéines p53 et pRb de la cellule-hôte, protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération cellulaire et de l'apoptose [10].

V. Cycle viral

- Le cycle de multiplication dépend de l'état de différenciation de la cellule (Figure 6) [11].

V. 1. Phase non productive

Au cours d'une première phase, seules les protéines précoces sont exprimées et permettent la réplication de l'ADN viral dans les cellules basales et suprabasales. Les protéines E1 et E2 agissant en synergie pour activer la réplication. De plus, la protéine E2 par

son action transinhibitrice limite l'expression des protéines E6 et E7 qui

sont nécessaire pour maintenir les cellules en cycle (Figure 7) [9, 12].

V. 2. Phase productive :

Le génome viral se multiplie sous forme d'épisomes à raison de 50 à 100 copies par cellule. Les cellules filles migrent ensuite vers la couche

suprabasale et amorcent le programme de différenciation. Des kératinocytes normaux non infectés par HPV ne sont plus en cycle après avoir quitté la couche basale alors que des cellules infectées par HPV entrent à nouveau en cycle pour permettre la poursuite de la réplication de l'ADN viral. Ce phénomène est essentiellement dû à la protéine E7 qui lie et inactive les protéines à poche de la famille Rb.

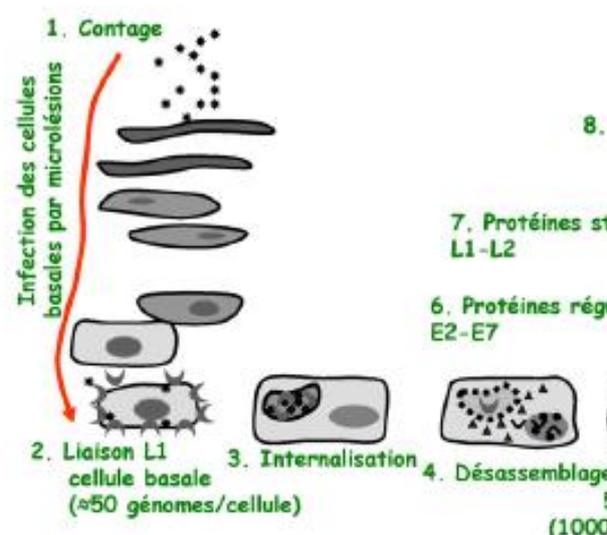


Figure 6- Cycle viral de l'HPV

L'activation du promoteur tardif permet l'expression des protéines de capsid L1 et L2 mais aussi l'expression de E1^E4 et de E5. La réplication de l'ADN viral qui semble utiliser un mécanisme en « cercle roulant » permet une

amplification importante du génome viral (de 1 à 2 log). Dans les couches superficielles les plus différenciées, les protéines L1 et L2 vont empaqueter l'ADN viral ; des virions complets sont

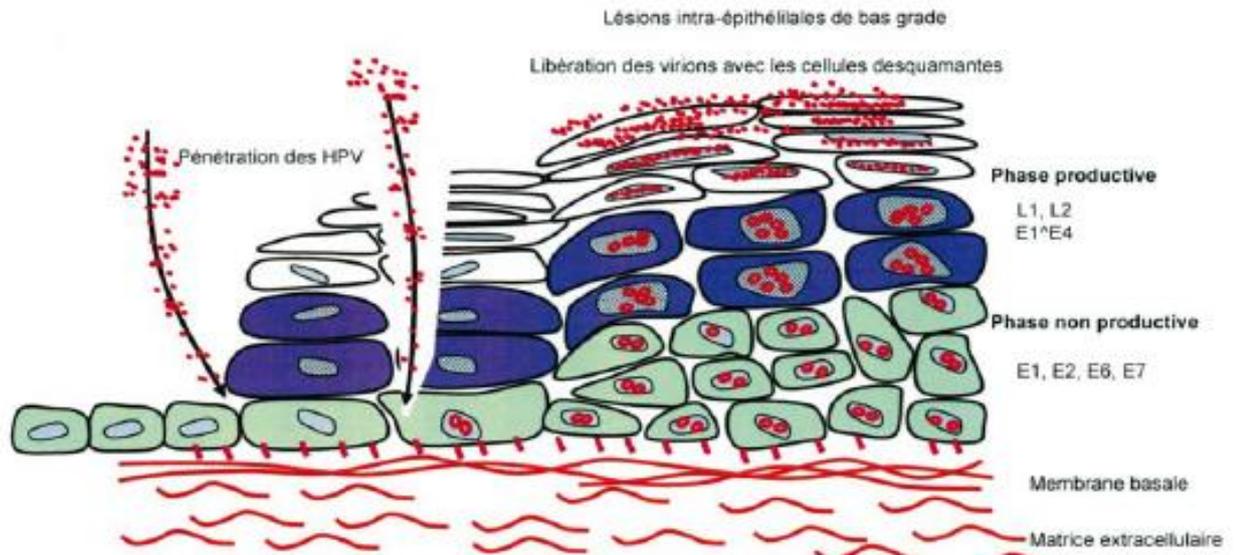


Figure 7- Cycle productif des HPV

formés et libéré avec les cellules desquamantes. (Figure 8)

L'infection virale productive se traduit par un effet cytopathogène caractéristique, la koilocytose, lié à la réplication extrachromosomique complète du génome viral et à la synthèse de protéines de capsid [9].

V. 3. Cycle intégratif

Cette infection virale ne suffit pas à induire la conversion maligne des cellules infectées, des étapes supplémentaires, et en particulier

l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte, sont nécessaires. Cette intégration qui concerne uniquement les

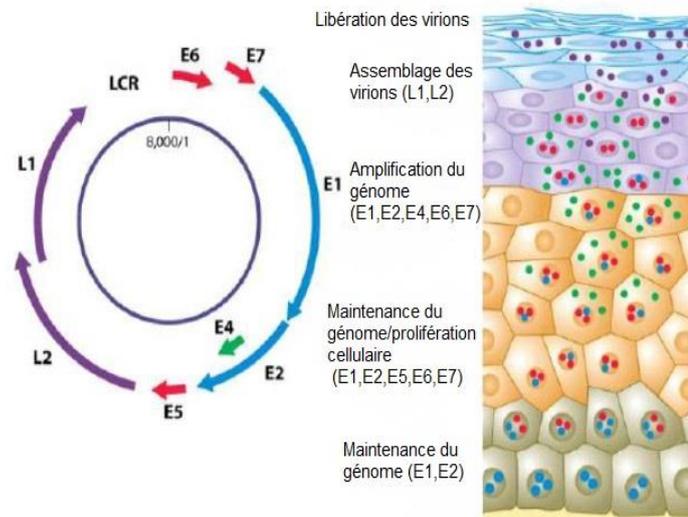


Figure 8- cycle viral

HPV haut risque comme les HPV16 et 18, fait suite à une rupture de la POL E2 et conduit à la production d'une protéine E2 mutée, délétée, qui n'est plus capable de limiter l'expression des protéines E6 et E7. Ces protéines virales produites en excès interfèrent avec de nombreuses protéines cellulaires et peuvent provoquer une immortalisation, une instabilité génétique, une croissance cellulaire anormale et une dissémination métastatique [9].

V. 4. La latence virale

Dans la plupart des cas, la lésion consécutive à l'infection virale régresse sous l'action du système immunitaire. L'HPV, comme la plupart des autres virus à ADN, peut persister au sein de quelques cellules dans un état latent. Ceci survient dans les couches les plus inférieures de l'épithélium, et seule l'expression de E1 et E2 serait nécessaire pour maintenir le génome viral dans un état latent [13].

V. 5. La clairance virale

La plupart des infections à papillomavirus évoluent dans le sens d'une clairance virale qui aboutit à la guérison spontanée de l'infection dans 90 % des cas.

En effet, face à une infection par un HPV, l'hôte développe une réponse immunitaire naturelle spécifique.

V. 6. La persistance virale

La persistance de l'infection est définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle [14].

Différents facteurs sont susceptibles d'intervenir dans la persistance, ils peuvent être liés au virus, à l'hôte et à l'environnement.

VI. Histoire naturelle du cancer du col utérin

Le cancer du col utérin se développe très lentement, sur une quinzaine d'années.

Les lésions précurseurs de cette pathologie débutent généralement à la jonction entre les muqueuses malpighiennes et glandulaires du col de l'utérus. Il est donc important de localiser cette zone en perpétuel remaniement, car elle correspond à un site privilégié d'infection par les HPV.

Au niveau histologique, l'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus (Figure 9)[15] comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses (les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN), faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène, dont certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif.

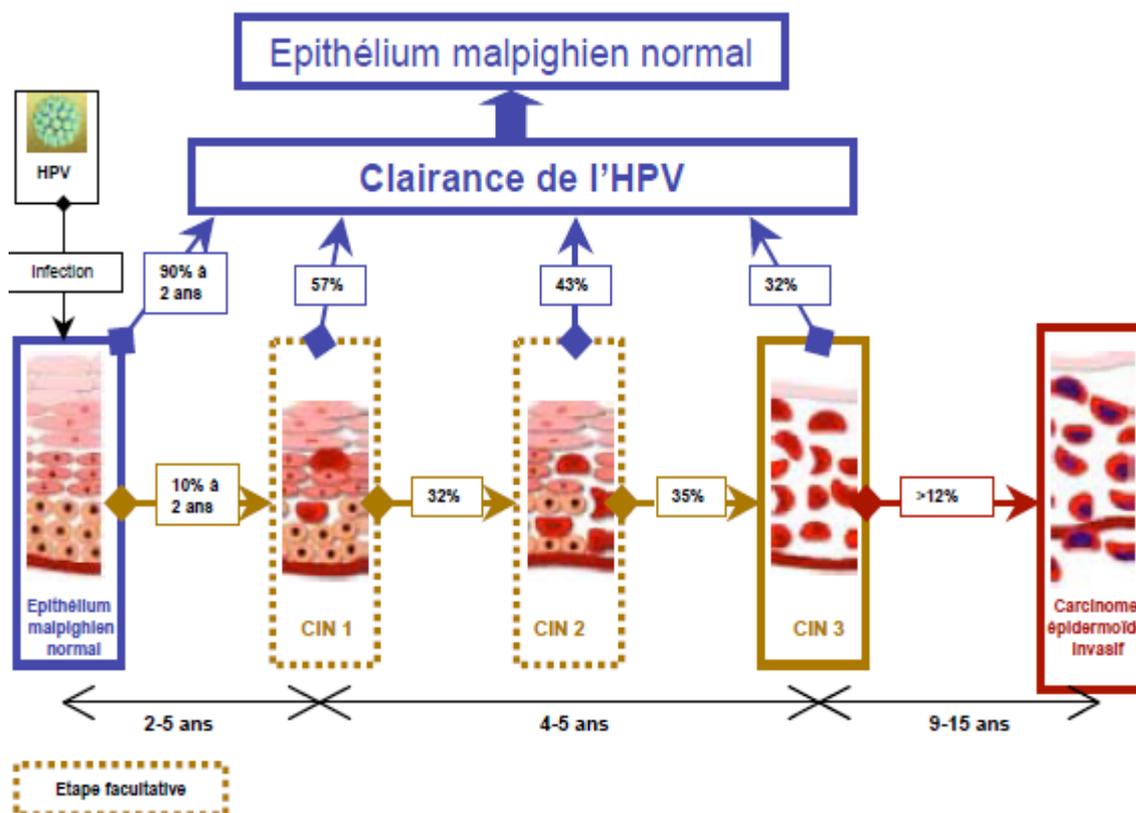


Figure 9- histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus

VII. Prévention du cancer du col

VII. 1. La vaccination prophylactique :

Les vaccins prophylactiques ont pour objectif d'induire la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la capsid virale. Ces anticorps doivent être présents au niveau de la muqueuse et des sécrétions cervico vaginales avant la première exposition au virus [16].

L'HPV n'est pas cultivable et le génome viral contient des oncogènes (E6 et E7). L'approche choisie a été de cibler les protéines de la capsid virale. Cette démarche n'a été rendue possible que grâce à la découverte de la propriété d'auto assemblage en grande quantité de la protéine majeure de capsid L1 dans différents systèmes

eucaryotes. Cela permet la formation de pseudo particules virales VLP (virus-like-particles). Les VLP ne contiennent pas de génome viral, ont la même morphologie que celle des virions, sans caractère pathogène, et sont capables d'induire la production de titres élevés d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine L1 [16].

Vaccin bivalent ou Cervarix® :

Dirigé contre l'HPV 16 et 18, avec pour objectif, la prévention du cancer du col de l'utérus. Homologué en 2007 [17].

Chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans, un schéma de vaccination à 2 doses (à 0 et 5-13 mois) [17].

En intramusculaire et selon un schéma 0, 1 et 6 mois.[18] (15 ans et plus).

Vaccin quadrivalent ou Gardasil ® :

Dirigé contre les HPV 16, 18, 6 et 11, avec pour objectif, la prévention du cancer du col de l'utérus et des condylomes.

Il a reçu en septembre 2006 son homologation européenne de mise sur le marché. en intramusculaire, dans un schéma 0, 2 et 6 mois [18] (14 ans à 26 ans).

Chez les filles et les garçons de 9 à 13 ans, ce vaccin peut être administré selon un schéma à 2 doses (0 et 6 mois) [17].

Vaccin anti-HPV nonavalent ou Gardasil 9 ®:

Le vaccin nonavalent est une suspension pour injection intramusculaire contenant des protéines virales L1 purifiées de 9 types d'HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) Ce vaccin est indiqué chez les filles et les garçons dès l'âge de 9 ans pour prévenir les lésions pré malignes et les cancers touchant le col, la vulve, le vagin et l'anus dus à des types d'HPV à haut risque, ainsi que les condylomes anogénitaux présentant une relation causale avec des types spécifiques de HPV. Homologué en 2014 [17].

Chez les sujets de 15 ans ou plus, le vaccin nonavalent doit être administré selon un schéma à 3 doses (0, 2 et 6 mois) [17].

Au 31 mars 2017, 71 pays du monde (37%) avaient introduit un vaccin anti-HPV dans leur calendrier de vaccination national pour les filles et 11 pays (6%) l'avaient également fait pour les garçons.[17].

L'Australie a été le 1er pays à introduire en 2007 la vaccination avec le vaccin quadrivalent dans un programme scolaire financé par le gouvernement. Une première étude d'efficacité contre les condylomes a été réalisée en 2011. Dans cette étude, le taux de condylomes chez les femmes âgées de moins de 21 ans consultant au Centre de santé sexuelle de Melbourne est passé de 19 % (avant l'arrivée du vaccin) à 1,9 % (en juin 2011). Le taux de condylomes chez les hommes hétérosexuels du même âge est passé de 17 % à 3 % pendant cette même période [19].

Vaccination thérapeutique

Le but de la vaccination thérapeutique est de sensibiliser les cellules immunocompétentes pour neutraliser l'infection HPV déjà installée et faire régresser les lésions précancéreuses, voire les cancers du col utérin. Elle peut être formée à partir de protéines recombinantes, de virus ou de bactéries recombinants associés à des gènes codant pour certains types d'HPV, à partir de fragments de plasmide ou ADN. Tous, stimulent l'immunité T cellulaire en présentant les antigènes vaccinaux à la surface des cellules qui les ont intégrés en association avec les molécules HLA de classe I ou II afin de stimuler respectivement les lymphocytes T CD8+ et CD4+ [16].

Les femmes ayant une dysplasie cervicale semblent mieux répondre aux vaccins thérapeutiques que celles ayant un cancer du col utérin. Cependant, en l'absence d'études de phase III, aucun vaccin thérapeutique n'est actuellement indiqué pour la prise en charge des dysplasies cervicales [20].

Elle pourrait avoir une place pour rattraper les insuffisances de la prophylaxie si son développement autorisait un usage en routine dans les années qui viennent [20].

VIII. Conclusion

Le Papillomavirus humain (HPV) est la cause de la majorité des cancers du col de l'utérus. La vaccination des filles et des garçons contre le HPV permettrait d'éliminer le cancer du col utérin,

Références

1. Veríssimo, J.F., & Araújo, T. A. de M. F., *Human Papillomavirus : Biology and Pathogenesis, Human Papillomavirus and Related Diseases - From Bench to Bedside - A Clinical Perspective*. 2012(Dr. Davy Vanden Broeck).
2. Monsonogo, J., *Infections à papillomavirus:État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale*. Springer-Verlag France, Paris ed2006.
3. Beaudin, S., M. Naspetti, and C. Montixi *Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances*. 2014.
4. Bzhalava, D., C. Eklund, and J. Dillner, *International standardization and classification of human papillomavirus types*. *Virology*, 2015. **476**: p. 341-344.
5. de Villiers, E.-M., et al., *Classification of papillomaviruses*. *Virology*, 2004. **324**(1): p. 17-27.
6. Doorbar, J., et al., *The biology and life-cycle of human papillomaviruses*. *Vaccine*, 2012. **20**(30): p. 083.
7. Segondy, M., *Classification des papillomavirus (HPV)*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008. **2008**(405): p. 23-25.
8. Segondy, M., *Papillomavirus et cancer*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013. **2013**(456): p. 57-66.
9. Mougin, C., M. Nicolier, and A.-Z. Decrion-Barthod, *HPV et cancers : mécanismes de l'oncogenèse*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008. **2008**(405): p. 35-42.
10. Sophie Alain, S.H., François Denis, *Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection*. *Médecine thérapeutique /pédiatrie*, 2010. **13**(1): p. p 5-19.
11. Denis, F., S. Hanz, and S. Alain, *Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus*. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2008. **36**(4): p. 430-440.
12. Belglaiiaa, E., *Génotypage moléculaire des papillomavirus humains chez des femmes à risque de cancer du col de l'utérus : implication pour le dépistage et la prévention*, 2015, Université de Franche-Comté,: cancer
13. KHENCHOUCHE. *A le cancer du col de l'uterus : coinfection par le papillomavirus humain et par l'epstein-barr virus*, in *Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*2014, Université Ferhat Abbas Sétif 1. p. P2.
14. Monsonogo, J., ed. *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*. Springer-Verlag France, Paris ed. 2007.
15. Duport, N., *Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus*. *Etats des connaissances-Actualisation*, 2008.
16. Brun, J.L. and D. Riethmuller, *Vaccination prophylactique et thérapeutique contre le papillomavirus humain*. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2007. **36**(7): p. 631-641.
17. Santé, W.H.O.O.m.d.l., *Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 – Vaccins contre les papillomavirus humains: note de synthèse de l'OMS, mai 2017*. *Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2017. **92**(19): p. 241-261.
18. Monsonogo, J., *Prévention du cancer du col utérin (II): vaccination HPV prophylactique, connaissances actuelles, modalités pratiques et nouveaux enjeux*.

- La Presse Médicale, 2007. **36**(4, Part 2): p. 640-666.
19. Heard, I. and D. Floret, *Vaccins contre les papillomavirus humains (HPV)*. Med Sci (Paris), 2013. **29**(12): p. 1161-1166.
20. Brun, J.L., *Vaccination contre le papillomavirus humain*. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2008. **37**(1, Supplement): p. S155-S166.