

Infection génitales à HPV

TOURS
septembre 2005

LE DEPISTAGE QUAND ET COMMENT ?

J-J. Baldauf

Département de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital de Hautepierre
Strasbourg

TOURS septembre 2005

Le paradoxe du frottis

imparfait mais efficace

**Efficacité prouvée en terme de mortalité et de morbidité
dans les pays où le dépistage est organisé**

Sensibilité du frottis imparfaite

- **Longue période d'évolution des lésions précancéreuses**
- **Plusieurs opportunités de diagnostic par la répétition périodique du test**

La situation actuelle du dépistage en France

En France, le dépistage est individuel et basé sur le frottis cervical.

- *6 000 000* frottis prélevés par an
- *0,35 frottis / an* pour les femmes entre 20 - 65 ans

En France, le cancer reste fréquent et grave

- *3000 à 4000* cancers diagnostiqués par an
- *1000* décès par cancer du col chaque année

LE DEPISTAGE QUAND ET COMMENT ?

1. Une organisation pour améliorer la participation

LE DEPISTAGE QUAND ET COMMENT ?

1. Une organisation pour améliorer la participation

Bilan de **10 ans de fonctionnement de la campagne EVE** lancée dans le Bas-Rhin dans le but d'optimiser le dépistage

- par une meilleure participation de la population
- et par une assurance de qualité de l'ensemble des étapes du dépistage.

Principes de la Campagne EVE

- Population cible : Femmes de 25 à 65 ans
- Rythme : 2 frottis à un an d'intervalle puis tous les 3 ans
- Libre choix du médecin
- Remboursement conventionnel des examens
- **Recueil centralisé des données à partir des structures ACP**
 - Invitation personnalisée pour faire un frottis
 - Aide au suivi des frottis anormaux par l'association EVE
 - Conformément aux recommandations ANAES

SECURITE POUR LES MEDECINS

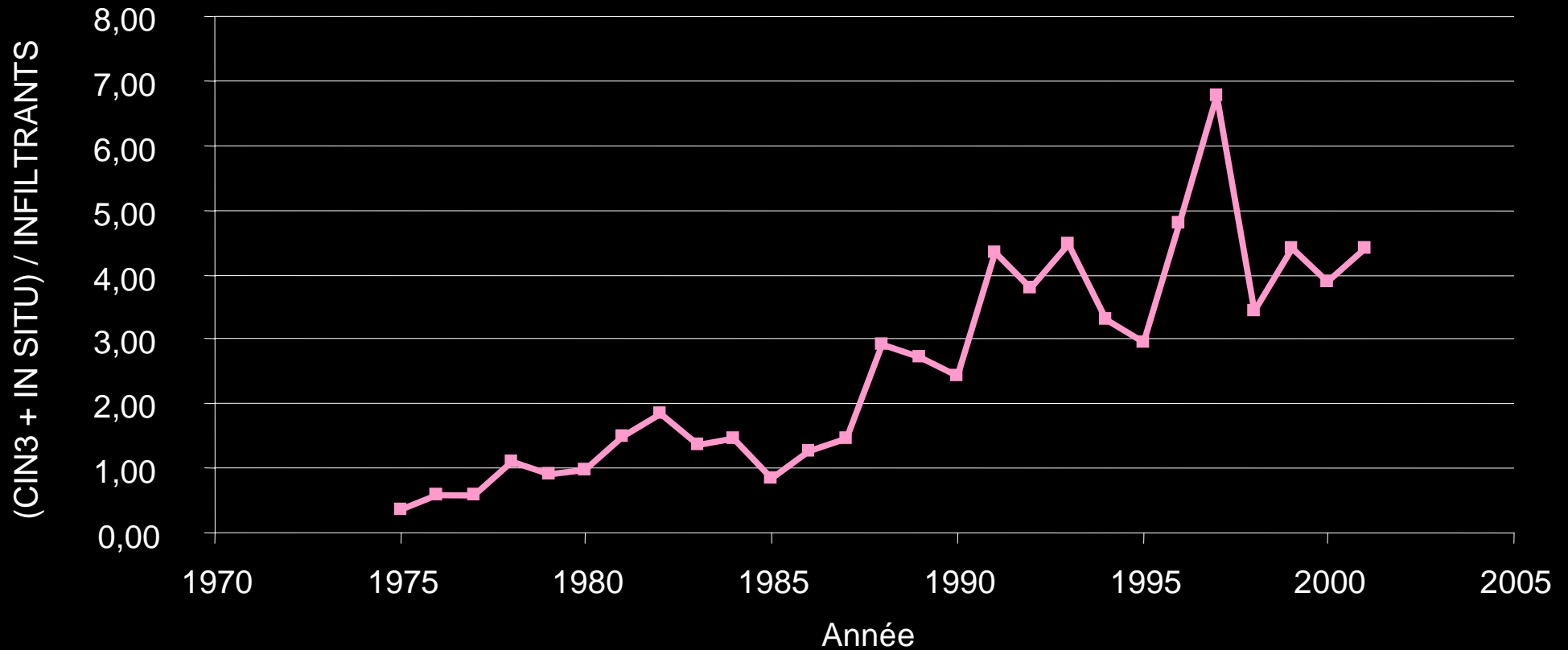
- **Courriers automatisés en cas de frottis positif (ASC-US +)**
- **Rappel en cas d'absence de réponse**
- **Relance des perdues de vue : courriers AR**
- **Signalement des frottis non satisfaisants**
- **Liste des patientes non revenues après 40 mois**

Participation à la campagne EVE

COUVERTURE DU DEPISTAGE

| | A 3 ANS | A 5 ANS |
|----------|--------------------|--------------------|
| BAS-RHIN | Cohorte 1996 67,1% | Cohorte 1998 83,7% |
| | Cohorte 1999 72,5% | Cohorte 2001 86,0% |
| | Cohorte 2002 73,2% | |

RATIO : CIN3 / CANCER DU COL DE L'UTÉRUS DANS LE BAS-RHIN



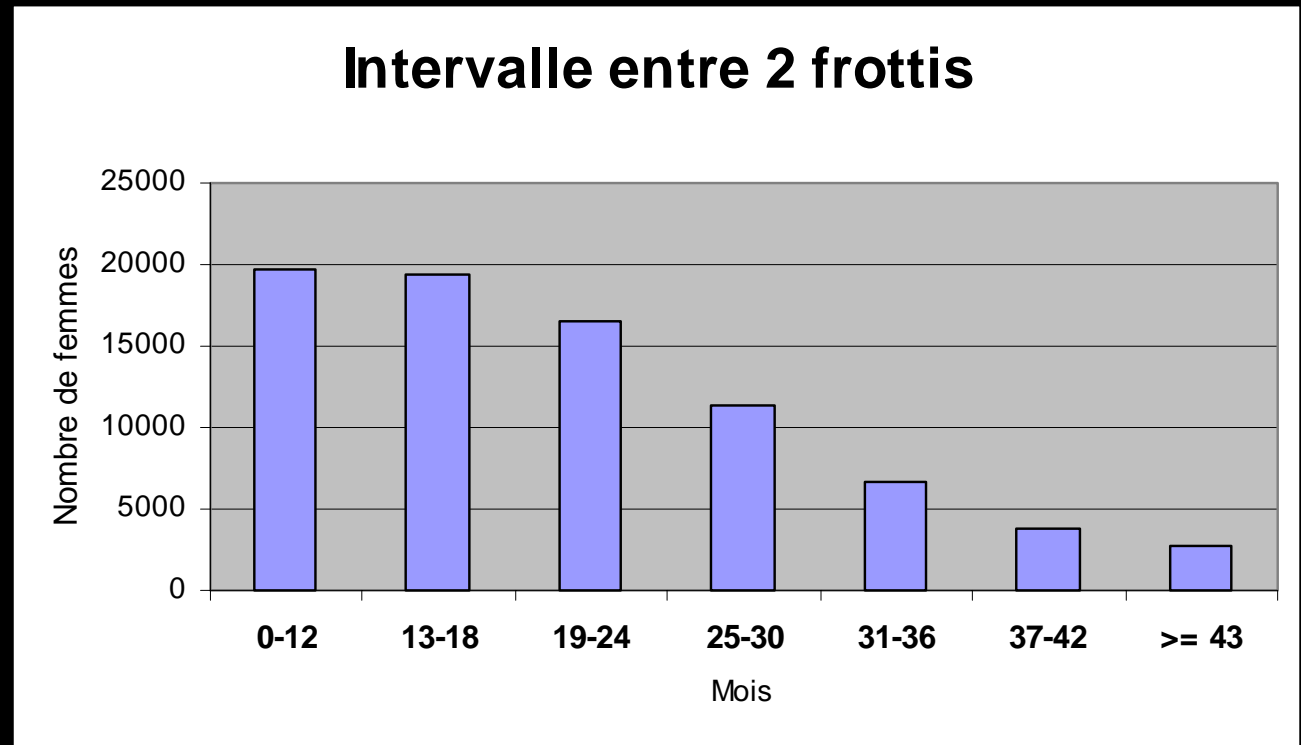
Source : Registre des cancers du Bas-Rhin

Lésions découvertes par la campagne EVE en ALSACE

| | BAS-RHIN démarrage 1994 942 001 frottis | HAUT-RHIN démarrage 2001 141 043 frottis |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Lésions précancéreuses sévères | 2 158 | 195 |
| Cancers | 260 | 21 |

Économies par espacement des frottis

| Mois | Effectif |
|--------------|--------------|
| 0-12 | 19628 |
| 13-18 | 19459 |
| 19-24 | 16550 |
| 25-30 | 11316 |
| 31-36 | 6699 |
| 37-42 | 3743 |
| >= 43 | 2710 |
| TOTAL | 80105 |



30 033 frottis ont été économisés soit 450 495.- €

LE DEPISTAGE QUAND ET COMMENT ?

**2. démarche de qualité pour l'ensemble
des étapes du dépistage**

LE DEPISTAGE QUAND ET COMMENT ?

2. démarche de qualité pour l'ensemble des étapes du dépistage

- Prélèvement satisfaisant
- Interprétation selon le Système Bethesda
- Prise en charge des anomalies au frottis
- Traitement des lésions diagnostiquées

Quand demander un test HPV en pathologie cervicale ?

**Les recommandations de l'ANAES (2002-2003)
Quel présent et quel avenir ?**

Tests HPV

Performances

- Test automatisé
- Détection d'un grand nombre de types d'HPV oncogènes
- Test reproductible et fiable (sensible et spécifique) pour inf. HPV

Tests disponibles

- **PCR** Outil de recherche
- **Test de capture d'hybrides**
Commercialisé par DIGENE
A la nomenclature : B180 = 48,60 €

Applications remboursées et/ou recommandées et les autres

- **Prise en charge des frottis anormaux**
 - Triage des ASC-US
 - Evaluation des LIP de bas grade si jonction non visible
- **Dépistage**
- **Prise en charge des CIN de bas grade**
- **Surveillance post-thérapeutique**

Corrélations cyto-histologiques

- Analyse des données basées sur une comparaison cyto-histologique faite **au plus tard 6 mois** après le frottis
- **Les biais** : imprécision de la biopsie, sélection des cas d'exérèse

| | fréquence | prévalence CIN HG | |
|------------------|--------------|-------------------|----------|
| ASC-US | 1- 5 % | 8 % | (3-25%) |
| ASC-H | 0,1- 0,5 % | 40 % | (30-48%) |
| AGC | 0,02 - 0,2 % | 45 % | (20-68%) |
| LIE de bas grade | 1,5 - 2,5 % | 20 % | (10-68%) |

Corrélations cyto-virologiques

- **Conditionnent** la fréquence des colposcopies

| | fréquence | prévalence HPV | |
|------------------|--------------|----------------|----------|
| ASC-US | 1- 5 % | 40 % | (31-60%) |
| ASC-H | 0,1- 0,5 % | 78 % | (55-86%) |
| AGC | 0,02 - 0,2 % | 10 % | (0-28%) |
| LIE de bas grade | 1,5 - 2,5 % | 75 % | (55-88%) |

Comparaison du frottis de contrôle au test d'Hybrid Capture 2

Méta-analyse

15 études incluant 5454 patientes avec ASCUS

HC2 \geq 1 pg/ml (8 études)

frottis conv. ou CM \geq ascus (8 études)

Colposcopie et /ou biopsie (sauf ALTS)

Prévalence CIN2+ = 10,5 % (3 à 36 %)

Comparaison du frottis de contrôle au test d'Hybrid Capture 2

| | convoc. | sens | spéc | VP+ | VP- |
|----------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| HC2 | 23 - 57 % | 95 % | 67 % | 26 % | 99 % |
| Frottis | 32 - 59 % | 82 % | 57 % | 12 % | 97 % |

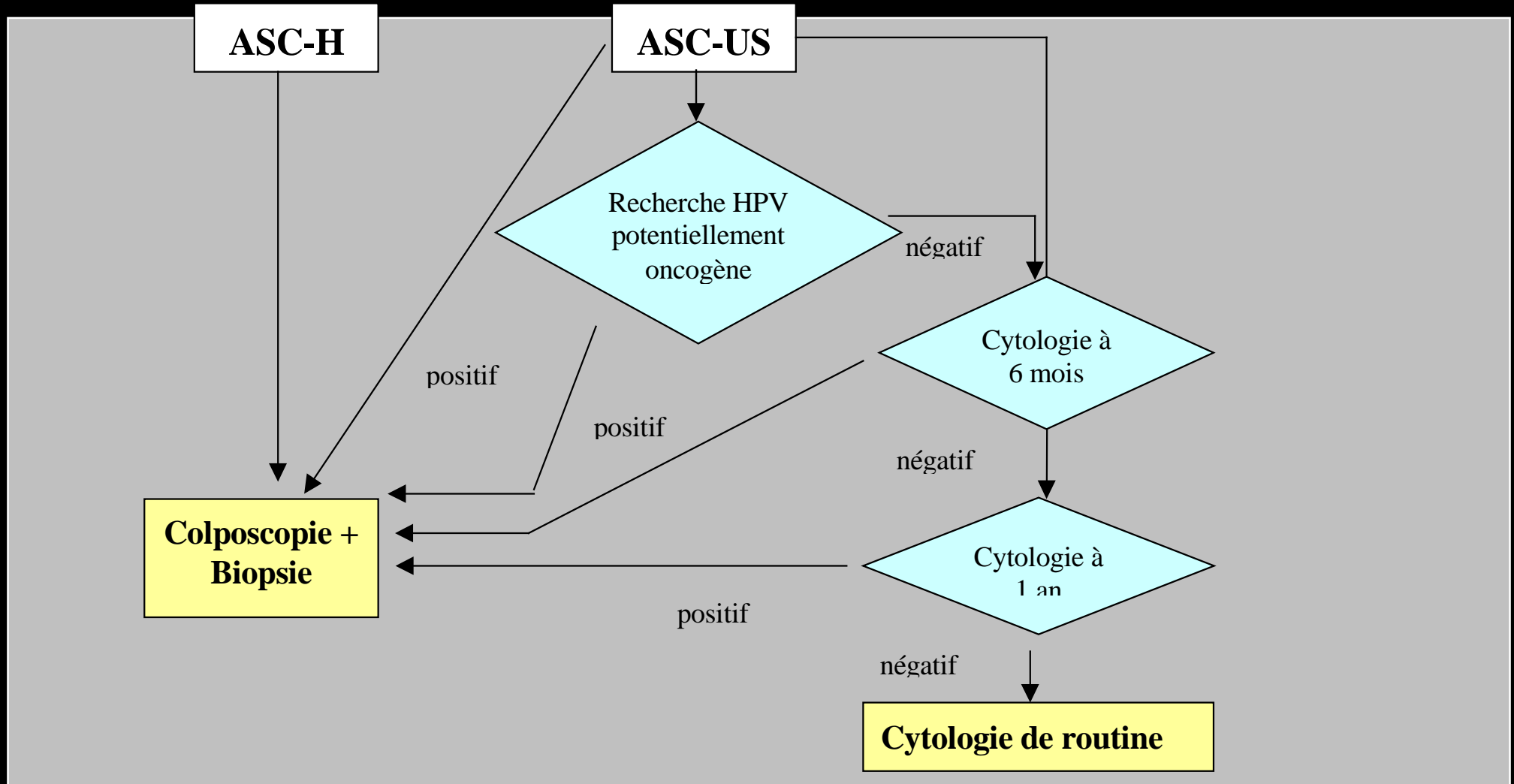
Comparaison **HC2 / frottis** (4 études)

Sensibilité : 1,16 (IC95% = 1,04 –1,29)

Spécificité : 1,05 (IC95% = 0,96 –1,15)

ACTUALISATION 2002

Algorithme de prise en charge des frottis atypiques



L'avenir du typage

Champs d'application à évaluer

- **Dépistage**

Test viral en association ou en remplacement du frottis ?

- **Prise en charge des CIN**

- **Surveillance post-thérapeutique**

Comparaison du test d'Hybrid Capture 2 au frottis pour le dépistage primaire

| Auteurs | n | Hybrid Capture2 | | Frottis | |
|-----------------------|--------|-----------------|------|---------|------|
| | | sens. | VP+ | sens. | VP+ |
| Cuzick 1999 | 1703 | 95 % | 17 % | 86 % | 22 % |
| Wright 2000 | 1415 | 84 % | 17 % | 68 % | 18 % |
| Schiffman 2000 | 1119 | 88 % | 53 % | 78 % | 65 % |
| Womack 2000 | 2140 | 81 % | 19 % | 44 % | ? |
| Clavel 2003 | 10569 | 98 % | 12 % | 79 % | 22 % |
| Cuzick 2003 | 10358 | 97 % | 13 % | 77 % | 16 % |
| Nieminen 2004 | 2032 | 98 % | 6 % | 93 % | 11 % |
| Sankaranarayanan 2004 | 18085* | 68 % | 16 % | 66 % | 17 % |

Absence d'HPV oncogènes et frottis normal

Etude longitudinale

Clavel et al *Brit J Cancer* 2004; 90: 1803-8

- » n = 4401 âge 15 -79 ans Reims (F)
- » inclusion : **Frottis normal et HPV négative**
- » HC2 (sur prélèvement spécifique ou liquide FCV résiduel (n = 3123)
- » surveillance (1 à 3 après par FCV/HPV) médiane de 32 mois (4 examens)
- » colposcopie chez 455 (10%) patientes tirées au sort (**pas d'anomalie**)

10% des patientes présentent des anomalies cytologiques ou virales (**médiane de survenue 37 mois**)

Diagnostic de **4 CIN2/3** et **1 cancer microinvasif** (à 17 mois)

⇒ **VPN = 99.9 %**

Une comparaison franco-française discutable

Clavel et al *Brit J Cancer* 2004; 90: 1803-8

Reims (F)

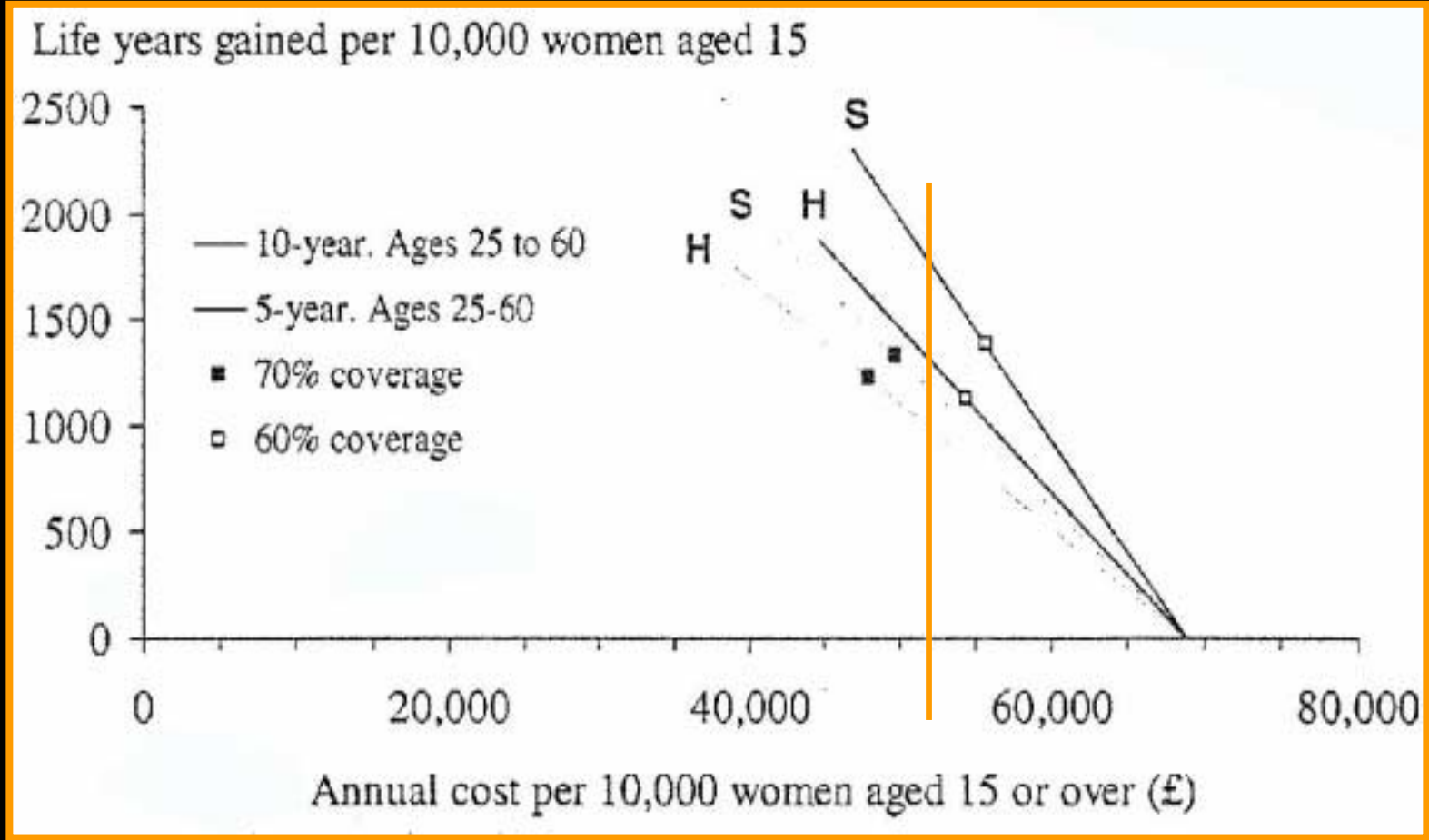
- » n = 4401 âge 15 -79 ans
- » inclusion : **Frottis normal et HPV négative**
- » médiane de suivi 32 mois (4 examens) = 11733 année-femmes
- 1 cancer microinvasif (à 17 mois) soit 85.10^{-6}**

Baulon et al *XXVIII SFCPCV* 2005

Bas-Rhin (F)

- » n = 214 360 (entre janv. 95 et déc. 98) âge 25 -65 ans
- » inclusion : **Frottis normal**
- » suivi 48 mois (1 frottis tous les 3 ans) = 857 440 année-femmes
- 57 cancers soit 66.10^{-6}**

Estimation Coût / efficacité du dépistage par frottis (S) ou test viral (H)



Frottis = 30€
HPV = 22 €

Estimation Coût / efficacité du dépistage aux USA

Coût des techniques

- frottis en phase liquide : entre 71 et 107 \$
- HPV par HC2® : entre 48 et 50 \$
- colposcopie : 436 \$

Le dépistage par frottis en phase liquide répété tous les trois ans à partir de 18 ans réduit le risque de cancer de 90,1 % avec un coût total de 1358 \$ par femme.

Le dépistage par frottis en phase liquide avant 30 ans et association HPV et frottis en phase liquide après 30 ans, permet une réduction du cancer de **91,9 % (+ 1,8 %) avec un surcoût de **22 %**.**

L'avenir du typage

Champs d'application à évaluée

- **Dépistage**
- **Prise en charge des CIN**
 - Le test viral permet-il d'identifier les CIN de bas grade qui vont progresser ?
- **Surveillance post-thérapeutique**

Progression des CIN de bas grade avec ou sans HPV oncogènes

| Auteurs | n | surveill. (mois) | progression | | RR |
|-----------------|-----|---------------------|-------------|------|----------------|
| | | | HPV+ | HPV- | |
| Downey 94 | 49 | 24-60 | 59 % | 40 % | 1,5 (0,8-3,0) |
| Hording 95 | 41 | 6-62 | 37 % | 25 % | 1,4 (0,6-3,2) |
| Woodman 96 | 27 | 4-84 | ? | ? | 3,1 (0,8-11,6) |
| Gaarenstrom 94 | 101 | 6-42 | 31 % | 0 % | 31,1 (6-160) |
| Matsuura 98 | 43 | 60 | 55 % | 37 % | 2,0 (1,1-3,6) |
| Nobbenhuis 99 | 163 | 33 | 43 % | 18 % | 2,4 (1,4-4,2) |
| Guido (ALTS) 03 | 881 | 24 | 11 % | 8 % | 1,4 (0,9-2,3) |

L'avenir du typage

Champs d'application à évaluée

- **Dépistage**
- **Prise en charge des CIN**
- **Surveillance post-thérapeutique**
 - Quelle est la fiabilité du test viral pour identifier les lésions résiduelles ou prévoir les récives ?

Fiabilité de la détection HPV par PCR

| Auteurs | n /cin | F-U (m.) | HPV % | sens % | spec % | PPV % |
|------------------|-----------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| Elfgren 96 | 23/3 | 27 | 17 | 100 | 95 | 75 |
| Bollen 97 | 43/16 | 48 | 72 | 100 | 44 | 52 |
| Nagai 00 | 58/4 | 31 | 20 | 100 | 89 | 45 |
| Nobbenhuis 01 | 184/29 | 24 | 16 | 90 | 92 | 67 |
| Paraskevaidis 01 | 123/41 | 60* | CC | 93 | 84 | |
| Bekkers 02 | 90/10 | 32 | 48 | 50 | 73 | 19 |
| Costa 03 | 252/18 | 10 | 33 | 78 | 75 | 19 |
| MOYENNE | | | 45% | 82% | 78% | 21% |

Fiabilité de la détection HPV par HC 2

| Auteurs | n /cin | F-U (m.) | HPV % | sens % | spec % | PPV % |
|---------------------|-----------|--------------------------------|----------|-----------|-----------|----------|
| Jain 01 | 79/23 | op HRT préalablement prévue | 79 | 100 | 44 | 42 |
| Lin 01 | 75/27 | op endocervicale ou CEC | 69 | 100 | 48 | 52 |
| Zielinski 03 | 108/6 | 29 | 21 | 83 | 88 | 22 |
| Houfflin-Debarge 03 | 205/31 | 15 | 35 | 81 | 72 | 31 |
| Sarian 04 | 107/11 | 12 | 14 | 91 | 81 | 39 |
| Etude perso. 04 | 274/28 | 21 | 27 | 76 | 78 | 27 |

CONCLUSIONS

- **Prise en charge des frottis anormaux**
Test HPV = option validée et admise à la nomenclature
- **Dépistage**
Ne vaut-il pas mieux investir dans une plus large participation et une politique de qualité de toutes les étapes ?
- **Prise en charge des CIN**
Pertinence clinique à étudier
- **Surveillance post-thérapeutique**
Test HPV = option validée

Anomalies glandulaires au frottis

Comment prendre en charge les patientes ?

Systeme Bethesda 2001

Interprétation plus précise des anomalies des cellules glandulaires

- **Atypies des cellules glandulaires** *ASG*
 - » endocervicales
 - » endométriales
 - » sans autres précisions (*NOS*)
- **Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie**
 - » endocervicales
 - » sans autres précisions (*NOS*)
- **Adénocarcinome endocervical in situ** (*AIS*)
- **Adénocarcinome**

Corrélations cyto-histologiques

| | fréquence | CIN2+ / ACIS+ |
|------------------------|-------------|------------------|
| AGC - reactiv | 5 % | 8 % |
| AGC - NOS | 55 % | 27 – 56 % |
| AGC - neoplasia | 40 % | 90 - 93 % |

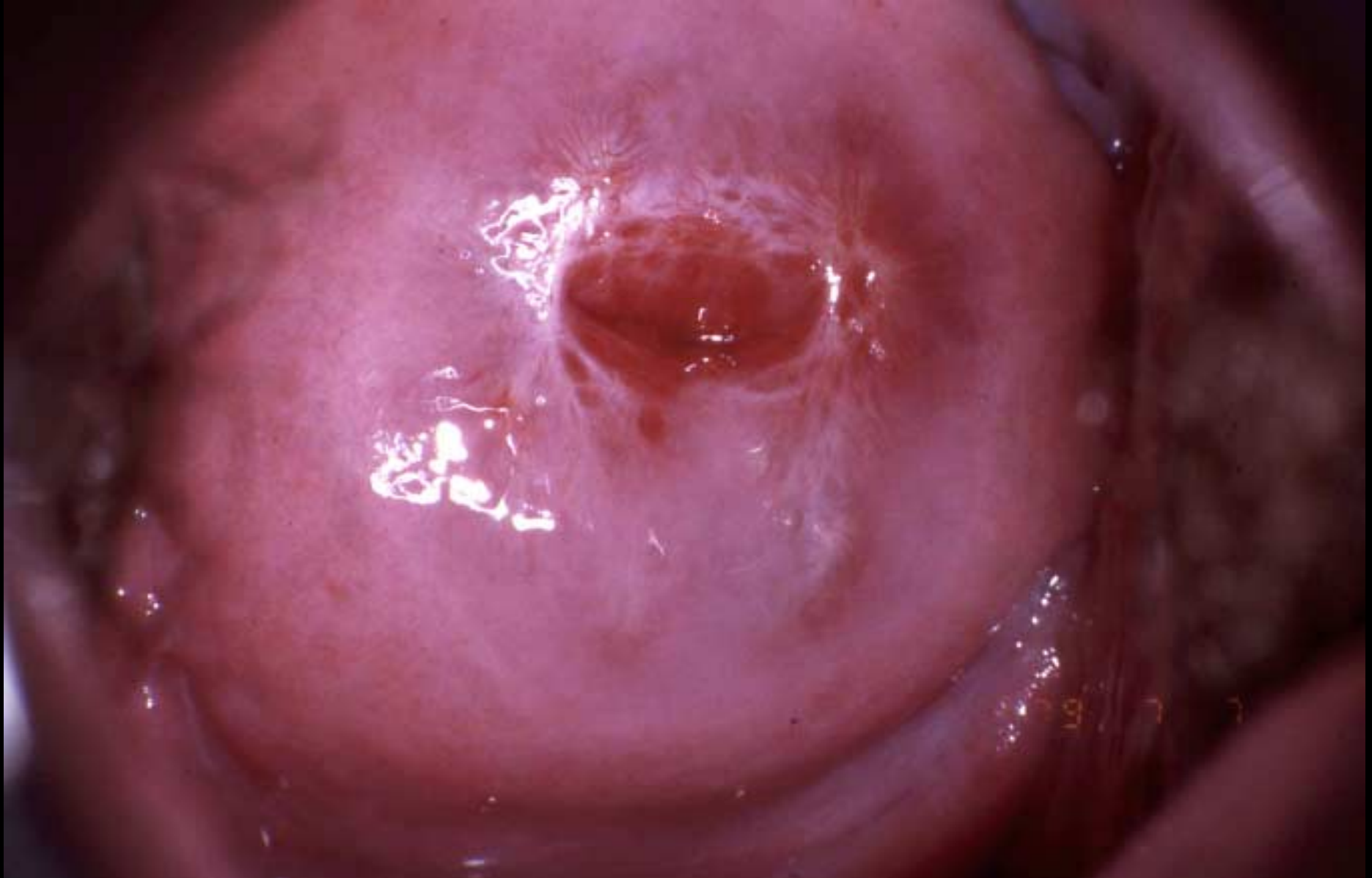
Tam KF. Et al. Gynecol Oncol 2003; 91: 603-7

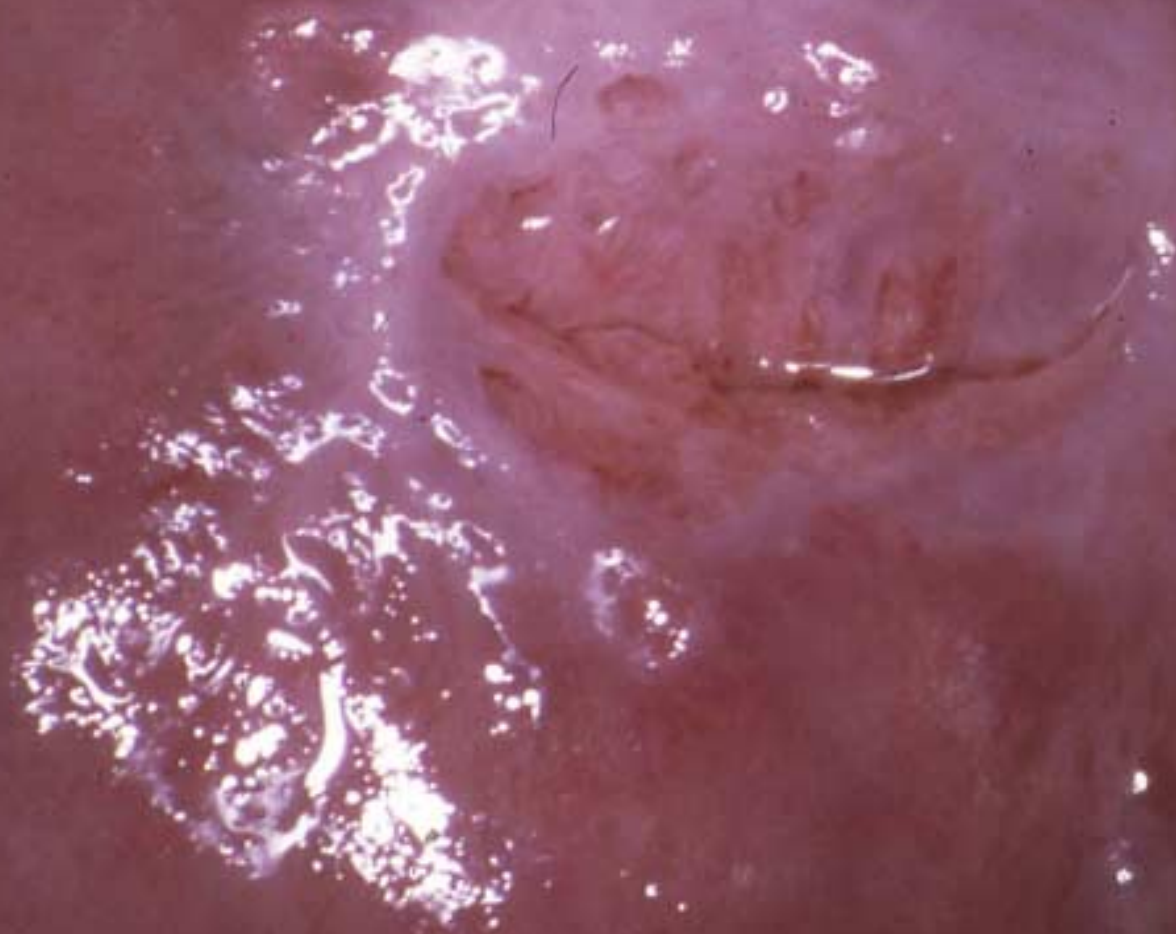
Chan CW et al. Hong Kong Med J 2003; 9: 346-51

Scheiden R et al. BMC Cancer 2004; 4: 37

S. Nieh et al. Acta Cytol; 2004; 48: 173 - 80.

Mme Laetitia HER.
1° pare 29 ans, frottis atypies glandulaires





79 7 7



Mme Laetitia HER.

1° pare 29 ans, frottis atypies glandulaires

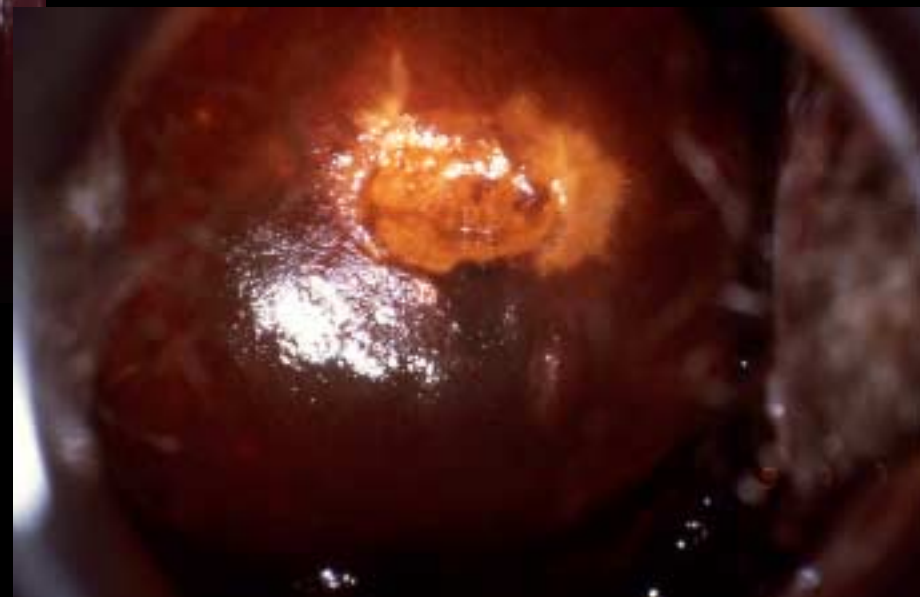


Conisation :

ACIS de 2 mm de diam.

(lèvre postérieure à 8mm de profondeur)

*Contrôle du
frottis puis
conisation*



ANAES ACTUALISATION 2003

Algorithme de prise en charge des atypies glandulaires

Quelles que soient les atypies des cellules glandulaires, **une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol est recommandée.**

Si de plus les atypies des cellules glandulaires sont de type endométrial, un **contrôle histologique de l'endomètre est recommandé.**

Si ces examens sont normaux :

- en cas d'atypies des cellules glandulaires (endocervicales, endométriales ou sans autre précision), il est recommandé de **refaire un frottis à 6 mois** ;
- en cas d'anomalies cytologiques de type adénocarcinome *in situ* (AIS) ou adénocarcinome (endocervical, endométrial ou d'origine non précisée) ou suggérant une néoplasie, **une conisation diagnostique associée à un curetage de l'endomètre** est recommandée.

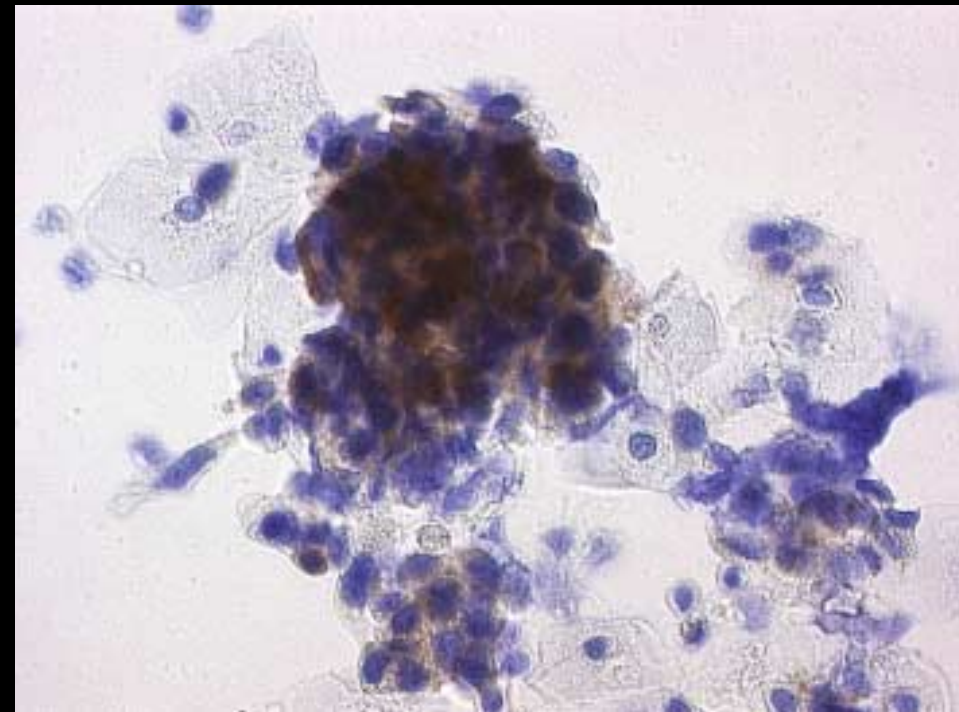
La place de la recherche des HPV est insuffisamment documentée dans la prise en charge des atypies des cellules glandulaires.

Expression de p16INK4a en cas de frottis AGC

étude rétrospective 36 cas avec biopsies (58 % lésions sévères)

p16INK4a

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| Sensibilité | 95 % |
| Spécificité | 88 % |
| Valeur prédictive positive | 90 % |
| Valeur prédictive négative | 94 % |



Traitement de l'ACIS

PREVALENCE DES EXERESSES IN SANO

- 15 études concernant **587** patientes (17-61)
- en moyenne **56 % exérèses in sano** (extrêmes : 18 à 70 %)

PAS D 'INFLUENCE DE LA METHODE D 'EXERESE

| | | | |
|--------------|---------|--------------|----------------------|
| BF | n = 330 | 55 % in sano | (extr. : 18 à 70 %) |
| LOOP | n = 189 | 48 % in sano | (extr. : 25 à 100 %) |
| Laser | n = 68 | 65 % in sano | (extr. : 43 à 100 %) |

AUTRES FACTEURS

- extension de la lésion (*SHIN 2000, WIDRICH 1996*)

Curetage endocervical associé

CONSTAT

- CEC fait par moins d'un tiers des auteurs
- Réalisé chez **43 % à 69 % des patientes**

RESULTATS

| Auteurs | n | VP pos | VP nég |
|----------------|----|--------|--------|
| POYNOR 1995 | 21 | 43 % | - |
| DENEHY 1997 | 13 | 80 % | 37 % |
| GOLDSTEIN 1998 | 6 | 100 % | - |
| AZODI 1998 | 20 | 100 % | 42 % |

Lésions résiduelles

CONISATION EN LIMITES SAINES

PREVALENCE

- 19 études avec 224 cas (3-37) d'HRT secondaire
- en moyenne **20 % d'ALS résiduels** (extrêmes : 0 à 44 %)

SEVERITE

- **PAS** de cancer invasif

CAUSES

- lésions multifocales : < 15 % (*Bertrand, Muntz, Hopkins*)
- erreur d'appréciation de la qualité de l'exérèse
Goldstein 1998 30 % de l. résiduelle
0 % si marge saine > 10 mm

Lésions résiduelles

CONISATION EN LIMITES NON SAINES

PREVALENCE

- 21 études concernant 188 cas (3-59)
- en moyenne **60 %** d'ALS résiduels (extrêmes : 7 % à 80 %)

SEVERITE

- **8 % à 20 %** d'adénocarcinome invasif (*Poynor, Maini, Mc Hale 2001*)

Surveillance post-conisation

MATERIEL ET METHODES

- 11 études concernant **235** patientes (3 - 59)
- Inclusions marges saines ou pas: **72 % saines** (52-100 %)
- Durée de surveillance : **16 à 60 mois**

RESULTATS

- Découverte de 35/235= **15 %** de lésions glandulaires
- Sévérités : **29 % AC invasif**
- Délais quelques fois tardifs : **> 5 ans**

Remarque : 8 et 33 % de lésions après exérèse in sano
→ surveillance **indispensable dans tous les cas**

Recommandation thérapeutiques

INDICATIONS DE LA CONISATION

- femme jeune avec désir de grossesse
- lésion avec extension limitée
- exérèse en limites saines (10 mm, toutes méthodes)
- possibilité d'une surveillance régulière longue

**BERTRAND 1987 ; ANDERSEN 1989 et 2002 ; NICKLIN 1991 ;
COPPLESON 1992 ; CULLIMORE 1992 ; MUNTZ 1996 ;
DENEHY 1997 ; POYNOR 1998 ; GOLDSTEIN 1998 ; AZODI
1998 ; SOUTTER 2001 ; KENEDY 2002 ; Mc HALE 2002**

Recommandation thérapeutiques

MODALITES DE LA SURVEILLANCE

- femme informée de la sensibilité imparfaite des examens de surveillance
- surveillance limitée dans le temps (intervention proposée après les grossesses)
- cytologie (endocervicale), colposcopie et CEC
- calendrier de surveillance identique à celui des lésions épidermoïdes

..... ANAES 1998 , 2003

LA PREVENTION PAR UN VACCIN

TOURS septembre 2005

Un cancer fréquent

- 1° cancer viro-induit

- Dans le monde :

 - » 471 000 nouveaux cas et 200 000 morts / an

- En France :

 - » 3500 nouveaux cas et 1 000 morts / an

CIN et condylomes acuminées

- Lésions asymptomatiques caractérisées par
 - » reproductibilité imparfaite des critères de définitions
 - » modalités de diagnostic variables
- Augmentation de l'incidence des CIN et diminution de la moyenne d'âge des patientes porteuses de lésions
 - Incidence / an** : 5 nouveaux cas pour 1000 femmes de moins de 40 ans
 - Prévalence** : 29 à 65 pour 1000.
- Condylomes acuminées
 - Prévalence** : 1 % en France.

Les difficultés du développement de vaccins pour l'homme

- **Virus épithéliotrope**
- **Pas de culture virale** (impossible d'obtenir des virus atténués, dangereux ?)
- **La multiplicité et l'hétérogénéité des génotypes de HPV**
- **La spécificité de type et d'espèce pour la réponse immunitaire**
- **L'existence chez certaines personnes de facteurs immunologiques prédisposant**
- **La modification des systèmes de défense immunitaire en cas de cancers de stade avancé** (absence de molécules HLA de classe I permettant la présentation des antigènes viraux)

Réponse immunitaire induite par HPV: humorale et cellulaire

**Vaccination
prophylactique**



**Empêcher
l'infection par
l'HPV**

**Vaccination
thérapeutique**



**Aider l'organisme à
éradiquer les
lésions**

VACCINS PROPHYLACTIQUES

- Devraient s'appliquer aux HPV non oncogènes et oncogènes
- Prévenir l'infection par l'induction d'anticorps neutralisants contre les protéines L1 et L2 de la capsid virale (*sécrétion d'IgA par le tissu lymphoïde des muqueuses génitales*)

VACCINS PROPHYLACTIQUES

Différents modèles immunogènes

- Des résultats spectaculaires ont été obtenus chez l'animal avec une préparation de protéines de capsid auto-assemblées sous forme de **pseudovirions**.
- Fortement immunogènes même en l'absence d'adjuvant (induisent une production d'anticorps neutralisant supérieurs d'environ 10 à 15 fois à ceux obtenus après infection spontanée)
- Bonne tolérance mais onéreux

VACCINS PROPHYLACTIQUES

Koutsky LA, et al. N Engl J Med. 2002 Nov 21;347(21):1645-51.

étude en double aveugle, randomisation contre placebo

- **Vaccin : pseudo-particules virales codées par L1 de l'HPV 16**
- **Protocole : trois injections de 0,5 ml à 0, 2 et 6 mois.**
- **Surveillance au 7ème, 12ème puis tous les 6 mois jusqu'au 48ème mois (examen clinique, un frottis en couches minces , DNA viral par PCR et dosage des anticorps anti HPV par radioimmunologie.**

La surveillance post-vaccination : 17,4 mois en moy.

VACCINS PROPHYLACTIQUES

| | Vaccination n = 768 | Placebo n = 765 | Remarques |
|-----------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| Immunoconversion | 99,7% | | Taux = 1510 mU/l |
| Efficacité clinique | | | |
| Inf. HPV | 6 | 68 | 91,2 % (IC : 80 à 97 %) |
| Inf. HPV persistante | 0 | 41 | 100 % (IC : 90 à 100%) p < à 0,001 |
| CIN – hpv16 | 0 | 9 | |
| CINhg – hpv16 | 0 | 4 | |
| CIN – autres hpv | 22 | 22 | |

VACCINS PROPHYLACTIQUES

les questions qui se posent après cette étude

- **Quel serait l'âge optimal de la vaccination ?**

- » dans cette étude 510 des 2 392 femmes âgées de 16 à 23 ans étaient déjà séropositives pour l'HPV 16 à l'inclusion.

- **Quelle est la durée de la protection induite par la vaccination ?**

- » le taux d'anticorps induit au 7ème mois était en moyenne 5 fois supérieur à celui constaté chez les femmes séropositives à l'inclusion.

- **Quel serait le coût de cette vaccination et notamment d'une vaccination dirigée contre plusieurs types d'HPV ?**

- » fortement conseillée puisque dans le groupe vacciné 22 CIN liées à d'autres types d'HPV ont été constatées.

VACCINS PROPHYLACTIQUES

Harper DM, et al. lancet. 2004 ;364 : 1757-65.

étude multicentrique, randomisation contre placebo

- **Vaccin: VLP codées par L1 de l'HPV 16/18 avec adjuvant**
- **Protocole : trois injections de 0,5 ml à 0, 1 et 6 mois.**
- **Surveillance à 18 et 27 mois de 1113 patientes (examen clinique, un frottis en couches minces , DNA viral par PCR sur auto-prélèvement et dosage des anticorps anti HPV par radioimmunologie).**
- **Bonne tolérance (94 % réactions locales, rares céphalées et fatigue)**

VACCINS PROPHYLACTIQUES

| | Vaccination n = 366 | Placebo n = 355 | Efficacité |
|------------------------------------|------------------------|--------------------|---------------------|
| Immunoconversion | 100% à 18 mois | | Taux 80 à 100 X |
| Efficacité clinique | | | |
| Inf. HPV 16/18 | 12 | 41 | 73 % (p < à 0,001) |
| Inf. HPV 16/18 persistante | 0 | 16 | 100 % (p < à 0,001) |
| CIN – hpv 16/18 (frottis) | 2 | 27 | 93 % (p < à 0,001) |
| CIN – hpv 16/18 (histo) | 1* | 6 | |
| *hpv 18 associé à HPV 51 et HPV 56 | | | |

VACCINS PROPHYLACTIQUES

les approches en cours d'évaluation

- **Adjonction à ces pseudo-virions (codés par L1 ou L2) d'un segment du gène E7** (Muller et al. *Virology* 1997;234:93-111)
 - » induction d'AC neutralisants et de lympho T dirigés contre L1 et E7
 - » également actif contre des cellules basales infectées qui n'expriment pas les AG de capsides
- **Utilisation de protéine codée par L2** (Roden et al. *Virology* 2000 ; 270 : 254-7)
 - » induction d'AC neutralisants pour plusieurs types d'HPV
 - » vaccin polyvalent plus économique ??? (si l'efficacité clinique est prouvée)

VACCINS PROPHYLACTIQUES

les approches en cours d'évaluation

- **Utilisation de capsomères : pentamères de L1 synthétisés par des bactéries** (Yuan et al. J Virol 2001 ; 75 : 7848-53)
 - » induction d 'AC neutralisants, efficace chez l'animal
 - » vaccin plus économique que pseudo-virions (VLP)
 - » Il reste à démontrer l'efficacité chez l'homme

- **Vaccination par inhalation nasale** (Kawana et al. Vaccine 2003 ; 21 : 4256-60)
 - » production d 'AC neutralisants contre L2 HPV16 chez l'homme
 - » vaccin plus simple à utiliser
 - » Il reste à démontrer l'efficacité contre l'infection

VACCINS PROPHYLACTIQUES

et les hommes dans tout cela ?

Rapport : Coût / efficacité

- Vaccination des filles à 12 ans contre HPV 16/18
 - » réduction du cancer = 62%
 - » coût 14 583 \$ par année de vie sauvée
- Vaccination des filles et des garçons
 - » réduction du cancer = 64%
 - » coût 442 039 \$ par année de vie sauvée

CONCLUSIONS

Résultats actuels prometteurs, mais incertitude quant au rapport coût / bénéfice par rapport au dépistage.

De nombreuses questions se posent encore

Durée de la protection vaccinale

Protocole idéal (population cible, âge, rappels)

LE DEPISTAGE QUAND ET COMMENT ?

Intro : organisation et démarche qualité

Baldauf 13 dias

Frottis conventionnel ou milieu liquide

Trambaloc

System Bethesda 2001

Trambaloc