

La vaccination anti-HPV contre le cancer du col utérin

Anti-HPV vaccination against cervical cancer

Ph. Simon¹, S. Monnier¹, F. Buxant¹ et J.C. Noël²

Services ¹de Gynécologie-Obstétrique, ²d'Anatomie Pathologique, Hôpital Erasme

RESUME

Le but de cette revue est de fournir un regard nouveau sur les infections à HPV (Human Papilloma Virus), leur évolution spontanée, et leurs conséquences sur la transformation des tissus cibles.

L'infection par HPV est souvent une infection transitoire et spontanément réversible. Lorsque cette infection persiste, les Papilloma Virus de haut risque (HPV HR) peuvent causer la transformation maligne de différents tissus. La vaccination préventive a déjà démontré une efficacité remarquable contre le développement de certaines affections liées aux HPV dans la région anogénitale (dysplasies vulvaires et cervicales, condylomes acuminés). La vaccination thérapeutique est également en cours de développement pour guérir les lésions préexistantes à HPV. De nouveaux protocoles de dépistage sont développés au départ de ces expériences.

Les vaccinations à la fois prophylactiques et thérapeutiques contre les virus HPV vont changer dans les prochaines années notre approche de la prévention et du traitement des maladies liées à l'HPV. La vaccination de masse des adolescentes devrait réduire la prévalence de ces affections relativement morbides.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 433-8

ABSTRACT

The aim of this review is to present a new light about the HPV infections, their spontaneous evolutions, and their consequences on the transformation of the target tissues. It enlightens the need for vaccination both as a preventive tool and therapeutic agent and the progresses reached so far.

HPV infection is often transient and spontaneously reversible. HR HPV persistence is the major cause of cancerous transformation of several tissues. Preventive vaccination has already demonstrated a remarkable efficiency against the development of risk HPV ano-genital infections. Therapeutic vaccination is now also developed to cure the pre existing lesions. Some new screening protocol can be derived from these experiments.

Both preventive and therapeutic HPV vaccinations will probably change within the next few years our approach for the screening and therapy of HPV related diseases. Mass vaccination of adolescent female should lower the frequency of these very frequently lethal affections.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 433-8

Key words : cervical cancer vaccination

INTRODUCTION

Le cancer du col est considéré comme un des plus fréquents dans le monde, causant environ 500.000 décès par an. Même si l'installation de programmes de dépistage dans les pays occidentaux a diminué de façon considérable le nombre de décès causés par ce cancer¹, le succès est loin d'être obtenu dans des couches socio-économiques défavorisées où, non seulement le cancer du col est plus fréquent mais aussi où le pronostic est moins bon à stade équivalent². L'indisponibilité du dépistage des lésions cervicales n'explique que

partiellement le nombre élevé de ces cancers dans les pays en voie de développement.

On considère généralement que l'infection par le *Papilloma Virus (Human Papilloma Virus - HPV)* de type oncogène est responsable du développement des dysplasies cervicales et des cancers lorsqu'elle persiste plusieurs années. Il est donc tentant d'essayer d'éradiquer cette infection, ainsi qu'il a été possible de le faire dans certaines parties du globe pour l'hépatite B associée à l'hépatocarcinome.

La vaccination préventive des adolescentes avant les premiers rapports sexuels et avant une éventuelle contamination virale vise ce but. Les femmes déjà infectées aussi bien que celles souffrant de cancers avancés pourraient quant à elles bénéficier d'une vaccination thérapeutique.

L'INFECTION PAR LE HUMAN PAPILLOMA VIRUS

Les HPV sont des virus à double chaîne d'ADN d'environ 8.000 paires de bases³. Cet ADN peut être lu selon 3 phases de lectures différentes. Il contient l'information génétique pour des protéines non structurales (E1-7) et capsidiques (L1-2). Les HPV sont capables non seulement d'infecter et d'induire des néoplasies dans la région anogénitale mais même dans des localisations distantes telles que la sphère ORL, la peau, l'œsophage et le tissu mammaire. Une équipe brésilienne⁴ a en effet trouvé un taux étonnamment élevé d'HPV (24,75 %) dans le tissu mammaire néoplasique (taux significativement plus élevé que dans le groupe contrôle sans que le lien de cause à effet n'ait pu être établi). Mais bien sûr, les dysplasies et cancers cervico-vaginaux et anaux restent les tumeurs les plus souvent associées aux HPV. L'altération locale de l'ectopie cervicale par des micro-traumatismes semble être un facteur facilitant l'infection⁵.

Le taux de contamination par HPV est très élevé et commence avec l'initiation des rapports sexuels. La proportion de filles porteuses peut atteindre 64 % chez 312 adolescentes d'une population urbaine américaine⁶. Dans une population à bas risque, elle est d'environ 7,3 % pour les femmes⁷. Toutes les études démontrent une régression de la prévalence des HPV avec l'âge. Le jeune âge, le célibat, la multiplicité des partenaires sexuels, l'absence de grossesse, le status pré-ménopausique et la contraception constituant d'évidents facteurs de risque.

Par contre, les lésions dysplasiques se retrouvent plus fréquemment chez les patientes plus âgées suggérant ainsi que la persistance de l'infection par HPV pendant plusieurs années est nécessaire pour observer la transformation du tissu infecté.

Les HPV sont classés selon leurs propriétés oncogéniques en " haut risque " (*high risk* - HR) ou " bas risque " (*low risk* - LR). Les HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 72 et 82 font partie du premier groupe et participent à 2,5 % de tous les cancers du monde " développé " et à 7,8 % des cancers rencontrés dans les pays en voie de développement⁸. L'ADN des HPV des différents types varie d'environ 10 % de l'un à l'autre. L'HPV 16 est le type le plus fréquent dans quasiment tous les pays mais la prévalence des autres types varie selon les régions du globe. Ainsi, l'HPV 45 est fréquent en Afrique Occidentale, l'HPV 39 en Afrique Centrale et en Afrique du Sud. Une diversité génomique se retrouve également au sein d'un même type, résultat de l'évolution de groupes ethniques séparés en des temps préhistoriques⁹. Le contenu en ADN varie de 1 à 5 % d'un

variant à l'autre. On note ainsi dans la population mexicaine une fréquence du type " indien d'Amérique " de l'HPV 16 plus élevée qu'attendu. L'observation inverse est faite pour l'HPV 18 dont le variant européen est dominant par rapport à l'africain. Ceci peut être une explication à la plus grande fréquence du cancer du col dans une population définie, résultant non seulement de facteurs socio-économiques et de facteurs de risque mais aussi de la présence de variants d'HPV à plus haut risque.

L'infection par HPV est un processus très dynamique. La disparition du virus et l'infection simultanée sont des phénomènes habituels.

Dans une cohorte de 2.075 femmes brésiliennes, une **co-infection** se trouve chez 3 % des femmes dont le frottis de dépistage est normal, chez 10 % de celles présentant des lésions d'ASCUS (*atypical squamous cell of unknown significance*), 23 % pour des lésions de dysplasie de bas grade (*low grade intraepithelial lesion* - LSIL) et 7 % pour des lésions de haut grade (*high grade intraepithelial lesion* - HSIL). Une fréquence bien plus élevée encore est trouvée par Cuschieri *et al*¹⁰ qui décrivent des infections multiples par HPV HR respectivement chez 33,3 %, 41,8 % et 40,4 % des échantillons de frottis *borderline* (ASCUS), *low grade* et *high grade*. Un cas clinique¹¹ rapporte une patiente présentant une duplication cervicale dont chaque col est colonisé par un HPV HR différent. Toutes les études concordent à établir une diminution du risque de co-infection avec l'âge¹².

La majorité des infections par HPV sont **transitoires** et le risque de dysplasie cervicale est associé vraisemblablement au seul portage d'un virus à haut risque (HR HPV) pendant une longue période. Différentes études investiguent l'histoire naturelle de l'infection par HPV et en particulier sa guérison " spontanée " ¹³⁻¹⁶. C'est pour l'HPV 16 que le risque d'acquisition sur 24 mois est le plus élevé (12 %) dans une étude canadienne. C'est également pour ce type que la persistance est la plus longue (18 mois). On trouve ensuite l'HPV 31 (14,6 mois). Des résultats semblables sont obtenus en Colombie où l'HPV 16 et les autres types dérivés (31, 33, 35, 52, 58) ont un taux d'élimination plus faible que les autres HPV à haut risque et aux HPV à bas risque. Notons que les variants non européens de l'HPV 16 sont associés à un portage de plus longue durée et donc à un potentiel oncogénique supérieur¹⁷. L'étude ZYC101a¹³ éclaire particulièrement notre connaissance des risques de réinfection par le même type d'HPV ou par un type différent. Sur une population de base présentant des lésions de dysplasie modérée à sévère associée à l'HPV (CIN 2 ou 3), 78 % des patientes présentent un type d'HPV supplémentaire après les 6 mois de l'étude. Chez 29 % des patientes, le type d'HPV présent à l'inclusion était remplacé par un autre à ce terme. Ces deux paramètres (fréquence de réinfection et élimination rapide) rendent difficile la distinction entre les notions de persistance, récurrence et ré-infection¹⁸. L'élimination virale est liée au status immunologique et l'on sait que

la prévalence de l'infection par HPV et de HSIL est plus grande chez les patientes greffées et celles présentant une infection par HIV. Dans ce dernier cas, la différence est encore accrue lorsque le taux de CD4+ est bas, mais il existe dès les premiers stades de l'infection¹⁹.

MODIFICATIONS CERVICALES APRES L'INFECTION PAR HPV

Les virions pénètrent dans l'épithélium cervical par l'intermédiaire de micro abrasions. Ils infectent alors les cellules cyclantes localisées au niveau de la couche basale. Ils répliquent alors leur ADN de façon épisomique en utilisant leurs protéines non structurales et la machinerie cellulaire. Lors d'infections bénignes ou de bas grade, l'ADN viral se maintient généralement dans cette localisation épisomale. L'expression des protéines E6 et E7 retarde l'arrêt du cycle cellulaire et la différenciation. Elle favorise ainsi l'épaississement de l'épithélium. Le processus d'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule infectée observé pendant la progression de CIN associés aux HPV HR interrompt la région E2 favorisant ainsi l'expression des gènes E6 et E7^{3,8,20}.

La protéine E6 de l'HPV 16 peut se fixer à la protéine du gène p53 altérant ainsi son fonctionnement, l'empêchant de bloquer le cycle cellulaire et empêchant ainsi la réparation de l'ADN. E6 maintient aussi la taille du télomère au-dessus de la valeur critique, prévenant l'entrée de la cellule en apoptose. La protéine du gène E7 se lie à la protéine du gène activateur pRb qui initie le cycle cellulaire conduisant ainsi à la prolifération tissulaire. C'est leur différente capacité d'intégrer l'ADN hôte et de générer une instabilité génétique qui différencie l'oncogénicité des HPV de bas et de haut risques.

Le proto oncogène c-myc modifie des facteurs de transcription. Son expression constitutive, soit accroît la prolifération incontrôlée et prévient la différenciation, soit sensibilise la cellule à l'apoptose selon son taux protéique. L'intégration de séquences d'HPV à proximité du locus de c-myc suggère un rôle synergistique de ces facteurs dans le développement du cancer du col. La comparaison entre des échantillons de cols normaux et tumoraux démontre un taux moyen de copies de c-myc croissant en fonction de la sévérité de la dysplasie. L'infection par HPV 16 est également intimement associée à une amplification de c-myc²¹. Cette intégration peut être démontrée par hybridation *in situ*¹ qui présente principalement un signal diffus dans les dysplasies de bas grade par comparaison aux HSIL qui présentent un signal ponctué.

L'examen de *cDNA microarray* de 4.700 gènes d'échantillons tissulaires de cols normaux ou cancéreux²³, a permis de démontrer que 33 gènes sont surexprimés plus de 2 fois et que 41 gènes sont sous-exprimés dans une proportion semblable. Les gènes surexprimés sont essentiellement impliqués dans la réponse immune, le développement, l'activité extracellulaire et la réponse au stress. Les gènes sous-

exprimés sont impliqués dans la mort cellulaire, le développement, la biosynthèse protéique, l'activité de liaison aux acides nucléiques et les protéines de structures. L'étude de ces gènes peut conduire à une connaissance précise des mécanismes pathobiologiques responsables du développement des cancers du col.

PLACE DE LA VACCINATION ANTI-HPV

La capside de l'HPV est constituée de 2 protéines encodées tardivement par les gènes L1 et L2. Quand la protéine L1 est produite en excès, elle tend à s'organiser en *Virus Like Particle* (VLP) qui peuvent induire une protection contre les virus par l'intermédiaire d'anticorps neutralisants²⁴. Mais quand une immunité dirigée contre les antigènes de capside est obtenue, elle ne permet cependant pas d'éliminer une lésion déjà installée. En effet, les gènes de capside sont exprimés durant la différenciation finale au niveau des couches supérieures de l'épithélium, et donc, pas au niveau des cellules infectées de la couche basale ou parabasale¹⁹. La vaccination thérapeutique doit donc être dirigée contre les protéines virales non structurales pour tenter d'obtenir la régression des cellules transformées.

Deux types de vaccins peuvent donc être potentiellement élaborés pour contrer l'HPV. Le vaccin préventif vise à renforcer l'immunité naturelle contre l'invasion par l'HPV de tissus qui n'ont pas encore rencontré ce virus. Les vaccins anti-L1 sont élaborés dans ce but. Mais beaucoup de femmes sont déjà infectées par des HR HPV. Pour elles, le risque de développer un cancer sera lié au portage de longue durée. Il est donc intéressant de pouvoir aider l'immunité endogène à détruire les cellules infectées par HPV. Les vaccins thérapeutiques visent ainsi à obtenir une immunité contre les cellules qui produisent E6 et E7.

Des simulations théoriques ont permis d'étudier l'impact clinique et financier de l'introduction de vaccins prophylactiques anti-HPV²⁵⁻²⁷. Ces modèles informatiques ont été élaborés en tenant compte de l'histoire naturelle de l'infection par HPV et des séquences de transition entre les différents stades de l'altération de l'épithélium.

Dans l'étude de Goldie *et al*²⁶, les probabilités de transition d'un stade à l'autre ont été simulées pour une cohorte de 100.000 adolescentes de 13 ans en réalisant des cycles de Markov par incrément de 6 mois. Ces simulations informatiques testent l'évolution d'une grande population en tenant compte du risque relatif de transformation du col de phase en phase (dysplasies légères, sévères, épithéliomas infiltrants) mais également de leur guérison spontanée par itérations de 3 mois. Le résultat de cette étude montre qu'il est possible d'obtenir une réduction de 51 % des cancers du col en utilisant un vaccin qui prévient 98 % des infections persistantes par HPV 16/18. Ce bénéfice moindre qu'espéré (HPV 16 et 18 représentant respectivement dans notre population 55 et 10 % des infections) s'explique par le risque d'infection

opportuniste par des HPV non 16 non 18. Evaluant le meilleur rapport coût/efficacité, ce même groupe établit que la meilleure politique de prévention du cancer du col serait la vaccination anti-HPV 16 18 des filles à 12 ans couplée au dépistage cervical réalisé à un intervalle de 3 ans à partir de 24 ans. Une réduction de 94 % du risque de cancer du col serait ainsi obtenue par rapport à une population non vaccinée et non dépistée.

Sanders et Taira²⁷, en utilisant une stratégie informatique semblable concluent que même si l'efficacité de la vaccination n'est que de 35 %, elle présente cependant un bilan coût/bénéfice intéressant. La vaccination de 600 filles serait nécessaire à la prévention d'un cas de cancer du col. En fait, le gain en année de vie ainsi obtenu est comparable à celui obtenu par les vaccinations contre la rubéole, la rougeole, les oreillons et la coqueluche.

VACCINATION PROPHYLACTIQUE

La vaccination prophylactique vise les antigènes de surface de l'HPV (L1 et L2). Tous les vaccins développés à ce jour²⁰ dérivent soit de VLP soit de pentamères L1 obtenus jusqu'ici par culture de bactéries ou de levures. Quand ils sont injectés, ils induisent la formation d'anticorps neutralisant sériques. Pour complètement protéger contre l'infection sexuelle par HPV, ces anticorps doivent être également présents au niveau de la muqueuse cervicale. Ils peuvent s'y retrouver par transsudation au départ de la circulation sanguine mais aussi par sécrétion locale par le tissu lymphoïde du col. Il semble que l'immunité locale peut être renforcée par l'administration intranasale ou orale des antigènes. La vaccination anti-HPV 16 L1 induit non seulement une réponse des cellules B mais également une réponse des cellules T avec prolifération des cellules CD4+ et CD8+ induisant la régression de tumeurs chez la souris^{28,29}. L'histoire naturelle des anticorps induits par une infection HPV 16 démontre une persistance moyenne de 36 mois³⁰. Il est à espérer que la protection induite par la vaccination qui induit un taux d'anticorps significativement plus élevé est de plus longue durée.

Il existe au moins 15 types d'HPV oncogènes et chacun d'eux peut être reconnu par des anticorps anti-L1 spécifiques. C'est pourquoi le choix des vaccins anti-HPV est guidé par la prévalence des HR HPV dans la population considérée. La vaccination anti-L2 fournit une réponse antigénique plus faible mais est dirigée contre un nombre plus grand de types d'HPV. Elle ne fait pas encore l'objet d'étude clinique de grande échelle. L'ensemble des vaccins testés à ce jour est bien toléré par les sujets traités.

A ce jour, trois publications décrivent des vaccinations anti-HPV sur des grandes populations. Koutsky³¹, dans une étude randomisée contre placebo, étudie une population jeune vaccinée par des VLP L1 d'HPV 16 et démontre une absence totale de lésions cervicales liées à ce virus dans la population vaccinée

après 18 mois. Harpers *et al*³² démontrent des résultats également très convaincants dans une population semblable vaccinée par un vaccin bivalent anti-HPV 16 et 18. L'efficacité de ce vaccin est de 91 % pour la réduction des infections incidentes à HPV et de 100 % contre les infections persistantes (follow up environ 27 mois). Enfin, la troisième étude³³, suivant un protocole semblable aux deux précédentes utilise un vaccin tétravalent, associant à la protection contre les HPV 16 et 18 une protection contre les HPV 9 et 11 (réduction de 90 % des infections persistantes pendant une période de 36 mois). L'absence de survenue des condylomes acuminés dans la population vaccinée est le principal apport de ce nouveau vaccin. Cet élargissement des indications (protection non seulement contre les HPV oncogènes mais aussi contre une affection bénigne mais très fréquente) devrait favoriser la diffusion de ce produit.

La fréquence d'infection pour ces trois études est relativement faible par rapport aux études observationnelles. Ces patientes dûment informées des risques de l'infection par l'HPV et des conséquences de celles-ci ont probablement adopté un mode de vie minorant les risques de contagion qu'elles aient ou non été vaccinées. Des études à long terme doivent bien sûr être réalisées pour exclure la résurgence de nouveaux types ou sous-types de virus. Il est plus que probable que le futur nous apportera des vaccins préventifs polyvalents dirigés contre les types oncogéniques les plus fréquents (16,18,31,45). Jusqu'à présent, aucune étude ne s'est intéressée à la vaccination des garçons. Quoiqu'ils soient directement associés à la transmission de l'infection, le faible risque de cancer du pénis d'une part, et l'augmentation considérable des coûts (x 2) associée à une telle mesure d'autre part, justifient sans doute cette marque de sexisme.

VACCINATIONS THERAPEUTIQUES

Le grand nombre de jeunes femmes déjà contaminées par l'HPV et présentant des lésions cervicales invasives ou pré invasives limite considérablement l'impact qu'une vaccination purement prophylactique pourrait avoir dans les prochaines années. C'est pourquoi les vaccins thérapeutiques ont une place en renforçant l'immunité de ces sujets. Les protéines E6 et E7 de l'HPV sont de bonnes cibles pour ces vaccinations puisqu'elles sont exprimées dans la plupart des lésions (pré)cancéreuses liées à HPV, ce qui n'est pas le cas pour les protéines tardives L1, L2 et pour les autres protéines précoces E1, E2 et E4. La protéine E7 est l'antigène le plus souvent employé car il est bien caractérisé et fortement exprimé par la cellule transformée. Toutefois, des résultats positifs ont déjà été obtenus par injection intratumorale de vaccin anti-E2³⁴ (E2 est supposé diminuer l'expression des gènes E6 et E7).

Les vaccins thérapeutiques²⁰ peuvent se présenter sous forme de vecteurs vaccinaux vivants (vaccine, adenovirus, alphavirus ou pseudovirion HPV),

de vecteurs bactériens, peptidiques, protéiques, ADN, ARN ou cellulaires (cellules dendritiques ou développées au départ de la tumeur). Dans une étude, un vaccin basé sur la protéine E7 HPV 16 a pu montrer l'induction d'une réponse immunitaire puissante³⁵ s'accompagnant de l'infiltration de la tumeur par des lymphocytes T. Malheureusement, le délai entre la vaccination et le contrôle histologique étant court, aucune régression tumorale significative n'a pu être démontrée. Mais d'autres études, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, ont montré une efficacité relative de ces vaccinations thérapeutiques³⁶. En utilisant un virus de vaccine recombiné avec les phases de lectures ouvertes des gènes E6 et E7 des HPV 16 et 18, deux groupes démontrent une réduction moyenne de 50 % de la taille de lésions intra-épithéliales anogénitales en 24 semaines^{37,38}. Une autre étude portant sur les lésions de CIN 2 et 3 associées à l'HPV HR démontre un taux élevé de réponse de ces lésions chez les femmes jeunes de moins de 25 ans, 6 mois après leur vaccination par le vaccin ZYC101a (vaccin plasmidique contenant des fragments d'ADN correspondant à des séquences des protéines E6 et E7)³⁹. Il est tout à fait possible qu'il faille observer un délai suffisant entre la vaccination et les résultats histologiques puisque l'infiltration lymphocytaire du col semble précéder considérablement la régression des tumeurs associées à l'HPV. Par ailleurs, aucune corrélation évidente n'est observée entre l'immunité systémique contre l'HPV et la réponse clinique⁴⁰. Enfin, tous les vaccins testés à ce jour ont été correctement tolérés par les patientes injectées.

L'AVENIR DE LA VACCINATION

De toute évidence, l'introduction de la vaccination préventive contre l'HPV va changer la politique déployée actuellement pour réduire l'incidence des cancers liés à HPV.

Ces vaccinations devraient avoir un impact, non seulement sur le risque de cancer invasif mais aussi sur le risque de lésions précancéreuses. Celles-ci sont habituellement traitées dans nos pays par des résections partielles du col utérin (conisations) qui ne sont pas dénuées de conséquences obstétricales fâcheuses (fausses couches, accouchements prématurés).

D'autres vaccins, cependant, que ceux testés à ce jour, vont devoir être développés : actifs contre un plus grand nombre de type d'HPV HR, ces vaccins devraient être produits à un coût faible pour contrer l'épidémie d'HPV là où elle est la plus importante : dans les pays en voie de développement et parmi les populations pauvres des pays industrialisés. Dans ce contexte, la production de VLP HPV à plus bas prix par des plantes transgéniques offre des perspectives intéressantes⁴¹. Des pommes de terre et des plans de tabac (à chiquer) transgéniques peuvent en effet tous deux exprimer le gène L1 de l'HPV 16 et il est raisonnable d'imaginer la vaccination de population par l'ingestion de ces végétaux. Il a en effet été montré que

l'ingestion de la capsid du Papillomavirus provoque une réponse immunitaire.

Le développement des vaccins thérapeutiques suit également son cours. Différentes constructions sont en élaboration. Leur efficacité clinique est sans doute plus difficile à estimer puisque la majorité des cliniciens sont réticents à observer passivement des lésions (pré)cancéreuses sans fournir aux patientes les soins simples et efficaces actuellement disponibles. Néanmoins, leur présence dans l'arsenal thérapeutique est requise puisque les vaccins préventifs seuls ne peuvent pas rapidement éradiquer l'épidémie de cancers liés à HPV. Trop de femmes en effet sont déjà infectées et ne peuvent être guéries par un vaccin sans un renforcement de leur immunité contre les cellules exprimant les protéines E6 et E7.

Les patientes souvent jeunes qui présentent des néoplasies intra-épithéliales récidivantes ou persistantes au niveau vaginal et vulvaire ne sont quasiment jamais guéries par l'arsenal thérapeutique classique. La chirurgie et l'association radio/chimiothérapie ne sont pas non plus d'une grande aide chez les patientes souffrant de cancer du col généralisé ou localement avancé. Pour ces groupes de patientes aussi, la vaccination thérapeutique offre un grand espoir pour les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Peto J, Gilham C, Fletcher O *et al* : The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004 ; 364 : 249-56
2. Singh GK, Miller BA, Hankey BF *et al* : Persistent area socioeconomic disparities in US incidence of cervical cancer, mortality, stage and survival, 1975-2000. *Cancer* 2004 ; 101 : 1051-7
3. Frazer IH : Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol* 2004 ; 4 : 46-54
4. Damin AP, Karam R, Zettler CG *et al* : Evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 2004 ; 84 : 131-7
5. Rocha-Zavaleta L, Yescas G, Cruz RM *et al* : Human papillomavirus infection and cervical ectopy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004 ; 85 : 259-66
6. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M *et al* : Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis* 2004 ; 189 : 46-50
7. Beby-Defaux A, Bourgoin A, Ragot S *et al* : Human papillomavirus infection of the cervix uteri in women attending a Health Examination Center of the French social security. *J Med Virol* 2004 ; 73 : 262-8
8. Bekkers RL, Massuger LF, Bulten J *et al* : Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. *Rev Med Virol* 2004 ; 14 : 95-105
9. Calleja-Macias IE, Kalantari M, Huh J *et al* : Genomic diversity of human papillomavirus-16, 18, 31, and 35 isolates in a Mexican population and relationship to European, African, and Native American variants. *Virology* 2004 ; 319 : 315-23

10. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW *et al* : Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol* 2004 ; 57 : 68-72
11. Pinto KR, Lu DW, Rader JS *et al* : Double cervix with bilateral and synchronous HSIL associated with different high-risk HPV types. A case report. *Acta Cytol* 2004 ; 48 : 273-7
12. Baay MF, Smits E, Tjalma WA *et al* : Can cervical cancer screening be stopped at 50 ? The prevalence of HPV in elderly women. *Int J Cancer* 2004 ; 108 : 258-61
13. Richardson H, Kelsall G, Tellier P *et al* : The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 ; 12 : 485-90
14. Crum CP, Beach KJ, Hedley ML *et al* : Dynamics of human papillomavirus infection between biopsy and excision of cervical intraepithelial neoplasia : results from the ZYC101a protocol. *J Infect Dis* 2004 ; 189 : 1348-54
15. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J *et al* : Survey of HPV in Ontario Women Group. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ* 2003 ; 168 : 421-5
16. Molano M, Van den Brule A, Plummer M *et al* : HPV Study Group. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology : a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2003 ; 158 : 486-94
17. Xi LF, Demers GW, Koutsky LA *et al* : Analysis of human papillomavirus type 16 variants indicates establishment of persistent infection. *J Infect Dis* 1995 ; 172 : 747-55
18. Schiffman M, Castle PE : Human papillomavirus : epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003 ; 127 : 930-4
19. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S *et al* : Persistence of Human Papillomavirus Infection in HIV-Infected and -Uninfected Adolescent Girls : Risk Factors and Differences, by Phylogenetic Type. *J Infect Dis* 2004 ; 190 : 37-45
20. Roden R, Wu TC : Preventative and therapeutic vaccines for cervical cancer. *Expert Rev Vaccines* 2003 ; 2 : 495-516
21. Abba MC, Laguens RM, Dulout FN *et al* : The c-myc activation in cervical carcinomas and HPV 16 infections. *Mutat Res* 2004 ; 557 : 151-8
22. Evans MF, Cooper K : Human papillomavirus integration : detection by *in situ* hybridization and potential clinical application. *J Pathol* 2004 ; 202 : 1-4
23. Ahn WS, Bae SM, Lee JM *et al* : Searching for pathogenic gene functions to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 93 : 41-8
24. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ *et al* : Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 11553-7
25. Goldie SJ, Kohli M, Grima D *et al* : Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 604-15
26. Goldie SJ, Grima D, Kohli M *et al* : A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *Int J Cancer* 2003 ; 106 : 896-904
27. Sanders GD, Taira AV : Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 37-48
28. Pinto LA, Edwards J, Castle PE *et al* : Cellular immune responses to human papillomavirus (HPV)-16 L1 in healthy volunteers immunized with recombinant HPV-16 L1 virus-like particles. *J Infect Dis* 2003 ; 188 : 327-38
29. Ohlschlager P, Osen W, Dell K *et al* : Human papillomavirus type 16 L1 capsomeres induce L1-specific cytotoxic T lymphocytes and tumor regression in C57BL/6 mice. *J Virol* 2003 ; 77 : 4635-45
30. Ho GY, Studentsov YY, Bierman R *et al* : Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 ; 13 : 110-6
31. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM *et al* : A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1645-51
32. Harper DM, Franco EL, Wheeler C *et al* : Efficacy of a bivalent L1 virus like particle vaccine in prevention of infection with papilloma virus types 16 and 18 in young women : a randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 1757-65
33. Villa LL, Costa RL, Petta CA *et al* : Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women : a randomised double blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005 ; 6 : 271-8
34. Corona Gutierrez CM, Tinoco A, Navarro T *et al* : Therapeutic vaccination with MVA E2 can eliminate precancerous lesions (CIN 1, CIN 2, and CIN 3) associated with infection by oncogenic human papillomavirus. *Hum Gene Ther* 2004 ; 15 : 421-31
35. Hallez S, Simon P, Maudoux F *et al* : Phase I/II trial of immunogenicity of a human papillomavirus (HPV) type 16 E7 protein-based vaccine in women with oncogenic HPV-positive cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Immunol Immunother* 2004 ; 53 : 642-50
36. Brandsma JL, Shlyankevich M, Zhang L *et al* : Vaccination of rabbits with an adenovirus vector expressing the papillomavirus E2 protein leads to clearance of papillomas and infection. *J Virol* 2004 ; 78 : 116-23
37. Baldwin PJ, van der Burg SH, Boswell CM *et al* : Vaccinia-expressed human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 as a therapeutic vaccination for vulval and vaginal intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res* 2003 ; 9 : 5205-13
38. Davidson EJ, Boswell CM, Sehr P *et al* : Immunological and clinical responses in women with vulval intraepithelial neoplasia vaccinated with a vaccinia virus encoding human papillomavirus 16/18 oncoproteins. *Cancer Res* 2003 ; 63 : 6032-41
39. 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 : 317-26
40. Smyth LJ, Van Poelgeest MI, Davidson EJ *et al* : Immunological responses in women with human papillomavirus type 16 (HPV-16)-associated anogenital intraepithelial neoplasia induced by heterologous prime-boost HPV-16 oncogene vaccination. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 2954-61
41. Biemelt S, Sonnewald U, Galmbacher P *et al* : Production of human papillomavirus type 16 virus-like particles in transgenic plants. *J Virol* 2003 ; 77 : 9211-20

Correspondance et tirés à part :

Ph. SIMON
Hôpital Erasme
Service de Gynécologie-Obstétrique
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 25 janvier 2005 ; accepté dans sa version définitive le 29 juillet 2005.