

Human Papilloma Virus Vaccine

Vaccin contre le HPV

Dr Fokoua Seraphin

MD, DSSC, DMBR

Gynaecologist -Obstetrician

Yaounde Gynaeco-Obstetrics and Pediatric
Hospital (YGOPH – HGOPY) Cameroon

HPV : Généralités

- L'infection à Human Papilloma Virus (HPV) est actuellement la maladie sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde

Facteurs de risque

- Le risque de faire un jour une infection à HPV est de 80% à 85% chez les personnes sexuellement actives

HPV : Généralités

- Presque tous les types d'HPV infectant le tractus anogénital sont capables de provoquer des anomalies cytologiques cervicales

Facteurs de risque

- L'infection aiguë est fréquente juste après le début de la vie sexuelle et a une grande prévalence chez les femmes entre la puberté et la ménopause.

Facteurs de risque

- La plupart du temps, l'infection à HPV est complètement asymptomatique, ce qui fait que les personnes infectées ne savent pas qu'elles sont porteuses et transmettent le virus sans le savoir.

Facteurs de risque

- facteur de risque le plus significatif : nombre de partenaires sexuels rencontrés
- INTENSE activité sexuelle pendant l'adolescence
 - associée à un risque accru mais d'autres facteurs influencent ce risque.

HPV : Généralités

- Cause importante de morbidité et mortalité dans le monde
- Agent étiologique de la plupart des verrues vulgaires, plantaires, et condylomes génitaux
- Association à la majorité de cancers génitaux

Prévalence de l'HPV

- plus grande chez les individus jeunes sexuellement actifs.
- Chez la femme
 - pic de prévalence: 20- 24 ans (50%)
 - 15-19 ans: 2nd groupe affecte

Prévalence de l'HPV

- décroît avec l'âge
- nette diminution après l'age de 30 ans.
- probablement due au moins grand nombre de partenaires

Facteurs de risque

- corrélation entre précocité du premier rapport sexuel infection à HPV liée à
 - nombre de partenaires sexuels
 - antécédents de MST,
 - usage d'alcool et de drogues en rapport avec certains comportements sexuels et le nombre de partenaires sexuels du partenaire.

Pathogénie

- HPV est un petit DNA virus, classé dans le genre *papillomavirus* de la famille des *Papoviridae*

Pathogénie

- L'ADN du virus HPV s'incorpore dans le génome de la cellule cible, exerçant ses effets par l'activation d'oncogènes et la suppression de la réponse immunitaire de la cellule cible

HPV : Généralités

- Les protéines de l'HPV empêchent la réparation de l'ADN ce qui conduit à une instabilité et à une croissance cellulaire incontrôlée.

Pathogénie

- L'HPV infecte l'épithélium génital et se dissémine par le contact muqueuse à muqueuse.

Pathogénie

- Plus de 100 types d'HPV ont été identifiés, et environ 50 d'entre eux infectent les membranes épithéliales du tractus anogénital

HPV : Généralités

- période de latence ~ 15 ans en moyenne

HPV : Dépistage

- Ces dernières années, les avancées dans l'étude des bases biologiques de l'infection à HPV ont conduit au développement des tests immunologiques de dépistage des infections à HPV et au développement de perspectives vaccinales assez prometteuses
- PCR I et II, encore très coûteux
- Hybridation moléculaire

Screening

- Developed countries:
 - Pap smear, expensive
 - Sensitivity : 51%
 - Specificity : 98%
 - HPV DNA testing also expensive: Hybrid capture, PCR I & II
 - Computerised system
 - Liquid-based thin prep: monolayer techniques, (cytorich*)
- **Developing countries :**
 - VIA =
 - Visual Inspection with Acetic Acid: cost effective, simple to realise,
 - can be realised by nurses in non equipped rural areas
 - Safe sexual behaviour

HPV : Clinique

- Les types 16, 18, 31, 33, 35, 45, et 56 sont à haut risques
- très impliqués dans le développement des cancers anogénitaux.
- Types 1 et 2 : retrouvés dans les verrues plantaires et la plupart des condylomes.
- Types 5 et 8 : associés aux cancers cutanés chez les patients présentant une rare maladie héréditaire de la peau: *l'epidermodysplasie verruciforme*.

Classification

- **deux groupes de HPV génitaux** sur la base de leur potentiel cancérigène

Classification

- HPV à "haut risque": 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, et 68
- associés aux états pré cancéreux (néoplasies intra épithéliales)
- plus forte probabilité d'évoluer vers des lésions sévères et cancer

HPV a Haut risque

- HPV 16 et 18 :
 - les plus fréquents les plus cancérigènes
- HPV 16 :
 - type prédominant dans presque toutes les régions du monde
 - 50% des infections à HPV
- HPV 18 :
 - Asie du Sud Est+ +

HPV à bas risque

- **HPV à Bas risque:** 6, 11, 42, 43, et 44
- associés aux
 - condylomes
 - dysplasies légères.

HPV de Bas Grade

- forte probabilité de régression
- petit potentiel évolutif
- peu ou pas cancérigènes

Évolution naturelle du HPV

- **durée moyenne de l'infection**
localement détectable varie de 6 à 14 mois.
- Dans les 2 à 4 ans, seulement 15% à 25% des lésions cervicales épithéliales de bas grade évoluent vers le haut grade.

L'HPV des adolescents

- HPV des adolescents:
 - vie courte
 - Tendance a la régression spontanée
- HPV des femmes plus âgées
 - tendance à persister.
- mécanismes en cause mal connus.

Évolution naturelle du HPV

- L'infection persistante à HPV à haut risque :
 - facteur principal de maladie cervicale de haut grade.

HPV & Cancer Cervical

- Une relation de cause à effet entre infection à HPV et cancer du col utérin a été établie et l'HPV est trouvé dans presque 100% des cancers du col dans le monde

HPV & Cancer cervical

- Forte relation entre cause spécifique HPV et cancer humain
- Voies de recherches - prévention

HPV & Cancer du col utérin

- 2ème cancer gynécologique de la femme à travers le monde entier
- Très fréquent dans les pays en développement
- 500 000 nouveaux cas chaque année : 70-80% dans les pays en développement
- Environ 300 000 décès chaque année par cancer du col utérin, 80% dans pays en développement
- Le dépistage a réduit les cas de décès d'environ 70% dans les pays développés.

HPV: Essais Thérapeutiques Chez L'homme

- Des essais sur l'espèce humaine de vaccins sont sur de bonnes voies ou en cours de développement actuellement dans le monde

HPV: Essais Thérapeutiques Chez L'homme

- Préalable au développement d'un vaccin humain :
 - bonne connaissance de l'évolution de ce virus dans l'espèce animale
- Plusieurs modèles de Papillomavirus animaux ont été étudiés, ex:
 - BPV: Bovine papillomavirus
 - R-MPV: Rhesus Monkey PapillomaVirus
 - MPV: Mouse Papillomavirus

Modèles Animaux

- Plusieurs types de Papillomavirus bovins (BPV) développent des lésions cutanées similaires à ceux du virus humain
- Le BPV type 4 donne des lésions qui peuvent évoluer vers un cancer

Modèles Animaux

- Des études sur le Papillomavirus de singe rhésus ont permis de développer un modèle de vaccin pouvant être transposé à l'Homme

Modèles Animaux

■ Chez la souris:

- l'injection IM de la protéine génique E7 de HPV16 a entraîné une importante réponse immunitaire protectrice contre les cellules tumorales portant le gène E7
 - Pareil pour la protéine génique E6 de HPV 18
- Usage des gènes E6, E7 des virus à Haut risque, comme des cibles immunologiques au développement des agents vaccinaux

Essais thérapeutiques sur l'Homme

- Des essais ont été effectués il y a quelques années en Angleterre portant sur 8 patientes volontaires ayant un cancer du col évolué- stade Ib à IVb, utilisant les Ag capsulaires E6 et E7 des types 16 et 18
- Aucun effet toxique observé
- Rémission complète sur plus de 1 an pour 1 cas

Essais thérapeutiques sur l'homme

- Cette expérience a démontré que le développement d'un vaccin contre le HPV pouvait permettre une réduction drastique du nombre de cas de cancer du col voire une éradication totale
- Possibilité future de traiter médicalement des cas avancés de cancer du col utérin

Conclusion

- Les types de HPV à risque sont bien connus , un des problèmes qui se pose encore est celui de déterminer lequel de leurs antigènes pourraient être le plus immunogène et permettre le développement d'un vaccin polyvalent.
- Autre problème : à quel moment faudra-t-il vacciner ?
 - vaccin préventif ou thérapeutique?

"I Have a Dream"

- Perspectives du développement d'un vaccin préventif et éventuellement thérapeutique très prometteuses
- pourraient être rapidement disponibles dans les prochaines années
- vaccin contre l'hépatite virale B: référence enthousiasmante pour les chercheurs

"I Have a Dream"

- Perspectives très intéressantes particulièrement pour les pays en développement :
 - cas découverts toujours à un stade très avancé
- Réduction des coûts à envisager pour le rendre accessible à la grande majorité des populations
 - fortement démunie dans les pays en développement

Références Bibliographiques

- Medline search
- Internet:
 - www.medscape.com,
 - www.gyneweb.fr,
 - www.gfmer.ch
 - www.who.org
 - www.medecine.fr
- RHL: Reproductive Health Library
- literature unpublished
- www.medscape.com :
 - Michael E. Hagensee, HPV Vaccine, Infect Urol 12(1):11-19, 1999
 - Jon Knowles: Sexually Transmitted Infection HPV & Cervical Cancer

Thank You

