



HAL
open science

Papillomavirus et cancers associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale

Nelly Rouquille

► **To cite this version:**

Nelly Rouquille. Papillomavirus et cancers associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale. Sciences pharmaceutiques. 2009. dumas-00592347

HAL Id: dumas-00592347

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592347>

Submitted on 12 May 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2009

PAPILLOMAVIRUS ET CANCERS ASSOCIÉS :
DONNÉES ACTUALISÉES SUR LE DÉPISTAGE,
LES RECOMMANDATIONS
ET LA PROPHYLAXIE VACCINALE

THÈSE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

ROUQUILLE Nelly

Née le 11 Mai 1982 à Chambéry (Savoie)

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Le 10 septembre 2009

Devant le jury composé de :

Président du jury : **Mme ALDEBERT Delphine**, Dr en pharmacie, Maître de conférences

Directeur de thèse : **Mme GERMI Raphaëlle**, Dr en pharmacie, Maître de conférences

Membres :

M. MORAND Patrice, Dr en médecine, Professeur

M. CHAMPON Bernard, Dr en pharmacie, Pharmacien d'officine

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE.....	5
REMERCIEMENTS	9
LISTE DES FIGURES.....	12
LISTE DES TABLEAUX.....	14
ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION	17

1. PREMIÈRE PARTIE

PAPILLOMAVIRUS HUMAINS ET

PATHOLOGIES GÉNITALES ASSOCIÉES	19
--	-----------

1.1.L'agent étiologique : le papillomavirus humain	20
1.1.1.Famille des papillomavirus.....	20
1.1.2.Classification des papillomavirus.....	20
1.1.3.Organisation structurale et génomique	21
1.1.4.Transmission.....	23
1.1.5.Cycle de multiplication virale	23
1.1.6.Carcinogénèse.....	27
1.1.7.Immunité et papillomavirus.....	29
1.1.8.Clairance virale.....	32
1.1.9.Indicateurs pronostiques de l'infection à HPV à risque	32
1.2.Les lésions gynécologiques liées aux papillomavirus humains	36
1.2.1.Lésions précancéreuses et cancer du col de l'utérus	36
1.2.1.1.Histologie de la zone de transformation	37
1.2.1.2.Dénominations des lésions du col utérin	39
1.2.1.3.Évolution des lésions précancéreuses cervicales	39
1.2.1.4.Classification des cancers invasifs du col utérin	40
1.2.1.5.Traitement	42
1.2.1.6.Suivi	43
1.2.2.Lésions précancéreuses et cancéreuses de la vulve	44
1.2.2.1.Définition	44

1.2.2.2.Traitement	45
1.2.2.3.Suivi	45
1.2.3.Lésions précancéreuses et cancéreuses du vagin.....	46
1.2.3.1.Définition	46
1.2.3.2.Traitement	46
1.2.3.3.Suivi	47
1.2.4.Condylomes acuminés	47
1.3.Epidémiologie	49
1.3.1.Epidémiologie de l'infection à HPV	49
1.3.2.Epidémiologie du cancer du col de l'utérus	53
1.3.3.Epidémiologie des lésions précancéreuses et cancéreuses de la vulve	57
1.3.4.Epidémiologie des lésions précancéreuses et cancéreuses du vagin	58
1.3.5.Epidémiologie des condylomes acuminés.....	58

2. DEUXIÈME PARTIE

PROPHYLAXIE DE L'INFECTION ET DES PATHOLOGIES

ASSOCIÉES AUX PAPILLOMAVIRUS HUMAINS..... 60

2.1.Dépistage et diagnostic des lésions gynécologiques dues à HPV	61
2.1.1.Méthodes de dépistage et de diagnostic	62
2.1.1.1.Le frottis cervico-utérin (FCU).....	62
2.1.1.2.La colposcopie	63
2.1.1.3.La biopsie.....	63
2.1.1.4.Le test HPV.....	64
2.1.1.5.Conclusion	67
2.1.2.Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus.....	67
2.1.2.1.Recommandations françaises.....	67
2.1.2.2.Recommandations européennes.....	68
2.1.3.Conduite à tenir devant une patiente présentant un frottis cervico-utérin anormal. Recommandations ANAES 2002 [55].....	70
2.1.4.L'état actuel du dépistage en France.....	73
2.1.4.1.Le dépistage individuel	73
2.1.4.2.Le dépistage "organisé"	75
2.1.4.3.Conclusion	76

2.2.Prophylaxie vaccinale	78
2.2.1.Principes de la vaccination HPV	78
2.2.2.Les étapes du lancement du vaccin HPV	80
2.2.2.1.Autorisation de mise sur le marché	81
2.2.2.2.Intégration dans le calendrier vaccinal	82
2.2.2.3.Négociation du prix et remboursement du vaccin	83
2.2.2.4.Promotion et éducation	84
2.2.2.5.Mise en place d'un plan de gestion des risques	85
2.2.2.6.Médiatisation	87
2.2.2.7.Observance	88
2.2.3.Comparaison des deux vaccins HPV actuels.....	90
2.2.3.1.Modalités de vaccination	90
2.2.3.2.Composition.....	90
2.2.3.3.Indications.....	90
2.2.3.4.Tolérance.....	91
2.2.3.5.Immunogénicité	91
2.2.3.6.Efficacité vaccinale.....	92
2.2.3.7.Recommandations.....	93
2.2.3.8.Comparatif entre les 2 vaccins.....	95
2.2.4.Impact économique et humain de la vaccination	96
2.2.5.Les questions qui restent en suspens	98
2.3.Place de la vaccination et du dépistage du cancer du col de l'utérus.....	107

3. TROISIÈME PARTIE

RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRÉVENTION

DES LÉSIONS GYNÉCOLOGIQUES LIÉES AUX HPV 109

3.1.Questions de comptoir.....	110
3.2.L'essentiel des cas cliniques rencontrés au comptoir et les conseils aux patients	117

CONCLUSION 124

ANNEXES 127

BIBLIOGRAPHIE 133



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2008-2009
Mise à jour : le 13 février 2009

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	Toxicologie (CHU SAMU-SMUR)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (DBI / CHU)
FAVIER	Alain	Professeur Emérite
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2008-2009

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A / CHU)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RICHARD	Jean Michel	Service Accueil Handicap (Direction)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

Mise à jour du 13/05/2009

1



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie officine
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie Inorganique (D.P.M.)
----------	---------------	-----------------------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



ENSEIGNANTS ANGLAIS

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER

1 ATER	RECHOUM Yassine	Immunologie / DMBMT
1 ATER	GLADE Nicolas	Biophysique
½ ATER	RUTA Joséphine	Chimie Analytique
1 ATER	NZENGUE Yves	Biologie cellulaire / DMBMT
1 ATER	ELAZZOUI Samira	Pharmacie Galénique
1 ATER	VERON Jean Baptiste	Chimie Organique
1 ATER	HADJ SALEM Jamila	Pharmacognosie
½ ATER	REINICKE Anne Teresa	Pharmacologie
1 ATER	CHENAU Jérôme	DMBMT
1 ATER	NASER EDDINE Abeer	Anglais

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
DMBMT : Département Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Je remercie Mme Delphine ALDEBERT pour avoir accepté de juger mon travail et de présider le jury de ma thèse.

Je remercie Mme Raphaëlle GERMI pour sa disponibilité, sa gentillesse et pour m'avoir guidée, conseillée et corrigée tout au long de la rédaction de cette thèse.

Je remercie M. Patrice MORAND pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je remercie M. Bernard CHAMPON pour sa présence dans ce jury et pour m'avoir transmis son amour de l'officine.

Je remercie M. Pierre-André ABRY pour sa disponibilité et pour tout l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

A mes parents,
Sans qui tout cela n'aurait pas été possible.
Merci de m'avoir guidée sur le chemin de la vie.
Merci pour votre soutien et votre affection.

A Arnaud,
Mon Amour, quel bonheur de t'avoir à mes côtés.
Merci pour ta patience, ta gentillesse, ta tendresse, ton dévouement et ton humour.
Une complicité « monstre » nous unit.

A mes grand-mères,
Pour leur force de vie incroyable.

A mes amies,
Neness, Caro, Chocho, Floflo, Emilie,
Merci pour tout ce que l'on a vécu ensemble aux quatre coins de la France,
à la recherche du plus beau T-shirt et toujours avec une bonne humeur no limit !
Merci pour votre soutien dans les bons mais aussi les mauvais moments.
J'en garde un souvenir impérissable.

A mes amis,
Sandy, Jojo, Matteo, Djé, Pierrot, Bonus,
Merci pour tous ces bons moments que l'on a partagé, à la fac, à la neige, au soleil,
souvent autour d'une bonne bouteille. On a rit mais on a rit !!!
J'espère que cela ne changera pas. BF-M L'CE...

A mon Beautiful Daddy, Serge,
Merci pour votre accueil, votre soutien, votre jeunesse d'esprit et votre bonne humeur.
Et merci pour votre patience à toutes épreuves...

A Diane, Maryline,
Merci pour votre amitié et votre bonne humeur, au travail et en dehors.

A Mme LE FOURNIER, JJ et Sophie,
Merci pour votre accueil au sein de votre équipe et merci d'avoir cru en moi.
J'espère que cela va encore durer longtemps.

A Marie, Besnik, Geoff, Ludo, Océane, Mag, Nico et Chico,
Merci pour tous ces moments de divertissement qui m'ont aidée à prendre l'air.

A Manue, JJ et Gaston,
Merci pour votre bonne humeur, le jour J est enfin arrivé pour Playmobil !

A Rozen, Patrice, Bernard, Ucks et Mich,
Vous m'avez ouvert votre porte. Merci pour votre accueil toujours si chaleureux.

A Melle PAVAN, Elodie, Cécile, Alice et Jen,
Merci pour votre accueil et votre sympathie durant mon stage de 6^{ème} année.

A M. et Mme CHAMPON, Béatrice et Stéphanie,
Merci de m'avoir agréablement guidée sur la voie de la pharmacie d'officine.

A Lolo, Cricri, Vaness et toute la pharmacie N'GUYEN de l'époque,
Même si le travail n'était pas toujours facile, tout devenait plus « fun » avec vous, merci.

A Charline, Malik, le Joate, Sophie, Henry, Flavie, Jeff, Simon, Chloé,
Pour tous ces souvenirs agréables de nos années Pharma.

A tous les pharmas de France,
Avec qui j'ai passé tant de bons moments.

A toute ma famille.

A tous ceux que j'oublie.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Représentation d'une particule virale de HPV : modèle atomique de la capside et modèle schématique	22
Figure 2 - Représentation schématique du génome d'HPV 16	22
Figure 3 - Représentation du cycle viral le long d'un épithélium stratifié kératinisé.	24
Figure 4 - Devenir des virus HPV après pénétration dans les cellules basales de l'épithélium du col utérin	26
Figure 5 - Modèle multi-factoriel de l'infection à HPV	28
Figure 6 - Réponses immunes aux HPV.	29
Figure 7 - Classification des lésions cervicales selon les critères de Richart, de l'OMS et de Bethesda	37
Figure 8 - Représentation de l'appareil génital interne et de la zone de transformation cervicale avec la zone de jonction squamo-cylindrique.....	38
Figure 9 - Prévalence de l'infection à HPV dans le monde, tous âges et tous types de HPV confondus	49
Figure 10 - Prévalence mondiale des différents types d'HPV.....	50
Figure 11 - Prévalence cumulative des différents types d'HPV dans le cancer du col de l'utérus.....	50
Figure 12 - Prévalence spécifique par classe d'âge de l'ADN des HPV à haut risque oncogène et incidences spécifiques par classes d'âge du cancer du col de l'utérus aux Pays-Bas.....	52
Figure 13 - Incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde.	54
Figure 14 - Survie relative à 5 ans pour les différents stades du cancer du col de l'utérus.....	55
Figure 15 - Tendances chronologiques des taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus en France.....	55
Figure 16 - Histoire naturelle du cancer cervical	56
Figure 17 - Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2005 du cancer du col de l'utérus en France	57
Figure 18 - Aspects cytologiques de cellules malpighiennes normales, de cellules glandulaires normales et de cellules malpighiennes comportant des koilocytes typiques	62
Figure 19 - Les différentes étapes du Test Hybrid Capture II®	65

Figure 20 - Frottis et Test HPV en dépistage primaire. D'après les recommandations EUROGIN	69
Figure 21 - Prise en charge des atypies des cellules malpighiennes ASC	71
Figure 22 - Conduite diagnostique en cas de frottis cervico-utérin avec lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL)	72
Figure 23 - Taux de couverture par FCU chez les femmes de 25 à 65 ans – Période 2003-2005	74
Figure 24 - Couverture déclarée par FCU chez les femmes de 25 à 65 ans. Baromètre cancer 2005	74
Figure 25 - Développement du vaccin prophylactique GARDASIL®	79
Figure 26 - Etapes de synthèse d'un vaccin prophylactique basé sur les VLP-L1	79
Figure 27 - Principe de la vaccination HPV	80
Figure 28 - Les étapes du lancement d'un vaccin en Europe	81
Figure 29 - Répartition de la population cible par âge (recommandations) pour la première année de vaccination	89
Figure 30 - Pourcentage de femmes ayant reçu la prescription d'au moins une dose de Gardasil® parmi la population recommandée, par âge (Novembre 2008 – cumul depuis lancement)	89
Figure 31 - Bénéfice attendu en France de la vaccination quadrivalente	96
Figure 32 - Coûts évités par la vaccination HPV grâce à la diminution des maladies liées aux HPV de types 6, 11, 16, 18	98
Figure 33 - Répartition par âge des femmes ayant reçu une prescription de Gardasil® – Bilan en juin 2008	101
Figure 34 - Arbre phylogénétique du papillomavirus – Hypothèse reposant sur la proximité génétique de certains génotypes d'HPV	103
Figure 35 - Réponse immunitaire contre les types de virus oncogéniques 31, 45, 52, 58	104

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Manifestations cliniques des principaux types d'HPV cutanés et muqueux.....	21
Tableau 2 - Propriétés biologiques des protéines des papillomavirus à haut risque.....	22
Tableau 3 - Les différents mécanismes d'échappement des HPV à la réponse immunitaire humaine.....	31
Tableau 4 - Version 2001 du système Bethesda.....	39
Tableau 5 - Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN.....	40
Tableau 6 - Classification FIGO des cancers du col utérin	41
Tableau 7 - Différents cancers associés à une infection par les papillomavirus humains à tropisme génital et rôle des papillomavirus de type 16 et 18	51
Tableau 8 - Les cinq départements ayant mis en place un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France.....	75
Tableau 9 - Tableau comparatif entre les 2 vaccins	95
Tableau 10 - Protection croisée : résultats pour les CIN 2/3 ou les AIS chez des sujets naïfs au type d'HPV spécifique	104
Tableau 11 - Efficacité du vaccin Cervarix® (HPV16/18) contre les infections par les types de papillomavirus non inclus dans le vaccin.....	105

ABREVIATIONS

AFSSAPS	Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AGC	Atypical Glandular Cells = atypies des cellules glandulaires
AIS	Adénocarcinome In Situ
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ASC	Atypical Squamous cells = atypie des cellules malpighiennes
ASC-H	Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL = atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade
ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance = atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
BEH	Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia = Néoplasies Intraépithéliales Cervicales
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
Cnam TS	Caisse nationale d'assurance maladie des Travailleurs Salariés
CPA	Cellule Présentatrice de l'Antigène
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
CTL	Lymphocytes T Cytotoxiques
CTV	Comité Technique des Vaccinations
DTP	Diphtérie - Tétanos - Poliomyélite
DTP Ca	Diphtérie - Tétanos - Poliomyélite - Coqueluche
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Epib	Échantillon permanent inter-régime des bénéficiaires
EUROGIN	EUropean Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia
FCU	Frottis Cervico-Utérin
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HLA	Human Leukocyte Antigen

HPV	Human PapillomaVirus = papillomavirus humain
HPV BR	HPV à Bas Risque oncogène
HPV HR	HPV à Haut Risque oncogène
HSIL	High grade Squamous Intraepithelial Lesion = Lésions intra-épithéliales de haut grade
IARC	International Agency for Research on Cancer
IgA-S	Immunoglobulines A sécrétoires
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IST	Infections Sexuellement Transmissibles
LCR	Long Control Region
LSIL	Low grade Squamous Intraepithelial Lesion = Lésions intra-épithéliales de bas grade
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORF	Open Reading Frame = phases ouvertes de lecture
PCR	Polymerase Chain Reaction = Réaction de Polymérisation en Chaîne
SMR	Service Médical Rendu
SS	Sécurité Sociale
VaIN	Vaginal Intraepithelial Neoplasia = Néoplasies Intraépithéliales Vaginales
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VIN	Vulvar Intraepithelial Neoplasia = Néoplasies intraépithéliales vulvaires
VLP	Virus Like Particules

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est depuis de nombreuses années un réel problème de santé publique, et ce, malgré l'existence d'un dépistage efficace par frottis cervico-utérin. L'arrivée sur le marché des vaccins Gardasil[®] puis Cervarix[®] a fait de la vaccination pour la prévention du cancer du col utérin un vrai phénomène de société de par les nombreuses campagnes publicitaires que les laboratoires ont mis en œuvre autour de leur vaccin. De nombreuses adolescentes et jeunes femmes sont alors concernées par cette vaccination mais l'introduction d'un nouveau vaccin soulève toujours beaucoup de questions. Il faut alors capter cette population cible et la motiver. Ceci suppose une communication précise et réfléchie auprès des jeunes et de leurs parents.

Pour le pharmacien d'officine, professionnel de santé facilement accessible, il est donc important de connaître le virus responsable du cancer du col utérin ainsi que les autres lésions qui lui sont associées, la fréquence de ces pathologies au niveau national et mondial, en quoi consiste le traitement et surtout comment faire pour s'en protéger.

Nous réaliserons dans cette optique une synthèse des données principales à connaître pour aider le pharmacien d'officine à répondre aux questions de comptoir auxquelles il peut être confronté dans sa pratique quotidienne.

1. PREMIÈRE PARTIE

**PAPILLOMAVIRUS HUMAINS ET
PATHOLOGIES GÉNITALES ASSOCIÉES**

1.1. L'agent étiologique : le papillomavirus humain

1.1.1. Famille des papillomavirus

Les papillomavirus ont été mis en évidence au milieu des années 1970 par le Professeur allemand Zur Hausen. Cette découverte lui a valu le prix Nobel de Médecine 2008. Les papillomavirus appartiennent à la grande famille des *Papillomaviridae* dont 118 génotypes ont été totalement caractérisés et séquencés en 2004 [12]. On pense qu'un grand nombre de représentants de cette famille (au moins 100) reste encore à identifier. Les papillomavirus sont des virus ubiquitaires, très anciens et très stables, qui ont évolués avec leurs hôtes respectifs [11]. Beaucoup d'espèces animales abritent des papillomavirus telles que les bovins, les caprins, les équins, les rongeurs, les reptiles, les oiseaux et l'homme. C'est chez ce dernier que la plupart des génotypes ont été identifiés et nous comptons 96 HPV (pour Human PapillomaVirus) et 22 papillomavirus animaux. Il n'a pas été rapporté de contamination croisée entre espèces animales, ce qui suggère que chaque papillomavirus est spécifique de son hôte. Les papillomavirus sont épithéliotropes et infectent les épithéliums cutanés et muqueux [49].

1.1.2. Classification des papillomavirus

Leur classification, basée sur le génotype et l'analyse phylogénique, permet de les différencier en fonction de leur tropisme (cutanés ou muqueux), de leur propriété biologique et de leur potentiel oncogénique (bas risque et haut risque) [11]. Parmi les HPV cutanés les plus fréquents, les HPV 1, 2, 3, 4 ou 10 sont responsables de verrues plantaires et palmaires. Les HPV 5 et 8 sont eux majoritairement retrouvés chez des patients atteints d'une génodermatose rare, l'épidermodysplasie verruciforme.

Parmi les HPV muqueux les plus fréquents, les HPV dits à bas risque oncogène = HPV - BR (HPV 6, 11) sont responsables de lésions anogénitales bénignes telles que les condylomes acuminés ou verrues génitales et les HPV à haut risque oncogène = HPV - HR (HPV 16, 18) sont associés aux lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (Tableau 1) [48].

		Types d'HPV les plus fréquents	Autres types d'HPV moins fréquents	Expression clinique
HPV cutanés		1, 2, 3, 4, 10	26 à 29, 38, 41	Verrues plantaires
		5, 8	9, 10, 12, 14, 15, 17, 19 à 25	Epidermodysplasie verruciforme
		5, 8, 14, 17, 20		Carcinomes épidermoïdes
HPV muqueux	HPV - BR	6, 11	42 à 45	- Condylomes acuminés - Papillomes laryngés, conjonctivaux, buccaux
	HPV - HR	16, 18	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	- Cancer du col utérin et lésions précurseurs - Carcinomes : pénis, vulve, vagin, anus

Tableau 1 - Manifestations cliniques des principaux types d'HPV cutanés et muqueux [48].

1.1.3. Organisation structurale et génomique

Les HPV sont des virus non enveloppés, de petite taille (entre 52 et 55nm), très résistant, dont la capsid est composée de 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique (Figure 1) [70]. Le génome viral est constitué d'un ADN double brin circulaire, super-enroulé, d'environ 8000 paires de bases. Les séquences codant les protéines virales sont regroupées sur un seul brin d'ADN en phases ouvertes de lecture (open reading frame, ORF). Les ORF sont groupées en une région E (pour Early), codant pour des protéines non structurales dites « précoces », et en une région L (pour Late), codant pour les protéines de capsid (Tableau 2). Il existe une région non codante appelée LCR (long control region) qui contient principalement des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription virale (Figure 2) [45] [48].

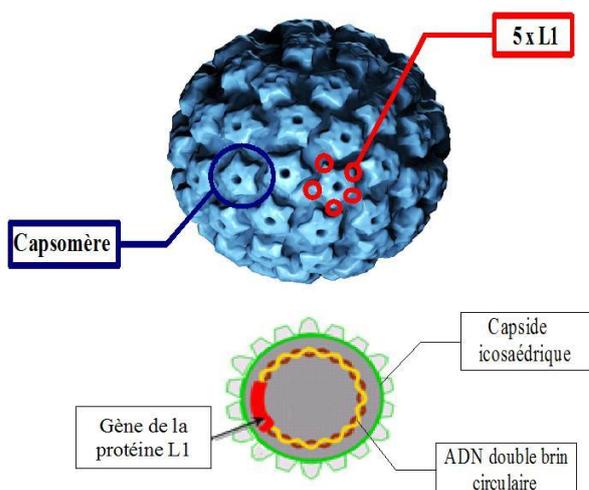


Figure 1 – Représentation d'une particule virale de HPV : modèle atomique de la capside et modèle schématique [23].

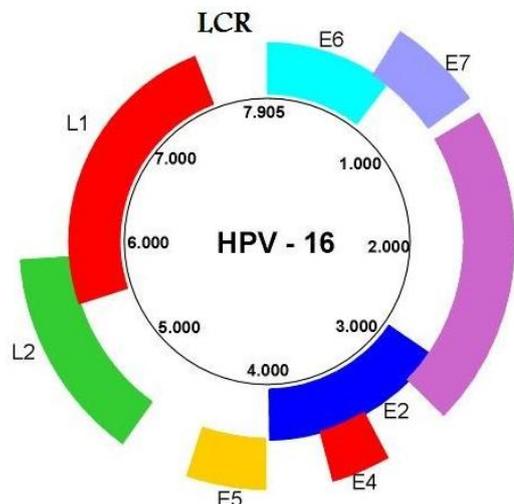


Figure 2 – Représentation schématique du génome d'HPV 16 [34].

Protéine	Fonction
E1	Activation de la réplication de l'ADN viral
E2	Localisation nucléaire : - Activation de la réplication de l'ADN viral en synergie avec E1 - Répression de la transcription de E6 et E7
	Localisation cytoplasmique : - Induction d'apoptose, d'instabilités génomiques
E3	Pas de fonction connue
E4	Maturation des virions, facilite l'encapsidation du génome
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène : favorise la dégradation de p53 par le protéasome
E7	Protéine oncogène : favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome p105Rb
E8	Pas de fonction connue
L1	Protéine majeure de capsid
L2	Protéine mineure de capsid

Tableau 2 – Propriétés biologiques des protéines des papillomavirus à haut risque [45] [48] [49].

1.1.4. Transmission

L'infection par un HPV peut se transmettre, via différents contacts, à travers les micro-abrasions de l'épiderme ou des muqueuses. La transmission se fait par contact direct avec des revêtements cutanés ou muqueux lésés, du sujet lui-même (l'auto-inoculation des verrues est favorisée par le grattage) ou d'une autre personne atteinte (hétéro-inoculation) [54]. La transmission peut également être indirecte, par contact avec des objets (vêtements, serviettes de toilette, draps...) et surfaces contaminés (piscines et douches favorisent la propagation des verrues plantaires). La transmission via les lésions ano-génitales se fait, quant à elle, principalement par voie sexuelle, plaçant les infections à HPV parmi les 3 plus fréquentes infections sexuellement transmissibles (IST) avec l'herpès génital et les infections à *Chlamydia trachomatis* [59]. Tout acte sexuel sans pénétration est aussi associé à un risque d'infection par les HPV. La transmission oro-génitale est également démontrée [17].

Les HPV ont un tropisme exclusif pour les épithéliums malpighiens pluristatifiés comme la peau et les muqueuses génitale ou buccale. Doués d'une grande spécificité d'espèce et tissulaire, les HPV infectent les cellules épithéliales des couches basales des épithéliums stratifiés de l'épiderme ou des muqueuses. Leur cycle multiplicatif étant étroitement lié à la différenciation des kératinocytes, ils induisent un effet cytopathogène spécifique sur ces cellules transformées en koïlocytes [70].

1.1.5. Cycle de multiplication virale

Après transmission, les papillomavirus pénètrent dans les cellules de l'épithélium au niveau d'une lésion tissulaire ou d'un microtraumatisme. Les HPV vont infecter les cellules souches épithéliales présentes au niveau de la couche basale. Ces cellules sont capables d'auto-renouvellement, ce qui est nécessaire au maintien d'une infection virale chronique. Les cellules cibles des HPV sont donc les kératinocytes présents dans les couches basales des épithéliums et la progression du cycle de réplication virale s'effectue en parallèle de la différenciation des cellules souches de l'épithélium malpighien. Les nouvelles particules virales sont synthétisées dans les couches supérieures et sont libérées lorsque la couche cornée superficielle de l'épiderme est éliminée (Figure 3) [72].

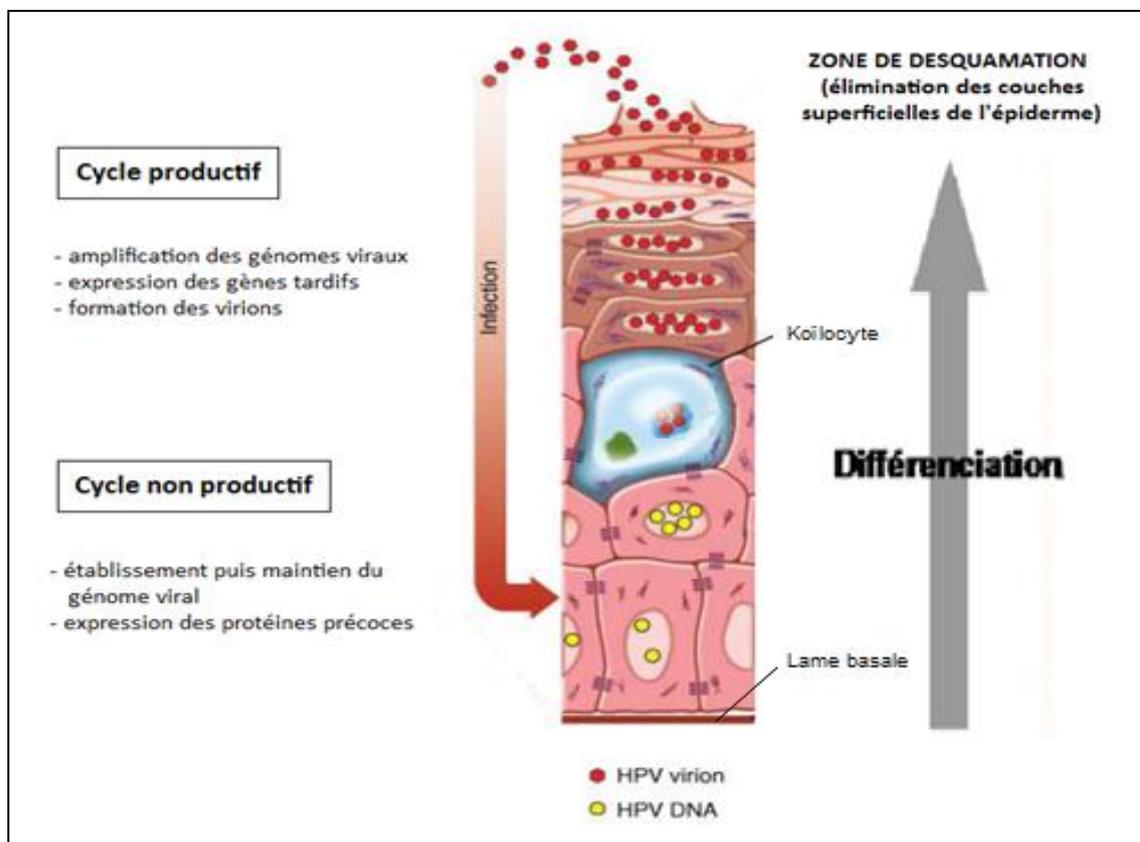


Figure 3 - Représentation du cycle viral le long d'un épithélium stratifié kératinisé [45].

Plus précisément, le cycle viral se déroule ainsi : les HPV se fixent tout d'abord sur des récepteurs cellulaires des kératinocytes. Les particules virales sont adsorbées puis internalisées par endocytose [37]. Les vésicules formées fusionnent ensuite avec des endosomes à pH acide [8]. Les virions plus ou moins dégradés sont relâchés dans le cytosol. La taille des capsides de papillomavirus ne leur permet pas de diffuser passivement dans le cytosol. Elles doivent donc utiliser un processus actif impliquant le cytosquelette pour rejoindre le noyau. Grâce à la présence de séquences de localisation nucléaire sur la protéine L1 et la protéine L2, le transfert nucléaire peut ensuite avoir lieu [29]. Mais, le diamètre de la capside des papillomavirus est de 55 nm alors que le diamètre fonctionnel du pore nucléaire est de 29 nm. Cette incapacité physique des capsides de papillomavirus à pénétrer dans le noyau suggère que le désassemblage de la capside en capsomères est nécessaire avant l'entrée du génome viral dans le noyau [21].

Au niveau de la couche basale de l'épithélium et après l'entrée du génome viral dans le noyau de la cellule hôte, celui-ci subit une phase d'amplification, sous le contrôle des protéines précoces E1 et E2, jusqu'à atteindre un nombre de 50 à 100 copies par cellule, ceci constitue la phase d'établissement. Cette étape du cycle de multiplication est dite non productive car il n'y a pas de production de virions, seuls les gènes précoces sont transcrits.

Vient ensuite une phase de maintenance des génomes viraux qui correspond au maintien d'un nombre constant de génomes d'HPV au fur et à mesure des divisions cellulaires. Elle est observée dans les couches basales et suprabasales de l'épithélium. Les génomes d'HPV nouvellement synthétisés se répartissent, comme l'ADN cellulaire, dans chaque cellule fille. Dans les épidermes non infectés par un virus, les cellules basales migrent vers les couches supra-basales où elles subissent un processus de différenciation. Elles arrêtent alors de proliférer, leur cycle cellulaire étant bloqué avant l'entrée en phase S. Au contraire, les cellules infectées par un papillomavirus subissent une phase de prolifération intense, induite par les protéines virales E6 et E7, lors de leur migration vers les couches suprabasales de l'épithélium, et le processus de différenciation est ainsi retardé. Les protéines E6 et E7 sont des oncogènes viraux qui stimulent la progression en phase S du cycle cellulaire. Au fur et à mesure que les cellules épithéliales se différencient, deux processus viraux sont enclenchés, l'amplification du génome viral et l'induction de la transcription des gènes tardifs. Les gènes tardifs sont transcrits en ARN codant pour les protéines de capsid. Une fois le génome viral répliqué dans le noyau, les protéines virales L1 et L2 nouvellement synthétisées dans le cytoplasme rejoignent le noyau où de nouveaux virions infectieux sont formés par encapsidation du génome. Les HPV n'étant pas des virus lytiques, la sortie des particules virales se fait via la zone de desquamation, lorsque la couche cornée superficielle de l'épiderme est éliminée. La muqueuse est alors très infectante et le risque de transmission des HPV est très important [72]. Cette étape correspond donc à la phase productive puisque les virions sont formés (Figure 3).

Le cycle viral décrit ci-dessus correspond à une infection productive. Les protéines E6-E7 sont produites en petites quantités, permettant leur contrôle. Ce sont surtout les gènes viraux impliqués dans la synthèse de la capsid qui sont exprimés. Les HPV arrivent à maturation et leur génome est toujours extrachromosomique. Lors d'une infection productive, les sujets développent des tumeurs bénignes appelées condylomes plans.

Lorsque la lésion devient une lésion de haut grade (dysplasie sévère = CIN 2/3 ou carcinome *in situ*), on assiste progressivement à l'expression des gènes viraux E6-E7. A ce stade, le contrôle intercellulaire (macrophages, immunité à médiation cellulaire) est perturbé. C'est alors qu'on constate l'intégration de l'ADN viral des HPV dits à risque au génome de la cellule hôte ainsi que l'absence de production de particules virales et ce phénomène est toujours associé à la cancérisation.

Dans certains cas, l'ADN viral ne se réplique pas, ne s'intègre pas, il persiste sous forme épisomale. On parle d'infections latentes asymptomatiques qui ne conduisent à aucune anomalie cytologique ou colposcopique. Ces infections latentes constituent des réservoirs viraux à partir desquels les HPV peuvent reprendre leur cycle de réplication suite à un événement extérieur (immunosuppression par exemple), s'intégrer et provoquer des lésions du col utérin (Figure 4) [26] [39].

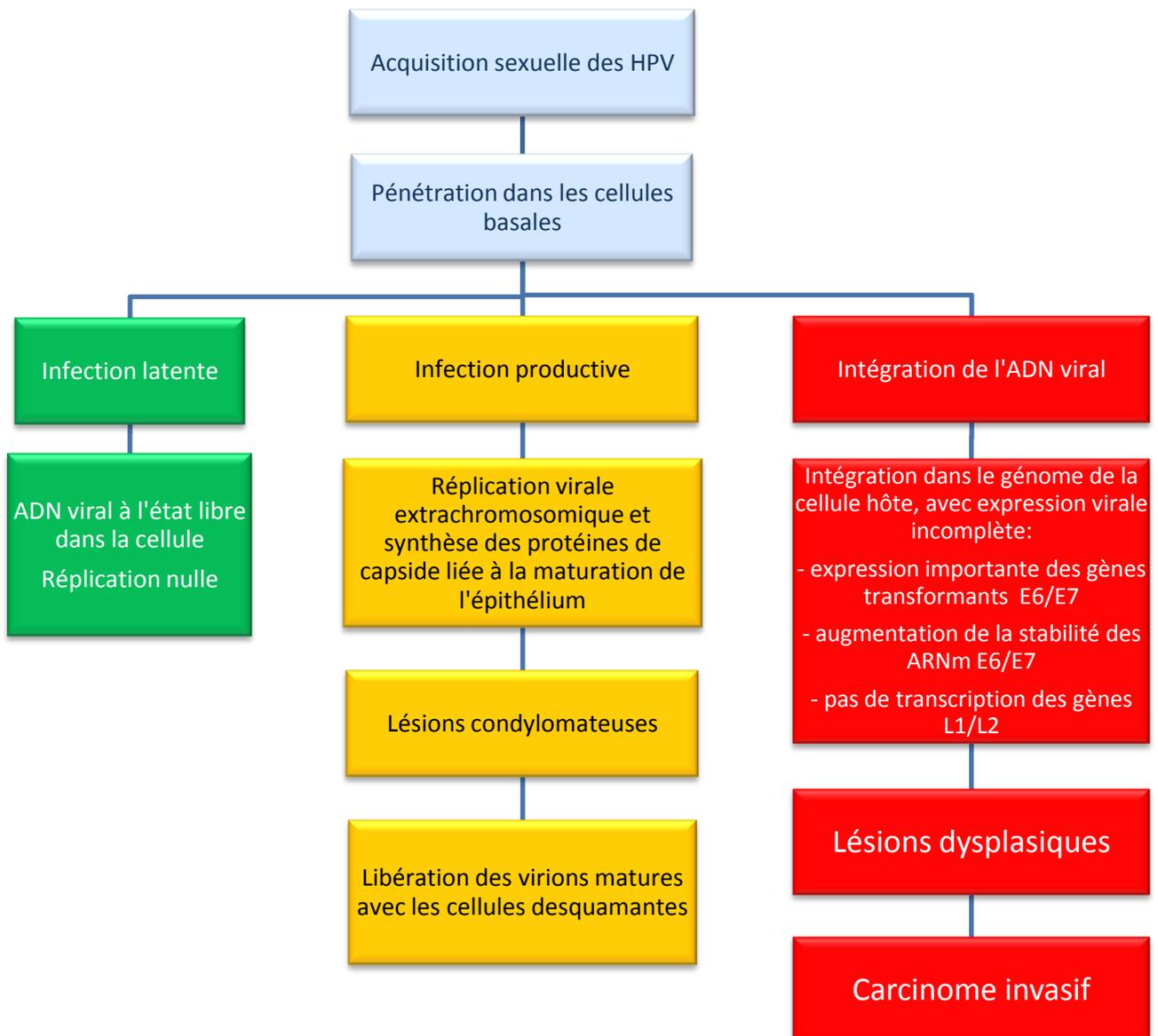


Figure 4 - Devenir des virus HPV après pénétration dans les cellules basales de l'épithélium du col utérin [26].

1.1.6. Carcinogénèse

La cancérisation nécessite l'intégration de l'ADN viral des HPV-HR au génome de la cellule hôte ainsi que l'expression de gènes viraux spécifiques.

L'intégration du génome des HPV dans celui de la cellule hôte est une étape cruciale, propre aux HPV-HR. Dans le cas de lésions évoluant vers un cancer, le génome d'HPV passe le plus souvent d'une forme épisomale à une forme linéaire intégrée dans l'ADN de la cellule épithéliale hôte [49]. Lors de cette intégration du génome d'HPV, les gènes codant pour les protéines E6 et E7 sont toujours conservés et fonctionnels, tandis que la plupart des autres séquences virales codantes sont délétées ou non fonctionnelles. En particulier, l'inactivation de la protéine E2 (absence d'expression, protéine tronquée), qui est un répresseur transcriptionnel des protéines E6 et E7, est à l'origine de la dérégulation de l'expression de ces 2 protéines. Cette intégration est un événement « terminal » dans le cycle de ces virus, car une fois leur génome intégré, la multiplication virale ne peut plus avoir lieu [72].

Les oncoprotéines E6 et E7 des HPV-HR, les seules protéines constamment exprimées dans les tumeurs du col utérin, sont à l'origine de l'immortalisation et de la transformation des cellules infectées.

L'oncoprotéine E7 se lie avec une forte affinité aux protéines suppresseurs de tumeur de la famille pRb. pRb est une protéine de régulation du cycle. Les formes hypophosphorylées de pRb agissent comme des inhibiteurs de la prolifération et empêchent l'entrée en phase S des cellules. Les protéines E7 des HPV à haut risque forment préférentiellement des complexes avec la forme hypophosphorylée de pRb. Cela conduit à l'inactivation fonctionnelle de pRb, au passage de G1/S, et à la progression dans la phase S.

L'oncoprotéine E6, en coopération avec E7, joue aussi un rôle important dans l'immortalisation et la transformation des cellules. E6 a la propriété d'interagir avec la protéine suppresseur de tumeur p53. Cette protéine fonctionne comme un intégrateur de signaux et peut percevoir un stress cellulaire tel que des agressions génotoxiques ou cytotoxiques. p53 est notamment impliquée dans la réponse aux lésions de l'ADN et retarde la progression du cycle des cellules dont l'ADN est altéré afin de permettre sa réparation. Si les lésions sont irréversibles, p53 peut initier la voie apoptotique conduisant à la mort cellulaire. E6 favorise la dégradation de p53, ce qui stimule la progression du cycle cellulaire (Figure 5) [45].

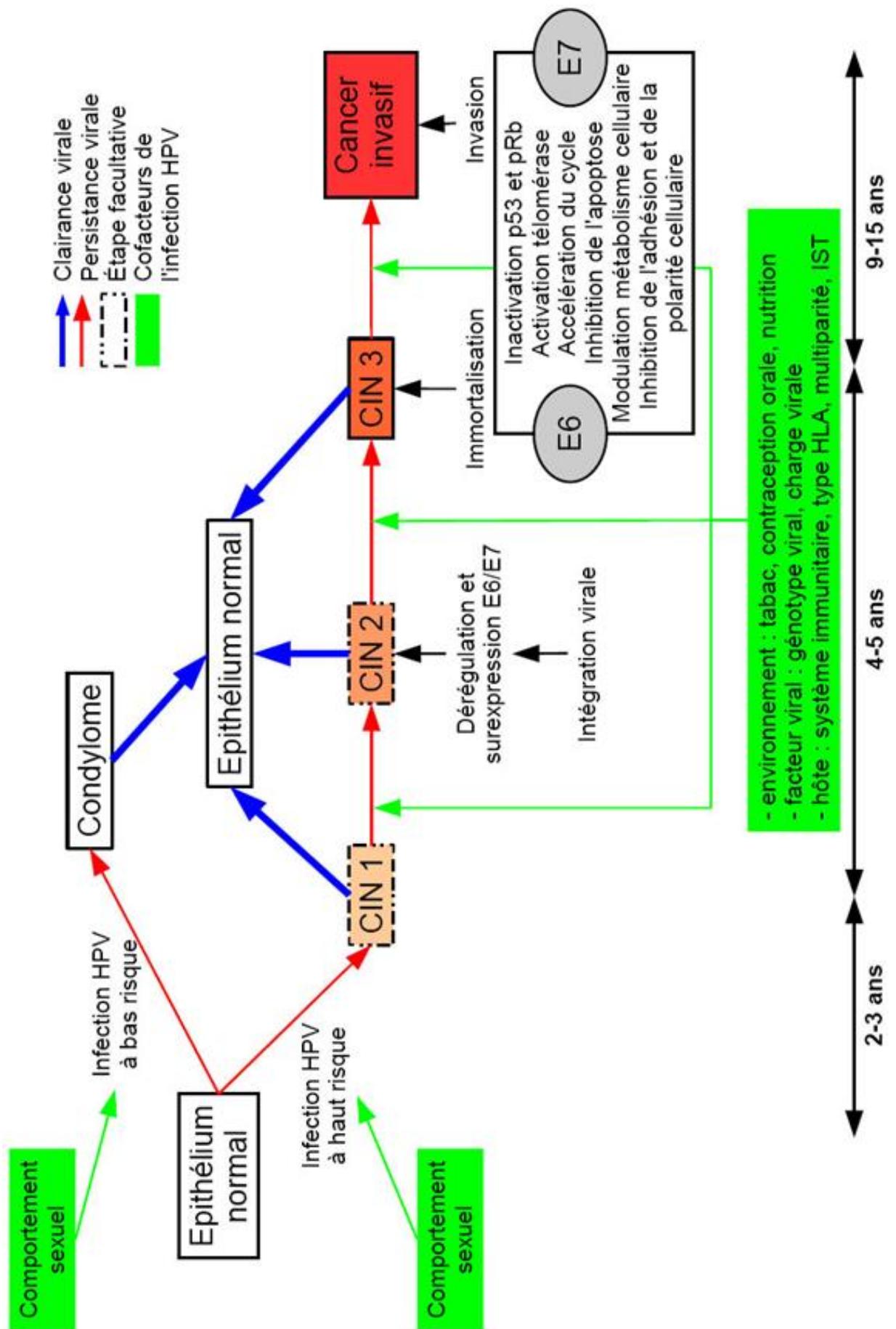


Figure 5 – Modèle multi-factoriel de l'infection à HPV [53, 59, 71]

1.1.7. Immunité et papillomavirus

Chez la femme, l'infection génitale préférentiellement localisée aux cellules du col utérin s'accompagne d'une réponse immunitaire locale (muqueuse), puis systémique, dont la finalité est de s'opposer à la pénétration des HPV et à leur persistance. On distingue :

- la réponse immunitaire à médiation humorale, basée sur l'induction d'anticorps neutralisants dirigés contre les protéines structurales L1 et L2,
- la réponse immunitaire à médiation cellulaire dirigée contre les protéines précoces du virus (protéines E) et permettant la destruction des cellules infectées et des virus, ainsi que la régression des lésions associées (Figure 6).

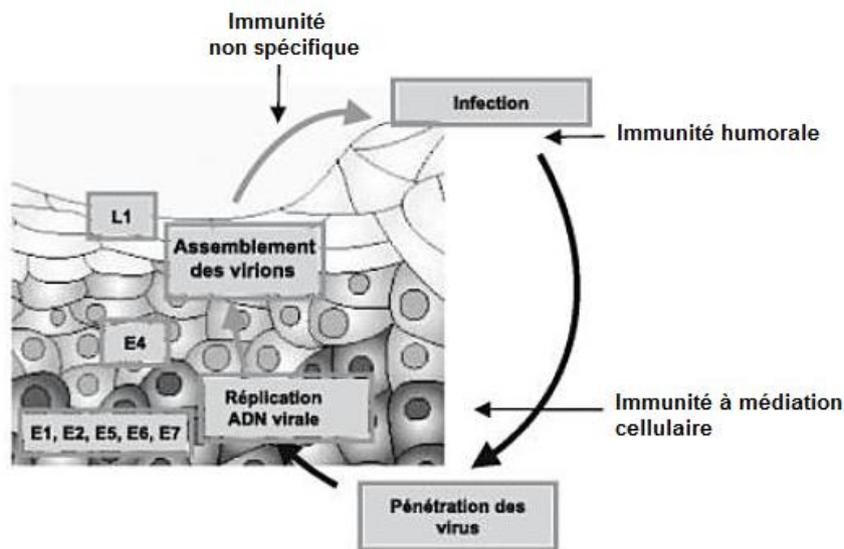


Figure 6 – Réponses immunes aux HPV [49].

Immunité à médiation humorale [45]

La réponse humorale se traduit par la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et donc par la synthèse, dans les sécrétions et le sang, d'anticorps de classe IgA et IgG respectivement dirigés contre les épitopes conformationnels portés par les protéines de capsid L1 et L2 du virus HPV.

La réponse immunitaire humorale du tractus génital féminin associe une synthèse locale à une transsudation d'immunoglobulines depuis le plasma. Ainsi, le terme de système immunitaire mixte, muqueux et systémique, pourrait être proposé pour définir le système immunitaire génital féminin.

Immunité à médiation cellulaire [58] [22]

La composante cellulaire de l'immunité cervicale joue un rôle déterminant dans le contrôle et l'élimination des lésions précancéreuses.

La stimulation du système immunitaire lymphocytaire T, initialement naïf vis-à-vis des HPV, passe obligatoirement par une présentation de l'antigène viral aux lymphocytes T, par des cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Les CPA présentent ces antigènes à la fois aux lymphocytes T CD4 dits « helpers » ou auxiliaires et aux lymphocytes T CD8 dits « cytotoxiques » (ou CTL). Les lymphocytes T ainsi stimulés, migrent grâce à la circulation sanguine vers les épithéliums infectés et détruisent les kératinocytes infectés selon 2 modalités :

- soit par la mise en place précoce d'une réponse immunitaire auxiliaire (CD4) grâce aux lymphocytes T CD4 qui jouent un rôle important dans la clairance du virus. Ces lymphocytes CD4 anti-HPV sont initialement dirigés contre les protéines précoces E2 et E6.
- soit par cytotoxicité directe grâce aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui sont les effecteurs antiviraux majeurs dans l'élimination des cellules infectées. Ils sont dirigés contre les protéines E6 et E7.

Mécanismes d'échappement des HPV à la réponse immune [45] [58]

Chez certaines personnes, les HPV oncogènes échappent au système immunitaire comme en témoignent les infections persistantes, ou récidivantes de même type, et la progression des lésions vers des formes précancéreuses et cancéreuses. Plusieurs mécanismes d'évasion semblent alors impliqués et constituent un des facteurs limitants de l'efficacité de la réponse immune. Ces différents niveaux d'échappement peuvent être classés, de façon arbitraire, en plusieurs points compulsés dans le tableau 3.

Localisation	muqueuse génitale de la femme = système immun commun des muqueuses → mauvais site inducteur et effecteur de réponses immunes
Barrière épithéliale	effraction, propagation → sensibilité de la zone de jonction
Sécrétion muqueuse génitale et rôle des IgA sécrétoires (IgA-S)	- rôle IgA-S = neutralisation et élimination virale - [IgA-S cervicale] faible → efficacité réduite
Accès des Ag viraux	absence de cellules M et de nodules lymphoïdes spécialisés dans les fonctions de présentation de l'Ag → défaut de présentation des Ag et d'activation du système immunitaire
Présentation des Ag viraux	- kératinocytes : n'expriment pas le CMH II ni le signal d'activation d'où l'inactivation lymphocytaire - cellules de Langerhans : leur croissance est sous la dépendance de TNF or quand il y a infection HPV, il y a ↓ de TNF d'où ↓ de la capacité fonctionnelle des cellules de Langerhans → mauvaises CPA
Liaison des Ag au CMH (complexe majeur d'histocompatibilité)	- polymorphisme du CMH : ne sont immunogènes que certains peptides viraux associés à certaines molécules HLA (human leukocyte antigen) - intégration génome viral dans génome cellule hôte → modification et sous expression du CMH → défaut de stimulation et d'induction des CTL
Régulation de la réponse immune	- virus non lytiques comme HPV = efficacement éliminés par une réponse immunitaire de type cellulaire - au niveau génital : réponse immunitaire humorale > réponse immunitaire cellulaire → lésions évolutives, immunosuppression

Tableau 3 – Les différents mécanismes d'échappement des HPV à la réponse immunitaire humaine [45].

La réponse immune, et en particulier l'immunité cellulaire, joue un rôle capital dans le contrôle et l'évolution de l'infection, ainsi que dans la virulence des HPV. Ainsi, un dysfonctionnement ou un déficit de la réponse immune locale serait impliqué dans la persistance de l'infection et dans l'évolution des lésions en cancer cervical invasif.

1.1.8. Clairance virale

Suite à une infection par HPV, la clairance virale signifie que l'ADN viral a été éliminé par les défenses immunitaires de l'hôte et n'est plus détecté dans les prélèvements.

Après la primo-infection, le portage du virus évolue dans la majorité des cas dans le sens d'une clairance virale (Figure 5). Plus de 80 % des infections à HPV régressent spontanément mais de nombreux facteurs sont susceptibles d'influer sur la clairance virale, d'accroître la persistance, tels que des facteurs viraux ou les facteurs liés à l'hôte. On estime que la clairance virale pourrait être différente en fonction des génotypes considérés. La clairance des HPV à bas risque oncogène est de l'ordre de 3 à 6 mois alors que celle des HPV à haut risque oncogène est de 18 à 24 mois (Annexe 1) [24].

1.1.9. Indicateurs pronostiques de l'infection à HPV à risque

Une partie seulement des femmes exposées aux HPV, en particulier dans la période de vulnérabilité du col (15-25 ans), aura des difficultés à éliminer le virus et donc un risque de développer un cancer du col plus tard en l'absence de dépistage. Il apparaît clairement que toutes les femmes ne sont pas biologiquement et immunologiquement égales face à cette infection. Plusieurs facteurs sont considérés comme des indicateurs pronostiques pour le développement de néoplasies cervicales.

- **Facteurs viraux**

- Génotype viral

Il est démontré que les femmes qui ont acquis des papillomavirus à risque (16 ou 18) ont un risque accru de développement de néoplasies cervicales, comparées à celles qui ont été en contact avec d'autres types viraux [45] [61].

- Charge virale

Une charge virale élevée est associée à une diminution de la probabilité de clairance de l'infection à HPV et est un indicateur de CIN sous-jacente [49] [61].

- Persistance virale

Le risque de développer une lésion de haut grade est corrélé à la persistance de l'infection à HPV à risque [49] [45].

- **Facteurs liés à l'hôte**

- Age

La majorité des infections à HPV et en particulier les HPV à haut risque oncogène sont transitoires avant 35 ans. La proportion des femmes concernées par cette infection après 35 ans sont celles qui ont une infection persistante par les HPV à haut risque et pour lesquelles une lésion cervicale actuelle ou future a une forte probabilité d'être détectée. Un âge plus élevé entraîne un taux de clairance plus faible [49] [46].

- Comportement sexuel

L'infection génitale à HPV étant une maladie sexuellement transmissible, le comportement sexuel est le principal facteur de risque. Le nombre de partenaires et le nombre de rapports du sujet ainsi que l'âge précoce lors du premier rapport sexuel sont des facteurs déterminants de l'infection à HPV oncogènes et *a posteriori* des lésions qui lui sont associées [49] [58] [61].

- Statut immunitaire

La perturbation des défenses immunitaires locale et générale est considérée comme l'un des cofacteurs endogènes majeurs impliqués dans la carcinogénèse cervicale. Chez des femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la prévalence des infections à HPV est accrue et ce par défaut de clairance virale qui favorise la persistance de l'infection [73].

- Grossesse

La grossesse ne semble pas modifier l'évolution des infections à HPV associées à des CIN. Les condylomes acuminés, producteurs de virions, présentent par contre une tendance à l'extension. Leur prolifération, favorisée par la diminution de l'immunité cellulaire et l'augmentation de la vascularisation, est parfois considérable avec des risques de surinfection et d'hémorragies. Ils doivent être systématiquement traités pour limiter le risque d'infection chez l'enfant. Après l'accouchement, avec la restauration des défenses immunitaires, ils régressent parfois spontanément et disparaissent dans les suites de couches [90].

- Multiparité

Les nombreuses grossesses, du fait des modifications hormonales, immunologiques et des traumatismes à l'accouchement, augmenterait le risque d'un cancer cervical [49].

- Type HLA

Les molécules du CMH présentent un important polymorphisme génétique. La qualité de présentation d'un antigène viral donné aux lymphocytes T va dépendre de l'haplotype du CMH qui le prend en charge. Par exemple, certains allèles des gènes du CMH ont été associés à un risque plus élevé de dysplasies ou de cancers, ceci étant dû à une présentation moins efficace des peptides antigéniques aux lymphocytes T et donc à une réponse immunitaire moindre [46] [61].

- **Facteurs environnementaux**

- Contraceptifs oraux

L'utilisation au long cours (> 5 ans) des oestroprogestatifs par des femmes présentant une infection à HPV persistante constitue un facteur favorisant l'apparition d'un cancer du col. On pense actuellement que ce risque est multiplié par un facteur pouvant aller jusqu'à deux.

D'après les analyses qui ont été effectuées, aucune augmentation du risque n'a été constatée pour une utilisation de 4 ans ou moins, alors qu'une utilisation de 5 ans ou plus était associée avec une augmentation du cancer invasif du col utérin, le risque de cancer du col utérin étant plus lié à la durée d'utilisation qu'à l'âge de première utilisation.

Ces résultats suggèrent que la contraception orale pourrait promouvoir certaines étapes de l'histoire naturelle de l'infection à HPV, augmentant la probabilité de carcinogenèse, mais que le risque d'infection à HPV initiale ou persistante n'est pas influencé [15] [61] [25].

- Tabac

Le tabagisme actif (> 15 cigarettes/jour) est significativement et indépendamment associé aux lésions cervicales. Les métabolites de la nicotine se concentrent dans le tissu cervical et les femmes porteuses d'HPV ont plus de risque de lésions cervicales intra épithéliales de haut grade si elles sont fumeuses.

Le tabagisme diminue aussi la réponse immunitaire, en augmentant les risques d'infection persistante.

Les fumeuses ont un risque deux fois plus élevé de cancer du col utérin. En fait, le nombre de cigarettes fumées chaque jour est corrélé à la sévérité de la maladie [46] [61].

- Autres infections sexuellement transmissibles (IST)

Les marqueurs d'exposition aux autres IST ont été retrouvés associés au cancer du col de l'utérus de façon répétée. Le risque de développer un cancer cervical est multiplié par deux en présence d'anticorps dirigés contre le *Chlamydia trachomatis* et le virus herpès simplex de type 2 [61].

- Nutrition

Récemment, des facteurs nutritionnels ont également été évoqués. Celui qui semble le plus probablement impliqué est une concentration plasmatique élevée en homocystéine (marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folates, en l'absence de tout déficit enzymatique). Un déficit en Vit A favoriserait aussi le développement des lésions intra-épithéliales. En revanche, les fruits et légumes riches en certains nutriments comme la vitamine C, les folates ou les caroténoïdes, auraient un effet protecteur sur le cancer du col utérin et favoriseraient la régression des lésions de bas grade [19] [61].

- Niveau socioéconomique

L'appartenance à une classe sociale défavorisée pourrait contribuer au risque de développer un cancer du col utérin. Ceci est souvent associé à un accès limité au dépistage et aux soins [54] [19].

L'évolution des comportements avec un abaissement de l'âge du premier rapport sexuel (2,5% des filles de moins de 15 ans), les pratiques à risque, les brassages socioculturels favorisés par un recours croissant aux sites de rencontre sur internet sont autant de facteurs qui modifient la dynamique de transmission de l'infection et contribuent à augmenter et diversifier le niveau d'exposition de la population générale aux HPV.

1.2. Les lésions gynécologiques liées aux papillomavirus humains

Les papillomavirus humains sont capables de causer des affections ano-génitales bénignes mais aussi malignes.

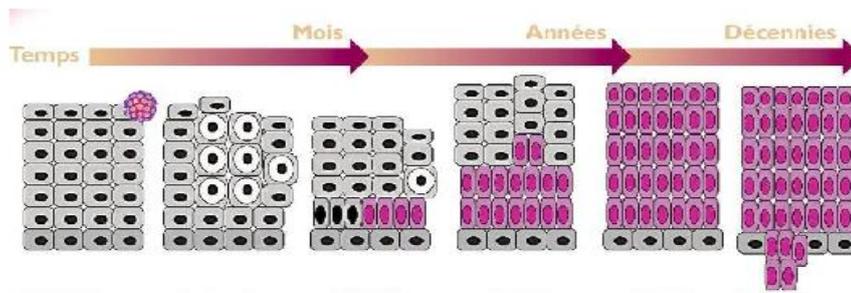
La dysplasie et le cancer du col de l'utérus sont des conséquences possibles de l'infection génitale par des sous types oncogènes d'HPV. Ce virus est aussi impliqué dans les cancers plus rares du pénis, de l'anus, de la vulve et du vagin.

L'infection à HPV, causée par les types 6 et 11, peut aussi produire des verrues ano-génitales. Cette partie traite plus particulièrement les dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), les cancers du col de l'utérus, les dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et du vagin (VaIN2/3) et les verrues génitales externes (condylomes acuminés), que l'on va retrouver plus loin dans la partie concernant le vaccin HPV prophylactique GARDASIL[®] qui a pour indication la prévention des lésions citées ci-dessus.

1.2.1. Lésions précancéreuses et cancer du col de l'utérus

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses ou dysplasies (les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN), faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène. 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.

Le cancer du col utérin est une affection maligne des cellules du col de l'utérus. Selon le degré d'atteinte dans l'épaisseur de l'épithélium utérin, on peut caractériser les lésions d'après une classification histologique ou cytologique (Figure 7).



Épithélium normal	Condylomes	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Carcinome	<i>Richart 1973</i>
	Condylomes	Dysplasie légère	Dysplasie modérée	Dysplasie sévère		<i>OMS 1968</i>
	Lésions intra-épithéliales de bas grade (LSIL)		Lésions intra-épithéliales de haut grade (HSIL)			<i>Bethesda 1988</i>

Figure 7 - Classification des lésions cervicales selon les critères de Richart, de l'OMS et de Bethesda [26].

La classification histologique décrit les CIN en 3 stades de gravité croissante :

- CIN 1 de bas grade, les lésions occupent le tiers basal de l'épithélium
- CIN 2 de grade intermédiaire, les lésions occupent les deux tiers de l'épithélium
- CIN 3 de haut grade, tout l'épithélium est concerné par la lésion

La classification cytologique distingue elle :

- HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion, en français: lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade)
- LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion, en français: lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade).

Ces anomalies malpighiennes (SIL) se superposent tout ou partie avec les néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) suivant la classification de Bethesda.

Les tumeurs épithéliales du col utérin prennent naissance pour la plupart au niveau de la zone de transformation cervicale.

1.2.1.1. Histologie de la zone de transformation

Il est important de comprendre la genèse de la zone de transformation cervicale entre les deux épithéliums malpighien et cylindrique qui sont jointifs au niveau de l'orifice cervical car cette zone est la plaque tournante de la cancérogenèse. C'est une zone de remaniement et de susceptibilité maximale à l'HPV donc à la survenue d'un cancer dont on dit qu'il naît au niveau de la zone de jonction puis s'étend au niveau de la zone de transformation.

Histologie de la jonction squamo-cylindrique (Figure 8) :

- L'exocol est revêtu d'un épithélium malpighien, pavimenteux, stratifié à trois couches, à renouvellement rapide.
- L'endocol est tapissé par un épithélium glandulaire, cylindrique, formé d'une seule couche cellulaire, mucosécrétante, avec quelques cellules de réserves susceptibles de différenciation malpighienne (métaplasie).
- La membrane basale est commune, horizontale et rectiligne sous l'épithélium malpighien, sinueuse sous l'épithélium glandulaire car formée de replis et d'enfoncements.
- La jonction est une zone de frontière, c'est le maillon faible du col, zone de moindre résistance aux agressions, et aux HPV en particulier. La surface de la zone de jonction entre ces deux épithéliums est variable. Il peut s'agir d'une simple *ligne de jonction* mais le plus souvent, il s'agit d'une surface plus ou moins étendue où l'épithélium cylindrique en éversion s'est transformé en épithélium malpighien témoin d'une activité de métaplasie, c'est la *zone de transformation*. La jonction pavimento-cylindrique a une topographie variable selon les individus et elle est en permanente évolution au cours de la vie génitale. Il est essentiel de bien voir la zone de transformation dans sa totalité car c'est là qu'apparaissent les CIN [49].

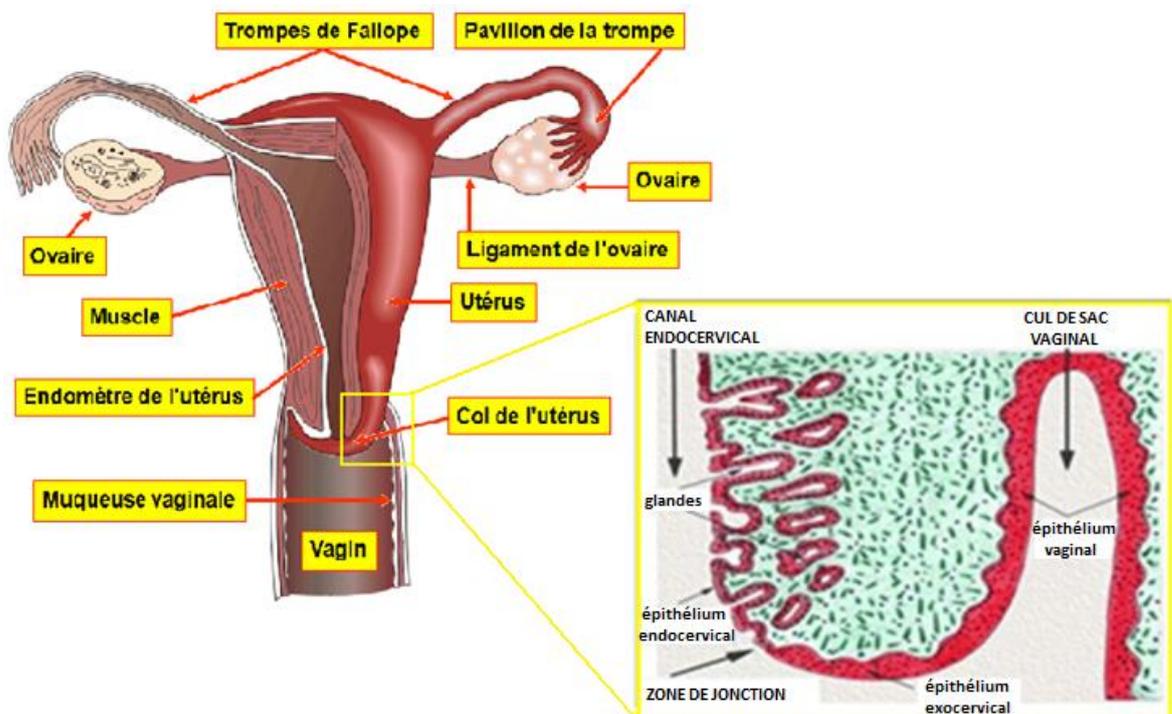


Figure 8 - Représentation de l'appareil génital interne et de la zone de transformation cervicale avec la zone de jonction squamo-cylindrique [79].

1.2.1.2. Dénominations des lésions du col utérin

Les prélèvements effectués au niveau de cette zone de transformation peuvent conduire à deux approches possibles des lésions du col de l'utérus, cytologique par le frottis cervico-utérin et histologique par la biopsie. Ceci explique la coexistence de plusieurs dénominations qui compliquent la terminologie des lésions. En effet, pour une meilleure prise en charge et pour tenir compte du degré de précision de l'interprétation cytologique moins haut que celui de l'histologie, est apparu en 1988 un mode de classification propre aux lésions cytologiques : le système de Bethesda ou TBS [38].

La version 2001 du TBS est celle qui est recommandée actuellement par la haute autorité de santé (HAS) (Tableau 4).

CYTOLOGIE	HISTOLOGIE	
<p>Système Bethesda</p> <p>Normale</p> <p>ASC (ASC-US ou ASC-H)</p> <p>LSIL (koilocytes/dysplasie légère/CIN1)</p> <p>HSIL (dysplasies modérées et sévères/CIN2/CIN3 et CIS)</p> <p>Cancer cervical invasif</p>	<p>Classification CIN (Richart)</p> <p>Normale</p> <p>Manifestations inflammatoires</p> <p>CIN1</p> <p>CIN2</p> <p>CIN3</p> <p>Cancer cervical invasif</p>	<p>Classification OMS</p> <p>Normale</p> <p>Manifestations inflammatoires</p> <p>Dysplasie légère</p> <p>Dysplasie modérée</p> <p>Dysplasie sévère ; carcinome <i>in situ</i></p> <p>Cancer cervical invasif</p>

Tableau 4 – Version 2001 du système Bethesda [38].

L'interprétation d'un frottis se fait selon le système Bethesda (Annexe 4).

Les ASC (Atypical Squamous Cells) comprennent :

- *ASC-US = Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance = atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée*
- *ASC-H = Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL = atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade*

1.2.1.3. Évolution des lésions précancéreuses cervicales

Lorsque l'on met en évidence une lésion précancéreuse, celle-ci peut avoir des évolutions différentes : la progression, la régression ou la persistance. Toutefois, la majorité des lésions ont une évolution bénigne, avec des taux de régression allant de 32 à 57 % en fonction de la gravité de la lésion [30] (Tableau 5).

Lésion	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN 1	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN 2	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN 3	32 %	< 56 %	-	> 12 %

Tableau 5 – Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN [30].

1.2.1.4. Classification des cancers invasifs du col utérin

Lorsqu'une lésion précancéreuse persiste et qu'elle n'est pas dépistée, elle va progresser graduellement pendant un grand nombre d'années, et atteindre le stade cancer.

Les cancers du col de l'utérus peuvent être de nature différente, avec un envahissement plus ou moins important. C'est pour cela qu'il existe des classifications pour les définir.

1.2.1.4.1. Classification clinique

Le stade FIGO est un facteur pronostique essentiel des cancers du col ; c'est le facteur pronostique indépendant le plus important. La classification FIGO est la plus utilisée (Tableau 6). Elle est fondée sur la clinique et les moyens paracliniques d'appréciation de l'envahissement local (conisation, hystéroscopie, cytoscopie, rectoscopie, urographie intraveineuse). Elle ne peut tenir compte de l'envahissement ganglionnaire qui reste le deuxième facteur pronostique.

Stade FIGO	Tumeur
Stade 0	Tumeur intraépithéliale (CIN)
Stade I	Tumeur limitée au col
Ia1	Invasion < 3mm en profondeur et < 7 mm en surface
Ia2	Invasion entre 3 et 5 mm en profondeur et < 7 mm en surface
Ib1	Lésion invasive du col > au stade Ia2 et < à 4 cm
Ib2	Lésion invasive du col > 4 cm
Stade II	Tumeur dépassant le col sans atteinte de la paroi pelvienne ou du 1/3 inférieur du vagin
IIa	Avec atteinte du vagin proximal
IIb	Avec atteinte du paramètre
Stade III	Tumeur étendue à la paroi pelvienne, au 1/3 inférieur du vagin ou comprimant l'uretère
IIIa	Extension au 1/3 inférieur du vagin sans atteinte de la paroi pelvienne
IIIb	Extension à la paroi pelvienne et/ou retentissement rénal
Stade IV	Tumeur étendue aux organes de voisinage
IVa	Extension au rectum ou à la vessie
IVb	Métastases à distance au-delà du pelvis

Tableau 6 – Classification FIGO des cancers du col utérin [45].

Il existe aussi une classification anatomique.

1.2.1.4.2. Classification anatomopathologique [45]

- Carcinomes épidermoïdes

Les carcinomes épidermoïdes représentent 80 à 95% des tumeurs malignes du col utérin. Ils se développent à partir de la muqueuse malpighienne exocervicale et se présentent sous deux formes :

- Les carcinomes épidermoïdes invasifs, dont il existe plusieurs types : kératinisant, non kératinisant, verruqueux, condylomateux, papillaire transitionnel, lymphoépithélial. Ce sont les plus répandus.
- Les carcinomes épidermoïdes micro-invasifs qui correspondent aux stades infracliniques Ia1 et Ia2 (classification FIGO - Tableau 6).

- Adénocarcinomes

Les adénocarcinomes sont moins fréquents mais apparaissent en augmentation relative dans certaines séries. Ils se développent à partir de la muqueuse glandulaire endocervicale, ils

peuvent également être exophytiques ou infiltrants ; dans 15 à 20% des cas, la lésion n'est pas visible macroscopiquement.

- Tumeurs rares

Les mélanomes du col et les sarcomes du col sont des lésions rares dont le pronostic est globalement mauvais.

1.2.1.5. Traitement

1.2.1.5.1. Traitement des lésions précancéreuses

Les lésions précancéreuses évoluent sur une longue période. Par conséquent, le traitement d'une CIN n'est jamais une urgence. Il ne doit pas non plus être disproportionné, s'agissant de lésions qui, pour certaines d'entre elles ont un taux très important de régression spontanée.

Les options de prise en charge d'une CIN 1 [55]

Selon les recommandations de l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) 2002, deux options sont envisageables :

- Surveillance sans traitement si la lésion est bien vue et que la garantie d'une surveillance régulière sur deux ans est obtenue
- Traitement destructeur de la lésion : la vaporisation de CO₂ au laser est la méthode la plus souvent employée. Cette méthode est efficace dans 95% des cas.

Traitement d'une lésion CIN 2/3 [55]

Ici, aucune hésitation n'est permise : une lésion de haut grade est directement pré-invasive et on doit absolument la détruire.

- On peut recourir à la vaporisation de CO₂ au laser si la surface lésionnelle n'excède pas 2 cm², si la lésion est entièrement exocervicale et si la jonction squamo-cylindrique est bien vue en colposcopie.
- Le plus souvent, toutefois, on préfère l'exérèse totale de la lésion par conisation : on enlève un petit cône de col, d'environ 1 cm sur 2 cm, autour de l'orifice externe. La résection peut se faire au bistouri mais la méthode de choix aujourd'hui est l'électro-résection à l'anse diathermique. Là encore le pronostic est excellent : 95 à 98% des guérisons sont définitives.

1.2.1.5.2. Traitement du cancer du col utérin [55]

- Chirurgie

La chirurgie doit traiter tout le volume tumoral et ses prolongements infra-cliniques éventuels. En fonction du stade, l'exérèse sera donc plus ou moins élargie.

Le plus souvent, il s'agit d'une hystérectomie, c'est-à-dire l'ablation de l'utérus et éventuellement de ses annexes (trompes utérines et ovaires).

Les lymphadénectomies, consistant en l'ablation des ganglions loco-régionaux vers lesquels la tumeur a pu se propager, sont généralement associées au geste principal d'exérèse.

- Radiothérapie

Elle fait systématiquement partie des protocoles thérapeutiques et utilise deux méthodes distinctes :

- La radiothérapie externe : elle consiste en une projection, depuis l'extérieur du corps, de rayonnements contre les cellules cancéreuses situées dans le col utérin, l'utérus, les 2/3 supérieurs du vagin et les ganglions iliaques.
- La curiethérapie : elle consiste en l'utilisation de sources radioactives placées au contact de la tumeur ou au sein des tissus.

- Associations radio-chirurgicales

En pratique, ce sont des associations radio-chirurgicales que l'on met généralement en œuvre pour traiter un cancer invasif du col utérin. Il s'agit essentiellement des séquences suivantes :

- Curiothérapie – chirurgie
- Irradiation externe – curiethérapie – chirurgie
- Chirurgie – irradiation externe

- Chimiothérapie

Dans le cancer du col utérin, la chimiothérapie est surtout administrée à visée radiosensibilisante, pour améliorer le rendement de la radiothérapie.

Le pronostic global de la maladie, malgré d'indéniables avancées, n'est pas très bon. Il est directement lié au stade, à la taille de la tumeur et à l'envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic.

1.2.1.6. Suivi

Quelle que soit la méthode thérapeutique choisie, une surveillance régulière est indispensable. Habituellement, une surveillance régulière peut être proposée avec un premier contrôle entre 3

et 6 mois. Compte tenu de la sensibilité imparfaite de la cytologie, cette surveillance devrait associer la colposcopie au frottis utérin avec des biopsies dirigées et/ou un curetage endocervical selon l'aspect colposcopique et la situation de la jonction squamo-cylindrique. Les examens normaux méritent d'être répétés dans un délai de 6 mois à 1 an, avant d'envisager une surveillance cytologique annuelle [55].

1.2.2. Lésions précancéreuses et cancéreuses de la vulve

1.2.2.1. Définition

Le terme de néoplasie intraépithéliale de la vulve (VIN) a été forgé par analogie avec celui de néoplasie intraépithéliales cervicale (CIN). L'international society for the study of vulvar disease a séparé les VIN en deux catégories : les VIN différenciées, qui se traduisent uniquement par des atypies épithéliales basales et les VIN classiques, qui comportent des atypies sévères étagées sur toute la hauteur de l'épithélium. En pratique, les VIN différenciées ne sont pas liées aux HPV, elles surviennent sur des lichens scléreux, et se présentent sous la forme de plaques leucoplasiques ou ulcérées. Ce sont ces VIN qui sont le plus souvent à l'origine des carcinomes épidermoïdes invasifs vulvaires : deux tiers à trois quarts des cas.

A l'inverse, les VIN classiques sont induites par les HPV et font le lit de un quart à un tiers des cancers vulvaires. Parmi ce dernier groupe, on distingue cliniquement la maladie de Bowen de la papulose bowenoïde, dont l'âge de survenue, la présentation clinique, l'extension, le pronostic et la prise en charge sont très différents. En pratique, la maladie de Bowen est un véritable état précancéreux qui survient chez les femmes ménopausées et qui peut évoluer dans 10 à 30% des cas vers un carcinome épidermoïde invasif vulvaire. La papulose bowenoïde a un aspect clinique très polymorphe, touche la femme jeune, peut régresser spontanément et reste le plus souvent d'excellent pronostic [49] [58].

Les études virologiques ont permis de mettre en évidence certains HPV à haut risque, il s'agit des HPV 16, 18, 31, 33 et 39 [45].

1.2.2.2. Traitement

1.2.2.2.1. Traitement des lésions précancéreuses HPV induites [13]

Pour la décision finale, il est classique d'opposer :

- *L'exérèse chirurgicale* pour les femmes les plus âgées porteuses de lésions unifocales à risque invasif important. La rançon cicatricielle est le prix à payer pour disposer d'un contrôle histologique
- *La vaporisation de CO₂ au laser* détruit les papuloses bowénoïdes des patientes plus jeunes mais il faut être certain de la bénignité
- *Les traitements locaux immunomodulateurs* type imiquimod représentent une nouvelle option thérapeutique mais l'évaluation n'est pas terminée.

1.2.2.2.2. Traitement du carcinome invasif de la vulve [61] [13]

Le traitement des cancers de la vulve est avant tout chirurgical.

- *La vulvectomie* (ablation de la vulve) partielle est préférée à la vulvectomie radicale afin de donner des résultats cosmétiques avantageux ; et cela sans réduire le taux de guérison qui est de plus de 90% lorsque les ganglions inguinaux sont libres de métastases.
- *La technique du ganglion sentinelle* est de plus en plus répandue, elle est basée sur le principe que le premier ganglion qui reçoit le drainage lymphatique d'un organe donné représente de façon précise l'état des autres ganglions localisés dans le même bassin lymphatique. L'avantage de cette technique est d'éviter d'enlever inutilement les autres ganglions sains.
- *La radiothérapie associée ou non à la chimiothérapie* joue un rôle important chez les patientes atteintes d'une tumeur localement avancée.

1.2.2.3. Suivi

La surveillance après traitement doit être rigoureuse : examen périnéal et touchers pelviens, palpation ganglionnaire tous les 4 mois minimum pendant 1 an puis tous les 6 mois pendant 2 ans [88].

1.2.3. Lésions précancéreuses et cancéreuses du vagin

1.2.3.1. Définition

L'épithélium vaginal est de type malpighien, en tout point identique à l'épithélium exocervical. Il n'est donc pas surprenant d'y trouver la même pathologie induite par les papillomavirus humains, avec un continuum évolutif de la lésion intraépithéliale vers un cancer invasif. Toutefois, les Néoplasies Intraépithéliales Vaginales ou VaIN sont beaucoup moins fréquentes que celles du col de l'utérus et le cancer du vagin est un cancer rare.

Il faut distinguer les cancers malpighiens primitifs du vagin de la femme âgée (60-70 ans) des cancers survenant chez l'enfant et l'adolescente qui sont en relation avec la prise de distilbène par la mère pendant la grossesse [45].

Les facteurs de risque chez la femme adulte sont essentiellement infectieux avec un élément prédominant qui est l'infection à HPV. On retrouve dans les cancers du vagin les mêmes HPV oncogènes que dans les cancers du col [103]. Les patientes ayant présenté auparavant une infection à papillomavirus humain, un cancer du col de l'utérus ou de la vulve ont un risque élevé de développer ce type de cancer. Les VaIN de haut grade sont souvent associées aux CIN de haut grade [45].

Les carcinomes épidermoïdes représentent 75 à 95% des tumeurs du vagin, les adénocarcinomes 5 à 10 %, les autres formes histologiques étant rares. L'adénocarcinome à cellules claires survient entre 10 et 20 ans touchant une fille sur 1 000 exposée in utero au distilbène.

Pour caractériser le stade du cancer, on utilise la classification FIGO-TNM (1998). La majorité des cancers du vagin apparaissent au tiers supérieur de cet organe et sur la paroi postérieure.

Le cancer du vagin est susceptible de disséminer [87].

1.2.3.2. Traitement

Le traitement est variable selon l'âge de la patiente, la localisation de la tumeur cancéreuse sur le vagin et le niveau de cancérisation.

- *La radiothérapie* [86]

L'extension fréquente dans le para-vagin, l'histologie épidermoïde (radio-sensible), l'âge moyen des patientes, font jouer un rôle majeur à la radiothérapie dans le traitement des cancers vaginaux primitifs de l'adulte.

- La radiothérapie externe utilise des photons de haute énergie. Elle sera systématiquement complétée par la curiethérapie.
- La curiethérapie endocavitaire consiste à placer des sources radioactives dans des cavités naturelles (vagin, utérus,...). Elle peut être associée à une radiothérapie externe ou à une chirurgie.
- La chirurgie [86]

Les indications de la chirurgie sont plus rares et se discutent en fonction du siège de la lésion :

- Hystérectomie totale élargie avec colpectomie (ablation du vagin) partielle ou totale avec curage ganglionnaire iliaque : indication de choix pour les lésions de la partie supérieure de la cavité vaginale.
- Vulvectomie avec colpectomie adjacente pour les tumeurs situées au tiers inférieur du vagin.
- Colpectomie partielle pour des lésions de petit volume.
- La chimiothérapie

La place de la chimiothérapie est difficile à établir, elle est donc peu utilisée pour le traitement des cancers du vagin.

1.2.3.3. Suivi

La surveillance après traitement doit être rigoureuse : touchers pelviens et surveillance ganglionnaire tous les 4 mois la première année puis 2 fois par an les 2 années suivantes [88].

1.2.4. Condylomes acuminés

Les condylomes acuminés ou verrues génitales sont des tumeurs bénignes affectant les muqueuses des régions anales et génitales. Ils sont la manifestation d'une infection par un papillomavirus humain à tropisme génital. Dans 90% des cas, il s'agit d'un HPV à bas risque oncogène appartenant au génotype 6 ou 11. La transmission virale est essentiellement sexuelle. Beaucoup plus rarement, des situations d'auto-inoculation à partir de verrues cutanées ont été décrites.

Toute contamination n'entraîne pas l'apparition de lésions : alors qu'on estime le portage en HPV dans la population sexuellement active à 10-15 %, seulement 1 % présente effectivement des condylomes [58].

Les traitements utilisés peuvent être regroupés en deux catégories [19] :

- Les traitements médicaux utilisables par le patient à son domicile :
 - Agents cytotoxiques : podophyllotoxine solution (Condyline[®]), antimitotique cytolytique d'origine végétale, provoquant une nécrose des tissus traités, 1 application 2 fois/jour pendant 3 jours consécutifs, le traitement peut être répété chaque semaine pendant un maximum de 5 semaines successives.
 - Immunothérapie : imiquimod crème (Aldara[®]), module la réponse immunitaire en stimulant l'immunité cellulaire locale principalement par induction de l'interféron alpha et d'autres cytokines, 1 application 3 fois/semaine jusqu'à disparition des verrues génitales.
- Les traitements physiques qui détruisent la lésion: cryothérapie par azote liquide, vaporisation de CO₂ au laser.

La surveillance après traitement se fera successivement à 3, 6, 12, 18 et 24 mois par un contrôle à la fois cytologique et colposcopique [19].

1.3. Epidémiologie

1.3.1. Epidémiologie de l'infection à HPV

▪ Répartition mondiale

D'après l'OMS, la prévalence mondiale des infections aux HPV est estimée à 660 millions de personnes infectées. L'infection par HPV est considérée comme IST la plus répandue dans le monde.

L'étude épidémiologique menée par l'international agency for research on cancer (IARC) sur 15000 femmes issues de 11 pays (Niger, Inde, Vietnam, Thaïlande, Corée, Colombie, Argentine, Chili, Pays Bas, Italie et Espagne), montre que, tous âges confondus, la plus faible prévalence est retrouvée en Espagne (1,4%) et la plus élevée au Niger (25,6%). La prévalence en Amérique du sud (14,3%) est intermédiaire par rapport à l'Europe (10,5%) et l'Afrique (25,8%) [10] (Figure 9).

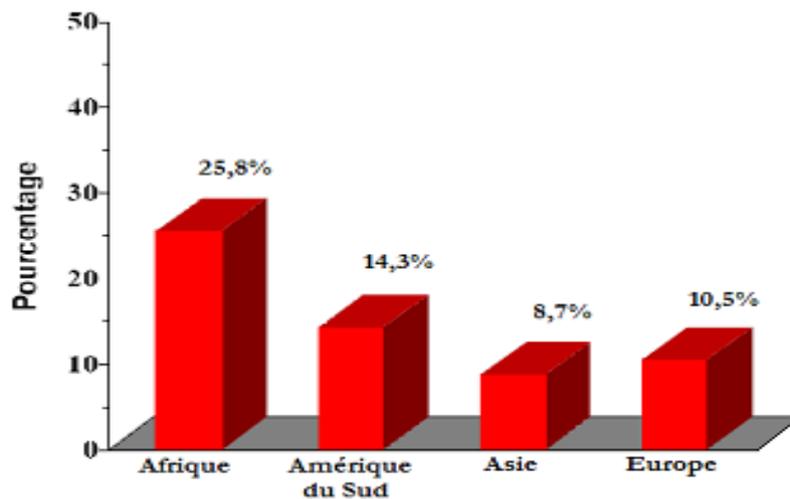


Figure 9 - Prévalence de l'infection à HPV dans le monde, tous âges et tous types de HPV confondus [10].

- **Types HPV**

Dans l'étude de Munoz et al. [27], sur une série de femmes atteintes du cancer du col de l'utérus et provenant de différents pays dans le monde, la prévalence de l'HPV 16 est prédominante (50-60%), suivie de celle de l'HPV 18 (10-12%), de l'HPV 31 et 45 (5% chacun) (Figure 10).

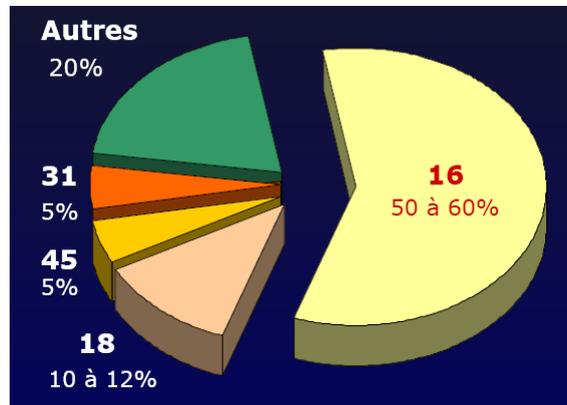


Figure 10 – Prévalence mondiale des différents types d'HPV [27].

Plus de 99% des cancers du col et plus de 95% des CIN3 contiennent au moins un type d'HPV à haut risque : il s'agit d'HPV 16 et 18 dans 70% des cas [33] (Figure 11).

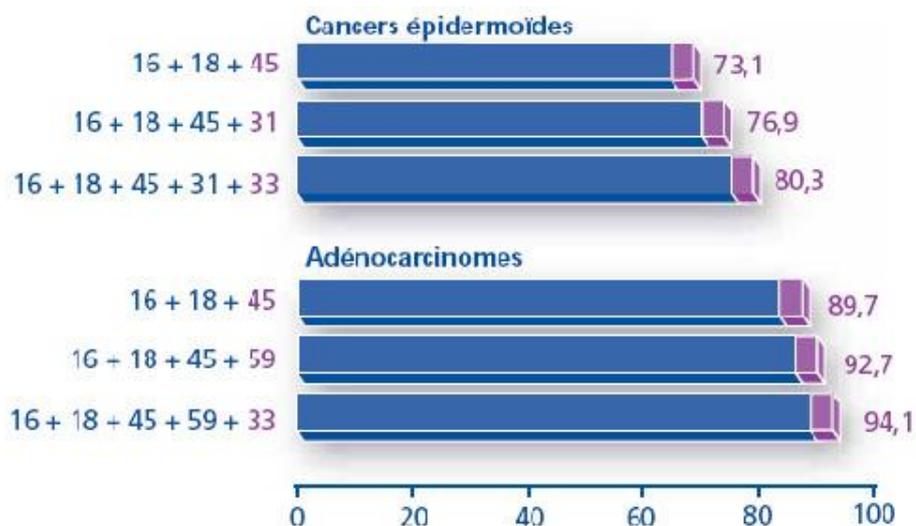


Figure 11 – Prévalence cumulative des différents types d'HPV dans le cancer du col de l'utérus.

Études de l'IARC, incluant quelque 2288 cancers épidermoïdes invasifs du col, 141 adénocarcinomes et 2513 témoins appariés dans 9 pays [26].

Ces données épidémiologiques et l'histoire naturelle de l'infection à HPV permettent d'affirmer que l'HPV est l'agent causal du cancer du col de l'utérus. Bien que les études aient montré que de 20% à 30% des femmes souffrant d'une infection cervicale à HPV sont infectées par des types multiples, quelque soit les résultats de la cytologie/anatomopathologie, le cancer du col utérin est en règle générale un événement monoclonal lié à un seul type de HPV.

Il faut noter que le cancer du col de l'utérus représente 2/3 des cas de cancer liés à une infection par les HPV génitaux (Tableau 7).

Les HPV à bas risque 6 et 11 sont responsables d'environ 90% des condylomes acuminés [11].

Cancers	Proportion liée aux HPV	Proportion dans l'ensemble des cancers attribuables aux HPV	Prévalence des types 16 et 18
Col de l'utérus	99,7%	70-80%	70%
Pénis	40%	2%	60%
Vulve et vagin	40-60%	3%	80%
Anus	90%	5%	> 90%
Cavité orale	3-30%	1-10%	> 90%
Oropharynx	12-36%	1-10%	90%

Tableau 7 - Différents cancers associés à une infection par les papillomavirus humains à tropisme génital et rôle des papillomavirus de types 16 et 18 [11].

▪ **Transmission**

La voie sexuelle représente la voie traditionnelle de transmission. Les infections à HPV sont les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes. On estime qu'environ 70% des personnes sexuellement actives rencontreraient un HPV au moins une fois au cours de leur vie sexuelle. Une étude portant sur une série d'étudiantes américaines âgées de 18 à 20 ans, il a été montré que l'ADN des HPV était retrouvé dans 28% de cette population, alors que des anticorps anti-herpès et anti-chlamydiae ne sont retrouvés que chez 3% de ces jeunes femmes [44].

Le taux d'infection chez les partenaires des personnes infectées est estimé entre 50% à 70% [43].

▪ Age

La prévalence de l'infection à HPV est fonction de l'âge : le pic de prévalence se situe entre 20 et 25 ans ; cette prévalence diminue ensuite très sensiblement [28] (Figure 12). Cette diminution du taux de prévalence avec l'âge reflète l'acquisition d'une immunité aux différents types d'HPV mais peut correspondre à la diminution du nombre de partenaires. Elle suggère qu'une grande proportion des infections à HPV est transitoire, le devenir le plus fréquent du virus va être la clairance dans 80% des cas. Aussi, la détection de l'ADN des HPV chez la femme après 30 ans reflète souvent la persistance de l'infection. Ces femmes sont habituellement considérées comme le réel groupe à risque de cancer du col de l'utérus [48] (Figure 12).

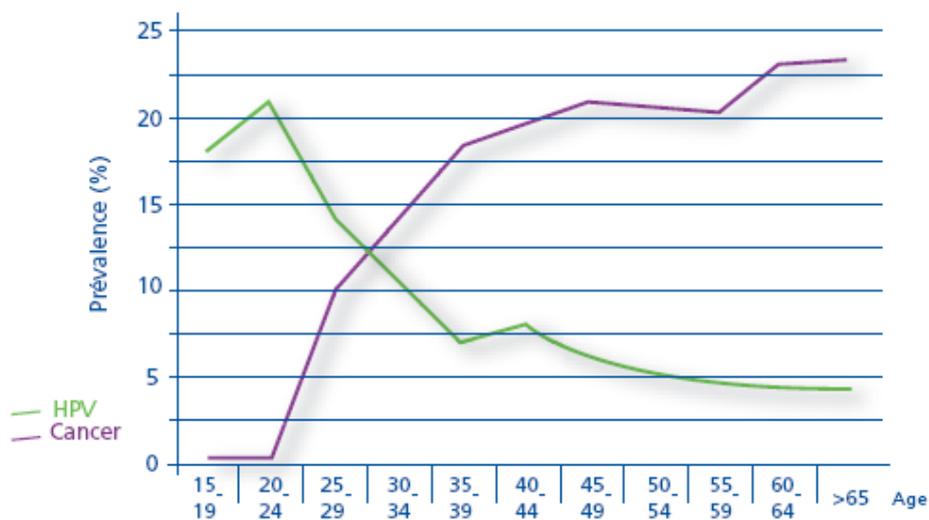


Figure 12 – Prévalence spécifique par classe d'âge de l'ADN des HPV à haut risque oncogène chez 3700 femmes à leur entrée dans un programme de dépistage, et incidences spécifiques par classe d'âge du cancer du col de l'utérus aux Pays-Bas [7].

▪ Chez l'homme

Les études épidémiologiques chez les hommes aident à brosser un tableau clair de la dynamique de la transmission, mais aussi à mieux comprendre l'histoire naturelle de l'infection chez les hommes. Jusqu'à maintenant, les études sont plus restreintes auprès des hommes que des femmes. La prévalence chez les hommes, comme chez les femmes, varie en fonction de la population étudiée, limitant ainsi la généralisabilité des résultats à une population plus large. On a observé que la prévalence de HPV chez les hommes varie selon le sexe de leurs partenaires sexuels, l'existence d'une pathologie cervicale chez leurs partenaires et la région géographique [57].

Le pays d'étude et le type de population étudiée semblent jouer un rôle prépondérant puisque la prévalence de HPV est de 3% en Espagne et 39% au Brésil. En Finlande, le taux d'infection était de 16,5% chez des jeunes conscrits d'âge moyen 19,8 ans. L'homosexualité masculine est un facteur de risque majeur. Une étude réalisée aux États-Unis avec une recherche d'HPV anal par PCR sur un échantillon de 262 homosexuels immunocompétents rapporte en effet un taux d'infection de 61%. Outre le pays d'origine et l'homosexualité, l'infection ou non des partenaires sexuels joue un rôle prépondérant. En effet, les partenaires masculins de femmes ayant un frottis cervical positif avaient un taux de lésions péniennes (lésions planes ou condylomes) de 68% [6]. Une étude de Baldwin en 2003 a mis en évidence d'autres facteurs [5]. Dans cette étude, les participants étaient les hommes âgés de 18 à 70 ans, patients d'une clinique de maladies transmises sexuellement. Les échantillons de la peau pénienne prélevés par écouvillonnage ont été examinés pour déceler la présence de l'ADN du papillomavirus. Parmi 436 échantillons recueillis, 90,1% ont montré des résultats positifs lors de la détection de l'ADN du HPV. La prévalence du HPV n'était pas liée à l'âge. Les hommes présentant des résultats négatifs étaient beaucoup plus nombreux à être blancs et circoncis par rapport aux hommes ayant des résultats positifs. En effet, les hommes circoncis sont moins susceptibles d'abriter des HPV que les hommes non circoncis ce qui réduit donc le risque d'infection à HPV [9]. Ces résultats montrent que l'infection à HPV parmi les hommes qui présentent un risque important est fréquente, mais les caractéristiques de l'infection à HPV chez l'homme peuvent différer de celles de l'infection chez la femme.

La prévalence des types HPV à haut risque varie de 2,3% à 34,8%, le type 16 étant le plus répandu dans toutes les études. La prévalence des infections à bas risque varie de 2,3% à 23,9% et la prévalence des infections multiples, de 3,4% à 22,6% [57].

1.3.2. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus

Dans le Monde, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer féminin en termes d'incidence avec plus de 500 000 nouveaux cas et de mortalité avec 260 000 décès estimés en 2005. Près de 95% de ces décès ont lieu dans les pays en développement, pays dans lesquels ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine. Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays, au bénéfice des pays industrialisés, 83% des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. Le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) varie de 2,1 (Egypte) à 47,3 (Zimbabwe) cancers invasifs pour 100 000 femmes selon les pays [61] (Figure 13).

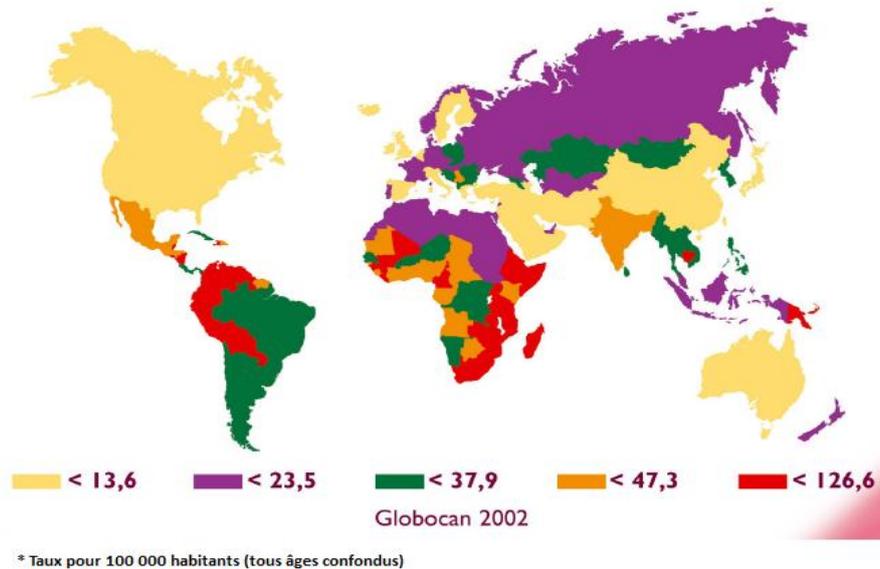


Figure 13 – Incidence du cancer du col de l’utérus dans le monde [35].

Dans l’Union Européenne, en 2004, il a été estimé à 30 400 le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l’utérus (neuvième cancer féminin) et à 13 500 le nombre de décès (douzième position) dus à ce cancer. En Europe, 40 femmes meurent chaque jour du cancer du col, seconde cause de mortalité par cancer chez la femme jeune (15-44 ans). La situation est hétérogène selon les pays. La France figure parmi les pays européens (Europe de l’Ouest) ayant une incidence moyenne, la mortalité reste peu différente de la moyenne européenne [61].

En France, le cancer du col de l’utérus est le dixième cancer féminin en nombre de nouveaux cas, avec 3 068 cas estimés en 2005, c’est aussi le deuxième cancer le plus fréquent chez les jeunes françaises (15-44 ans). Cette même année, le cancer du col de l’utérus était au quinzième rang des décès féminins par cancer avec 1067 décès [61] [65]. En France, 3 femmes décèdent chaque jour d’un cancer du col de l’utérus. Le pronostic de ces cancers reste sombre : la survie relative du cancer du col de l’utérus est de 75% à 3 ans et de 70% à 5 ans. La survie relative du cancer du col de l’utérus diminue avec l’âge : 82% à 5 ans chez les femmes de 15-44 ans ; 38% à 5 ans chez les femmes de 75 ans et plus [67] (Figure 14).

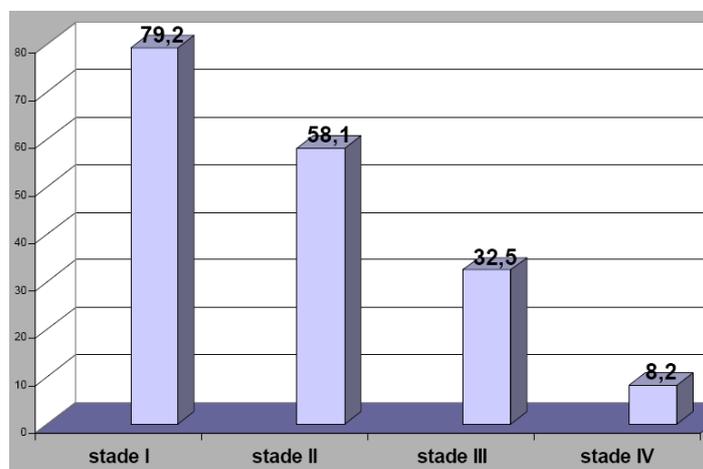


Figure 14 – Survie relative à 5 ans pour les différents stades du cancer du col de l’utérus (Classification FIGO) [67].

Le taux d’incidence du cancer du col de l’utérus n’a cessé de diminuer entre 1978 et 2005 avec un taux annuel moyen de décroissance de 2,9%. Dans le même temps, la mortalité a diminué en moyenne de 4,0% par an (Figure 15). Toutefois, cette décroissance a tendance à se ralentir depuis 2000. Entre 2000 et 2005, la décroissance moyenne annuelle du taux d’incidence était de 1,8% et celle du taux de mortalité de 3,2% [61].

Ces baisses constantes sont très vraisemblablement expliquées en grande partie par la pratique largement répandue du dépistage par le frottis cervical utérin. La diffusion des pratiques vaccinales contre le papillomavirus devrait contribuer à l’amélioration de la situation au niveau international.

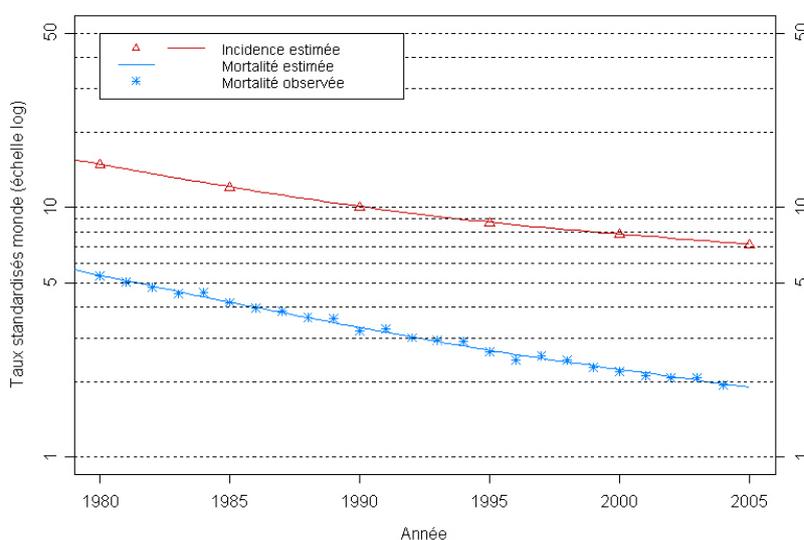


Figure 15 – Tendances chronologiques des taux d’incidence et de mortalité du cancer du col de l’utérus (cancer invasif et micro-invasif) – France (standardisation sur la population mondiale) [61].

La persistance du virus dans l'épithélium cervical, en particulier chez les femmes âgées de plus de 30 ans, est le plus important facteur de risque de développement des lésions dysplasiques et du cancer du col. En France, parmi les femmes adultes, 10% présenteront une infection génitale à HPV à haut risque oncogène, et parmi ces femmes, 10% vont présenter une infection persistante qui, dans 1% des cas, entraînera un cancer cervical invasif [4] (Figure 16).

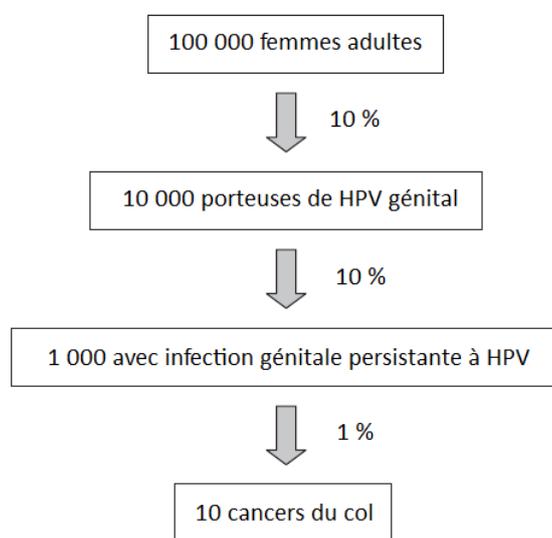


Figure 16 – Histoire naturelle du cancer cervical [4].

En France, la médiane d'âge lors du diagnostic du cancer du col de l'utérus est de 51 ans, alors que l'âge moyen d'apparition des CIN2-3 est de 28 ans suggérant un temps de latence prolongé entre l'infection à HPV et le développement d'une lésion dysplasique ou d'un cancer. L'intervalle minimal entre l'infection à papillomavirus et le développement du cancer invasif est de 7 ans et l'intervalle moyen est de 20 à 30 ans [4].

En 2005, la répartition par âge de l'incidence des cancers du col utérin indique une fréquence croissante de cette pathologie à partir de 20 ans avec un pic chez les femmes de 40 ans, les taux atteignant 21 cas pour 100 000, suivi d'une diminution jusqu'à 60 ans. L'incidence se stabilise alors autour de 12 cas pour 100 000 jusqu'à 75 ans puis augmente de nouveau avec un pic à 85 ans où l'on note des taux de 15 cas pour 100 000. L'incidence diminue ensuite jusqu'aux âges les plus élevés. La mortalité est très faible chez les femmes de moins de 70 ans (moins de 5 décès pour 100 000 femmes) ; elle augmente ensuite régulièrement pour atteindre 15 décès pour 100 000 chez les femmes de 85 ans et plus [61] (Figure 17).

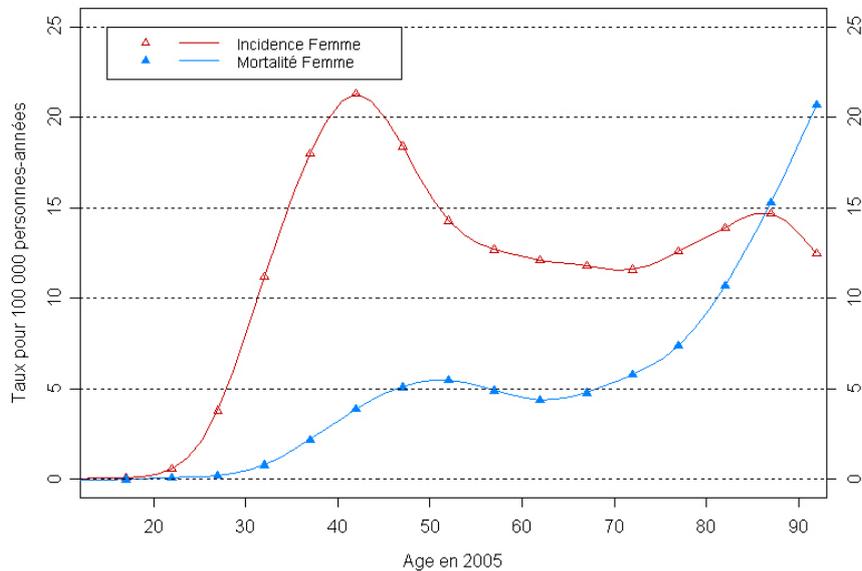


Figure 17 - Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2005 (courbes transversales) du cancer du col de l'utérus – France (Taux bruts) [61].

1.3.3.Épidémiologie des lésions précancéreuses et cancéreuses de la vulve

La néoplasie vulvaire a été identifiée comme l'une des 12 néoplasies dont l'incidence augmente dans les pays développés. Les VIN invasives augmentent de 2,4% par an et ce, essentiellement chez les femmes jeunes [1]. L'incidence des VIN augmente jusqu'à l'âge de 40 à 49 ans, puis diminue. L'association à une lésion cervicale liée à l'infection par les HPV est fréquente [58]. La présence de papillomavirus humains dans les VIN classiques a été bien établie. Il est à noter que, contrairement aux néoplasies cervicales liées pour près de 100% à l'HPV, environ 30-40% des cancers invasifs de la vulve sont liés à l'HPV, le reste correspondant à l'évolution d'un lichen scléreux vulvaire. La présence d'HPV 16 et 18 est retrouvée dans 70 à 80% des VIN [1].

Le taux de persistance/récurrence des lésions après traitement est élevé. La progression vers le carcinome vulvaire est rare : elle survient dans 2 à 4% des cas, et elle est plus fréquente chez les femmes immunodéprimées [58].

Le cancer de la vulve représente environ 1% des cancers survenant chez la femme et 5 à 8% des cancers du tractus génital. Une augmentation de sa fréquence au cours des dernières années serait causée par le vieillissement de la population féminine, et surtout par l'augmentation de la prévalence d'HPV et des lésions intaépithéliales chez les jeunes femmes.

L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans. Par ailleurs, il est important de savoir que jusqu'à 15% des cancers de la vulve sont diagnostiqués chez les femmes de moins de 40 ans [49].

1.3.4. Epidémiologie des lésions précancéreuses et cancéreuses du vagin

Le cancer du vagin représente environ 1% des cancers génitaux dans le monde occidental [45].

En France, l'incidence du cancer primitif du vagin est estimée de 0,3 à 1 cas pour 100 000 femmes. La mortalité imputable à ce cancer est de 0,25 cas pour 100 000 femmes par an. Ce cancer, assez rare (30 à 60 fois moins fréquent que le cancer du col de l'utérus), touche des femmes âgées. L'âge moyen de découverte se situe autour de 60 à 70 ans.

En cas de cancer vaginal, un HPV est retrouvé dans 65 à 98% des cas. Il s'agit du HPV16 dans la grande majorité des situations [87].

1.3.5. Epidémiologie des condylomes acuminés

La prévalence et l'incidence des condylomes acuminés sont difficiles à apprécier. Néanmoins, selon les études épidémiologiques, les condylomes acuminés sont actuellement l'une des IST les plus fréquentes en Europe, aux Etats-Unis, et en Australie. De plus, l'incidence des condylomes acuminés est en nette augmentation depuis le début des années 1970, probablement du fait de l'évolution des comportements sexuels [69]. Enfin, les condylomes acuminés sont une maladie du jeune adulte ; l'âge des patients au moment du pic de primo-manifestation (approximativement 20 ans) suit de près l'âge des premiers rapports sexuels. En effet, la durée d'incubation des condylomes acuminés est évaluée en moyenne à 3 mois [19]. Après 20 ans, la prévalence diminue indépendamment du comportement sexuel, possiblement grâce au développement de la résistance à l'infection [54]. Près de 1% des personnes sexuellement actives de 18 à 49 ans sont affectées par des condylomes acuminés [36].

En France en 2005, il a été estimé qu'environ 130 000 patients avaient consulté un médecin (gynécologue, dermatologue, ou médecin généraliste) pour condylomes acuminés. Ce chiffre est probablement sous-estimé puisqu'il ne tient pas compte des patients vus par d'autres spécialistes (proctologues notamment) [49].

La présence d'HPV est retrouvée dans la plupart des lésions gynécologiques décrites ci-dessus, ce qui permet de penser que les papillomavirus sont la cause nécessaire au développement de ces lésions. Le fait qu'il existe cette relation de causalité offre une possibilité de prévention de ces lésions en empêchant l'infection par une vaccination.

D'autre part, les cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin sont des cancers d'évolution lente ce qui laisse du temps pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses.

Une couverture vaccinale par les vaccins HPV ainsi qu'un dépistage efficace et organisé permettraient non seulement de diminuer l'incidence des CIN et des cancers invasifs du col de l'utérus mais aussi de diminuer l'incidence des VIN, des VaIN et des condylomes acuminés.

2. DEUXIÈME PARTIE

PROPHYLAXIE DE L'INFECTION ET DES PATHOLOGIES ASSOCIÉES AUX PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

2.1. Dépistage et diagnostic des lésions gynécologiques dues à HPV

- Les principes généraux du dépistage et de la prévention du cancer du col utérin peuvent être ainsi schématisés [49] :
 - définir les lésions pré-invasives ;
 - connaître leur histoire naturelle ;
 - dépister ces lésions dans la population générale asymptomatique ;
 - une histologie est nécessaire pour affirmer leur existence ;
 - la prévention du cancer invasif se fait par destruction ou ablation de ces lésions.
- Les outils de démarche diagnostique ont été définis par l'ANAES en 1998 avec une actualisation en 2002 [55] :
 - le dépistage est cytologique (frottis cervico-utérin) ;
 - on utilise la valeur prédictive négative du test HPV dans les frottis douteux ASC-US ;
 - le repérage colposcopique va diriger la biopsie de la lésion lorsqu'elle aura été mise en évidence ;
 - on disposera alors d'un diagnostic histologique plus ou moins fiable ;
 - en l'absence de ce diagnostic histologique, il peut être nécessaire de réaliser une conisation diagnostique ;
 - le curetage endocervical peut mettre en évidence une lésion endocervicale inaccessible à la colposcopie mais il n'y a de valeur que positif ;
 - on va rechercher d'autres localisations génitales en particulier vaginale ou vulvaire.
- Le diagnostic est porté avec une fiabilité à 95% par le trépied suivant [19] :
 - Frottis (cytologie) + test HPV → dépiste
 - Colposcopie → localise
 - Biopsie (histologie) → diagnostique

2.1.1. Méthodes de dépistage et de diagnostic

2.1.1.1. Le frottis cervico-utérin (FCU)

Le test de dépistage de référence des lésions cancéreuses et précancéreuses du col utérin repose sur un examen cytologique : le FCU. La procédure décrite en 1943 par Papanicolaou consiste à prélever des cellules du col de l'utérus. Le matériel prélevé est ensuite étalé et fixé sur une lame, dans le cas d'un frottis dit conventionnel (Annexe 2) ou mis en suspension dans un flacon contenant un liquide de conservation dans le cas d'un frottis en phase liquide, aussi appelé frottis en couche mince (Annexe 3) [61].

Ces prélèvements sont ensuite interprétés dans un laboratoire d'anatomo-cyto-pathologie, qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie cytologique éventuelle. L'examen cytologique consiste à observer, au microscope, les cellules de la surface de l'épithélium. Il permet de détecter les signes en faveur d'une virose (koïlocytose) ou d'une dysplasie [19].

Le signe évident d'une infection à HPV est la détection d'une cellule caractéristique appelée koïlocyte. Cette cellule est une cellule superficielle ou intermédiaire de l'épithélium exocervical caractérisée par une vacuolisation périnucléaire, avec en périphérie un cytoplasme dense et coloré de manière irrégulière, et un noyau central volumineux, montrant une membrane nucléaire soulignée et une chromatine dense et irrégulière (Figure 18) [49].

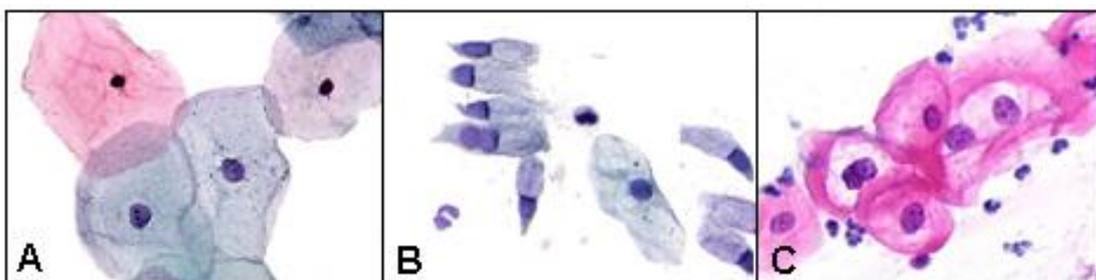


Figure 18 - A : cellules malpighiennes normales B : cellules glandulaires normales C : cellules malpighiennes comportant une zone périnucléaire optiquement vide bordée par une densification cytoplasmique et une augmentation modérée de la taille du noyau : koïlocytes typiques [76].

L'interprétation du FCU se base actuellement sur le système de Bethesda 2001 (Annexe 4) [38]. Selon ce système, le compte rendu précise le type de cytologie réalisée (frottis conventionnel ou en milieu liquide), la qualité de l'échantillon, les catégories générales (frottis négatif ou présences d'anomalies). Les anomalies cytologiques réparties en anomalies des cellules malpighiennes (par ordre de gravité croissante : ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, carcinome épidermoïde) et/ou glandulaires (AGC, AIS, adénocarcinome invasif) sont hiérarchisées. La dernière partie peut apporter des recommandations et des précisions [61].

Le FCU est un examen fondamental. S'il ne permet pas de poser le diagnostic, son utilisation en dépistage systématique a permis de réduire considérablement l'incidence du cancer du col dans les pays développés [19].

La découverte de cellules suspectes, dysplasiques, ou de cellules tumorales doit être confirmée par l'examen histologique d'un prélèvement biopsique.

2.1.1.2. La colposcopie

En 1925, Hinselmann a introduit la colposcopie afin de visualiser le col utérin au fort grossissement à l'aide d'une loupe binoculaire [19].

Une colposcopie est indiquée chez les femmes présentant une cytologie anormale du col, généralement décelée à l'occasion d'un frottis cytologique de dépistage. Elle permet une évaluation de la jonction squamo-cylindrique. Elle a pour objectif de reconnaître les aspects normaux de la zone de transformation, les modifications non significatives (polypes, inflammation...), les lésions significatives (lésions à HPV et néoplasies intraépithéliales cervicales) et enfin les modifications hautement significatives évoquant un cancer invasif débutant ou franc [45].

La colposcopie n'est pas recommandée comme outil de dépistage mais permet d'apprécier la gravité des lésions et de diriger la biopsie pour aboutir au diagnostic histologique [55].

2.1.1.3. La biopsie

La biopsie cervicale représente l'étape ultime du diagnostic. En France, elle est faite le plus souvent sous le contrôle d'un examen colposcopique et après un frottis anormal. La biopsie est faite sur la partie la plus suspecte de la lésion et qui se trouve la plus proche de la jonction pavimento-cylindrique [55].

La biopsie doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion purement intra-épithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma. Elle doit comporter un matériel interprétable, c'est-à-dire ne pas

présenter de signes de thermocoagulation et être fixée rapidement pour permettre une inclusion et une coloration de bonne qualité [55].

L'examen histologique du prélèvement permet de poser un diagnostic de certitude quant au type de lésion, par étude microscopique de l'architecture cellulaire.

2.1.1.4. Le test HPV

Considérant que les papillomavirus sont un agent nécessaire au développement des lésions cancéreuses et pré-cancéreuses du col utérin et qu'il n'y a pratiquement pas de lésion significative ou à risque sans HPV, on a donc pu proposer de rechercher l'ADN de ces virus par un test biologique [46]. L'apport du test HPV dans le dépistage primaire ouvre une perspective prometteuse de protection optimum [49].

Les techniques de biologie moléculaire pour la détection des HPV sont les techniques les plus utilisées. Elles reposent essentiellement sur des techniques d'hybridation ou d'amplification à l'aide de sondes et/ou amorces spécifiques qui permettent de confirmer la présence de l'ADN viral dans le matériel prélevé. En pratique courante cette détection moléculaire se fait selon trois méthodes [20] :

- L'hybridation en milieu liquide (Test Hybrid Capture II[®])
- L'hybridation *in situ* (Inform-HPV[®])
- La PCR = Polymerase Chain Reaction (Amplicor HPV Test[®])

Actuellement en France, ce sont les tests Test Hybrid Capture II[®] de Digene[™] et Amplicor HPV Test[®] de Roche[™] qui sont utilisés. S'appuyant sur une large étude randomisée, ces techniques sont actuellement recommandées et remboursées par la Sécurité Sociale depuis 2004 pour les femmes ayant un frottis équivoque (ASC-US). Dans ce cadre, le dépistage coûte 48,60 euros et est remboursé à 60 % [46].

2.1.1.4.1. L'hybridation en milieu liquide [46] [32]

Le Test Hybrid Capture II permet la détection de 13 types de HPV-HR retrouvés dans la quasi-totalité des cancers et de 5 types de HPV-BR.

Le principe est le suivant :

- L'ADN de l'HPV est dénaturé et hybridé avec une sonde ARN spécifique de 5 HPV-BR et une sonde spécifique de 13 HPV-HR.
- L'hybride ADN-ARN est capturé par un anticorps anti-hybride fixé au fond d'un micro-puits.
- La présence de l'hybride est révélée par un anticorps anti-hybride secondaire couplé à

une molécule de phosphatase alcaline. En présence d'ADN d'HPV, le substrat de la phosphatase alcaline est clivé en molécule luminescente qui pourra alors être détectée (Figure 19).

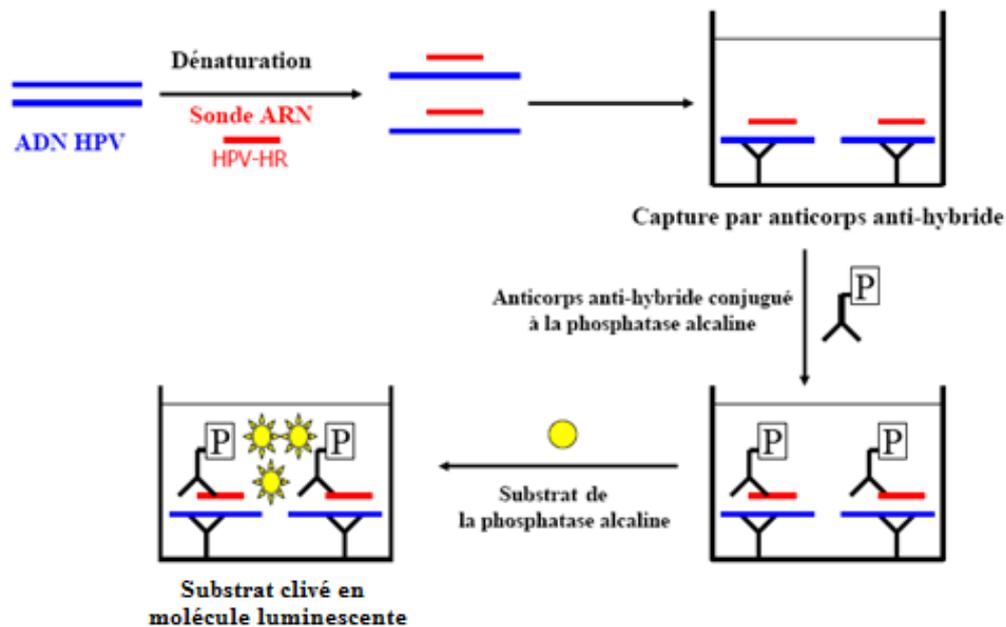


Figure 19 – Les différentes étapes du Test Hybrid Capture II® [68].

2.1.1.4.2. L'hybridation *in situ* [46]

Cette technique d'hybridation moléculaire se pratique sur des cellules isolées ou des coupes tissulaires déposées sur lame. L'emploi de sondes d'hybridation permet de détecter directement le virus sur des coupes histologiques ou des frottis cellulaires.

Les doubles hélices d'ADN sont dénaturées par chauffage. On dépose sur la préparation un excès d'ADN viral monocaténaire marqué avant de réappairier les brins d'ADN complémentaires, de rincer pour éliminer les dépôts non spécifiques et de révéler la présence des brins d'ADN marqués par une réaction colorimétrique. L'image observée permet d'évaluer si le génome viral est sous forme épisomale ou sous forme intégrée.

2.1.1.4.3. La PCR [46] [48] [49]

La PCR permet d'amplifier et d'identifier des séquences d'ADN présentes dans un milieu. C'est à l'heure actuelle la technique de référence même si elle est considérée comme plus difficile à mettre en œuvre que les techniques d'hybridation.

Les acides nucléiques du prélèvement obtenu par frottis ou biopsie sont extraits puis la cible ADN correspondant à une séquence connue est amplifiée exponentiellement selon 3 étapes :

- Dénaturation des doubles hélices d'ADN par chauffage.
- Hybridation des amorces spécifiques encadrant la région à amplifier : la grande diversité des génotypes d'HPV a conduit au développement de systèmes d'amorces à large spectre, permettant l'amplification de nombreux génotypes d'HPV (13 HPV-HR pour le test Amplicor HPV®). Ces amorces doivent cibler une région très conservée et qui n'est pas susceptible d'être déléetée ou modifiée en cas d'intégration du génome viral au génome de la cellule hôte. La région L1 étant la région la plus conservée du génome viral et étant suffisamment éloignée de la région E2 (point de cassure le plus fréquent en cas d'intégration), le système d'amorce à large spectre d'Amplicor HPV Test® a donc été dessiné dans cette région. Ces régions conservées encadrent des régions spécifiques de type qui permettront par la suite la détection du type en cause. Par ailleurs, les amorces utilisées sont marquées à la biotine, et conduiront donc à des produits biotinylés, ce qui facilitera leur détection ultérieure.
- Extension et amplification grâce à une ADN polymérase ADN dépendant. La région cible peut être amplifiée plusieurs milliards de fois. Le produit d'amplification est nommé amplicon.

La révélation des amplicons est obtenue après une étape de dénaturation. Un mélange de sondes spécifiques reconnaissant les 13 HPV ciblés, immobilisées dans les puits d'une microplaque, viennent s'hybrider avec les produits d'amplification biotinylés grâce à la complémentarité des séquences nucléotidiques. Une réaction enzymatique faisant intervenir l'avidine-HRP et son substrat permet la révélation des amplicons biotinylés. L'intensité de la réaction colorimétrique est évaluée par lecture de la densité optique à 450 nm.

2.1.1.4.4. Interprétation du test HPV

Le Test HPV permet simplement d'affirmer ou non la présence d'ADN viral dans les cellules qui ont été prélevées sur le col utérin. L'absence de papillomavirus sur un frottis est la signature d'un col normal. A l'inverse, la présence de papillomavirus à risque est un indicateur de vigilance. Il ne signifie pas pour autant la présence d'une lésion sous-jacente, mais alerte le praticien et la patiente pour un suivi ou des examens appropriés [46].

2.1.1.5. Conclusion

Le dépistage est la clef de voûte de la prévention du cancer du col utérin. Dans un avenir proche, il sera de plus en plus basé sur la recherche du marqueur de risque HPV. En effet, le test HPV combiné au frottis permet de rassurer totalement les femmes HPV négatif et éviterait environ 1000 cancers du col de l'utérus chaque année en France [46]. Mais les nouvelles techniques de dépistage ne doivent pas se substituer au test conventionnel. C'est l'évaluation du bénéfice médical et économique qui a conduit à la mise en place de recommandations pour une utilisation pertinente des techniques de dépistage disponibles.

2.1.2. Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus

2.1.2.1. Recommandations françaises

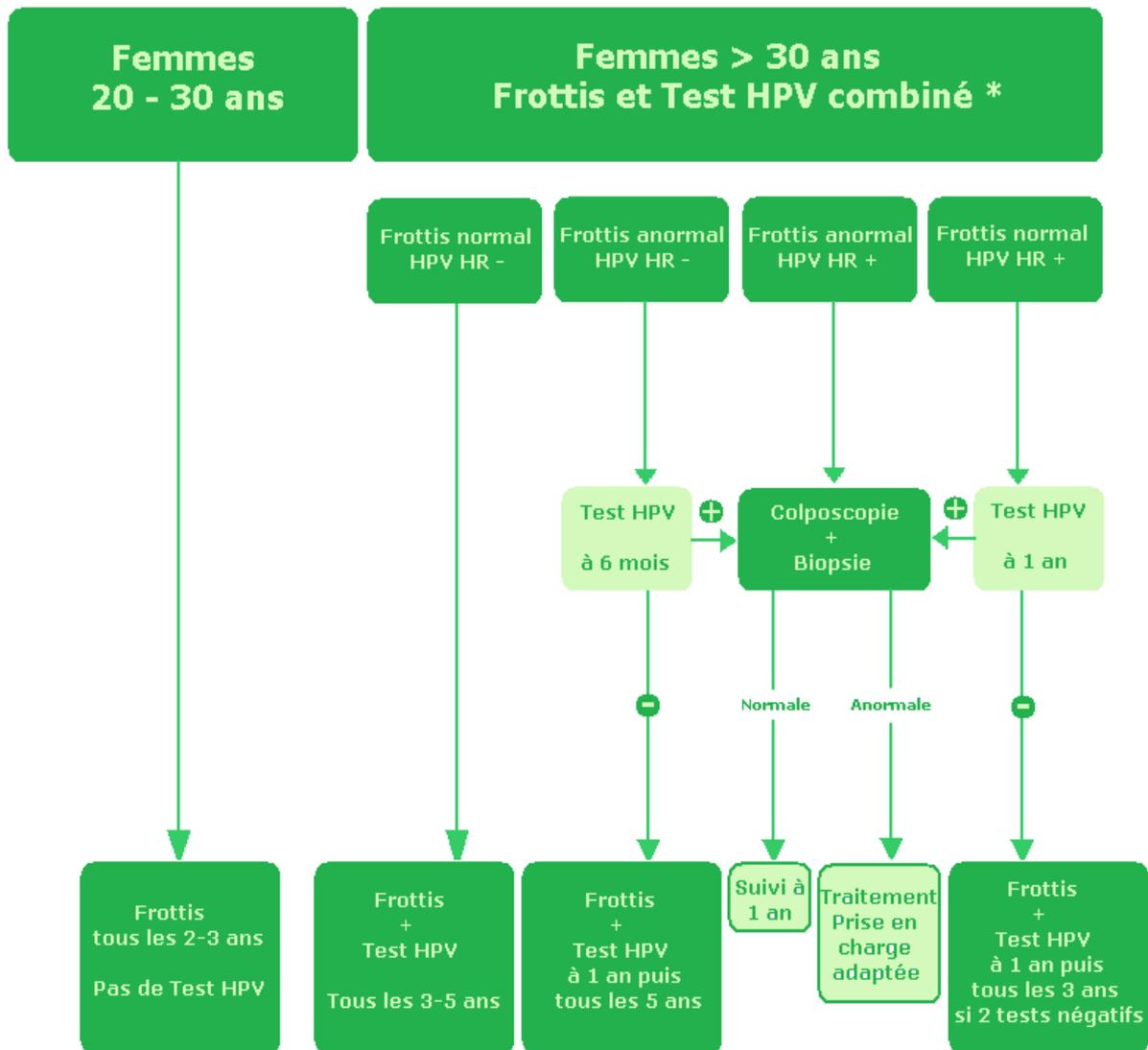
En 1990, la conférence de consensus de Lille [51] a établi des recommandations dont l'essentiel reste d'actualité:

- Le dépistage des cancers du col utérin s'adresse à toutes les femmes de 25 à 65 ans ayant ou ayant eu une activité sexuelle
- La périodicité optimale est de 3 ans, après deux premiers frottis normaux à un 1 an d'intervalle
- Dans certaines situations épidémiologiques particulières à risque majoré de cancer du col de l'utérus, il est possible de commencer ce dépistage à partir de 20 ans si précocité des premiers rapports, ou d'effectuer un frottis tous les ans si femme HIV positive
- En cas de frottis anormal (présence d'anomalies cytologiques), il est nécessaire de réaliser des tests diagnostiques accompagnés souvent d'un examen histologique (FCU de contrôle, colposcopie-biopsie, curetage de l'endocol, conisation diagnostique, test HPV, biopsie)
- La recherche de virus HPV n'est pas actuellement recommandée dans le cadre du dépistage primaire mais pour le triage des lésions ASC-US.

2.1.2.2. Recommandations européennes

Des recommandations spécifiques de l'european research organisation on genital infection and neoplasia (EUROGIN) en 2003 ont été proposées [64]. Elles sont basées sur la cytologie associée à une recherche des virus HPV (Figure 20). La charte internationale EUROGIN est la suivante :

- L'âge idéal pour débiter un dépistage par cytologie et recherche des HPV est de 30 ans
- Après 30 ans, la recherche des types viraux de HPV à risque associée au frottis est plus efficace que la seule cytologie cervicale pratiquée actuellement
- Chez les femmes HPV positives mais dont la cytologie est normale, la colposcopie immédiate n'est pas indiquée, sauf s'il existe d'autres indications évidentes
- Un contrôle de qualité des frottis cytologiquement normaux mais HPV positives doit être effectué en répétant la recherche d'anomalies cytologiques
- La recherche d'une infection persistante doit tenir compte du délai habituel de disparition des infections transitoires à HPV (7 à 12 mois). Une colposcopie doit être pratiquée en cas d'infection persistante
- La sensibilité du test combiné (frottis et recherche des HPV) est améliorée par la pratique immédiate d'une colposcopie chez toutes les femmes présentant des anomalies cytologiques LSIL ou HSIL, quel que soit le résultat de la recherche virale
- Les atypies ASC-US HPV négatives doivent faire répéter l'examen cytologique à un an
- La meilleure prise en charge des atypies ASC-US HPV positives est la colposcopie
- Lorsqu'un test HPV négatif est associé à une cytologie normale, la valeur prédictive négative extrêmement élevée de cette association (99 à 100%) devrait permettre d'espacer le dépistage tous les huit à dix ans en toute sécurité.



* non recommandé à ce jour en France

Figure 20 – Frottis et Test HPV en dépistage primaire.

D'après les recommandations EUROGIN [64].

2.1.3. Conduite à tenir devant une patiente présentant un frottis cervico-utérin anormal.

Recommandations ANAES 2002 [55]

- *Conduite diagnostique en cas de frottis avec atypie des cellules malpighiennes (ASC) (Figure 21) :*
 - En cas d'atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) :
 - une colposcopie est recommandée d'emblée
 - En cas d'atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US), 3 options sont possibles :
 - une colposcopie d'emblée ;
 - un frottis de contrôle 6 mois plus tard :
 - ✓ si au cours de ce frottis de contrôle les anomalies cytologiques ont disparu, une surveillance régulière est justifiée, nécessitant 2 frottis normaux à des intervalles de 12 mois, en raison du risque d'apparition secondaire d'un cancer.
 - ✓ si au cours de cette surveillance des anomalies cytologiques réapparaissent, une colposcopie est impérative, quels que soient leur sévérité et leur délai d'apparition ;
 - une recherche des HPV potentiellement oncogènes.

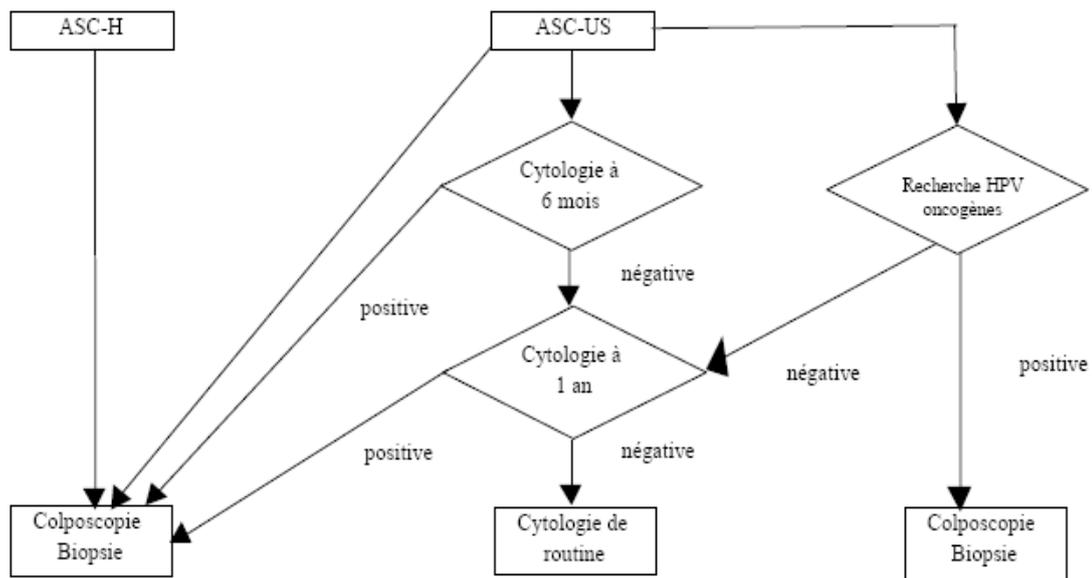


Figure 21 - Prise en charge des atypies des cellules malpighiennes ASC [55].

- **Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL)** (Figure 22) :

Les LSIL regroupent, selon le système de Bethesda 2001, les modifications cellulaires correspondant à l'effet cytopathogène induit par les HPV (koilocytose) et les dysplasies légères du col utérin (CIN 1).

Lorsque la zone de jonction n'a pas été vue ou mal vue, on considère que la colposcopie n'est pas satisfaisante.

La recherche des HPV potentiellement oncogènes n'est pas recommandée en première intention dans la prise en charge des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade, car cette recherche est positive dans plus de 80 % de ces lésions.

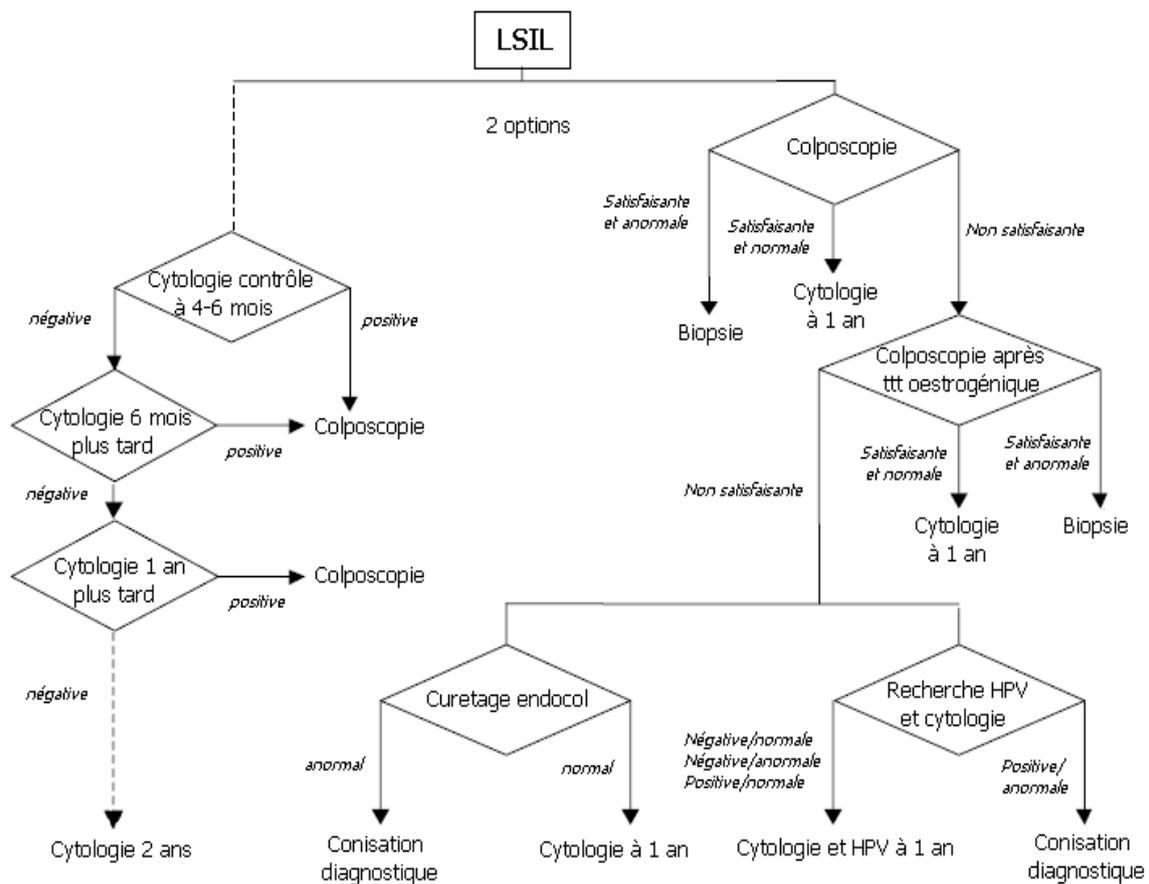


Figure 22 - Conduite diagnostique en cas de frottis cervico-utérin avec lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL) [55].

○ **Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) :**

Après un frottis cervico-utérin HSIL, il est nécessaire de faire un examen colposcopique d’emblée. L’examen colposcopique permet de repérer les lésions et d’orienter les prélèvements qui doivent être de bonne qualité.

Chez ces patientes considérées à haut risque (cytologie de haut grade) une exérèse à visée diagnostique est indiquée.

○ **Conduite diagnostique en cas de frottis avec anomalies des cellules glandulaires (AGC) :**

Le système de Bethesda 2001 distingue parmi les anomalies des cellules glandulaires:

- les atypies des cellules glandulaires ;
- les atypies des cellules glandulaires ou endocervicales évoquant une néoplasie ;
- l'adénocarcinome endocervical in situ (AIS) ;
- les adénocarcinomes ;
- les autres néoplasies malignes.

Quelles que soient les anomalies des cellules glandulaires, une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol est recommandée. Si de plus les anomalies des cellules glandulaires sont de type endométrial, un contrôle histologique de l'endomètre est recommandé.

Si ces examens sont normaux :

- en cas d'AGC :
 - il est recommandé de refaire un frottis à 6 mois ;
- en cas d'AIS ou adénocarcinome 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.

2.1.4.L'état actuel du dépistage en France

Le cancer du col de l'utérus est un candidat idéal au dépistage par son évolution lente et l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables. Le test de dépistage de référence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus repose sur le frottis cervico-utérin [58].

Il n'y a pas à l'heure actuelle en France de programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. En revanche, le dépistage individuel est bien développé [61].

2.1.4.1. Le dépistage individuel

Le dépistage individuel (appelé également dépistage spontané) du cancer du col de l'utérus est une pratique bien développée en France :

- Le nombre de frottis réalisés en médecine libérale provient des données de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS). En 2003, 2004 et

2005, respectivement 4 546 924, 4 534 271 et 4 683 902 frottis ont été remboursés. Ces nombres de frottis, rapportés à la population féminine des assurées sociales de la CnamTS âgées de 25 à 65 ans, permettent de calculer des taux d'activité moyens annuels. Ces taux d'activité sont de 30,4 frottis pour 100 femmes en 2003, 29,7 en 2004 et 30,1 en 2005. Ces volumes correspondraient à une couverture, c'est-à-dire la proportion de femmes ayant réalisé un FCU sur trois ans, de 90,2% si les femmes ne faisaient qu'un seul frottis de dépistage tous les trois ans. En pratique, certaines femmes en font plus souvent, d'autres jamais ou trop rarement [61].

- L'estimation du taux de couverture par FCU est fondée sur l'Échantillon permanent interrégime des bénéficiaires (Epib qui ne concerne pour le moment que la CnamTS). Le taux de couverture global est estimé à 58,7 % sur la période 2003-2005 pour les femmes de 25 à 65 ans. Entre 25 et 54 ans, la couverture de dépistage est supérieure à 60 % avec, chez celles de 35 à 44 ans, une couverture de 66,5 %. En revanche, la couverture chute en dessous de 50 % après 55 ans (Figure 23) [61].
- La couverture déclarée par les femmes lors d'enquêtes en population générale permet d'avoir une estimation de la "fourchette" haute de la couverture. Parmi les femmes de 25 à 65 ans interrogées dans le "Baromètre cancer" 2005, 81,0 % ont déclaré avoir eu un FCU au cours des trois dernières années. Le recours déclaré au FCU au cours des trois dernières années varie avec l'âge : il dépasse 80,0 % entre 30 et 54 ans et est inférieur à 74 % dans les autres tranches d'âge (Figure 24) [61].

En conclusion, le nombre de FCU remboursés par l'assurance-maladie sur 3 ans permettrait de couvrir 90 % des femmes (bénéficiaires) de la tranche d'âge cible du dépistage du cancer du col de l'utérus. Mais, le taux de couverture moyen (tous âges confondus) calculé sur trois ans (2003-2005) était de 58,7 % (CnamTS). La couverture déclarée dans le "Baromètre cancer" 2005 était de 81,0 % [58].

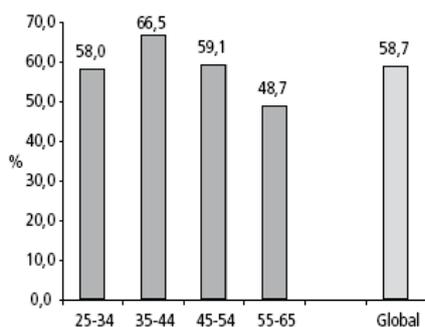


Figure 23 - Taux de couverture par FCU chez les femmes de 25 à 65 ans – Période 2003-2005 (Epib) [61].

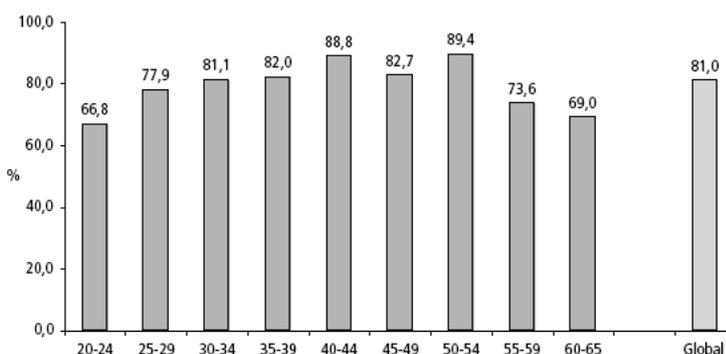


Figure 24 - Couverture déclarée par FCU chez les femmes de 25 à 65 ans. Baromètre cancer 2005 [61].

2.1.4.2. Le dépistage "organisé"

En France, depuis les années 90, cinq départements ont mis en place un dépistage dit "organisé" du cancer du col de l'utérus. Il s'agit d'initiatives locales. L'organisation comprend une structure de gestion chargée de la coordination au niveau local. Chaque structure de gestion a adopté une organisation différente (mode d'invitation, recueil des frottis, tranches d'âges...) étant donné qu'il n'y avait pas de cahier des charges national publié (Tableau 8) [60].

En 2008, seules trois structures de gestion organisent le dépistage du cancer du col de l'utérus : l'Isère, l'Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin) et la Martinique, le Doubs ayant arrêté son programme depuis fin 2004 [61].

	Isère	Martinique	Bas-Rhin (67)/ Haut-Rhin (68)	Doubs
Ancienneté du programme	1991	1991	67 : 1994 68 : 2001	1993
Effectif / pop. cible (Insee 2003- 2005)	142 454	120 182	480 706	Environ 152 000
Tranches d'âge cibles	50-74 ans	20-65 ans	25-65 ans	25-65 ans
Modalité d'invitation	Toutes les femmes Tous les 2 ans	Toutes les femmes de 25-65 ans Tous les 3 ans	Femmes n'ayant pas réalisé un FCU au cours des 3 dernières années	Femmes ayant déjà réalisé un frottis sont concernées

Tableau 8 – Les cinq départements ayant mis en place un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France [61].

2.1.4.2.1. Organisation en Isère

En Isère, le programme a démarré en 1991. Dès l'origine du projet, les partenaires locaux du dépistage ont proposé la prise en charge d'une consultation de dépistage proposant le dépistage des cancers du sein, du côlon-rectum et du col de l'utérus. Cette consultation de dépistage s'adressait initialement aux femmes de 50 à 69 ans tous les 2,5 ans. Actuellement, la structure de gestion invite les femmes de 50 à 74 ans tous les deux ans. Le but de cette stratégie d'invitation est d'avoir une population cible déjà concernée par les autres campagnes de dépistage et de s'appuyer sur le médecin généraliste et le gynécologue pour élargir l'offre des "préleveurs de frottis". La population cible de ce dépistage est estimée à environ 142 000 femmes.

La structure de gestion recueille les résultats de tous les frottis (et des examens de suivi) réalisés dans le cadre de ce dépistage organisé (sur invitation et pris en charge à 100 %). Les résultats des autres frottis réalisés dans le département ne sont pas recueillis [60].

2.1.4.2.2. Evaluation du dépistage organisé

Une première évaluation du dépistage organisé des quatre départements toujours en activité en 2006 a été réalisée par l'institut de veille sanitaire (InVS). Cette première évaluation centralisée du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus a permis à la fois d'analyser les résultats des programmes développés dans les différents départements et de les comparer pour les femmes de la tranche d'âge 50 à 65 ans, seule tranche d'âge commune aux quatre départements.

Malgré une participation au dépistage organisé assez faible lorsqu'elle est calculable, le pourcentage de femmes ayant eu au moins un frottis sur une période de trois ans (couverture) est plus élevé que le pourcentage national, en particulier dans les départements alsaciens et en Isère [62]. Cette augmentation globale de la couverture de dépistage en Alsace et en Isère se distingue de plus par son maintien à un niveau élevé après 50 ans alors que la moyenne nationale chute après cet âge [60].

2.1.4.3. Conclusion

Le point en 2004 sur les données sur le cancer du col en France, indiquait que :

- 55 % des femmes sont spontanément dépistées mais sans respect du rythme recommandé,

- 35 % des femmes n'ont jamais eu de frottis ou en ont eu à intervalles trop grands,
- pour plus de 50 % des cas de carcinome invasif ou *in situ* diagnostiqués, il n'y avait pas eu de FCU dans les 3 années précédant le diagnostic.

Les départements pilotes ont de très bons résultats à moyen terme notamment en Alsace :

- un taux de couverture à 5 ans de 80 %, plus élevé que la moyenne française,
- une baisse du nombre de frottis inutiles grâce à une régularisation du rythme,
- une qualité augmentée par un suivi des femmes ayant un frottis positif et une formation permanente des professionnels des départements impliqués [77].

Ceci incite à l'organisation du dépistage [52].

2.2. Prophylaxie vaccinale

L'incidence et la mortalité du cancer du col utérin continuent à régresser dans notre pays comme dans tous les pays industrialisés, en partie du fait de la prévention par dépistage des lésions précancéreuses. Malgré cela le frottis n'a pas répondu à toutes les attentes auxquelles on pouvait s'attendre pour réduire à une large échelle l'incidence de ce cancer. Il se pose toujours des questions non résolues, notamment celui de la participation (et plus exactement de la non-participation) des femmes au dépistage [61].

La possibilité de prévention primaire par vaccination contre certains HPV ne peut être évoquée que dans ce contexte global.

Les papillomavirus sont la cause nécessaire au développement des cancers du col de l'utérus. Le fait qu'il existe cette relation de causalité offre une possibilité de prévention de ces cancers en empêchant l'infection par une vaccination.

Les vaccins anti-papillomavirus représentent un énorme espoir en termes de santé publique car ils sont susceptibles de prévenir efficacement le 2^{ème} cancer de la femme au niveau planétaire et de réduire à la fois les coûts humains et de santé [52]. S'ils représentent un espoir, c'est à une condition : que le vaccin vienne en complément du dépistage et qu'il ne puisse pas s'y substituer [59].

2.2.1. Principes de la vaccination HPV

Le développement d'un vaccin contre le HPV a longtemps été impossible du fait de l'absence de systèmes cellulaires capables de multiplier ces virus. La production par génie génétique, dans des levures et des cellules d'insecte, de la protéine L1 qui compose l'enveloppe virale a permis de surmonter cet obstacle. Ces cellules permettent le repliement et l'auto-assemblage spontanés d'une capsidie sphérique tout à fait semblable à celle du virus [49] (Figure 25).

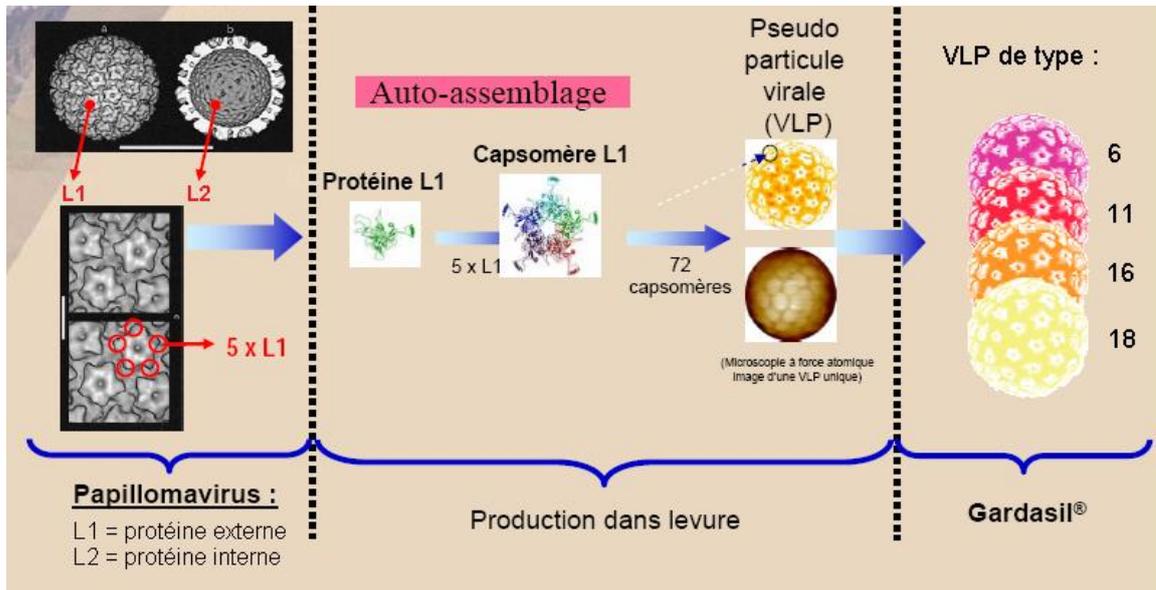


Figure 25 – Développement du vaccin prophylactique GARDASIL®, contenant les VLP-L1 des HPV de type 6, 11, 16 et 18, protéines chimères exprimées au sein de *S. cerevisiae* [78].

Ces particules pseudo-virales, en anglais virus like particles (VLP), ressemblent au virus, mais ne contiennent pas son matériel génétique. De ce fait, inoculées à des animaux ou des humains, elles trompent le système immunitaire qui les reconnaît comme des virus et produit des taux d'anticorps élevés sans générer de maladie ni d'infection. Elles protègent alors d'une infection à HPV lors d'une exposition ultérieure [72] (Figure 26).

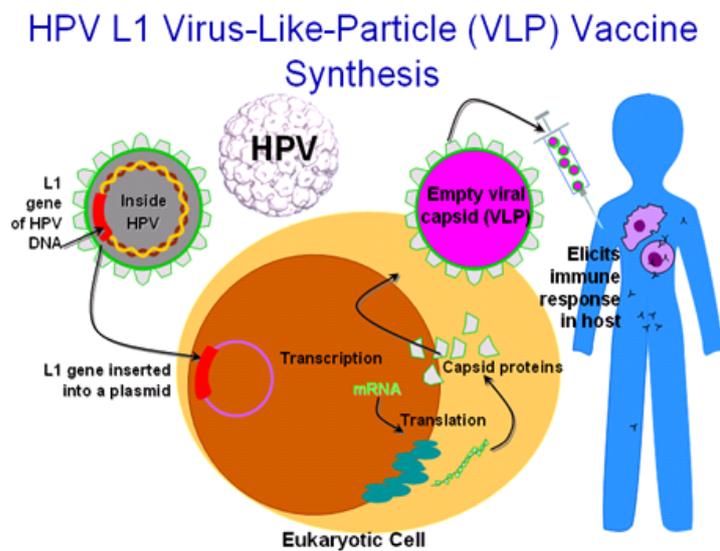


Figure 26 - Etapes de synthèse d'un vaccin prophylactique basé sur les VLP-L1 [72].

Le vaccin recombinant non infectieux préparé à partir de ces VLP procure une forte réaction de l'immunité humorale (production d'anticorps), très supérieure à celle de l'immunité naturelle qui ne protège pas toujours contre une nouvelle exposition au virus.

Ces anticorps produits par les lymphocytes B transsudent à la surface du col de l'utérus, dans le mucus qui tapisse celui-ci, réalisant un véritable tapis protecteur qui neutralise et élimine les papillomavirus qui pourraient se présenter [11] [49] (Figure 27).

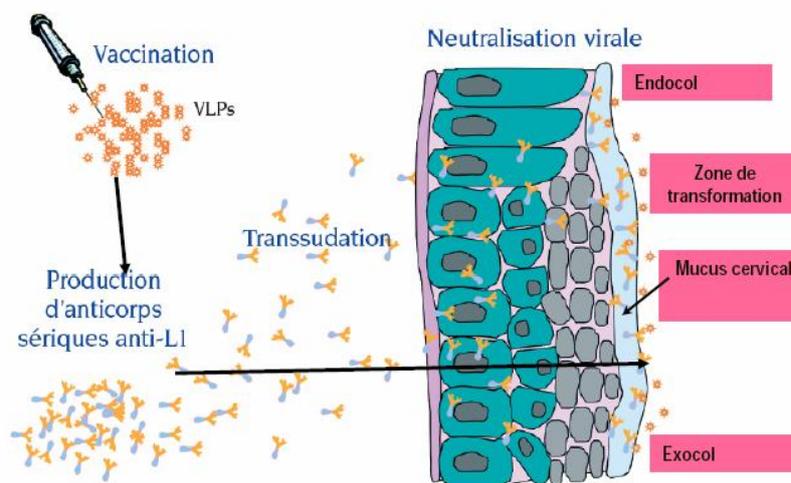


Figure 27 – Principe de la vaccination HPV [78].

2.2.2. Les étapes du lancement du vaccin HPV

Le lancement des vaccins HPV a nécessité une progression en plusieurs étapes. Tout d'abord, l'Europe a dû accorder son autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les deux vaccins HPV. La France ensuite, par l'intermédiaire de l'agence française pour la sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), du comité technique des vaccinations (CTV), du haut comité de la santé publique (HCSP), du comité économique des produits de santé (CEPS), de la commission de transparence, a édité des recommandations, décidé d'un remboursement et mis en place un plan de gestion des risques, propres à sa politique de santé (Figure 28).

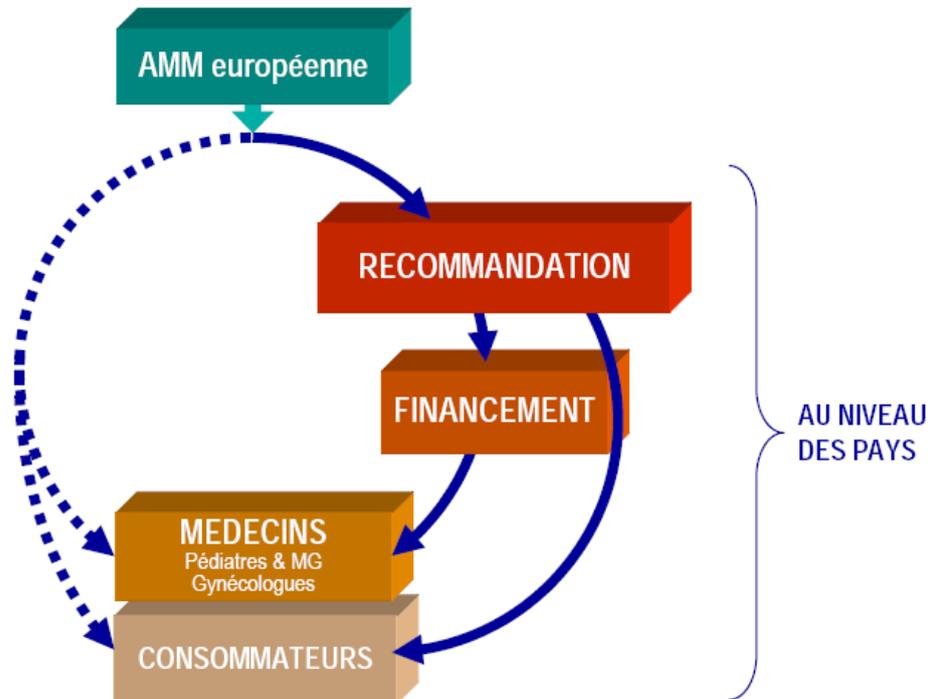


Figure 28 – Les étapes du lancement d’un vaccin en Europe [83].

2.2.2.1. Autorisation de mise sur le marché

La première étape est l’enregistrement du produit. Le vaccin est un médicament, issu du génie génétique et, en tant que tel, son dossier est analysé (tolérance, effets indésirables, immunogénicité, efficacité) par l’european agency for the evaluation of medicinal products (EMA). L’AFSSAPS, pour la France, participe à l’analyse du dossier. Ainsi, après l’obtention de l’AMM, l’accès au marché devient réalité.

L’Union Européenne a reconnu la grande avancée dans la prévention du cancer du col de l’utérus et a donc autorisé la mise sur le marché des 2 vaccins HPV : Gardasil® le 20 septembre 2006 et Cervarix® le 20 septembre 2007.

En revanche, l’AMM ne donne aucune indication sur l’intérêt du produit comme outil d’une stratégie de santé publique dans le cadre d’une politique de prévention du cancer du col de l’utérus. Chaque pays définira en fonction de sa politique de santé, le cadre d’utilisation du vaccin HPV [47].

2.2.2.2. Intégration dans le calendrier vaccinal

Lors de la mise sur le marché d'un nouveau vaccin, la question de son intégration dans le calendrier vaccinal se pose aux autorités de santé. En effet, l'AMM permet l'utilisation à titre individuel du vaccin mais ne préjuge pas de la pertinence, d'un point de vue de santé publique, d'une recommandation de vaccination systématique.

Une politique vaccinale a pour objectif principal de prévenir une infection et ses conséquences chez un individu et dans une population.

Les paramètres à prendre en compte pour décider d'une éventuelle introduction d'un nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal sont : l'épidémiologie de la maladie, l'efficacité et la tolérance du vaccin, le coût du vaccin et de son administration, la faisabilité de l'intégration dans le calendrier vaccinal, la perception sociale de la maladie, les objectifs de la maîtrise de la maladie [47].

Le CTV qui regroupe des experts de différentes disciplines élabore une proposition de calendrier vaccinal qui est ensuite validée par le HCSP. Les recommandations des experts tiennent compte des orientations générales de l'organisation mondiale de la santé (OMS) en matière d'élimination de certaines maladies [59].

La loi du 9 août 2004 précise que « la politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis du HCSP ».

Le calendrier vaccinal 2009, publié dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* (BEH) du 20 avril 2009, introduit de nouvelles recommandations qui concernent, entre autres, les vaccinations contre les infections à papillomavirus humains [63].

- **Recommandations générales** concernant la vaccination contre les infections à papillomavirus humains :

Depuis 2007, la vaccination contre les infections à papillomavirus humains est recommandée à toutes les jeunes filles âgées de 14 ans, afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque d'infection à HPV.

Une mesure de rattrapage est prévue et le vaccin est également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

Le CTV/HCSP, dans l'avis du 14 décembre 2007, recommande, dans l'état actuel des connaissances, préférentiellement le vaccin quadrivalent (6, 11, 16, 18) par rapport au vaccin bivalent (16, 18) [63].

- **Nouvelles recommandations** en 2009 concernant la vaccination contre les infections à papillomavirus humains :

Chez les jeunes filles devant bénéficier d'une greffe, la vaccination contre les HPV peut être proposée avant l'âge de 14 ans en restant dans la tranche d'âge définie par l'AMM des vaccins disponibles (à partir de 9 ans pour Gardasil[®] et à partir de 10 ans pour Cervarix[®]). Le HCSP/CTV recommande que ces sujets puissent bénéficier d'un suivi annuel des taux d'anticorps vaccinaux (Annexe 1) [63].

2.2.2.3. Négociation du prix et remboursement du vaccin

Ces nouveaux vaccins, faisant souvent appel aux technologies les plus récentes pour répondre aux exigences croissantes des autorités en matière de sécurité, sont le fruit d'efforts de recherche de plus en plus coûteux. Le prix du vaccin est fixé par convention entre le CEPS et l'entreprise qui exploite le vaccin après avoir étudié les rapports coût/efficacité [47].

En France, le coût du vaccin Gardasil[®] est de 123,66 € par injection, le coût du vaccin Cervarix[®] est lui de 111,82 € par injection [50]. Le coût total d'un cycle de vaccination (correspondant à 3 injections) est donc élevé.

Si l'on veut une large protection contre le cancer du col de l'utérus, il faut que l'accès au vaccin soit possible pour tout le monde grâce à un remboursement, pour obtenir une couverture vaccinale élevée.

La commission de la transparence est une commission spécialisée de la haute autorité de santé (HAS), composée d'experts médicaux et scientifiques, dont la mission est d'évaluer les médicaments pour lesquels les laboratoires sollicitent l'inscription sur la liste des médicaments remboursables [89]. Cette commission donne un avis sur la prise en charge des médicaments par la Sécurité sociale en précisant :

- le service médical rendu (SMR), qui prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'infection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux, l'intérêt de santé publique. Le taux de prise en charge du médicament est fixé par l'union nationale des caisses d'assurance maladie en fonction du SMR.
 - « Le Service médical rendu par Gardasil[®] important » [80].
 - « Le Service médial rendu par Cervarix[®] est important dans l'indication de

l'AMM, bien que la Commission de la Transparence considère que le niveau de preuve dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus dues aux papillomavirus humains de génotypes 18 ne soit pas optimal et que, par ailleurs, ce vaccin ait des indications thérapeutiques plus réduites que l'alternative vaccinale avec le vaccin quadrivalent Gardasil® » [82].

- l'amélioration du SMR (ASMR) du médicament par comparaison avec les médicaments de la classe pharmacothérapeutique de référence. Le niveau de l'ASMR est attribué selon une échelle qui va de l'absence d'amélioration (niveau V) à un progrès thérapeutique majeur (niveau I). L'ASMR est un des éléments pris en compte par le CEPS pour la fixation du prix du médicament.
 - « La Commission considère que le vaccin Gardasil® apporte une Amélioration du Service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie de prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve et des verrues génitales externes » [80].
 - « La Commission considère que le vaccin Cervarix® n'apporte pas d'Amélioration du Service médical rendu (ASMR V) par rapport au vaccin Gardasil® dans la stratégie de prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dus aux papillomavirus humains de types 16 et 18 » [82].

L'inscription de Gardasil® et Cervarix® sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux est assortie du prix, du taux de remboursement (65%) et des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement du vaccin dans le cadre de l'AMM française.

2.2.2.4. Promotion et éducation

L'atteinte d'un taux élevé de couverture vaccinale repose largement sur l'engagement et la détermination des professionnels de santé, ainsi que sur l'éducation du public.

Les gynécologues ont une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des HPV que d'autres catégories de médecins, tels que les pédiatres ou les généralistes. L'information des médecins qui seront en charge de la vaccination dans le domaine des infections par les HPV est donc une des priorités de la mise en place d'un programme de vaccination anti-HPV [56].

Vis-à-vis du public, il est important de fournir une information claire, simple et facilement assimilable car l'arrivée d'un nouveau vaccin n'est pas toujours bien acceptée. La sous-information et les fausses idées qui circulent sur l'infection à HPV et ses relations avec le cancer du col de l'utérus est une première barrière. Différentes enquêtes auprès du public

montrent que plus de 80% des femmes n'ont pas la moindre idée de la cause du cancer du col utérin [2] [3]. Deuxièmement, une vaccination contre une infection sexuellement transmissible chez des enfants de 10 à 14 ans peut se heurter soit au fait que les personnes à vacciner ne se sentent pas encore concernées, soit au fait que la vaccination est vue par l'entourage familial comme une intention de débiter une activité sexuelle. Pourtant, elle doit être réalisée à un âge suffisamment précoce pour être pleinement efficace, si l'on considère le très jeune âge des premières relations sexuelles de certaines jeunes filles [11].

La mise sur le marché des vaccins HPV va clairement renforcer les actions d'éducation et d'information sur les causes de la maladie et les moyens qui existent pour la prévenir. Tout d'abord, il faut bien faire la distinction entre l'infection HPV relativement fréquente et asymptomatique dans la population générale et ses conséquences plus rares que sont les précancers et cancers du col utérin. Puis il faudra communiquer sur la vaccination et surtout veiller à ne pas se démobiler vis-à-vis du dépistage du cancer du col et face à la prévention des infections sexuellement transmissibles, et en particulier du Sida [48].

2.2.2.5. Mise en place d'un plan de gestion des risques

Conformément aux conditions relatives à l'autorisation de mise sur le marché, le titulaire de l'AMM s'engage à effectuer les études et les activités de pharmacovigilance supplémentaires détaillées dans le plan de pharmacovigilance et à mettre à jour le plan de gestion des risques.

Il est aussi du devoir des autorités de santé publique de surveiller la commercialisation du vaccin en déterminant son efficacité. Le suivi à long terme des personnes vaccinées est également indispensable, notamment pour s'assurer de l'absence de risques de pathologies pouvant être liées à un effet secondaire de la vaccination. Toutes les informations concernant le suivi des personnes vaccinées devront être communiquées aux responsables et aux acteurs de santé via le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de rattachement géographique.

Un plan de gestion des risques a été mis en place aux niveaux national et européen afin de détecter et d'analyser des effets indésirables nouveaux observés par les professionnels de santé, dans les conditions réelles d'utilisation de ce vaccin.

En France, en complément du plan de gestion des risques européen et afin de mieux appréhender le profil de sécurité d'emploi dans les conditions réelles d'utilisation de la spécialité Gardasil[®], l'AFSSAPS a initié un plan de gestion des risques national, dirigé par le Dr Anne CASTOT, avec :

- une surveillance pro-active de l'ensemble des événements post vaccinaux assurée par le CRPV de Bordeaux
- un suivi du registre national des grossesses confié au CRPV de Lyon
- la participation d'un groupe national référent, composé d'experts cliniciens et épidémiologistes, chargé notamment, si nécessaire, d'analyser les éventuels cas de manifestations auto-immunes qui pourraient être déclarés et d'anticiper la mise en place d'études épidémiologiques en France pour la surveillance de ce vaccin
- la réalisation avec la Cnam TS d'une étude de surveillance de l'incidence des maladies auto-immunes entrant dans le cadre des affections de longue durée sur l'ensemble de la population cible recommandée par le HCSP, jeunes filles et femmes, vaccinées ou non et affiliées au régime général de l'assurance maladie [91].

L'AFSSAPS a présenté le premier bilan de pharmacovigilance de ce nouveau vaccin pour la France le 15 juillet 2008. Les données de surveillance ne remettent pas en cause le rapport bénéfice risque du vaccin. Le bilan arrêté à la fin du mois de juin 2008 montre qu'environ 1,4 million de doses ont été délivrées et les principales données de pharmacovigilance sont les suivantes :

- environ 700 notifications ont été recueillies et analysées. Près de 86% d'entre elles concernent des effets indésirables connus bénins et transitoires avec une prédominance de réactions au site d'injection (douleur), fièvre, syncopes vasovagales. Quelques cas d'urticaire et de lymphadénopathies ont été également rapportés ;
- les effets indésirables graves ayant nécessité une hospitalisation concernent majoritairement des réactions attendues (syndromes fébriles, arthromyalgies, syncopes), toutes d'évolution favorable ;
- enfin, quelques cas de maladies auto-immunes (démýélinisations aiguës centrales, arthrites et thrombopénies), souvent peu documentés, ont été signalés mais ne permettent pas d'établir un lien de causalité ; leur nombre reste très inférieur au nombre attendu en l'absence de vaccination ;
- aucun effet indésirable pour la trentaine de cas d'exposition à Gardasil® au cours ou un mois avant une grossesse n'a été rapporté durant la période d'analyse.

Ces données ne modifient pas le profil de sécurité d'emploi du Gardasil® tel qu'il a été défini au moment de son autorisation de mise sur le marché.

L'AFSSAPS rappelle qu'en janvier dernier, l'EMEA a confirmé qu'aucun lien de causalité n'avait été établi entre les deux cas européens de mort subite inexplicée et la vaccination par

Gardasil®. A ce jour, aucun décès n'a été rapporté en France.

De plus, en mai 2008, l'EMA a décidé de modifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour notamment inclure le risque de syndrome de Guillain-Barré, à la suite de cas signalés majoritairement aux Etats-Unis et sans qu'aucun lien de causalité n'ait été défini. A ce jour, aucun cas similaire n'a été rapporté en France [84].

Un plan de gestion des risques a aussi été initié pour la spécialité Cervarix® mais il n'y a pas encore eu de premier bilan de la surveillance des risques en France.

2.2.2.6. Médiatisation

La publicité auprès du public d'un médicament n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'aucune de ses différentes présentations ne soit remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie et que l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ne comporte pas d'interdiction ou de restrictions en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique [59] [85].

Toutefois, la publicité pour les vaccins peut s'adresser au public (article L. 5122-6 du code de la santé publique) mais doit tenir compte non seulement des conditions d'AMM mais aussi des recommandations françaises du HCSP. Les campagnes publicitaires auprès du public pour des vaccins obligatoires ou recommandés, sous la forme de messages télévisuels ou radiodiffusés, ne sont autorisées que si elles sont assorties, de façon clairement identifiée, des mentions minimales obligatoires que le HCSP détermine en prenant en compte les caractéristiques de tels messages publicitaires audiovisuels [85].

Depuis le début de l'année 2007, la publicité pour le vaccin Gardasil® puis Cervarix® est apparue dans les kiosques puis à la télévision. Pour pouvoir diffuser leurs supports publicitaires, cinq mentions minimales obligatoires ont été imposées aux laboratoires titulaires de l'AMM :

- La cible de la vaccination contre les papillomavirus est représentée par les jeunes filles de 14 ans et en rattrapage par les jeunes filles de 15 à 23 ans sous réserve que la vaccination ait lieu au plus tard dans l'année suivant le début de l'activité sexuelle.
- Le vaccin ne couvre que deux des virus oncogènes qui sont à l'origine de seulement 70 % des cancers du col de l'utérus.
- Le maintien du dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-vaginaux réguliers est en conséquence indispensable.

- L'existence de deux vaccins, un quadrivalent (6, 11, 16 et 18) et un bivalent (16 et 18) efficaces dans la prévention du cancer du col de l'utérus. L'absence de protection du vaccin bivalent vis-à-vis des condylomes doit être soulignée. La publicité doit permettre d'identifier le caractère bivalent ou quadrivalent du vaccin dont il est fait état dans chacune des publicités.
- La recommandation d'utiliser préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent doit apparaître [63].

La communication est vérifiée par la commission du contrôle de la publicité et la direction générale de la santé.

2.2.2.7. Observance

En termes de santé publique, la participation au programme vaccinal est, comme pour le dépistage, déterminante. Les modèles mathématiques nous indiquent qu'avec un vaccin HPV 16 et 18, efficace à plus de 90% pour les cancers associés à ces types viraux, la protection du cancer du col ne serait que de 30% pour une couverture de 50% de la population et de 80% si toute la population est vaccinée [18]. La performance de la campagne vaccinale est donc dépendante de l'étendue de la participation et du respect du schéma vaccinal avec l'injection des 3 doses.

De façon idéale, la première dose de vaccin doit être administrée avant les premiers rapports sexuels. Cette période coïncide avec les premières règles mais aussi avec les primo-prescriptions de contraception. C'est donc un moment propice pour consulter un médecin afin d'aborder les problèmes gynécologiques et les moyens de prévention qui existent pour se protéger des IST. Il existe dans le calendrier vaccinal existant en France des rendez-vous pour les vaccinations de rappel (Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite = DTP) à l'âge de 11-13 ans et 16-18 ans qui sont importants à considérer pour un programme de vaccination des préadolescents et adolescents [11].

En ce qui concerne le Gardasil[®], Le bilan arrêté à la fin du mois de décembre 2008 montre qu'environ 1.850.000 de doses ont été délivrées, 1.250.000 jeunes filles ou jeunes femmes ont été vaccinées. Parmi elles, on estime que 850.000 ont reçu une seule dose, 200.000 deux doses et 200.000 autres ont reçu les trois doses. Par ailleurs, selon une étude réalisée auprès d'un panel de médecins, 94% des prescriptions sont réalisées aux âges recommandés (14-23 ans). La majorité d'entre elles concernent essentiellement des rattrapages entre 15 et 23 ans (79% des vaccinées), et peu d'adolescentes âgées de 14 ans (jusqu'à 14% des vaccinées) (Figure 29, Figure 30) [84] [92].

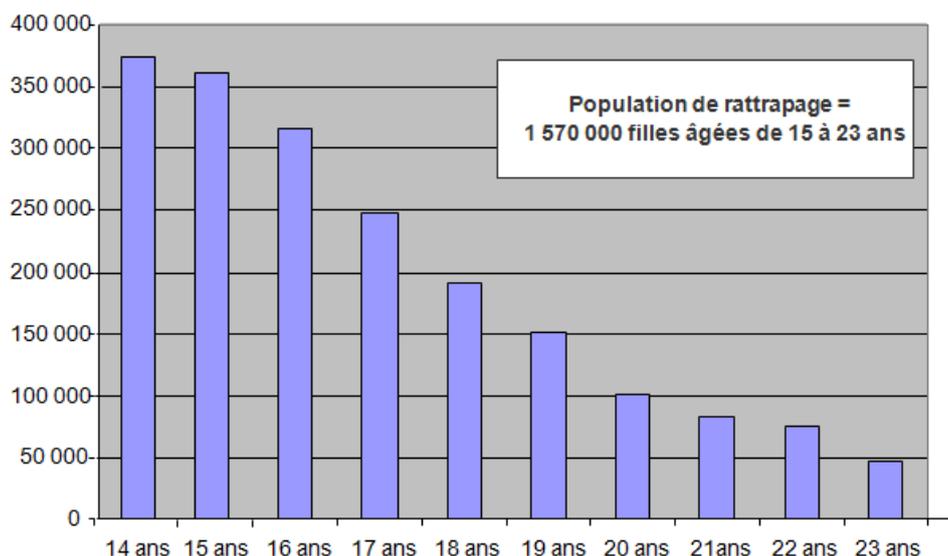


Figure 29 – Répartition de la population cible par âge (recommandations) pour la première année de vaccination.

Environ 2 millions de femmes sont éligibles à la vaccination.

Données Sanofi Pasteur MSD, juin 2008.

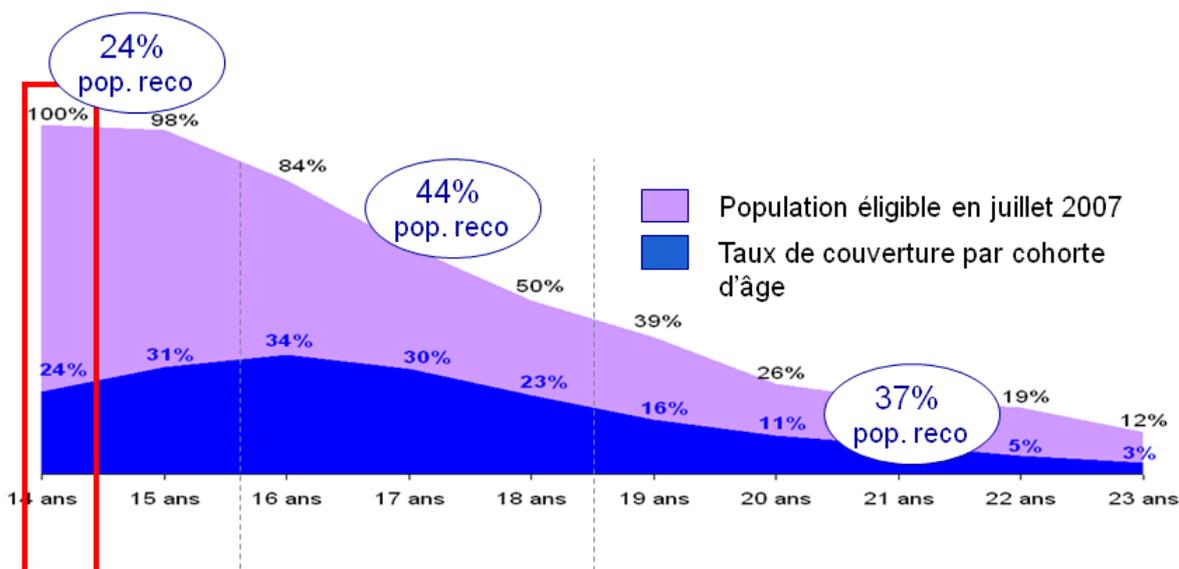


Figure 30 - Pourcentage de femmes ayant reçu la prescription d'au moins une dose de Gardasil® parmi la population recommandée, par âge

(Novembre 2008 – cumul depuis lancement).

Données Sanofi Pasteur MSD.

En France, la vaccination a bien démarré. Cependant, la part des vaccinations chez les filles de 14 ans reste marginale. Il est donc nécessaire d'améliorer la couverture vaccinale dans cette tranche d'âge ainsi que le suivi du schéma vaccinal à 3 doses.

2.2.3. Comparaison des deux vaccins HPV actuels

A ce jour, deux vaccins existent, disponibles dès à présent dans de nombreux pays et ayant reçu leur autorisation de mise sur le marché en France. Le vaccin quadrivalent Gardasil[®] (Merck[™]), dirigé contre les types 6, 11, 16, 18, fut le premier commercialisé (AMM européenne obtenue le 20/09/06 [80], en vente depuis le 23/11/06) suivi du vaccin bivalent Cervarix[®] (GSK[™]), dirigé contre les types 16 et 18, un an plus tard (AMM européenne obtenue le 20/09/07 [82], en vente depuis le 17/03/08) [31].

2.2.3.1. Modalités de vaccination

Les modalités de vaccination sont assez semblables. Pour obtenir la protection avec Gardasil[®], trois injections intramusculaires de 0,5 ml de solution vaccinale sont effectuées à 0, 2 et 6 mois.

Pour le second vaccin, Cervarix[®], le protocole vaccinal comporte également trois injections à 0, 1 et 6 mois [50].

2.2.3.2. Composition

La composition des vaccins est quelque peu différente. Les deux vaccins sont destinés à protéger contre l'infection HPV 16 et 18.

Le Gardasil[®] comprend également des protéines de capsid des HPV 6 et 11 pour la lutte contre les condylomes acuminés.

Le Cervarix[®] renferme, à côté des protéines virales, un adjuvant vaccinal original (ASO₄) présenté comme un nouveau immunostimulant induisant une réponse immunitaire humorale plus forte que l'adjuvant classique à base d'aluminium utilisé dans la majorité des vaccins [11].

2.2.3.3. Indications

Le Gardasil[®] est indiqué dans la prévention des lésions génitales précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin, des cancers du col de l'utérus et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux HPV 6, 11, 16, 18. Gardasil[®] a obtenu une AMM pour la vaccination chez les enfants, adolescentes et femmes de 9 à 26 ans.

Le vaccin Cervarix[®] est lui destiné à prévenir les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus dus aux HPV de type 16 et 18. Cervarix[®] a obtenu une AMM pour la vaccination chez les enfants, adolescentes et femmes de 10 à 25 ans [50].

2.2.3.4. Tolérance

Toutes les études publiées à ce jour montrent que ces vaccins sont parfaitement tolérés à court et à moyen terme. Comme on peut le constater souvent avec les vaccins, quelques réactions locales sont possibles sur le point d'injection (rougeur, douleur, tuméfaction) accompagnées d'un état de fatigue pendant quelques jours. Les réactions locales au lieu d'injection ont été plus souvent observées chez les sujets recevant un des vaccins anti-HPV (86-94%) que chez les sujets recevant le placebo (77-88%). Les effets indésirables systémiques (maux de tête, fatigue, symptômes gastro-intestinaux) ont eux été observés dans des proportions équivalentes chez les sujets recevant les vaccins anti-HPV et chez les sujets recevant le placebo.

Ces effets sont toujours de faible intensité et n'ont jamais entraîné l'arrêt d'un protocole vaccinal. La parfaite innocuité de ces vaccins semble donc assurée [11] [80] [82].

2.2.3.5. Immunogénicité

La composition vaccinale a été définie pour induire des réponses immunes protectrices contre l'infection, médiée par des anticorps de type d'immunoglobulines G (IgG) neutralisants. L'immunogénicité vaccinale est évaluée sur la base des taux d'IgG sériques mesurées au pic de la réponse vaccinale. L'induction d'une réponse mémoire, indispensable au maintien d'une efficacité à long terme, dépend étroitement de la capacité du virus à induire des réponses immunes à médiation cellulaire [58].

L'immunogénicité des vaccins anti-HPV composés de VLP est très bonne. Les résultats chez les sujets n'ayant jamais été infectés par les types d'HPV inclus dans le vaccin indiquent que l'ensemble des sujets vaccinés développe des anticorps après vaccination [80] [82]. Ainsi, le taux d'anticorps neutralisants dirigés contre les HPV retrouvés dans le sang des sujets vaccinés atteint rapidement des niveaux supérieurs à ceux observés au cours de l'infection naturelle. Ces taux baissent ensuite modérément et se maintiennent en plateau à une valeur toujours bien plus élevée que celle de l'infection naturelle. Il est donc parfaitement établi que la production d'anticorps sous l'effet des deux vaccins est potentiellement massive et durable. Par comparaison avec le titre moyen géométrique observé dans le groupe témoin des sujets infectés naturellement, le titre d'anticorps est de 66 à 148 fois plus élevé après vaccination contre le type 16. Après vaccination contre le type 18, il est respectivement 19 et 129 fois plus

élevé que ce qui est observé dans une infection naturelle. Pour les types 6 et 11, les titres moyens géométriques sont après vaccination environ 10 et 11 fois plus élevés que les titres d'anticorps détectés lors d'infections naturelles [11].

Les résultats disponibles sur la persistance des anticorps après vaccination indiquent une baisse du titre des anticorps quelques mois après l'injection de rappel suivant une courbe exponentielle de décroissance, comme cela est observé avec d'autres vaccins. Les anticorps persistent au moins 4 à 5 ans à un titre supérieur à celui qui est observé après une infection naturelle.

Avec le vaccin quadrivalent, 36 mois après la vaccination, les titres d'anticorps anti-HPV6 et anti-HPV11 sont similaires à ceux qui sont observés dans les infections naturelles, les titres d'anticorps anti-HPV18 sont environ 2 fois supérieurs à ceux qui sont observés après une infection naturelle et 17 fois en ce qui concerne les anticorps anti-HPV16.

Avec le vaccin anti-HPV16/18 (Cervarix®), les études indiquent que, 51 à 53 mois après vaccination, tous les sujets ont toujours des anticorps anti-papillomavirus de types 16 et 18 avec des titres moyens d'anticorps respectivement 17 et 14 fois plus élevés que ceux qui sont observés dans une infection naturelle [11].

2.2.3.6. Efficacité vaccinale

On dispose de données globalement convaincantes sur l'efficacité vaccinale *per protocol*. L'efficacité est évaluée en comparant la détection de marqueurs virologiques (détection de l'ADN viral et de sa persistance) et de critères cliniques (présence d'anomalies cytologiques).

- Gardasil®

À partir des 4 études cliniques contrôlées contre placebo, en double aveugle, randomisées, ayant inclus au total 16957 femmes âgées de 16 à 26 ans, sur un suivi moyen de 3,6 ans, l'efficacité de Gardasil® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des AIS associés à l'infection par les HPV 16 et 18 était de 96% dans la population *per protocol*. Cette population était composée de jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans, non infectées avant la première dose et jusqu'à un mois après la troisième (7^{ème} mois) par les types de HPV inclus dans le vaccin et ayant reçu les trois doses vaccinales dans l'année suivant l'inclusion. L'efficacité de Gardasil® était de 99% dans la prévention des condylomes et de 100% dans la prévention des lésions vulvaires et vaginales de haut grade (VIN 2/3 et VaIN 2/3) liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 [40] [42] [50] [80].

- Cervarix®

À partir d'une étude clinique, randomisée, contrôlée, en double aveugle, ayant inclus 15626 femmes âgées de 15 à 25 ans sur un suivi moyen de 15 mois après la dernière dose de vaccin ou de produit contrôle, l'efficacité de Cervarix® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) associés à l'infection par les HPV 16 et 18 était de 90,4% (93,3% pour HPV 16, 83,3% pour HPV 18). Cette population était composée de jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans, séronégatives pour HPV 16 et HPV 18, avec une cytologie normale ou de bas grade (ASC-US ou LSIL) à l'inclusion et ayant reçu au moins une dose de vaccin [50] [82] [41].

2.2.3.7. Recommandations

Le CTV et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France ont rendu le 9 mars 2007 [81] un avis dans lequel les experts :

- « recommandent, dans la perspective de la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que de la prévention des condylomes vulvaires, la **vaccination des jeunes filles de 14 ans**, afin de protéger les jeunes filles avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV ;

- « recommandent que le vaccin soit également proposé aux **jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle**, proposition qui pourrait être faite à l'occasion d'une primoprescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour tout autre motif ;

- « recommandent l'élargissement des dispositifs actuels pour permettre une prise en charge financière des adolescentes souhaitant être vaccinées sans avis parental ».

Alors qu'actuellement une grande partie des vaccinations est effectuée dans le cadre du rattrapage, il convient de rappeler que la vaccination des femmes déjà infectées ne bénéficie pas d'un rapport coût/efficacité favorable et que les filles de 14 ans constituent bien la cible principale. En outre, les leçons de la vaccination contre l'hépatite B (vaccination massive en France dans cette tranche d'âge) ne doivent pas être oubliées : il faut s'attendre à voir attribuer au vaccin HPV des maladies auto-immunes qui se révèlent préférentiellement à cet âge.

Dans l'attente de données supplémentaires, et d'études d'impact en santé publique, le HCSP, dans son avis du 14 décembre 2007, a recommandé « dans l'état actuel des connaissances... **préférentiellement le vaccin quadrivalent (6, 11, 16, 18) par rapport au vaccin bivalent (16, 18)** [59] [63] en raison :

- de l'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN),
- de l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus),
- d'une efficacité non formellement démontrée, bien que vraisemblable, du vaccin bivalent sur les CIN 2 ou plus liés au génotype 18,
- de l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant AS0₄. »

Une recommandation particulière du HCSP a été publiée dans le BEH du 20 avril 2009 [63] :

- « chez les jeunes filles devant bénéficier d'une greffe, la vaccination contre les HPV peut être proposée avant l'âge de 14 ans en restant dans la tranche d'âge définie par l'AMM des vaccins disponibles. Le HCSP/CTV recommande que les sujets puissent bénéficier d'un suivi annuel des taux d'anticorps vaccinaux. »

Si la vaccination HPV est désormais recommandée, elle n'est cependant pas obligatoire. En revanche, et c'est une décision importante compte tenu du coût des vaccins mis sur le marché, cette vaccination est remboursée à 65% jusqu'à l'âge de 23 ans, comme indiqué par le ministre de la Santé en juillet 2007.

2.2.3.8. Comparatif entre les 2 vaccins

	Gardasil®	Cervarix®
Dose et voie d'administration	0,5 mL intramusculaire	0,5 mL intramusculaire
Composition	Vaccin quadrivalent : 20 µg HPV6 40 µg HPV11 40 µg HPV16 20 µg HPV18	Vaccin bivalent : 20 µg HPV16 20 µg HPV18
Adjuvant	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (225 µg)	ASO ₄ (500µg d'hydroxyde d'aluminium + 50µg de lipide A détoxifié)
Système d'expression	Levures (<i>S. cerevisiae</i>)	Cellules d'insecte/baculovirus
Indications	Prévention des CIN 2/3, du cancer du col de l'utérus, des VIN 2/3, des VaIN 2/3 et des condylomes acuminés dus aux HPV 6, 11, 16 et 18.	Prévention des CIN 2/3 et du cancer du col de l'utérus dus aux HPV 16 et 18.
Calendrier	0, 2 et 6 mois	0, 1 et 6 mois
	Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.	
Population cible	- jeunes filles âgées de 14 ans et - jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.	
Tolérance	Globalement, les deux vaccins anti-HPV sont bien tolérés et ont démontré leur innocuité.	
Efficacité vaccinale per protocol	- 96% dans les CIN2/3 et AIS dus aux HPV 16 ou 18. - 100% dans les VIN 2/3 et les VaIN 2/3 dus aux HPV 6, 11, 16 ou 18. - 99% dans les condylomes acuminés dus aux HPV 6 ou 11.	- 90,4% dans les CIN 2/3 liés aux HPV 16 ou 18.
Coût/injection Prise en charge	123,66 euros Remboursement SS à 65 %	111,82 euros Remboursement SS à 65 %

Tableau 9 – Tableau comparatif entre les 2 vaccins [11]

2.2.4. Impact économique et humain de la vaccination

Dans les prochaines années, l'utilisation du vaccin contre l'infection par les HPV de types 16 et 18 devrait permettre de voir diminuer, au fil de la couverture vaccinale grandissante, non seulement les cancers qui demandent de nombreuses années à se constituer, mais aussi les lésions précancéreuses. Ainsi, avec une couverture vaccinale, si près de 80% des cancers pourraient être prévenus, ce sont environ 50% des CIN 1 et les deux tiers des CIN 2/3 qui seraient également évités, c'est-à-dire des milliers de lésions, de consultations et de traitement [48] (Figure 31).

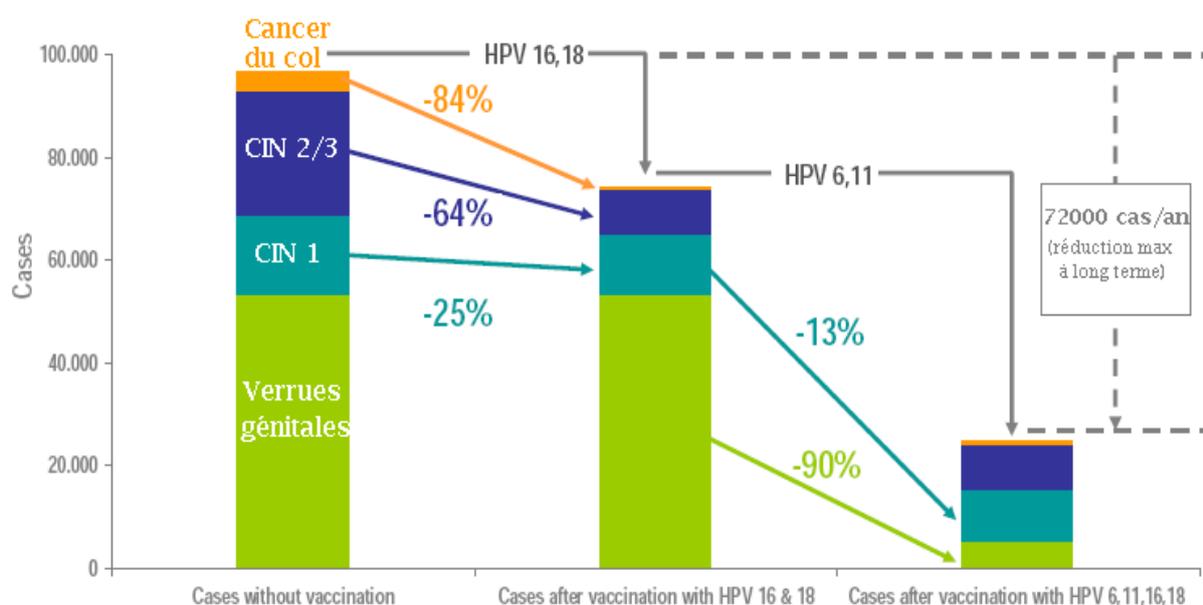


Figure 31 – Bénéfice attendu en France de la vaccination quadrivalente.

La vaccination des jeunes filles de 14 ans permettrait d'éviter : 22 531 verrues génitales,

8 004 CIN 1, 17 985 CIN 2/3 et 2 495 cancers du col de l'utérus

(hypothèse : efficacité à 100% contre les maladies liées aux HPV 6, 11, 16, 18 et 100% de couverture vaccinale chez les femmes) [83].

Toutefois, l'impact mesurable sur l'objectif final de la vaccination, la réduction de l'incidence des lésions invasives, sera largement fonction du taux réel de couverture de la population. Des simulations, effectuées à partir de modèles mathématiques faisant évoluer des cohortes virtuelles de patientes ont apporté des informations intéressantes. Par exemple, si l'on suppose une campagne de vaccination pendant vingt années, avec une vaccination des jeunes filles dès l'âge de 14 ans, on observe pendant cette période que, pour un taux de couverture vaccinale de 50% de la population, seulement 30% des cancers seront évités. Ce pourcentage passe à 50% si l'on étend la couverture jusqu'à 70% des jeunes filles concernées et atteint à peu près 80% si toute la population est vaccinée [18]. On comprend donc que le pari de la vaccination ne sera réellement gagné que si le vaccin HPV est rapidement administré à toutes les jeunes filles.

La diminution des cancers, des CIN et des condylomes grâce au vaccin permettra d'aboutir, non seulement à une meilleure qualité de vie des patientes, mais aussi, à long terme, à une économie sur les coûts de leur prise en charge médicale.

En France, les maladies liées aux HPV coûtent chaque année à la société 434 million d'euros (276 million € / an pour la Sécurité Sociale) dont 174 million € pour le dépistage, 44 million € pour le traitement des cancers cervicaux, 36 million € pour la prise en charge des verrues génitales et 22 million € pour la prise en charge des lésions cervicales [66].

Selon les estimations, dans 80 ans, on devrait économiser grâce à la vaccination environ 80 million d'euros. Cette somme correspond à un nombre moins important de traitements dus à une diminution des pathologies HPV induites. En revanche, les dépenses pour le dépistage vont rester stables. Vaccinées ou non, les femmes devront effectuer des frottis cervivo-utérin selon les recommandations actuelles (Figure 32).

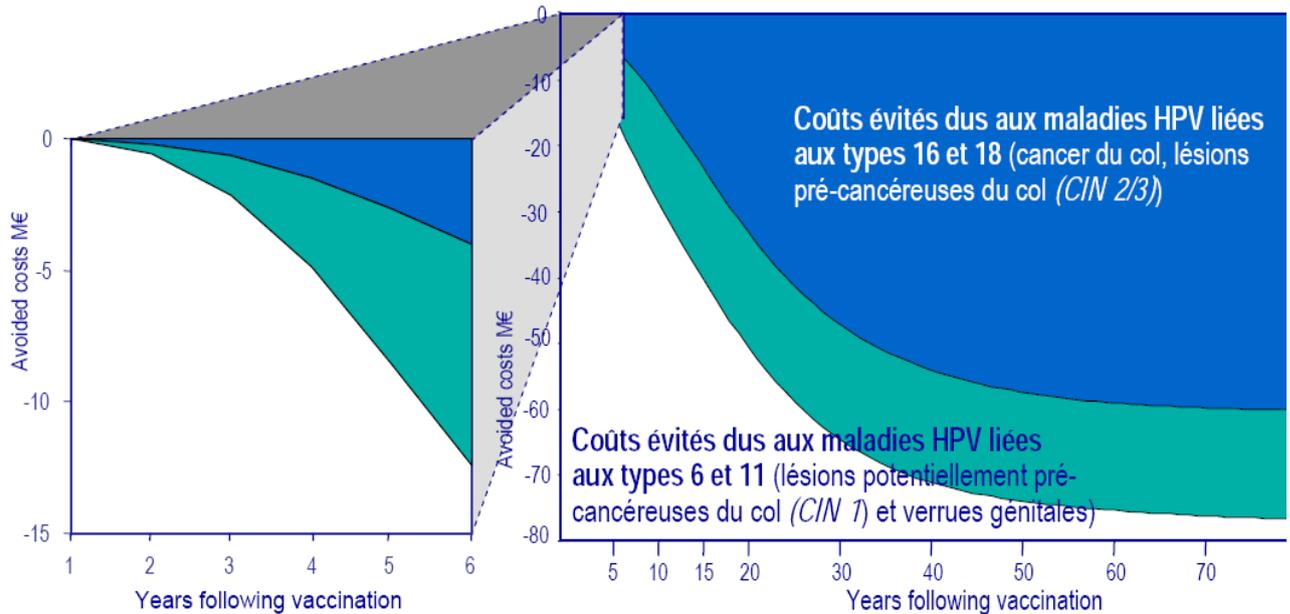


Figure 32 – Coûts évités par la vaccination HPV grâce à la diminution des maladies liées aux HPV de types 6, 11, 16, 18 [83]. Effet positif maximal de la vaccination, avec un vaccin HPV quadrivalent, dans le temps (hypothèse : efficacité à 100% contre les maladies liées à HPV 6, 11, 16, 18 et protection à vie).

2.2.5. Les questions qui restent en suspens

➤ Quel est l'âge optimal de vaccination ?

La transmission des papillomavirus étant essentiellement sexuelle, la vaccination doit donc intervenir avant l'âge des premiers rapports sexuels. L'âge moyen des premiers rapports sexuels a tendance à diminuer dans les pays industrialisés. En Europe, il est estimé à 17 ans. Mais 20 % des jeunes filles ont eu des rapports à l'âge de 15 ans. Les préadolescentes de 10 - 14 ans sont donc une cible privilégiée [48]. De plus, le vaccin est très immunogène entre 9 et 15 ans. L'âge de 11-13 ans est un âge auquel d'autres vaccins sont inscrits dans le calendrier vaccinal et le taux de couverture est élevé (vaccin contre Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite = DTP). Il faut profiter de cette consultation chez le médecin pour parler aux jeunes filles du vaccin HPV. Cependant, ce vaccin particulier du fait du mode de transmission de l'agent infectieux nécessite une information et une communication spécifiques adaptées à la fois au jeune et à ses parents [93].

Si les jeunes filles de 10 - 14 ans sont probablement les meilleures candidates à la vaccination, prévoir une vaccination « de rattrapage » chez les jeunes femmes jusqu'à 26 ans peut être nécessaire afin d'avoir une couverture vaccinale la plus complète possible. Il est probable qu'à cet âge l'acceptabilité du vaccin soit plus importante à l'occasion d'une première visite de contraception par exemple [33].

➤ **Quelle est la durée de protection après un schéma vaccinal à 3 injections ?**

La durée de protection semble corrélée au titre des anticorps spécifiques dans le sérum. Une durée de protection de 5 ans semble déjà acquise [50]. En effet, les anticorps persistent pendant 4 à 5 ans à un titre 5 à 17 fois supérieur à celui observé lors d'une infection naturelle [11]. Les taux d'anticorps neutralisants demeurant élevés après la vaccination laissent entrevoir une protection durable en particulier pour HPV 16 et 18 [49].

➤ **Des injections de rappel sont-elles nécessaires ?**

Les résultats d'immunogénicité et d'efficacité montre que la durée de protection n'est connue que pour cinq années ce qui suggère qu'il n'est pas nécessaire de faire une injection de rappel avant 5 ans. Toutefois, nous ne connaissons pas actuellement la corrélation exacte entre le taux minimum d'anticorps neutralisants et l'effet protecteur. Seule l'expérience vaccinale sur 10 à 20 ans permettra de confirmer la nécessité d'une injection de rappel et d'en fixer le calendrier [11].

➤ **Doit-on vacciner les hommes ?**

L'homme étant lui aussi porteur et vecteur d'HPV, il pourrait paraître judicieux de l'inclure dans un programme de vaccination. La vaccination des hommes contre les types 16 et 18 présente un intérêt certain du fait des lésions du pénis, de l'anus et de l'oropharynx [11].

Cette vaccination des adolescents des deux sexes contre les HPV aurait également l'avantage de responsabiliser garçons et filles en termes de prévention des infections sexuellement transmissibles et devrait réduire l'incidence de la maladie dans l'ensemble de la population en diminuant le nombre de contaminations lors des rapports sexuels. Une approche statistique a estimé qu'avec un taux de couverture de 90%, une efficacité vaccinale de 75% et une immunité persistante sur 10 ans, la vaccination des deux sexes réduirait la prévalence d'un génotype donné de 45%, contre 30% en cas de vaccination des seules femmes [93]. Cependant, si on a pu démontrer que les hommes développent une réponse immunitaire contre le HPV après vaccination, on ne sait pas encore si ces anticorps induisent une protection. De

plus, le rapport coût-efficacité a montré un surcoût considérable et déraisonnable de la vaccination des deux sexes [49].

➤ **Le vaccin sera-t-il accessible aux pays en voie de développement où le cancer du col de l'utérus est la première cause de mortalité par cancer chez la femme ?**

Le cancer du col de l'utérus est la première cause de mortalité par cancer dans les pays en voie de développement, qui dans l'ensemble ne peuvent bénéficier d'un programme de dépistage. Par conséquent, il semble évident que les femmes de ces pays devraient pouvoir accéder à un programme de vaccination de masse [93]. Cependant, les vaccins HPV actuellement développés ne semblent pas adaptés à ces régions à cause :

- du coût :
 - la fabrication de la particule VLP purifiée est chère
 - le schéma vaccinal comprend 3 injections ce qui augmente le coût de la vaccination
- des exigences de conservation : respect de la chaîne du froid [94].

Il subsiste donc de nombreuses difficultés à surmonter, en commençant par la vérification de l'efficacité durable avant d'envisager un élargissement de cette vaccination au niveau planétaire.

➤ **Qui doit vacciner ?**

On peut se demander quels sont les professionnels de santé qui seront le plus disponibles et les plus engagés pour pratiquer l'acte de vaccination. Il est certain que les pédiatres sont les médecins ayant la plus grande pratique de la vaccination, suivis par les médecins généralistes [93]. Les gynécologues sont en revanche peu concernés par la vaccination en dehors de celle contre la rubéole. Il est donc possible que l'acte de vaccination soit plus difficile à entrer dans la pratique courante d'un gynécologue comparé à un pédiatre ou à un médecin généraliste. Cependant, pour les pédiatres et les médecins généralistes, il semble exister une gêne à parler de vaccination contre les IST à des préadolescentes et à leur parents au cours d'une consultation surtout si le motif de la consultation est tout autre. Cela semble difficile pour certains praticiens qui perçoivent ces très jeunes adolescentes comme étant à bas risque de contracter une infection à HPV. Le sujet semblerait plus facile à aborder pour les gynécologues lors d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain ou lors de la pratique d'un FCU [58].

Un bilan à deux ans de la vaccination avec le vaccin quadrivalent Gardasil® a montré que l'essentiel des vaccinations a été effectué par les médecins généralistes et les gynécologues.

Les jeunes filles de 14 – 17 ans représentent la majorité (62%) des prescriptions de Gardasil® pour les médecins généralistes alors que les gynécologues ont plus prescrits aux jeunes femmes de 18 ans et plus (52% des prescriptions de Gardasil®) (Figure. 33).

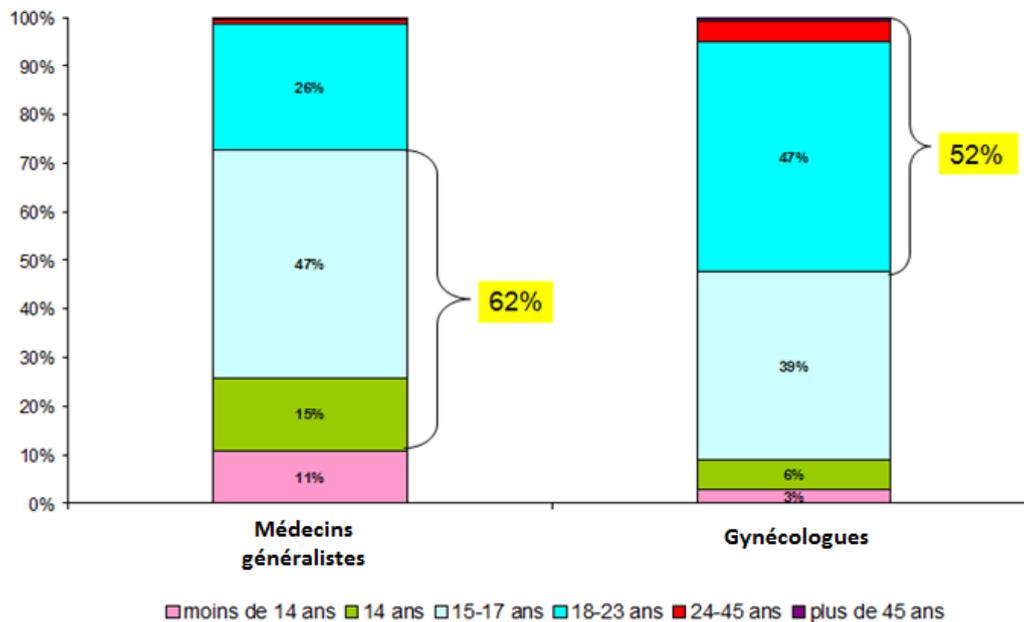


Figure 33 – Répartition par âge des femmes ayant reçu une prescription de Gardasil – Bilan en juin 2008.

Données Sanofi Pasteur MSD.

➤ **Y-a-t-il d'éventuelles interactions avec d'autres vaccins en cas d'administration simultanée ?**

Une seule étude a été déposée : celle de l'administration concomitante, mais en des sites d'injection différents, du vaccin HPV avec un vaccin hépatite B (recombinant). Les taux de séroprotection (proportion de sujets atteignant un titre d'anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) était comparable entre les 2 groupes (96,5 % pour la vaccination concomitante et 97,5 % pour le vaccin hépatite B lorsqu'il est administré seul) [50] [58]. Des études sur l'administration simultanée des vaccins HPV et d'autres vaccins que le vaccin de l'hépatite B (vaccins contre DTP et la coqueluche = DTPCa) sont en cours. Si les études prouvent que l'administration combinée des vaccins HPV et DTPCa lors de la même visite est possible, cela augmentera sûrement l'observance pour la vaccination HPV [54].

➤ **La vaccination est-elle possible chez les femmes immunodéprimées ?**

Il n'y a pas de données sur l'utilisation des vaccins HPV chez les sujets qui présentent une altération de la réponse immunitaire. Les sujets ayant une réponse immunitaire altérée suite à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur puissant, une anomalie génétique, une infection due au VIH, ou pour d'autres causes, peuvent ne pas répondre au vaccin [50]. Cependant, on pourrait proposer la vaccination HPV avant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur pour transplantation ou en cas de maladie auto-immune. Les nouvelles recommandations parues dans le BEH du 20 avril 2009 vont dans ce sens. Il s'agit pour les infections à HPV, de la possibilité pour les jeunes filles devant bénéficier d'une greffe d'être vaccinées avant l'âge de 14 ans en restant dans la tranche d'âge définie par l'AMM des vaccins disponibles (à partir de 9 ans pour Gardasil[®] et à partir de 10 ans pour Cervarix[®]). Le HCSP/CTV recommande que ces sujets puissent bénéficier d'un suivi annuel des taux d'anticorps vaccinaux [63].

➤ **Les vaccins anti-HPV 16 et 18 peuvent-ils induire une protection contre d'autres types d'HPV ?**

Il est généralement admis que la réponse immune aux VLP d'HPV est spécifique de type et, par conséquent, que la protection par vaccination devrait être limitée aux types inclus dans le vaccin. Toutefois, il a été observé *in vitro* un certain niveau de neutralisation croisée entre les types 16 et 31, ainsi qu'entre les types 18 et 45 [11].

Il faut rappeler que les types 16 et 18 représentent, à eux seuls, environ 70% de tous les cancers du col. En outre, en raison d'une proximité antigénique des protéines L1 de certains types viraux, c'est le phénomène dit de la neutralisation croisée, l'immunisation vaccinale contre un HPV 16 protège en partie contre le type 31, et l'immunisation à l'égard du type 18 protège fortement contre le type 45 (Figure 34). Les types 31 et 45 sont sans doute beaucoup moins fréquents mais, au total, on peut estimer que la vaccination protégera contre au moins 75 à 80% de tous les cancers du col utérin [58].

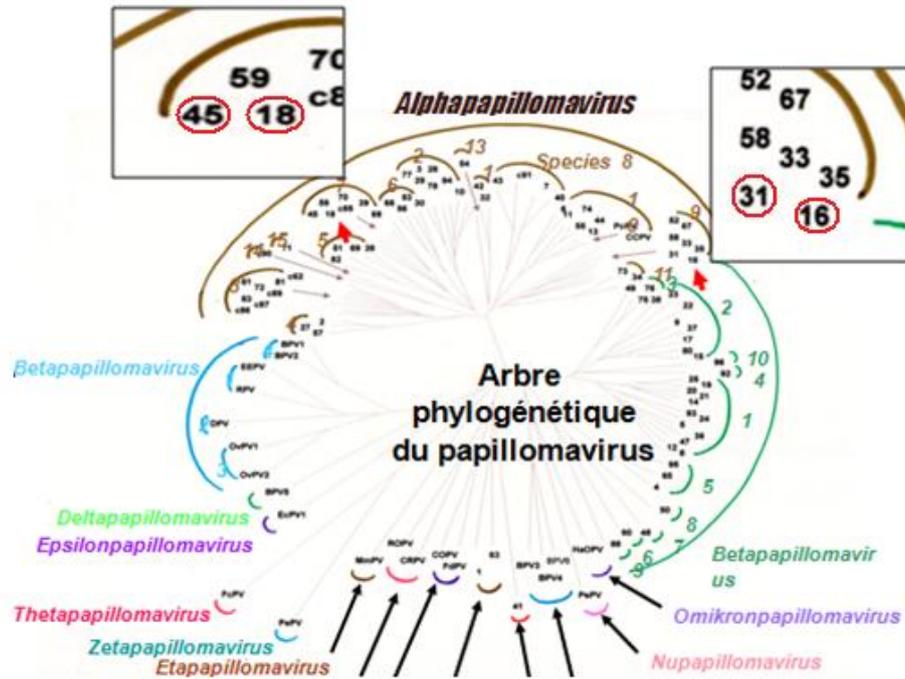


Figure 34 – Arbre phylogénétique du papillomavirus – Hypothèse reposant sur la proximité génétique de certains génotypes d’HPV : HPV 31 et 45 phylogénétiquement proches d’HPV 16 et 18 [12].

On distingue la notion de **neutralisation croisée** (Figure 35) qui désigne la capacité d’anticorps d’un type donné (par exemple le 16) de neutraliser des virus d’un type différent (par exemple le 31) de celle de **protection croisée** (Tableau 10 et Tableau 11) qui désigne la capacité d’un vaccin à protéger contre des maladies (infections, lésions, cancers) provoquées par des virus d’un type non contenu dans ce vaccin.

La neutralisation croisée fait référence à des propriétés d’immunogénicité *in vitro*, tandis que la protection croisée fait référence à une efficacité clinique, constatée chez des patients.

Des données préliminaires suggèrent que le vaccin Gardasil® pourrait protéger également contre d’autres types de virus, étroitement liés à ceux ciblés par le vaccin (Figure 35). Les anticorps ont le potentiel de prévenir les infections causées par les virus de type 31 et 45 (**neutralisation croisée**), qui sont à l’origine de 8-9% de tous les cancers du col de l’utérus [83].

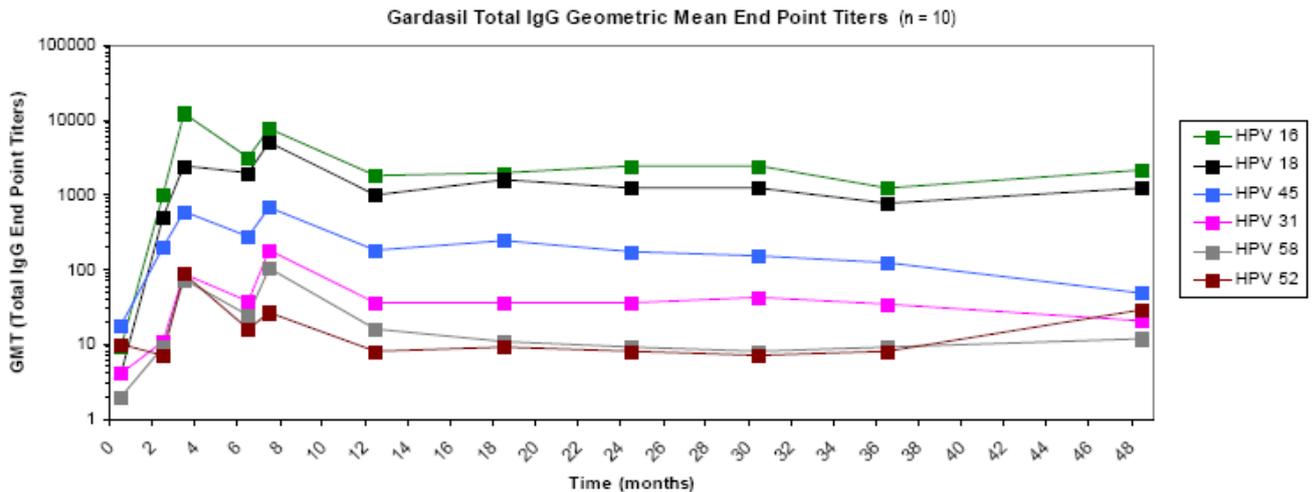


Figure 35 – Réponse immunitaire contre les types de virus oncogéniques 31, 45, 52, 58 [83].

Avec le vaccin Gardasil[®], une **protection croisée** a été démontrée contre des lésions cliniques précancéreuses (CIN2/3 ou AIS) dues à des types HPV non directement ciblés par Gardasil[®] mais structurellement apparentés aux HPV de type 16 ou 18 (Tableau 10).

Naïves à ≥ 1 type d'HPV				
Critères composites d'évaluation prédéfinis	Gardasil [®]	Placebo	Efficacité %	IC 95 %
	cas	cas		
(31/45) [†]	34	60	43.2%	12.1, 63.9
(31/33/45/52/58) [§]	111	150	25.8%	4.6, 42.5
10 HPV Types	162	211	23.0%	5.1, 37.7

† L'efficacité a été basée sur les réductions de CIN 2/3 ou AIS dus au HPV de type 31
 § L'efficacité a été basée sur les réductions de CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV de type 31, 33, 52 et 58
 || Inclus les types d'HPV non ciblés par le vaccin et géotypés: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59

Critères d'évaluation prédéfinis

Tableau 10 – Protection croisée : résultats pour les CIN 2/3 ou les AIS chez des sujets naïfs au type d'HPV spécifique (résultats de fin d'étude) [83].

Avec le vaccin Cervarix®, Harper *et al.* [16] ont montré une **protection croisée** contre les types 31 et 45 qui sont respectivement génétiquement proches des types 16 et 18 contenus dans ce vaccin (Tableau 11).

Type de HPV	Groupe	ADN viral		
		N	incidence	efficacité
HPV31	Vaccin	14/528	0,9%	54%
	Témoin	30/516	2,1%	
HPV45	Vaccin	1/528	0,1%	94%
	Témoin	17/518	1,2%	
HPV58	Vaccin	14/529	0,9%	14%
	Témoin	16/517	1,1%	

Tableau 11 - Efficacité du vaccin Cervarix® (HPV16/18) contre les infections par les types de papillomavirus non inclus dans le vaccin [16].

➤ **Faut-il dépister l'HPV avant de faire une vaccination de rattrapage ?**

On peut l'envisager mais cela suppose que la femme ait eu un frottis et une recherche de virus négatif ce qui augmente les prix de la vaccination.

L'objectif principal de la vaccination anti-HPV est de vacciner les jeunes filles ou les jeunes femmes n'ayant jamais été en contact avec les virus 16 et 18 en particulier. En effet la vaccination d'une patiente HPV positive n'augmente pas la clairance du virus et ne prévient pas des lésions HPV induites.

Concernant la vaccination de rattrapage, pour les patientes ayant déjà eu des rapports sexuels, il n'y a pas de moyens de connaître le statut naïf ou non vis-à-vis des génotypes du vaccin HPV. Il serait donc intéressant pour cette vaccination d'évaluer le portage d'HPV avant la vaccination.

Les recommandations concernant la vaccination HPV font l'objet de débats car, en Europe, 20% des jeunes filles de moins de 15 ans ont eu des rapports sexuels et fixer à moins d'un an de rapport sexuel le remboursement ne prends pas en compte le nombre de partenaires sexuels dont on sait qu'il s'agit d'un excellent marqueur de risque pour la femme d'avoir été en contact avec les papillomavirus 16 et/ou 18.

Disposant de méthodes pour établir le portage d'HPV, la question se pose donc de savoir s'il ne serait pas plus judicieux de faire une étude du portage d'HPV chez les femmes de moins de 26 ans ayant eu des rapports sexuels pour poser l'indication de la vaccination.

De même, la vaccination n'a pas l'AMM chez les femmes de plus de 26 ans. Mais, pour ce groupe, n'y a-t-il pas un intérêt à réaliser un test HPV dans le seul but de vacciner uniquement les patientes HPV négatives, si la sexualité de la patiente risque de changer ? En effet, si les pratiques sexuelles changent, la contamination d'une femme de plus de 26 ans peut l'exposer à un HPV à haut risque oncogène dont la prévention par la vaccination est possible.

La recherche du portage HPV risque d'être coûteuse pour dépister un petit nombre de cas de femmes porteuses d'HPV inclus dans le vaccin. Il faut donc souhaiter que la recherche d'HPV avant la vaccination ne devienne réalité et que la règle simple de vacciner les jeunes filles avant les premiers rapports sexuels soit appliquée. Une importante incitation pour le vaccin des jeunes filles de 9 à 18 ans avant les premiers rapports permettra d'éliminer la vaccination de rattrapage actuellement mis en place pour couvrir le maximum de femmes exposées aux papillomavirus [95].

2.3. Place de la vaccination et du dépistage du cancer du col de l'utérus

Les résultats d'efficacité sont consistants et réellement impressionnants. Ils justifient certainement les espoirs et les perspectives optimistes qu'ouvre l'arrivée des vaccins HPV. Toutefois, il faut rester prudent et ne pas commettre d'erreur en pensant que les vaccins protégeront à 100% contre tous les cancers du col de l'utérus.

Les vaccins doivent être considérés comme permettant de réduire le risque de développement d'un cancer du col de l'utérus et non comme un vaccin anti-cancer du col cervical. En effet, même dans l'hypothèse d'une immunisation de la totalité de la population, il est évident que la vaccination contre les deux types à haut risque les plus fréquents ne peut remplacer le dépistage des lésions puisqu'un quart des cancers environ seront toujours observés, conséquence d'infections par d'autres types d'HPV. Il est aussi possible que les femmes vaccinées pensent qu'elles sont protégées contre tous les cancers du col de l'utérus et ne ressentent plus la nécessité de participer aux programmes de dépistage. Si cette situation se produisait, le bénéfice de la vaccination serait limité et le nombre de cas de cancers ou de lésions précancéreuses dus à des HPV autres que 16 et 18 devrait augmenter dans des proportions non négligeables. Il est donc important que les campagnes d'information liées à la vaccination soulignent la nécessité de participer au dépistage ; c'est la combinaison vaccination-dépistage qui permettra un meilleur contrôle de ce cancer. Toutefois, à l'avenir, la vaccination contre les HPV16 et 18 devrait permettre de commencer le dépistage à un âge plus tardif et d'espacer l'intervalle entre les frottis [11].

Dans l'avis du CTV [86], les experts :

- « rappellent leur recommandation d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par frottis cervico-utérin sur l'ensemble du territoire, la vaccination contre les papillomavirus 16 et 18 ne pouvant s'y substituer ;
- « rappellent leur recommandation pour que des actions d'information et de formation soient développées en direction des professionnels de santé sur la complémentarité de la vaccination et du dépistage ainsi que sur la façon d'aborder le thème de la sexualité avec leurs jeunes patientes ;
- « rappellent leur recommandation pour qu'une campagne de communication visant à promouvoir le dépistage du cancer du col de l'utérus et à rappeler son intérêt, aussi bien chez

les femmes vaccinées que chez les femmes non-vaccinées, soit mise en place par l'autorité sanitaire ».

Goldie *et al.* [14] estiment que la vaccination contre les HPV16 et 18 devrait conduire à une réduction d'environ 50% des cancers du col de l'utérus (incidence durant la vie réduite de 0,8 à 0,4%) alors que, sans dépistage, le risque de développer un cancer du col utérin au cours de la vie serait de 3,6%. En France, cela signifie que le dépistage permet une réduction des ces cancers de 80% et que la vaccination associée au dépistage devrait permettre une réduction de 90%. Cette augmentation de 10% de la prévention des cancers du col de l'utérus correspond, pour la France, à la prévention de 1 500 cancers invasifs et de 500 décès [11].

Le CTV a réalisé une évaluation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal. Au final, l'analyse montre que la priorité devrait être donnée à l'organisation du dépistage. Cependant, il est plausible d'envisager un programme de prévention du cancer du col utérin basé sur la prévention primaire (vaccination) et secondaire (dépistage). Les études indiquent que les stratégies associant vaccination et dépistage ont un coût-bénéfice supérieur aux stratégies actuelles (dépistage individuel) [58] [18].

Les enjeux majeurs sont ici parfaitement situés : la vaccination est le couronnement de la prévention dont le dépistage demeure la base.

3. TROISIÈME PARTIE

RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRÉVENTION DES LÉSIONS GYNÉCOLOGIQUES LIÉES AUX HPV

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé, proche des familles, à l'écoute et souvent confident.

Au comptoir, il doit être capable de répondre aux différentes questions qui préoccupent les parents (souvent les mères) ainsi que les adolescentes et les jeunes adultes en âge de se faire vacciner, sur les HPV, les lésions qu'ils provoquent et le vaccin prophylactique.

Afin de rassurer ses patients, il est donc important que le pharmacien connaisse le virus pathogène ainsi que les moyens de prévention disponibles pour lutter contre les lésions qu'il provoque à court et à moyen terme.

Le chapitre qui suit apporte des réponses simples aux questions qui peuvent être posées au comptoir. Il pourra servir d'instrument au pharmacien pour répondre clairement et simplement à son patient.

3.1. Questions de comptoir

- *Qu'est-ce que le papillomavirus ?*

Le papillomavirus humain ou HPV (Human PapillomaVirus) est un **virus** qui infecte les parties génitales de l'homme et de la femme. Il existe différents types de HPV, on les différencie grâce à un numéro. Les HPV 6, 11 sont responsables des verrues génitales et les HPV 16, 18, 31, 45 sont associés aux cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin.

- *Comment se transmet ce virus ?*

Le mode de contamination est le plus souvent **sexuel**. Il n'y a pas nécessité d'avoir un véritable rapport sexuel avec pénétration pour que ces virus se transmettent. Parfois **un simple contact intime au niveau de la zone génitale suffit à transmettre les virus**.

- *L'infection par les virus HPV est-elle fréquente ?*

C'est une des infections sexuellement transmissibles (IST) les plus fréquentes. En raison de leur facilité de transmission, on estime qu'environ **70% des personnes sexuellement actives seront infectées** par un virus HPV et ce, à un moment ou un autre de leur vie. Cette infection prédomine au début de la vie sexuelle, entre 15 et 25 ans.

- *A partir de quel âge y a-t-il un risque de contamination ?*

Le risque de contracter le virus débute **dès le premier contact sexuel** quel que soit l'âge.

- *Quel est le risque de transmission après un contact sexuel avec un partenaire contaminé ?*

Le risque de transmission après un contact sexuel infectant est de **60 à 70%**.

- *Quelles maladies les HPV provoquent-ils ?*

Les HPV peuvent provoquer des lésions bénignes telles que les verrues génitales, mais les infections à HPV constituent un problème de santé publique en raison du rôle carcinogène de certains HPV (16 et 18) qui peuvent provoquer différents types de **cancers** : col de l'utérus, pénis, vulve et vagin, anus, cavité orale et oropharynx.

- *Que sont les verrues génitales ?*

Les verrues génitales, appelées aussi condylomes acuminés, sont des **excroissances** de la peau, qui apparaissent sur les organes génitaux externes ou près de l'anus. Elles touchent les hommes comme les femmes. Plus rarement, elles apparaissent à l'intérieur du vagin et sur le col de l'utérus. Elles sont **souvent visibles** ce qui perturbe la vie de couple. Dans 90% des cas, il s'agit d'un HPV appartenant au génotype 6 ou 11, qui est différent des HPV responsables du cancer du col de l'utérus. Bien que ces verrues soient **bénignes**, leur traitement peut être douloureux et difficile, et les récurrences sont fréquentes.

- *Qu'est-ce que le cancer du col de l'utérus ?*

Le cancer du col de l'utérus est un cancer qui touche des **femmes jeunes**. En France, l'âge pour lequel les femmes sont le plus touchées par ce cancer se situe à **40 ans**, un âge auquel beaucoup de femmes sont actives, travaillent et ont une famille à charge.

C'est pourtant un des rares cancers que l'on pourrait éviter car son évolution est lente, les lésions précancéreuses (c'est-à-dire les modifications des cellules qui présentent le risque de devenir cancéreuses) sont curables et il existe un moyen de prévention efficace, la pratique régulière de frottis de dépistage pour détecter d'éventuelles anomalies.

- *Quelle est la cause du cancer du col de l'utérus ?*

Ce sont les virus HPV dits « à haut risque oncogène » qui sont à l'origine de plus de 99% des cas de cancer du col de l'utérus. Parmi les plus dangereux, les **types 16 et 18** sont les plus fréquents puisqu'ils sont retrouvés dans 70% des cas de cancer du col de l'utérus.

- *Comment se développe le cancer du col de l'utérus ?*

Les virus HPV pénètrent à l'intérieur des cellules du col de l'utérus. Ils sont généralement

éliminés par le système immunitaire (80% des cas), cependant, quelques fois, les défenses immunitaires ne sont pas suffisantes et dans ce cas les virus HPV ne seront pas éliminés. Lorsqu'ils ne sont pas éliminés, ils restent à l'intérieur des cellules du col de l'utérus. Les cellules infectées au niveau du col de l'utérus peuvent lentement **se modifier**, pour devenir anormales puis cancéreuses ce qui correspond à la **multiplication incontrôlée de ces cellules anormales** du col.

Ce processus se déroule en général sur une période d'environ 10 à 20 ans, même si dans des cas plus rares, on peut observer une progression plus rapide. Ce qui veut dire qu'une femme peut être infectée à 20 ans et déclarer un cancer à 35 ans.

- *Peut-on mourir du cancer du col de l'utérus ? Combien de femmes sont touchées par le cancer du col de l'utérus en France ?*

Oui, **1 femme sur 3 atteinte d'un cancer du col de l'utérus va en décéder**. Environ 3000 Française développent un cancer du col de l'utérus chaque année.

- *Quels sont les symptômes ?*

Les lésions précancéreuses sont rarement associées à des symptômes. C'est pourquoi, il est important de **pratiquer régulièrement des frottis** de dépistage du col de l'utérus à partir de 25 ans. Les frottis représentent actuellement la seule manière de dépister les éventuelles anomalies survenant au niveau des cellules du col de l'utérus. Ainsi, il est possible de prendre en charge ces anomalies du col de l'utérus avant que celles-ci ne parviennent au stade du cancer.

Les symptômes apparaissent au stade du cancer. Le plus fréquent de ces symptômes est un saignement vaginal anormal. Il peut survenir, soit entre les règles, soit après les rapports sexuels. Chez les femmes ménopausées, de nouveaux saignements peuvent apparaître.

Les autres symptômes correspondent à des pertes vaginales et à des douleurs durant les rapports.

- *Le cancer du col de l'utérus est-il héréditaire ?*

Certes, il existe des facteurs génétiques qui augmentent le risque sur certains cancers, mais ce n'est pas le cas sur le cancer du col de l'utérus, car il est causé par des virus qui se transmettent lors de contacts sexuels.

- *Comment traite-t-on les lésions qui ont été causées par le virus ?*

Le traitement des verrues génitales est souvent douloureux et repose sur la destruction des lésions par **cryothérapie** ou **vaporisation laser**, ou sur l'application locale de **traitements cytotoxiques** : podophyllotoxine solution (Condyline[®]) ou **immuno-modulateurs** : imiquimod crème (Aldara[®]). Les récurrences sont fréquentes (20 à 30% des cas).

Les lésions précancéreuses (CIN 2/3) et les cancers du col de l'utérus font l'objet d'un traitement systématique. Pour les lésions précancéreuses, on fait appel à la chirurgie en enlevant la partie du col concernée (**conisation**), c'est la technique la plus utilisée. Le taux de guérison après conisation est élevé.

Pour traiter un cancer invasif du col utérin, en pratique, ce sont des **associations radio-chirurgicales** (radiothérapie + conisation) que l'on met généralement en œuvre.

- *Comment peut-on s'en protéger ?*

Il existe deux moyens pour se protéger de l'infection par le papillomavirus :

- **Le préservatif**

Le préservatif permet de diminuer mais pas d'éliminer totalement le risque de transmission de l'infection à HPV.

La faible taille du HPV (55 nm environ) lui permet quelques fois de passer à travers le maillage du préservatif qui est de 110 nm. Par comparaison, le HIV a une taille de 200 nm et par conséquent le préservatif est un moyen de prévention efficace contre l'infection à HIV.

Cette infection peut aussi être contractée en cas de contact avec des zones non protégées car le virus est présent au niveau des zones génitales non recouvertes par le préservatif ou en cas de « préliminaires » amoureux en dehors de toute pénétration. En conséquence, **le port du préservatif est conseillé, même s'il ne protège pas entièrement.**

- **La vaccination anti-HPV**

Les vaccins HPV ont pour but d'induire la synthèse d'anticorps dirigés contre les papillomavirus humains. Administrés avant les premiers rapports sexuels, ces vaccins vont prévenir les cancers dus aux HPV ainsi que les autres lésions associées.

En revanche, il y a un seul moyen de se protéger contre le cancer du col de l'utérus :

- **Le dépistage par le frottis cervico-utérin**

Le dépistage du cancer du col de l'utérus (et des lésions précancéreuses) se fait dès l'âge de 20/25 ans. Il est recommandé de pratiquer un frottis tous les 3 ans après deux frottis normaux à un an d'intervalle chez les femmes âgées de 25 à 65 ans.

Le frottis est un examen simple, rapide et indolore, qui est pratiqué par un gynécologue ou un médecin généraliste au cabinet.

Le frottis permet, à condition d'être pratiqué à intervalles réguliers, de détecter, à un stade précoce, les lésions précancéreuses grâce au prélèvement de cellules superficielles du col utérin.

- *Qu'est-ce que le vaccin HPV ?*

Il existe à l'heure actuelle 2 vaccins prophylactiques contre les infections aux papillomavirus humains :

- le vaccin **Gardasil**[®] est dirigé contre les HPV de types 6, 11, 16, 18 et est indiqué dans la prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus, du vagin et de la vulve ainsi que dans la prévention des verrues génitales.

- le vaccin **Cervarix**[®], dirigé contre les types 16 et 18, est lui destiné à prévenir les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus.

- *Comment le vaccin HPV agit-il ?*

Notre système immunitaire naturel est conçu pour nous protéger contre les infections entrant en contact avec notre organisme, quelle que soit leur origine. Toutefois, dans certaines situations, comme cela est le cas lors d'une infection par les virus HPV, l'immunité naturelle peut ne pas suffire à nous protéger fortement et durablement.

La prévention contre le cancer du col de l'utérus par la vaccination agit en **stimulant** et en **renforçant le système immunitaire naturel**. Celui-ci sera mieux «armé» pour nous protéger contre les virus HPV, car il produira alors des anticorps en nombre suffisant, qui neutraliseront ces virus HPV qui pourraient se présenter au niveau du col de l'utérus.

- *Quel est l'intérêt de cette vaccination ?*

Le vaccin est destiné à **protéger** les **jeunes filles** et les **femmes** contre les maladies provoquées par les infections à papillomavirus humain.

Toutes les femmes, même adolescentes, sont concernées par cette infection dès leurs premières relations sexuelles. L'infection à papillomavirus est très fréquente : 70% des femmes rentreront en contact avec ce virus à un moment ou à un autre de leur vie, l'infection s'acquiert le plus souvent au début la vie sexuelle.

L'intérêt de cette vaccination est donc **d'empêcher l'infection** d'avoir lieu, par les types les plus fréquents du virus HPV, les HPV 16 et 18, causant 70% des cas de cancer du col de l'utérus.

La vaccination protège de la maladie les personnes vaccinées mais réduit aussi la transmission du HPV. Se faire vacciner, c'est donc un bénéfice individuel mais aussi collectif puisqu'on a

la possibilité de maîtriser le papillomavirus si un large pourcentage de la population se fait vacciner.

- *Qui peut bénéficier de cette vaccination ?*

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains est **recommandée** à toutes les **jeunes filles âgées de 14 ans**, afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque d'infection à HPV.

Une mesure de **rattrapage** est prévue et le vaccin est également proposé aux **jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans** qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

- *Est-il vraiment intéressant de vacciner une fille qui a déjà eu des rapports sexuels ?*

Une fille entre 15 et 23 ans et qui a déjà eu des relations sexuelles, peut ne pas avoir été pour le moment en contact avec les virus. Si tel était le cas, une vaccination pourrait être efficace pour éviter une nouvelle infection.

- *La vaccination contre le cancer du col de l'utérus est-elle dangereuse ?*

La **tolérance** du vaccin est **très satisfaisante**, les études ont constatées très peu d'effets indésirables sur les personnes vaccinées : l'injection est parfois suivie de réactions locales sans gravité (rougeurs, douleur, gonflement) ou rarement d'une fièvre transitoire.

- *Pourquoi faut-il faire 3 injections ?*

Il est habituel qu'une vaccination nécessite l'administration de plusieurs doses afin de produire son **effet optimal au niveau de la réponse immunitaire**.

Ainsi, l'administration de 3 doses est nécessaire pour atteindre des taux d'anticorps supérieurs à ceux observés au cours de l'infection naturelle. La production d'anticorps sous l'effet du vaccin est massive et durable pour un maintien de l'efficacité à long terme. Ceci permet au système immunitaire de réagir très rapidement si une infection par les virus HPV venait à se présenter.

- *Combien de temps faut-il attendre pour que le vaccin soit efficace ?*

La protection n'est complète qu'**un mois après la 3^{ème} injection**.

- *Est-ce que les rapports sexuels sont autorisés alors que les 3 injections de vaccins ne sont pas terminées ?*

Oui, mais il faut se protéger. Il est important de comprendre que le vaccin HPV ne protège pas contre toutes les infections sexuellement transmissibles, donc il faudra utiliser des préservatifs.

- *Faut-il continuer à utiliser des préservatifs après avoir été vaccinée ?*

Oui. Les préservatifs sont une précaution contre une large variété d'IST. Le vaccin HPV protège uniquement contre l'infection par les virus HPV les plus fréquemment responsables du cancer du col de l'utérus, il ne protège pas contre les autres IST. **Le préservatif reste l'unique moyen de prévention d'IST telles que le SIDA**, il est donc important de continuer à utiliser des préservatifs même si vous êtes vaccinée contre le cancer du col de l'utérus.

- *Faut-il toujours faire des frottis régulièrement contre le cancer du col de l'utérus même après la vaccination ?*

Oui. La vaccination n'est pas efficace en prévention d'environ 30% des cancers du col de l'utérus. Le dépistage par frottis doit donc être maintenu selon les recommandations y compris chez les femmes vaccinées. Un **dépistage régulier, associé à la vaccination**, est la démarche la plus efficace pour être protégé contre le cancer du col de l'utérus.

- *J'ai oublié de faire mon 2^{ème} vaccin, que dois-je faire ?*

La série vaccinale n'a pas besoin d'être recommencée. Si la série est interrompue après la 1^{ère} dose comme c'est le cas ici, la 2^{ème} dose doit être administrée le plus tôt possible et les 2^{ème} et 3^{ème} doses doivent être séparées par un intervalle d'au moins 12 semaines. Si seulement la 3^{ème} dose est retardée, elle doit être administrée dès que possible.

Les 3 doses vaccinales doivent être administrées en moins d'un an. Si un autre schéma vaccinal s'avère nécessaire, la 2^{ème} dose doit être administrée au moins un mois après la 1^{ère} dose, et la 3^{ème} dose doit être administrée au moins 3 mois après la 2^{ème} dose.

- *Peut-on faire le vaccin pendant une grossesse ?*

L'utilisation du vaccin n'est **pas recommandée durant la grossesse**. Bien qu'aucune relation n'ait été établie entre le vaccin et des effets indésirables sur le fœtus, les données sur la vaccination au cours de la grossesse sont limitées. Jusqu'à ce qu'on dispose de plus d'informations, il est préférable de **reporter la vaccination après le terme de la grossesse** et

d'éviter une grossesse dans le mois suivant chaque injection. Si vous êtes enceinte pendant la période de vaccination, il faut prévenir le médecin.

Il existe un registre de grossesse des femmes enceintes vaccinées à tort : www.spmsdregistregrossesses.com. Un registre grossesses est un programme de surveillance actif et volontaire qui répertorie les cas d'exposition de femmes vaccinées par inadvertance avec Gardasil® au cours de leur grossesse. Le registre grossesses ne signifie pas qu'il existe des risques pour la maman ou l'enfant s'il y a eu vaccination au cours de la grossesse. Le registre grossesses sert à répertorier le maximum d'informations dans le but de surveiller l'utilisation par inadvertance du vaccin chez les femmes enceintes. Les données collectées dans le registre grossesses permettront aux médecins de conseiller les femmes durant leur grossesse.

Il en est de même lors de l'**allaitement**, la **vaccination doit être reportée** jusqu'à la fin de la période d'allaitement.

3.2. L'essentiel des cas cliniques rencontrés au comptoir et les conseils aux patients



Ma fille a 10 ans, dois-je déjà penser à la faire vacciner contre le cancer du col de l'utérus ?



Oui, il faut y penser, la vaccination est possible à partir de 9 ans mais recommandé à partir de 14 ans.

Si vous souhaitez le faire maintenant :
Vaccination possible,
efficacité prouvée
Vaccin non remboursé

Si vous attendez sa 14^{ème} année :
Vaccination recommandée
Vaccin remboursé

Conseil à la maman

Votre fille est encore jeune mais si vous décidez de la faire vacciner dans quelques années, saisissez l'occasion pour engager une discussion sur la sexualité.



Ma fille a 14 ans, est-ce que je dois la faire vacciner contre le papillomavirus alors qu'elle n'a pas encore eu de rapports sexuels ?



Oui, l'efficacité du vaccin est la plus élevée chez les sujets de 9 à 15 ans qui n'ont pas encore eu de relations sexuelles.

**Vaccination recommandée
Vaccin remboursé**

Conseil à la maman

Le vaccin est une bonne opportunité à saisir pour engager une discussion au sujet de la sexualité avec votre fille.



J'ai 16 ans, ma mère veut me faire vacciner contre le cancer du col de l'utérus mais j'ai déjà eu des rapports sexuels et elle ne le sait pas, est-ce que je peux quand même me faire vacciner ?



As-tu des rapports sexuels depuis plus d'un an ?

Oui

Non

**Vaccination possible mais
efficacité non prouvée
Vaccin non remboursé**

**Vaccination de rattrapage
recommandée
Vaccin remboursé**

Conseils à la jeune fille

- Un dialogue avec tes parents est conseillé.
- Pense à utiliser le préservatif qui est le seul moyen de prévention contre les IST.



J'ai 18 ans, une amie m'a parlée d'un vaccin de protection contre les MST, est-ce que je peux me faire vacciner ?



Il n'existe pas de vaccin qui protège contre toutes les IST, il existe un vaccin qui protège contre les infections à HPV.

As-tu déjà eu des rapports sexuels ?

Oui

Non

As-tu des rapports sexuels depuis plus de un an ?

Vaccination de rattrapage recommandée
Vaccin remboursé

Oui

Non

Vaccination possible mais efficacité non prouvée
Vaccin non remboursé

Vaccination de rattrapage recommandée
Vaccin remboursé

Conseils à la jeune fille

Attention, le vaccin HPV ne protège pas de toutes les IST mais seulement du HPV, il faut donc se protéger même si on est vacciné.

Le préservatif reste l'unique moyen de prévention des IST telles que le SIDA.



J'ai 21 ans, ai-je besoin de me faire vacciner si je n'ai qu'un seul partenaire et que je suis **fidèle** ?



Il suffit d'un seul et même partenaire pour avoir été infectée par les virus HPV et ce dès les premiers contacts sexuels. Les hommes peuvent être porteurs du virus HPV et peuvent le transmettre à leur partenaire.

Cette infection est rarement associée à des symptômes. Vous pouvez donc avoir contracté l'infection sans le savoir dès votre première relation.

Vos premières relations sexuelles datent-elles de plus de un an ?

Oui

Non

Vaccination possible mais efficacité non prouvée
Vaccin non remboursé

Vaccination de rattrapage recommandée
Vaccin remboursé

Conseils à la jeune femme

- Utiliser le préservatif est le seul moyen de se protéger des IST jusqu'à ce que vous soyez sûre de votre partenaire en ayant fait des tests sanguins.
- Une consultation chez un Gynécologue est nécessaire, pour la réalisation d'un frottis, tous les ans, puis tous les 3 ans après 2 frottis normaux à un 1 an d'intervalle.



J'ai 25 ans et j'ai vu à la télé la campagne de prévention contre le cancer du col de l'utérus. Je voudrais me faire vacciner pour éviter d'être malade, comment faire?



Il ne faut pas être inquiète, seulement 20% des femmes après une infection par HPV ont un risque de développer un cancer du col et il existe des moyens efficaces pour détecter les lésions et les traiter avant qu'elles ne deviennent cancérogènes. Mais vous avez raison d'être prudente, il est vrai que le vaccin protège contre les papillomavirus responsables de 70% des cancers du col.

Avez-vous déjà eu des relations sexuelles?

Oui

Non

Depuis plus d'un an ?

Vaccination possible, efficacité prouvée

(jusqu'à 25 ans avec Cervarix® et jusqu'à 26 ans avec Gardasil®)

Vaccin non remboursé car âge > 23 ans

Oui

Non

Vaccination possible mais efficacité non prouvée
Vaccin non remboursé

Vaccination possible, efficacité prouvée

(jusqu'à 25 ans avec Cervarix® et jusqu'à 26 ans avec Gardasil®)

Vaccin non remboursé car âge > 23 ans

Conseils à la jeune femme

- Il faut savoir que le préservatif reste l'unique moyen de prévention des IST telles que le SIDA.
- A partir de 25 ans, il est recommandé d'effectuer des frottis tous les 3 ans après 2 frottis normaux à 1 an d'intervalle.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : ROUQUILLE NELLY

TITRE : PAPILOMAVIRUS ET CANCERS ASSOCIÉS :

DONNÉES ACTUALISÉES SUR LE DÉPISTAGE,

LES RECOMMANDATIONS ET LA PROPHYLAXIE VACCINALE

CONCLUSION

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer féminin le plus fréquent au monde. Il est dû à la transmission par voie sexuelle d'un virus, le papillomavirus humain (HPV). Il existe un grand nombre de HPV. Les génotypes 16 et 18 sont responsables de 70% des cancers du col utérin. Ces virus provoquent aussi d'autres cancers génitaux tels que les cancers de la vulve et du vagin. Ils sont également à l'origine de lésions bénignes, les condylomes acuminés où l'on retrouve essentiellement des HPV de type 6 et 11.

Le cancer du col utérin est un cancer à évolution lente qui met au moins 15 ans à se développer. Les lésions précancéreuses sont curables. Les méthodes chirurgicales laissent peu à peu la place à des méthodes moins invasives, pratiquées en ambulatoire. Cependant l'impact psychologique lié au traitement de ces pathologies est important. Il est important d'insister sur la prévention.

L'introduction du frottis cervico-utérin il y a une cinquantaine d'années a réduit considérablement l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus. Cependant, il reste encore une large proportion de femmes ne se faisant pas ou peu dépister malgré les recommandations. L'organisation d'un dépistage systématique serait intéressante pour permettre à toutes les femmes de 25 à 65 ans de se faire dépister tous les 3 ans après 2 frottis normaux à 1 an d'intervalle. Cela permettrait d'obtenir une couverture maximale de la population.

C'est dans les années 1980 que le lien entre HPV et cancer du col de l'utérus a été démontré. Des méthodes très sensibles de détection moléculaire des HPV (Test HPV) ont été développées. Elles ont permis d'améliorer l'identification des lésions précancéreuses. Cela a aussi ouvert la voie pour une prévention primaire du cancer du col de l'utérus basée sur la vaccination.

La mise sur le marché, en Europe, du premier vaccin anti-HPV en 2006 représente un formidable espoir de maîtriser et de contrôler la majorité des pathologies liées à HPV.

Les vaccins anti-HPV sont des vaccins recombinant à base de pseudo-particules virales qui provoquent une réaction immunitaire chez l'hôte sans provoquer de maladie.

Le vaccin quadrivalent Gardasil® (AMM en septembre 2006) est indiqué dans la prévention des lésions génitales précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin, des cancers du col de l'utérus et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux HPV 6, 11, 16, 18. Le vaccin bivalent Cervarix® (AMM en septembre 2007) est destiné à prévenir les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus dus aux HPV de type 16 et 18.

Les deux vaccins sont recommandés chez la jeune fille de 14 ans ainsi qu'en rattrapage chez les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

Cependant, compte tenu de la grande diversité des virus HPV parmi ceux qui sont à haut risque oncogène, les vaccins anti HPV 16 et 18 n'éviteront au mieux que 70 à 80% des cancers du col utérin si la couverture vaccinale est élevée. C'est pour cela que la vaccination ne doit en aucun cas remplacer le dépistage. Au contraire, c'est de l'association dépistage-vaccination que l'on va tirer un bénéfice individuel et collectif important.

Environ 70% des femmes seront en contact avec un HPV au cours de leur vie. Il est donc important qu'elles soient informées sur cette infection sexuellement transmissible et sur les moyens de s'en protéger. Le pharmacien d'officine est amené à répondre aux nombreuses questions que se posent ces patientes sur le virus, la pathologie et le vaccin. Il trouvera dans cette thèse l'essentiel des connaissances nécessaires pour répondre à ces questions.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN

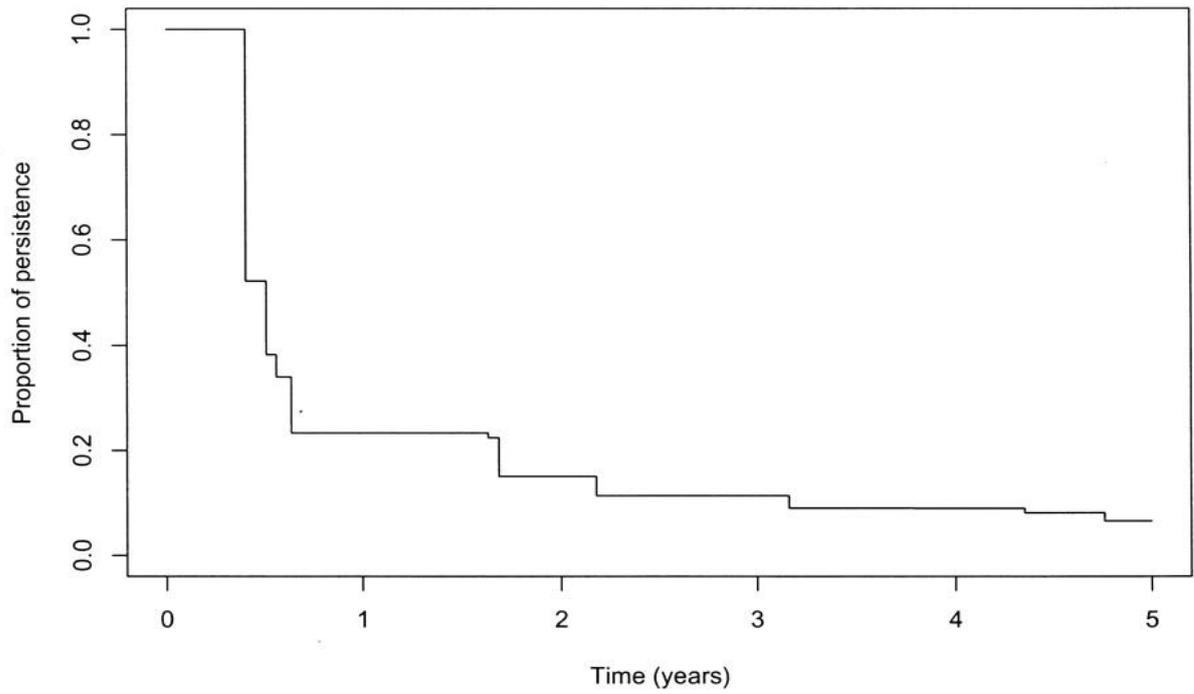
LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Renée GRILLOT

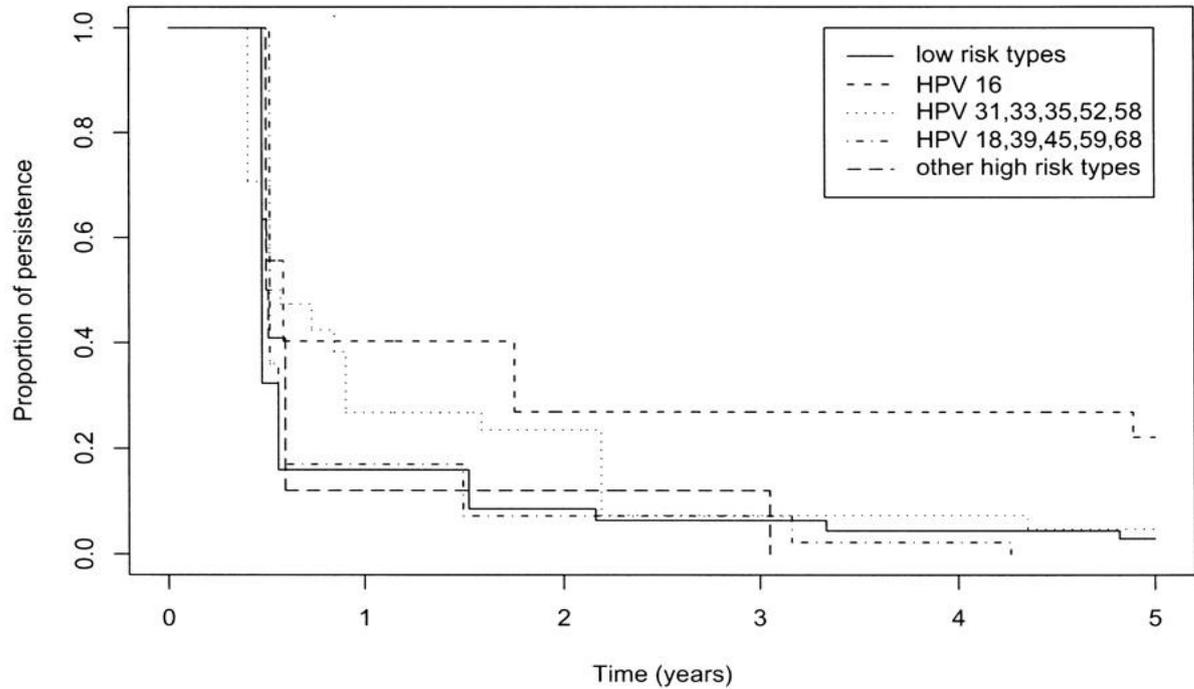
ANNEXES

- Annexe 1 : Persistence of human papillomavirus (HPV) infection, overall and by viral characteristics [24].
- Annexe 2 : Principes et méthodes de la cytologie classique [45] [55] [75].
- Annexe 3 : Principes et méthodes de la cytologie en milieu liquide, exemple de la méthode ThinPrep[®]Pap Test[™] [45] [55] [75].
- Annexe 4 : Système Bethesda 2001 [55].
- Annexe 5 : Calendrier vaccinal 2009 – Tableau des recommandations vaccinales pour les enfants et les adolescents [63].
- Annexe 6 : Calendrier vaccinal 2009 – Tableau des recommandations vaccinales pour les adultes [63].

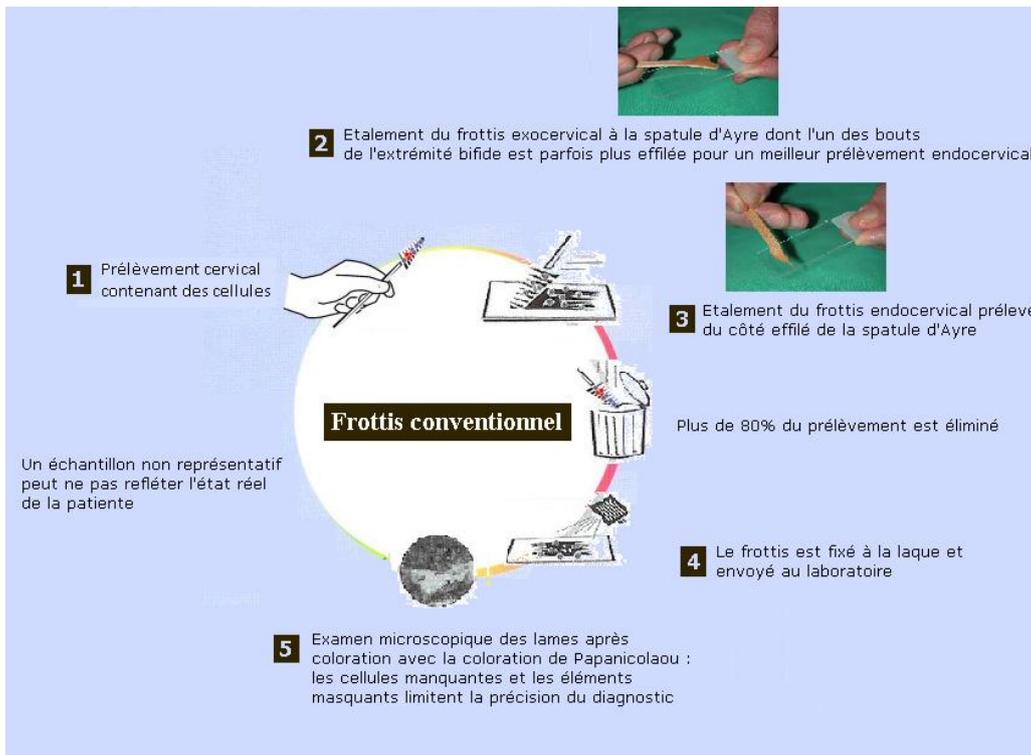
Overall



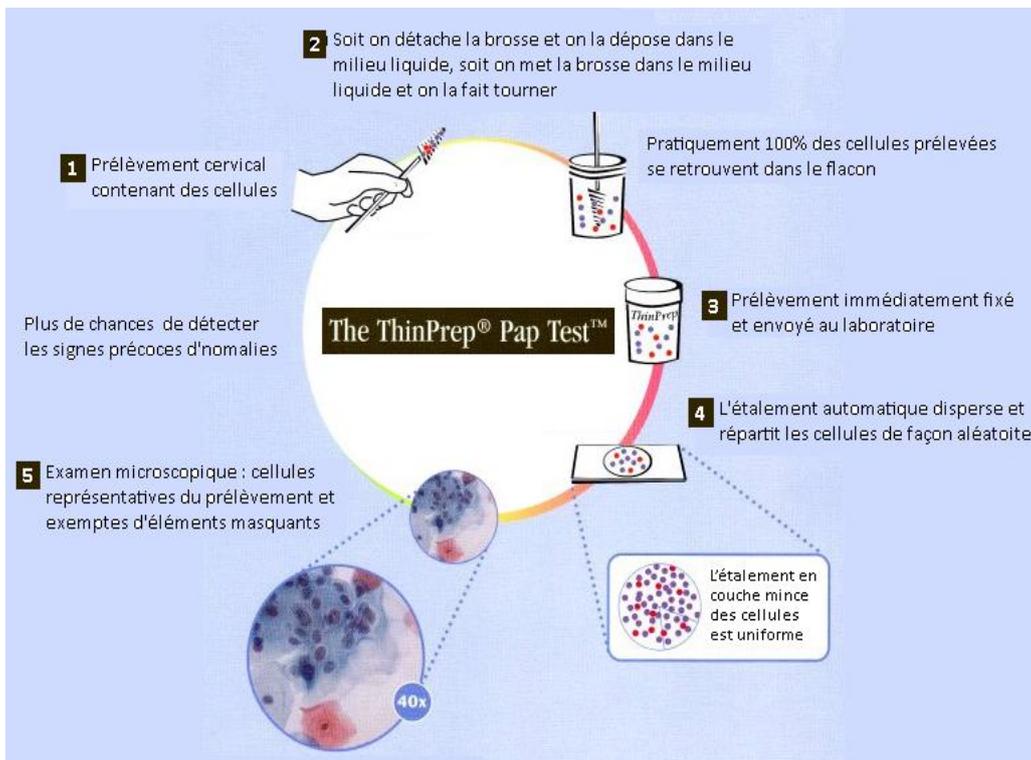
HPV types (phylogenetic groups)



Annexe 1 - Persistence of human papillomavirus (HPV) infection, overall and by viral characteristics [24].



Annexe 2 – Principes et méthodes de la cytologie classique [45] [55] [75].



Annexe 3 – Principes et méthodes de la cytologie en milieu liquide, exemple de la méthode ThinPrep® Pap Test™ [45] [55] [75].

CLASSIFICATION INTERNATIONALE DE BETHESDA 2001 POUR FORMULER LES RESULTATS DU FROTIS (Anaes 2002)

1- QUALITE DE L'ECHANTILLON

- Satisfaisant pour évaluation
- Insatisfaisant pour évaluation

2- INTERPRETATION / RESULTATS

❖ FROTIS NEGATIF POUR LA RECHERCHE D'UNE LESION INTRA-EPITHELIALE OU MALIGNE (NIL/M)

S'il y a lieu, préciser : présence de micro-organismes (Ex : trichomonas vaginalis ou éléments mycéliens évoquant le candida, modifications cellulaires évoquant un herpès simplex) ou autres modifications non néoplasiques (modifications réactionnelles : inflammation, irradiation / présence de cellules glandulaires bénignes posthystérectomie / atrophie)

❖ ANOMALIES DES CELLULES EPITHELIALES

- Cellules malpighiennes atypiques (ASC)
 - de signification indéterminée (ASC-US)
 - ne pouvant exclure une HGSIL (ASC-H)
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LGSIL = BG)
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HGSIL = HG)
- HGSIL avec suspicion d'invasion
- Carcinome malpighien

❖ CELLULES GLANDULAIRES

- Atypiques (sans spécification ou avec commentaire) : (AGC)
 - i. Endocervicale
 - ii. Endométriale
 - iii. Atypies cellulaires glandulaires de signification indéterminée (AGUS)
 - iv. sans autre précision
- Atypiques, en faveur d'une néoplasie
 - i. Endocervicale
 - ii. Sans autre précision
- Adénocarcinome in situ endocervical (AIS)
- Adénocarcinome

❖ AUTRES

- Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus

	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	12 mois	16-18 mois	2 ans	6 ans	11-13 ans	14 ans	16-18 ans	
RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES	Diphtérie (D), Tétanos (T), Poliomyélite inactivé (Polio)	DT Polio	DT Polio	DT Polio		DT Polio		DT Polio ²	DT Polio		dt ¹ Polio	
	Coqueluche acellulaire (Ca)	Ca	Ca	Ca		Ca		Ca				
	Haemophilus influenzae b (Hib)	Hib	Hib	Hib		Hib						
	Hépatite B (Hep B)	Hep B		Hep B		Hep B						
	Pneumocoques (vaccin Pn7)	Pn7	1 dose en plus si risque ³	Pn7	Pn7							
	Rougeole (R) Rubéole (R) Oreillons (O)				1 ^{re} dose (à 9 mois si collectivité)	2 ^e dose entre 13 et 23 mois (de 12 à 15 mois si collectivité)						
	Papillomavirus humains (HPV)									3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2 mois, 6 mois (filles)		
	Coqueluche acellulaire (ca)										1 dose d'CaPolio ⁴ si non vacciné à 11-13 ans	
	Hépatite B								3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois Ou 2 doses selon le schéma 0, 6 mois ⁵ de 11 à 15 ans révolus			
	Papillomavirus humains (HPV)										3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2, 6 mois (jeunes filles de 15 à 18 ans) ⁶	
R R O									2 doses à au moins 1 mois d'intervalle si pas de vaccin antérieur ; 1 dose si une seule dose vaccinale antérieure			
POPULATIONS PARTICULIÈRES ET À RISQUE	BCG	1 dose recommandée dès la naissance si enfant à risque élevé de tuberculose ⁷										
	Grippe	1 dose annuelle si personne à risque ⁸ , à partir de l'âge de 6 mois										
	Hépatite A	2 doses selon le schéma 0, 6 mois si exposition à des risques particuliers ⁹ , à partir d'1 an										
	Hépatite B	Nouveau-né de mère Ag HBs positif ¹⁰ 3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois	1 dose ou 2 doses (plus rappel) selon l'âge, si exposition à un risque particulier ¹²									
	Méningocoque C											
Pneumocoques	Si personne à risque : - entre 24 à 59 mois ¹³ : 2 doses de Pn7 et 1 dose de Pneumo23, si non vaccinés antérieurement - à partir de 5 ans ¹⁴ : 1 dose de Pneumo 23 tous les 5 ans											
Varicelle	2 doses ¹⁵ selon un schéma dépendant du vaccin utilisé, chez des enfants au contact de personnes à risque 2 doses chez adolescents ¹⁵ de 12 à 18 ans sans antécédent et sérologie négative (sérologie facultative)											

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond rose existent sous forme combinée.

⁶ La vaccination est recommandée chez les jeunes femmes n'ayant pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

Annexe 5 - Calendrier vaccinal 2009 – Tableau des recommandations vaccinales pour les enfants et les adolescents [63].

	18-23 ans	24-25 ans	26-28 ans	29-45 ans	46-64 ans	≥ 65 ans
Recommandations générales	Diphtérie (d) Tétanos (T) Poliomyélite (Polio)		1 dose dTPolio ¹ Y substituer 1 dose de dTcaPolio si pas de vaccination coqueluche depuis 10 ans	1 dose de dTPolio tous les 10 ans		
	Coqueluche acellulaire (ca) Grippe					1 dose annuelle
Rattrapage	Papillomavirus humains (HPV)	3 doses selon le schéma 0, 1-2, 6 mois (jeunes femmes de 18 à 23 ans ²)				
	Rougeole (R) Rubéole (R) Oreillons (O)	1 dose chez les personnes âgées de 18 à 29 ans non vaccinées contre la rougeole				
	Rubéole			1 dose de RRO chez les femmes non vaccinées		
	Coqueluche acellulaire (ca)					
Populations particulières et à risque	Grippe	Les adultes ayant le projet d'être parent (cocooning), les membres de la famille lors d'une grossesse et la mère en post-partum, (délai minimal de 2 ans entre 1 dose de dTPolio et 1 dose de dTcaPolio)	1 dose de dTcaPolio ³ une fois pour : 1 dose annuelle si risque particulier ⁴			
	Hépatite A		2 doses selon le schéma : 0, 6 mois si exposition à un risque particulier ⁵ ,			
	Hépatite B		3 doses selon le schéma : 0, 1, 6 mois si exposition à un risque particulier ⁶ ,			
	Pneumocoques (vaccin Pn23)		1 dose tous les 5 ans si personne à risque élevé d'infection à pneumocoques ⁷ ,			
	Varicelle		2 doses ⁸ si risque particulier			

¹ dTPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite avec une dose réduite d'anatoxine diphtérique (d).

² La vaccination est recommandée chez les jeunes femmes n'ayant pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

³ dTcaPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).

⁴ Pour les adultes, y compris les femmes enceintes, s'ils sont atteints de pathologies spécifiques (voir détails Recommandations particulières) ou dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique. Pour l'entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois avec des facteurs de risque ainsi que pour les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge.

⁵ Sont concernés : a les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés ; - b les personnes exposées à des risques particuliers ; patients atteints de mucoviscidose, infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (notamment dues au virus de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ; - c les homosexuels masculins.

⁶ Sont concernés : a les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés ; - b les adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ; - c les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ; - d les toxicomanes utilisant des drogues parentérales ; - e les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémothèses, dialyses, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe...) ; - f l'entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ; - g les partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ; - h les personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

⁷ Sont concernées les personnes atteintes de : a asplénie fonctionnelle ou splénectomie ; - b drépanocytose homozygote ; - c syndrome néphrotique ; - d insuffisance respiratoire ; - e insuffisance cardiaque ; - f patients alcooliques avec hépatopathie chronique ; - g personnes ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.

⁸ Le schéma vaccinal est de 2 doses espacées de quatre à huit semaines ou de six à dix semaines selon le vaccin utilisé, quel que soit l'âge. La vaccination est recommandée chez les personnes sans antécédent de varicelle et avec une sérologie négative : en contact avec des personnes immunodéprimées, chez les femmes en âge de procréer ou dans les suites d'un accouchement et chez les adultes de plus de 18 ans dans les 3 jours qui suivent une exposition à la varicelle. La vaccination chez une femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et une contraception efficace de 3 mois est recommandée après chaque dose de vaccin.

BIBLIOGRAPHIE

- **Articles :**

- [1] AKERMAN G, DUSSOUR C, HADDAD B *et al.* Épidémiologie des néoplasies vulvaires intraépithéliales. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2007, 35(12) : 1251-1256
- [2] ANHHANG R, STRYCKER JE, WRIGHT TC *et al.* News media coverage of human papillomavirus. *Cancer*, 2004, **100**(2) : 308-14
- [3] ANHANG R, WRIGHT TC, SMOCK L *et al.* Women's desired information about human papillomavirus. *Cancer*, 2004, **100** (2) : 315-20
- [4] AUBIN F, PRETET JL, MOUGIN C *et al.* Infection à Papillomavirus humains. *Ann Dermatol Venerol*, 2007, **134** : 94-9
- [5] BALDWIN SB, WALLACE DR, PAPPENFUSS MR. (2003) Infection au papillomavirus humain chez les hommes patients d'une clinique de maladies transmises sexuellement. *The Journal of Infectious Diseases*, 2003, **187**(7): 1064-70
- [6] BENABDERRAHMANE D, ABRAMOWITZ L. Infection HPV et condylomes anaux - État des lieux en 2006 : description, prévalence et prise en charge. *Hépatogastro*, 2006, 13(3)
- [7] BOSCH FX, LORINCZ A, MUÑOZ N *et al.* The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of clinical pathology*, 2002, **55**(4) : 244-265
- [8] BOUSARGHIN L, TOUZÉ A, SIZARET PY *et al.* Human papillomavirus types 16, 31, and 58 use different endocytosis pathways to enter cells. *Journal of virology*, 2003, **77** : 3846-50
- [9] CASTELLSAGUE X, BOSCH FX, MUÑOZ N *et al.* Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *New England Journal of Medicine*, 2002, **346** : 1105-1112
- [10] CLIFFORD GM, GALLUS S, HERRERO R *et al.* Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*, 2005, **366** : 991-8
- [11] COURSAGET P, TOUZE A. Les vaccins contre les papillomavirus. *Virologie*, 2006, 10 : 353-68
- [12] DE VILLIERS EM, FAUQUET C, BROKER TR *et al.* Classification of papillomaviruses. *Virology*, 2004, **324** : 17-27
- [13] FAUGHT W. Prise en charge du cancer spinocellulaire de la vulve. *J. Obstet. Gynecol. Can.*, 2006, **28** : 646-51
- [14] 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

- [15] GREEN J. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *British Journal of Cancer*, 2003, **88**(11): 1713-20
- [16] HARPER DM, FRANCO EL, WHEELER CM *et al.* Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18 : follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 2006, **367** : 1247-55
- [17] KJAER SK *et al.* High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2001, **10**(2) : 101-106
- [18] KULASINGAM SL, MYERS ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA*, 2003, **290**:781-789
- [19] LEHMANN V, KIEP E, POBEL C. Prise en charge des condylomes acuminés externes : revue de la littérature. *J Pharm Clin*, 2005, **24**(2) : 61-9
- [20] LEVEQUE J, CLASSE JM, MARRET H *et al.* Place du typage virale dans les anomalies cytologiques du col utérin. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2005, **34**(5) : 427-429
- [21] LI M, BEARD P, ESTES PA *et al.* Intercapsomeric disulfide bonds in papillomavirus assembly and disassembly. *Journal of virology*, 1998, **72**(3) : 2160-7
- [22] LUXTON JC, NATH R, DERIAS N *et al.* Human papillomavirus type 16-specific T cell response and their association and their association with recurrence of cervical disease following treatment. *J Gen Virol* 2003, **84** : 1063-70
- [23] MODIS Y, TRUS BL, HARRISON SC. (2002) Atomic model of the papillomavirus capsid. *The EMBO journal*, 2002, **21**(18) : 4754-62
- [24] MOLANO M, VAN DEN BRULE A, PLUMMER M *et al.* (2003) Determinants of clearance of humanpapillomavirus infections in colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *American Journal of Epidemiology*, 2003, **158** : 486-494
- [25] MORENO V, BOSCH FX, MUÑOZ N *et al.* Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet*, 2002, **359**: 1085-1092
- [26] MOUGIN CH, BERNARD B, LAB M. Biologie des infections à papillomavirus. Caractéristiques générales. *Annales de Biologie Clinique*, 1997, **55**(6) : 555-63
- [27] MUÑOZ N, BOSCH FX, DE SANJOSE S *et al.* (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England journal of medicine*, 2003, **348**(6) : 518-27
- [28] MUÑOZ N, MENDEZ F, POSSO H *et al.* Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of colombian women with normal cytological results. *The Journal of Infectious Diseases*, 2004, **190** : 2077–2087
- [29] OKUN MM, DAY PM, GREENSTONEHL *et al.* (2001) L1 interaction domains of papillomavirus L2 necessary for viral genome encapsidation. *Journal of virology*, 2001, **75**(9) : 4332-42
- [30] OSTOR AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993, **12**(2) :186-92
- [31] PEIGUE-LAFEUILLE H, FLORET D. Vaccins et vaccinations contre les papillomavirus humains en 2008. *Virologie*, 2008, **12**(4) : 239-43

- [32] POLJAK M, MARTIN IJ, SEME K *et al.* Hybrid capture II HPV Test detects at least 15 human papillomavirus genotypes not included in its current high-risk probe cocktail. *J. Clin. Virol.*, 2002, **25**(S3) : S89-97
- [33] ROUZIER R, UZAN C, COLLINET P *et al.* Vaccination HPV: principes, résultats et perspectives. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2007, **36** : 13-18
- [34] SCHEURER ME, TORTOLERO-LUNA G, ADLER-STORTHZ K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, **15**(5) : 727-46
- [35] SCHIFFMAN M, CASTLE P. The promise of global cervical-cancer prevention. *The New England Journal of Medicine*, 2005, **353** : 2101-2104
- [36] SELLORS JW, MAHONY JB, KACZOROWSKI J *et al.* Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *Canadian Medical Association Journal*, 2000, **163**(5) : 503-508
- [37] SHAFTI-KERAMAT S, HANDISURYA A, KRIEHUBER E *et al.* Different heparan sulfate proteoglycans serve as cellular receptors for human papillomaviruses. *Journal of virology*, 2003, **77**(24) : 13125-35
- [38] SOLOMON D *et al.* The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. *Journal of the American Medical Association*, 2002, **287**(16) : 2114-2119
- [39] STEENBERGEN SD, DE WILDE J, WILTING SM *et al.* HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *J. Clin. Virol.*, 2005, **32**(S1) : S25-33
- [40] The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine* , 2007, **356** : 1915-1927
- [41] The HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*, 2007, **369** : 2161-3170.
- [42] VILLA LL, COSTA RL, PETTA CA *et al.* High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, 2006, **95**, 1459-1466
- [43] WINER RL, HUGHES JP, FENG Q *et al.* Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine*, 2006, **354** : 2645-2654
- [44] WINER RL, LEE SK, HUGHES JP. *et al.* Genital human papillomavirus infection : incidence and risk factors in a cohort of female university students. *American Journal of Epidemiology*, 2002, **157** : 218-26

- **Ouvrages :**

- [45] AUBIN F, PRETET JL, MOUGIN CH. Papillomavirus humains – Biologie et pathologie tumorale. Éditions EM inter, Éditions TEC & DOC, 2003
- [46] BLANC B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Éditions Springer, 2005
- [47] GAUDELUS J. Vaccinologie. Éditions Doin, 2008
- [48] MONSONEGO J. Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Éditions Springer, Paris, 2006
- [49] MONSONEGO J. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Éditions Springer, Paris, 2007
- [50] ANONYME. Dictionnaire Vidal, 85^{ème} édition. Paris, 2009

- **Conférence de consensus :**

- [51] SCHAFFER P, ANTHONY S, ALLEMAND H. La prévention du cancer du col passe-t-elle par un rythme rapproché des frottis ? Conférence de Consensus sur le dépistage du cancer du col utérin, XXXIIIe Congrès de la fédération des gynécologues et obstétriciens de langue française. Lille, 1990

- **Revue de synthèse :**

- [52] GALLOIS P, VALLEE JP, LE NOC Y. Cancer du col de l'utérus : l'urgence reste le dépistage. *Médecine*, 2007, 3(5) : 215-20

- **Recommandations / Rapports / Bulletins :**

- [53] AGIUS G, Infection à papillomavirus du col de l'utérus : enquête épidémiologique dans un Centre de Santé de la Sécurité Sociale, expérience diagnostique au CHU de Poitiers. 7^{es} Journées Nationales d'Infectiologie. Bordeaux, 2006
- [54] AKOM E, VENNE S - Institut National de Santé Publique du Québec. L'infection au virus du papillome humain (VPH) : ampleur et nature du problème, explorations des avenues de prévention de ces infections et de leurs complications. Novembre 2002
- [55] ANAES - Service des recommandations professionnelles et service évaluation économique. Recommandations pour la pratique clinique - Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal – Synthèse des recommandations. Septembre 2002
- [56] BEGUE P, HENRION R, BLANC B et al. Les vaccins des papillomavirus humains - Leur place dans la prévention du cancer du col utérin. Rapport à l'Académie nationale de médecine. Décembre 2008
- [57] Comité consultatif national de l'immunisation. Déclaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain. Relevé des maladies transmissibles au Canada, Vol. 33. Février 2007.

- [58] Comité technique des vaccinations, Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. Mars 2007
- [59] Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Edition 2008
- [60] DUPORT N, HAGUENOER K, ANCELLE-PARK R, BLOCH J – Institut de Veille Sanitaire. Dépistage organisé du cancer du col de l’utérus - Evaluation épidémiologique des quatre départements “pilotes”. Juin 2007
- [61] DUPORT N - Institut de Veille Sanitaire. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l’utérus. Etat des connaissances – Actualisation 2008. Mai 2008
- [62] GARNIER A, EXBRAYAT C. BOLLA M. Campagne de dépistage du cancer du col utérin par frottis cervicovaginaux chez les femmes de 50 à 69 ans en Isère. Résultats de la première vague janvier 1991-juin 1993. Bulletin du Cancer, 1997, **84**(8) : 791-5
- [63] Institut de Veille Sanitaire. Calendrier vaccinal 2009 selon l’avis du Haut conseil de la santé publique. BEH n°16-17, avril 2009
- [64] MEIJER C, COX T. HPV et dépistage - Les recommandations d'Eurogin. Congrès Eurogin. Paris, avril 2003
- [65] Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. Présentation des dernières données d’incidence et de mortalité par cancer en France et des tendances des 25 dernières années (1980-2005). Conférence de presse du 21 février 2008
- [66] MONSONEGO J, BERGERON C, ARVEUX P et al. Infections et pathologies génitales à papillomavirus : évidences, pratique et perspective à l’ère du vaccin HPV. 6^{ème} congrès Eurogin. Paris, avril 2006
- [67] SANCHO-GARNIER H. Epidémiologie et dépistage des cancers du col utérin. Rencontres nucléaire et santé. Neuilly, janvier 2008
- [68] SEGONDY M – CHU Montpellier - DESC Pathologie infectieuse et tropicale. Les papillomavirus (HPV). Janvier 2007
- [69] UK Health Protection Agency. Sexually transmitted disease quarterly report: genital warts and herpes simplex virus infection in the UK. *CDR Weekly*, 2003, **13** (44)

• **Sites internet :**

- [70] <http://www.123bio.net/revues> : Les papillomavirus et la régulation de la transcription. Décembre 2008
- [71] <http://www.inspq.qc.ca> : Le spectre des cancers liés au VPH. Décembre 2008
- [72] <http://biologie.ens-lyon.fr> : Oncogénèse médiée par les papillomavirus. Janvier 2009
- [73] <http://www.fmcgastro.org> : Condylomes anaux : savoir les reconnaître et savoir quels examens de dépistage demander pour compléter le bilan. Association française de Formation Médicale Continue en Hépatologie-Gastro-Entérologie. Janvier 2009
- [74] www.onco-poitou-charentes.fr : Le cancer de la vulve - Réseau Onco-Poitou-Charentes. Janvier 2009
- [75] <http://www.lesjta.com> : Journées de techniques avancées en gynécologie et obstétrique - Le frottis de dépistage : forces, limites et optimisation. Janvier 2009
- [76] <http://screening.iarc.fr> : International Agency for Research on Cancer. Janvier 2009

- [77] http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer_uterus/cctp.pdf : Cahier des charges sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Février 2009
- [78] <http://www.cancers-gynecologiques.com> : Optimisation dans la prise en charge des cancers gynécologiques – Vaccination HPV. Février 2009
- [79] <http://www.chu-toulouse.fr> : Anatomie de l'appareil génital féminin. Février 09
- [80] <http://www.has-sante.fr> : Avis de la Commission de la transparence relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16, 18, séance du 18 avril 2007. Février 2009
- [81] <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/> : Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, séance du 9 mars 2007. Février 2009
- [82] <http://www.has-sante.fr> : Avis de la Commission de la transparence relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16, 18, séance du 5 mars 2008. Février 2009
- [83] <http://www.sanofi-aventis.com> : Gardasil[®], le vaccin qui peut prévenir le cancer du col l'utérus a obtenu une AMM Européenne. Mars 2009
- [84] <http://www.afssaps.fr> : Gardasil[®] : premier bilan de la surveillance des risques en France. Mars 2009
- [85] <http://www.legifrance.gouv.fr> : Code de la santé publique - article L. 5122-6. Mars 2009
- [86] <http://www.asfog.free.fr> : Référentiels de la Société Française d'Oncologie Gynécologique. Avril 2009
- [87] <http://www.lesjta.com> : Journées de techniques avancées en gynécologie et obstétrique – Cancer du vagin. Avril 2009
- [88] <http://www.oncolor.org> : Réseau de santé en cancérologie de la Région Lorraine. Avril 2009
- [89] <http://www.has-sante.fr> : Evaluation des médicaments : SMR, ASMR. Avril 2009
- [90] <http://www.lesjta.com> : Journées de techniques avancées en gynécologie et obstétrique - Infections à papillomavirus et grossesse. Avril 2009
- [91] <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite> : Gardasil[®] - Mise en place d'un plan national de gestion des risques Avril 2009
- [92] <http://www.afssaps.fr> : Actualités sur la pharmacovigilance des médicaments. Avril 2009
- [93] <http://www.lesjta.com> : Journées de techniques avancées en gynécologie et obstétrique - Spécificité du vaccin HPV et efficacité attendue. Faut-il vacciner les adolescentes ? Mai 2009
- [94] <http://www.lesjta.com> : Journées de techniques avancées en gynécologie et obstétrique - Les vaccins à Human papilloma virus (HPV) vont pouvoir prévenir un grand nombre de cancer du col utérin et les pathologies virales bénignes. Mai 2009
- [95] <http://www.lesjta.com> : Journées de techniques avancées en gynécologie et obstétrique - Faut-il dépister l'HPV avant de vacciner les femmes de moins de 27 ans. Mai 2009



Serment des Apothicaires

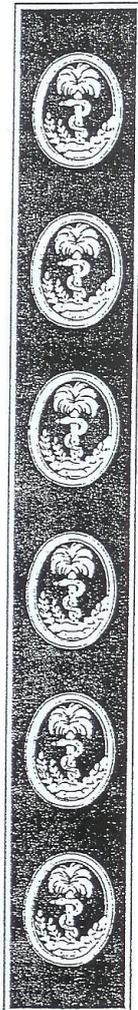
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



ROUQUILLE Nelly

Titre de la thèse :

PAPILLOMAVIRUS ET CANCERS ASSOCIÉS : DONNÉES ACTUALISÉES SUR LE DÉPISTAGE, LES RECOMMANDATIONS ET LA PROPHYLAXIE VACCINALE

Résumé :

Le papillomavirus humain ou HPV est un virus qui infecte les épithéliums cutanés et muqueux. Parmi les HPV muqueux, les HPV 6, 11 sont responsables des verrues génitales et les HPV 16, 18 sont associés aux cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin.

Le mode de contamination est le plus souvent sexuel, lors d'un rapport sexuel avec pénétration mais aussi lors d'un simple contact intime au niveau de la zone génitale. C'est une des IST les plus fréquentes. On estime qu'environ 70% des personnes sexuellement actives seront infectées par un virus HPV à un moment ou un autre de leur vie.

Dans 99% des cas, le cancer du col de l'utérus est dû à la persistance d'une infection par un HPV à haut risque oncogène. Les types 16 et 18 sont les plus dangereux puisqu'ils sont retrouvés dans 70% des cas de cancer du col de l'utérus. C'est un cancer qui touche des femmes jeunes (40 ans). En France, environ 3000 femmes développent un cancer du col de l'utérus chaque année. Une femme sur 3 atteintes de ce cancer va en décéder.

Il existe des moyens pour se protéger de ce cancer. Tout d'abord, le frottis cervico-utérin permet de détecter, à un stade précoce, les lésions précancéreuses. Il est recommandé de pratiquer un frottis tous les 3 ans chez les femmes âgées de 25 à 65ans. Depuis son introduction il y a 50 ans, le frottis a réduit considérablement l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus. Cependant, il reste encore une large proportion de femmes ne se faisant pas ou peu dépister.

Lorsque l'on a pu démontrer le lien entre HPV et cancer du col utérin, des méthodes très sensibles de détection moléculaire des HPV (Test HPV) ont été développées. Elles ont permis d'améliorer l'identification des lésions précancéreuses en complément du frottis. Cela a aussi ouvert la voie à la vaccination.

Il existe aujourd'hui 2 vaccins HPV sur le marché : le vaccin quadrivalent Gardasil® (dirigé contre les HPV 6, 11, 16 et 18) et le vaccin bivalent Cervarix® (dirigé contre les HPV 16 et 18). Les deux vaccins sont recommandés chez la jeune fille de 14 ans ainsi qu'en rattrapage chez les jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

Compte tenu de la grande diversité des virus HPV, les vaccins anti HPV 16 et 18 n'éviteront au mieux que 70 à 80% des cancers du col utérin. Il faut donc sensibiliser les jeunes vaccinées sur l'importance de se faire dépister et d'utiliser des préservatifs qui sont l'unique moyen de se protéger des IST et notamment du SIDA.

Mots clefs : Papillomavirus humain IST Cancer du col de l'utérus
Frottis cervico-utérin Test HPV Prophylaxie vaccinale
Pharmacien d'officine

Jury : Président du jury : **Mme ALDEBERT Delphine**, Maître de conférences
Directeur de thèse : **Mme GERMI Raphaëlle**, Maître de conférences
Membres : **M. MORAND Patrice**, Professeur
M. CHAMPON Bernard, Pharmacien d'officine

Adresse de l'auteur : 34 rue de Mortillet – 38000 GRENOBLE