



**HAL**  
open science

## Questions autour de l'introduction d'une vaccination de masse contre les papillomavirus

Laetitia Montagne

► **To cite this version:**

Laetitia Montagne. Questions autour de l'introduction d'une vaccination de masse contre les papillomavirus. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-00593167

**HAL Id: dumas-00593167**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00593167>**

Submitted on 13 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.

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2010

N°

<p>QUESTIONS AUTOUR DE L'INTRODUCTION D'UNE VACCINATION DE MASSE CONTRE LES PAPILLOMAVIRUS</p>
--

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

LAETITIA MONTAGNE

Née le 22 avril 1984 à TOURNON SUR RHÔNE (07)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le 8 avril 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Docteur R. GRILLOT, Directeur de l'UFR de Pharmacie,  
Pharmacien, Praticien Hospitalier, Professeur des  
Universités

Directeur de thèse : Docteur E. DROUET, Pharmacien, Professeur des  
Universités

Membres : Docteur A.BAKRI, Pharmacien, Professeur des Universités  
Docteur C. NALPOWIK, Pharmacien d'officine



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-Doyenne : Mme **Edwige NICOLLE**  
**Année 2009-2010**  
Mise à jour : le 3 septembre 2009

**PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I.)
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie (CHU SAMU-SMUR)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Christian	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie (U.V.H.C.I.)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (D.B.I / CHU)
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie-Mycologie Médicale (Directeur UFR/LAPM, PU-PH)
<b>LENORMAND</b>	Jean-Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapie (Therex, TIMC)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>SEVE</b>	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie (HP2)
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

**PROFESSEUR EMERITE**

**FAVIER** Alain

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

**RIEU** Isabelle Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)  
**TROUILLER** Patrice Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

**PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

**GAUCHARD** Pierre Alexis Chimie (D.P.M.)



**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE  
 Doyen de la Faculté : Mme Le Professeur **Renée GRILLOT**  
 Vice-Doyenne : Mme **Edwige NICOLLE**  
**Année 2009-2010**  
 Mise à jour : 3 septembre 2009

**MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE**

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M.)
<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et physiologie (L.B.F.A)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
<b>BRIANCON-MARJOLLET</b>	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I.)
<b>CAVAILLES</b>	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M.)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M.)
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique
<b>DEMEILLERS</b>	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
<b>DURMORT- MEUNIER</b>	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
<b>GERMI</b>	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>GUIEU</b>	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>HININGER- FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A.)
<b>JOYEUX -FAURE</b>	Marie	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M.)
<b>MELO DE LIMA</b>	Christelle	Probabilités Bio statistiques (LE.C.A.)
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>MOUHAMADOU</b>	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.EC.A.)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>PEUCHMAUR</b>	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie-Mycologie Médicale (CIB / MCU-PH)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.C.I.B.)
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>SOUARD</b>	Florence	Pharmacognosie (D.P.M.)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)



## ENSEIGNANTS ANGLAIS

<b>COLLE</b>	Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
<b>FITE</b>	Andrée	Professeur Certifié
<b>GOUBIER</b>	Laurence	Professeur Certifié

### ATER :

<b>ATER</b>	<b>ELAZZOUI</b> Samira	Pharmacie Galénique
<b>ATER</b>	<b>SHEIKH HASSAN</b> Amhed	Pharmacie Galénique
<b>ATER</b>	<b>MAS</b> Marie	Anglais Master ISM
<b>ATER</b>	<b>ROSSI</b> Caroline	Anglais Master ISM
<b>ATER</b>	<b>SAPIN</b> Emilie	Physiologie Pharmacologie

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**D.P.M.** : Département de Pharmacotechnie Moléculaire

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**I.A.B.** : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

**I.B.S.** : Institut de Biologie Structurale

**L.A.P.M.** : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes

**L.B.F.A.** : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**L.C.B.M.** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

**L.C.I.B.** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**L.E.C.A.** : Laboratoire d'Ecologie Alpine

**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

**N.V.M.C.** : Nutrition, Vieillesse, Maladies Cardiovasculaires

**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel

**PRAG** : Professeur Agrégé

**SAMU-SMUR** : Service d'Aide Médicale d'Urgence-Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

**TIMC-IMAG** : Laboratoire technique de l'Imagerie, de la modélisation et de Cognition

**U.V.H.C.I.** : Unit of Virus Host Cell Interactions



## REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A Monsieur **Emmanuel Drouet**, pour avoir accepté de diriger ma thèse, pour vos conseils avisés et votre disponibilité, je vous prie d'accepter mes sincères remerciements.

A Madame **Renée Grillot**, pour avoir accepté de présider le jury et de juger ce travail. Je vous remercie pour votre présence et votre implication au sein du jury.

A Monsieur **Aziz Bakri**, pour avoir accepté de siéger parmi le jury. Avec toute ma reconnaissance.

A Madame **Catherine Nalpowik**, pour m'avoir permis d'intégrer votre équipe officinale, pour tous les bons conseils que vous m'avez prodigués, pour votre soutien et pour votre présence au sein du jury. Je vous suis sincèrement reconnaissante.



## **REMERCIEMENTS**

A mes proches

Merci :

A tous les professeurs de mon cursus universitaire ainsi qu'aux praticiens hospitaliers. Vous m'avez permis d'acquérir les connaissances théoriques et pratiques nécessaires pour exercer le métier que je voulais faire depuis la troisième. Pour tout cela je vous suis extrêmement reconnaissante.

A Madame Nalpowik, Monsieur Moulin, Marie-Cécile et David ainsi qu'à toute l'équipe officinale. Un grand merci à tous pour votre accueil, votre disponibilité et votre gentillesse. Grâce à vous j'ai pu approfondir mes connaissances et surtout les mettre en pratique. Merci de m'avoir permis de m'épanouir au sein de l'équipe officinale. Pour tous ces bons moments passés avec vous, je vous remercie sincèrement.

A Monsieur Blanchard, pour vos nombreux encouragements et votre aide précieuse dans la correction de ma thèse. Je vous remercie très sincèrement.

A tous mes amis, avec lesquels j'ai passé mes plus dures mais aussi mes plus belles années de faculté, avec des souvenirs plein la tête. A notre amitié que je n'oublierai jamais.

Plus particulièrement à toi Stéphanie, pour avoir toujours été à mes côtés. Du commencement de nos études, avec nos interminables heures de labeur à la B.U jusqu'à l'aboutissement de la thèse. Merci pour ta présence et tes précieux conseils.

A ma cousine Raphaëlle, pour tes encouragements et à mon filleul Aloïs pour tout le bonheur que tu m'apportes.

A toi Jean-Christophe pour tous tes encouragements.

A mon frère Fabien, pour tes encouragements de tous les jours et les bons moments qu'on passe ensemble.

A mes parents, pour m'avoir donné la chance d'exercer le métier auquel je me destinais, pour votre soutien pendant toute la durée de mes études, pour vos encouragements de chaque instant et plus particulièrement pendant la thèse. Je vous aime fort.



# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>14</b>
<b>PREMIERE PARTIE : Les papillomavirus humains et le cancer du col de l'uterus .....</b>	<b>24</b>
<b>1. Le papillomavirus humain (HPV) et l'histoire naturelle de l'infection à HPV .....</b>	<b>25</b>
<b>1.1. Le virus HPV.....</b>	<b>25</b>
1.1.1. Classification des papillomavirus.....	25
1.1.2. Organisation structurale et génomique des papillomavirus .....	26
1.1.3. Propriétés biologiques des HPV.....	28
<b>1.2. L'histoire naturelle de l'infection du col de l'utérus par les papillomavirus.....</b>	<b>29</b>
1.2.1. Mode de transmission de l'infection à HPV .....	31
1.2.2. Cycle de réplication virale.....	32
1.2.2.1. Cycle d'infection lytique.....	32
1.2.2.2. Cycle d'infection abortive.....	34
1.2.3. Evolution de l'infection à HPV : différents types de lésions cervicales .....	35
1.2.4. Cofacteurs de la carcinogénèse .....	37
<b>2. Epidémiologie de l'infection génitale à HPV et du cancer du col de l'utérus.....</b>	<b>38</b>
<b>2.1. Prévalence de l'infection par les papillomavirus humains .....</b>	<b>39</b>
<b>2.2. Age d'acquisition de l'infection à HPV .....</b>	<b>41</b>
<b>2.3. Distribution des génotypes d'HPV.....</b>	<b>42</b>
2.3.1. Distribution des génotypes d'HPV dans le monde et en Europe .....	42
2.3.2. Distribution des génotypes d'HPV en France .....	42
2.3.2.1. Étude de la distribution des génotypes HPV dans les cancers du col utérin en France .....	43



2.3.2.2.	Étude de la distribution des génotypes HPV dans les lésions de haut grade (CIN2/3 ou HSIL).....	43
2.3.2.3.	Étude de la distribution des génotypes HPV dans les lésions de bas grade (LSIL) .....	43
2.3.2.4.	Étude de la distribution des génotypes HPV dans les condylomes acuminés externes.....	43
<b>2.4.</b>	<b>Epidémiologie du cancer du col de l’utérus .....</b>	<b>44</b>
2.4.1.	Evidence épidémiologique du lien entre HPV et cancer du col de l’utérus.....	44
2.4.2.	Poids du cancer du col de l’utérus dans le monde.....	45
2.4.3.	Epidémiologie du cancer du col de l’utérus en France .....	46
2.4.3.1.	Incidence des papillomavirus et âge au diagnostic .....	47
2.4.3.2.	Mortalité liée au cancer du col de l’utérus en France.....	47
2.4.3.3.	Evolution de l’incidence et de la mortalité en France de 1980 à 2009 .....	48
<b>2.5.</b>	<b>Autres cancers associés à l’infection par les papillomavirus.....</b>	<b>49</b>
<b>2.6.</b>	<b>Epidémiologie des lésions anogénitales externes viro-induites.....</b>	<b>49</b>
<b>DEUXIEME PARTIE : Politiques de prévention du cancer du col de l’uterus.....</b>		<b>51</b>
<b>1.</b>	<b>Prévention secondaire du cancer du col de l’uterus par le depistage.....</b>	<b>52</b>
<b>1.1.</b>	<b>Généralités sur le dépistage du cancer du col de l’utérus.....</b>	<b>52</b>
1.1.1.	Technique de dépistage .....	52
1.1.2.	Réalisation du frottis .....	53
1.1.3.	Interprétation des frottis cervico-utérin.....	54
1.1.4.	Recommandations françaises de dépistage .....	54
<b>1.2.</b>	<b>Dépistage individuel .....</b>	<b>55</b>
1.2.1.	Etats des lieux du dépistage en France.....	55
1.2.2.	Taux de couverture .....	55
1.2.3.	Rythme de dépistage .....	56



1.2.4. Disparité d'accès au dépistage .....	56
1.2.5. Cancer du col de l'utérus et dépistage.....	57
1.2.6. Raisons de non participation au dépistage .....	58
<b>1.3. Dépistage organisé.....</b>	<b>59</b>
1.3.1. Expérimentation du dépistage organisé.....	60
1.3.1.1. A l'échelle départementale.....	60
1.3.1.2. A l'échelle communale.....	61
1.3.1.3. Evaluation du dépistage organisé.....	62
<b>2. Politique de prévention primaire .....</b>	<b>63</b>
<b>2.1. Le préservatif.....</b>	<b>63</b>
<b>2.2. La vaccination prophylactique anti-HPV .....</b>	<b>64</b>
2.2.1. Principe et mécanisme d'action de la vaccination anti-HPV .....	64
2.2.2. Efficacité des vaccins anti-HPV.....	66
2.2.2.1. Données cliniques .....	66
2.2.2.1.1. Efficacité prophylactique .....	68
2.2.2.1.2. Notion de protection croisée .....	69
2.2.2.2. Données immunologiques .....	69
2.2.2.2.1. Evaluation de la réponse immunitaire.....	69
2.2.2.2.2. Etudes d'immunobinding.....	70
2.2.2.2.3. Persistance de la réponse immunitaire .....	70
2.2.3. Effets secondaires et profil de sécurité.....	70
<b>TROISIEME PARTIE : Evaluation de l'introduction d'une vaccination de masse contre les papillomavirus et Questions en suspens.....</b>	<b>72</b>
<b>1. Evaluation du rapport coût-efficacité de la vaccination.....</b>	<b>73</b>
<b>1.1. Inclusion de la vaccination dans les programmes nationaux d'immunisation : Situation mondiale.....</b>	<b>73</b>



<b>1.2. Définition des indicateurs .....</b>	<b>74</b>
<b>1.3. Evaluation du rapport coût-efficacité de la vaccination anti-HPV dans les programmes d'immunisation .....</b>	<b>76</b>
1.3.1. Quelle population-cible vacciner ?.....	76
1.3.2. Rapport coût-efficacité selon la durée de protection et la nécessité de doses de rappel ? .....	78
1.3.3. Impact des disparités au niveau de la couverture vaccinale et du dépistage.....	78
1.3.4. Quels sont les bénéfices attendus ? .....	79
1.3.5. Quelle est la situation en France ?.....	80
1.3.6. Situation dans les pays en voie de développement .....	81
<b>2. Questions en suspens sur la vaccination contre les papillomavirus.....</b>	<b>82</b>
<b>2.1. Efficacité.....</b>	<b>82</b>
<b>2.2. Protection des adolescentes et impact sur leur comportement .....</b>	<b>84</b>
<b>2.3. Projections des effets-indésirables .....</b>	<b>85</b>
<b>2.4. Remplacement par d'autres souches .....</b>	<b>86</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>87</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>91</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>106</b>



## TABLE DES ILLUSTRATIONS

**Figure 1.** Les agents infectieux responsables de cancers dans les pays du tiers-monde

**Figure 2.** Classification phylogénétique des papillomavirus

**Figure 3.** Structure de la capside d'un papillomavirus

**Figure 4.** Représentation schématique de l'organisation du génome d'un papillomavirus

**Figure 5.** Différenciation de l'épiderme et cycle des Papillomavirus

**Figure 6.** Cycle de réplication du HPV

**Figure 7.** Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

**Figure 8.** Conséquences cliniques de l'infection par les HPV

**Figure 9.** Evolution des lésions cervicales induites par les HPV HR en fonction du temps

**Figure 10.** Prévalence de l'infection cervicale à HPV au Royaume-Uni chez les femmes en fonction de l'âge

**Figure 11.** Cancers cervicaux attribuables au plus fréquent type d'HPV dans le monde

**Figure 12.** Prévalence globale des différents types d'HPV, Etude Edith

**Figure 13.** Prévalence des HPV 6/11, HPV 16/18 et HPV 6/11/16/18, Etude Edith

**Figure 14.** Incidence mondiale du cancer du col de l'utérus

**Figure 15.** Mortalité mondiale par cancer du col de l'utérus

**Figure 16.** Incidence des cancers du col de l'utérus en fonction de l'âge

**Figure 17.** Incidence et mortalité du cancer du col de l'utérus en France en 2005

**Figure 18.** Evolution de l'incidence et de la mortalité de 1980 à 2009

**Figure 19.** Couverture du dépistage en fonction de l'âge

**Figure 20.** Déclaration de pratique de frottis dans les 3 ans selon l'âge

**Figure 21.** Pratique des frottis en France

**Figure 22.** Principes et mécanismes de la vaccination anti-HPV



## **TABLE DES TABLEAUX**

**Tableau I.** Propriétés biologiques des protéines des HPV

**Tableau II.** Manifestations cliniques des principaux types d'HPV muqueux

**Tableau III.** Progression ou régression des néoplasies intra-épithéliales cervicales

**Tableau IV.** Prévalence des HPV chez les femmes

**Tableau V.** Age des premiers rapports sexuels en France et au Royaume-Uni

**Tableau VI.** Incidence et taux d'incidence du CCU par tranche d'âge en France

**Tableau VII.** Les infections HPV attribuables aux cancers en 2002

**Tableau VIII.** Délai moyen entre deux frottis consécutifs

**Tableau IX.** Comparaison de la composition des deux vaccins anti-HPV



## LISTE DES ABREVIATIONS

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AIS	Adénocarcinome <i>In Situ</i>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le Sida
CIN	Néoplasie Intra-épithéliale Cervicale
CIRC (IARC)	Centre International de Recherche sur le Cancer
Cresg	Centre de recherches économiques sociologiques et de gestion
Crisap	Centre de regroupement informatique et statistique en anatomie et cytologie pathologiques d'Ile de France
CSHPF	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
CTV	Comité Technique des Vaccinations
DALY	Disability Adjusted Life Year (Année de vie ajustée sur l'incapacité)
EBV	Epstein Barr Virus
FCU	Frottis Cervico-Utérin
FDA	Food and Drug Administration
GACVS	Global Advisory Committee on Vaccine Safety
GAVI	Global Alliance for Vaccine and Immunization
GSK	Glaxo Smith-Kline
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HPV	Human PapillomaVirus
HSIL	High-grade Squamous Intraépithélial Lesion
IC	Intervalle de Confiance
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
INCa	Institut National du cancer
INED	Institut National Etudes Démographiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IST	Infection Sexuellement Transmissible
LSIL	Low-grade Intraepithelial Lesion
MGT	Moyenne Géométrique des Titres d'anticorps
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OMS (WHO)	Organisation Mondiale de la Santé
PED	Pays En voie de Développement
PIB	Produit Intérieur Brut
QALY	Quality Adjusted Life Year (Année de vie ajustée sur la qualité)
UNICEF	United Nations Children Emergency Fundation
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System
VHB	Virus de l'Hépatite B
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLP	Virus Like Particles
VRBPAC	Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee



## INTRODUCTION GENERALE

Depuis deux ans, grâce à une campagne très médiatisée, une maladie est devenue, en l'espace de quelques spots publicitaires, un véritable problème de santé publique pour les pays industrialisés. Cette maladie, qui fait l'objet de cette thèse, est le cancer du col de l'utérus.

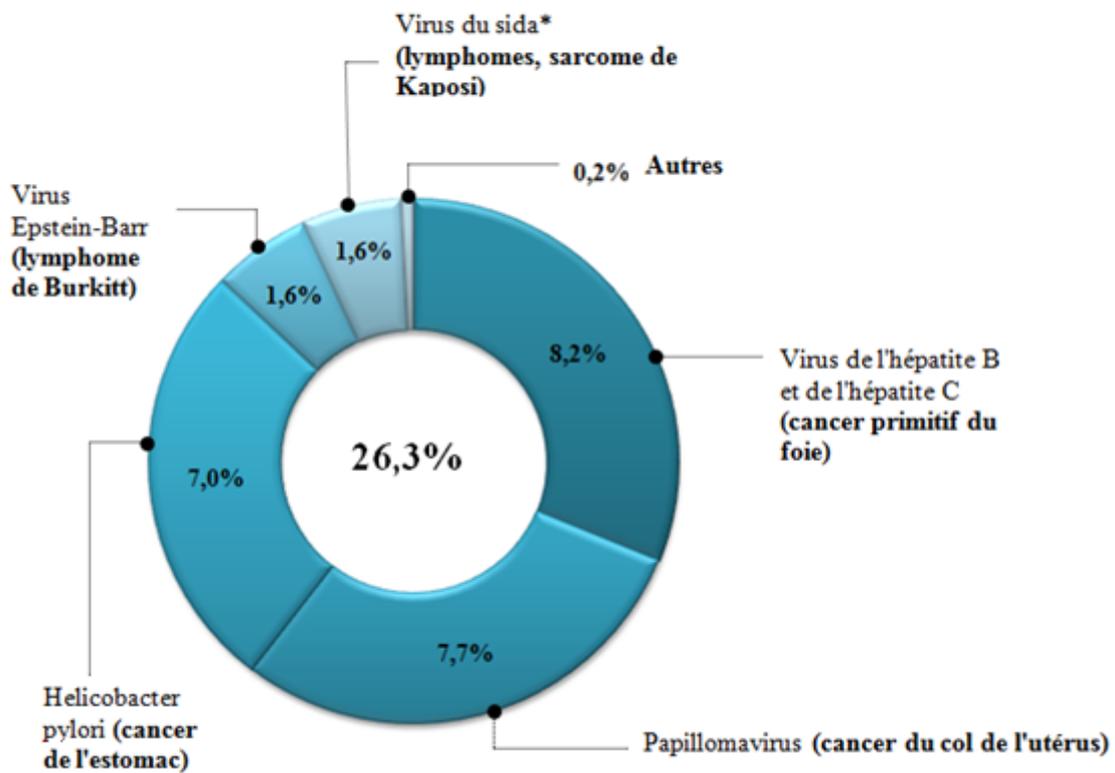
En termes d'incidence, il représente le second cancer chez la femme au niveau mondial, avec près de 500 000 nouveaux cas chaque année. La première place des cancers féminins étant attribuée au cancer du sein, qui touche chaque année deux fois plus de femmes que le cancer du col utérin. En termes de mortalité, le cancer du col de l'utérus est le troisième cancer le plus meurtrier avec un peu plus de 270 000 décès tous les ans. A titre de comparaison, les cancers qui font le plus de victimes sont, en première position, le cancer du sein avec près de 411 000 décès chaque année suivi du cancer des poumons qui tue plus de 331 000 femmes.

Le cancer du col de l'utérus a un véritable impact psychologique et émotionnel puisqu'il touche principalement des femmes jeunes, entre 20 et 40 ans. En effet, la répartition en fonction de l'âge de l'incidence des cancers invasifs du col utérin, montre une croissance à partir de 20 ans avec un pic à 40 ans suivi d'une diminution jusqu'aux âges les plus élevés. L'âge médian au moment du diagnostic est de 51 ans, il est inférieur à l'âge médian de découverte de l'ensemble des cancers de la femme et de l'homme qui est de 66,5 ans. De même, plus de la moitié des décès par ce cancer surviennent avant l'âge de 65 ans. Le cancer du col de l'utérus est donc le cancer de la femme jeune.

Cependant, il est important de souligner qu'il existe de nombreuses inégalités entre les pays industrialisés et ceux en voie de développement. En effet, le risque de développer un cancer du col utérin est supérieur à 4% dans les pays en développement alors qu'il est inférieur à 1% dans les pays développés. De plus, sur les 500 000 cas incidents chaque année, plus de 80% d'entre eux surviennent dans les pays en voie de développement ; il en va de même pour les décès dont plus de 95% ont lieu dans ces pays.

Récemment, un article du quotidien Le Monde, paru le 4 février dernier à l'occasion de la Journée mondiale contre le cancer, permet de mettre en avant les thèmes abordés au cours de cette journée. Il y est question notamment de l'incidence des tumeurs provoquées par des infections virales ou bactériennes, qui représentent environ 18% des 12 millions de cancers diagnostiqués chaque année dans le monde.

26,3% des cancers survenant  
dans les pays pauvres sont dus à une infection



\* Associé au virus de l'herpès

**Figure 1.** Les agents infectieux responsables de cancers dans les pays du tiers-monde, d'après l'article du Monde paru le 4 février 2010.

Les taux d'incidence liés à ces cancers diffèrent nettement entre « pays riches et pays pauvres ». En effet, dans les premiers ils représentent 7,7% de l'ensemble des tumeurs alors que dans les seconds : 23,6%. Pour l'essentiel, ces cancers proviennent de 4 agents infectieux : le virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) à l'origine du cancer du foie primitif, les papillomavirus et de la bactérie *Helicobacter pylori* (cancer de l'estomac). (Figure 1).

Le cancer du col utérin représente dans les pays en développement plus de 15% des cancers féminins et constitue la première cause de mortalité de la femme jeune de moins de 45 ans. Pour ces pays, ce cancer est donc un véritable fléau qui pourrait pourtant être évité par la mise en place d'actions préventives existantes dans les pays développés, telles que le dépistage et la vaccination. De nombreuses organisations comme l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), essaient d'enrayer ce véritable problème de santé publique dans les pays aux faibles ressources. A la différence de ces pays, le cancer du col de l'utérus représente seulement 3,6% de l'ensemble des cancers féminins dans les pays développés, et se positionne à la septième place des causes de décès chez les femmes tous âges confondus et, à la deuxième place si on considère la tranche d'âge spécifique des 15-44 ans, dans laquelle l'incidence de ce cancer est maximum.

Ces inégalités entre pays en développement et pays développés peuvent s'expliquer par plusieurs points. Tout d'abord, à partir des années 1950, certains pays industrialisés ont mis en place une technique de dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin (FCU). Cette méthode a été mise au point en 1948 par le docteur Georgios Papanicolaou. En effet, de par son évolution lente (environ 10 à 20 ans), le cancer du col de l'utérus constitue une maladie relativement facile à prévenir, ce qui justifie son dépistage. La méthode dite de « Papanicolaou » consiste à prélever des cellules du col de l'utérus, puis à les étaler et les fixer sur des lames, afin d'observer d'éventuelles lésions de l'épithélium malpighien. Autrement dit, ce test permet de voir si l'épithélium malpighien est lésé ou non et permet ainsi le traitement précoce des zones lésionnelles. Par la suite, la mise en place de programmes de dépistage du cancer du col, dans de nombreux pays, notamment aux Etats-Unis, au Canada et dans certains pays d'Europe du Nord, a permis d'obtenir des résultats encourageants, puisqu'on a constaté une baisse de l'incidence et de la mortalité de ce cancer allant jusqu'à 80%.

Cependant, en 2010, dans les pays les plus touchés par ce cancer, le dépistage par frottis cervico-utérin reste inaccessible.



De nombreux freins au développement de ces techniques de dépistage existent dans ces pays. Ils sont tout d'abord d'ordre politique, économique et organisationnel. En effet, dans ces pays, le cancer du col n'est pas reconnu comme un problème de santé publique malgré son incidence et son taux de mortalité élevés, de même les faibles ressources disponibles dans ces pays sont allouées à d'autres causes que celle du cancer cervical et il est donc difficile d'organiser des infrastructures de santé correctes permettant de recevoir les femmes. Par ailleurs, des obstacles d'ordre individuel et communautaire sont tout aussi présents dans ces pays à faibles ressources. Tout d'abord peu de femmes se sentent concernées par le cancer du col de l'utérus, tout simplement parce que beaucoup ignorent son existence ; cependant, cette ignorance ne concerne pas seulement la population générale, la plupart des décisionnaires et des prestataires de soins méconnaissent également cette maladie. De plus dans ces populations, les comportements, les croyances et les préjugés empêchent les gens de parler ouvertement de la maladie, tout d'abord parce qu'elle touche l'appareil génital féminin qui reste le plus souvent, dans ces populations, un sujet encore tabou. Ensuite, beaucoup de femmes n'osent pas toujours parler des symptômes qui touchent à leur intimité -quand elles les connaissent- surtout à des agents de santé qui sont des hommes ou bien de culture différente. Enfin, de nombreuses femmes ont tendance à penser que ce cancer est incurable, en effet, s'il n'est pas pris en charge à temps, son issue est presque toujours fatale, et donc par peur d'apprendre une mauvaise nouvelle, elles ne font pas la démarche de consulter. L'OMS ainsi que de nombreuses associations, tentent de remédier à ce problème de santé publique dans ces pays, où la santé des femmes n'est pas considérée comme une priorité.

L'année 2008, marque un nouvel espoir pour ces pays. En effet, le virologue allemand Harald Zur Hausen reçoit, pour sa découverte majeure dans le domaine de la cancérologie, le prix Nobel de médecine. Grâce à ses travaux sur les virus oncogènes, il est parvenu à mettre en évidence, l'existence d'un lien entre le développement du cancer du col de l'utérus et une infection préalable par un virus : le papillomavirus humain. L'origine étymologique du mot papillomavirus provient du latin *papilla*, diminutif de *papula* signifiant bouton, et du suffixe grec *-ome*, désignant le caractère tumoral.

Les papillomavirus humains ou HPV, appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Ils sont spécifiques de leur hôte et constituent une classe de virus ubiquitaires, résistants, très anciens, stables sur le plan génétique, et qui ont réussi à évoluer avec leurs hôtes respectifs.



Ce sont des virus nus, de 45 à 55 nm de diamètre, dont la capsid est formée de 72 capsomères. Leur génome, de 8 000 paires de bases se présente sous la forme d'un acide désoxyribonucléique (ADN) double brin circulaire et s'organise en trois régions dont deux sont codantes : la région E (pour Early = précoce) et la région L (pour Late = tardive) et une non codante : la région de contrôle.

A l'heure actuelle, 118 génotypes de papillomavirus humains ont pu être identifiés sur un peu plus de 200 au total, dont environ 40 d'entre eux sont connus pour infecter les muqueuses génitales. Ce sont des virus épithéliotropes car ils présentent un tropisme préférentiel pour les tissus cutanés ou muqueux selon leur génotype.

Dans la littérature, les premiers rapports exposant l'implication hypothétique d'un agent infectieux dans le développement du cancer de l'utérus, sans différencier le col de l'endomètre, datent de 1842, suite aux observations faites par un médecin italien, Domenico Rigoni-Stern. C'est à cette même période que le rôle des papillomavirus dans le développement de tumeurs a été démontré, grâce à une expérience qui consistait à inoculer à des individus sains, des extraits de verrues. Par ailleurs, en 1907 Ciuffo démontra qu'un agent isolable était capable d'induire des verrues des mains. Des expériences similaires ont été conduites en 1918 par Waelsch pour les verrues génitales également dénommées condylomes ou crêtes de coq.

En parallèle, de nombreux travaux étudiant le rôle des virus dans le processus de carcinogénèse ont débuté au début du XX<sup>ème</sup> siècle. Le caractère transmissible de certaines tumeurs fût tout d'abord mis en évidence chez des oiseaux, grâce aux travaux réalisés par Ellerman au Danemark et Rous au Royaume-Uni. Ils étudiaient respectivement la leucémie aviaire et le sarcome de poulet, deux affections causées par des rétrovirus. Un peu plus tard dans les années 1930, Shope réussit à mettre en évidence un virus capable d'induire des condylomes à des lapins. Il observa que ces condylomes induits évoluaient très souvent vers des cancers. Il fût le premier à décrire que des virus à ADN pouvaient être responsables de cancers chez les mammifères. Malheureusement tous ces travaux passèrent inaperçus. Il fallut attendre les observations de Burkitt, en 1950, sur des jeunes enfants africains ayant une excroissance particulière au niveau de la mâchoire et, surtout les travaux d'Epstein et de son assistante Yvonne Barr qui, en 1966, réussirent, grâce à la microscopie électronique, à mettre en évidence la présence d'un virus dans un extrait de tumeur de Burkitt. Ils nommeront ce virus : le virus d'Epstein-Barr (ou EBV).



Selon Guy Thé, chercheur à l'Institut Pasteur « la tumeur de Burkitt est devenue la pierre de Rosette de la cancérologie », en effet, c'est à partir de ces expériences, que l'on a réussi à mettre en évidence pour la première fois, l'existence de virus oncogènes chez l'homme.

C'est au cours de cette même période qu'Harald Zur Hausen débute ses travaux sur le virus d'Epstein-Barr, et qu'il s'intéresse, en parallèle, aux papillomavirus. Ses premières recherches l'amènent tout d'abord, grâce à l'arrivée de la biologie moléculaire, à désigner certaines souches de papillomavirus génitaux comme étant responsables de verrues génitales bénignes : les HPV 6 et 11. Pour renforcer les travaux déjà effectués par Zur Hausen, en 1976 deux scientifiques démontrèrent la présence de papillomavirus dans des koilocytes (cellules caractéristiques des verrues génitales). Puis Zur Hausen nota que les profils épidémiologiques du cancer du col et des condylomes avaient d'étroites similitudes. Comme il avait déjà identifié les papillomavirus en tant que responsables des condylomes, il a supposé qu'ils pouvaient également être en cause dans le développement du cancer du col. A la suite de ces observations, il identifia les deux souches virales, responsables à elles seules, d'environ 70% des cancers du col de l'utérus : la souche HPV 16 en 1983 et la souche HPV 18 en 1984.

Plus récemment, de nombreuses études épidémiologiques furent entreprises, ces dernières permettant de classer les papillomavirus en fonction de leur spécificité et de leur dangerosité. Les géotypes d'HPV ont donc été regroupés en HPV à bas risque pouvant être responsables de condylomes génitaux (HPV 6 et 11 pour 90% des verrues génitales) et en HPV à haut risque, dont la persistance peut aboutir au cancer du col utérin (principalement les HPV 16 et 18). Enfin, l'association causale entre l'infection par le papillomavirus humain et le cancer du col a été établie par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC/IARC) et, validée par l'OMS, d'après une série de cas portant sur 1000 femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus dans 22 pays du monde. Les résultats de cette étude ont permis de montrer que l'ADN des papillomavirus était présent dans 99,7% des tumeurs, ce qui permet de dire que l'infection à HPV constitue une des causes nécessaires au développement d'un cancer du col de l'utérus.

L'association entre le cancer du col de l'utérus et l'infection par le virus HPV est l'une des plus fortes jamais décrite. En effet, elle est 5 fois plus forte que le risque de développer un cancer du foie chez les individus infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), et 50 fois plus forte que le risque de développer un cancer du poumon chez les fumeurs.



La distribution des différents types d'HPV dans le cancer du col, a quant à elle été démontrée d'après les données du CIRC portant sur 3 000 cas et d'une méta-analyse comportant près de 10 000 cas. Il ressort de ces études que les 8 types les plus fréquents sont par ordre de décroissance : HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58 et -35 ; ces derniers étant responsables de plus de 90% de tous les cancers du col de l'utérus dans le monde. Ces observations ont permis au CIRC et à l'OMS de classer les HPV 16 et 18 comme agents carcinogènes.

L'infection par le HPV figure parmi les infections sexuellement transmissibles (IST) les plus fréquentes, sinon la plus fréquente. En effet, plus de 80% des femmes sexuellement actives seront exposées au virus au cours de leur vie, dont plus de 30% dans l'année qui suit les premiers rapports. Toutefois, si les HPV sont une cause nécessaire et indispensable au développement d'un cancer du col de l'utérus, ils ne sont pas suffisants puisque moins de 5% des femmes infectées par un HPV à haut risque déclareront ce type de cancer au cours de leur vie. En effet, le plus souvent, l'infection guérit d'elle-même grâce à l'intervention du système immunitaire humain. Des cofacteurs sont donc nécessaires au développement de ce cancer. Ceux qui sont évoqués le plus souvent sont liés à l'hôte et à son comportement sexuel (âge des premiers rapports sexuels, utilisation de préservatifs, partenaires multiples, parité élevée). Il y a aussi de nombreux facteurs exogènes tels que l'utilisation d'un contraceptif oral pendant plus de 5 ans, le tabagisme actif ou passif, la co-infection avec d'autres IST et l'existence d'un déficit immunitaire. Et pour terminer, selon le génotype d'HPV acquis, l'infection peut-être plus ou moins persistante et ainsi aboutir au développement d'un cancer du col utérin.

A ce jour, il n'existe pas de molécules antivirales permettant de contrôler ce virus comme c'est le cas pour le virus de l'hépatite B et C, de l'herpès ou de la grippe. De plus, bien que le dépistage par FCU ait permis de prévenir un grand nombre de cancer du col de l'utérus depuis plus de 50 ans, la baisse d'incidence a tendance à stagner ces dernières années.

Le développement, il y a une trentaine d'années, du vaccin contre l'infection par le VHB responsable du cancer du foie, a fait germer l'idée que le cancer du col de l'utérus pouvait également être prévenu par un vaccin. Il aura fallu plus de 25 ans de recherches et le travail de quatre équipes aux Etats-Unis et en Australie pour mettre au point un tel vaccin. Richard Reichman, Robert Rose et William Bonnez, de l'Université de Rochester aux Etats-Unis, ont débuté leurs travaux sur le HPV au début des années 1980. Ces virologues souhaitaient alors mettre au point un test permettant de détecter la présence d'anticorps anti-HPV dans le sang des sujets déjà infectés par le virus.



Cependant, premier obstacle à cette expérience, pour étudier une réaction immunitaire liée au HPV, il faut disposer de ce dernier en quantité suffisante, or il est impossible de cultiver ce virus *in vitro*. Pour pallier ce problème, Bonnefils proposa alors de collecter les verrues poussant sur la tête et le corps des vaches induites par l'équivalent bovin du papillomavirus. L'expérience consistait alors à mettre en présence ce virus avec le sang de deux groupes de volontaires. Le premier étant constitué de personnes ayant déjà contracté des verrues génitales et le deuxième de témoins n'ayant jamais été confrontés au papillomavirus génital. Or deuxième obstacle, les papillomavirus sont spécifiques d'espèce. Les anticorps anti-HPV présents chez les sujets déjà infectés par le papillomavirus humain n'ont donc pas réagi au contact de l'équivalent bovin du virus. Impossible alors de distinguer le sang des témoins de celui des individus ayant déjà contracté une infection par le virus du papillome humain. De plus, les génotypes d'HPV responsables des condylomes génitaux (principalement les HPV 6 et 11) possèdent des épitopes spécifiques, les anticorps des sujets précédemment contaminés ne pouvaient donc pas reconnaître ceux des HPV bovins.

En 1985, John Kreider et son équipe de l'Université de Pennsylvanie finirent par mettre au point une technique de culture de ces virus. Pour cela, ils firent incuber des prépuces circoncises avec des fragments de verrues génitales humaines qu'ils greffèrent sur des souris immunodéprimées. Cette technique leur permit de récupérer une quantité substantielle de virus HPV 11. Ensuite, ils injectèrent ces particules virales à des lapins et observèrent la production d'anticorps capables de bloquer l'infection par le HPV 11. Cette innovation majeure a permis de rendre possible l'élaboration d'un vaccin contre les papillomavirus et il n'y eut plus de doute que l'antigène intéressant était le constituant majeur de la capsid : la protéine L1.

L'équipe de Bonnefils, chercha alors à fabriquer cette protéine en introduisant l'ADN des HPV correspondants dans des bactéries. Mais la tentative échoua, la molécule élaborée était en fait attachée à une protéine bactérienne qui empêchait sa reconnaissance par le système immunitaire des animaux et n'induisait donc pas d'anticorps. Il fallut alors attendre 1986 avec la découverte du phénomène d'auto-assemblage spontané en pseudo-particules virales de la protéine structurale L1 des HPV, produites dans des cellules eucaryotes. Bien que constituées de l'assemblage de la seule protéine L1, qui rappelons-le est la protéine majeure de capsid, elles ont une morphologie très voisine du virion natif.



Inoculées à des animaux, ces pseudo-particules ne provoquèrent pas de verrues mais suscitèrent une forte réaction immunitaire par la production d'anticorps protecteurs vis à vis d'une infection par les HPV. En effet, ces pseudo-particules de synthèse, appelées VLP pour *Virus Like Particles*, sont dépourvues de matériel génétique potentiellement infectieux ou oncogène et ne peuvent donc pas induire d'infections.

Du fait de leur propriété d'induction d'un fort taux d'anticorps, ces pseudo-particules sont devenues des candidats de choix pour la vaccination prophylactique. Trois ans plus tard, l'équipe de Rochester parvint à obtenir des pseudo-particules mimant les HPV 16 et 18. Pour cela, ils réussirent à introduire l'ADN de la protéine L1 dans des cellules d'insecte grâce à un virus vecteur. Le brevet qui en dérive a été déposé par le premier fabricant de vaccin au monde, le britannique Glaxo Smith-Kline (GSK). Merck and Co Inc. lui paie d'ailleurs des royalties pour en bénéficier.

Depuis, plusieurs essais cliniques portant sur le vaccin contre les infections à papillomavirus ont été réalisés. Les deux leaders mondiaux de la vaccination, le laboratoire GSK et le laboratoire Merck and Co. Inc aux Etats-Unis ou Sanofi Pasteur MSD en Europe, proposent deux produits différents. Le premier, Gardasil® a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) européen en septembre 2006 et, est commercialisé en France depuis le 23 novembre 2006. Ce vaccin utilise les pseudo-particules des HPV 6, 11, 16 et 18, elles sont associées dans la formule à un adjuvant : l'aluminium qui « boosterait » la réaction immunitaire. Ce vaccin s'administre selon un schéma vaccinal de 3 doses (M0, M2 et M6), tout comme c'est le cas à quelques différences près pour le vaccin de GSK, Cervarix® (M0, M1, M6). Ce dernier a obtenu son AMM européenne le 20 septembre 2007 et il est commercialisé en France depuis le 17 mars 2008. Il ne contient que les pseudo-particules virales HPV 16 et 18 et présente dans sa formule un adjuvant original, le ASO4 qui possède la propriété de stimuler l'immunité humorale.

En France, depuis le 9 mars 2007, le Comité Technique des Vaccinations (CTV) et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) recommandent la vaccination généralisée des jeunes filles de 14 ans contre les papillomavirus des types 6, 11, 16 et 18, ainsi que chez les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas encore eu de rapports sexuels ou au plus tard, l'année suivant le début de leur vie sexuelle. De plus, un arrêté publié au le journal officiel le 11 juillet 2007, propose le remboursement du vaccin quadrivalent qui est alors pris en charge par la sécurité sociale à hauteur de 65%. Cervarix® est quant à lui remboursé à 65% par la sécurité sociale depuis le 8 juillet 2008.



Toutefois dans un communiqué du 14 décembre 2007, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande préférentiellement l'utilisation du vaccin quadrivalent de Sanofi Pasteur MSD par rapport au vaccin bivalent de GSK.

Simultanément, une large campagne de communication a accompagné le lancement du Gardasil®, ce qui constitue un fait rare en France. En effet, la législation européenne n'autorise pas, *a priori*, la publicité directe au grand public des médicaments soumis à prescription médicale, mais les vaccins font l'exception (2001/83/CE, article 88, alinéa 4). En parallèle des dispositifs d'information habituellement déployés auprès des prescripteurs, une campagne promotionnelle intense a donc été soutenue par de nombreux médias que ce soit dans la presse féminine, à la radio, à la télévision et même dans les salles de cinéma. Tout le monde parle de cette maladie qui touche les femmes et qui tue : le cancer du col de l'utérus. Pour illustrer cette campagne publicitaire, voici la retranscription de l'un des spots diffusé régulièrement sur nos écrans de télévision :

*« Protéger sa fille, se préoccuper de son avenir, c'est ce qu'il ya de plus naturel pour une mère. Aujourd'hui avec le vaccin Gardasil®, vous pouvez mieux la protéger contre certains virus responsables du cancer du col de l'utérus. »*

(Sur l'image d'une mère ayant des gestes tendres pour sa fille, se met à défiler en petits caractères le message suivant : *« le vaccin ne prévient que 70% des cancers du col de l'utérus. »*)

*« Ces virus sont transmis par contact sexuel et peuvent toucher la plupart des femmes dès l'adolescence. C'est pourquoi la vaccination est recommandée et remboursée pour les jeunes filles de 14 ans et pour celles 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. »*

(Un nouveau message défile à l'écran informant qu'*« à partir de 25 ans, toute femme ayant eu des rapports sexuels doit faire des frottis de dépistage (recommandations ANAES) »*)

*« Le vaccin Gardasil® peut prévenir 70% des cancers du col de l'utérus, mais il reste indispensable de faire des frottis de dépistage réguliers. »*

Le spot s'achève sur l'écran :



Tandis que la voix off termine par : *« Parlez-en à votre médecin. »*



Cette médiatisation a été plus ou moins acceptée. En effet, c'est la première fois en France, que le lancement d'un vaccin fait autant parler de lui. C'est cet aspect médiatique, tourné vers la culpabilité des mères ne protégeant pas bien leur fille et la peur du cancer du col de l'utérus qui m'a décidée à me pencher sur ce sujet. En effet, avant d'étudier la question du cancer du col de l'utérus, les quelques notions que j'avais sur ce cancer étaient loin d'être fatalistes comme le présume le spot publicitaire, puisque pour moi, nous disposons d'un moyen de dépistage fiable qui a fait ses preuves. L'urgence de vacciner toutes les jeunes filles à partir de 14 ans me paraît donc sujette à caution. C'est pour cette raison que j'ai décidé d'écrire cette thèse dont l'objectif est de permettre au lecteur de s'interroger sur l'utilité d'une vaccination de masse contre les papillomavirus humains à tropisme génital.

La première partie de ce travail permet de faire d'une part un rappel synthétique des connaissances acquises sur les papillomavirus, sur les pathologies gynécologiques dans lesquelles ils sont impliqués et d'autre part de se focaliser sur la pathologie pour laquelle les vaccins anti-HPV ont été développés, c'est à dire le cancer du col de l'utérus. Avec dans un premier temps le détail de ses caractéristiques épidémiologiques à l'échelle mondiale puis au sein d'un pays industrialisé tel que la France.

La deuxième partie quant à elle consiste à présenter les moyens de prévention disponibles afin de lutter contre le cancer du col utérin. La politique de prévention que nous connaissons le mieux et dont nous disposons un recul de plus de 50 ans est représentée par la prévention secondaire avec le dépistage par le frottis cervico-utérin (méthode de dépistage de Papanicolaou). Cette technique a su faire ses preuves dans nos pays industrialisés. Récemment, la mise au point de vaccins anti-HPV innovants, permet de prévenir l'infection par les papillomavirus avant tout contact sexuel. Nous étudierons le principe de ces vaccins, les résultats des études cliniques et immunologiques ainsi que leur profil de tolérance.

Enfin nous terminerons cet exposé par l'intérêt de l'introduction de ces vaccins dans le cadre d'une politique de vaccination de masse. En étudiant tout d'abord le rapport coût-efficacité de cette vaccination ce qui va permettre de dire si l'introduction de ces vaccins dans les programmes de vaccination est valable ou non. Puis nous présenterons les nombreuses questions qui restent en suspens au sujet de cette vaccination.



**PREMIERE PARTIE : Les papillomavirus humains et le cancer du  
col de l'utérus**



## **1. Le papillomavirus humain et l'histoire naturelle de l'infection à HPV**

L'apparition d'un cancer du col de l'utérus est le plus souvent l'aboutissement d'un processus lent, étroitement lié à l'infection par le papillomavirus humain (HPV, pour *Human PapillomaVirus*). Il est proposé de considérer tout d'abord le virus HPV puis l'histoire naturelle et l'épidémiologie de l'infection à HPV jusqu'à son développement en cancer du col de l'utérus.

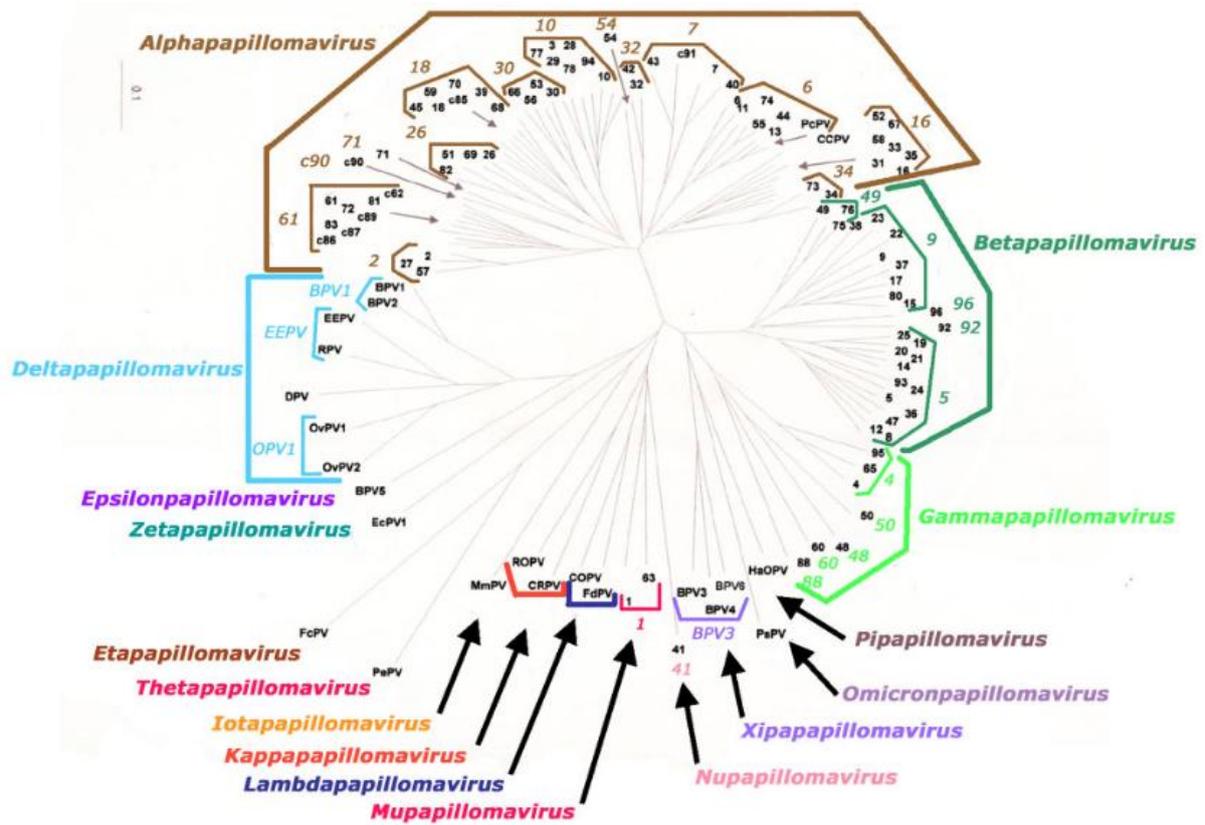
### **1.1. Le virus HPV**

La biologie des HPV est un champ d'investigation immense dont les zones d'ombre sont encore très nombreuses. Les manifestations cliniques des infections par les papillomavirus, allant de la simple verrue plantaire au cancer du col utérin, sont le reflet de la diversité de ces virus et de leurs propriétés biologiques.

#### **1.1.1. Classification des papillomavirus**

L'origine étymologique du mot papillomavirus provient du latin *papilla*, diminutif de *papula* signifiant bouton, et du suffixe grec *-ome*, désignant le caractère tumoral. Les papillomavirus humains ou HPV appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Cette nomenclature est assez récente puisqu'elle a été adoptée en 2005 suite à de nombreux remaniements. En effet, au début des années 90, une classification non officielle avait positionnée les différents types d'HPV en 15 « super-groupes » (de A à O). Puis jusqu'au début des années 2000, la centaine de types distincts de papillomavirus était regroupée au sein du genre *Papillomavirus*, qui constituait, avec le genre *Polyomavirus*, la famille des *Papovaviridae*.

Aujourd'hui les papillomavirus ont été séparés des polyomavirus, pour former la famille des *Papillomaviridae*. Afin de se conformer aux règles de nomenclature en vigueur, les lettres latines des super-groupes ont été remplacées par les lettres grecques correspondantes, utilisées en préfixe, pour donner les genres Alpha-, Beta-, Gammapapillomavirus, etc. Cette nomenclature est basée sur la comparaison des séquences nucléotidiques des génomes des différents types d'HPV.



**Figure 2.** Classification phylogénétique des papillomavirus [104].  
*Remarques : les différents genres viraux sont indiqués par une couleur différente. Le genre des Alphapapillomavirus contient la plupart des papillomavirus humains.*



**Figure 3.** Structure de la capside d'un papillomavirus.

La classification actuelle repose sur des identités de séquences codant la protéine majeure de capsid L1, qui est la protéine la plus conservée.

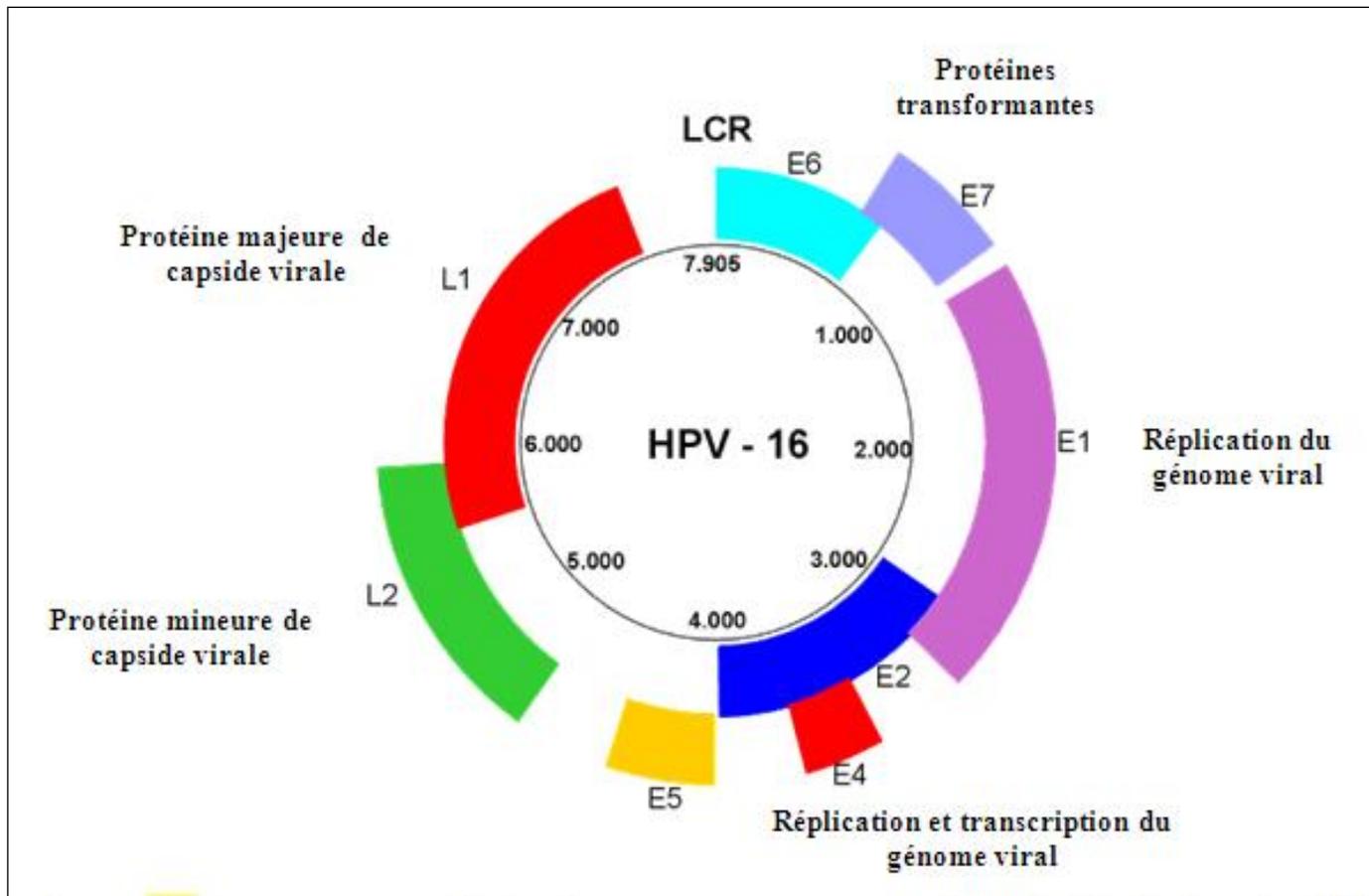
La *figure 2* (page ci-contre) permet de visualiser cette classification qui apparaît aux premiers abords complexe, mais qui renseigne en partie sur le pouvoir pathogène des virus HPV.

### **1.1.2. Organisation structurale et génomique des papillomavirus**

Les papillomavirus sont des virus nus c'est-à-dire non enveloppés et donc très résistants aux conditions environnantes. En effet, ils sont peu sensibles à la chaleur ou encore au chlore utilisé dans les piscines. Ce sont des petits virus de 45 à 55 nm de diamètre dont la capsid est formée de 72 capsomères qui s'organisent en une symétrie icosaédrique (*Figure 3*). La capsid des HPV résulte de l'assemblage de 360 protéines L1, qui constitue donc la protéine majeure de capsid et de 12 à 36 protéines L2 (protéine mineure de capsid).

Les virions, composés de 72 capsomères s'assemblent dans le noyau des cellules épithéliales infectées en phase de différenciation. Les capsides sont très immunogènes et vont induire une forte réponse humorale et cytotoxique chez l'hôte.

Le génome, de 8000 paires de bases, se présente sous la forme d'un ADN double brin circulaire, super-enroulé et associé à des histones. L'organisation de l'information génétique est compacte. En effet, les séquences codant les protéines virales sont regroupées sur un seul brin d'ADN en Phase Ouverte de Lecture (POL) dont le nombre varie en fonction des génotypes. Des POL codent pour des protéines précoces ou E (pour *Early*) et des protéines tardives ou L (pour *Late*).



**Figure 4.** Représentation schématique de l'organisation du génome d'un papillomavirus humain (génotype de HPV 16) constitué de 8 phases de lecture ouvertes (E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1 et L2), d'après [3].

Le génome des papillomavirus s'organise donc en trois zones dont deux régions codantes et une, non codante (La *figure 4* illustre l'organisation du génome du HPV 16) :

- une **région L** (L pour Late = tardive) codant pour les protéines structurales L1 et L2. Ces deux protéines vont former la capsidie icosaédrique. La protéine L1 (la plus externe) constitue plus de 80% de la capsidie, c'est la protéine majeure. Cette protéine a la propriété de se lier aux récepteurs cellulaires et porte les épitopes conformationnels responsables de l'induction des anticorps neutralisants spécifiques de type. En effet, lorsqu'elle est exprimée *in vitro*, seule ou en association avec L2, la protéine L1 s'auto-assemble pour former des pseudo-particules virales (ou *Virus Like-Particles* simplifié par l'abréviation VLP). Ces dernières présentent une morphologie et des propriétés antigéniques similaires à celles des virions natifs et sont à la base des vaccins prophylactiques actuels.
- Une **région E** (E pour Early = précoce) codant pour 7 protéines précoces non structurales : E1 à E7, impliquées dans la carcinogénèse. On estime que les protéines E1 et E2 interviennent dans la réplication et la transcription du génome viral. La protéine E5 joue un rôle dans la stimulation de la croissance cellulaire et vraisemblablement dans les premières phases de la transformation cellulaire. Les protéines E6 et E7 sont des protéines impliquées à la fois dans le cycle viral normal en induisant la synthèse d'ADN et le maintient des épisomes viraux, et dans la transformation maligne des cellules épithéliales.

La protéine E2 ayant une activité transcriptionnelle s'exerçant négativement sur E6 et E7, la survenue d'une délétion au niveau du gène E2, au cours de l'intégration dans le chromosome cellulaire de la cellule infectée, entraîne la surexpression des gènes E6 et E7, ce qui crée un environnement favorable au développement d'un cancer [68]. Les protéines E6 et E7 interviennent notamment en se liant respectivement, aux protéines p53 et p105<sup>Rb</sup>. Ces deux protéines cellulaires, dites « suppresseurs de tumeurs » jouent à l'état physiologique un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire. En présence d'une anomalie de l'ADN survenue au cours de la multiplication cellulaire, p53 et p105<sup>Rb</sup> interviennent en favorisant soit la réparation de l'ADN, soit la mort cellulaire (apoptose). En cas d'infection par un HPV, les protéines E6 et E7 vont avoir une forte affinité pour ces protéines cellulaires provoquant leur dégradation, avec pour conséquence une prolifération cellulaire comportant un ADN anormal.

**Tableau I.** Propriétés biologiques des protéines des HPV [107].

<b>Protéine</b>	<b>HPV à bas risque</b>	<b>HPV à haut risque</b>
<b>E1</b>	Activation de la réplication de l'ADN viral	
<b>E2</b>	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
<b>E4</b>	Maturation des virions	
<b>E5</b>		Stimulation de la prolifération cellulaire
<b>E6</b>	Liaison à p53 : répression de son activité transcriptionnelle	
		Protéine oncogène, favorise la dégradation de p53 par le protéasome
<b>E7</b>	Liaison à p130 : favorise l'entrée en cycle des cellules	
		Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome p105Rb
<b>L1</b>	Protéine majeure de capsid Autoassemblage si produite <i>in vitro</i>	
<b>L2</b>	Protéine mineure de capsid	

Ce phénomène est nettement plus accentué dans le cas d'une infection par des papillomavirus à haut risque oncogène que dans le cas d'une infection par des papillomavirus à potentiel oncogène bas.

- Et enfin, la dernière région du génome, la **région de contrôle non codante** appelée aussi LCR, pour *Long Control Region*. Cette région contient les promoteurs des gènes précoces et en amont de ces promoteurs, les séquences de régulation de la réplication (site ori) et de la transcription (séquence cis). Cette région est donc impliquée dans le contrôle de la réplication de l'ADN viral et dans le contrôle de la transcription des gènes viraux.

Les différentes propriétés biologiques des protéines codées par les POL sont résumées dans le *tableau I*.

### **1.1.3. Propriétés biologiques des HPV**

À la fin des années 1970, l'ADN des papillomavirus humains a pu être identifié grâce au développement des techniques d'hybridation de l'ADN [34]. A l'heure actuelle 118 génotypes de papillomavirus, sur un peu plus de 200 identifiés, ont été totalement isolés, séquencés et caractérisés à partir des travaux réalisés par De Villiers en 2004 [27].

Les papillomavirus sont des virus ubiquitaires, très anciens et stables, qui ont évolué avec leurs hôtes respectifs [37]. Beaucoup d'espèces animales abritent des papillomavirus, notamment les bovins, les caprins, les équins, les rongeurs, les oiseaux, les reptiles et bien évidemment l'homme. C'est d'ailleurs chez ce dernier que la plupart des génotypes ont été identifiés et on recense 96 papillomavirus humains (HPV 1 à HPV 96), dont plus de 40 d'entre eux sont connus pour infecter les muqueuses génitales et anales humaines, et 22 papillomavirus animaux. A l'heure actuelle, aucune notion de contamination croisée entre espèces animales n'a été rapportée, ce qui suggère que chaque papillomavirus est spécifique de son hôte [104] [107].

Les papillomavirus sont dits épithéliotropes, c'est-à-dire qu'ils présentent un tropisme préférentiel soit pour les tissus cutanés soit pour les muqueuses (anogénitale et orale). Néanmoins, il est classique de distinguer les papillomavirus cutanés des papillomavirus muqueux en fonction de leur site d'infection préférentiel et les papillomavirus à haut risque des papillomavirus à bas risque en fonction de leur potentiel oncogénique.

**Tableau II.** Manifestations cliniques des principaux types d'HPV muqueux d'après [34] [107].

<b>HPV muqueux</b>	<b>Types principaux</b>	<b>Autres types</b>	<b>Expression clinique</b>
<b>HPV à bas risque</b>	6,11	42, 43, 44, 55	Condylomes externes génitaux Papillomatose laryngée Tumeurs de Buschke-Löwenstein
<b>HPV à haut risque</b>	16, 18	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	Cancer du col utérin et lésions précurseurs Carcinomes Cancer du pénis, de la vulve, du vagin, de l'an Condylomes Maladie de Bowen

Ainsi, certains virus sont responsables de lésions bénignes telles que les verrues plantaires ou palmaires (HPV 1, HPV 2) ou encore de condylomes génitaux (HPV 6, HPV 11). D'autres sont à l'origine de lésions précancéreuses et cancéreuses au niveau de la peau (HPV 5, HPV 8) ou des muqueuses (principalement HPV 16 et HPV 18).

Les HPV sont donc groupés en deux catégories selon le risque oncogène qu'ils présentent [67] :

- **Les HPV dits à bas risque** (HPV LR, pour *Low Risk* : génotypes 6, 11, 42, 43, 44, 53, etc.) ne présentent pas de risque oncogène. Ils sont responsables de lésions bénignes telles que les condylomes anogénitaux ;
- **Les HPV dits à haut risque** (HPV HR, pour *High Risk* : génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82) sont associés à un risque relatif de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses. Parmi les génotypes d'HPV HR connus, les génotypes 16 et 18 sont les plus fréquemment impliqués dans les cancers du col de l'utérus. En effet, on estime que plus de 70% des cancers du col utérins sont associés aux HPV 16 et 18 [55] [66] [81] et que 80 à 90% des condylomes anogénitaux sont dus aux HPV 6 et 11 [54] [56].

Le *tableau II* permet de détailler dans un premier temps les différents types d'HPV en fonction de leur risque oncogène ainsi que leurs principales manifestations cliniques : bénignes ou malignes.

L'infection par les papillomavirus est très fréquente, ce qui en fait l'une des trois principales infections sexuellement transmissibles (IST). Il est donc important de comprendre l'histoire naturelle de cette infection : de son développement jusqu'à son évolution en lésion précancéreuse et en cancer.

## **1.2. L'histoire naturelle de l'infection du col de l'utérus par les papillomavirus**

Le cancer du col utérin existe sous deux formes différentes : la plus fréquente (80-85% des cancers du col) est le carcinome malpighien (ou épidermoïde) et l'autre, plus rare (15-20% des cas) et de diagnostic plus difficile, est l'adénocarcinome [62].



L'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus évolue selon plusieurs types de lésions histologiques précancéreuses (les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN), faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène. L'adénocarcinome, en revanche, ne comporte qu'une seule lésion qui précède l'envahissement : l'adénocarcinome *in situ*. Cette lésion, déjà cancéreuse, fait également suite à la persistance de l'infection par un HPV à haut risque oncogène mais son histoire naturelle est moins connue. Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons seulement à l'histoire naturelle du carcinome épidermoïde, dont les mécanismes sont pratiquement tous connus.

Il est clairement établi que la carcinogenèse procède en de multiples étapes (« multi-step »).

Classiquement, on distingue 3 phases :

- Initiation
- Promotion
- Progression ou phase de conversion maligne

Il peut s'écouler une période plus ou moins longue entre les différentes phases.

La première étape de la carcinogenèse, ou initiation correspond à l'infection des cellules basales de l'épithélium par les HPV. Ainsi apparaissent des cellules potentiellement tumorales, on parle de cellules initiées. Ces cellules ne sont pas phénotypiquement différentes des cellules normales.

La seconde phase, ou phase de promotion correspond à la prolifération anormale des cellules initiées, aboutissant à une tumeur bénigne (type papillome) qui peut régresser, persister ou évoluer de façon autonome. Cette étape peut être modulée par le système immunitaire du sujet.

La troisième phase, dite de progression correspond au développement d'une tumeur maligne dans un premier temps localisée à l'épithélium puis qui peut s'étendre et aboutir à une forme plus agressive : le cancer invasif. Cette étape est la plus importante de la carcinogenèse.

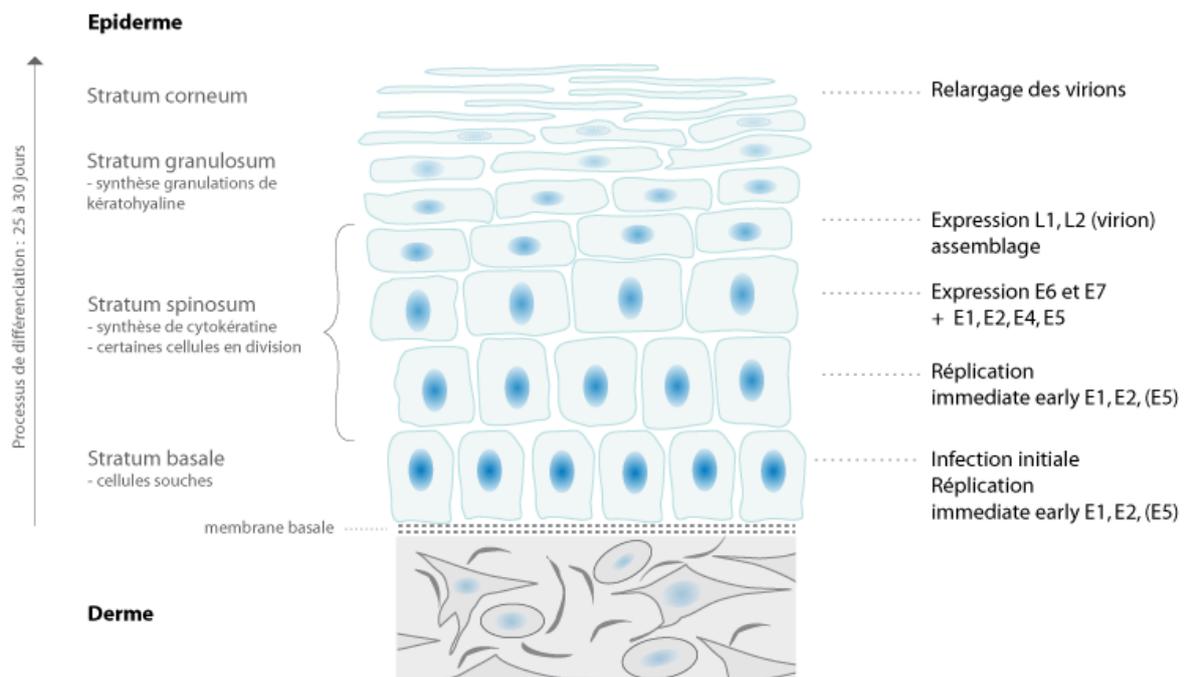


### **1.2.1. Mode de transmission de l'infection à HPV**

Comme on l'a vu précédemment, les HPV sont des virus qui infectent les muqueuses. Leur transmission se fait principalement par contact direct avec les muqueuses génitales, au cours d'une relation sexuelle [32]. Les infections à HPV sont des infections très fréquentes. On estime que 80% des femmes sexuellement actives seront exposées aux HPV à un moment donné de leur vie, dont plus de 30% dans l'année suivant les premiers rapports [48] [111].

Les HPV accèdent aux cellules basales de l'épithélium grâce à des microlésions. Ces microlésions sont souvent produites lors de l'acte sexuel et se localisent au niveau de la zone de transformation du col utérin qui est en fait, la zone de jonction entre l'endocol et l'exocol. Cette zone de jonction est caractérisée par sa fragilité mécanique et immunitaire et représente donc une zone particulièrement sensible aux infections à HPV [109].

En général, la transmission se fait de l'homme à la femme par l'intermédiaire du sperme qui permet de véhiculer les cellules épithéliales du pénis ou de l'urètre en desquamation infectées par les papillomavirus [124]. Cependant, il est important de souligner qu'un acte sexuel sans pénétration (par exemple doigt-vulve ou pénis-vulve) peut tout aussi bien être associé à un risque d'infection par les HPV. Ainsi, les adolescentes ayant des pratiques sexuelles comme des attouchements, flirts et préliminaires risquent d'être infectées, même si elles n'ont pas encore eu de rapports sexuels avec pénétration [62]. Cette information est importante, puisqu'elle signifie que la vaccination, pour être efficace, devra être effectuée avant les premiers flirts.



**Figure 5.** Différenciation de l'épiderme et cycle des Papillomavirus [142].

*La réplication du génome viral et l'expression de certains gènes précoces ont lieu dans la couche profonde de l'épiderme, au niveau de cellules souches capables de se multiplier pour fournir en permanence des nouvelles cellules qui migrent à la surface de l'épithélium, puis qui sont éliminées (phénomène de desquamation). L'expression des gènes est régulée par la différenciation progressive de ces cellules, pendant leur migration vers la surface. Les protéines de capsidie qui permettent de former de nouveaux virions sont produites par les cellules fortement différenciées, proches de la desquamation. Ce processus permet la réplication du génome dans les cellules mitotiques profondes et le relargage de particules virales infectieuses en surface.*

## 1.2.2. Cycle de réplication virale

Les papillomavirus peuvent suivre deux types de cycle :

- Soit un cycle dit « d'**infection lytique** » : à l'origine de tumeurs bénignes. L'ADN viral n'est pas intégré à l'ADN cellulaire mais persiste sous forme d'épisome (molécule d'ADN circulaire qui se réplique de façon autonome dans la cellule).
- Soit un cycle dit « d'**infection abortive et transformante** ». Par « infection abortive », on entend qu'il y a infection mais pas de production de virions infectieux. Ce cycle est caractérisé par l'intégration de l'ADN viral au sein du génome cellulaire. La conséquence de cette intégration est le développement de tumeurs malignes.

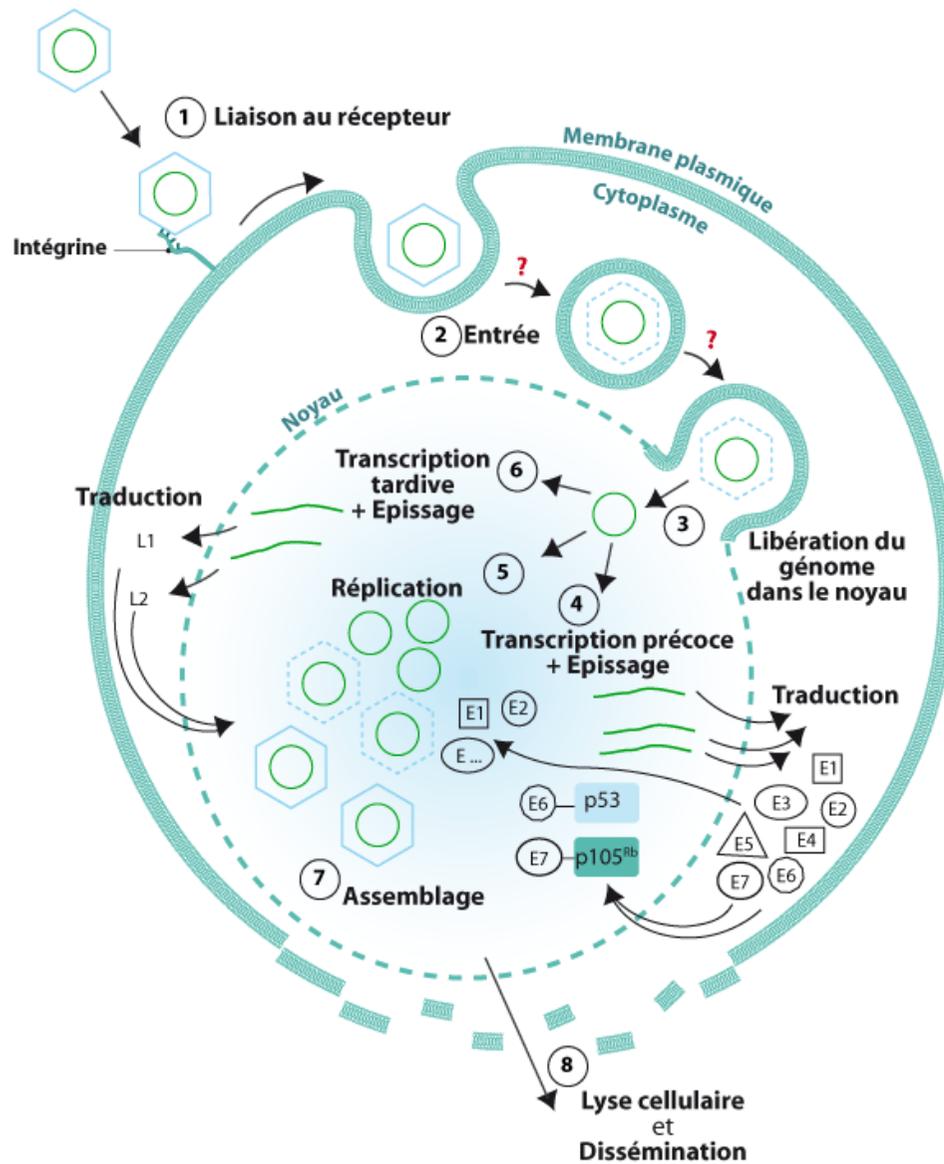
### 1.2.2.1. Cycle d'infection lytique

Après transmission par contact sexuel, les HPV vont infecter les cellules souches, ou cellules basales de l'épithélium malpighien. Ces cellules, qui constituent le siège du renouvellement permanent de l'épithélium, sont les cibles des HPV. En effet, pour se répliquer, le virus a besoin de détourner la machinerie cellulaire de réplication de son hôte, afin de synthétiser son propre ADN viral. La réplication complète du virus ne peut donc se faire que dans les cellules épithéliales différenciées, elle ne peut pas avoir lieu dans la couche basale ou dans les fibroblastes du stroma sous-jacent [124]. La multiplication virale est donc étroitement corrélée à la différenciation cellulaire. La *figure 5* permet d'observer l'évolution des papillomavirus humains dans les différentes couches de l'épithélium stratifié.

La réplication virale a été étudiée essentiellement à partir des HPV à haut risque (HPV 16, 18, 31, 33, 45), et a permis d'établir un modèle applicable quelque soit le type de papillomavirus infectant. Les principales étapes sont détaillées ci-dessous.

#### **L'entrée du virus HPV dans les cellules :**

Les mécanismes d'entrée des papillomavirus humains au sein de l'épithélium malpighien du col utérin, sont loin d'être totalement élucidés, d'autant plus qu'il n'existe aucun modèle de réplication *in vitro*.



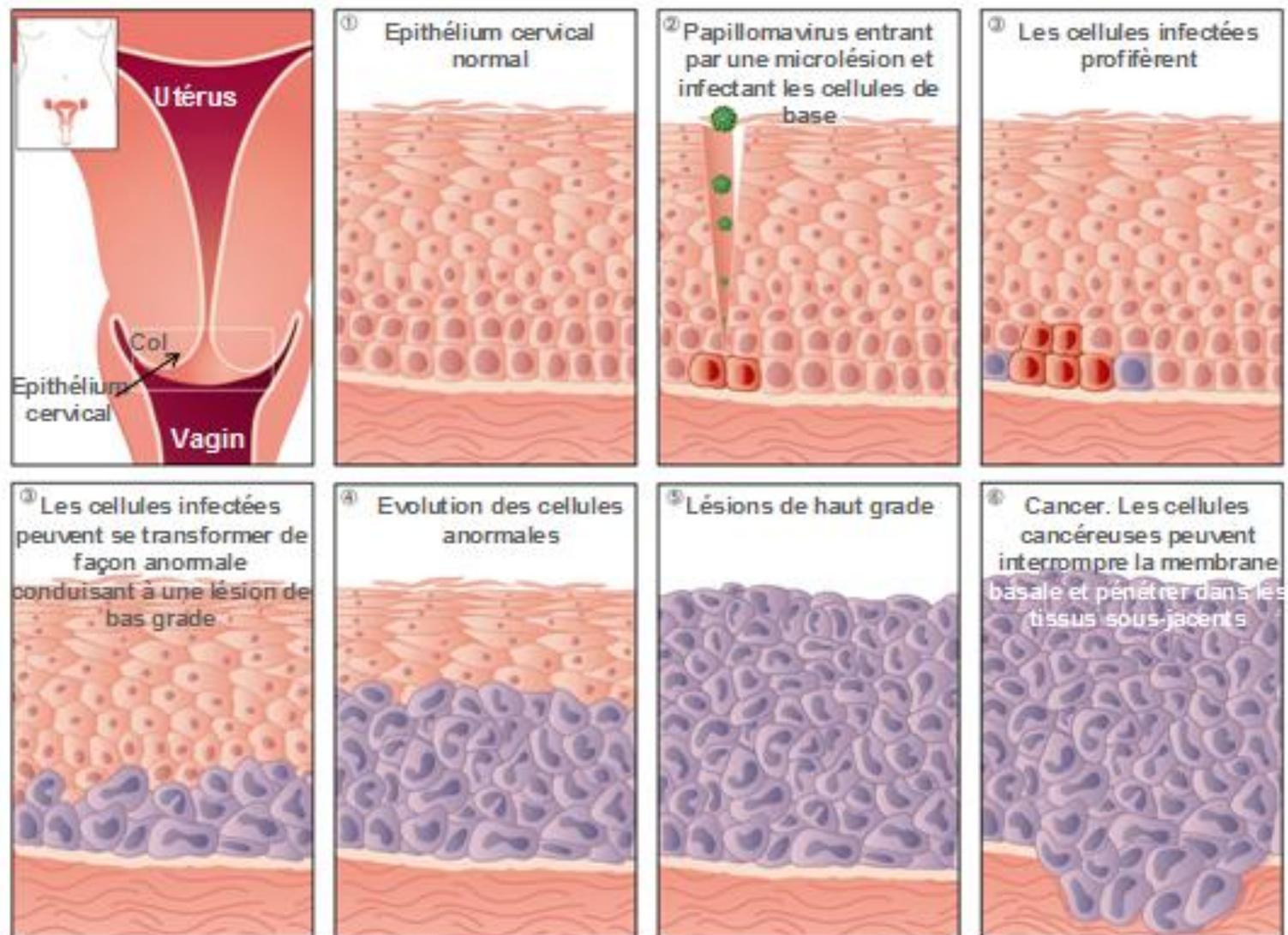
**Figure 6.** Cycle de réplication du HPV [142].

Les mécanismes d'entrée du HPV dans la cellule basale semblent impliquer une étape d'endocytose<sup>①</sup>. Le virus est ensuite transporté jusqu'au noyau<sup>②</sup> où son génome va être internalisé<sup>③</sup> après décapsidation. Il s'en suit la transcription des protéines précoces (E)<sup>④</sup>, qui possèdent des fonctions régulatrices et interagissent avec les facteurs de la cellule hôte. Parmi ces protéines, les protéines E1 et E2 contrôlent la réplication du génome du virus à une centaine de copie par cellule<sup>⑤</sup>. Les protéines E6 et E7 quant à elles, semblent participer de manière prépondérante au pouvoir transformant des virus, en interagissant respectivement avec les protéines cellulaires p53 et p105<sup>Rb</sup> [28] [65]. Ces dernières sont des protéines « suppresseurs de tumeurs » qui participent au contrôle négatif du cycle cellulaire. L'interaction des protéines virales avec ces deux régulateurs inhibe leur fonction et incite la cellule à proliférer. En inhibant l'activité de ces deux protéines, le virus empêche le processus d'apoptose et incite les cellules à passer en phase de division active. Lorsque la prolifération cellulaire est terminée, les cellules peuvent alors migrer vers la couche superficielle de l'épiderme et se différencier. Dans les cellules très différenciées, les gènes E6 et E7 ne sont plus exprimés (action trans-inhibitrice de E2). Les protéines tardives (L)<sup>⑥</sup> sont exprimées grâce à l'activation du promoteur tardif au décours de la différenciation cellulaire. Elles permettent l'encapsidation du génome et ainsi la production de nouveaux virions<sup>⑦</sup>, lesquels n'étant pas lytiques sont éliminés par les cellules en voie de desquamation<sup>⑧</sup>.

On suppose que l'entrée du virus dans la cellule basale s'effectue par un phénomène d'interaction entre les protéines de capsides et des récepteurs cellulaires. L'internalisation du virus a lieu *via* un processus d'endocytose des vésicules [28]. Les virions sont ensuite transportés vers le noyau de la cellule *via* le réseau protéique du cytosquelette. Le phénomène de décapsidation se fait juste avant l'entrée de l'ADN viral dans le noyau, où la réplication virale peut alors débuter.

### **La réplication virale : (Figure 6)**

Après internalisation et décapsidation, l'ADN viral est transporté jusqu'au noyau où il est maintenu sous forme d'épisome à une centaine de copies par cellule. A ce stade, les protéines virales E6, E7, E1 et E2 sont faiblement exprimées. Il semble que les protéines E1 et E2 permettent le maintien du génome viral sous forme d'épisome dans les cellules épithéliales basales. Les protéines E6 et E7 ont une fonction de stimulation du cycle cellulaire en s'associant à des protéines régulatrices du cycle cellulaire [28]. Leur rôle serait d'induire la prolifération des cellules basales infectées avant leur migration vers la surface de l'épithélium et leur différenciation. Lorsque la prolifération cellulaire induite par le virus est terminée, les cellules peuvent alors migrer et se différencier, ceci provoque l'activation du promoteur tardif ainsi que l'augmentation de l'expression des protéines E1, E2, E4 et E5 responsables de la réplication de l'ADN viral : ce qui aboutit à l'amplification du génome viral. Les HPV possèdent deux protéines structurales L1 et L2 exprimées lorsque le promoteur tardif est activé dans les cellules différenciées. Ces deux protéines permettent l'encapsidation du génome viral. Le cycle des HPV étant non lytique, les particules virales ne sont libérées que lors de la desquamation des cellules infectées à la surface de l'épithélium. La muqueuse est alors très infectante et le risque de transmission des HPV très important.



**Figure 7.** Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. D'après la présentation intitulée Vaccination contre le cancer du col de l'utérus pour les professionnels de santé de l'Office Fédéral de la Santé Publique Suisse (OFSP).

### 1.2.2.2. Cycle d'infection abortive

Alors que le cycle présenté ne conduit qu'à la formation de tumeurs bénignes, un autre cycle de réplication peut se mettre en place lorsque le virus infecte des cellules dites non permissives, c'est-à-dire qui ne peuvent être infectées de façon productive et dont la réplication virale est avortée. Ce cycle dit « abortif » est caractérisé par l'intégration de l'ADN viral dans le matériel chromosomique de la cellule infectée et l'absence de production de particules virales. Cette intégration est généralement observée dans les cancers invasifs. Elle concerne les HPV à haut risque (types 16 et 18).

L'intégration du génome viral dans l'ADN de la cellule hôte a lieu suite à une perturbation de la multiplication cellulaire associée à l'action des gènes précoces (E). Cette dernière ne se fait que tardivement si l'infection par des HPV potentiellement oncogènes persiste. Ceci permet d'expliquer la latence entre l'infection à HPV et le développement d'un cancer du col utérin, qui se déclare en moyenne 15 à 20 ans après la primo-infection [54] [60] [105]. Cette intégration constitue également un événement dit "terminal" pour ces virus car, une fois leur génome intégré dans celui de la cellule hôte, la multiplication virale ne peut plus avoir lieu.

L'intégration de l'ADN viral dans les chromosomes de la cellule hôte, interrompt le génome viral circulaire dans une région spécifique, le plus souvent au niveau des Phases Ouvertes de Lectures (POL) E1/E2, et implique sa linéarisation.

Il s'ensuit des délétions par mutations des séquences E1 et E2. Ce qui constitue un événement important dans la dérégulation de l'expression des gènes E6 et E7. En effet, dans des conditions physiologiques, la protéine E2 exerce un effet inhibiteur sur l'expression des oncoprotéines virales E6 et E7. Mais, une fois l'ADN viral intégré, la protéine E2 ne dispose plus de son rôle de répresseur, et la transcription des gènes E6 et E7 est alors augmentée.

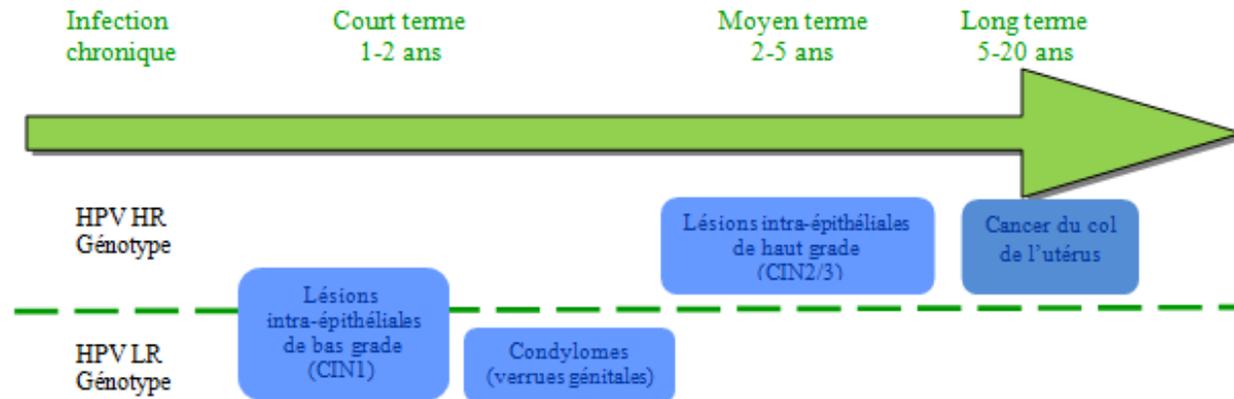
Le rôle de ces protéines dans la carcinogénèse induite par les HPV à haut risque est aujourd'hui bien établi et c'est leur expression concomitante qui est à l'origine de l'immortalisation et de la transformation des cellules infectées. Ainsi, l'action combinée des oncoprotéines virales E6 et E7 entraîne une prolifération cellulaire intense et une incapacité pour les cellules à réparer les mutations de l'ADN de la cellule hôte. Cette prolifération s'accompagne d'une accumulation d'anomalies génétiques qui peuvent conduire à l'immortalisation puis à la transformation de la cellule, aboutissant à la dégénérescence cancéreuse des lésions induites par le virus [97]. (*Figure 7*)



### **1.2.3. Evolution de l'infection à HPV : différents types de lésions cervicales**

Les infections à HPV sont souvent inapparentes et transitoires. Elles évoluent le plus souvent dans le sens d'une clairance virale aboutissant à la guérison spontanée de l'infection. En moyenne 70% des infections disparaissent en 12 mois et 90% en 24 mois [6] [40] [80]. Ainsi on estime que la clairance virale est réalisée en 8 à 16 mois. La clairance des HPV à bas risque est de l'ordre de 3 à 6 mois alors que celle des HPV à haut risque est de 12 à 16 mois. La mise en place d'une réponse immunitaire efficace joue vraisemblablement un rôle important dans la clairance virale et limiterait par ailleurs les ré-infestation ultérieures par les mêmes génotypes. Cependant, on estime que 10 à 20% des infections à HPV persistent et deviennent chroniques [5]. Dans ce cas, la réplication du génome viral est synchronisée avec le processus de maturation des cellules sans que l'on puisse détecter d'effet cytopathogène viral. L'épithélium apparaît normal, tant cytologiquement qu'histologiquement. Même s'il n'existe aucune définition consensuelle de la persistance, en pratique elle est définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle [43] [61] [68] [77] [105]. Si ce type d'infection est asymptomatique, elle peut être réactivée sous l'influence de certains facteurs endogènes (immunodépression par exemple) ou exogènes et conduire à la reprise de la réplication et ainsi à la formation de lésions du col utérin.

Cela dit, dans la majorité des cas et en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV sont transitoires et s'accompagnent de la disparition des anomalies cytologiques et histologiques qu'elles avaient pu induire [24] [61] [63] [68]. Suite à une infection à HPV on peut rencontrer différents types de lésions. Dans le cadre d'une infection productive (qui a lieu dans les cellules permissives, cycle d'infection lytique), les cellules épithéliales du tractus ano-génital acquièrent une morphologie particulière. Les altérations cytologiques et histologiques observées reflètent les effets cytopathogènes du virus, impliquant irrégularités nucléaires, augmentation de l'activité mitogène et "koilocytose" (présence de grandes cellules vacuolaires productrices de particules virales). Cette phase productive est associée à une néoplasie (ou dysplasie) intraépithéliale cervicale (CIN, pour « Cervical Intraepithelial Neoplasia ») de bas grade (grade 1).



**Figure 8.** Conséquences cliniques de l'infection par les HPV.

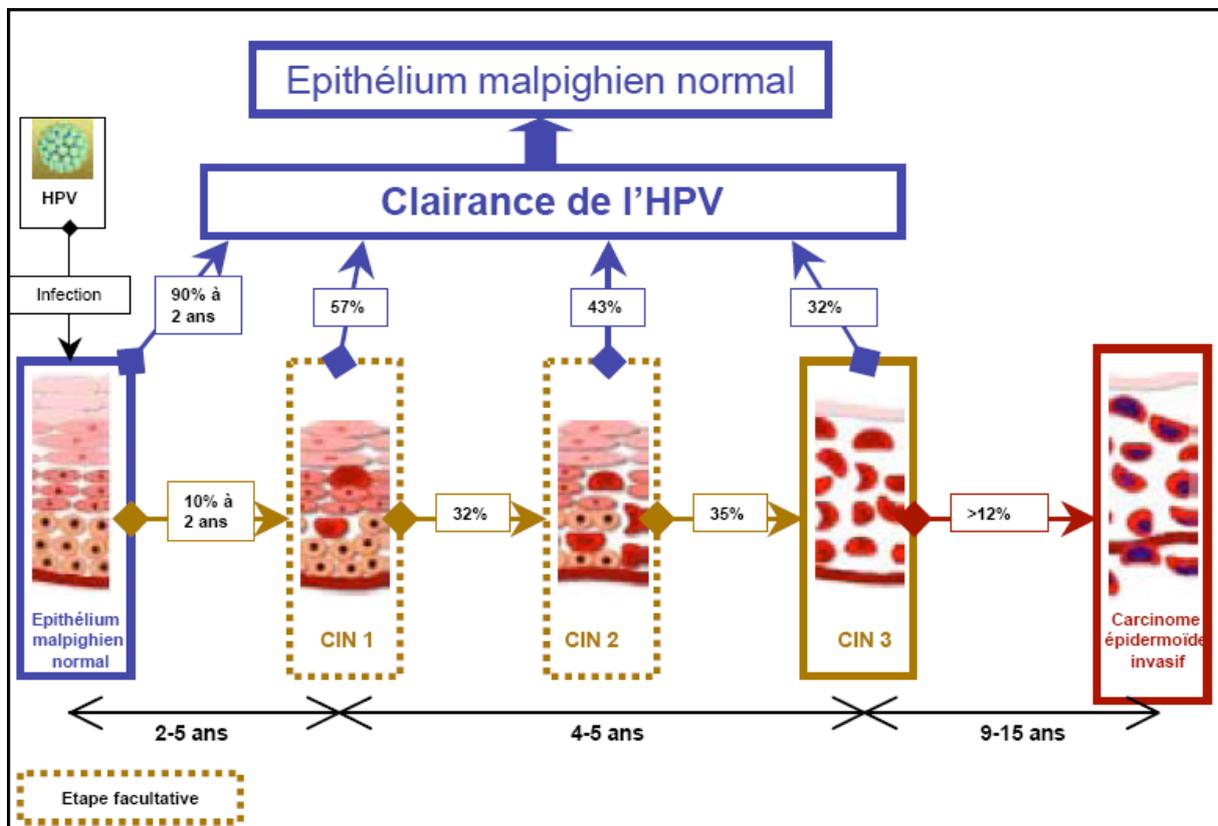
*Infection par les génotypes d'HPV HR 16 et 18 et par les HPV LR 6 et 11 d'après l'ouvrage « Place de la vaccination contre les papillomavirus en France » aux éditions John Libbey.*

**Tableau III.** Progression ou régression naturelle des néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN), d'après Ostor et *al.*, 1993.

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 %

Lors d'une infection avec un HPV à haut risque (HPV-HR), des lésions précancéreuses peuvent se développer, caractérisées par une augmentation des anomalies nucléaires, du nombre de mitoses et par une désorganisation de l'architecture cellulaire [108]. Ces lésions correspondent le plus souvent à des cellules aneuploïdes (c'est à dire qui possèdent un nombre anormal de chromosomes) et présentant des mitoses anormales, d'où la dénomination de CIN de haut grade (grade 2 et 3) qui leur est attribuée. Ces lésions sont considérées comme les précurseurs de l'état de cancer invasif. L'évolution progressive vers le cancer du col est donc codifiée, sur le plan histologique, par des stades néoplasiques de gravité croissante. Les lésions épithéliales précancéreuses malpighiennes ou néoplasies intra-épithéliales cervicales sont définies par l'analyse histologique des biopsies. Elles sont classées en 3 grades (CIN1, CIN2 et CIN3) selon la hauteur des anomalies morphologiques de l'épithélium. Les CIN1 et 2 sont des lésions considérées comme des stades facultatifs de la carcinogénèse [102], à la différence des CIN3 qui sont considérées comme des lésions précancéreuses directes nécessaires au développement d'un cancer invasif [38] [61] [105-106]. Néanmoins, les trois stades demandent une surveillance et des examens répétés.

L'examen cytologique permet le diagnostic des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Ces lésions cytologiques sont répertoriées selon le système de Bethesda, actualisé en 2001. Cette classification a été décrite dans les recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) en 2004 [127]. Le tableau de l'*annexe 1* propose la correspondance entre la classification des lésions au niveau cytologiques (LSIL, HSIL) et histologique (CIN1, CIN2 et CIN3). La *figure 8* permet d'observer l'évolution des différentes lésions induites par les HPV HR et HPV LR. Pour chaque lésion cervicale précancéreuse, il existe une probabilité de régression (de 32 à 57% en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal, accompagnant la clairance virale, et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé, y compris pour les CIN 3 (ne pouvant être dissociées d'un carcinome *in situ*) [59] [72]. Le *tableau III* présente l'évolution des lésions histologiques vers une lésion de plus haut grade et/ou vers un cancer invasif. La *figure 9*, illustre ces résultats.



**Figure 9.** Evolution des lésions cervicales induites par les HPV HR en fonction du temps, d'après le rapport de l'InVS [126].

Ainsi, en l'absence de traitement, les lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (CIN2, CIN3, ou HSIL) persistent ou progressent vers des lésions de grade supérieur ou vers des cancers invasifs plus fréquemment que les lésions de bas grade (CIN 1 ou LSIL).

#### **1.2.4. Cofacteurs de la carcinogénèse**

L'infection persistante à HPV oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant au développement de lésions cervicales. En effet, moins de 5% des femmes infectées par HPV 16 développeront un cancer du col utérin au cours de leur vie [68] [80] [99]. Pour de nombreux auteurs, des facteurs environnementaux ou liés à l'hôte agiraient donc comme cofacteurs, modifiant le risque de développer des lésions de haut grade ou des cancers invasifs [109].

Ils peuvent être subdivisés en trois catégories :

- **Les facteurs environnementaux ou exogènes**

De nombreux facteurs exogènes ont été identifiés : l'utilisation au long cours ( $\geq 5$  ans) de contraceptifs oraux, le tabagisme actif ( $> 15$  cigarettes par jour) ou passif, la co-infection avec d'autres IST, l'existence d'un déficit immunitaire acquis (infection à VIH, transplantation d'organes...) [6] [17-18] [24] [68] [101] [106] [108].

- **Les cofacteurs viraux**

Les cofacteurs viraux sont en rapport avec l'infection à HPV. Certains génotypes parmi les génotypes à haut risque tels que l'HPV 16 entraînent plus fréquemment que d'autres génotypes des infections persistantes et des cancers [109] [126].

- **Les facteurs endogènes (propres à l'individu)**

Les facteurs liés à l'hôte seraient le comportement sexuel, l'âge jeune au moment de l'infection, le contrôle de la synthèse de facteurs de croissance ou de cytokines, les prédispositions génétiques (expression d'haplotypes HLA pour Human Leukocyte Antigen) et le statut de l'immunité humorale et cellulaire (augmentation de la prévalence chez les patientes transplantées rénales et/ou dialysées, et chez les patientes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine VIH) [101].



## **2. Epidémiologie de l'infection génitale à HPV et du cancer du col de l'utérus**

L'infection génitale à papillomavirus humain compte parmi les infections sexuellement transmissibles (IST) les plus fréquentes dans le monde. Les rôles des HPV dans la genèse du cancer du col utérin ont été largement démontrés. Bien que l'infection à HPV soit une cause nécessaire au développement d'un cancer du col de l'utérus, ce n'est néanmoins pas une cause suffisante. En effet, comme on l'a vu précédemment, d'autres cofacteurs sont nécessaires à la progression de l'infection cervicale vers le cancer du col de l'utérus. Toutes ces connaissances ont permis le développement et l'arrivée sur le marché mondial de deux vaccins anti-HPV : Gardasil® (vaccin quadrivalent contre les types d'HPV 16, 18, 6, 11) dans un premier temps puis Cervarix® (vaccin divalent dirigé contre les types 16 et 18) dans un deuxième temps.

Cependant, pour inclure ces vaccins dans leurs programmes d'immunisation, les autorités de santé, ont besoin d'informations sur l'épidémiologie, le mode d'infection par le virus du papillome humain et les maladies qui lui sont associées, mais aussi sur son mode de transmission et son incidence en fonction de l'âge. Le regroupement de toutes ces données va permettre d'évaluer l'intérêt de l'introduction de la vaccination anti-HPV dans une population donnée. De nombreux groupes de travail, se sont déjà penchés sur le sujet. Au niveau mondial, l'Organisation Mondiale de la Santé a créé un centre d'information sur le HPV et le cancer du col utérin dans le but d'accélérer le développement et l'introduction de la vaccination prophylactique contre le HPV. En France, un groupe de travail sur la vaccination anti-papillomavirus, conduit par le Comité Technique des Vaccinations (CTV) et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France (CSHP), missionné par le ministère de la solidarité, de la santé et des familles, a rendu son avis le 23 mars 2007 [124]. De même, un Centre National de Référence des HPV (CNR-HPV), vient d'être attribué par le ministère de la santé, sur proposition de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) à l'unité de génétique, Papillomavirus et cancer humain de l'Institut Pasteur de Paris. Ce CNR-HPV contribue à la surveillance épidémiologique et à la caractérisation des HPV en France.



## **2.1. Prévalence de l'infection par les papillomavirus humains**

Un peu plus de 100 types de HPV ont été caractérisés au plan moléculaire, dont environ 40 peuvent infecter le tractus génital. Comme nous l'avons vu précédemment, certains de ces types sont dits à bas risque, car ils sont rarement associés à un cancer, il s'agit entre autre des génotypes 6 et 11 (HPV LR). D'autres types sont, au contraire, fréquemment rencontrés dans les cancers, ils sont alors appelés à haut risque, ce sont les génotypes 16 et 18 (HPV HR). La majorité des infections à HPV sont asymptomatiques et disparaissent avec le temps. Une petite proportion de ces infections à HPV se manifesteront sous la forme de verrues génitales autrement dénommées condylomes ou crêtes de coq. Ces verrues génitales sont principalement associées aux HPV LR 6 et 11. Une autre proportion de ces infections se manifesteront sous la forme de LSIL (pour « Low-grade Squamous Intra-épithélial Lesion » ou lésion intraépithéliale de bas grade), provoquée tant par des HPV à LR (10 à 15%) que par des HPV HR (85 à 90%). Dans d'autres cas moins fréquents, des HSIL (pour « High-grade Squamous Intraépithelial Lesion » ou lésion intraépithéliale de haut grade) du col de l'utérus seront diagnostiquées, dont une partie seulement évoluera vers un cancer du col de l'utérus (12%).

Au niveau mondial, dans le but d'évaluer la prévalence des HPV, le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) a regroupé dans une méta-analyse, les résultats de plusieurs études conduites dans 13 pays différents, choisis pour représenter les régions de faible, moyenne et haute prévalence à papillomavirus humain. Au total, 18 666 femmes sexuellement actives, âgées de 15 à 74 ans, ont été incluses. Il ressort de cette étude que les huit types les plus fréquents sont par ordre de décroissance : HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58 et -35. Ces derniers seraient responsables de plus de 90% de tous les cancers cervicaux dans le monde [28]. Cette méta-analyse indique que la prévalence de l'infection cervicale par les HPV (tous génotypes confondus) standardisée sur l'âge est de 10,5% en moyenne dans la population générale mondiale (2,9% par des HPV LR et 7,6% par des HPV HR). Néanmoins, cette prévalence varie fortement d'un pays à l'autre, allant de 1,4% en Espagne à 25,6% au Nigeria.

**Tableau IV.** Prévalence (%) des HPV chez les femmes. *Prévalence des HPV 6, 11, 16, 18 chez les femmes avec et sans néoplasies cervicales d'après le rapport de 2007 de l'Organisation Mondiale de la Santé [20].*

Type HPV	Cytologie normale	LSIL / CIN1	HSIL / CIN2-3	Cancer du col de l'utérus
<b>MONDE</b>				
16	2,7	18,5	44,1	54,4
18	1,1	5,8	7	16,5
6	0,4	5,2	2	0,5
11	0,2	2,6	1,2	0,3
Tous types	10	71,6	84,9	87,2
<b>EUROPE</b>				
16	2,4	19,4	46,9	57,7
18	0,9	4,5	6,1	16,8
6	0,3	5,1	1,5	0,6
11	0,1	1,7	0,6	0,4
Tous types	6,6	69,2	88	85,8
<b>FRANCE</b>				
16	6,5	19,2	59,2	60,7
18	1,1	5,7	4,2	14,9
6	0,9	1,1	2,6	0,7
11	0,2	2,5	1,3	0,1
Tous types	12,1	60	92,5	83,1

Pour l'Europe, les données choisies par cette méta-analyse sont celles de l'Espagne, de l'Italie et des Pays-Bas ; elles indiquent que la prévalence moyenne européenne des HPV serait de 5,2%. En France, la prévalence de l'infection par les HPV HR, c'est à dire le nombre de femmes porteuses de l'infection par un HPV potentiellement oncogène à un instant donné, serait comprise entre 15,3% et 18,7% selon les résultats de deux études menées sur des populations vues en milieu hospitalier, et regroupant plus de 6 000 femmes [18] [25].

Le *tableau IV* ci-contre, récapitule la prévalence globale des HPV et la prévalence des types d'HPV 6, 11, 16 et 18 chez les femmes ayant une cytologie normale et chez les femmes ayant des LSIL, HSIL ou un cancer du col de l'utérus dans le monde, sur le continent européen et en France.

L'HPV16 est le type le plus fréquent à la fois chez les femmes ayant une cytologie normale et chez celles présentant des LSIL, HSIL ou un cancer. A l'échelle mondiale, la prévalence de l'HPV 16 passe de 2,7% chez les femmes ayant une cytologie normale à 18,5% chez celles ayant des LSIL, 44,1% chez celles ayant des HSIL et à 54,4% chez celles ayant un cancer du col. L'HPV 18 est le deuxième type le plus fréquent, sa prévalence varie de 1,1% chez les femmes ayant une cytologie normale à 5,8% chez celles ayant une LSIL, 7% chez celles ayant des HSIL et à 16,5% chez celles ayant un cancer du col.

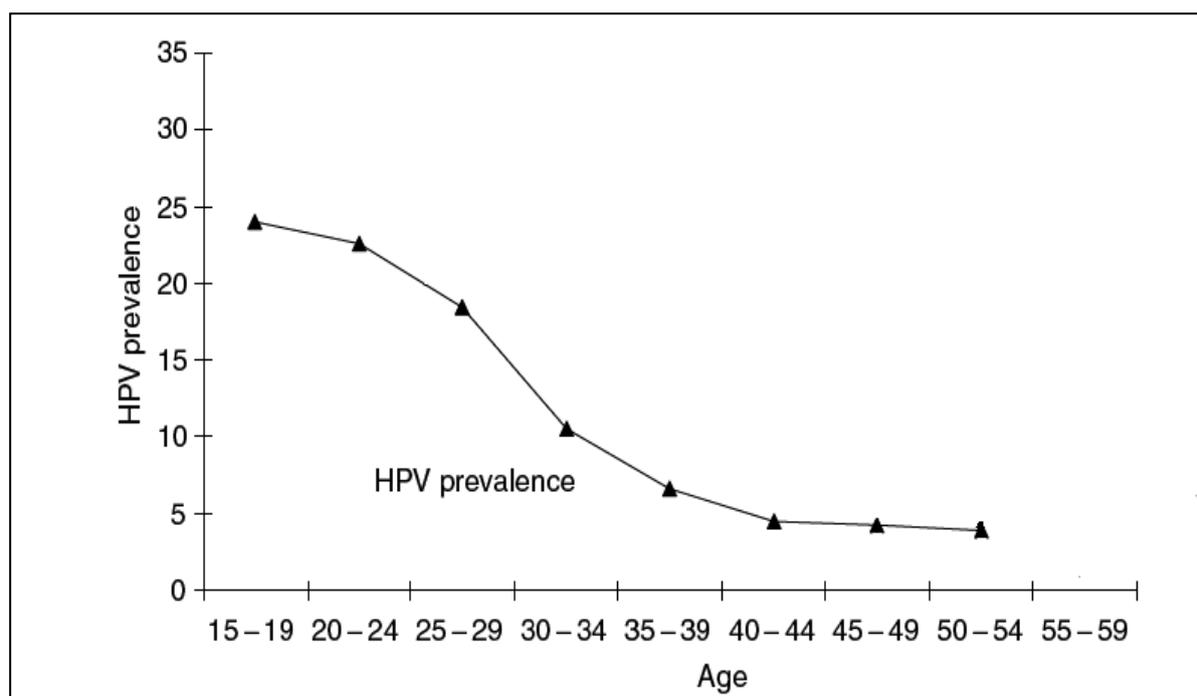
Ces deux données permettent de confirmer les données de l'OMS, qui classe les HPV 16 et 18 comme agents oncogènes.

La prévalence de l'HPV 6 est très faible chez les femmes ayant une cytologie normale ainsi que chez celles ayant un cancer du col mais est plus élevée chez les femmes ayant une LSIL. La prévalence d'HPV 11 est très faible que les femmes aient ou non des lésions cervicales. Ces résultats permettent d'expliquer que ces deux types d'HPV soient le plus souvent retrouvés dans les lésions de bas grade.

La prévalence des HPV 16, 18, 6 et 11 à l'échelle européenne et française évolue dans le même sens qu'au niveau mondial.

**Tableau V.** Age des premiers rapports sexuels en France et au Royaume-Uni. *Comparaison des âges médians des premiers rapports sexuels en France et au Royaume-Uni, d'après Bozon [130].*

Pays	Age médian (ans) au premier rapport sexuel (cohorte nées vers 1970)		
	Femmes	Hommes	Femmes et Hommes
France	17,6	17,4	17,5
Royaume-Uni	17,4	17,1	17,3



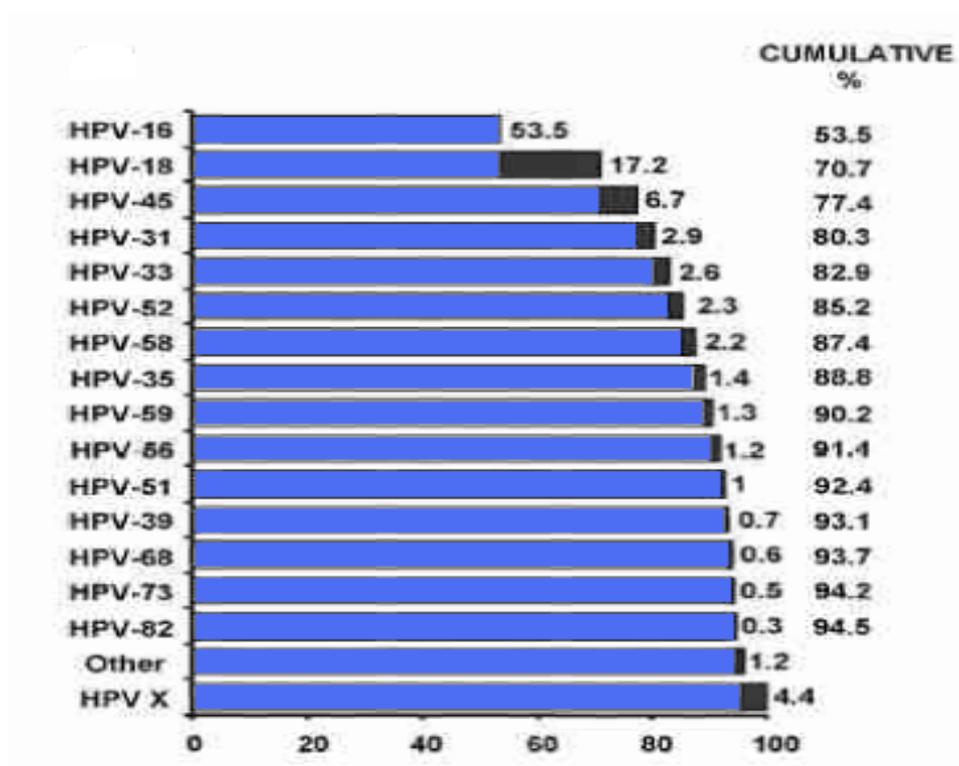
**Figure 10.** Prévalence de l'infection cervicale à HPV au Royaume-Uni chez les femmes en fonction de l'âge, d'après Peto [74].

## 2.2. Age d'acquisition de l'infection à HPV

Comme on l'a vu précédemment, les infections génitales à HPV sont fréquentes. L'âge d'acquisition d'une infection par un HPV est étroitement lié à l'âge des premiers rapports sexuels. En France, 18% des filles de 15 ans déclarent avoir eu des relations sexuelles [12] [110]. En 2006, l'enquête sur le «*Contexte de la Sexualité en France*», sous la responsabilité de Nathalie Bajos (Inserm) et de Michel Bozon (Ined), a permis d'interroger 5 540 hommes et 6 824 femmes. Les résultats de cette enquête montrent que l'âge médian des premiers rapports, c'est-à-dire l'âge pour lequel 50% de la population a connu l'événement, se situe aux alentours de 17,5 ans. Cet âge est très proche de celui observé en 2002, dans la grande enquête sur les comportements sexuels au Royaume-Uni [131]. (*Tableau V*).

Il n'existe pas d'étude sur l'âge d'acquisition des infections génitales à HPV en France. Cependant, il semble possible d'extrapoler à la France les résultats d'une étude à large échelle conduite au Royaume-Uni par Peto entre 1988 et 1993 [74]. Cette étude permet ainsi d'estimer la prévalence de l'infection à HPV chez les femmes françaises en fonction de l'âge (*figure 10*). D'après les résultats obtenus au Royaume-Uni, la prévalence maximale des infections à HPV (20,1%) est observée chez les jeunes filles âgées de 15 à 19 ans, ce qui correspond aussi à l'âge des premiers rapports sexuels. Les infections à HPV sont donc très précoces dans la vie sexuelle, puisque le taux d'infection est de 40% 3 ans après le premier rapport sexuel et 60% au bout de 5 ans. Tous les types d'HPV sont retrouvés chez les adolescentes et la persistance des HPV oncogènes est plus forte chez ces dernières que celle des non oncogènes. En effet, les adolescentes sont plus sensibles à l'infection par les HPV du fait d'une immaturité cellulaire et d'une sécrétion moindre de mucus. Cependant la clairance de l'HPV est plus forte chez la jeune femme, 90% des infections acquises avant l'âge de 30 ans sont transitoires.

Ainsi, il est possible de faire le lien entre les premiers rapports sexuels et la transmission des papillomavirus. Ce lien est important puisqu'il conditionne l'âge où la vaccination anti-HPV devra être pratiquée afin d'être la plus efficace.



**Figure 11.** Cancers cervicaux attribuables au plus fréquent type d'HPV dans le monde.

*Pourcentages des cas de cancer cervical attribuables aux types les plus fréquents d'HPV dans le monde. D'après Munoz et al. 2004 et Clifford et al. 2004.*

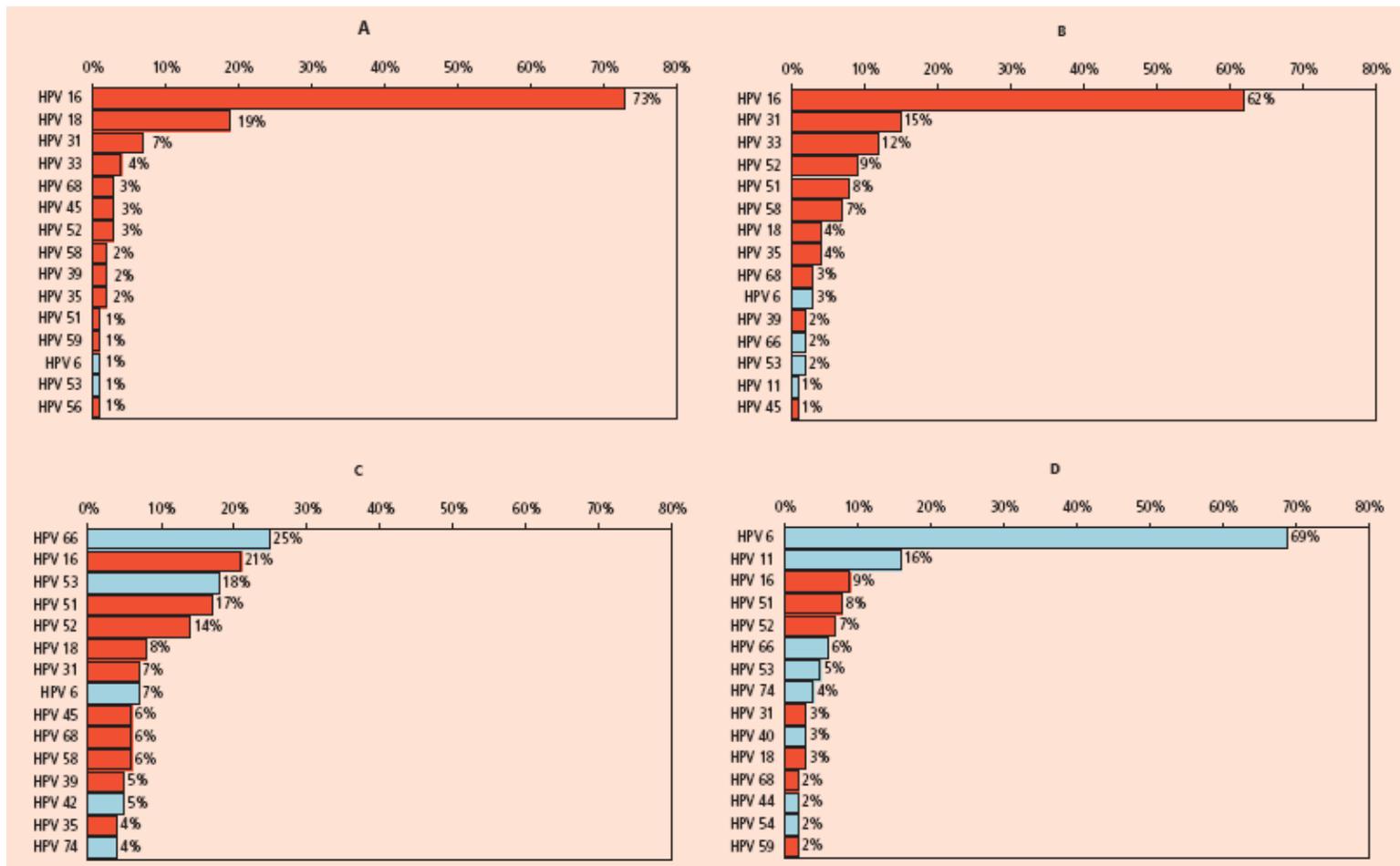
## **2.3. Distribution des géotypes d'HPV**

### **2.3.1. Distribution des géotypes d'HPV dans le monde et en Europe**

Une revue des données mondiales indique que parmi les HPV à haut risque, les types 16 et 18 sont responsables d'environ 60 à 80% des cancers du col de l'utérus, de 40 à 60% des lésions de haut grade (CIN2/3) et de 15 à 30% des lésions de bas grade (CIN1) selon les zones géographiques [21-23]. D'après une méta-analyse, regroupant plus de 40 études, portant sur 3 000 cas de cancer du col, les types d'HPV 16 et 18 seraient présents dans plus de 70% des cas (*figure 11*). En Europe, il est admis que les géotypes 16 et 18 sont en cause dans environ 75% des cancers du col de l'utérus, 57% des lésions de haut grade et 24 % des lésions de bas grade [21] [89] [124]. Concernant les HPV à bas risque, les HPV 6 et 11 sont retrouvés dans 10 à 15% des lésions de bas grade et dans 80 à 95% des cas de condylomes acuminés selon les études [15] [21] [48] [75] [98].

### **2.3.2. Distribution des géotypes d'HPV en France**

En France, un large programme de géotypage du HPV a été initié par Sanofi Pasteur MSD en 2006 : il s'agit de l'étude EDiTH (pour **É**tude de la **D**istribution des **T**ypes d'**HPV**). Les résultats des quatre études multicentriques décrivant la distribution des géotypes d'HPV dans les cancers invasifs (EDiTH I) [77], les néoplasies intra-épithéliales de haut grade ou CIN2/3 (EDiTH II) [76] et les lésions de bas grade ou LSIL (EDiTH III) [78] du col de l'utérus ainsi que dans les condylomes acuminés externes (EDiTH IV) [4] sont synthétisés dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire du 7 juillet 2009 [42]. Les résultats de l'étude de la distribution des géotypes d'HPV dans les cancers invasifs du col de l'utérus arrivent à peu près aux mêmes conclusions que les études conduites dans le monde et en Europe : l'HPV 16 est très largement le géotype le plus fréquent avec une prévalence globale de 73%, suivi des HPV 18 (19%), 31 (7%) et 33 (4%).



**Figure 12.** Prévalence globale des différents types d'HPV dans 516 cas de cancer invasif (A), 493 CIN2/3 (B), 397 lésions de bas grade (C) et 423 condylomes acuminés (D).

*Remarque : seuls les 15 génotypes les plus fréquents sont représentés. En rouge, les HPV à haut risque et en bleu les HPV à bas risque.*

### **2.3.2.1. Étude de la distribution des génotypes HPV dans les cancers du col utérin en France**

Dans le cadre de l'étude **EDiTH I**, 516 cas de cancer invasif du col de l'utérus ont été analysés. La prévalence globale des HPV est de 97,1% et la prévalence d'infections multiples (ou co-infection par plusieurs types d'HPV) de 22%. L'HPV 16 est très largement le génotype le plus fréquent avec une prévalence globale de 73%, suivi des HPV 18 (19%), 31 (7%) et 33 (4%). La *figure 12 (A)* permet d'illustrer ces résultats.

### **2.3.2.2. Étude de la distribution des génotypes HPV dans les lésions de haut grade (CIN2/3 ou HSIL)**

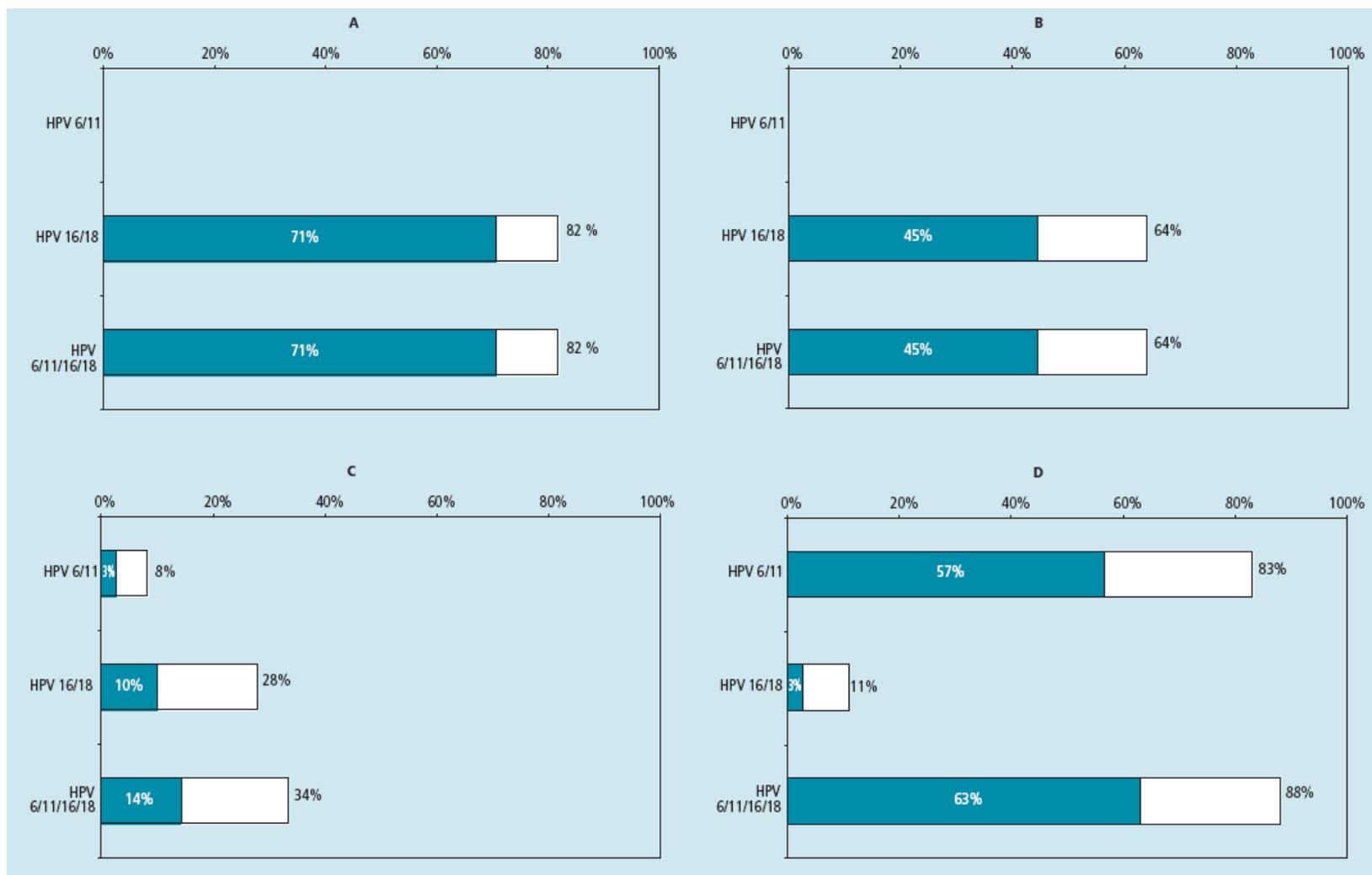
L'étude **EDiTH II** porte sur 493 cas de CIN2/3. L'âge médian au diagnostic est de 37 ans. La prévalence globale des HPV est de 98,2% et la proportion d'infections à plusieurs génotypes de 31%. L'HPV 16 est encore une fois le génotype le plus fréquemment retrouvé (62%), suivi des HPV 31 (15%), 33 (12%), et 52 (9%). (cf. *figure 12 (B)*)

### **2.3.2.3. Étude de la distribution des génotypes HPV dans les lésions de bas grade (LSIL)**

L'étude **EDiTH III** regroupe 397 échantillons prélevés à partir de frottis évocateurs de lésions de bas grade (LSIL). L'âge médian au diagnostic est de 31 ans. Le papillomavirus humain est présent dans 98,2% de ces échantillons. Dans 50% des cas, une co-infection par plusieurs types de HPV est observée. La *figure 12 (C)* montre que l'HPV 66 est le génotype le plus fréquent (25%) suivi de l'HPV 16 (21%), de l'HPV 53 (18%) et de l'HPV 51 (17%).

### **2.3.2.4. Étude de la distribution des génotypes HPV dans les condylomes acuminés externes**

Dans le cadre de l'étude **EDiTH IV**, 423 cas de condylomes acuminés ont été analysés. L'âge médian au diagnostic est de 30 ans. La prévalence globale des HPV est de 98,8% et dans 32% des cas, une co-infection existe. L'HPV 6 est le type le plus fréquemment identifié (68% des cas) suivi de l'HPV 11 (16%), 16 (9%) et 51 (8%) (*Figure 12 C*).



**Figure 13.** Prévalence des HPV 6/11, HPV 16/18 et HPV 6/11/16/18 dans 516 cancers invasifs du col de l'utérus (A), 493 CIN2/3 (B), 397 lésions de bas grade (C) et 423 condylomes acuminés externes (D) en distinguant les mono-infections des infections multiples.

Remarque : *En bleu* : mono-infections *En blanc* : co-infections.

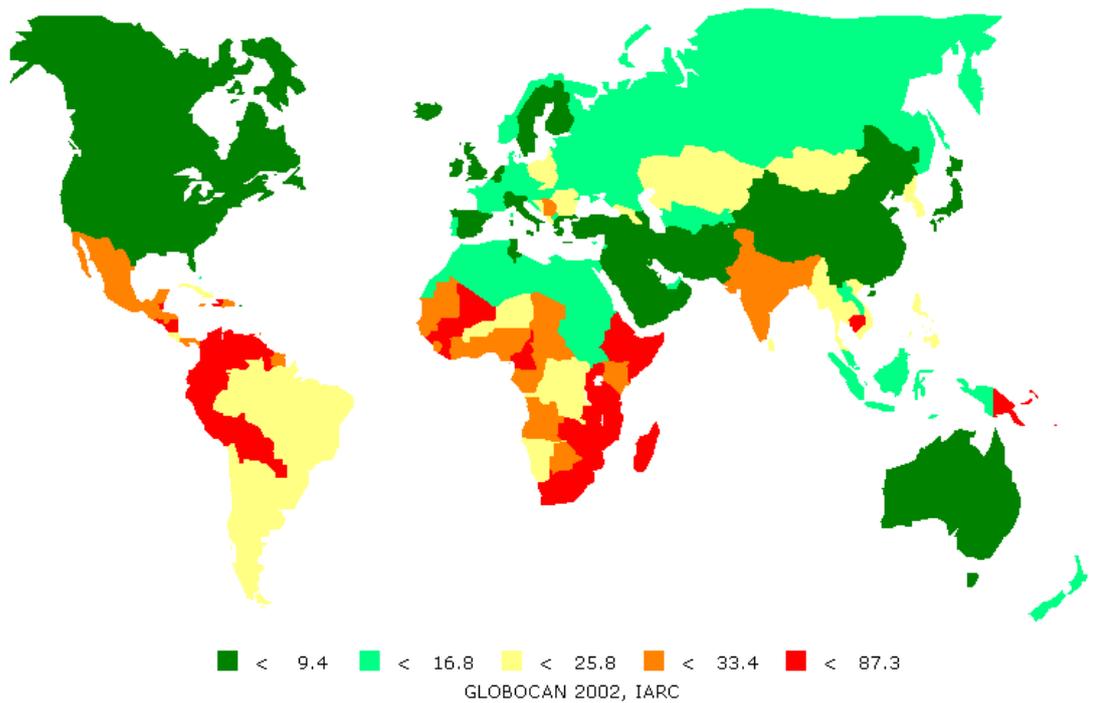
En résumé, les prévalences, pour chacune des lésions étudiées, des génotypes les plus courants : 6, 11, 16 et 18, sont présentées dans la *figure 13*. Les génotypes 16 et 18 sont principalement observés dans les cancers du col de l'utérus (82%), ainsi que dans les lésions précurseurs de ce cancer (64% dans les CIN2/3 et 28% dans les LSIL), tandis que les génotypes 6 et 11 sont essentiellement associés aux condylomes (83%) et dans une moindre mesure aux LSIL (8,3%).

Le programme de génotypage EDiTH a permis l'analyse de la distribution des types d'HPV dans les maladies génitales les plus courantes, associées aux infections à papillomavirus humains. En accord avec des travaux antérieurs [21-23], les HPV 16 et 18 prédominent dans les lésions sévères (cancers invasifs et CIN2/3) et les HPV 6 et 11 prédominent dans les condylomes acuminés.

## **2.4. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus**

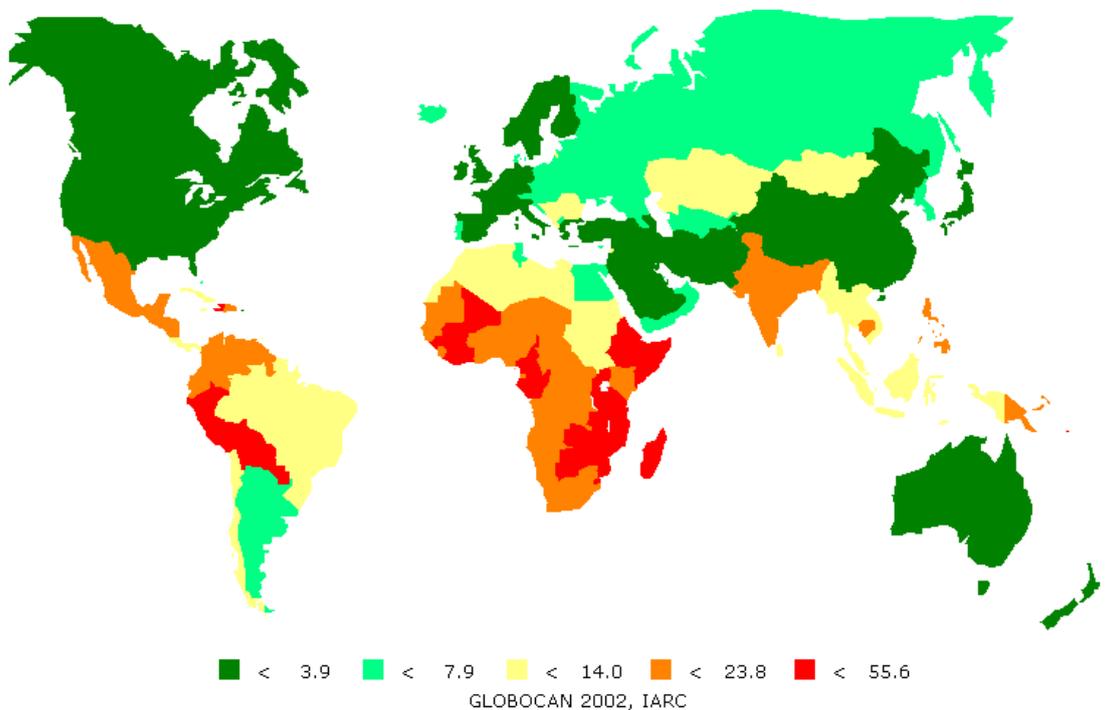
### **2.4.1. Evidence épidémiologique du lien entre HPV et cancer du col de l'utérus**

La persistance des papillomavirus à haut risque est considérée comme le principal facteur de risque du cancer du col de l'utérus. L'association causale entre les HPV HR et le cancer du col a été bien établie par le centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui classent les HPV 16 et 18 comme agents carcinogènes [9] [67] [99]. Plusieurs méthodes sont utilisées pour diagnostiquer l'infection à HPV. Les manifestations cliniques, telles que les verrues génitales ou les lésions précancéreuses du tractus génital, peuvent être diagnostiquées par inspection visuelle, colposcopie, cytologie et histologie. Mais ces méthodes ne sont ni sensibles, ni spécifiques. Les infections à HPV peuvent aussi être diagnostiquées par détection des anticorps anti-HPV ou par des tests HPV permettant de détecter l'ADN des papillomavirus. Cependant, comme une partie seulement des sujets infectés développeront des anticorps, la détection de l'ADN des HPV par les tests PCR (pour « Polymerase Chain Reaction ») est considérée comme la méthode la mieux adaptée, car la plus sensible, pour diagnostiquer les infections à HPV et ainsi évaluer leur prévalence.



**Figure 14.** Incidence mondiale du cancer du col de l'utérus.

*Taux standardisés d'incidence mondiale du cancer du col de l'utérus pour 100 000 personnes. D'après les données du CIRC, 2002.*



**Figure 15.** Mortalité mondiale par cancer du col de l'utérus.

*Taux standardisés de mortalité par cancer du col de l'utérus pour 100 000 personnes dans le monde. D'après les données du CIRC, 2002.*

Dans une méta-analyse, regroupant les données de 11 études cas-témoins qui se sont déroulées dans 9 pays, le CIRC a comparé la prévalence de l'HPV dans les frottis ou les biopsies de 1 918 femmes ayant un carcinome malpighien, à celle observée dans les frottis ou biopsies de 1 928 femmes témoins. L'ADN des HPV est retrouvé dans 99,7% des cas, ce qui a permis d'arriver à la conclusion que l'infection à HPV est une des causes nécessaires au développement du cancer du col de l'utérus [10] [99]. Les résultats de cette méta-analyse montrent que le risque de développer un cancer malpighien est associé à l'infection par l'HPV.

#### **2.4.2. Poids du cancer du col de l'utérus dans le monde**

Dans le monde, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes avec une estimation de 493 000 nouveaux cas et de 274 000 décès en 2002.

Environ 83% des cas surviennent dans les pays en voie de développement (PED) où le cancer du col utérin représente 15% des cancers féminins et constitue la première cause de mortalité de la femme jeune. Alors que dans les pays développés, le cancer du col utérin représente seulement 3,6% des cancers féminins et se place au septième rang des causes de décès chez les femmes.

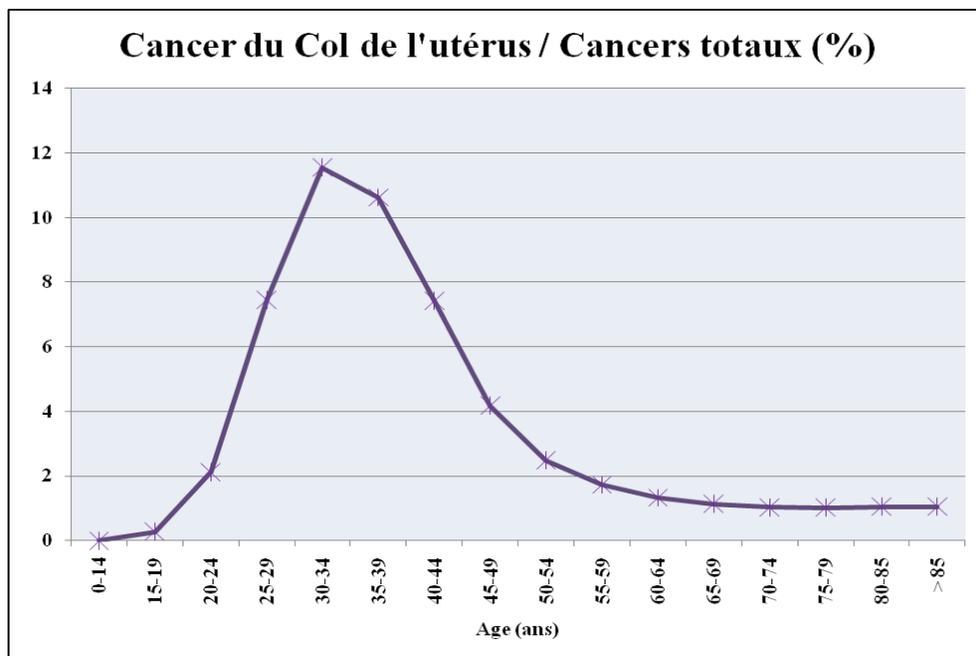
Les plus forts taux d'incidence sont observés en Afrique Sub-saharienne, en Mélanésie, en Amérique latine et aux Caraïbes, ainsi qu'au Sud de l'Asie Centrale et au Sud-Est de l'Asie. Les taux les plus bas d'incidence ( $< 15 / 100\ 000$ ) sont observés en Europe, à l'exception de quelques pays de l'Europe de l'Est, en Amérique du Nord et au Japon. L'incidence est généralement la plus élevée dans les PED de l'Amérique Latine et dans les Caraïbes ( $33,4 / 100\ 000$ ). La *figure 14*, permet d'observer les taux d'incidence standardisés du cancer du col utérin au sein de la population mondiale.

En ce qui concerne les taux de mortalité par cancer du col de l'utérus, les taux sont légèrement plus bas que ceux de l'incidence, mais se répartissent de la même manière que ces derniers. Autrement dit, les taux de mortalité sont les plus élevés dans les pays en voie de développement. (*Figure 15*). Les taux de survie varient selon les régions, avec un assez bon pronostic dans les régions de faible risque (73% à 5 ans aux USA et 53% en Europe [86]), même dans les PED, où beaucoup de cas sont présents à un stade avancé, le taux de survie est bon (30,5% dans la population africaine du Zimbabwe).

Cependant, parce que le cancer du col de l'utérus touche des femmes relativement jeunes c'est une importante cause de perte d'années de vie dans les pays en voie de développement.

**Tableau VI.** Incidence et taux d'incidence du cancer du col de l'utérus par tranche d'âge en France. D'après Belot [117].

Age (ans)	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54
Incidence (N)	1	12	72	235	389	472	398	300
Incidence (%)	0,03	0,39	2,35	7,66	12,68	15,38	12,97	9,78
Taux d'incidence	0,1	0,6	3,8	11,2	18	21,3	18,4	14,3
Age (ans)	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	>85	TOTAL
Incidence (N)	265	170	159	161	163	150	121	3068
Incidence (%)	8,64	5,54	5,18	5,25	5,31	4,89	3,94	100,00
Taux d'incidence	12,7	12,1	11,8	11,6	12,6	13,9	13,2	7,1



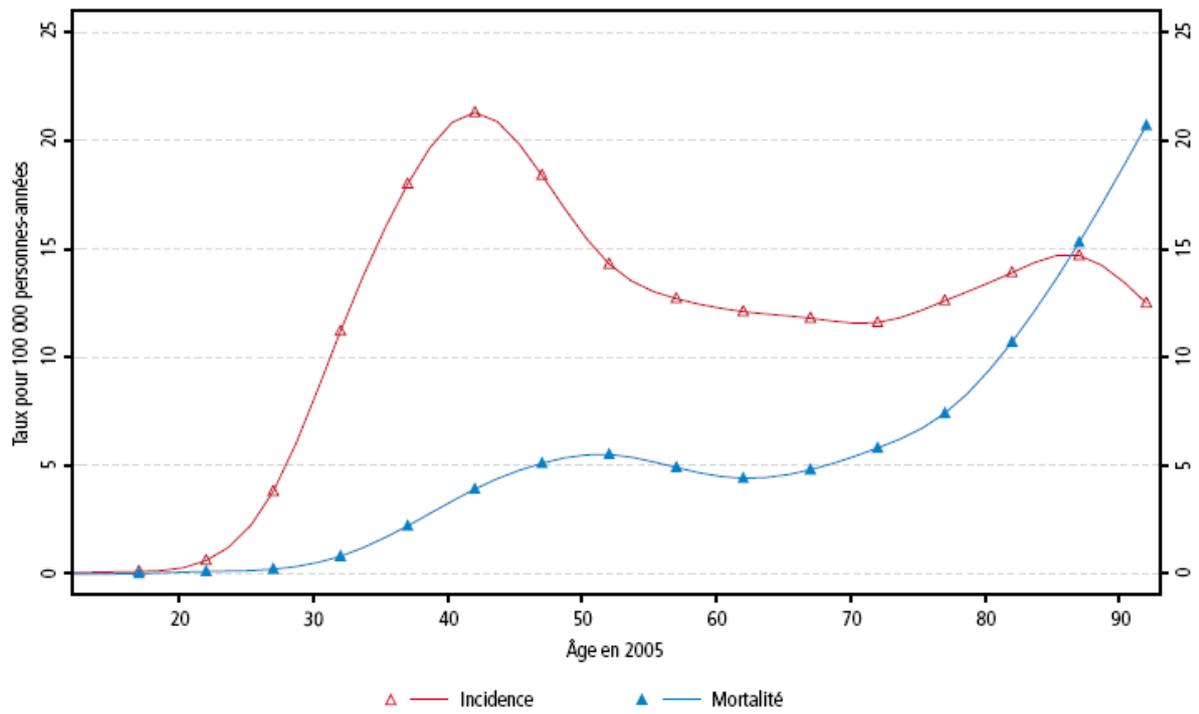
**Figure 16.** Incidence des cancers du col de l'utérus en fonction de l'âge [117].

### 2.4.3. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus en France

D'après les derniers chiffres du rapport 2009 de l'Organisation Mondiale de la Santé, sur les papillomavirus et les cancers associés, il y aurait 25,88 millions de femmes en France, âgées de 15 ans et plus, qui seraient donc à risque de développer un cancer du col de l'utérus. En France, en 2000, le cancer du col représentait 2,9% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez les femmes. Il était en fréquence, le huitième cancer de la femme tous âges confondus (3 295 cas estimés), et le second cancer de la femme âgée de moins de 50 ans. D'après les estimations de 2005, le cancer du col de l'utérus représente 2,2% de l'ensemble des cancers incidents. Il se positionne à la dixième place des cancers féminins par sa fréquence, avec 3 068 nouveaux cas pour l'année 2005 mais, à la neuvième place si l'on considère le taux d'incidence standardisé (monde) qui, pour l'année 2005, est estimé à 7,1 pour 100 000 femmes [16].

Plus récemment, à la demande conjointe de l'Institut National du Cancer (INCa) et de l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS), un rapport sur les projections de l'incidence et de la mortalité en France a été publié en septembre 2009 [121]. Dans ce rapport, le nombre de nouveaux cas de cancer du col est estimé à 2780 avec un taux d'incidence standardisé (monde) estimé à 6,4 pour 100 000 femmes. Le cancer du col de l'utérus représente alors 1,8% de l'ensemble des nouveaux cancers chez les femmes et occupe la 11<sup>ème</sup> place des cancers féminins. Deux études ont permis d'estimer l'incidence du cancer du col de l'utérus. En l'absence de registre national, ces études réalisées en 2000 et 2002, se sont appuyées pour l'une sur les données de 9 registres départementaux (Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Manche, Somme, Tarn) (étude InVS, [79] [117]), et pour l'autre de 8 registres départementaux (Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Manche, et Tarn) (étude CIRC, [128]).

Au total, il ressort de ces différentes études que l'incidence du cancer du col de l'utérus varie avec l'âge. Alors que l'incidence totale des cancers chez la femme est maximale entre 70 à 79 ans (moyenne de 15 802 cas), celle du cancer du col est maximale entre 40 et 44 ans, avec 472 cas dans cette tranche d'âge. C'est entre 30 et 44 ans que l'incidence de ce cancer rapportée à l'incidence totale des cancers est la plus élevée (11,5%) et entre 25 et 40 ans cette incidence est 4 fois plus élevée (8% versus 2%) (*Tableau VI et Figure 16*).



**Figure 17.** Incidence et mortalité du cancer du col de l'utérus estimée par l'âge en France en 2005. D'après Belot [11].

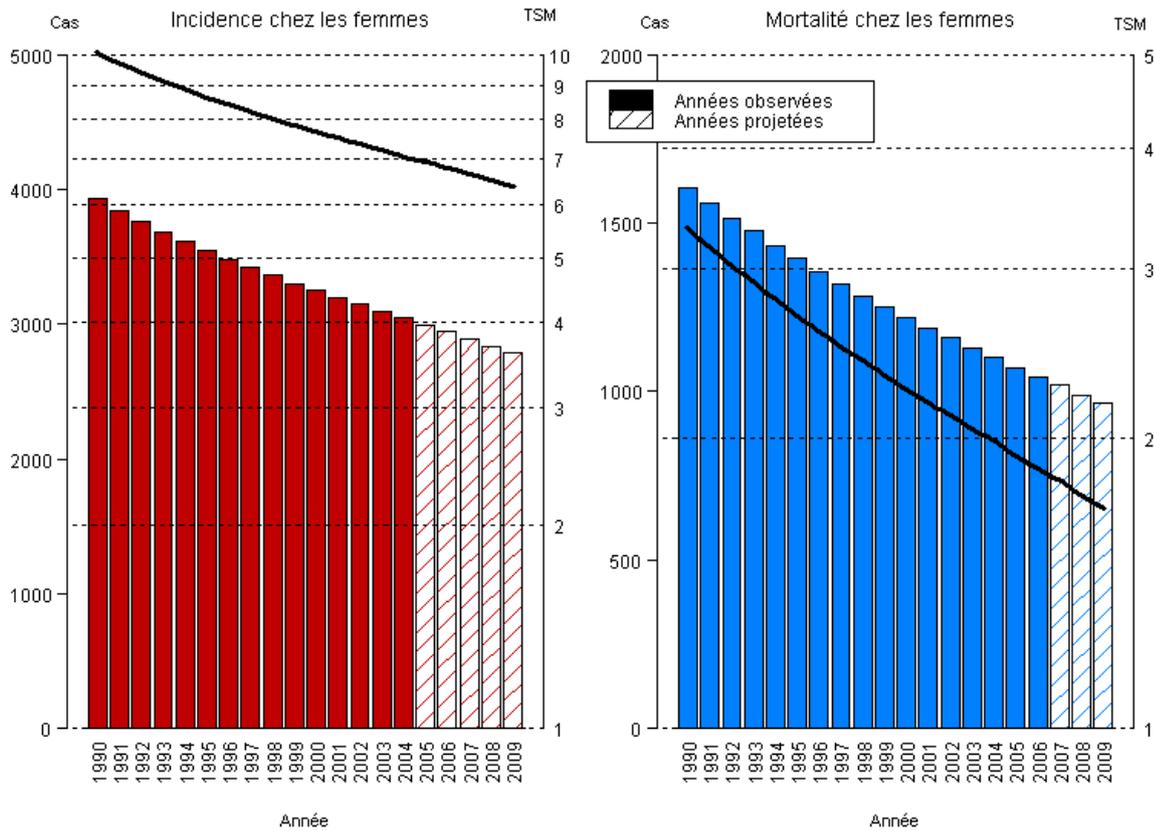
#### **2.4.3.1. Incidence des papillomavirus et âge au diagnostic**

La *figure 17* présente l'incidence des cancers du col de l'utérus en fonction de l'âge.

L'âge médian (l'âge qui divise la population d'un pays en deux groupes égaux), au moment du diagnostic du cancer du col utérin est de 51 ans. Cet âge est inférieur à l'âge médian de découverte de l'ensemble des cancers de la femme et de l'homme qui est de 66,5 ans. Ceci permet de renforcer l'idée, que le cancer du col de l'utérus est le cancer de la femme jeune de moins de 50 ans. En se focalisant sur la courbe de l'incidence, on constate que cette dernière croît progressivement à partir de 20 ans avec un pic à 20 pour 100 000 à 40 ans, puis elle diminue jusqu'à l'âge 50 ans, et se stabilise ensuite autour de 13 cas pour 100 000. Le cancer du col de l'utérus est donc le premier cancer en termes d'incidence de la femme jeune entre 20 et 44 ans.

#### **2.4.3.2. Mortalité liée au cancer du col de l'utérus en France**

Pour l'année 2005, le cancer du col de l'utérus est le quinzième cancer le plus meurtrier chez la femme, avec 1 067 décès estimés, et au douzième rang si l'on considère le taux de mortalité standardisé (monde) qui est de 1,9 pour 100 000 femmes [67]. Il représente également la troisième cause de mortalité chez les jeunes femmes de 15 à 44 ans (1,6 cas pour 100 000) après le cancer du sein et des poumons. À titre de comparaison, les estimations pour l'année 2000, selon la même méthodologie, sont de 1 215 décès pour un taux de mortalité standardisé (monde) de 2,2 pour 100 000 femmes. Les projections pour l'année 2009 sont de 970 décès pour un taux de mortalité standardisé (monde) de 1,7 pour 100 000 femmes. Soit une réduction de la mortalité par rapport à 2005.



**Figure 18.** Evolution de l'incidence et la mortalité de 1980 à 2009.

*Evolution des taux d'incidence et de mortalité standardisés (monde) du cancer du col de l'utérus de 1980 à 2009. D'après le rapport de Belot et al. sur les projections d'incidence et de mortalité par cancer de septembre 2009.*

### 2.4.3.3. Evolution de l'incidence et de la mortalité en France de 1980 à 2009

Au cours de ces 30 dernières années, l'incidence du cancer du col de l'utérus a fortement diminué en France : le taux annuel moyen de décroissance est estimé à 2,9%. On constate les mêmes résultats dans certains pays d'Europe du Nord, qui ont connu des réductions d'incidence particulièrement importantes (15 à 30% tous les 5 ans). Ce phénomène de décroissance peut s'expliquer par la généralisation du dépistage par frottis cervico-vaginal. En effet, dans les pays ayant instauré des programmes de dépistage, l'incidence a reculé de 80%.

En France, en dépit de l'absence de programmes de dépistage organisé, la pratique régulière des frottis cervicaux, qui s'est développée à partir des années soixante, a contribué à une diminution de l'incidence des cancers du col de l'utérus d'environ 1,5% par an. Ainsi, l'incidence est passée de 14,9 cas pour 100 000 femmes en 1980 à 7,1 cas pour 100 000 femmes en 2005. Cependant depuis environ 10 ans, on note une stagnation des chiffres, indiquant peut être une limite au dépistage par frottis cervico-vaginal. En France, entre 2000 et 2005, la décroissance moyenne annuelle n'est plus que de 1,8%, elle est loin des objectifs fixés par le Groupe Technique National de définition des objectifs de Santé Publique (GTNDO) qui prévoyait la poursuite de la baisse d'incidence de 2,5% par an. Cela dit, d'après les dernières projections de 2009, la baisse d'incidence entre 2005 et 2009 serait de 2,6% et correspondrait donc aux objectifs définis par le groupe technique, mais ce ne sont que des estimations [79] [109] [124].

En ce qui concerne la mortalité standardisée sur l'âge, liée au cancer du col de l'utérus, elle a diminué de 4,0% par an entre 1980 et 2005. Le nombre de décès est passé de 2258 en 1980 à 1067 en 2005. Depuis 10 ans, la décroissance a tendance à se ralentir et entre 2000 et 2005, elle n'est plus que de 3,2%. Les projections de 2009, donnent une estimation du taux annuel moyen de décroissance de la mortalité de 2,7%. La *figure 18* permet d'illustrer l'évolution de l'incidence et de la mortalité (sous forme de barres) ainsi que l'évolution des taux standardisés (monde) correspondant (courbe, échelle logarithmique).

**Tableau VII.** Les infections HPV attribuables aux cancers en 2002. *Chez l'homme et la femme, pourcentage dans les différentes régions du monde d'après Muñoz 2004 [11].*

Localisation	Attribuable aux HPV (%)	Pour les 2 sexes	
		Cancers Totaux (N)	% de tous les cancers
Col de l'utérus	100	492 800	4,54
Pénis	40	26 300	0,10
Vulve, vagin	40	40 000	0,15
Anus	90	30 400	0,25
Bouche	3	274 300	0,08
Oro-pharynx	12	52 100	0,06
<b>Total</b>		10 862 500	5,17

## **2.5. Autres cancers associés à l'infection par les papillomavirus**

D'autres cancers sont associés à l'infection par les HPV. Il s'agit principalement du cancer anal, des cancers de la vulve et du vagin, du pénis, et des cancers oropharyngés.

Afin d'estimer la proportion des ces cancers, dus aux HPV et leurs impacts, les données du CIRC issues du GLOBOCAN 2002, ont été utilisées. Le *tableau VII* représente les différents sites pouvant être infectés par un papillomavirus. En fonction de ces sites, le risque que le cancer soit attribué aux papillomavirus varie. Ce tableau permet de mettre en évidence, le poids de l'infection par les papillomavirus dans le développement d'un cancer. Il confirme que l'infection par le papillomavirus est nécessaire au développement du cancer cervical puisqu'il est présent dans 100% des cas. Ensuite, on constate que l'infection à HPV n'est pas seulement responsable du développement du cancer du col de l'utérus, les papillomavirus sont également présents dans :

- 90% des cas de cancer anal,
- 40% des cas de cancer de la vulve, du vagin et du pénis,
- 30% des cancers de l'oropharynx,
- enfin dans 10% des cancers de la cavité buccale.

Récemment des études ont montré la présence des HPV dans les cancers du sein, mais aucun lien n'a encore été démontré entre l'infection par les HPV et le développement d'un cancer du sein [52]. Ces données sont importantes, car l'arrivée des vaccins anti-papillomavirus aura certainement un impact sur l'incidence de ces cancers.

## **2.6. Epidémiologie des lésions anogénitales externes viro-induites**

Les HPV induisent, selon leur génotypes, différents types de lésions tumorales au niveau des tissus cutanéomuqueux de la région anogénitale externe. Ces lésions sont le plus souvent des tumeurs bénignes et se manifestent par des condylomes. Les génotypes 6 et 11 sont le plus souvent en cause.



Les condylomes au niveau des organes anogénitaux externes sont l'expression la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles par les HPV [51].

En France, la prévalence de la condylomatose anogénitale varie en fonction des pratiques sexuelles entre 3 et 6%, et l'incidence des condylomes anogénitaux est estimée à plus de 100 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants [5] [56]. L'incidence des condylomes est maximale chez les jeunes femmes mais aussi chez les jeunes hommes entre 20 et 40 ans. Pour les femmes de 15 à 65 ans, l'incidence est estimée à 228,7 cas pour 100 000. La condylomatose anogénitale est donc très fréquente. Dans 70 à 85% des cas, les HPV retrouvés dans les lésions condylomateuses des organes génitaux externes sont les HPV 6 et HPV 11. Néanmoins, le génotype 42 est retrouvé dans 8% des lésions et le génotype 16 dans 5 à 7% [48] [98]. Ces lésions disparaissent en général spontanément ou après traitement, mais le taux de récurrence est élevé (30%) malgré les nombreuses thérapeutiques existantes [83].

Au total, l'histoire naturelle des infections à papillomavirus et leur développement en lésions de bas grade ou en cancer sont assez bien connus, même s'il subsiste encore certaines zones d'ombre. Les infections à HPV sont très fréquentes et font partie des trois principales IST. Bien que leur évolution en cancer soit rare dans les pays industrialisés, l'incidence de cette pathologie est très importante dans les pays en voie de développement. A ce jour, aucun moyen de prévention fiable autre que l'abstinence ou la fidélité à un partenaire non infecté n'est disponible. Les traitements appliqués sont onéreux, longs, pénibles, souvent douloureux et non définitifs. Le retentissement psychologique est majeur et nécessite une prise en charge. Cependant, de par son épidémiologie et son lent développement, le cancer du col de l'utérus peut être prévenu par les techniques de dépistage qui ont su faire leurs preuves depuis des décennies. Mais le développement récent de vaccins dirigés contre les principaux génotypes d'HPV, permet d'envisager une nouvelle approche de prévention de ce cancer. Nous allons donc présenter les différentes politiques de prévention : secondaire et primaire actuellement disponibles.



**DEUXIEME PARTIE : Politiques de prévention du cancer du col de  
l'utérus**



Selon l’OMS, la prévention est définie par l’ensemble des actions qui tendent à promouvoir la santé individuelle et collective. Plus précisément, la prévention primaire représente l’ensemble des moyens mis en œuvre pour empêcher l’apparition d’un trouble, d’une pathologie ou d’un symptôme. Dans le cas du cancer du col de l’utérus, la prévention primaire par la vaccination anti-HPV, disponible depuis fin 2006, permet d’éviter l’infection par le papillomavirus, mise en cause dans 97% des cancers du col utérin. La prévention secondaire, quant à elle, consiste à détecter précocement des maladies, dans le but de les découvrir à un stade où elles peuvent encore être traitées. En France, on connaît surtout ce type de prévention avec le dépistage par frottis cervico-utérin qui, depuis plus de 50 ans, permet de détecter les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

Depuis un peu moins de 3 ans, les deux types de prévention cohabitent pour une meilleure prise en charge du cancer du col de l’utérus. Il paraît donc important de les présenter et de définir leurs impacts respectifs au sein de la politique de prévention de ce cancer en France.

## **1. Prévention secondaire du cancer du col de l’utérus par le dépistage**

### **1.1. Généralités sur le dépistage du cancer du col de l’utérus**

Comme on l’a vu précédemment, l’histoire naturelle du cancer du col de l’utérus est caractérisée par son évolution lente (en général 10 à 20 ans), ce qui fait de ce cancer une maladie relativement facile à prévenir et justifie donc son dépistage. Le dépistage est une action de santé publique conduite sur une population à risque, désignée par le terme de population-cible. Le but du dépistage n’est pas de diagnostiquer une maladie mais d’identifier les individus ayant une forte probabilité de la contracter ou de la développer.

#### **1.1.1. Technique de dépistage**

Il existe différentes techniques en matière de dépistage du cancer du col utérin, mais c’est avec la cytologie que l’on possède l’expérience la plus complète et la plus longue. La cytologie cervicale est en effet utilisée dans de nombreux pays depuis les années 1950. Aux USA, au Canada et dans certains pays nordiques, les programmes de dépistage ont obtenu une baisse de l’incidence et de la mortalité encourageante, allant jusqu’à 80%.



Un bon test de dépistage doit être précis, reproductible, de bon marché, facile à réaliser et interpréter, et doit surtout être sans danger. En France, le dépistage des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus repose sur un examen cytologique qui répond à tous ces critères : il s'agit du frottis cervico-utérin (FCU). La technique de référence est la technique par étalement ou conventionnelle : dite méthode de Papanicolaou. Il s'agit d'un test de dépistage rapide (moins de 5 minutes), indolore et qui peut être réalisé en ambulatoire dans n'importe quelle salle d'examen. La méthode de 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 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). La précision des tests cytologiques dépend de la qualité du prélèvement et de la fixation des cellules cervicales, de la préparation et de l'interprétation des frottis. Lorsqu'elle est réalisée dans d'excellentes conditions, comme c'est le cas dans les pays développés, la cytologie conventionnelle permet de détecter jusqu'à 84% [137] des lésions précancéreuses et cancéreuses avec une spécificité de 98% [109].

### **1.1.2. Réalisation du frottis**

Selon la réglementation en vigueur (Décret n°80-987 du 3 décembre 1980, [125]), le prélèvement du frottis est un acte médical qui doit être réalisé par un médecin ou une sage-femme dans le cadre des consultations de la protection maternelle et infantile (PMI). Cependant, dans la majorité des cas, les frottis sont réalisés par des gynécologues. Le problème actuel réside dans la désertification médicale des gynécologues dans certaines régions, où les médecins généralistes sont amenés à effectuer eux-mêmes les frottis de dépistage.

A titre d'exemple, en Alsace, 96,1% des frottis sont effectués par des gynécologues contre 2,5% seulement par les médecins généralistes. Alors que dans le Doubs, 84% des frottis sont faits par les gynécologues et 14% par les médecins généralistes [133]. Dans l'étude Crisap réalisée en Ile-de-France, 96% des prélèvements étaient effectués par des gynécologues et 4% par des généralistes [7].



### 1.1.3. Interprétation des FCU

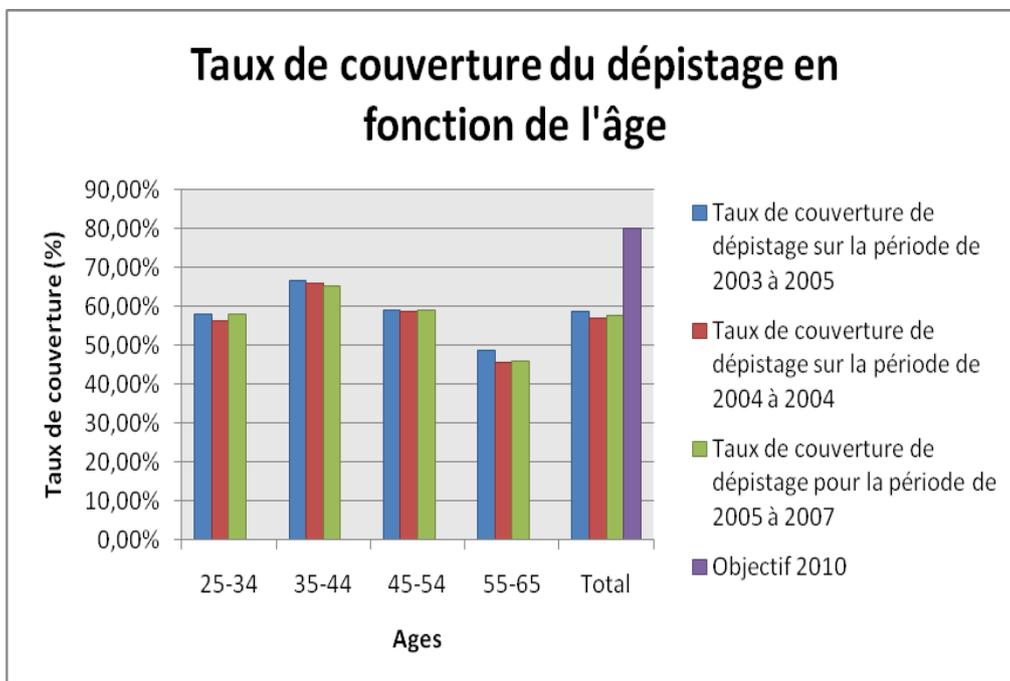
Les prélèvements cervicaux sont ensuite interprétés dans une structure d'anatomo-cytopathologie (ACP) qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie cytologique éventuelle. L'interprétation des FCU par les anatomo-cytopathologistes se base actuellement sur le système de Bethesda 2001 [124], le seul recommandé en France (Annexe 2). En cas de frottis anormal (présence d'anomalies cytologiques), il est nécessaire de réaliser des tests diagnostiques (frottis cervico-utérin de contrôle, test HPV, biopsie, colposcopie, curetage de l'endocol, conisation diagnostique) souvent accompagnés d'un examen histologique.

### 1.1.4. Recommandations françaises de dépistage

En France, il est recommandé aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un FCU tous les 3 ans après 2 frottis normaux à un an d'intervalle. Ces recommandations s'appuient sur la conférence de consensus de Lille de 1990 [30] et sur des publications successives de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) qui est devenue en janvier 2005 la Haute Autorité de Santé (HAS) [113] [127].

Deux types de programmes de dépistage sont appliqués en matière de prévention du cancer du col de l'utérus : le dépistage opportuniste et le dépistage organisé.

- **Le dépistage opportuniste ou individuel**, reste le principal. Il est effectué à la demande de la femme elle-même ou d'après la suggestion d'un médecin. Selon le Baromètre cancer 2005, dans plus de 3 cas sur 4 (77,0%) c'est le médecin qui est à l'initiative du frottis et dans 18,4% la consultante [103].
- **Le dépistage organisé** est effectué dans le cadre d'un système qui vise à identifier la population-cible et à inviter tous les membres à participer au programme. Certains pays d'Europe ont inclus depuis plusieurs années un programme de dépistage organisé dans leur politique de prévention du cancer du col de l'utérus. En France, seuls cinq départements pilotes : le Bas-Rhin, le Haut-Rhin, le Doubs, la Martinique et l'Isère suivent un programme organisé de dépistage.



**Figure 19.** Couverture du dépistage en fonction de l'âge [103].

## **1.2. Dépistage individuel**

### **1.2.1. Etats des lieux du dépistage en France**

En France, le dépistage individuel du cancer du col de l'utérus est une pratique largement répandue avec environ 6 millions de frottis réalisés chaque année. Rapporté à 3 ans, cette activité représente près de 18 millions de frottis pour une population-cible d'environ 18 millions de femmes de 25 à 65 ans. En théorie, ce volume est donc suffisant pour couvrir la quasi-totalité de la population-cible du dépistage du cancer du col sur une période de 3 ans. Mais la réalité est bien différente et seules 60% des femmes de 25 à 65 ans se font régulièrement dépister. On estime ainsi que près de 40% des femmes n'auraient pas réalisé de frottis en 3 ans et plus de 34% dans les 6 ans [124].

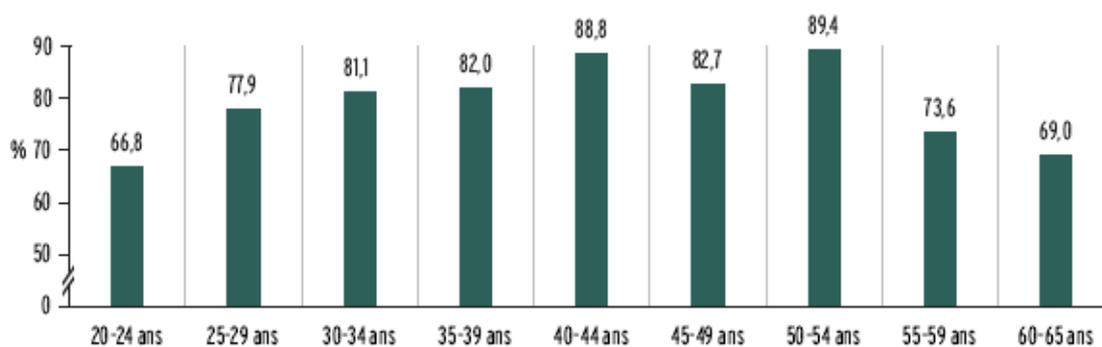
### **1.2.2. Taux de couverture**

D'après les dernières estimations issues de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Sociaux (CnamTS), le taux de couverture global entre 2005 et 2007 (c'est-à-dire le nombre de femmes ayant réalisé un FCU sur 3 ans) est de 57,4%, chez les femmes de 25 à 65 ans. Ce taux est bien loin de celui évoqué par l'objectif 48 de la Loi de santé publique du 9 mai 2004, qui prévoyait un taux de couverture de 80%. La distribution de la couverture par tranche d'âge montre un taux supérieur à 50% chez les femmes de 25 à 54 ans, atteignant même 63,7% chez les femmes de 35 à 44 ans. En revanche, la couverture chute en dessous de 50% au delà de ces âges (*Figure 19*). Or, c'est à partir de 40 ans que le pic d'incidence du cancer du col utérin est le plus important et nécessite donc une surveillance accrue.

La dernière enquête en population générale (Baromètre cancer 2005 de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé [INPES]), permet de calculer la couverture déclarée par les femmes appartenant à la tranche d'âge des 25-65 ans, sur une période de dépistage de 3 ans. Cette enquête permet d'avoir une estimation haute de la fourchette de couverture chez ces femmes. En effet, les enquêtes déclaratives comportent deux biais conduisant à une surestimation de la couverture de dépistage. Le premier réside dans la non réponse des personnes les plus précaires ou gravement malades ce qui mène à une sous-estimation du taux de couverture. Le deuxième est un biais de sur-déclaration des conduites de dépistage des personnes interrogées dans ces études.

**Tableau VIII.** Délai moyen entre deux frottis consécutifs. (*Délai parmi les femmes ayant eu au moins 2 frottis remboursés sur la période de 1995 à 2000*). D'après Rousseau et al. [84].

Délai moyen (mois)	Pourcentage de femmes (effectif)	
[0 - 6]	1,2 %	(53)
[7 - 12]	6,0 %	(256)
[13 - 24]	45,5 %	(1 948)
[25 - 48]	42,9 %	(1 839)
> 48	4,3 %	(186)
	<b>100 %</b>	<b>(4 282)</b>



**Figure 20.** Déclaration de pratique de frottis dans les 3 ans selon l'âge. D'après le Baromètre cancer 2005 [103].

Parmi les femmes de 25 à 65 ans, 81% ont déclaré avoir eu un frottis au cours des 3 dernières années. La proportion de femmes de cette même tranche d'âge déclarant ne jamais avoir eu un FCU est de 5,8%. Ces résultats sont donc surestimés par rapport à ceux de l'enquête de la CNAMTS, démontrant ainsi des inégalités dans la pratique du dépistage du cancer du col.

### **1.2.3. Rythme de dépistage**

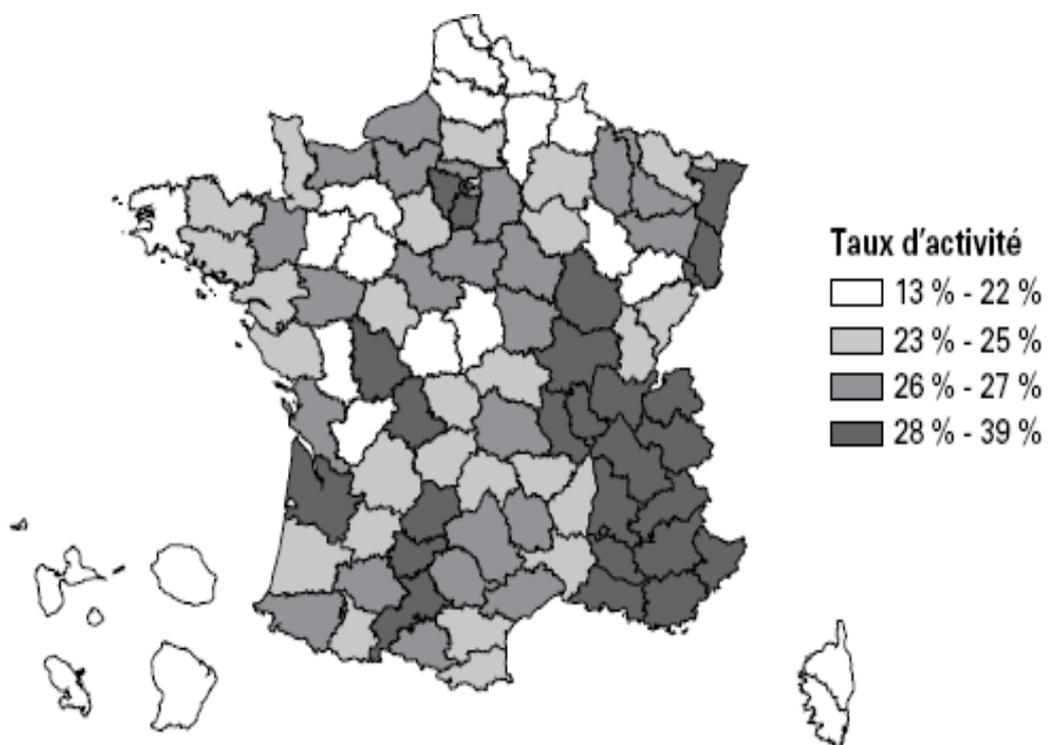
Rousseau *et al.* [84] ont évalué le rythme de dépistage et le délai entre deux frottis pour la période de 1995 à 2000 sur un échantillon de 9 374 femmes assurées du régime général de la sécurité sociale. Ils rapportent que 34% des femmes n'ont eu aucun remboursement de frottis en 6 ans, 20% ont eu un seul frottis remboursé sur cette même période et 46% ont eu au moins deux frottis remboursés. Parmi ces dernières, le délai entre deux frottis était de moins de 1 an, compris entre 1 et 2 ans, 2 et 4 ans, et supérieur à 4 ans dans 7,5%, 45%, 43% et 4,5% respectivement. Le rythme de dépistage chez certaines femmes est donc supérieur aux recommandations en vigueur et très insuffisant chez les autres (*Tableau VIII*). Ces résultats montrent qu'il existe de nombreuses disparités dans la pratique du dépistage, car si 81% des femmes déclarent avoir réalisé un FCU durant les 3 dernières années, le taux de couverture, lui n'est pourtant que de 60%.

### **1.2.4. Disparité d'accès au dépistage**

Les inégalités dans la pratique du dépistage sont une réalité, de nombreuses enquêtes menées dans la population générale permettent de le confirmer. Ces inégalités sont fonction de :

- L'âge : (*Figure 20*)

Le recours déclaré au FCU au cours des 3 dernières années varie avec l'âge. Il dépasse 80% pour les femmes de 30 à 54 ans et, est inférieur à 78% dans les autres tranches d'âge. La participation au dépistage est minimale dans les tranches d'âge de 25 à 29 ans et de 55 à 65 ans, où elle atteint respectivement 77,9% et 71%. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que passé 50 ans, les suivis gynécologiques, notamment dans le cadre de la contraception et de la fécondité, deviennent de moins en moins fréquents.



**Figure 21.** Pratique des frottis en France.

*Taux d'activité en 2000 chez les femmes de 20 à 69 ans, d'après les données de la CNAMTS et Mutuelles, CANAM et MSA [31] [130].*

La même explication pourrait convenir aux jeunes femmes de 25 à 29 ans, sans doute parce que les femmes ont leur premier enfant de plus en plus tard (29 ans en 2007 d'après les données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques [INSEE]) et consultent donc de plus en plus tard un gynécologue.

- Profil sociodémographique

Les femmes en activité professionnelle de moins de 60 ans déclarent avoir eu un FCU significativement plus souvent que les inactives (83,8% contre 73,1%). Celles dont le ménage a un revenu mensuel supérieur à 1500€ déclarent effectuer plus souvent un FCU que les autres (85,8% contre 79,2%), de même que celles ayant un diplôme supérieur au baccalauréat (82,9% contre 78,3%). Egalement, on observe des disparités en fonction du métier exercé : les ouvrières, les exploitantes agricoles, les artisans, les commerçantes, les employées font moins de frottis que les femmes qui sont cadres.

Quant aux femmes sans assurance médicale complémentaire, elles déclarent moins fréquemment avoir pratiqué un FCU dans les 3 ans (56,1% contre 81,5%) [103].

Les résultats de l'Enquête sur la santé et la protection sociale de 2006 présentent des chiffres comparables et montrent un gradient très net de la pratique de FCU au cours des 3 dernières années selon le niveau d'étude, de 43% chez les femmes jamais scolarisées à un peu plus de 83% chez les femmes diplômées de l'enseignement supérieur [5].

- Lieu de résidence

L'activité des frottis est inégalement répartie sur le territoire français. Avec de nombreuses disparités selon les départements. Pour les départements métropolitains, on observe un gradient croissant du Nord vers le Sud et d'Ouest en Est (*Figure 21*). Le taux d'activité le plus bas est observé dans l'Aisne (17%) et le plus élevé dans les Hautes-Alpes (39%). Les départements d'outre-mer ont un taux d'activité compris entre 13 et 16%, ce sont les plus faibles observés sur la France entière [84].

### **1.2.5. Cancer du col de l'utérus et dépistage**

Deux études en France permettent d'estimer, parmi les femmes ayant un cancer du col de l'utérus, combien avaient au préalable bénéficié d'un dépistage.



- Dans une enquête réalisée à partir de 110 cas de cancer invasif (registre des cancers du Bas-Rhin de 1995 à 1997), 46% des carcinomes malpighiens sont survenus chez des femmes n'ayant jamais eu de frottis, 9% chez des femmes ayant un frottis datant de plus de 4 ans et 20% chez des femmes présentant un frottis antérieur normal dans les 3 ans [31].
- Une autre étude sur le suivi cytologique de 148 femmes ayant un cancer invasif du col de l'utérus a montré que 36% des femmes n'avaient jamais eu de frottis, 34% avaient eu un suivi occasionnel (le dernier datant de plus de 3 ans), 17% avaient un suivi régulier ou un frottis considéré comme négatif (3 ans avant le diagnostique du cancer) [64].

La synthèse de ces deux études indique qu'en moyenne 41% des femmes diagnostiquées avec un cancer invasif du col de l'utérus n'étaient pas dépistées et que 18,5% des cancers diagnostiqués seraient dus à un résultat faussement négatif au dernier frottis.

Plus proche de nous, une étude nationale portant sur 524 cas de cancers invasifs du col de l'utérus réalisée en 2006, montre que 24% des femmes n'avaient jamais été dépistées, 43% avaient des frottis irréguliers, le dernier datant de plus de 3 ans, et 27% des femmes avaient un frottis rendu normal dans les 3 ans précédant le diagnostic (faux négatifs) [120].

Ainsi, le dépistage du cancer du col de l'utérus par le frottis a su faire ses preuves, et sa pratique permet de prévenir l'évolution des lésions cervicales en cancer. Les résultats des différentes études montrent qu'environ 65% des femmes atteintes d'un cancer du col n'avaient jamais été dépistées ou à un rythme inadéquat. Cependant, le dépistage a aussi ses limites, la plus importante étant la participation des femmes, suivie par la mauvaise sensibilité des tests (faux négatifs). Il faut donc à la fois organiser le dépistage et améliorer la sensibilité des frottis.

### **1.2.6. Raisons de non participation au dépistage**

Les principales raisons invoquées par les femmes qui n'ont pas fait de frottis (jamais ou depuis plus de 3 ans) sont le manque de temps (27%), ou l'absence de symptômes (17%). Pour celles n'ayant jamais effectué de frottis, 18% ne se sentent pas concernées à leur âge (elles sont pourtant majoritairement âgées de 20 à 34 ans) et pour celles qui n'ont pas fait de frottis depuis plus de 3 ans, 16% le relient au fait de ne plus aller chez leur gynécologue.



Parmi celles n'ayant pas fait de frottis en 3 ans, elles sont 61% à trouver cet examen « plutôt » ou « tout à fait » gênant à passer, 28% à le trouver « plutôt » ou « tout à fait » douloureux et 19% à le trouver « plutôt » ou « tout à fait » dangereux pour la santé. Il est intéressant d'étudier les différentes raisons qui conduisent les femmes à ne pas se faire dépister car ceci permet d'observer le niveau de connaissances et les réticences exprimées par la population-cible. On constate ici, que les principales raisons de non participation au dépistage sont dues à un manque d'informations et de connaissances. C'est donc aux professionnels de santé d'intervenir pour éduquer ces populations, les informer et les rassurer afin d'obtenir une couverture de dépistage optimale. Ainsi, selon le CIRC l'incidence du cancer du col de l'utérus pourrait diminuer de 90% si l'ensemble des femmes de 25 à 65 ans bénéficiaient d'un frottis cervical tous les 3 ans [41]. Pour atteindre un tel taux de participation, il semble donc nécessaire d'organiser le dépistage du cancer du col. C'est d'ailleurs ce que recommande le Conseil de l'Union Européenne depuis 2003.

### **1.3. Dépistage organisé**

En Europe, 11 pays ont inclus un programme de dépistage organisé du cancer du col. Parmi ces derniers, la Finlande est l'exemple à suivre. En effet depuis l'introduction des programmes de dépistage organisé, les taux d'incidence du cancer du col ont chuté de plus de 60% en 20 ans, ceux de la mortalité de plus de 80% en 40 ans. Ces résultats sont très encourageants. Cependant en France en 2009, il n'existe toujours pas de programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus. Le Plan cancer de 2003 et la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ont réactualisé la question du dépistage organisé de ce cancer. L'objectif 26 du Plan cancer vise à « renforcer les actions en faveur du dépistage du cancer du col de l'utérus auprès des femmes à risque ». L'objectif 48 de la loi du 9 août 2004 était de poursuivre la baisse d'incidence de 2,5% par an, notamment par l'atteinte d'un taux de couverture du dépistage de 80% pour les femmes de 25 à 65 ans. Ce taux ne peut être atteint que par la mise en place d'un programme organisé.

Dernièrement, le Plan Cancer 2009/2013 [129] prévoit dans sa mesure 14, de lutter contre les inégalités d'accès et de recours au dépistage, et par la mesure 15 d'améliorer la structuration du dispositif des programmes nationaux de dépistage organisé des cancers. Ainsi, d'ici 2013, le dépistage du cancer du col de l'utérus sera sans doute organisé au niveau national tout comme c'est le cas pour le dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal.



Certains départements et certaines communes n'ont pas attendu la mise en place des mesures du plan cancer et ont d'ores et déjà expérimenté le dépistage organisé. Nous allons nous pencher sur les résultats de leurs expérimentations.

### **1.3.1. Expérimentation du dépistage organisé**

#### **1.3.1.1. A l'échelle départementale**

Depuis les années 1990, cinq départements (le Haut et le Bas-Rhin, le Doubs, l'Isère et la Martinique) ont mis en place un dépistage dit « organisé » du cancer du col de l'utérus. Chaque structure de gestion a adopté une organisation différente par exemple, au niveau du mode d'invitation, du recueil des frottis, et de la sélection des tranches d'âge, étant donné que le cahier des charges national de dépistage du cancer du col de l'utérus, n'a été établi qu'à partir de 2005 par le Groupe technique national sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Le but de ce cahier des charges est d'harmoniser et de rationaliser l'organisation des structures de gestion, existantes ou à venir en faveur du dépistage [118]. En 2009, seules trois structures de gestion organisent le dépistage du cancer du col de l'utérus : l'Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin), l'Isère et la Martinique, le Doubs ayant arrêté son programme fin 2004.

Détails des différentes organisations au sein des départements pilotes :

- En Alsace

Le programme a débuté en 1994 dans le Bas-Rhin et en 2001 dans le Haut-Rhin. Seules les femmes de 25 à 65 ans n'ayant pas effectué un FCU dans les 3 ans sont invitées à le faire par la structure de gestion. La population-cible est estimée à environ 480 000 (pour l'Alsace) : 280 000 (Bas-Rhin) et 194 000 (Haut-Rhin).

- En Isère

Début du programme en 1991. Dès l'origine du projet, les partenaires locaux du dépistage ont proposé la prise en charge d'une consultation de dépistage du cancer 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 ans et demi. Actuellement, la structure de gestion invite tous les 2 ans les femmes de 50 à 74 ans. Le but de cette stratégie d'invitation est d'atteindre une population-cible déjà concernée par les autres campagnes de dépistage et de s'appuyer sur les médecins généralistes et les gynécologues pour élargir l'offre des « préleveurs de frottis ». La population-cible de ce dépistage est estimée à un peu plus de 142 000 femmes.



- En Martinique

La campagne a également débuté en 1991. Elle concerne les femmes de 25 à 65 ans, qui sont invitées tous les 3 ans à réaliser un FCU, pris en charge à 100% par l'assurance maladie. La population-cible de ce dépistage est estimée à environ 120 000 femmes.

### **1.3.1.2. A l'échelle communale**

Deux expériences de dépistage à une échelle géographique plus petite que le département ont eu lieu. La première concerne l'agglomération lyonnaise, où elle a été menée de 1993 à 1995. La seconde concerne différents arrondissements de Marseille sur une période plus récente de 2000 à 2005. Ces deux expériences ont pour particularité le dépistage des populations précaires et mal suivies [130].

- Expérience de dépistage dans l'agglomération lyonnaise :

Cette expérience a eu lieu sur une période de 3 ans au sein de trois communes de l'agglomération lyonnaise ayant comme caractéristique commune une population en situation de précarité et une communauté immigrée nombreuse. La population-cible de femmes de 25 à 65 ans a été invitée à consulter son médecin généraliste ou son gynécologue pour faire le point sur le suivi par frottis.

- Expérience de dépistage dans des arrondissements de Marseille :

Trois campagnes expérimentales de dépistage ont été successivement organisées. L'action s'est située dans les arrondissements des quartiers nord de Marseille, où réside une population plus importante de femmes étrangères en situation de précarité. Les femmes affiliées au régime général sans dépistage récent ont été invitées.

Deux objectifs ont été recherchés :

- l'augmentation du recrutement des femmes après identification des freins,
- l'amélioration de la qualité des prélèvements.

La campagne de 2001 incitait les femmes par courrier à consulter leur médecin traitant pour réaliser un frottis et ne proposait *qu'un seul site de prélèvements gratuits*.

La campagne de 2003 invitait par courrier les femmes à *réaliser gratuitement* le frottis dans un centre médico-social ou dans un laboratoire d'analyses médicales et assurait le *tiers payant des interprétations*.



Enfin, la campagne 2005, outre *la gratuité*, a évalué l'effet d'une *communication* auprès des femmes invitées par les travailleurs des centres médico-sociaux et les infirmières et *l'efficacité d'une relance* d'invitations.

### **1.3.1.3. Evaluation du dépistage organisé**

Rappelons que le Plan Cancer propose l'objectif de 80% de femmes couvertes à trois ans parmi les femmes de 25 à 65 ans. L'intérêt ici est de présenter les résultats obtenus à partir des différentes expérimentations de dépistage organisé, afin de projeter l'impact d'un tel programme au niveau national. Une première évaluation du dépistage organisé concernant les trois structures, toujours en activité en 2006, a été conduite par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). En Alsace, après dix ans de fonctionnement, on constate un succès quant à la participation puisque le taux de celle-ci atteint 73,2% sur trois ans et 86% sur cinq ans. Le gain de participation a été particulièrement élevé chez les femmes de plus de 50 ans.

En Isère, le dénombrement des actes remboursés en 2004 dans la population cible, au niveau du régime général montre que les femmes de plus de 50 ans ont un taux annuel de réalisation du FCU superposable à celui des femmes plus jeunes, contrairement à ce qui est observé avec le dépistage individuel actuel.

L'envoi d'invitations personnelles, associé à des actions de mobilisation des professionnels de santé, ainsi qu'une médiatisation du programme permettent ainsi de recruter des femmes au départ réticentes au dépistage. En Alsace, suite aux invitations pour suivi insuffisant, 17% des femmes ont pu bénéficier d'un frottis après un an. A Marseille, 7% seulement des invitées ont pratiqué un test à un an, lors de la troisième campagne. Ces résultats montrent encore une fois que le niveau de précarité de la population-cible constitue un véritable frein au dépistage cervical.

Un autre frein à ce dépistage est constitué par l'accès au soin. En France, plus de 95% des frottis sont pratiqués par un gynécologue or, la répartition des gynécologues sur le territoire français varie énormément selon les régions. En effet, certains départements comme la Creuse, l'Ain et la Haute-Loire, proposent une offre en gynécologues nettement insuffisante avec un peu moins de 2 gynécologues pour 10 000 femmes, alors qu'il en faudrait théoriquement 3 pour 10 000 femmes pour couvrir la totalité de la population-cible selon les recommandations en vigueur. Cette répartition géographique inégale des gynécologues crée donc des disparités dans l'accès au soin.



L'obtention d'une meilleure couverture implique donc que d'autres professionnels de santé interviennent dans le prélèvement des frottis. Le cahier des charges national recommande une meilleure implication des médecins généralistes de façon à toucher un maximum de femmes non suivies.

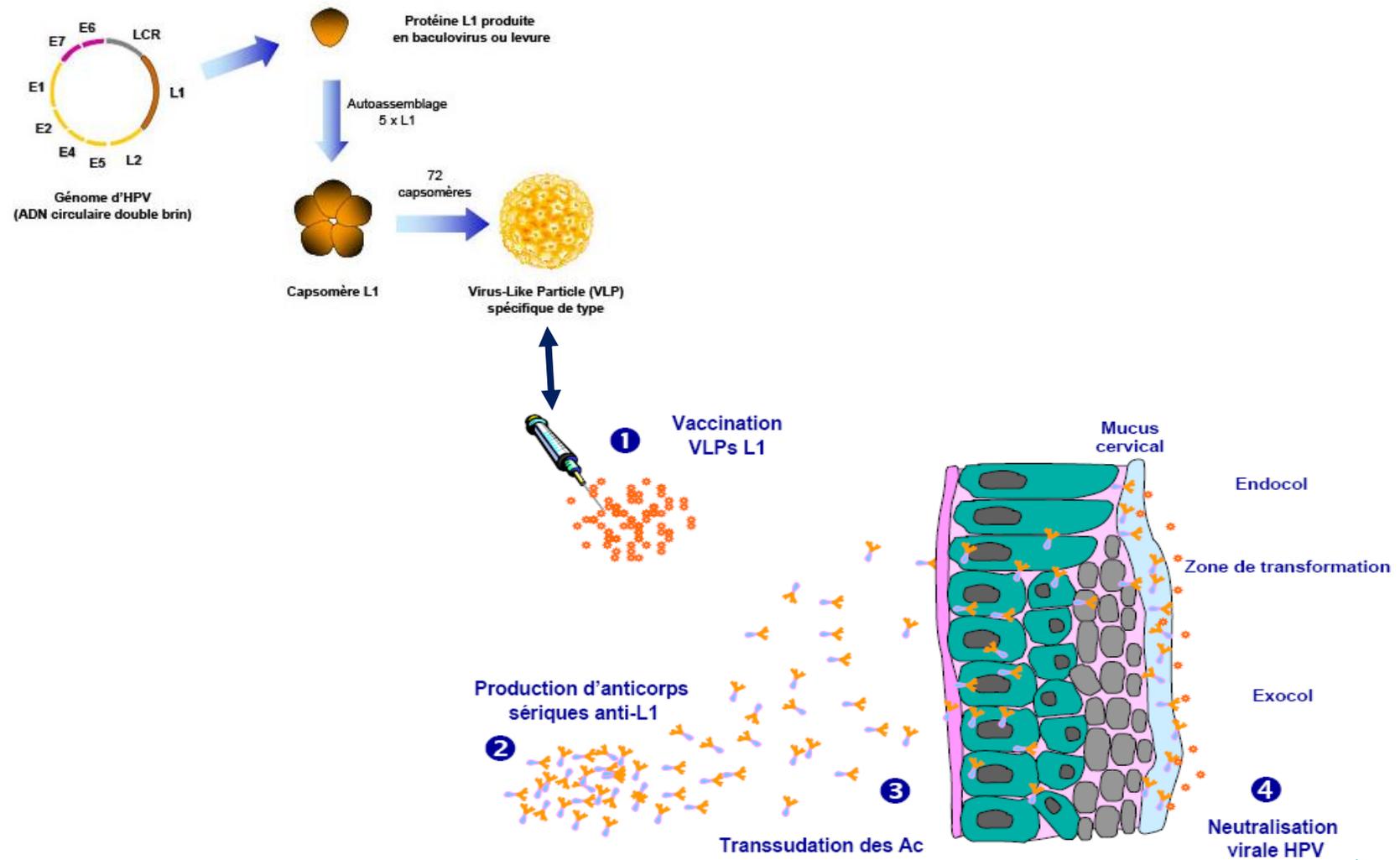
Au total, les résultats de ces évaluations permettent de dire que dans les sites où le dépistage est organisé, il y a une nette augmentation de la couverture de dépistage par rapport au dépistage actuel. De même, le suivi des frottis positifs et la relance des femmes ne pratiquant pas d'exams de suivi, sont deux des points clés d'un programme de dépistage organisé. L'organisation du dépistage permet donc de recruter les femmes au moyen d'invitations, de repérer à temps les lésions du col, de les traiter et ainsi de diminuer l'incidence des cancers du col utérin. Les résultats encourageants des pays d'Europe du Nord ayant introduit le dépistage organisé à une échelle nationale, constituent un véritable espoir pour la baisse de l'incidence du cancer du col en France et devrait conduire à la mise en place progressive d'un programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus au niveau national.

## **2. Politique de prévention primaire**

La prévention primaire du cancer du col a pour but d'éviter les infections par les papillomavirus. Elle contribue ainsi à réduire la mortalité et la morbidité dues au cancer du col de l'utérus. Actuellement pour prévenir ce cancer, deux moyens de prévention primaire sont disponibles et complémentaires : le préservatif qui permet de réduire l'incidence de toutes les IST et la vaccination prophylactique contre les HPV.

### **2.1. Le préservatif**

Bien que les préservatifs n'offrent qu'une protection partielle contre la transmission du HPV, le virus pouvant être présent sur des zones non protégées par le préservatif (la vulve et le périnée chez la femme, le scrotum chez l'homme, la région péri-anale et l'anus pour les deux sexes), son utilisation correcte et régulière présente des avantages certains [24] [61] [63] [68]. En effet, l'utilisation du préservatif contribue à réduire le risque de développer des maladies liées à l'infection par les HPV en diminuant la quantité de virus transmis.



**Figure 22.** Principes et mécanismes de la vaccination anti-HPV.  
*(Adapté d'après l'ouvrage Place de la vaccination contre les papillomavirus humains en France) [109].*

A ce stade, il est important de rappeler que l'utilisation du préservatif protège contre les autres IST et notamment contre l'infection à VIH, dont on sait qu'elle favorise l'infection par des types d'HPV à haut risque et l'évolution vers les lésions de haut grade. La promotion des préservatifs et leur distribution sont donc des éléments indispensables des actions de lutte contre les IST. Le pharmacien, en tant qu'acteur de santé, a donc un rôle déterminant dans l'information à donner aux adolescents avant leur premier rapport sexuel.

## **2.2. La vaccination prophylactique anti-HPV**

La forte association entre l'infection par le HPV et le développement d'un cancer du col de l'utérus a permis d'envisager la prévention de ce cancer par la mise au point de vaccins prophylactiques. La culture des HPV *in vitro* étant particulièrement difficile et non réalisable à large échelle, le développement de vaccins prophylactiques à base de virus atténués ou inactivés, n'a pu s'envisager comme c'est le cas pour d'autres maladies telles que la rougeole ou la grippe. Leur concrétisation n'a pu voir le jour qu'à partir des années quatre-vingt-dix grâce à la découverte du phénomène d'auto-assemblage spontané en pseudo-particules virales de la protéine structurale L1 des HPV. L'avantage principal de ces nouveaux vaccins est de présenter un caractère parfaitement inoffensif. En effet, les particules virales sont dénuées de tout matériel biologique vivant et d'ADN viral de sorte qu'elles ne sont pas infectieuses. De plus, ces structures pseudo-virales de synthèse (VLP, pour *virus like particles*) possèdent une morphologie quasi identique à celle des virions et sont capables d'induire la production de hauts titres d'anticorps neutralisants contre les épitopes conformationnels de la protéine de capsid L1, spécifique d'un type d'HPV.

### **2.2.1. Principe et mécanisme d'action de la vaccination anti-HPV (Figure 22)**

Les vaccins à base de VLP sont produits par des techniques de recombinaison à partir des protéines majeures de capsid L1, purifiées, qui ont la propriété de s'auto-assembler pour former des capsides vides. L'injection des VLP permet la production de titres élevés d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine L1. Ces anticorps vont ensuite transsuder à travers les muqueuses génitales et être présents dans les sécrétions cervicovaginales pour neutraliser le virus au moment de la première exposition. L'objectif vaccinal est ainsi d'assurer la meilleure prévention possible de l'infection par les HPV.

**Tableau IX.** Comparaison de la composition des deux vaccins anti-HPV.  
(Adapté à partir des notices scientifiques).

	GARDASIL®	CERVARIX®
Caractéristiques	Vaccin quadrivalent HPV 6,11, 16, 18	Vaccin bivalent HPV 16, 18
Système d'expression	Levures ( <i>S. cerevisiae</i> )	Cellules d'insectes/Baculovirus
Composition	40 µg HPV 16 20 µg HPV 18 20 µg HPV 6 40 µg HPV 11	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18
Adjuvant	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium (225 µg)	ASO4 (500 µg d'hydroxyde d'aluminium + 50 µg de lipide A détoxifié)
Doses et voie d'administration	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 ml</li> <li>• intramusculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 ml</li> <li>• intramusculaire</li> </ul>
Calendrier	0, 2 et 6 mois	0, 1 et 6 mois

Les génotypes 16 et 18 ont été privilégiés, car ces HPV à haut risque sont responsables d'environ 70 % des cancers du col de l'utérus.

Actuellement on dispose de deux options vaccinales de lutte contre les infections à papillomavirus:

- L'une conférant une protection à la fois contre les dysplasies cervicales et le cancer du col de l'utérus (dû dans 70% des cas aux génotypes 16 et 18) et contre les lésions anogénitales externes (dont 90% d'entre elles sont dues aux génotypes 6 et 11).

- L'autre offrant une protection ciblée contre les lésions précancéreuses cervicales et le cancer du col de l'utérus (génotypes d'HPV 16 et 18).

Aujourd'hui, deux vaccins anti-papillomavirus prophylactiques, répondant chacun à l'une de ces deux options vaccinales, sont largement commercialisés sur le marché français et international. Ces deux vaccins, Gardasil<sup>®</sup> du laboratoire Sanofi Pasteur MSD et Cervarix<sup>®</sup> de Glaxo Smith-Kline (GSK) sont des vaccins recombinants non infectieux, préparés à partir du génome des protéines L1 des types de papillomavirus concernés puis auto-assemblés en pseudo-particules virales hautement purifiées. Le premier utilise les pseudo-particules de la protéine L1 des types 6, 11, 16 et 18 alors que le second est préparé uniquement à partir des types 16 et 18. De même, le système de production diffère selon le type de vaccin. Pour Gardasil<sup>®</sup>, les gènes des protéines L1 sont introduits dans des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*), purifiés puis adsorbés sur un adjuvant d'hydroxyde d'aluminium. Alors que Cervarix<sup>®</sup> est produit dans des cellules d'insecte (*Trichoplusia ni*) au moyen d'un nouveau système d'expression du baculovirus. Il contient un adjuvant original : l'ASO4 combinant l'hydroxyde d'aluminium et le MPL (*3-O-Deacyl-4'- Monophosphoryl-Lipid-A*). Ces vaccins sont indiqués en prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et des cancers du col utérin, dus aux HPV des types 16 et 18. Gardasil<sup>®</sup> permet en outre de prévenir les verrues génitales externes dues aux types 6 et 11 chez les filles ainsi que chez les jeunes femmes : il a été récemment homologué (en octobre 2009) aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) en prévention des condylomes anogénitaux chez l'homme de 9 à 26 ans. Leur schéma de vaccination comporte 3 injections intramusculaires administrées selon le schéma suivant : 0, 2 et 6 mois pour le vaccin tétravalent et 0, 1 et 6 mois pour le divalent. (*Tableau IX*).



En France, depuis le 9 mars 2007, le Comité Technique des vaccinations (CTV) et le Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPPF), recommandent la vaccination généralisée des jeunes filles de 14 ans contre les HPV [123-122]. (Annexe 3). Ce même avis recommande de proposer également la vaccination aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas encore eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle. L'accès au vaccin pour ces filles et jeunes femmes est facilité par un arrêté, publié le 11 juillet 2007 au Journal Officiel [115], qui propose le remboursement du vaccin tétravalent. Un autre arrêté publié le 17 juillet 2008 au Journal Officiel [116] permet au Cervarix<sup>®</sup> d'être inscrit sur la liste des médicaments remboursés. La sécurité sociale rembourse donc à hauteur de 65% chaque dose de Gardasil<sup>®</sup> et de Cervarix<sup>®</sup> dont le prix s'élève respectivement à 135,59€ TTC par dose (soit 406,77€ pour un schéma vaccinal complet de 3 doses) et à 111,82€ par dose (soit un total de 335,42€ pour 3 doses). Dans un avis, publié le 14 décembre 2007, relatif à la vaccination contre les papillomavirus 16 et 18 par un vaccin bivalent, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent [123] dans le cadre de la stratégie de prévention contre l'infection à papillomavirus. Gardasil<sup>®</sup> est inscrit dans le calendrier vaccinal depuis 2007 (Annexe 3).

## **2.2.2. Efficacité des vaccins anti-HPV**

### **2.2.2.1. Données cliniques**

L'efficacité de ces vaccins a été évaluée à partir de plusieurs études cliniques. Pour mesurer leur efficacité, il suffit de comparer la présence des marqueurs virologiques, autrement dit la détection de l'ADN d'un papillomavirus et sa persistance au sein de l'épithélium malpighien, avec l'apparition de critères cliniques tels que le développement d'anomalies cytologiques. Dans le cas des vaccins anti-papillomavirus, le critère principal d'efficacité est de pouvoir prévenir le cancer du col utérin, en évitant la persistance des HPV oncogènes au niveau cervical. Cependant, ce critère n'est pas recevable au niveau éthique. En effet, on ne peut pas laisser se développer ce type de cancer dans un groupe d'étude car si ce dernier n'est pas pris en charge, son issue est la plupart du temps fatale. En plus, des moyens de prévention et des traitements contre les lésions précancéreuses existent.



En outre, le temps nécessaire au développement d'un cancer du col de l'utérus est compris entre 10 à 20 ans, il est donc impossible de mener des études cliniques sur de si longues périodes. Des marqueurs de substitution acceptables à ce cancer ont donc dû être trouvés. En novembre 2001, le comité consultatif des vaccins et des produits biologiques connexes (VRBPAC) aux Etats-Unis, a désigné comme critères de substitution au cancer du col de l'utérus, les dysplasies cervicales de grade 2 et 3 ainsi que les adénocarcinomes *in situ*. Ces lésions précancéreuses surviennent en général dans les 5 ans suivant une infection par le HPV. Cette durée permet de conduire une étude clinique dans des délais raisonnables et ces lésions peuvent encore être prises en charge par les traitements disponibles.

Gardasil<sup>®</sup> et Cervarix<sup>®</sup> ont été récemment évalués dans des études de phase II et III, randomisées, en double aveugle, contrôlées et pour certaines d'entre-elles multicentriques. Au total, six études incluant 47 236 sujets ont permis d'apprécier l'efficacité des vaccins anti-HPV.

- Le vaccin quadrivalent Gardasil<sup>®</sup> a été évalué à partir de quatre études cliniques, dont deux études pivots nommées FUTURE I et II pour *Females United To Unilaterally Reduce Endo/ectocervical disease* [93]. Ces études ont permis d'apprécier respectivement l'efficacité du vaccin dans la prévention des lésions cervicales (CIN 2/3, AIS ou cancer du col utérin) ainsi que des lésions anogénitales externes (condylomes, dysplasies vaginales et vulvaires) dus aux génotypes d'HPV 6, 11, 16 et 18, et l'efficacité du vaccin quadrivalent dans la prévention des CIN 2/3, des AIS ou des cancers du col invasifs associés aux types d'HPV 16 et/ou 18.

- Pour le vaccin bivalent, on retiendra l'étude PATRICIA (Papilloma TRIal Cervical cancer In young Adult) qui est la plus importante étude multicentrique conduite chez 18 644 filles et jeunes femmes de 15 à 25 ans, dans plusieurs pays du monde dont l'Europe, l'Asie, l'Amérique du Nord et l'Amérique Latine [73]. Cette étude, à l'échelle de la population générale, a permis d'estimer l'efficacité du vaccin bivalent en prévention des infections persistantes dues aux HPV des types 16 et 18 ainsi qu'en prévention du développement des lésions précancéreuses modérées à sévères reliées aux HPV 16 et/ou 18.



### 2.2.2.1.1. Efficacité prophylactique

L'efficacité des vaccins anti-HPV dans la prévention des CIN 2 et plus (CIN2+) liées aux HPV des types 16 et 18, chez les jeunes femmes de 15 à 26 ans, non exposées au départ aux types d'HPV en question a été évaluée à partir de deux études de phase III (FUTURE I et II) pour le vaccin quadrivalent et d'une étude de phase III de grande envergure (PATRICIA) ainsi que du suivi d'une étude de phase II (HPV-007) pour le vaccin bivalent. Les résultats sur l'efficacité de ces vaccins sont respectivement de 98% (IC<sub>95%</sub> : 86 – 100) pour le vaccin quadrivalent (d'après FUTURE II, ou étude 015) [93] et de 100% (IC<sub>97,9%</sub> : 74,2 – 100,0) pour le vaccin bivalent (d'après PATRICIA ou étude HPV-008) [73]. De plus, d'après l'étude PATRICIA, une nouvelle donnée entre en jeu, c'est la notion d'infection multiple. En effet, au cours de cette étude on s'est aperçu qu'au sein d'une même lésion cervicale précancéreuse, plusieurs types d'HPV oncogènes pouvaient coexister. En considérant ces nouvelles données, l'efficacité de la vaccination par Cervarix<sup>®</sup> est réduite à 90,4% (IC<sub>97,9%</sub> : 53,4 – 99,3) [73].

Une autre étude portant sur l'efficacité du Cervarix<sup>®</sup> avec un suivi de 6,4 ans, démontre une protection de 100% (IC<sub>95%</sub> : 51,3 – 100,0) contre les lésions précancéreuses modérées à sévères associées aux HPV 16 et 18 et de 71,9% (IC<sub>95%</sub> : 20,6 – 91,9) dans le cas d'infections par plusieurs types d'HPV oncogènes [82].

Pour le vaccin quadrivalent, la protection contre les lésions cervicales (CIN 2/3, AIS) causées par les génotypes 6, 11, 16 et 18, a été évaluée par l'étude FUTURE I (013) chez des femmes n'ayant jamais été exposées aux papillomavirus. L'efficacité du vaccin est de 100% (IC<sub>95%</sub> : 94 – 100) [33]. Le vaccin Gardasil<sup>®</sup>, est également indiqué en prévention des lésions anogénitales externes telles que les condylomes acuminés, les dysplasies vulvaires et vaginales. Son efficacité dans cette indication a été estimée à partir des études FUTURE I et des analyses combinées des études 007 (études de phase II sur le vaccin quadrivalent), 013 et 015. Les résultats de ces études montrent une protection du vaccin contre ces lésions de 100% (IC<sub>95%</sub> : 88,4 – 100,0) [57]. Une revue des études conduites sur les vaccins anti-HPV, parue dans *l'International Journal of Gynecological Cancer* en octobre 2009, permet de conclure que le vaccin bivalent et le quadrivalent ont permis de réduire significativement les lésions du col, de la vulve et du vagin et des régions anogénitales avec une efficacité de 93% (IC<sub>95%</sub> : 87–96) et de 62% (IC<sub>95%</sub> : 27–70) respectivement si on se base sur la population en intention de traiter, sans tenir compte du statut HPV des participants lors de l'inclusion dans l'étude [58].



En d'autres termes, la population en intention de traiter représente la population générale qui va être vaccinée.

#### **2.2.2.1.2. Notion de protection croisée**

Cervarix<sup>®</sup> a montré une protection contre cinq types d'HPV (16, 18, 31, 33 et 45) responsables à eux seuls de plus de 82% des cas de cancer du col de l'utérus. Les résultats finaux de l'étude de phase III ont récemment montré que l'efficacité du vaccin bivalent contre les HPV oncogènes non inclus dans le vaccin (notamment les HPV 31, 33 et 45) apportait une protection supplémentaire de 11 à 16% contre les cancers du col de l'utérus [88].

Concernant Gardasil<sup>®</sup>, aucune notion de protection croisée n'a pu être démontrée, les résultats n'étant pas significatifs avec de larges intervalles de confiance [57].

#### **2.2.2.2. Données immunologiques**

##### **2.2.2.2.1. Evaluation de la réponse immunitaire**

Tout d'abord, il est important de préciser que l'on ne connaît toujours pas le taux minimum d'anticorps qui permettrait de protéger les adolescentes contre les infections persistantes ou les dysplasies cervicales dues aux génotypes d'HPV contenus dans les vaccins prophylactiques. D'après les études d'immunogénicité de phase II et III des deux vaccins anti-HPV prophylactiques, près de 99% des participantes vaccinées, qui étaient initialement non exposées aux types d'HPV contenus dans ces vaccins, ont présenté une réponse anticorps à ces antigènes au bout de 3 doses [57] [143]. De plus, les titres d'anticorps anti-HPV obtenus après vaccination par Gardasil<sup>®</sup> et Cervarix<sup>®</sup> sont supérieurs à ceux obtenus après une infection naturelle.

Une étude récente, présentée lors de la 25<sup>ème</sup> conférence internationale sur les papillomavirus a comparé la réponse anticorps du vaccin bivalent *versus* celle du quadrivalent chez des femmes âgées de 18 à 45 ans. Les résultats de cette étude montrent que Cervarix<sup>®</sup> induit une réponse anticorps anti-HPV 16 et 18 supérieure à celle du Gardasil<sup>®</sup> dans toutes les tranches d'âge étudiées [69] [88].



#### **2.2.2.2.2. Etudes d'immunobinding**

Ces études consistent à comparer les titres d'anticorps anti-HPV ainsi que la séroconversion chez les garçons et les filles de 9 à 15 ans (pour le vaccin quadrivalent) et chez les filles de 10 à 14 ans (pour le vaccin bivalent) avec ceux obtenus à partir des données d'efficacité chez les jeunes femmes de 15 à 26 ans. Pour tous les jeunes de 9 à 15 ans il y a eu séroconversion avec des titres d'anticorps anti-HPV au moins 2 fois supérieurs à ceux acquis chez les femmes de 15 à 26 ans un mois après la 3<sup>ème</sup> dose de Cervarix<sup>®</sup> et 2 à 3 fois supérieurs à ceux obtenus au mois 18 chez ces mêmes femmes, après vaccination par Gardasil<sup>®</sup> [140-141].

#### **2.2.2.2.3. Persistance de la réponse immunitaire**

La durée de l'immunité procurée par les vaccins anti-HPV est très importante, puisque elle joue un rôle majeur dans la prévention du cancer du col. En effet, si on a choisi de vacciner les jeunes avant tout rapport sexuel, la protection contre les infections à HPV, conférée par les vaccins doit aussi perdurer dans le temps. Les dernières données disponibles avec un recul de 5 à 6,4 ans respectivement pour le vaccin quadrivalent et bivalent, sont plutôt encourageantes [82] [96]. Les résultats de ces études, montrent que les titres d'anticorps anti-HPV atteignent un pic un mois après la troisième dose, puis que ces derniers diminuent progressivement jusqu'au mois 18 à 24 et se stabilisent enfin sur une période de 60 à 64 mois. En général, le plateau observé 5 à 6,4 ans après la vaccination reste plus élevé que celui des femmes ayant eu une infection naturelle. A l'heure actuelle, on ne sait toujours pas si ces titres d'anticorps vont se maintenir à cette phase de plateau ou si un rappel sera nécessaire. Cela dit, d'après une étude sur le vaccin quadrivalent, il semblerait qu'en revaccinant les participantes 5 ans après le début de la vaccination, il se développe une mémoire immunitaire rapide et élevée avec des titres d'anticorps supérieurs à ceux observés 1 mois après la 3<sup>ème</sup> dose [140-141].

### **2.2.3. Effets secondaires et profil de sécurité**

La plupart des vaccins sont utilisés chez des personnes en bonne santé. Pour cette raison, leur profil de sécurité doit nécessairement comporter moins de risques que celui exigé pour un médicament à but thérapeutique.



Les résultats des études pivots internationales de phase III des vaccins anti-HPV, ont montré que les réactions les plus fréquentes étaient surtout locales au niveau du site d'injection. Il s'agit principalement de douleurs, d'érythèmes et de tuméfactions (10 à 20% plus fréquentes chez les jeunes femmes ayant reçu les vaccins anti-papillomavirus par rapport aux groupes témoins). Cependant, aucun effet indésirable grave systémique pouvant être associé à la vaccination n'a été rapporté [33] [73] [93], seuls des cas fréquents à type de réaction anaphylactique et de syncope ont été observés et nécessitent donc une surveillance 15 minutes après l'injection. En juin 2007, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) a donc conclu que les deux vaccins contre les papillomavirus avaient un profil d'innocuité favorable. Actuellement cette surveillance est toujours en place, pour l'instant aucun rapport n'a suscité suffisamment de préoccupations pour qu'on modifie l'avis donné précédemment par le GACVS [128]. Au niveau européen et français, le dernier plan de gestion des risques du vaccin quadrivalent, publié par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) en septembre 2009, considère dans son bilan que le rapport bénéfice/risque du vaccin reste favorable [125].

Le cancer du col de l'utérus peut donc être prévenu par deux moyens : le dépistage par FCU et la vaccination prophylactique anti-HPV. La prévention secondaire par le dépistage cervical est connue depuis des décennies. Ce moyen de prévention a su faire ses preuves mais il comporte certaines limites, la plus importante étant la participation des femmes suivie par sa faible sensibilité (augmentation du taux de faux négatifs). Pour limiter ces freins, l'organisation du dépistage semble être le moyen le plus efficace. De nombreux pays européens l'ont déjà inclus dans leur programme national de dépistage et ont obtenu des résultats sur la participation et la baisse d'incidence et de mortalité par cancer du col de l'utérus encourageants. S'ajoutant à cette prévention secondaire, un nouveau moyen de prévention qualifié de prévention primaire a vu le jour ces dernières années : il s'agit de la vaccination prophylactique contre les HPV. Les deux vaccins Gardasil® et Cervarix®, mis sur le marché respectivement en 2006 et 2007 présentent un bon profil d'innocuité et une efficacité clinique et immunologique intéressante chez les jeunes femmes vierges, d'après les résultats des différentes études. Beaucoup de pays ont inclus ces vaccins dans les programmes de vaccination. Mais quel est le rapport coût-efficacité d'une telle vaccination à l'échelle d'un pays ? Et quel sera le véritable impact de cette vaccination ? Dans la partie qui suit nous allons essayer de répondre à ces interrogations.



**TROISIEME PARTIE** : Evaluation de l'introduction d'une  
vaccination de masse contre les papillomavirus et  
Questions en suspens



## **1. Evaluation du rapport coût-efficacité de la vaccination**

### **1.1. Inclusion de la vaccination dans les programmes nationaux d'immunisation : Situation mondiale.**

D'après les derniers résultats publiés en août 2009, plus de 50 millions de doses de vaccin anti-HPV ont été distribuées dans le monde. Depuis mars 2008, Gardasil® est homologué dans 98 pays, Cervarix® est quant à lui autorisé dans 44 pays.

Une analyse des recommandations liées à l'introduction de la vaccination anti-HPV dans plusieurs pays a été conduite par l'OMS [47]. Dans cette dernière, on peut lire qu'une quinzaine de pays industrialisés (2 en Amérique du Nord, 12 en Europe de l'Ouest et l'Australie) ont déjà émis des recommandations sur l'introduction des vaccins contre les papillomavirus humains dans un programme national de vaccination. Depuis, d'autres pays tels la Bulgarie, le Danemark, les Pays-Bas, la Nouvelle-Zélande, la Norvège, la Slovénie, la Suisse et la Suède d'ici 2010, ont inclus les vaccins anti-HPV dans leur programme national d'immunisation. Il ressort de cette analyse que ces pays disposent tous de programmes de dépistage organisé ou opportuniste avec respectivement une couverture élevée et modérée (plus de 50% des femmes concernées). Par conséquent ces pays ont un taux d'incidence du cancer du col de l'utérus faible par rapport à d'autres pays (PED), où le dépistage est limité voire absent.

La justification principale de l'introduction de ces vaccins dans un programme national est la réduction attendue des taux de lésions précancéreuses et des cancers du col utérin. La population-cible de ce programme est constituée par les jeunes filles avant le début de leur vie sexuelle, étant donné que les infections génitales par les HPV sont transmises sexuellement. Pour établir cette population cible, les autorités se sont basées sur les moyennes d'âge au premier rapport sexuel. Ainsi, dans les recommandations, l'âge de la vaccination varie de 9 ans (au Canada) à l'âge extrême de 17 ans (pour l'Allemagne). De plus, treize pays ont recommandé la mise en place d'une vaccination de rattrapage pour les adolescentes et les jeunes femmes dans le but d'accélérer l'impact de la vaccination contre les papillomavirus. Dans près de quarante pays, ces vaccins sont également autorisés chez les jeunes hommes, mais ils sont uniquement recommandés en Australie et depuis octobre dernier aux Etats-Unis.



Les stratégies d'introduction des vaccins varient d'un pays à l'autre. L'Australie et la Belgique par exemple, recommandent l'administration en milieu scolaire aux préadolescentes ainsi que pour une partie des jeunes femmes appartenant au programme de rattrapage, alors que l'Allemagne et l'Italie recommandent que la vaccination soit faite dans les cabinets médicaux des médecins. Cependant, l'administration des vaccins dépendra fortement de l'acceptabilité du vaccin par les jeunes adolescentes, leur parents mais aussi par le corps médical ainsi que par les autorités politiques.

Le paramètre important qui entre en jeu pour aider les décideurs à mettre en place tel ou tel programme, surtout quand il s'agit de médicaments onéreux tels que les vaccins anti-papillomavirus, c'est l'évaluation du rapport coût-efficacité. En effet, choisir la stratégie la plus efficace et si possible la moins chère pour la prévention du cancer du col de l'utérus est primordiale pour tous les pays qui considèrent l'introduction des vaccins anti-HPV dans un programme national de vaccination. Etant donné l'absence de données sur l'efficacité à long terme des vaccins contre les papillomavirus, les derniers résultats prouvant une efficacité pour le vaccin bivalent de plus de 6 ans après la vaccination, des modèles mathématiques sont alors utilisés pour prévoir l'impact du vaccin sur la prévalence des HPV ainsi que sur l'incidence des lésions précancéreuses et des cancers du col utérin invasifs.

## **1.2. Définition des indicateurs**

Les études coût-efficacité sont utilisées quand on cherche à déterminer la stratégie qui dégagera une efficacité maximale pour un coût donné, ou inversement lorsqu'on cherche à atteindre un objectif médical donné au moindre coût. Ces études permettent également d'apporter une information aux décideurs sur le supplément d'efficacité obtenu à travers le supplément de coût [11].

Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) au Royaume-Uni, définit la notion d'analyse coût-efficacité comme une conception économique au sein de laquelle les conséquences des différentes interventions sont mesurées par un indicateur de résultat clinique ou un indicateur objectif d'état de santé (par exemple en année de vie gagnée ou en nombre de décès évités). Les différentes options sont alors comparées en termes de coût par unité d'efficacité. En général l'indicateur le plus utilisé pour l'estimation des coûts est celui du ratio coût-efficacité incrémental (ICER pour Incremental cost-effectiveness ratio) qui compare : la différence entre les coûts rapportés à la différence d'efficacité de deux stratégies concurrentes.



Il est généralement exprimé en coût produisant une unité additionnelle d'effet par année de vie gagnée ou année de vie gagnée ajustée par sa qualité (QALY, quality adjusted life year ) ou bien encore en année de vie corrigée de l'incapacité évitée (DALY, disability-adjusted life year). Pour effectuer ces évaluations médico-économiques, les modèles mathématiques sont utilisés dans le but d'estimer d'une part le poids de la maladie (dans notre cas l'incidence et la mortalité par cancer du col de l'utérus) dans la population et d'autre part l'impact de la vaccination sur ce poids. Il existe deux grands types de modèles : le **modèle statique** et le **modèle dynamique**. Dans le premier modèle, qui permet de suivre l'évolution d'une cohorte de femmes vaccinées dans le temps, la force de l'infection peut varier en fonction de l'âge mais elle est considérée comme constante au cours du temps et indépendante de la proportion de sujets infectés à chaque moment. Par contre, dans le modèle dynamique, la force de l'infection varie en fonction de cette proportion à chaque moment. Ainsi, la probabilité d'être infecté pour un individu devra tenir compte de son type d'activité sexuelle, du degré d'infectiosité de chaque type d'HPV et de la prévalence des différents types d'HPV dans la population étudiée [45]. Le Guide OMS sur la standardisation des évaluations économiques des programmes d'immunisation préconise de privilégier les modèles dynamiques [100].

Plusieurs paramètres hypothétiques doivent être pris en compte pour réaliser ces analyses médico-économiques. Tout d'abord, étant donné la durée entre la vaccination HPV et son impact (absence de cancer du col), les résultats des études coût-efficacité seront fortement influencés par l'actualisation des coûts et des bénéfices. L'OMS préconise dans son guide de recourir à l'actualisation des valeurs en utilisant un taux d'escompte de 3% [100]. De plus, la prise en compte de l'immunité de groupe, du phénomène de remplacement entre virus HPV ou de la possibilité d'une immunité croisée entre virus, de la modification de la fréquence du dépistage et de l'âge à partir duquel l'introduire, sont autant de paramètres dont les modèles devront tenir compte.

Le degré d'incertitude des divers paramètres utilisés doit également être pris en compte pour mieux définir la variabilité des résultats produits [95].



### **1.3. Evaluation du rapport coût-efficacité de la vaccination anti-HPV dans les programmes d'immunisation**

Les vaccins contre les papillomavirus permettent d'envisager la mise en place d'une prévention primaire contre le cancer du col utérin par une vaccination à large échelle. Mais leur introduction n'est pas sans poser de nombreuses interrogations. En effet, comme les bénéfices de la vaccination ne sont attendus qu'après des décennies du fait de l'évolution de la pathologie, on peut se poser les questions suivantes : Qui faut-il vacciner ? A quel âge faut-il vacciner ? Quelle sera la durée de la protection conférée par les vaccins ? Des rappels seront-ils nécessaires ? Quels seront les bénéfices attendus ? Pour répondre à ces nombreuses questions plus d'une dizaine d'études coût-efficacité ont été publiées au cours des 6 dernières années.

Le choix de la stratégie la plus « coût-efficace » repose sur la variation de plusieurs paramètres (population-cible, couverture vaccinale, durée de protection des vaccins, etc.) afin d'observer celle qui dégagera le plus d'efficacité au moindre coût. Justement, dans leur étude, Kim JJ *et al.* [45] présentent les différents résultats des études coût-efficacité sur la vaccination contre les HPV dans les pays où un programme de dépistage est déjà en place. Tous les modèles prévoient une efficacité importante du vaccin (90-100% contre les infections par les HPV 16/18) avec une protection à vie ainsi qu'une couverture vaccinale élevée (supérieur à 70 %).

#### **1.3.1. Quelle population-cible vacciner ?**

Comme les vaccins anti-HPV sont des vaccins prophylactiques, les effets les plus importants de la vaccination devraient résulter d'une couverture élevée des jeunes adolescentes (approximativement entre 10 et 14 ans) avant leur premier rapport, plutôt que de la vaccination des femmes plus âgées qui sont plus à risque d'être déjà exposées à un des types de papillomavirus contenus dans les vaccins.

Aux Etats-Unis, les ratios coût-efficacité incrémentaux (ICER) calculés dans les modèles statiques varient de 22 000€ à 23 300€ par année de vie gagnée (QALY) et de 2 600€ à 14 200€ par QALY gagnée pour les modèles dynamiques. Les estimations canadiennes, d'après le modèle statique, étaient légèrement plus basses : 14 520€ à 22 000€ par QALY gagnée selon que l'on utilise le vaccin quadrivalent ou le bivalent respectivement.



Les ICER rapportés dans les études conduites en Norvège sont légèrement plus haut : 39 400€. Cela peut s'expliquer par l'organisation du dépistage dans ce pays, qui a permis de réduire l'incidence et la mortalité par cancer du col de l'utérus. Les bénéfices de la vaccination par rapport au dépistage sont alors moindres pour un coût plus élevé. En effet, si le recours au vaccin est le plus important dans les populations qui sont les plus susceptibles d'être dépistées par la suite, la réduction du nombre de cancers du col utérin grâce à la vaccination sera parfois inférieure à celle attendue, car les pathologies prévenues par la vaccination auront auparavant été dépistées et traitées [94].

Des programmes temporaires de rattrapage ont été recommandés afin de couvrir les jeunes femmes qui n'appartenaient pas au groupe cible de la vaccination (les adolescentes de 10 à 14 ans), mais qui n'avaient pas encore eu de rapports sexuels ou qui débutaient juste leur vie sexuelle. En effet, parce que l'activité sexuelle, et donc la probabilité d'exposition aux papillomavirus augmente avec l'âge, le vaccin est considéré moins efficace chez les femmes plus âgées. Le rattrapage des filles et des jeunes femmes apparaît comme « coût-efficace » avec un coût de 4 100€ par QALY gagnée comparé à la seule vaccination des adolescentes de 12 ans. De plus, Taira AV et al. [91] supposent qu'avec une couverture vaccinale de 70% et en considérant une efficacité contre les HPV des types 16/18 de 90%, le rattrapage des femmes de 30 ans pendant une année permettrait de diminuer le risque de cancer du col de 17% (comparé à une diminution de 46% chez les vaccinées de 12 ans). Cependant, un article récent de Kim JJ et Goldie SJ, évaluant le rapport coût-efficacité de la vaccination anti-HPV chez les femmes de plus de 30 ans aux Etats-Unis, conclut que l'efficacité vaccinale chez ces femmes, qui se font dépister régulièrement, est faible. En effet, comparé à la technique de dépistage en vigueur aux Etats-Unis, la vaccination est associée dans ce groupe cible, à un rapport coût-efficacité moins intéressant que celui observé dans la population plus jeune [46].

Ensuite, le vaccin étant aussi disponible pour les garçons, les décideurs peuvent se demander si l'introduction d'une telle vaccination dans un programme national est « coût-efficace ». Les résultats des différentes études montrent que comparée à la vaccination unique des filles, la vaccination de tous les jeunes de 12 ans (filles et garçons) n'est pas « coût-efficace », certainement à cause des coûts exorbitants qui sont associées à cette stratégie et le faible nombre d'années de vie gagnées. Dans une autre étude [29], ce scénario est plus coûteux et moins efficace que la vaccination des adolescentes de 12 ans associée à un programme de rattrapage des filles de 12 à 24 ans.



A efficacité vaccinale égale, augmenter la couverture vaccinale des jeunes filles est donc plus efficace qu'introduire la vaccination de jeunes garçons. De plus, la plupart des prévisions établies par des modèles laissent à penser que la vaccination des hommes contre le HPV par l'un ou l'autre des vaccins anti-HPV n'aurait qu'un effet limité sur l'incidence du cancer du col utérin [71].

### **1.3.2. Rapport coût-efficacité selon la durée de protection et la nécessité de doses de rappel ?**

Les derniers résultats des études cliniques sur les vaccins anti-HPV montrent qu'ils sont encore efficaces plus de 6 ans après leur administration [82]. Cela dit, on ignore encore la durée de protection de ces vaccins. Les études coût-efficacité ont donc pris en compte ce paramètre d'incertitude. Les résultats des études montrent que pour une protection vaccinale comprise entre 10 et 30 ans, la vaccination des préadolescentes devient moins intéressante et n'est plus « coût-efficace ». De plus, si cette protection est inférieure à 10 ans, la vaccination des jeunes filles de 12 ans devient moins attractive que les programmes qui ciblent les jeunes femmes de 18 ans ou encore ceux qui incluent dans leur programme de rattrapage les jeunes femmes jusqu'à 24 ans. Selon la durée de protection des vaccins anti-HPV, des doses de rappel seront donc probablement nécessaires. Plusieurs analyses ont étudié cet aspect [8] [14] [49] [91], il en ressort que si une unique dose de rappel est nécessaire pour conférer une immunité à vie, alors la vaccination des préadolescentes est « coût-efficace ». Par contre, quand plusieurs doses de rappels sont nécessaires, la vaccination des jeunes adolescentes devient alors moins « coût-efficace » que le dépistage cervical seul.

### **1.3.3. Impact des disparités au niveau de la couverture vaccinale et du dépistage**

La plupart des analyses ont considéré que la couverture vaccinale à l'adolescence était identique chez les femmes qui, à l'âge adulte, ont l'habitude de se faire dépister et chez celles qui ne le font jamais. Cependant, ces disparités entre couverture vaccinale et dépistage peuvent avoir un impact sur le rapport coût-efficacité de la vaccination. En effet, si la vaccination des préadolescentes est plus importante chez celles qui se font plus fréquemment dépister à l'âge adulte, les bénéfices de la vaccination sur le dépistage seul seraient marginaux tandis que le rapport coût-efficacité de la vaccination serait fortement augmenté.



Une étude s'est intéressée plus particulièrement aux disparités raciales et ethniques concernant l'accès au dépistage et à la vaccination aux Etats-Unis. Les auteurs ont montré qu'un dépistage et une vaccination moins accessibles à ces minorités, augmenteraient l'incidence des cancers du col de l'utérus, creusant ainsi l'écart avec les autres groupes [35].

Ceci permet d'illustrer la réelle nécessité d'une couverture vaccinale étendue chez les préadolescentes et surtout celle de l'organisation du dépistage afin de minimiser ces inégalités.

#### **1.3.4. Quels sont les bénéfices attendus ?**

La plupart des études concluent que la vaccination des jeunes filles, en association avec le programme de dépistage, est plus efficace que le dépistage seul, à condition que la protection conférée par la vaccination dure toute la vie. Brisson *et al.* [13] estiment qu'au Canada, le nombre de sujets à vacciner pour éviter un cas de cancer du col de l'utérus est de 324 si la protection dure toute la vie, et de 9 080 si la protection diminue de 3 % par an. Sanders GD et Taira AV [85] quant à eux, ont estimé qu'il fallait vacciner 250 jeunes filles de 12 ans pour prévenir un cas de cancer du col de l'utérus si le vaccin confère une protection à vie et 600 si la protection du vaccin diminue après 10 ans. De plus, les modèles dynamiques qui partent de l'hypothèse que la protection offerte par le vaccin dure soit 10 ans soit toute la vie, prédisent une baisse de près de 95% des infections à HPV, accompagnée d'une réduction du nombre de cancers du col de 62 à 93% si on vaccine uniquement les filles et de 64 à 91% si on vaccine à la fois les filles et les garçons. Les modèles statiques quant à eux, montrent que la vaccination des préadolescentes de 12 ans réduirait l'incidence des infections à HPV d'environ 13%, des lésions précancéreuses mineures (CIN 1) de 20 à 30% et des lésions précancéreuses modérées à sévères de 46 à 66%. Concernant l'efficacité en fonction de la durée de protection, Kulasingam et Myers [50] ainsi que Sanders et Taira [85] ont démontré qu'il y aurait une réduction de 15 et 20% respectivement du nombre de cancers du col de l'utérus si la protection conférée par les vaccins est de 10 ans. En comparaison, d'autres études présument que la réduction attendue serait de 50 à 75% si les vaccins protègent à vie [112].



De plus aux Etats-Unis, où le dépistage est fréquent et commence avant l'âge de 21 ans, l'introduction de la vaccination en association avec le dépistage annuel permettrait une réduction supplémentaire du risque de développer un cancer du col utérin de 17,9% par rapport au dépistage seul (réduction de 76,3% avec le dépistage seul à 94,2% avec la vaccination) et de 38,2% si le dépistage a lieu tous les 5 ans [35]. Dans le contexte du programme de dépistage australien (tous les 2 ans), le risque de développer un cancer du col au cours de sa vie diminue de 17% après l'introduction du programme de vaccination des filles de 12 ans [49].

Ces nouvelles indications nous permettent de penser que les recommandations liées au dépistage risquent d'être modifiées suite à l'introduction de la vaccination. En effet, l'utilisation à large échelle de la vaccination des jeunes filles permet de débiter le dépistage plus tard (25 ans) et de l'espacer de 3 ans. On remarquera, qu'il s'agit des mêmes recommandations déjà en place en France.

### **1.3.5. Quelle est la situation en France ?**

En France, les conclusions de l'étude médico-économique menée conjointement par l'InVS et le Centre de recherches économiques sociologiques et de gestion (Cresge) sont très claires : « l'analyse coût-efficacité montre que la priorité devrait être donnée à l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus ». En effet, en effectuant plusieurs simulations, on constate que si la couverture vaccinale est inférieure à 60%, l'impact de la vaccination sur la réduction des lésions précancéreuses, des cancers et des décès est faible (réduction de 11,2%, 8,2% et 6,1% respectivement) par rapport au dépistage opportuniste. Et même si cette couverture atteint 80%, bien qu'il y ait un impact épidémiologique plus important sur la réduction du nombre de lésions précancéreuses (- 29,8%), l'impact sur le nombre de cancers et les décès serait proche des résultats obtenus avec le dépistage organisé. D'un point de vue économique, l'organisation du dépistage présente un rapport coût-efficacité de 22 700€ par année de vie sauvée. La mise en place de la vaccination avec un taux de couverture de 80% (avec le dépistage opportuniste actuel) présente un rapport coût-efficacité de 45 200€ par année de vie gagnée [132]. Pour une efficacité quasiment identique, la mise en place d'un programme de vaccination de masse contre les papillomavirus représente deux fois plus de frais par année de vie gagnée que l'organisation du dépistage.



### **1.3.6. Situation dans les pays en voie de développement**

L'OMS propose de classer les interventions en les comparant au produit intérieur brut (PIB) par habitant. La vaccination sera considérée comme « hautement coût-efficace » si le ratio est inférieur à 1, « coût-efficace » pour un ratio entre 1 et 3 et « coût-inefficace » pour un ratio supérieur à 3 [90]. Une intervention est donc considérée comme coût-efficace si son coût par DALY est inférieur à 3 fois le PIB. Selon l'étude de Feldman RD [92], l'introduction d'un programme de vaccination n'est « coût-efficace » que dans 46 pays, ce qui représente un quart des pays au niveau mondial, principalement des pays industrialisés où le PIB est élevé.

Dans les pays à faibles ressources comme par exemple la Chine, la Thaïlande, tous les pays d'Amérique Latine et les Caraïbes, une couverture vaccinale à hauteur de 70% pourrait prévenir les décès de plus de 4 millions de femmes au cours de la prochaine décennie. Si le coût par fille vaccinée est inférieur à 10-25\$ soit environ 7 à 18€, la vaccination anti-HPV des adolescentes serait rentable même dans les pays pauvres [36]. Une étude conduite au Brésil montre qu'à un coût de 5\$ (soit 4€) par dose et en excluant les coûts médicaux directs associés à la vaccination, le rapport coût-efficacité de la vaccination des adolescentes serait inférieur à 150\$ (environ 110€) par année de vie sauvée. De plus, la vaccination des jeunes adolescentes combinée au dépistage cervical au moins trois fois dans leur vie permettrait de réunir tous les critères d'une intervention très « coût-efficace ». Concernant les pays ayant un PIB inférieur à 730€ par habitant, le prix par dose ne doit pas excéder les 70 centimes à 1,50€ pour rendre la vaccination contre les papillomavirus à la fois « coût-efficace » et abordable. On est bien loin du prix actuel des vaccins qui culmine à 130€ la dose. A ce prix là, les vaccins ne présentent pas de bénéfice, comparé à trois dépistages du col effectués au cours de sa vie [1]. Sans aucun doute, la plus grande barrière à l'introduction d'une vaccination anti-HPV dans les pays en voie de développement est représentée par son prix. Une réduction substantielle du prix de ces vaccins sera donc nécessaire pour faciliter leur utilisation dans les pays où l'impact du cancer du col est le plus important.



Des organismes tels que l'Alliance GAVI pour « Global Alliance for Vaccine and Immunization », l'OMS, la Banque Mondiale et la Fondation Bill and Melinda Gates ainsi que l'industrie des vaccins, les institutions de santé publique et les organisations non gouvernementales permettent de fournir une assistance et surtout un support financier à ces pays. A l'aide de ces subventions, les vaccins contre les HPV pourront être fournis à ces pays à faibles ressources.

En résumé, la plupart des modèles publiés concluent donc que la vaccination contre le HPV des jeunes filles de 12 ans pourrait s'avérer « coût-efficace » comparée aux pratiques de dépistage actuelles, si la couverture vaccinale atteint plus de 70% des jeunes adolescentes et si la protection conférée par le vaccin est acquise à vie. Cependant il subsiste encore de très nombreux points d'ombre sur l'introduction de cette vaccination et beaucoup de questions restent encore sans réponse.

## **2. Questions en suspens sur la vaccination contre les papillomavirus**

Charlotte J. Haug, rédactrice en chef du *Journal of the Norwegian Medical Association*, signe dans le numéro du 21 août 2009 du *New England Journal of Medicine* un éditorial intitulé « Human Papillomavirus Vaccination – Reasons for Caution » (Vaccination contre les papillomavirus humains – Raisons d'être prudent), elle y présente les interrogations qui restent sans réponse sur une vaccination de masse contre les papillomavirus [39]. Comme par exemple, la durée de la protection conférée par les vaccins, l'impact de la vaccination sur l'immunité naturelle, etc.

### **2.1. Efficacité**

Malgré les grands espoirs et les résultats prometteurs des études cliniques, les preuves concernant l'efficacité des vaccins restent insuffisantes. Ceci s'explique en partie par l'évolution lente de la maladie, il faudra donc plusieurs décennies avant d'observer l'impact réel de la vaccination contre les HPV sur le cancer du col utérin.



On ne sait pas non plus si le vaccin sera capable en fin de compte non seulement de prévenir les lésions du col de l'utérus dues aux souches de HPV 16 et 18, mais aussi les cancers du col de l'utérus et les décès. George F. Sawaya et Karen Smith-McCune analysent dans un autre éditorial du *New England Journal Medicine* intitulé « HPV vaccination – More Answers, More Questions » (La vaccination HPV – Plus de Réponses, Plus d'Interrogations) les résultats des études FUTURE I et II sur l'efficacité du vaccin quadrivalent chez les sujets, indépendamment du type d'HPV impliqué [87]. Dans l'étude FUTURE I, les taux de néoplasies cervicales de grade 1 à 3 et d'adénocarcinomes *in situ* pour 100 personnes-année étaient de 4,7 dans le groupe vacciné contre 5,9 dans le groupe placebo, soit une efficacité vaccinale de 20%. De plus, les analyses par type de lésions montrent que la réduction observée est principalement due à un plus faible taux de CIN 1 dans le groupe vacciné (on rappelle que 57% des CIN 1 régressent spontanément) mais ce qui est le plus surprenant c'est qu'aucune efficacité n'a été démontrée dans la réduction des lésions de haut grade. Dans l'étude de grande envergure FUTURE II, les taux de CIN 2 ou 3 ou d'adénocarcinomes *in situ* étaient de 1,3 pour les femmes vaccinées *versus* 1,5 pour les non vaccinées, soit une efficacité vaccinale de seulement 17%. En prenant les analyses par type de lésions, on constate que l'efficacité est significative seulement pour les lésions de grade 2, dont près de 40% d'entre-elles régressent spontanément, raison pour laquelle elles ne sont pas cataloguées comme dysplasie nécessitant d'emblée un traitement. Mais là encore aucune efficacité n'a été démontrée pour les lésions de grade 3 ou les adénocarcinomes *in situ*. Ces résultats sont bien en deçà des 98 à 100% d'efficacité annoncés. Actuellement, une étude de suivi à long terme, qui a débuté en 2004 à l'Université de Tampere en Finlande, devrait permettre de nous éclairer en confirmant ou bien en infirmant l'efficacité du vaccin contre les papillomavirus des types 16 et 18 [53]. Les premiers résultats devraient être communiqués d'ici 2020. Il faudra donc être patient pour connaître l'efficacité réelle des vaccins contre les HPV.

De plus, dans le rapport Autrichien sur la vaccination contre les papillomavirus, Ingrid Zechmeister, experte internationale en santé publique conclut que même en projetant le meilleur scénario possible : c'est-à-dire la vaccination de 85% des jeunes filles de 12 ans jusqu'en 2060 en supposant que le vaccin soit efficace à 100% et immunise à vie. La réduction des cas de cancer du col de l'utérus ne serait que de 10% et la mortalité ne diminuerait que de 13% [138].



Le modèle français quant à lui prévoit avec une couverture vaccinale à hauteur de 80% pendant 70 ans, une efficacité de 95% contre les génotypes d'HPV 16 et 18 et une immunité acquise à vie, une réduction du nombre de cas de cancer du col de près de 22% accompagnée d'une baisse de 16% des décès. Ces résultats sont bien en-dessous de la réduction espérée de 70% véhiculée par les laboratoires et relayée par leurs sites et les publicités. Ce chiffre de 70% se base en fait sur le principe que la vaccination éliminerait les HPV des types 16 et 18, responsables soi-disant de 70% de tous les cancers du col utérin. Ces chiffres sont plutôt des estimations au niveau mondial mais la prévalence des génotypes 16 et 18 est très variable d'une aire géographique à une autre et dépend aussi des statuts socio-économiques. Le rapport autrichien rappelle que la prévalence des infections par les HPV varie de 2 à 44% selon les pays, le type de papillomavirus et le groupe d'âge. Dans une estimation conduite à Barcelone, la prévalence des HPV tous types confondus chez les femmes d'âge moyen de 43 ans est de 3% [26]. L'éditorial du *Journal of The American Medical Association* (JAMA) portant sur la prévalence des infections à HPV chez les femmes aux Etats-Unis, conclut que dans un pays industrialisé tel les Etats-Unis, les HPV 16 et 18 représentent seulement 2,3% de toutes les infections par les papillomavirus.

Une autre étude américaine réalisée en 2007 a analysé les facteurs sociodémographiques, ethniques et économiques associés aux génotypes de papillomavirus à haut risque [44], 37 génotypes de HPV incluant tous ceux à haut risque ont été systématiquement recherchés dans les prélèvements des femmes de 15 à 49 ans. Cette étude permet de montrer qu'à l'intérieur d'un même pays, la prévalence des infections par des papillomavirus humains à haut risque diffère d'une catégorie socioéconomique et ethnique à une autre. Les femmes pauvres sont beaucoup plus touchées. L'étude met également en évidence une fragilité ethnique et la majoration des risques avec la multiplication des partenaires sexuels. Les auteurs proposent la mise en place d'un programme éducatif à destination des femmes pauvres accompagné de mesures de dépistage auxquelles elles puissent avoir accès.

## **2.2. Protection des adolescentes et impact sur leur comportement**

En outre, on ignore la réaction des jeunes filles de 12 ans face au vaccin et à la vaccination. Par réaction au vaccin on sous-entend la réaction de leur organisme.



En effet, les essais cliniques, comme le soulignent Charlotte Haug, George F. Sawaya et Karen Smith-McCune n'ont pas mesuré l'efficacité dans cette population mais uniquement leur réponse immunitaire. Selon les données actuelles la durée de protection est de 6,4 ans [82], mais si cette protection chute, des doses de rappel seront alors certainement nécessaires chez les jeunes femmes de 18 à 20 ans, qui auront déjà eu leurs premiers rapports sexuels et qui se situeront dans la tranche d'âge où survient le pic de prévalence du portage des HPV. De même, cette vaccination pourrait bouleverser le comportement des jeunes filles. En effet, il faut rester vigilant et veiller à ce que les personnes vaccinées n'aient pas un faux sentiment de sécurité sur le risque de développer un cancer du col de l'utérus. Ceci pourrait les inciter à se faire moins dépister et à être moins vigilantes sur l'utilisation des moyens de protection contre les IST. Or, il est important de rappeler à ces adolescentes que même si 100% d'entre-elles, dans la tranche d'âge visée par les recommandations, étaient vaccinées, les cancers du col utérin non liés aux types d'HPV 16 et 18, soit 1 cancer sur 3 ne pourraient être évités. A côté de la prévention primaire par la vaccination, la prévention secondaire du cancer du col de l'utérus par le dépistage cytologique devra donc continuer dans tous les cas, que les femmes soient vaccinées ou non.

### **2.3. Projections des effets-indésirables**

Les effets à long terme du vaccin chez les jeunes filles de 12 ans ne sont également pas connus. Les laboratoires estiment que leurs vaccins sont sûrs, cependant le nombre d'effets indésirables rapportés au Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), programme de pharmacovigilance pour les vaccins aux Etats-Unis ne cesse d'augmenter depuis la mise sur le marché des vaccins anti-HPV. D'après les dernières estimations de janvier 2010, plus de 17 800 effets indésirables ont été rapportés, même si plus de 93% de ces effets sont bénins et décrits par les laboratoires (douleurs au point d'injection, fièvre, éruption cutanée de type urticarienne et syncope vasovagale), environ 7% sont des effets indésirables graves allant de la réaction anaphylactique jusqu'au décès, en passant par les maladies auto-immunes (syndrome de Guillain-Barré, thrombose et pancréatite) [119]. Concrètement cela signifie qu'1 personne sur 560 vaccinées contre les HPV rapporte un effet indésirable au VAERS, en comparaison 1 personne sur 5 000 à 6 000 vaccinées contre la grippe H1N1 a rapporté un événement indésirable lié au vaccin. Ces résultats montrent donc qu'une personne a dix fois plus de risque de déclarer un événement indésirable en se faisant vacciner contre les papillomavirus qu'en ayant fait le vaccin contre la grippe A/H1N1.



En France, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a établi un nouveau bilan en septembre dernier. Plus de 1300 notifications ont été faites aux centres de pharmacovigilance, 85% d'entre-elles concernaient des effets-indésirables bénins [139].

Au niveau mondial, 50 décès sont survenus suite à l'injection du vaccin aux Etats-Unis, 1 en Angleterre. En Espagne un lot de Gardasil<sup>®</sup> a été retiré du marché suite à deux cas de convulsion chez des jeunes filles. Même si aucun de ces décès n'a été attribué au vaccin, ils surviennent en général quelques heures, voire quelques jours, après l'injection. De tels effets-indésirables sont difficilement supportables, d'autant plus que le vaccin est administré à des personnes en bonne santé. De plus, ces effets sont certainement sous-estimés en effet, selon le VAERS seul 1% des effets indésirables lui sont communiqués.

#### **2.4. Remplacement par d'autres souches**

Autre question soulevée par cette vaccination : les autres souches d'HPV oncogènes seront-elles affectées ? En effet, si les génotypes d'HPV 16 et 18 sont effectivement supprimés par la vaccination, n'y aura-t-il pas alors occupation de la niche écologique vacante par d'autres types d'HPV à haut risque ? Dans ce cas les vaccins anti-HPV verraient alors leur efficacité fortement réduite.

Pour récapituler, le rapport coût-efficacité de la vaccination des jeunes filles de 12 ans est plutôt bon dans les pays ayant un PIB par habitant élevé et selon un scénario idéal de vaccination. Cependant, dans les pays à faibles ressources, où le cancer du col de l'utérus constitue la principale cause de décès de la femme jeune, la vaccination contre les papillomavirus reste inaccessible de par son coût exorbitant. On se trouve donc face à une situation très inégale : d'une part les pays industrialisés possédant un faible taux d'incidence et de mortalité par cancer du col ont accès à la fois au dépistage et à la vaccination ; d'autre part les pays en voie de développement où le cancer du col de l'utérus représente un véritable fléau pour les femmes jeunes n'ont accès ni au dépistage, ni à la vaccination prophylactique contre les HPV. De plus, de nombreuses questions essentielles sur les vaccins anti-papillomavirus restent encore en suspens. Cela n'a pas pour autant découragé certains pays à introduire la vaccination contre les HPV à large échelle. Pourtant avant de pouvoir répondre à ces interrogations, il faudra observer un très grand nombre de femmes et cela pendant des décennies.



**THESE SOUTENUE PAR : MONTAGNE Laetitia**

**TITRE :** Questions autour de l'introduction d'une vaccination de masse contre les papillomavirus.

## **CONCLUSION**

Parmi les méthodes pour prévenir les maladies, la vaccination est sans doute la plus populaire dans le monde entier. Depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle, la réduction et le contrôle de nombreuses maladies sont à mettre au bénéfice de la vaccination des enfants et de certains groupes à risque [90]. D'après les dernières données du rapport intitulé "Vaccins et vaccination : la situation dans le monde", publié conjointement par l'OMS et l'UNICEF, le nombre des nourrissons vaccinés est plus élevé que jamais, avec un record de 106 millions d'enfants en 2008. Le rapport souligne également qu'il existe désormais près de 120 vaccins, un nombre record, à l'encontre des maladies mortelles. Ces dernières années, les chercheurs des milieux universitaires et des laboratoires pharmaceutiques, ont mis au point de nouveaux vaccins, souvent contre des maladies infectieuses mortelles, telles que la méningite à méningocoques, les diarrhées à rotavirus, les infections à pneumocoques et le papillomavirus humain. Dans le même temps, un grand nombre de vaccins candidats, visant certaines maladies comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)/sida, le paludisme, la tuberculose et la dengue, sont désormais à l'étude [134-135].

Depuis 1949 et l'introduction du vaccin contre la tuberculose, onze autres vaccins (contre le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite, la coqueluche, la rubéole, la rougeole, les oreillons, l'*Haemophilus b*, l'hépatite B, contre le pneumocoque et le papillomavirus) ont fait l'objet de recommandations, en vue de vaccinations systématiques formalisées dans le calendrier vaccinal français. Pour la majorité de ces vaccins, leur généralisation a été un franc succès. En effet, ils ont bénéficié de la confiance des médecins et du public. A l'heure actuelle, la vaccination généralisée de la population n'a permis d'éradiquer qu'une seule maladie à un stade endémique : la variole en 1980.



En 2006, l'arrivée de nouveaux vaccins capables de prévenir « un cancer » a constitué une avancée majeure en termes scientifiques et de santé publique. Mais on ne connaît pas vraiment clairement le but de leur introduction dans les recommandations vaccinales. Est-ce pour éradiquer les génotypes d'HPV 16 et 18, ou bien pour diminuer l'incidence des cancers du col utérin, ainsi que leur taux de morbi-mortalité ? Selon Brison *et al.* [14] le bénéfice principal de cette vaccination se situe dans la prévention de la mortalité par cancer du col de l'utérus plutôt que la diminution des coûts directs de santé liés au dépistage et aux traitements des pathologies engendrées par les infections à HPV. Autre question soulevée par cette vaccination de masse : on peut raisonnablement se demander si les infections associées à certains types de papillomavirus, en cause dans le développement des cancers du col utérin, sont à un stade épidémique pour justifier l'inscription des vaccins contre les HPV dans le calendrier vaccinal. La réponse est clairement non dans les pays industrialisés. En effet, comme on l'a vu au cours de cet exposé, les cancers du col de l'utérus sont plutôt rares dans ces pays, puisque sur un échantillon de 100 000 femmes, plus de 10 000 seront porteuses d'une infection par les HPV, environ 1 000 d'entre-elles auront une infection persistante à HPV et seulement 10 développeront des lésions précancéreuses. Cela ne doit-il pas remettre en cause les recommandations de vaccination systématique ? En effet, la vaccination non ciblée contre des infections rares est contestable en soi, dès lors qu'en vaccinant l'ensemble de la population en bonne santé, on multiplie aussi les risques de provoquer des effets secondaires graves même considérés comme très rares, alors que le bénéfice global attendu est très faible car limité par la rareté même de la pathologie ciblée. Cela implique qu'il faudrait cibler une certaine classe de population, représentée d'ailleurs par les femmes que le dépistage individuel n'arrive pas à recruter. En général, il s'agit des femmes qui accumulent plusieurs facteurs de risques, comme par exemple la précocité des premiers rapports, une activité sexuelle soutenue, des partenaires multiples.

D'un point de vue économique, la prévention vaccinale est souvent considérée comme ayant un excellent rapport coût-efficacité [136].



Pour des maladies telles que la poliomyélite, la diphtérie, le tétanos, ou la coqueluche, l'évaluation économique des coûts de la vaccination comparée à celle des traitements démontrait une épargne réelle et rendait par là même la vaccination évidente. A présent, il n'en est plus de même, car les vaccins de nouvelles générations présentent un surcoût certain. Il est clair que le coût par dose de ces nouveaux vaccins ne sera plus, comme au XX<sup>ème</sup> siècle, de quelques euros mais bien de plusieurs dizaines, voire des centaines d'euros. Et, c'est ce coût actuellement très élevé des vaccins contre le HPV, 10 voire même 1 000 fois plus élevé que la plupart des autres vaccins dans les calendriers nationaux de vaccination, qui constitue l'obstacle majeur à leur introduction rapide et généralisée dans les pays où l'incidence des cancers du col est la plus élevée. Plus que tous les autres cancers, le cancer du col de l'utérus reflète les inégalités frappantes en santé mondiale, avec à la clé des enjeux colossaux à la fois pour les fabricants et pour les deniers publics. Avec la médiatisation intensive de ces nouveaux vaccins, la psychose a vite gagné les mères et les jeunes adolescentes. Il faudrait rétablir les dérives de cette communication, et insister sur le fait que le vaccin ne lutte pas « contre le cancer du col de l'utérus » mais bien contre une infection très fréquente par des virus : les papillomavirus humains. Ces virus constituent une des causes nécessaires (mais non suffisante à elle seule) au développement du cancer du col de l'utérus. Il faut également insister sur le fait que ces infections sont la plupart du temps éliminées spontanément par notre système immunitaire et que dans les 10% des cas où le virus persiste, la prévention secondaire par le dépistage cytologique a largement fait ses preuves avec une réduction de l'incidence et de la mortalité de ce cancer de près de 80% dans les pays ayant adopté un programme de dépistage organisé. Enfin, il faudrait relativiser la situation, car si les chiffres annoncent qu'une femme meurt du cancer du col toutes les 2 minutes dans le monde, on peut aussi remarquer qu'un enfant meurt du paludisme toutes les 30 secondes en Afrique !

Etant donné que beaucoup de questions restent encore sans réponses au sujet des vaccins anti-HPV, il faut donc rester prudent sur l'introduction d'une vaccination de masse contre les papillomavirus et continuer à suivre les recommandations en matière de dépistage du col utérin. Pour ce qui est des pays en voie de développement, la vaccination contre les papillomavirus constitue une véritable chance car aucun moyen de prévention n'est en place dans ces pays, mais le prix de ces nouveaux vaccins représente un véritable frein à leur introduction.



Pour terminer je citerai la conclusion de l'article intitulé « Vaccins et vaccination contre les papillomavirus humains » paru dans le volume 12 de l'excellente revue *Virologie* en 2008 : « Entre information et émotion, parfois sollicitées pour défendre les intérêts des uns et des autres, nous ne pouvons ignorer cet aspect de la question. L'anthropologie clinique ne peut nous laisser indifférents, elle intervient sur le sens que nous donnons aux conséquences de nos recherches et sur la façon dont nous les interprétons. Il est important de prendre en compte cette dimension éthique, en même temps que les objectifs de santé publique et de ne pas les perdre de vue ».

*Primum non nocere, Hippocrate*

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 10 Mars 2010

DOYEN



LE PRESIDENT DE LA THESE

E. DROUET

A handwritten signature in black ink, appearing to be "E. Drouet".

**Renée GRILLOT**  
Professeur des Universités

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "Renée Grillot".



## BIBLIOGRAPHIE

### ARTICLES DE PERIODIQUES :

- [1] Agosti J.M., Goldie S.J. Introducing HPV vaccine in developing countries : key challenges and issues. *New England Journal of Medicine* 2007, vol. 356, p : 1908-1910.
- [2] Allonier C., Dourgnon P., Rochereau T. L'Enquête Santé Protection Sociale 2006, un panel pour l'analyse des politiques de santé, la santé publique et la recherche en économie de la santé. *Questions d'économie de la santé IRDES* 2008, n°131, p: 1-4.
- [3] Andersson S., Rylander E., Larson B., *et al.* Types of human papillomavirus revealed in cervical adenocarcinomas after DNA sequencing. *Oncology Reports* 2003, vol. 10, p : 175-179.
- [4] Aubin F., Prétet J., Jacquard A., *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clinical Infectious Diseases* 2008, vol. 47, p : 610-615.
- [5] Aynaud O. Les comportements sexuels des consultants d'un centre de dépistage anonyme et gratuit du VIH à Paris. *Contraception, Fertilité, Sexualité* 1997, vol. 25, p : 242-250.
- [6] Baseman J.G., Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology* 2005, vol. 32, Suppl 1, p : S16-24.
- [7] Bergeron C., Cartier I., Guldner L., Lassalle M., Savignoni A., Asselain B. Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical. Ile-de-France, enquête Crisap, 2002. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2005, n°2, p : 5-6.
- [8] Boot H.J., Wallenburg I., De Melker H.E., Mangen M.M., *et al.* Assessing the introduction of universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in The Netherlands. *Vaccine* 2007, vol. 25, p : 6245-6256.
- [9] Bosch F.X., Lorincz A., Muñoz N., Meijer C.J.L.M., Shah K.V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002, vol. 55, p : 244-265.



- [10] Bosch F.X., Manos M.M., Muñoz N. *et al.* Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *Journal of the National Cancer Institute* 1995, vol. 87, p : 796-802.
- [11] Boulenger S. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé : recommandations méthodologiques. *Collège des Economistes de la santé*, Paris, 2003.
- [12] Bozon M. At what age do women and men have their first sexual intercourse? World comparison and recent trends. *Population and societies* 2003, n° 391, p : 1-4.
- [13] Brisson M., Van de Velde N., De Wals P., Boily M. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. *Canadian Medical Association Journal* 2007, vol. 177, p : 464-468.
- [14] Brisson M., Van de Velde N., De Wals P., Boily M. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine* 2007, vol. 25, p : 5399-5408.
- [15] Brown D.R., Schroeder J.M., Bryan J.T., Stoler M.H., Fife K.H. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *Journal of Clinical Microbiology* 1999, vol. 37, p : 3316-3322.
- [16] Castellsagué X., De Sanjose S., Agudo T. *et al.* HPV and cervical cancer in the World: 2007 Report. *Vaccine* 2007, vol. 25, p : C1-C230.
- [17] Castellsague X., Munoz N. Chapter 3: Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis. Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking. *Journal of the National Cancer Institute* 2003, vol. 2003, p : 20-28.
- Castle P.E., Giuliano A.R. Chapter 4: Genital Tract Infections, Cervical Inflammation, and Antioxidant Nutrients. Assessing Their Roles as Human Papillomavirus Cofactors. *Journal of the National Cancer Institute* 2003, vol. 2003, p : 29-34.
- [19] Clavel C., Masure M., Bory J. *et al.* Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *British Journal of Cancer* 2001, vol. 84, p : 1616-1623.



- [20] Clifford G.M., 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, vol. 366, p : 991-998.
- [21] Clifford G.M., Rana R.K., Franceschi S., Smith J.S., Gough G., Pimenta J.M. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2005, vol. 14, p : 1157-1164.
- [22] Clifford G.M., Smith J.S., Aguado T., Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2003, vol. 89, p : 101-105.
- [23] Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M., Muñoz N., Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2003, vol. 88, p : 63-73.
- [24] Cox J.T. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2006, vol. 18, Suppl 1 p : s5-s13.
- [25] Dalstein V., Riethmuller D., Sautière J.L. *et al.* Detection of cervical precancer and cancer in a hospital population; benefits of testing for human papillomavirus. *European Journal of Cancer* 2004, vol. 40, p : 1225-1232.
- [26] De Sanjose S., Almirall R., Lloveras B., *et al.* Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sexually Transmitted Diseases* 2003, vol. 30, p : 788-793.
- [27] De Villiers E., Fauquet C., Broker T.R, Bernard H., et Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004, vol. 324, p : 17-27.
- [28] Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *Journal of Clinical Virology* 2005, vol. 32, p : 7-15.
- [29] Elbasha E.H., Dasbach E.J., Insinga R.P. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerging Infectious Diseases* 2007, vol. 13, p : 28-41.
- [30] Fédération des Gynécologues et Obstétriciens de Langue Française. Conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin, Lille 5-6-7-8 septembre 1990. Recommandations. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 1990;19:1-16.



- [31] Fender M., Schott J., Baldauf J., Muller J., Schlund E., Dellenbach P. EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. *Presse Médicale* 2003, vol. 32, p : 1545-1551.
- [32] Franco E.L., Villa L.L., Sobrinho J.P., Prado J.M., Rousseau M.C., Désy M., *et al.* Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *The Journal of Infectious Diseases* 1999, vol. 180, p : 1415-1423.
- [33] Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M., *et al.* Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine* 2007, vol. 356, p : 1928-1943.
- [34] Gissmann L. et Hausen H.Z. Human papilloma virus DNA: physical mapping and genetic heterogeneity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1976, vol. 73, p : 1310-1313.
- [35] Goldhaber-Fiebert J.D., Stout N.K., Salomon J.A., Kuntz K.M., Goldie S.J. Cost-Effectiveness of Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA Testing and HPV-16,18 Vaccination. *Journal of the National Cancer Institute* 2008, vol. 100, p : 308-320.
- [36] Goldie S.J., O'Shea, Campos N.G., Diaz M., Sweet S., Kim S. Health and economic outcomes of HPV 16,18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. *Vaccine* 2008, vol. 26, p : 4080-4093.
- [37] Hans-Ulrich, Papillomavirus Research: From Natural History To Vaccines and Beyond. M. Saveria Campo *Division of Pathological Sciences, Institute of Comparative Medicine University of Glasgow, Glasgow G61 1QH, UK, 2006.*
- [38] Hantz S., Alain S., Denis F. Vaccins prophylactiques antipapillomavirus : enjeux et perspectives. *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité* 2006, vol. 34, p : 647-655.
- [39] Haug C.J. Human Papillomavirus Vaccination : Reasons for Caution. *New England Journal Medicine* 2008, vol. 359, p : 861-862.
- [40] Ho G.Y., Bierman R., Beardsley L., Chang C.J., Burk R.D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *The New England Journal of Medicine* 1998, vol. 338, p : 423-428.



- [41] IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *British Medical Journal* 1986, vol 293, p : 659-64.
- [42] Jacquard A., Denis F., Prétet J., Aubin F., Pradat P., Riethmuller D. Distribution des génotypes de papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France : études EDiTH. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2009, n°29, p : 313-317.
- [43] Jouglé E., Pavillon G., Rossollin F., De Smedt M., Bonte J. Improvement of the quality and comparability of causes-of-death statistics inside the European Community. EUROSTAT Task Force on "causes of death statistics. *Revue d'épidémiologie et de Santé Publique* 1998, vol. 46, p : 447-456.
- [44] Kahn J.A., Lan D., Kahn R.S. Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. *Obstetrics and Gynecology* 2007, vol. 110, p : 87-95.
- [45] Kim J.J., Brisson M., Edmunds W.J., Goldie S.J. Modeling Cervical Cancer Prevention in Developed Countries. *Vaccine* 2008, vol. 26, p : K76-K86.
- [46] Kim J.J., Ortendahl J., Goldie S.J. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in women older than 30 years in the United States. *Annals of Internal Medicine* 2009, vol. 151, p : 538-545.
- [47] Koulova A., Tsui J., Irwin K., Van Damme P., Biellik R., Aguado M.T. Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high-income countries, June 2006-January 2008. *Vaccine* 2008, vol. 26, p : 6529-6541.
- [48] Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *The American Journal of Medicine* 1997, vol. 102, p : 3-8.
- [49] Kulasingam S., Connelly L., Conway E. *et al.* A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sexual Health* 2007, vol. 4, p : 165-175.
- [50] Kulasingam S.L., Myers E.R. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *Journal of the American Medical Association* 2003, vol. 290, p : 781-789.



- [51] Lafuma A., Monsonego J., Moyal-Barracco M., Pribil C. Comparaison coût-efficacité par modélisation de l'imiquimod et de la podophyllotoxine dans le traitement du condylome acuminé externe en France. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2003, vol. 130, p : 731-736.
- [52] Lawson J.S., Glenn W.K., Heng B., Ye Y., Tran B., Lutze-Mann L., Whitaker N.J. Koilocytes indicate a role for human papilloma virus in breast cancer. *British Journal of Cancer* 2009, vol. 101, p : 1351-1356.
- [53] Lehtinen M., Apter D., Dubin G. *et al.* Enrolment of 22 000 adolescent women to cancer registry follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: guarding against guessing. *International Journal of STD & AIDS* 2006, vol. 17, p : 517-521.
- [54] Li H.X., Zhu W.Y., et Xia M.Y. Detection with the polymerase chain reaction of human papillomavirus DNA in condylomata acuminata treated with CO2 laser and microwave. *International Journal of Dermatology* 1995, vol. 34, p : 209-211.
- [55] Lombard I., Vincent-Salomon A., Validire P., *et al.* Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1998, vol. 16, p : 2613-2619.
- [56] Lukasiewicz E., Aractingi S., Flahault A. Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2002, vol. 129, p : 991-996.
- [57] Markowitz L.E., Dunne E.F., Saraiya M., Lawson H.W., Chesson H., Unger E.R. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2007, vol. 56, p : 1-24.
- [58] Medeiros L.R., Rosa D.D., Da Rosa M.I., Bozzetti M.C., Zanini R.R. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *International Journal of Gynecological Cancer* 2009, vol. 19, p : 1166-1176.
- [59] Melnikow J., Nuovo J., Willan A.R., Chan B.K., Howell L.P. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 1998, vol. 92, p : 727-735.



- [60] Monsonégo J. Prévention du cancer du col utérin : enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2006, vol. 34, p : 189-201.
- [61] Monsonégo J. Prévention du cancer du col utérin : enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2006, vol. 34, p : 189-201.
- [62] Moscicki A. Impact of HPV infection in adolescent populations. *The Journal of Adolescent Health* 2005, vol. 37, p : S3-9.
- [63] Moscicki A., Schiffman M., Kjaer S., Villa L.L. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006, vol. 24, Suppl 3 p : 42-51.
- [64] Mubiayi N., Bogaert E., Boman F. *et al.* Histoire du suivi cytologique de 148 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2002, vol. 30, p : 210-217.
- [65] Münger K., Werness B.A., Dyson N. , Phelps W.C, Harlow E., Howley P.M. Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *The EMBO Journal* 1989, vol. 8, p : 4099-4105.
- [66] Muñoz N., Bosch F.X, Castellsagué X., *et al.* Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *International Journal of Cancer* 2004, vol. 111, p : 278-285.
- [67] Muñoz N., Bosch F.X, De Sanjose S.J, *et al.* Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* 2003, vol. 348, p : 518-527.
- [68] Muñoz N., Castellsagué X., De González A.B., et Gissmann L. Chapter 1 : HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006, vol. 24, Suppl 3 p : 1-10.
- [69] Nicol A.F., Nuovo G.J., Dillner J. A summary of the 25th International Papillomavirus Conference 2009 : Vaccines, screening, epidemiology and therapeutics. *Journal of Clinical Virology* 2010, vol 47, p : 208-215
- [70] Organisation Mondiale de la Santé. Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 17-18 décembre 2008. *Relevé épidémiologique hebdomadaire* 2009, vol 84, p : 37-40.



- [71] Organisation Mondiale de la Santé. Vaccins anti-papillomavirus humain, note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire* 2009, vol. 84, p : 118-131.
- [72] Ostör A.G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *International Journal of Gynecological Pathology* 1993, vol. 12, p : 186-192.
- [73] Paavonen J., Naud P., Salmerón J., *et al.* Efficacy of human papillomavirus (HPV) 16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA) : final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009, vol. 374, p : 301-314.
- [74] Peto J., Gilham C., Deacon J. *et al.* Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *British Journal of Cancer* 2004, vol. 91, p : 942-953.
- [75] Potocnik M., Kocjan B.J., Seme K., Poljak M. Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in genital warts from males in Slovenia. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica, Et Adriatica* 2007, vol. 16, p: 91-96, 98
- [76] Prétet J., Jacquard A., Carcopino X. *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *International Journal of Cancer* 2008, vol. 122, p : 424-427.
- [77] Prétet J., Jacquard A., Carcopino X., *et al.* Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *International Journal of Cancer* 2008, vol. 122, p : 428-432.
- [78] Prétet J., Jacquard A., Saunier M. *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN2/3 and invasive cervical cancer: the EDiTH III study. *Gynecologic Oncology* 2008, vol. 110, p : 179-184.
- [79] Remontet L., Estève J., Bouvier A. *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Revue d'épidémiologie et de Santé Publique* 2003, vol. 51, p : 3-30.
- [80] Riethmuller D., Schaal J.P., Mougin C. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité* 2002, vol. 30, p : 139-146.



- [81] Riou G., Favre M., Jeannel D., Bourhis J., Le Doussal V., Orth G. Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. *Lancet* 1990, vol. 335, p : 1171-1174.
- [82] Romanowski B. , De Borba P.C., Naud P.S., *et al.* Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine, analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009, vol. 374, p : 1975-1985.
- [83] Rosenheim M. Vaccin contre les papillomavirus : Cibler les adolescentes de 14 ans. *Concours médical* 2007, vol. 129, p : 846-849.
- [84] Rousseau A., Bohet P., Merlière J., Treppoz H., Heules-Bernin B., Ancelle-Park R. Evaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2002, n°19, p : 81-83.
- [85] Sanders G.D., Taira A.V. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerging Infectious Diseases* 2003, vol. 9, p : 37-48.
- [86] Sant M., Aareleid T., Berrino F. *et al.* EUROCORE-3 : survival of cancer patients diagnosed 1990-94 : results and commentary. *Annals of Oncology* 2003, vol. 14 Suppl 5, p : 61-118.
- [87] Sawaya G.F., Smith-McCune K. HPV Vaccination. More Answers, More Questions. *New England Journal Medicine* 2007, vol. 356, p : 1991-1993.
- [88] Schwarz T.F. Clinical update of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 cervical cancer vaccine, cervarix. *Advances in Therapy* 2009, vol. 26, p : 983-998.
- [89] Smith J.S., Lindsay L., Hoots B. *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *International Journal of Cancer* 2007, vol. 121, p : 621-632.
- [90] Swennen B. Les vaccinations : rapport coût-efficacité. *Revue Médicale de Bruxelles* 2009, vol. 30, p. 451-7.
- [91] Taira A.V., Neukermans C.P., Sanders G.D. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerging Infectious Diseases* 2004, vol. 10, p : 1915-1923.



- [92] Techakehakij W., Feldman R.D. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine* 2008, vol. 26, p : 6258-6265.
- [93] The FUTURE II study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine* 2007, vol. 356, p : 1915-1927.
- [94] Thiry N., Lambert M., Cleemput I., Huybrechts M., Neyt M., Hulstaert F., Laet C. Vaccination HPV pour la prévention du cancer du col de l'utérus en Belgique: Health Technology Assessment. *KCE report* 2007, vol 64B, 152 p.
- [95] Van de Velde N., Brisson M., Boily M. Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty. *American Journal of Epidemiology* 2007, vol. 165, p : 762-775.
- [96] Villa L.L., Costa R.L.R., Petta C.A., *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, vol. 95, p : 1459-1466.
- [97] Von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *European Journal of Cancer* 2002, vol. 38, p : 2229-2242.
- [98] Von Krogh V. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *European Journal of Dermatology* 2001, vol. 11, p : 598-603.
- [99] Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M., *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology* 1999, vol. 189, p : 12-19.
- [100] Walker D.G., Hutubessy R., Beutels P. WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. *Vaccine* 2010, vol 28, p : 2356-2359
- [101] Wang S.S., Hildesheim A. Chapter 5: Viral and Host Factors in Human Papillomavirus Persistence and Progression. *Journal of the National Cancer Institute* 2003, vol. 2003, p : 35-40.
- [102] Woodman C.B., Collins S., Winter H., *et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001, vol. 357, p : 1831-1836.



## **OUVRAGES :**

- [103] Duport N., Bloch J. Dépistage du cancer du col de l'utérus. *In*: Guilbert P, Peretti-Watel P, Beck G, Gautier A, eds. Baromètre cancer 2005. Editions Inpes. Inpes, Paris, 2006 : 128-36.
- [104] Family Papillomaviridae. *In* : International Committee on the Taxonomy of Viruses "Virus Taxonomy. Classification and nomenclature of viruses" 8 th report, Elsevier, Paris, 2005 : 293-253
- [105] International Agency for Research on Cancer (IARC). Cervix Cancer Screening, Vol. 10, IARC Handbook of Cancer Prevention, IARC Press, Lyon, 2004.
- [106] Monsonégo J. Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer, Paris, 2006.
- [107] Monsonégo J. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus, Springer, Paris, 2007.
- [108] Orth G. Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspectives dans le domaine de la prévention de ce cancer. *In* : Blanc B., eds Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. 2005, p : 15-33.
- [109] Ouvrage collectif. Place de la vaccination contre les papillomavirus humains en France, John Libbey Eurotext, Montrouge, 2006.
- [110] Spira A., Bajos N. Les comportements sexuels en France. La documentation française, Paris, 1993, 352 p.
- [111] Syrjänen K.J., Syrjänen S., Syrjänen S.M. Papillomavirus infections in human pathology, Wiley, Chichester New-York, 2000.

## **RAPPORTS ET TEXTES OFFICIELS :**

- [112] Agence de la santé publique du Canada. Recommandations Relatives au Programme de Vaccination Contre le Virus du Papillome. Comité canadien d'immunisation 2007, 50 p.
- [113] Agence Nationale d'Accréditation en Santé, Anaes. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002, Anaes, 2002.



- [114] Arrêté du 5 juillet 2007 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Journal officiel, 11 juillet 2007.
- [115] Arrêté du 17 juin 2008 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Journal Officiel, 8 juillet 2008.
- [116] Article 88, alinéa 4 relatif à la publicité des médicaments. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
- [117] Belot A., Velten M., Grosclaude P. *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice: InVS, 2008 : 132 p.
- [118] Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Direction générale de la santé, 2006 : 39 p.
- [119] Center for Disease Control and Prevention. Health Concerns Following HPV -Vaccine Safety. *In* : Summary Report October 22-23, 2008 Atlanta. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2008, p : 45-59.
- [120] CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. Prévention du cancer du col de l'utérus. Décembre 2007, p : 391-405.
- [121] Comité de Pilotage de la base commune du réseau Francim. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2009. Rapport technique, INCa, InVS, 2009, 76 p.
- [122] Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Avis relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18. Décembre 2006.
- [123] Conseil Supérieur d'hygiène Publique de France. Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18. Mars 2007.
- [124] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Comité technique des vaccinations. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. CSHPF. Paris, 2007.



- [125] Décret n°80-987 du 3 décembre 1980 fixant les catégories de personnes habilitées à effectuer certains actes de prélèvement en vue d'analyses de biologie médicale (Journal Officiel du 9 décembre 1980)
- [126] Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances. Actualisation 2008. Saint-Maurice: InVS, 2008 : 33 p.
- [127] Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Recommandations pour la pratique clinique. Paris : Anaes, 2004.
- [128] Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. Lyon : IARC Press, 2004.
- [129] Grünfeld J.P. Plan Cancer 2009-2013. Ministère de la Santé et des Sports et Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, 2009.
- [130] Haute Autorité de Santé (HAS). Note de cadrage : Stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus en France en 2009. Service Evaluation Economique et Santé publique, 2009.
- [131] INSERM-INED-ANRS, (2007), Communiqué et dossier de presse. Premiers résultats sur l'enquête « Contexte de la Sexualité en France ».
- [132] Lévy-Bruhl D., Kudjawv Y. (INVS), Dervaux B., Lenne X. (Cresge). Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal. InVS : Saint-Maurice 2007, 28 p.
- [133] Mahé C., Cocqueel F., Bremard S. *et al.* Etat des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France. Boulogne-Bilancourt : Institut National du Cancer (INCA), 2007 : 34 p.
- [134] OMS et UNICEF, Données mondiales sur la vaccination. Organisation Mondiale de la Santé, 2009.
- [135] OMS, UNICEF, et Banque mondiale. Vaccins et vaccination: la situation dans le monde, 3rd ed. Geneva, Organisation Mondiale de la Santé, 2009.
- [136] World Bank. World development report 1993 : investing in health. Oxford University Press, New York, 1993.



- [137] World Health Organization. La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles, Genève: Organisation mondiale de la santé, 2006.
- [138] Zechmeister I., Freiesleben de Blasio B. *et al.* Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich. HTA Projektbericht n° 009. Ludwig Boltzmann Institut 2007, 126 p.

### **SITES INTERNET :**

- [139] AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Gardasil® : Second bilan du plan de gestion des risques européen et national. *AFSSAPS, communiqué de presse 2009*. Disponible sur <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-de-presse/Gardasil-R-Second-bilan-du-plan-de-gestion-des-risques-europeen-et-national> (dernière consultation mars 2010).
- [140] European Medicines Agency. EPARs for authorised medicinal products for human use. Cervarix. Disponible sur <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm> (dernière consultation mars 2010)
- [141] European Medicines Agency. EPARs for authorised medicinal products for human use. Gardasil. Disponible sur <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm> (dernière consultation mars 2010).
- [142] UCLOUVAIN FDP Virologie. Disponible sur [http://www.afd-ld.org/~fdp\\_viro/content.php?page=papillomavirus](http://www.afd-ld.org/~fdp_viro/content.php?page=papillomavirus) (dernière consultation mars 2010)
- [143] U.S Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Comitee meeting, 2009. Briefing information. Septembre 2009, 147 p. Disponible sur <http://www.fda.gov/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/bloodvaccinesandotherbiologics/vaccinesandrelatedbiologicalproductsadvisorycommittee/ucm129568.htm> (dernière consultation mars 2010).



## **ANNEXES**

- ANNEXE 1           Correspondance entre les différentes classifications des lésions du col de l'utérus.
- ANNEXE 2           Le Système de Bethesda.
- ANNEXE 3           Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent.



**ANNEXE 1 : Correspondance entre les classifications cytologiques et histologiques des lésions du col de l'utérus [107].**

<b>OMS (1952)</b>	<b>Richart (1958)</b>	<b>Bethesda (2001)</b>
<b>Histologique</b>		<b>Cytologique</b>
Dysplasie légère	Condylome	Lésion épidermoïde intraépithéliale de bas grade (LSIL)
	CIN 1	
Dysplasie moyenne	CIN 2	Lésion épidermoïde intraépithéliale de haut grade (HSIL)
Dysplasie sévère	CIN 3	
Carcinome in situ		
Carcinome épidermoïde invasif		



## ANNEXE 2 : Le Système de Bethesda

Résumé d'après les recommandations de l'Anaes, 2002 [113].

Le Système de Bethesda est également appelé TBS (The Bethesda System)

### 1. QUALITE DU PRELEVEMENT

- Satisfaisant pour évaluation
- Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

### 2. INTERPRETATION /RESULTAT

- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (frottis normaux, modifications non néoplasiques) (s'il y a lieu, préciser)
- Anomalies des cellules malpighiennes
  - ASC-US
  - ASC-H
  - LSIL
  - HSIL. Le cas échéant : présence d'éléments faisant suspecter une invasion
  - Carcinome épidermoïde
- Anomalies des cellules glandulaires
  - AGC endocervicales, endométriales ou sans autre précision
  - AGC en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision
  - Adénocarcinome endocervical in situ
  - Adénocarcinome : endocol, endométrial, extra-utérin ou sans autre précision
- Autres
  - Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

### 3. (PRECISIONS, NOTES ET RECOMMANDATIONS)

- Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.
- Notes et recommandations concises, formulées en termes de suggestions, et si possible accompagnées de références.



## ANNEXE 3 : Avis du Haut Conseil de la Santé Publique relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent.



**Haut Conseil de la santé publique**

### AVIS

#### Relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent

14 décembre 2007

Le Haut Conseil de la santé publique tient tout d'abord à rappeler que les données relatives à l'épidémiologie des papillomavirus, du cancer du col utérin, des condylomes vénériens ainsi que celles relatives au dépistage de ce cancer peuvent être trouvées dans l'avis du 9 mars 2007 du comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, avis concernant un vaccin quadrivalent, dirigé contre les génotypes 6, 11, 16 et 18<sup>1</sup> et figurant en annexe du présent avis.

#### Considérant

- ◆ qu'à côté du vaccin quadrivalent procurant une protection contre les lésions génitales dues aux papillomavirus humains (HPV) de génotypes 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®), un vaccin bivalent contre les HPV de génotypes 16 et 18 (Cervarix®) a reçu son autorisation de mise sur le marché,
- ◆ que ce vaccin a fait l'objet d'un essai thérapeutique de phase 3 portant sur 18 644 femmes âgées de 15 à 25 ans parmi lesquelles 9 319 ont reçu le vaccin bivalent et 9 325 un vaccin anti-hépatite A jouant le rôle d'un placebo,
- ◆ que l'analyse des données a pris en compte 15 626 femmes (7 788 dans le groupe vaccin HPV et 7 838 dans le groupe "placebo") porteuses ni d'anticorps anti-HPV 16 ou 18, ni d'ADN d'HPV 16 ou 18, ayant une cytologie normale ou de bas grade (ASC-US<sup>2</sup> ou LSIL<sup>3</sup>) à l'inclusion et ayant reçu au moins une dose de vaccin,
- ◆ que le critère principal de jugement était la survenue d'un CIN<sup>4</sup> 2 ou plus associé à un HPV 16 et/ou HPV 18,
- ◆ que cette analyse est une analyse intermédiaire, prévue par le protocole après la confirmation de 23 cas de CIN 2 ou plus ; au moment de cette analyse le suivi moyen était de 15 mois,
- ◆ qu'un CIN 2 ou plus lié à un HPV 16 est apparu dans le groupe vaccin HPV versus 15 dans le groupe placebo,
- ◆ qu'un CIN 2 ou plus lié à un HPV 18 est apparu dans le groupe vaccin HPV versus 6 dans le groupe placebo,

<sup>1</sup> [http://www.hcsp.fr/hcspi/explore.cgi/a\\_mt\\_090307\\_papillomavirus.pdf](http://www.hcsp.fr/hcspi/explore.cgi/a_mt_090307_papillomavirus.pdf)

<sup>2</sup> Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée).

<sup>3</sup> Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade).

<sup>4</sup> Cervical Intra-epithelial Neoplasia (Néoplasie cervicale intra-épithéliale).



- ◆ que si cette différence est statistiquement significative (efficacité vaccinale 90,4 %, intervalle de confiance à 95 %<sup>5</sup> (IC 95 %) de 53,4 % à 99,3 % ;  $p < 0,0001$ ) pour les données concernant les CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 ou 18 et pour les données concernant les CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 (efficacité vaccinale 93,3 %, IC 95 % de 47,0 % à 99,9 % ;  $p = 0,0005$ ), elle ne l'est pas pour les CIN 2 ou plus liés à un HPV 18 (efficacité vaccinale 83,3 %, IC 95 % de -73,8 % à 99,9 % ;  $p = 0,125$ ),
- ◆ que des analyses complémentaires des tissus biopsiés faisant appel à la biologie moléculaire ont été réalisées chez les patientes ayant un CIN 2 ou plus lié à un HPV 16 ou à un HPV 18,
- ◆ qu'à la vue du résultat de ces analyses, il a été considéré que dans 3 cas (2 dans le groupe vaccin HPV, 1 dans le groupe "placebo") il était peu probable que l'HPV 16 ou 18 dans les lésions soit la cause de ces lésions,
- ◆ qu'en excluant ces 3 cas, l'efficacité vaccinale est de 100 % (IC 95 % de 74,2 % à 100 % ;  $p < 0,0001$ ) vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 ou 18, de 100 % (IC 95 % 64,5 % à 100 % ;  $p < 0,0001$ ) vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 et non statistiquement significative (efficacité vaccinale 100 %, IC 95 % de - 49,5 % à 100 %,  $p = 0,0625$ ) vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 18,
- ◆ que ces résultats traduisent vraisemblablement un manque de puissance de l'étude en ce qui concerne les CIN 2 et plus liés à un HPV 18,
- ◆ que ce vaccin utilise l'AS04 comme adjuvant, produit dont la tolérance à long terme est mal connue,
- ◆ que la tolérance locale et générale de ce vaccin a été jugée satisfaisante,

#### Le Haut Conseil de la santé publique,

- outre les recommandations déjà formulées par le comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles dans leur avis du 9 mars 2007, et notamment
  - la nécessité d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus sur l'ensemble du territoire, la vaccination contre les papillomavirus 16 et 18 ne pouvant s'y substituer ;
  - la nécessité de faire obligation aux firmes produisant ou amenées à produire un vaccin HPV de promouvoir simultanément dans leur communication l'utilisation de ce vaccin et le dépistage des lésions du col de l'utérus et de mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30 % des cancers,

---

<sup>5</sup> IC à 95 % ajusté pour la multiplicité.



- **dans l'état actuel des connaissances, recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent dans le cadre de la stratégie de prévention de la morbidité et de la mortalité liées aux HPV telle que définie dans l'avis du 9 mars 2007, 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,
- **Constate que les données actuelles sont trop limitées** pour savoir si l'absence de protection vis-à-vis des génotypes 6 et 11 pourrait être compensée par une longue durée de protection et/ou une protection croisée vis-à-vis d'autres HPV oncogènes.
- **Confirme la demande du CSHPF dans son avis du 9 mars 2007, de mener des études d'impact en santé publique, et demande que des études de tolérance à long terme de l'adjuvant AS04 soient menées, notamment en France.**
- **Reconsidérera son avis en fonction de nouvelles données** portant notamment sur les points évoqués ci-dessus.



## ANNEXE

**AVIS DU COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS**  
**et du**  
**CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE**  
**SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES**

**Relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18**  
**(Séance du 9 mars 2007)**

*Après avoir pris connaissance du rapport du groupe de travail ad hoc ;*

*Considérant d'une part :*

- ◆ *L'avis relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18 émis par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France lors de sa séance du 5 décembre 2006 ;*

*Considérant d'autre part :*

- ◆ *Que certains papillomavirus humains (HPV) sont retrouvés dans 99,7% des cancers du col utérin<sup>1</sup> ;*
- ◆ *Qu'il est actuellement admis que certains HPV sont la cause des cancers du col utérin<sup>1</sup> ;*
- ◆ *Que, en France, le cancer du col utérin est le 8ème cancer chez la femme et la 15ème cause de décès par cancer<sup>2</sup> ;*
- ◆ *Que le pic d'incidence du cancer du col utérin se situe à 40 ans<sup>2</sup> ;*
- ◆ *Que l'âge médian de découverte de ce cancer est de 51 ans en France<sup>2</sup> ;*
- ◆ *Que le nombre annuel de décès liés à ce cancer a diminué entre 1980 et 2000 passant, selon les données des registres du cancer, de 1941 décès en 1980 à 1004 décès en 2000<sup>3</sup> ; en 2002 ce nombre a été estimé à 904 décès ;*
- ◆ *Que l'incidence du cancer du col utérin a diminué de façon parallèle ;*
- ◆ *Que les cancers malpighiens sont précédés de lésions précancéreuses ; l'incidence estimée de CIN<sup>1</sup> 2/3 en 2004 en France métropolitaine a été de 20 à 30.000<sup>4</sup> ;*
- ◆ *Que l'évolution de ces lésions vers le cancer n'est pas systématique<sup>5</sup> ;*
- ◆ *Que le cancer invasif se développe environ 15 à 25 ans après l'acquisition de l'infection HPV<sup>5</sup> ;*
- ◆ *Que les HPV sont également responsables des condylomes génitaux ;*
- ◆ *Que l'incidence annuelle des condylomes génitaux a été estimée en France à 10<sup>7</sup> pour 100 000 habitants, et que les femmes représentent environ 40% de ces cas<sup>6</sup> ;*
- ◆ *Que ces condylomes ont une répercussion sur la vie psycho-affective importante<sup>7</sup> ;*
- ◆ *Que la transmission des HPV se fait par voie cutanéomuqueuse, le plus souvent lors de rapports sexuels et que l'utilisation des préservatifs ne protège que partiellement de l'infection par les HPV<sup>8</sup> ;*
- ◆ *Que l'infection s'acquiert le plus souvent au début de la vie sexuelle<sup>9</sup> ;*

<sup>1</sup> Cervical Intra-epithelial Neoplasia



- ◆ Que, environ 3% des jeunes filles ont leur premier rapport sexuel avant l'âge de 15 ans, et 9% avant l'âge de 16 ans<sup>10</sup> ;
- ◆ Qu'il existe environ 120 génotypes d'HPV, dont 40 infectent l'épithélium génital, certains HPV étant oncogènes (notamment HPV16 et HPV18) et pouvant être à l'origine de cancers du col utérin, de la vulve et de l'anus, d'autres étant non oncogènes et pouvant être à l'origine de condylomes ou végétations vénériennes (HPV6 et HPV11 notamment)<sup>11</sup> ;
- ◆ Que, en Europe occidentale, les génotypes 16 et 18 sont en cause dans environ 73% des cancers du col utérin, 57 % des lésions de haut grade, 24% des lésions de bas grade<sup>12,13</sup> ;

**Considérant par ailleurs :**

- ◆ Qu'il existe un test de dépistage des lésions pouvant mener au cancer du col de l'utérus, le frottis cervico-utérin ;
- ◆ Que la mise en place d'un dépistage organisé dans certains pays d'Europe du Nord a permis de réduire l'incidence et la mortalité du cancer du col de 80%<sup>14</sup> ;
- ◆ Qu'en France métropolitaine, le dépistage du cancer du col est actuellement individuel, le frottis étant recommandé chez les femmes de 25 ans à 65 ans tous les 3 ans après 2 frottis initiaux normaux à un an d'intervalle (ANAES) ;
- ◆ Que les traitements appliqués aux CIN 2/3 ont une efficacité proche de 100%<sup>15</sup> ;
- ◆ Que le traitement des condylomes génitaux qu'il soit chimique, physique ou chirurgical n'en permet pas toujours l'éradication et que des récurrences surviennent dans 20 à 30% des cas<sup>16</sup> ;
- ◆ Qu'il existe un vaccin, le Gardasil®, contre les génotypes 6, 11, 16 et 18 ;
- ◆ Que l'efficacité de ce vaccin à 2 ans vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des cancers in situ du col de l'utérus associés à l'infection par les HPV 16 et 18 est de l'ordre de 95% ; en effet, 2 études de phase III<sup>17</sup> de ce vaccin ont été réalisées chez des femmes, en Asie, en Océanie, en Amériques et en Europe, âgées de 16 à 23 ans<sup>e</sup> :
  - ces femmes ont reçu soit une injection de vaccin à M0, M2 et M6, soit 3 injections de placebo selon le même calendrier
  - 17.000 femmes environ ont reçu au moins une injection soit de vaccin soit de placebo
  - parmi les 16.000 femmes environ ayant reçu trois injections de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées et qui ne l'ont pas été<sup>h</sup> jusqu'à la 3<sup>ème</sup> injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers in situ associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 3<sup>ème</sup> injection a été de 100%
  - parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo et qui n'étaient pas infectées le jour de la première injection<sup>c</sup>, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers in situ associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1<sup>ère</sup> injection a été de l'ordre de 95%, valeur qui peut être celle retenue pour l'efficacité de ce vaccin dans la situation dans laquelle il sera utilisé
  - parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo, infectées ou non, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers in situ associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1<sup>ère</sup> injection a été de l'ordre de 40% ;
- ◆ Que dans ces mêmes études, l'efficacité de ce vaccin vis-à-vis des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 est de l'ordre de 95%<sup>17</sup> ;

<sup>e</sup> moins de 100 femmes âgées de 24 à 26 ans ont été incluses dans l'une des études

<sup>h</sup> séronégatives et PCR négatives vis-à-vis des HPV 6, 11, 16 et 18



- parmi les 16.000 femmes environ ayant reçu trois injections de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées et qui ne l'ont pas été<sup>c</sup> jusqu'à la 3ème injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6,11,16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 3ème injection a été de l'ordre de 99%
- parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées<sup>c</sup> le jour de la première injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1ère injection a été de l'ordre de 95%, valeur qui peut être celle retenue pour l'efficacité de ce vaccin dans la situation dans laquelle il sera utilisé
- parmi les 17.000 femmes ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo, infectées ou non, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1ère injection a été de l'ordre de 70% ;
- ◆ Que le nombre médian de partenaires sexuels était de 2 et inférieur ou égal à 4 pour 99% des femmes ayant participé à l'étude ;
- ◆ Que la tolérance de ce vaccin a été satisfaisante mais que les effectifs ne permettaient pas de détecter un effet indésirable dont l'incidence serait inférieure à 1/4.000 ;
- ◆ Que, parmi les femmes enceintes dans le mois suivant la vaccination, il a été observé 5 malformations congénitales versus 0 dans le groupe placebo ; bien que cette différence ne soit pas significative, une information concernant ce point a été incluse dans le résumé des caractéristiques du produit ;
- ◆ Que les données immunologiques recueillies au cours de ces essais, montrent un titre des anticorps supérieur à celui observé après infection naturelle et permettent d'anticiper une protection forte et prolongée ;
- ◆ Que l'analyse conduite pour comparer, au niveau populationnel, l'impact épidémiologique et économique de l'organisation du dépistage et de la vaccination des adolescentes de 14 ans montre :
  - que la priorité devrait être accordée à l'organisation du dépistage
  - que cependant, la vaccination aurait un impact épidémiologique additionnel significatif : sur les 70 premières années, l'organisation du dépistage et l'organisation du dépistage associée à la vaccination permettraient de diminuer respectivement de 16% et de 34% le nombre de cancers diagnostiqués
  - que l'estimation, au coût actuel du vaccin, du rapport coût/efficacité de la vaccination associée au dépistage organisé se situe, du point de vue de l'Assurance Maladie, entre 17.500 € et 35.400 € par année de vie gagnée, selon le taux d'escompte retenu pour actualiser les bénéfices, sans tenir compte de l'impact de la vaccination sur les condylomes ;

**Considérant enfin :**

- ◆ Que le pourcentage de femmes n'ayant pas eu de frottis en 6 ans était en France de l'ordre de 34% en 2000 avec des disparités régionales<sup>18</sup> ;
- ◆ Que dans l'expérience de dépistage organisé du Bas-Rhin, la couverture atteint 72% à 3 ans et 82% à 5 ans<sup>19</sup> ;
- ◆ Que le dépistage est une prévention secondaire du cancer du col de l'utérus ;
- ◆ Que le vaccin est une prévention primaire des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que des condylomes génitaux ;
- ◆ Que le traitement d'éventuelles lésions peut avoir des conséquences physiques et psychiques ;



- ◆ *Que l'impact du vaccin sur l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin ne deviendra apparent qu'à long terme, dans 15 à 25 ans ;*
- ◆ *Que l'intérêt à court et moyen terme de ce vaccin est de réduire les situations potentiellement traumatisantes que sont la découverte et le traitement de lésions du col, la découverte de condylomes vulvaires et le traitement de ceux-ci ;*
- ◆ *Qu'il serait possible que, si les femmes vaccinées se faisaient moins dépister, l'incidence et plus encore la mortalité du cancer du col de l'utérus augmentent, le vaccin n'étant pas efficace vis-à-vis d'environ 30% des cancers ;*
- ◆ *Qu'il ne peut être exclu que l'effet du vaccin ne soit que transitoire du fait de l'émergence d'autres génotypes d'HPV oncogènes, venant remplacer les génotypes 16 et 18 ;*
- ◆ *Que la durée de la protection octroyée par le vaccin, évaluée sur une population restreinte d'environ 100 femmes et sur les données immunologiques, est d'au moins 5 ans, mais que la durée de la protection à long terme ne peut être encore connue ;*
- ◆ *Que si un rappel devait s'avérer nécessaire et si certaines femmes négligeaient d'y recourir, il existerait un risque de décalage de l'incidence du cancer du col vers un âge plus avancé ;*

**Le Comité Technique des vaccinations et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, section des maladies transmissibles :**

- ◆ **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 ;**
- ◆ **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 primo-prescription 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 ;**
- ◆ **Recommandent qu'il soit expliqué par le médecin et avant la vaccination la nécessité et les modalités du dépistage, le schéma de vaccination, l'absence préférable de grossesse au**



*cours du mois suivant chaque injection, l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30% des cancers, l'éventualité qu'un rappel devienne nécessaire et qu'il soit remis un document écrit indiquant la date à laquelle devra être fait le premier dépistage ;*

- ◆ **Recommandent qu'il soit fait obligation aux firmes** produisant ou amenées à produire un vaccin HPV de promouvoir simultanément dans leur communication l'utilisation de ce vaccin et le dépistage des lésions du col de l'utérus et de mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30% des cancers ;
- ◆ **Demandent que des études d'impact en santé publique** soient menées dans les domaines suivant : tolérance ; surveillance des malformations congénitales chez les enfants des femmes qui auraient été vaccinées par erreur pendant la grossesse ou ayant démarré une grossesse immédiatement après la vaccination ; durée de protection ; incidence des lésions cancéreuses et précancéreuses ; émergence de nouveaux génotypes oncogènes et écologie des génotypes d'HPV ; protection croisée avec les génotypes autres que 16 et 18 ; impact de la vaccination sur le dépistage et impact de la vaccination sur les comportements de prévention des infections sexuellement transmissibles ;
- ◆ **Souhaitent que soit créé un centre national de référence** consacré aux papillomavirus ;
- ◆ **Demandent que des études** soient menées spécifiquement sur la vaccination chez les jeunes filles et jeunes femmes immunodéprimées ;
- ◆ **Rappellent que l'utilisation du préservatif** participe à la prévention des autres infections sexuellement transmissibles ; la pérennité des campagnes de promotion de l'utilisation de ces préservatifs doit donc être assurée.

## Références

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
2. Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus / état des connaissances. Saint Maurice: InVS; 2006.
3. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51:3-30.
4. Bergeron C, Cohet C. Coût de la prise en charge des frottis anormaux et des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus en France. *BEH* 2007;4-6.
5. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S42-S51.
6. Lukasiewicz E, Aractingi S, Flahault A. Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129:991-6.
7. Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS* 1998;9:571-8.
8. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002;29:725-35.



9. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995-3002.
10. Beltzer N, Lagarde M, Wu-Zhou, Vongmany N, Grémy I. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en France. Paris: ORS Ile de France ; 2005.
11. Munoz N, Bosch FX, de SS, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
12. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-5.
13. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157-64.
14. Miles A, Cockburn J, Smith RA, Wardle J. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer* 2004;101:1201-13.
15. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001318.
16. Von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000;76:162-8.
17. EPAR Gardasil®. 2006;www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-fr.pdf
18. Rousseau A, Bohet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Evaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. *BEH* 2002;81-3.
19. Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. [EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives]. *Presse Med* 2003;32:1545-51.

Avis produit par la Commission spécialisée sécurité sanitaire sur proposition du comité technique des vaccinations

Le 14 décembre 2007

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)





# Serment des Apothicaire



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.

**TITRE :** Questions autour de l'introduction d'une vaccination de masse contre les papillomavirus.

Soutenue par MONTAGNE Laetitia le 8 avril 2010

**MOTS CLES :** papillomavirus, col de l'utérus, cancer, vaccin anti-papillomavirus, prévention, Gardasil, Cervarix

**RESUME :**

L'arrivée sur le marché de vaccins contre les infections à papillomavirus est une véritable révolution scientifique et technologique. Grâce à eux, il est désormais possible de prévenir le cancer du col de l'utérus dont on sait que les papillomavirus humains sont présents dans plus de 99% des cas. Ce sont des petits virus à ADN, très résistants qui se transmettent par contact direct des muqueuses, ce qui en fait l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente.

Cependant depuis l'arrivée de ces vaccins, la polémique enfle autour de leur introduction dans les programmes nationaux de vaccination. En effet, bien que le cancer du col de l'utérus soit le deuxième cancer de la femme dans le monde, il existe de fortes inégalités entre les pays, au détriment des pays en voie de développement où plus de 80% des cas surviennent. Dans les pays industrialisés, l'existence d'une prévention efficace a permis de réduire de 80% la mortalité par ce cancer.

Il importe donc aux décideurs politiques d'évaluer le rapport coût-efficacité de cette vaccination afin de justifier son introduction dans les programmes d'immunisation. Les résultats des études de modélisation concluent que la vaccination des jeunes filles de 12 ans peut s'avérer coût-efficace par rapport aux méthodes de dépistage actuelles, selon les hypothèses suivantes : vaccination de plus de 70% des jeunes filles, efficacité vaccinale supérieure à 90% et protection à vie. Or aucune étude ne peut justifier ces hypothèses et de nombreuses interrogations subsistent quant aux bénéfices et à l'impact réel de cette vaccination à une échelle nationale. Une étude en cours en Finlande devrait nous apporter des réponses d'ici 2020.