



**HAL**  
open science

# Le pharmacien d'officine acteur dans la prévention du cancer du col de l'utérus dû au papillomavirus humain

Milan Bianco

► **To cite this version:**

Milan Bianco. Le pharmacien d'officine acteur dans la prévention du cancer du col de l'utérus dû au papillomavirus humain. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01413312

**HAL Id: dumas-01413312**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01413312>**

Submitted on 13 Jan 2017

**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 DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2016

N°

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2016

par

**Milan BIANCO**

Né le 3 novembre 1990 à Rouen

**LE PHARMACIEN D'OFFICINE ACTEUR  
DANS LA PREVENTION DU CANCER DU COL DE  
L'UTERUS DÛ AU  
PAPILLOMAVIRUS HUMAIN**

Président du jury : Mr GARGALA Gilles, MCU-PH

Membres du jury : Mr MOUREZ Thomas, MCU-PH

Mr DURAN Francis, Docteur en pharmacie

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur Thomas MOUREZ,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse, avec expertise, disponibilité et gentillesse. Trouvez ici ma sincère reconnaissance.

## **A Monsieur Gilles GARGALA,**

Pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse en y accordant du temps et de l'attention. Veuillez recevoir mes remerciements.

## **A Monsieur Francis DURAN,**

Pour m'avoir transmis la passion d'exercer cette profession au quotidien et avoir accepté de prendre part à ce jury. Un immense merci à vous chef.

## **A toute la pharmacie DURAN,**

Pour m'avoir accompagné, formé et supporté tout au long de mes études. Merci à Monsieur et Madame Duran pour leur dynamisme et leur professionnalisme, mais également à Karine, Marie, Annette, Magalie, Stéphanie et Séverine.

## **A mes amis « Quincampoisiens »,**

Pour l'amitié qui nous lie depuis la plus tendre enfance et tous les moments inoubliables passés à vos côtés...et ce n'est qu'un début. Merci d'avoir toujours été présents.

## **A mes amis pharmas,**

Pour ces années de folies passées si vite, j'en garderai de nombreux souvenirs et des amis. Un grand merci.

## **A ma famille,**

Pour votre soutien de près ou de loin. Merci du fond du cœur.

## **A mes parents, A mon frère,**

Pour tout l'amour que vous me portez, c'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Je ne vous remercierai jamais assez.

## **A Marion,**

Pour ton amour et ta présence quotidienne. Merci pour tous ces précieux moments de partage.

**« L'université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Héléne <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>sumombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel <b>MARION-LETELLIER</b>	UFR	Physiologie
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine <b>RONDANINO</b>	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication



## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER</b>	Statistiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie

Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Sandrine <b>DAHOT</b>	Bactériologie
---------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Souleymane <b>ABDOUL-AZIZE</b>	Biochimie
Mme Hanane <b>GASMI</b>	Galénique
Mme Caroline <b>LAUGEL</b>	Chimie organique
Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### **PROFESSEUR**

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

# SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>1</b>
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>15</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>17</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>18</b>
<b>CHAPITRE 1 : PAPILOMAVIRUS HUMAIN</b> .....	<b>19</b>
I.    TAXONOMIE.....	19
II.   MORPHOLOGIE.....	20
1) <i>Aspect microscopique</i> .....	20
2) <i>Génome</i> .....	21
3) <i>Tropisme</i> .....	22
III.  PHYSIOPATHOLOGIE.....	24
1) <i>Mode d'infection</i> .....	24
2) <i>Site d'infection</i> .....	24
3) <i>Incubation</i> .....	25
4) <i>Cycle cellulaire</i> .....	25
5) <i>Réponse immunitaire</i> .....	25
IV.  MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	28
1) <i>Tumeurs bénignes</i> .....	28
2) <i>Tumeurs malignes</i> .....	31
V.   EPIDEMIOLOGIE.....	33
1) <i>Prévalence</i> .....	34
2) <i>Incidence</i> .....	35
3) <i>Facteurs de risques</i> .....	37
VI.  DIAGNOSTIC.....	40
1) <i>Diagnostic clinique</i> .....	40
2) <i>Diagnostic cytologique</i> .....	40
3) <i>Diagnostic virologique des HPV</i> .....	42
4) <i>Diagnostic par imagerie</i> .....	44
VII.  TRAITEMENT.....	44
1) <i>Dysplasies, condylomes et verrues</i> .....	44
2) <i>Cancer du col utérin</i> .....	46

VIII.	PREVENTION .....	47
1)	<i>Prévention des IST</i> .....	47
2)	<i>Frottis Cervico-utérin (FCU)</i> .....	47
3)	<i>Vaccination</i> .....	48
<b>CHAPITRE 2 : LA VACCINATION ANTI-HPV.....</b>		<b>49</b>
I.	GENERALITES SUR LA VACCINATION .....	49
1)	<i>Histoire de la vaccination</i> .....	49
2)	<i>Principe de la vaccination</i> .....	49
3)	<i>Composition d'un vaccin</i> .....	50
4)	<i>But de la vaccination</i> .....	50
II.	LES VACCINS PROPHYLACTIQUES ANTI-HPV .....	51
1)	<i>Le Gardasil®</i> .....	52
2)	<i>Le Cervarix®</i> .....	56
3)	<i>Le Gardasil® 9</i> .....	61
III.	LES VACCINS THERAPEUTIQUES ANTI-HPV.....	63
IV.	RECOMMANDATIONS VACCINALES .....	63
1)	<i>Population cible</i> .....	63
2)	<i>Age de la vaccination anti-HPV en France</i> .....	63
3)	<i>Schéma vaccinal</i> .....	64
4)	<i>Couverture vaccinale (CV)</i> .....	64
V.	OBSTACLES A LA VACCINATION .....	66
1)	<i>Les polémiques</i> .....	66
2)	<i>Les influences</i> .....	66
<b>CHAPITRE 3 : ARGUMENTAIRE A DESTINATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE .....</b>		<b>71</b>
I.	POURQUOI DOIS-JE FAIRE VACCINER MON ENFANT ? .....	71
1)	<i>Prévention d'une infection potentiellement dangereuse</i> .....	71
2)	<i>Efficacité du vaccin</i> .....	72
3)	<i>Complémentarité avec le FCU</i> .....	73
II.	POURQUOI DOIS-JE FAIRE VACCINER MON ENFANT TOT, POURQUOI NE PAS LUI DONNER LE CHOIX ? .....	73
1)	<i>Efficacité</i> .....	73
2)	<i>Sexualité</i> .....	73
III.	EST-CE QUE LE VACCIN EST SUR ? .....	74
1)	<i>Surveillance</i> .....	74
2)	<i>Maladies auto-immunes</i> .....	75
3)	<i>Les adjuvants</i> .....	76
IV.	QUEL VACCIN PREFERER ?.....	77
V.	POURQUOI NE DOIS-JE PAS FAIRE DE RAPPEL APRES UN CYCLE COMPLET DE VACCINATION ?.....	77

VI.	POURQUOI DOIS-JE FAIRE VACCINER MA FILLE ET PAS MON GARÇON ? .....	78
1)	<i>Bénéfice de l'immunité de groupe</i> .....	78
2)	<i>Le coût</i> .....	79
VII.	POURQUOI MON GYNECOLOGUE M'AS FAIT UN FROTTIS ALORS QUE JE SUIS VACCINEE ? .....	80
VIII.	PEUT-ON TRAITER L'INFECTION A HPV AVEC LA VACCINATION ? .....	81
IX.	LE FAIT QUE LA VACCINATION CIBLE CERTAINS TYPES DE HPV PEUT-IL FAVORISER L'EMERGENCE DES AUTRES TYPES DE HPV ? .....	81
X.	QUELS SONT LES MOYENS QUI PERMETTRAIENT D'AMELIORER LA COUVERTURE VACCINALE ? .....	82
1)	<i>La vaccination à l'école</i> .....	82
2)	<i>Cibler la population dite « antivaccins »</i> .....	83
3)	<i>Réduire la douleur associée à la vaccination</i> .....	84
4)	<i>Modification des conditionnements des vaccins</i> .....	85
5)	<i>Améliorer le suivi gynécologique</i> .....	85
6)	<i>Améliorer le suivi des vaccinations</i> .....	86
7)	<i>Vaccination à l'officine</i> .....	87
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>88</b>
	<b>ANNEXES</b> .....	<b>89</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>96</b>
	<b>SERMENT DE GALIEN</b> .....	<b>103</b>



## LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1</i> : Arbre phylogénétique .....	20
<i>Figure 2</i> : Particules virales de Papillomavirus observées au microscope électronique à transmission, après coloration négative .....	21
<i>Figure 3</i> : Structure du génome de HPV 16 .....	22
<i>Figure 4</i> : Division des HPV selon le tropisme .....	23
<i>Figure 5</i> : Cancers attribuables aux HR-HPV dans le monde .....	24
<i>Figure 6</i> : Composition quantitative en lymphocyte T CD8 et CD4 des infiltrats cellulaires, selon le grade de la lésion .....	27
<i>Figure 7</i> : Myrmécie .....	28
<i>Figure 8</i> : Verrues en mosaïques .....	29
<i>Figure 9</i> : Papillomatose de la cavité buccale .....	29
<i>Figure 10</i> : Condylomes acuminés de la marge anale .....	30
<i>Figure 11</i> : Condylomes acuminés sur le pénis .....	31
<i>Figure 12</i> : Condylomes papuleux chez une femme .....	31
<i>Figure 13</i> : Incidence des cancers liés aux HPV aux Etats Unis en 2009 .....	32
<i>Figure 14</i> : Muqueuse du col utérin .....	33
<i>Figure 15</i> : Histoire naturelle de l'infection à HPV .....	34
<i>Figure 16</i> : Prévalence de l'infection génitale à HPV chez la femme en fonction de l'âge et du niveau socio-économique .....	35
<i>Figure 17</i> : Les différents grades histologiques .....	36
<i>Figure 18</i> : Cervex-Brush® .....	41
<i>Figure 19</i> : Schéma d'un FCU .....	41
<i>Figure 20</i> : Correspondances des différentes classifications histologiques et cytologiques des lésions du col utérin .....	42
<i>Figure 21</i> : Protéine L1 .....	51
<i>Figure 22</i> : Gardasil® .....	52
<i>Figure 23</i> : Analyse de l'efficacité de Gardasil® en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus. ....	55

<i>Figure 24</i> : Efficacité de Gardasil® en prévention des lésions génitales externes chez l'homme.....	55
<i>Figure 25</i> : Cervarix®.....	57
<i>Figure 26</i> : Efficacité du Cervarix® vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade associées aux HPV 16/18 (cohorte ATP).....	59
<i>Figure 27</i> : Efficacité du Cervarix® vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade associées aux HPV 16/18 (population TVC).....	60
<i>Figure 28</i> : Seringue pré-remplie du vaccin Gardasil® 9 .....	61
<i>Figure 29</i> : Tableau comparatif des objectifs de couvertures vaccinales et des couvertures effectivement retrouvées dans l'enquête vaccinoscopie 2011 chez l'adolescent .....	65

## ABREVIATIONS

ADN :	Acide désoxyribonucléique
AIS :	Adénocarcinomes <i>in situ</i>
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARN :	Acide ribonucléique
ASC-US :	Cellules malpighiennes de signification indéterminée ( <i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> )
ATP:	Selon protocole ( <i>According to protocol</i> )
CIN 1/2/3:	Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1/2/3
CV :	Couverture vaccinale
CPA:	Cellules présentatrices d'antigènes
EMA :	Agence européenne du médicament
FCU :	Frottis cervico-utérin
HAS:	Haute autorité de santé
HBSC:	Health Behaviour in School-ages Children
HCSP :	Haut Conseil de la santé publique
HPV :	Papillomavirus humain
HR-HPV :	HPV à haut risque (High-risk)
LR-HPV :	HPV à bas risque (Low-risk)
OMS :	Organisation mondiale de la santé
IST :	Infection sexuellement transmissible
MGT :	Moyenne géométrique des titres
PPE :	Efficacité <i>per</i> protocole ( <i>Per protocol efficacy</i> )
PRR :	Papillomatose respiratoire récurrente
SAGE :	Groupe stratégique consultatif d'experts
SNIIRAM :	Système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie
TVC :	Population totale vaccinée ( <i>Total vaccinated cohort</i> )
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
VLP :	Pseudoparticules virales ( <i>virus like protéine</i> )

## INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est le premier cancer à être reconnu par l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme étant attribuable à près de 100% à une infection d'origine virale. Il est le deuxième cancer féminin le plus fréquent dans le monde, notamment dans les pays en voie de développement. Son agent responsable exclusif appartient à la famille des *Papillomaviridae* : c'est le *papillomavirus humain* (ou en anglais *Human papillomavirus* « HPV »).

Antérieurement, la communauté scientifique à la recherche d'un agent causal des lésions néoplasiques cervicales, avait évoqué le virus *Herpes simplex* comme potentiel responsable. C'est en 1983 que Harald zur Hausen et son équipe ont isolé un HPV au sein de cellules cancéreuses provenant d'une biopsie du col (Dürst M. et al. 1983). Il faudra attendre une dizaine d'années pour que les études épidémiologiques confirment que le HPV était bel et bien à l'origine du cancer du col de l'utérus.

La découverte de ce virus fut récompensée par un Nobel de physiologie-médecine en 2008.

*“We showed for the first time that viruses can persist in human tumor cells as genomes, and probably modify via the genomes these cells into tumor growth.”* Harald zur Hausen.

Actuellement, deux outils complémentaires sont disponibles pour prévenir le cancer du col de l'utérus : la vaccination et la réalisation de frottis cervico-utérin (FCU), qui permet de dépister les lésions précancéreuses.

Dans la première partie de ce manuscrit, nous allons décrire l'agent pathogène HPV responsable de dysplasies du col de l'utérus. Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons au moyen de prévention de l'infection : la vaccination avec actuellement, sur le marché français, deux offres distinctes. Pour finir, une troisième partie sera dédiée aux pharmaciens d'officine, afin d'apporter des éléments théoriques et pratiques dans le but de renforcer leur rôle dans la promotion de la prévention de cette infection.

# CHAPITRE 1 : PAPILOMAVIRUS HUMAIN

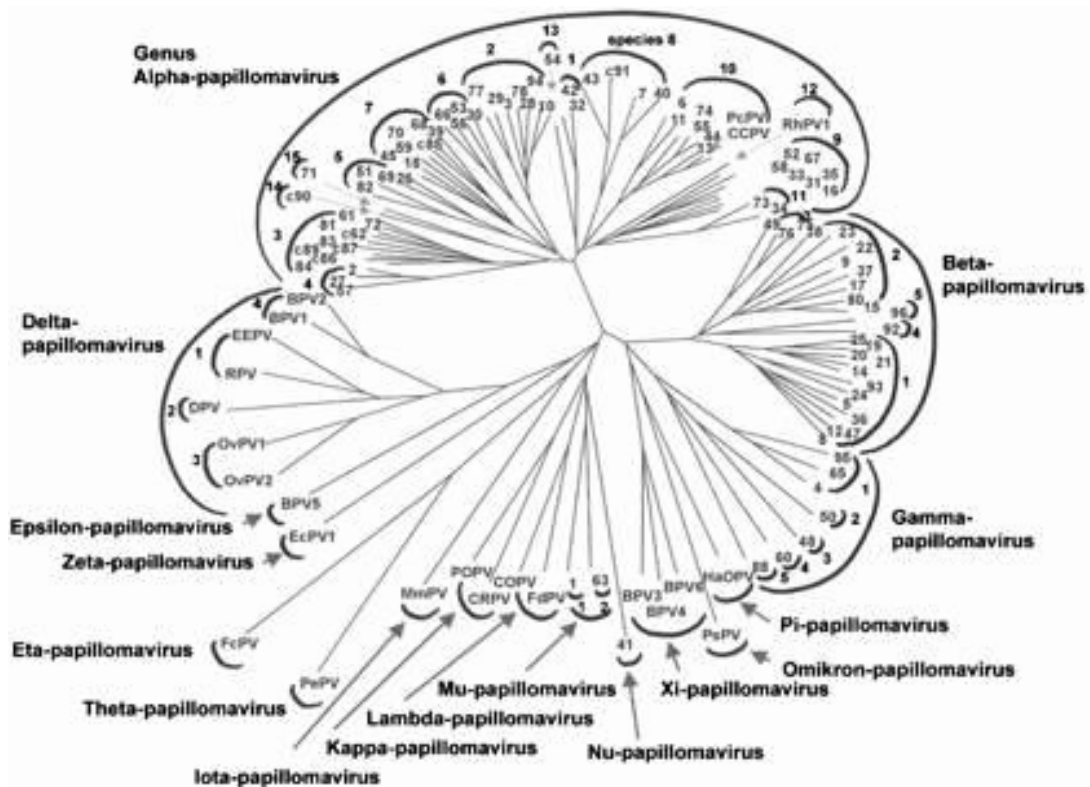
Les papillomavirus humains (HPV) sont connus depuis longtemps (Mendelson and Kligman 1961) mais c'est seulement dans les années 80, grâce à l'évolution des techniques scientifiques, que l'on a mis en évidence le lien entre ces virus et certains cancers dont le premier d'entre eux, le cancer du col de l'utérus. Cette découverte est due à un chercheur allemand, Harald zur Hausen, qui a émis l'hypothèse que si ce virus était responsable, alors une partie de son ADN serait retrouvé dans les cellules tumorales (Peter McIntyre 2005).

Une majorité des infections par HPV passent inaperçues et sont éliminées naturellement par le système immunitaire, mais dans 3 à 10% des cas, le virus persiste et peut conduire à une transformation cellulaire, événement précurseur de la cancérisation de l'épithélium du col utérin.

Aujourd'hui a été identifié un nombre important de génotypes différents de HPV (HPV-1 ; HPV-2 ; HPV-3 ; ...). Une telle diversité va expliquer les localisations et les formes cliniques plus variées de l'infection par les HPV.

## I. TAXONOMIE

Les HPV sont des virus appartenant à la famille des *Papillomaviridae*. Différents genres sont décrits : de l' $\alpha$ - au  $\pi$ -papillomavirus (*Figure 1*). Il existe plus de 120 génotypes différents au sein des HPV spécifiques de l'Homme. Les HPV à hauts risques (HR-HPV) appartiennent au genre Alpha-papillomavirus.



Source : de Villiers et al. 2004

Figure 1 : Arbre phylogénétique

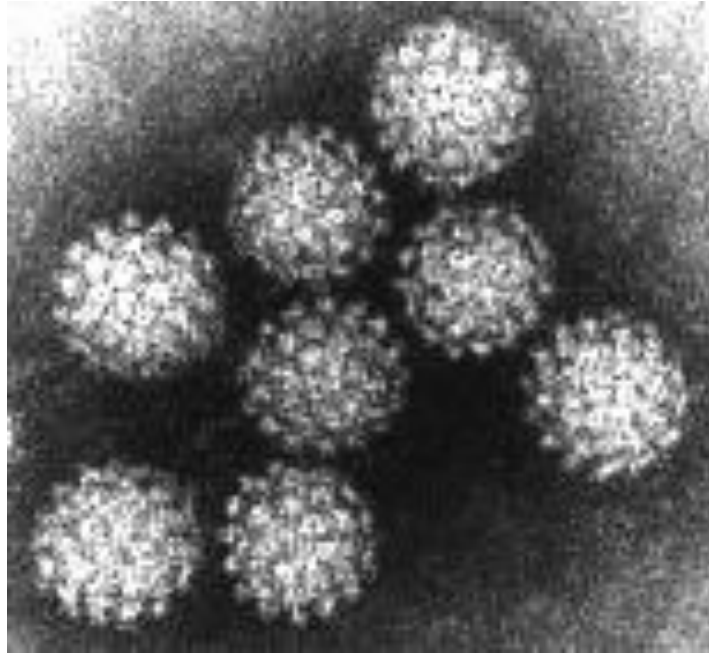
## II. MORPHOLOGIE

### 1) Aspect microscopique

Les HPV sont des virus de petite taille (45-55nm de diamètre) ne possédant pas d'enveloppe (*Figure 2*). Ils sont résistants aux conditions extrêmes de l'environnement (Benabderrahmane and Abramowitz 2006a).

La coque protéique, appelée également capsid, est composée des protéines L1 et L2. Ces deux protéines sont en proportion inégale (L1 est la protéine majeure de la capsid). Exprimées seules, les protéines L1 et L2 ont la particularité de s'auto-assembler en pseudo-particules immunogènes mais non infectieuses (Goffard Anne 2012).

La capsid a une architecture icosaédrique et assure la protection et le transport du génome, l'attachement aux cellules cibles, et porte les déterminants antigéniques immunogènes.



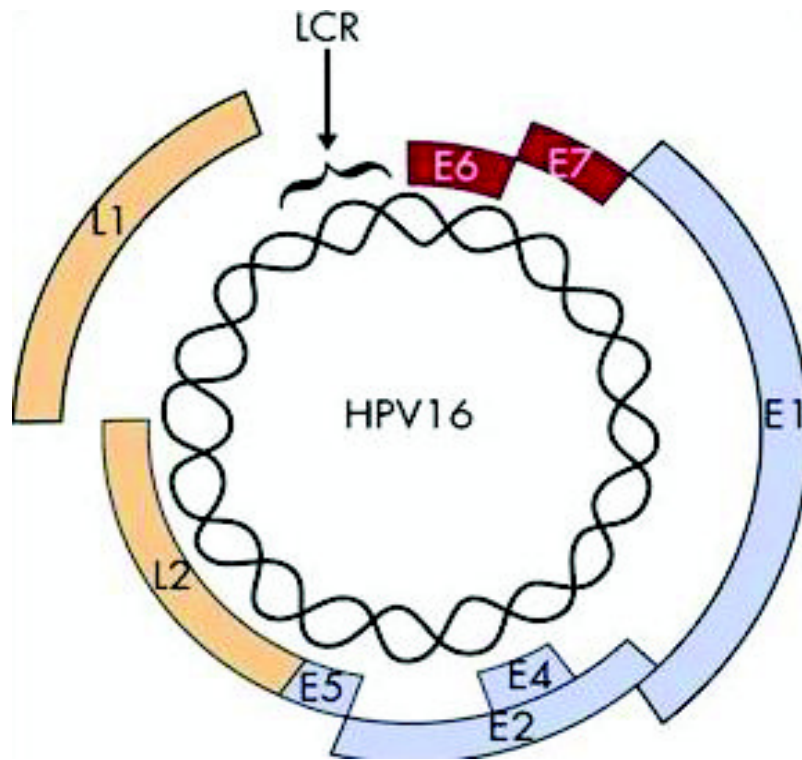
Source : [www.123bio.net/revues/ibouallaga/1.html](http://www.123bio.net/revues/ibouallaga/1.html)

**Figure 2 : Particules virales de Papillomavirus observées au microscope électronique à transmission, après coloration négative**

## 2) Génome

Il est composé d'un ADN circulaire (de forme épisomale) double brins, super-enroulé avec environ 8000 paires de bases et un seul brin codant (Denis et al. 2008). Les gènes d'expressions précoces E (pour « *early* ») codent pour des protéines non structurales, et les gènes d'expressions tardives L (pour « *late* ») codent pour des protéines structurales (Courseau et al. 2013) (*Figure 3*).

On trouve sept protéines précoces qui possèdent chacune une fonction propre. E6 / E7, puis à un moindre degré E2 et E5, permettent l'induction et le maintien de la transformation cellulaire. Ces deux protéines sont toujours présentes dans les cellules cancéreuses, elles vont interagir avec des gènes cellulaires impliqués dans la carcinogenèse. A l'inverse, E1 et E2 sont peu présentes, ce qui a permis d'établir leur action indirecte sur la réplication de l'ADN virale qui passe par la régulation de l'expression de E6 et E7. E2 intervient dans la transcription d'ARN messager. La région LCR (*Long Control Region*) est non codante. Elle contient des signaux de transcription puis est impliquée dans la réplication de l'ADN virale (Denis et al. 2008).

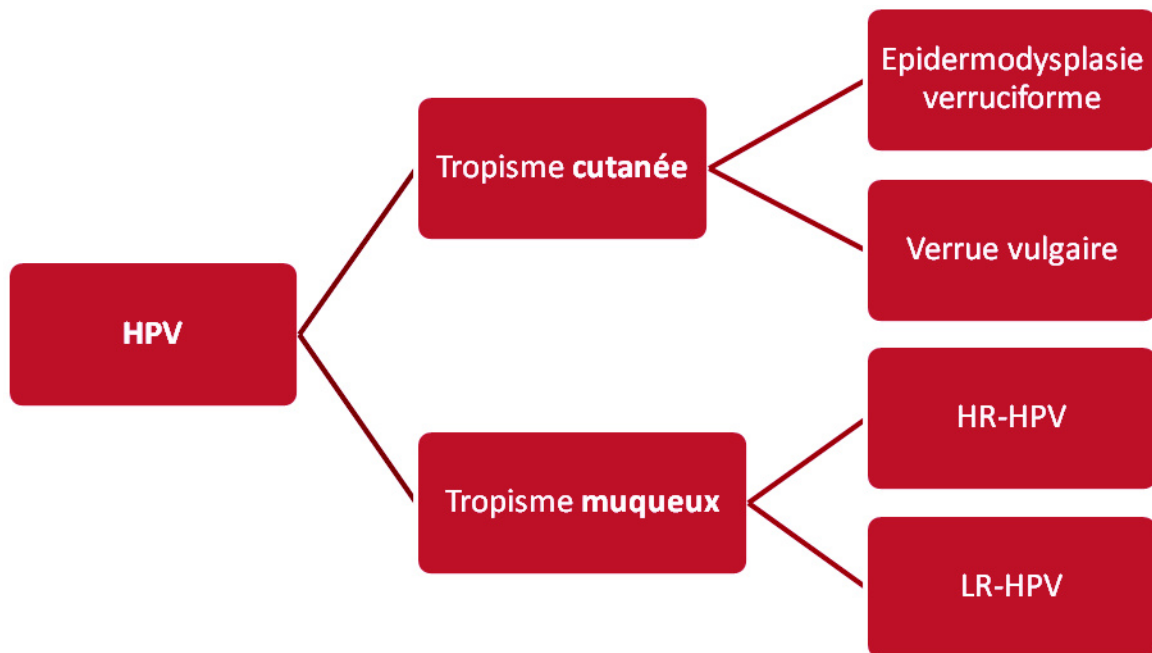


**Figure 3 : Structure du génome de HPV 16.**

### 3) Tropisme

Les HPV infectent les épithéliums malpighiens (peau et muqueuses). Parmi les 120 génotypes différents, certains ont un tropisme cutané, d'autres un tropisme muqueux (*Figure 4*). Quarante HPV infectent la sphère ano-génitale.





**Figure 4 : Division des HPV selon le tropisme**

Parmi les HPV à tropisme muqueux, deux grands groupes de virus sont définis en fonction de leur caractère oncogène ou non, et donc de leur pathogénicité.

*a. HPV à bas risque (LR-HPV)*

Ces virus sont responsables de lésions sans potentiel d'évolution vers des lésions de haut grade. Ils sont responsables de verrues, condylomes ou lésions planes non cancéreuses. On trouve notamment dans ces HPV à bas risques, les types 6, 11, 40, 42, 44, 54, 61, 70, 72, 81 et 89.

*b. HPV à haut risque (HR-HPV)*

Ayant un pouvoir oncogène démontré, ces HPV vont induire des lésions dysplasiques. On décrit actuellement, au sein de ces HPV à haut risque, les types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 et 73. Parmi ces différents types, le HPV-16 et

HPV-18 vont être responsables de 70% des cancer du col de l'utérus (INPES 2014). Les HR-HPV sont impliqués dans d'autres cancers à localisation ano-génitale (vulve, vagin, pénis, anus), mais aussi de cancers de la sphère ORL (notamment du cancer des amygdales) (*Figure 5*).

Localisation	Nombre	Nombre (%) attribuable à HPV	Fréquence HPV-16, 18
Col de l'utérus	492800	492800 (100%)	70%
Pénis	26300	10500 (40%)	63%
Vulve, vagin	40000	16000 (40%)	80%
Anus	30400	27300 (90%)	92%
Bouche	275300	8200 (3%)	95%
Oropharynx	52100	6200 (12%)	90%

Source : Parkin D.M. et Bray F.

**Figure 5: Cancers attribuables aux HR-HPV dans le monde**

### III. PHYSIOPATHOLOGIE

#### 1) Mode d'infection

La transmission du virus se fait par contact direct et rarement indirect (ex : sol de piscine jouant l'hôte intermédiaire dans la transmission des verrues plantaires, partage de linge de toilette...). La grande majorité des contaminations a lieu lors des premiers rapports sexuels. Il n'est pas nécessaire qu'il y ait pénétration. De simples caresses ou un contact orogénital suffit. L'infection ne se transmet pas par le sang (Institut Pasteur 2014).

#### 2) Site d'infection

Le virus va pénétrer les cellules basales des épithéliums. Ce sont les cellules constituant la couche la plus profonde de l'épithélium, en contact avec la membrane basale. L'intérêt de ces cellules dites jeunes est qu'elles se multiplient rapidement. Pour pouvoir atteindre cet épithélium, le HPV profite d'une brèche de l'épithélium, souvent des microlésions (Courseau et al. 2013).

### 3) Incubation

Le temps d'incubation est variable selon l'état immunitaire de l'individu, de quelques semaines à plusieurs mois (Doutre M-S et al. 2005).

### 4) Cycle cellulaire

La première étape consiste en la fixation du virus à des récepteurs cellulaires des cellules basales et ainsi son internalisation. Il se maintient sous forme épisomale et y réplique son ADN. Les régions précoces (E6/E7) ne s'expriment que dans les couches basales à la différence des régions tardives (L1/L2) que l'on trouve dans les couches supérieures des kératinocytes.

En phase de latence l'expression des oncoprotéines E6 et E7 va être inhibée par la protéine E2 et E1. Harald zur Hausen a démontré que des fragments d'ADN du virus étaient intégrés dans les cellules des tumeurs, ce qui a permis de mieux comprendre le rôle des virus dans la transformation des cellules saines en cellules cancéreuses. Le virus va alors pouvoir rompre la protéine régulatrice (E2) et ainsi lever l'inhibition des oncoprotéines E6 et E7. Elles vont se lier à des gènes dits suppresseurs de tumeur (le gène p53 et le gène pRb) ce qui va les inactiver et empêcher la régulation du cycle cellulaire et permettre la transformation tumorale (Yim and Park 2005).

### 5) Réponse immunitaire

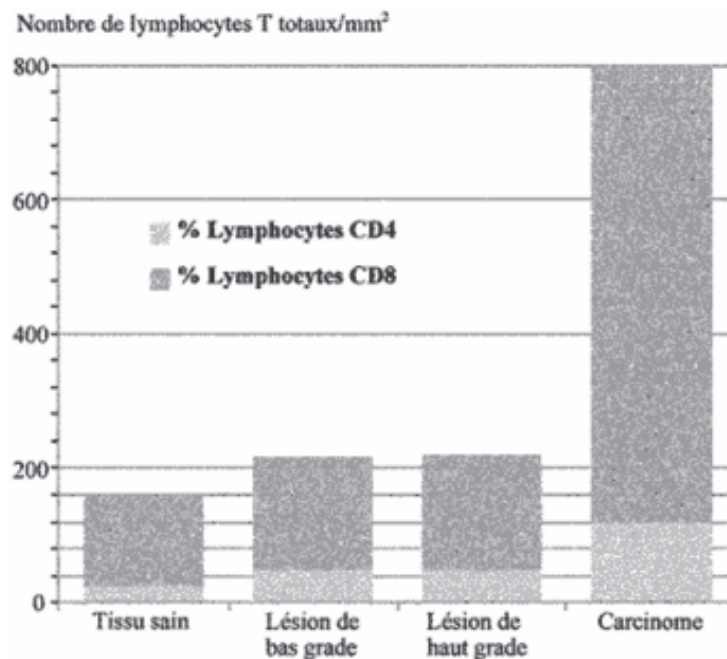
La réponse immunitaire de l'organisme a comme but de s'opposer à la pénétration et/ou la persistance d'une infection par un pathogène.

L'appareil génital est un faible site inducteur et effecteur des réponses immunes (Riethmuller D. and Seilles E. 2000). Néanmoins, l'infection de la muqueuse utérine par un HPV déclenche une réponse immunitaire locale (muqueuse) puis systémique, pour éviter la pénétration et la persistance du HPV (Majewski and Jablonska 1998).

#### *a. Réponse immunitaire locale*

La réponse locale, située au niveau cervical, est caractérisée par un infiltrat cellulaire composé de lymphocytes T CD8 (cytotoxique), de lymphocyte T CD4 (helpers)

ainsi que de cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Cet infiltrat cellulaire varie quantitativement mais également qualitativement en fonction du stade de la lésion, en revanche il est détecté dans l'ensemble des biopsies cervicales présentant une infection par des HPV. On constate que le taux de lymphocyte T CD8 est significativement plus élevé dans les lésions évolutives que le taux de lymphocyte T CD4, avec un rapport CD4/CD8 qui diminue fortement (*Figure 6*). A l'inverse, dans les lésions en voie de régression telles que les condylomes chez la femme, ce sont les lymphocytes T CD4 qui prédominent (Coleman et al. 1994). La variation des taux de CD4 et CD8 pourrait être proposée comme marqueur péjoratif pour signer la persistance ou la régression de l'infection. Cependant, un paradoxe théorique est soulevé car « il est établi que l'élimination des virus non lytiques et n'entraînant aucune réaction inflammatoire décelable, tels que les HPV, nécessite l'intervention, à une phase précoce de l'infection, des lymphocytes cytotoxiques CD8 (encore appelés CTL), seuls capables de lyser et d'éliminer définitivement les cellules infectées. Il serait donc logique de considérer la prédominance des CD8 comme un facteur prédictif de la régression d'une lésion. Les CD4 n'interviendraient que secondairement par un mécanisme d'hypersensibilité retardée. Or, c'est l'inverse qui est observé, suggérant que ces CTL seraient « aveugles » ou inactivés vis-à-vis des épitopes viraux, ce qui pourrait partiellement expliquer le paradoxe ; les mécanismes potentiellement impliqués (tolérance, anergie, apoptose) demeurant très peu explorés. » (Riethmuller D. and Seilles E. 2000).



Source : Biologie des infections à papillomavirus, Greslin et al., 1998

**Figure 6 : Composition quantitative en lymphocyte T CD8 et CD4 des infiltrats cellulaires, selon le grade de la lésion.**

*b. Réponse immunitaire systémique*

A la suite d'une infection par le HPV, la réponse immunitaire de type humoral montre un taux élevé d'anticorps. Ce taux paraît stable et durable dans le temps. Ces anticorps neutralisant vont être dirigés principalement contre les protéines de capsid L1 et L2 du HPV, et seraient un bon marqueur de guérison. Ils permettent de suivre l'efficacité de la vaccination prophylactique. D'autre part, les anticorps dirigés contre les oncoprotéines virales E6 et E7 de HPV-16 sont présents dans près de 50% des cas de cancer cervical avancé. Leur présence et leur titre seraient corrélés au stade de la maladie. La sérologie a un intérêt diagnostique et pronostique limité du fait d'une importante variabilité selon les études (type de HPV infectant, nature des épitopes reconnus et dosage utilisé). Malgré tout, l'exploitation de la séroconversion reste actuellement le meilleur facteur prédictif d'évolution vers le cancer (Ho et al. 1998). Le profil de la réponse immunitaire varie selon le stade de l'infection et certains dysfonctionnements de la réponse

immunitaire, en particulier locale, semblent être à l'origine de l'évolution de l'infection à HPV vers un cancer (Greslin et al. 1998).

## IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES

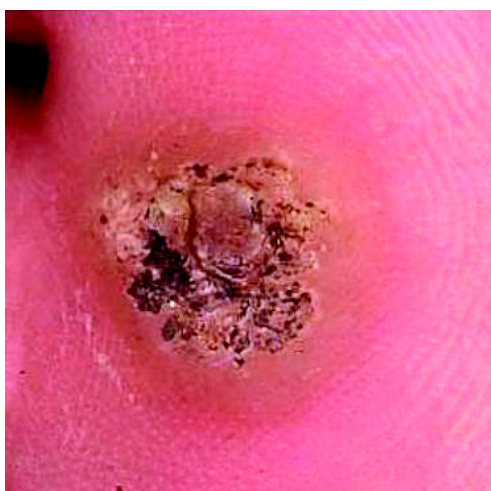
### 1) Tumeurs bénignes

#### *a. Cutanées*

Fréquemment observées, les verrues ou papillomes viraux, sont trouvées surtout dans des zones soumises à des microtraumatismes : pieds, mains, coudes. Plusieurs sortes de verrues existent selon leur aspect et leur localisation sur le corps.

Les verrues plantaires apparaissent parfois lors de la fréquentation d'une piscine collective ou de la pratique d'un sport avec douches communes. On observe la myrmécie (*Figure 7*), c'est une lésion généralement unique, bien circonscrite ponctuée de points noirâtres. La myrmécie peut être douloureuse à la pression contrairement aux verrues en mosaïque (*Figure 8*) qui se présentent sous forme de plaque de peau épaissie recouverte de lésions multiples superficielles et qui sont non douloureuses.

Autre localisation, les mains, touchant une population de professionnels qui sont amenés à manipuler et être en contact direct avec des animaux (vétérinaire, boucher, poissonnier) (Doutre M-S et al. 2005). On parle de verrues vulgaires, conséquence de HPV-1, -2 et -3. Ce sont des lésions hémisphériques uniques ou multiples surélevées.



Source : [www.dermato-info.fr](http://www.dermato-info.fr); Société Française de dermatologie

**Figure 7 : Myrmécie**



Source : [www.dermato-info.fr](http://www.dermato-info.fr); Société Française de dermatologie

**Figure 8 : Verrues en mosaïques**

*b. ORL*

Ils donnent les papillomes laryngés (*Figure 9*) dus à HPV-6 et -11. Trouvés sous le nom de papillomatose respiratoire récurrente (PRR) qui touche les enfants ou les personnes d'un âge avancé. Cette pathologie, certes exceptionnelle, peut amener à l'obstruction des voies respiratoire (OMS 2014).



Source : Benabderrahmane and Abramowitz 2006

**Figure 9 : Papillomatose de la cavité buccale**

### c. Ano-génitales

On parle de condylomes ou végétations vénériennes.

\*Les condylomes acuminés sont une hypertrophie des papilles dermiques. C'est la lésion macroscopique également nommée crête de coq. Ils sont en général bénins mais leur impact psychologique est important (Louie et al. 2008) (*Figure 10* et *Figure 11*).

\*Les condylomes papuleux ressemblent aux verrues planes. Ce sont des papules multiples de couleur rosée ou brunâtre ayant une surface lisse (*Figure 12*). Il existe une forme profuse appelée papulose bowénoïde.

\*Les condylomes plans sont souvent invisibles à l'œil nu et atteignent les organes génitaux internes et externes avec une évolution cancéreuse possible et non négligeable.

Chez l'homme, aucune zone de l'appareil génital externe n'est épargnée. Le HPV peut se localiser partout. Chez la femme, le nombre de localisation est aussi varié que chez l'homme (petites et grandes lèvres, clitoris, zone péri-urétrale, périnée, vagin et col utérin).

Cette atteinte peut être observée chez le jeune enfant durant ses cinq premières années de vie. La cause la plus fréquente est la transmission mère-enfant. La mère atteinte d'un HPV au niveau génital le transmet à son enfant pendant l'accouchement. Une césarienne prophylactique peut être proposée à ces femmes enceintes porteuses de lésions condylomateuses. L'auto ou l'hétéro-inoculation à partir de HPV-2 généralement responsable de verrues cutanées en est une autre explication possible. La dernière cause, à évoquer avec grande prudence mais sans l'ignorer est l'abus sexuel.



Source : [www.egidd.fr/HPV.htm](http://www.egidd.fr/HPV.htm)

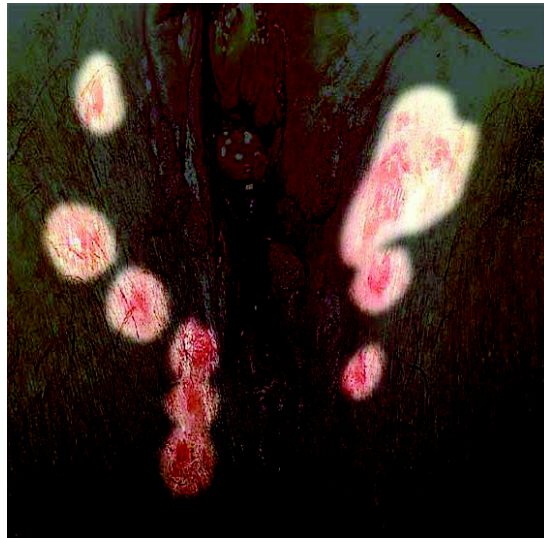
**Figure 10 : Condylomes acuminés de la marge anale**





Source : [www.docteur-bafghi.fr](http://www.docteur-bafghi.fr); Centre gynécologique et mammaire de Nice

**Figure 11 : Condylomes acuminés sur le pénis**



Source : [www.dermato-info.fr](http://www.dermato-info.fr); Société Française de dermatologie

**Figure 12 : Condylomes papuleux chez une femme**

## 2) Tumeurs malignes

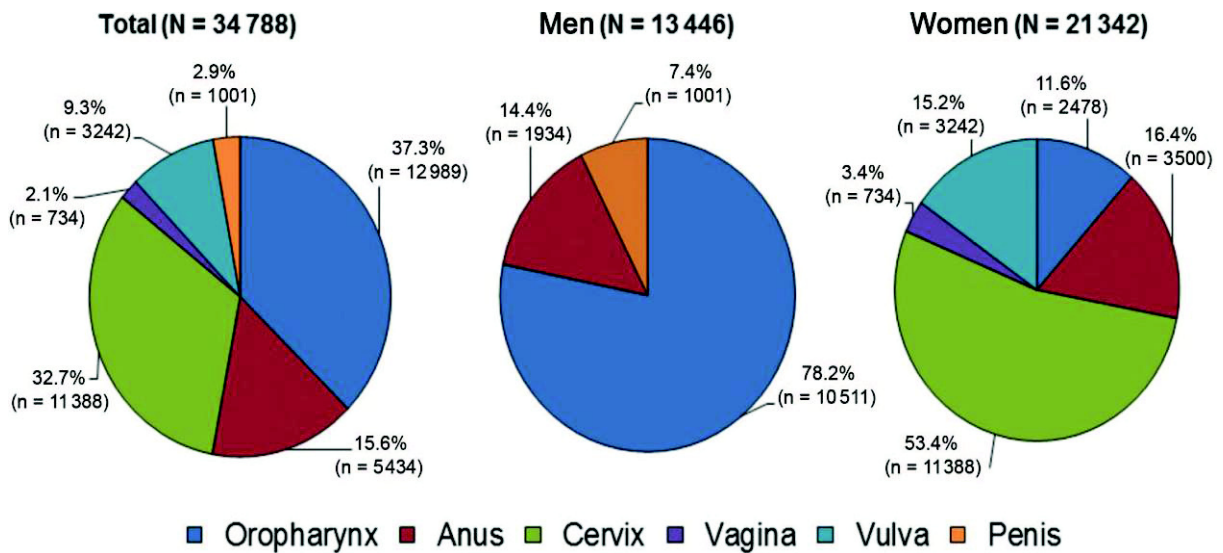
### *a. Cutanées*

L'épidermodysplasie verruciforme est une maladie liée à un déficit immunitaire congénital monogénique (c'est une maladie autosomale récessive), responsable d'une prolifération cutanée incontrôlée de lésions liées à l'HPV. Cette maladie expose à un risque

élevé de cancer de la peau mais reste très rare. Dans 80% des cas, les proliférations observées sont dues à HPV-5, -8 et -47.

*b. ORL*

Ces tumeurs peuvent être localisées sur de multiples sites de l’oropharynx et notamment des amygdales. On les trouve chez les deux sexes, et sont très fréquentes. En 2009, aux Etats-Unis, parmi les cancers liés à un papillomavirus (*Figure 13*), les cancers de l’oropharynx étaient les plus nombreux (37,3%, n=12989), devant les cancers du col utérin (32,7%, n=11388). Le plus fréquent des cancers de la cavité buccale lié à HPV est celui de l’amygdale (environ 50%) (Hobbs et al. 2006). Les cancers de l’amygdale associés à HPV ont un meilleur pronostic comparé à ceux associés à une autre cause.



Source : Jamal A. et al, JNCI, 2013

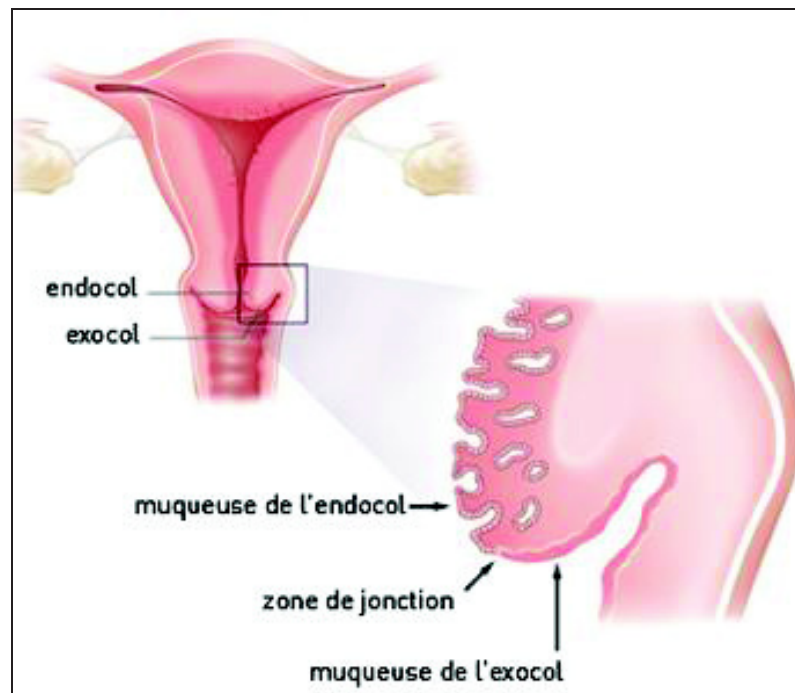
**Figure 13 : Incidence des cancers liés aux HPV aux Etats Unis en 2009**

*c. Ano-génitales*

Les infections par certains HPV au niveau de l’anus peuvent aboutir à un carcinome épidermoïde du canal et/ou de la marge anale, comme les tumeurs de Buschke-Lowenstein (TBL). Ces tumeurs restent rares, elles font suite à un condylome « négligé » ou résistant qui mène dans 30-50% des cas à un carcinome épidermoïde invasif. De même pour la

maladie de Bowen, lésion précancéreuse qui, si elle n'est pas traitée, aboutit à la cancérisation (Benabderrahmane and Abramowitz 2006).

La quasi-totalité des cancers du col de l'utérus sont des carcinomes (tumeurs qui naissent au niveau des épithéliums). Pour 85% d'entre eux, ce sont des carcinomes épidermoïdes qui touchent l'épithélium malpighien de l'exocol (*Figure 14*). Le faible pourcentage restant (15%) sont des adénocarcinomes qui se développent au niveau de l'endocol (l'adénocarcinome est un cancer glandulaire) (Parkin D.M. and Bray F. 2006).



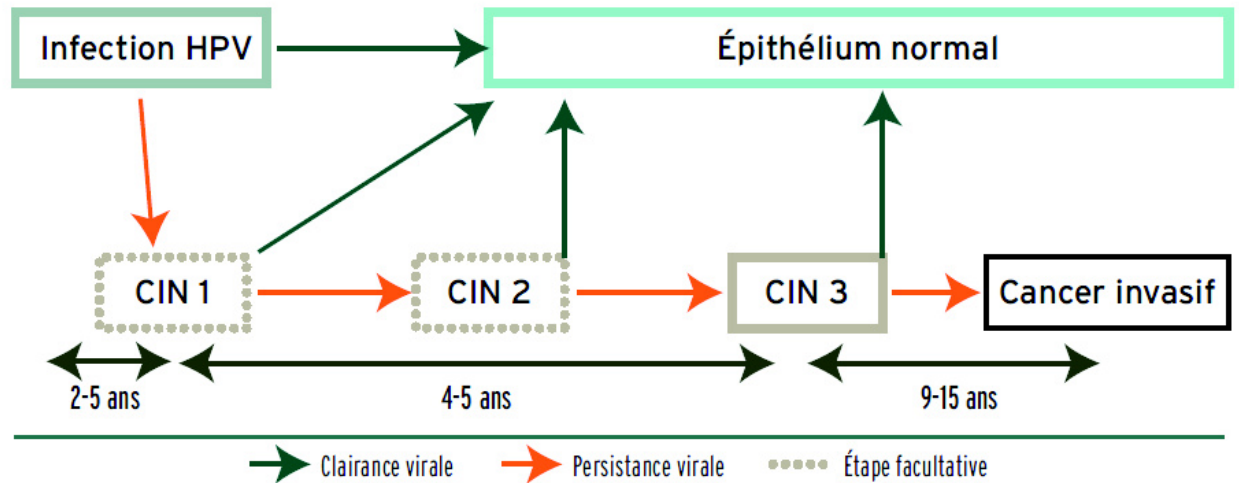
Source : INCa ; [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

**Figure 14 : Muqueuse du col utérin**

## **V. EPIDEMIOLOGIE**

L'infection génitale à HPV est une infection sexuellement transmissible (IST) très fréquente. C'est même l'IST la plus courante dans le monde (Louie et al. 2008). La plupart des personnes sexuellement actives (80%) contracteront au cours de leur vie, principalement dans les premières années de la vie sexuelle, une infection due au HPV. 40% des infections ont lieu dans les deux ans du premier rapport sexuel. La primo-infection passe toujours inaperçue avec une durée médiane de portage du virus d'environ

quinze mois. 80% des personnes infectées vont éliminer naturellement le virus sans même avoir eu notion d'être infectées. On parle ainsi de clairance virale (*Figure 15*). Ce n'est malheureusement pas l'évolution de toutes les infections qui peuvent, pour certaines, devenir chroniques. On parle d'infection persistante.



CIN : dysplasies cervicales de stade 1 ou 2 ou 3

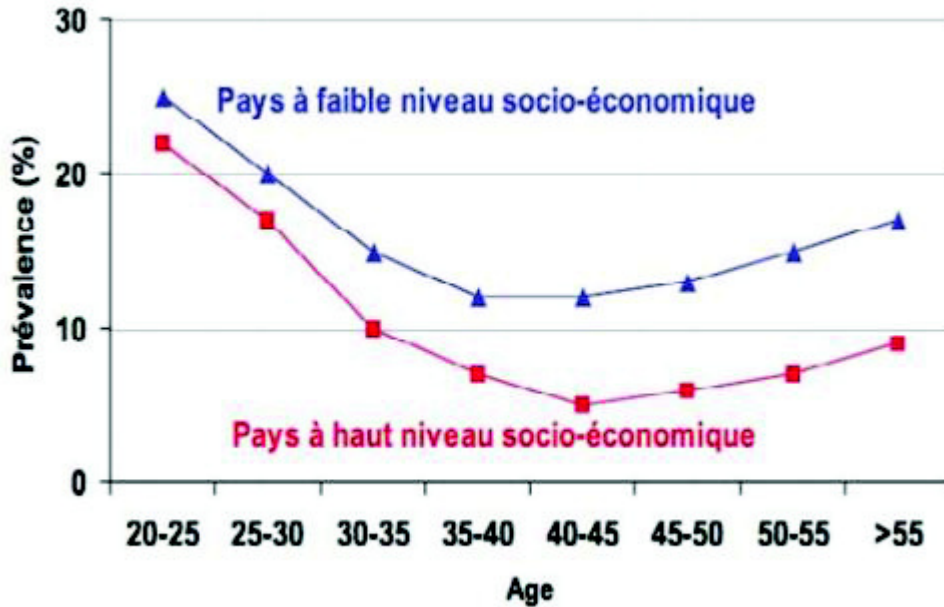
Source : InVS, 2009

**Figure 15 : Histoire naturelle de l'infection à HPV**

### 1) Prévalence

La prévalence de l'infection à HPV est variable selon une multitude de critères tels que sa localisation, l'âge, le sexe, le lieu de vie, le statut immunitaire, l'orientation et les pratiques sexuelles de la population étudiée. Les chiffres peuvent varier en fonction de la technique d'identification du virus.

Dans notre manuscrit, nous allons cibler les HPV responsables du cancer du col de l'utérus chez la femme. Nous nous basons ainsi sur la détection d'ADN viral au niveau cervical. Deux principaux critères vont entrer en jeu : l'âge et l'origine géographique (*Figure 16*).



Source : San José et al. 2007

**Figure 16 : Prévalence de l'infection génitale à HPV chez la femme en fonction de l'âge et du niveau socio-économique**

La tranche des femmes jeunes (20-25 ans) est la plus touchée. On constate que la prévalence diminue progressivement avec l'âge (phase transitoire de l'infection) pour ré-atteindre de forts taux chez les femmes de 50-55 ans (possible lien avec la ménopause). Cette observation s'explique probablement par des modifications graduelles de l'épithélium du col utérin pendant toute la vie, et qui rendraient les femmes plus sensibles à l'infection à certaines périodes de la vie (Sellors JW. and Sankaranarayanan R. 2003). Une méta-analyse mondiale, portant sur 157879 femmes avec une cytologie cervicale normale rapportait une prévalence globale de 10,4%. C'est en Afrique et Amérique du sud que les taux sont les plus élevés (supérieurs à 20%) (Sanjosé et al. 2007).

## 2) Incidence

En France, le cancer du col de l'utérus est le onzième cancer touchant la femme. Près de 3 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dans le pays. Parmi eux, il cause 1 000 décès annuels. Pour schématiser, dans un groupe de 1250 femmes : 1000 vont

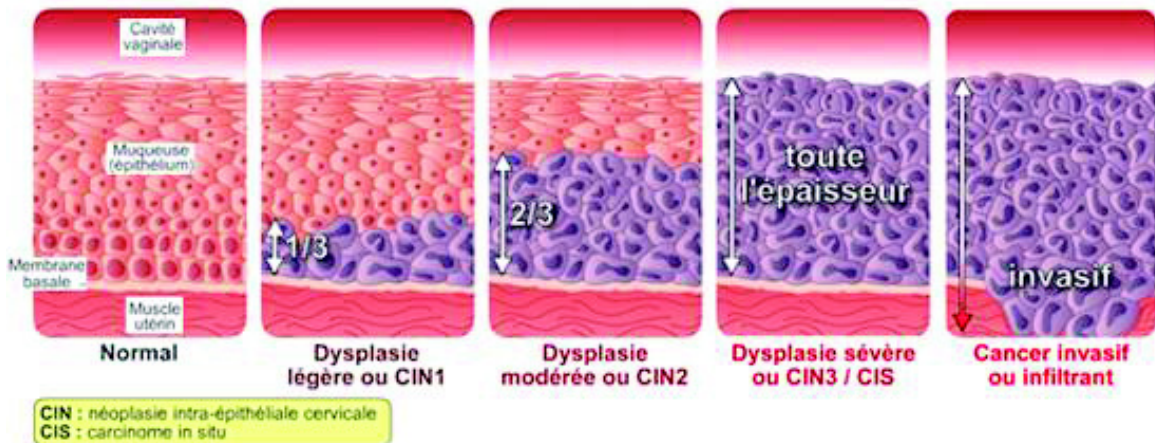
rencontrer le virus, 100 ne vont pas réussir à l'éliminer, 10 auront des lésions et une développera un cancer du col.

Les lésions précancéreuses ont comme traduction histologique une modification des cellules de l'épithélium. On les nomme également dysplasies ou néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN). Selon l'étendue, on classe les CIN en trois grades. (Figure 17). Les lésions précancéreuses, quelque soient leur stade, ont une probabilité non négligeable de régresser spontanément.

Quand les cellules transformées ont totalement envahi l'épaisseur de l'épithélium, on parle de dysplasie sévère (CIN-3) et/ou de cancer *in situ*. Une extension au-delà de la membrane basale est possible, elle signe un cancer dit invasif.

L'histoire d'une infection par un type oncogène va durer près de 20 ans (temps pendant lequel les lésions vont passer à différents types histologiques) pour aboutir d'une infection persistante au cancer invasif du col.

Le cancer invasif peut s'étendre et ainsi envahir les organes voisins. Des cellules cancéreuses peuvent se libérer de la tumeur et se délocaliser en passant par les vaisseaux lymphatiques. Ces cellules formeront alors des métastases (INCa 2011).



Source : [www.papillomavirus.fr](http://www.papillomavirus.fr) ; Sanofi Pasteur MSD

**Figure 17: Les différents grades histologiques**

Il existe deux grandes classifications des grades histologiques, la classification de Richard (CIN) et la classification selon l'OMS (dysplasie) (Figure 20).



L'infection par un HPV persistant est une cause nécessaire mais non suffisante au développement d'un cancer du col de l'utérus. Il existe différents facteurs intervenant dans la genèse de ce cancer.

### 3) Facteurs de risques

Le fait que de nombreuses femmes ayant contracté une infection par un HPV oncogène ne développent pas de cancer, ainsi que la variation du temps de latence entre l'infection et le développement d'un cancer, permet d'affirmer que des cofacteurs interviennent.

#### *a. Liés au virus*

##### *\*Génotype :*

Il existe une grande diversité au sein des papillomavirus, avec une pathogénicité observée différente en fonction des génotypes. Parmi les HPV à tropisme muqueux, les HR-HPV peuvent persister, s'intégrer et favoriser la transformation cellulaire conduisant à un sur risque d'évolution vers le cancer. Le plus fréquent d'entre eux est le HPV-16. L'infection simultanée par plusieurs génotypes oncogènes est également un sur-risque (HAS 2013).

#### *b. Liés à l'hôte*

##### *\*Facteurs génétiques :*

Les gènes HLA (*Human Leucocyte Antigen*) sont intimement liés au système immunitaire et jouent un certain rôle (ni nécessaire, ni suffisant) de protection ou de prédisposition au développement de dysplasies cervicales. Par exemple, une étude met en évidence que la présence du gène HLA DRB1 a un effet protecteur vis-à-vis du cancer du col de l'utérus (Franceschi et al. 2002).

Des études montrent également la prédisposition génétique au sein d'une même famille. Lorsqu'une mère est atteinte d'un cancer du col alors la probabilité de développer un cancer du col est augmentée pour ses filles (Muñoz et al. 2004).

##### *\*Déficits immunitaires :*

Qu'il soit acquis à la suite d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou secondaire à un traitement immunosuppresseur ou régulateur, tout

déficit immunitaire cellulaire rend vulnérable aux infections virales. La co-infection VIH-HPV est fréquente en raison d'un mode de contamination commun. Une étude américaine a mis en évidence depuis longtemps une incidence augmentée de cancers cervicaux chez les femmes séropositives de moins de 50 ans (Maiman et al. 1993). Le cancer du col est ainsi le cancer le plus fréquent chez la femme infectée par le VIH. On constate que les femmes séropositives, ayant un taux de lymphocyte T-CD4+ bas (inférieur à 200 cellules/ $\mu$ L) ne peuvent pas freiner l'infection par le HPV. Une étude française a montré que la mise en place d'un traitement antirétroviral efficace pour le VIH entraîne une réduction des dysplasies de tous grades (de 53-69% après 5 mois de traitement), lié à la restauration des lymphocytes T-CD4+, mais n'affecte pas ou peu les cancers associés au HPV (Heard et al. 1998). Au contraire, des études américaines ne retrouvent pas les bénéfices liés à la mise en place des antirétroviraux. On ne peut donc pas établir une stratégie thérapeutique spécifique chez les personnes co-infectées, même si aujourd'hui les recommandations prônent un traitement universel, dès la découverte de la séropositivité VIH.

Pour les personnes transplantées, l'immunodépression induite par leur traitement est à l'origine d'un accroissement du risque de cancer. L'immunosuppression secondaire au traitement est susceptible de réactiver le virus HPV jusque-là quiescent (Benabderrahmane and Abramowitz 2006a).

*\*Grossesse :*

Elle est considérée comme étant un facteur favorisant le développement de lésions à HPV, possiblement à cause des modifications de la structure des épithéliums liées aux changements hormonaux, et aux modifications immunitaires observées pendant la grossesse, la grossesse entraînant une immunodépression transitoire.

*\*Age :*

C'est un critère très important. La majorité des femmes s'infectent précocement, lors des premiers rapports sexuels, avec un pic avant l'âge de 25 ans et un taux de clairance très élevé (de l'ordre de 90%). A l'opposé chez les femmes adultes, le taux de guérison spontanée est moindre, de l'ordre de 50% (Montsonego J. 2007). L'âge croissant augmente le surrisque d'évolution défavorable (Khan et al. 2005).



*\*Niveaux socio-économique :*

La mortalité consécutive à un cancer du col de l'utérus est connue pour être associée à des indicateurs de vulnérabilité socioéconomique (Menvielle et al. 2005). Les données du baromètre cancer 2010 (INPES) montrent que le recours au dépistage par frottis est moins fréquent chez les femmes disposant d'un faible revenu, bénéficiant de la couverture maladie universelle complémentaire (CMU c) ou ayant un niveau de diplôme inférieur au baccalauréat.

*\*Tabac :*

Le tabagisme y compris passif, est un important facteur de carcinogénèse. Il est mis en cause dans les cancers de l'oropharynx mais également dans les cancers cervicaux. Les femmes fumeuses sont donc plus à risque de développer un cancer du col de l'utérus comparé aux femmes n'ayant jamais fumé. Pour autant, il n'y a pas d'association entre adénocarcinomes et tabagisme (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer et al. 2007).

*\*Nombre de partenaires sexuels :*

Plus le nombre de partenaires sexuels rencontrés est élevé plus le risque est élevé. Ce facteur est significatif au-delà de 5 partenaires différents et principalement sur les 24 derniers mois. Une étude américaine montre que ce risque augmente également avec le nombre de partenaires antérieurs du conjoint masculin (Louie et al. 2008).

*\*Circoncision :*

Une étude révèle que la circoncision masculine réduit le risque d'infection à HPV au niveau du pénis mais également, pour les hommes ayant eu différentes partenaires sexuelles, qu'elle réduit le risque de cas de cancer du col chez leur femme actuelle (Castellsagué et al. 2002).

*\*Contraceptifs oraux :*

Selon la méta-analyse de Smith, le risque de cancers invasifs augmenterait avec la durée d'utilisation de la pilule (Smith et al. 2003). Chez une femme qui prend un contraceptif oral depuis plus de 10 ans, le risque est multiplié par deux versus une femme n'ayant jamais utilisé ce type de contraceptif. L'œstrogène serait mis en cause. Les études

sont à interpréter avec précaution car l'exposition au HPV, responsable de cancers cervicaux, n'est pas indépendante de la prise de pilule (Denis et al. 2008).

## VI. DIAGNOSTIC

### 1) Diagnostic clinique

Les condylomes et verrues sont visibles macroscopiquement. La personne infectée peut diagnostiquer ces lésions corporelles comme par exemple au moment de la douche. Ces manifestations sont rarement douloureuses. Le préjudice va essentiellement être esthétique et moral.

De même le médecin gynécologue, à l'aide d'un speculum et d'un colposcope, peut vérifier l'intégrité du col de l'utérus. Le coloscope est un appareil grossissant qui aide à une observation minutieuse de la muqueuse, qui après application de réactifs comme l'acide acétique révèle les zones lésées possibles. On appelle cet examen une colposcopie. Il est généralement recommandé après un frottis non concluant et permet d'associer une biopsie. La biopsie, établit le diagnostic et le stade de la lésion ou du cancer (X. Carcopino et al. 2009).

### 2) Diagnostic cytologique

Le frottis cervico-utérin (FCU), aussi nommé test de Pap ou test de *Papanicolaou* (nom de son inventeur le Dr George Papanicolaou), consiste à prélever avec précaution des cellules du col de l'utérus pour ensuite les transmettre au laboratoire de cytologie où un spécialiste les observe sur lame. Ce prélèvement gynécologique est réalisé par le gynécologue, le médecin traitant ou le biologiste médical. Ce test permet de détecter les changements subis par les cellules du col de l'utérus mais ne permet en aucun cas d'affirmer une infection quelle qu'elle soit, y compris du HPV.

Deux techniques sont possibles :

-Méthode classique ou conventionnelle. Les cellules prélevées sont étalées sur lame puis fixées immédiatement par le clinicien. Le prélèvement est réalisé à l'aide d'une spatule d'Ayre (spatule en bois/plastique à extrémité bifide), qui permet de prélever à la zone de jonction entre la muqueuse de l'exocol et la muqueuse de l'endocol (*Figure 14*),

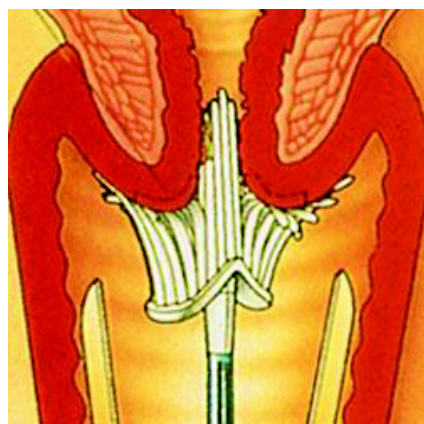
associé à un deuxième prélèvement à l'aide d'une brosse spécifique appelée Cytobrush® qui permet d'atteindre le canal cervical (endocol). Cette procédure laisse place à la méthode en milieu liquide qui permet un taux de transfert des cellules prélevées beaucoup plus important (taux de transfert au alentour de 25-30% contre quasiment 100% avec la méthode en milieu liquide) (Dachez R. 2000).

-Méthode en milieu liquide. On utilise un dispositif nommé Cervex-Brush® (*Figure 18*) qui permet un prélèvement à la fois de l'exocol et de l'endocol (*Figure 19*). La brosse est ensuite introduite dans le milieu de conservation, on frotte celle-ci contre les parois du flacon afin que les cellules prélevées se détachent. On ne doit pas laisser la brosse dans le flacon. On la retire pour la jeter. Le flacon de recueil est fermé, identifié puis il est transmis au laboratoire d'anatomopathologie. Ceci permet un examen et une interprétation cytologique (Abbara A. 2013).



Source :Rovers®

**Figure 18 : Cervex-Brush®**



Source : <http://associationpourlasanteetlenvironnement.skynetblogs.be/archives/2006/06/index-6.html>

**Figure 19 : Schéma d'un FCU**

Pour l'interprétation cytologique, on utilise depuis 2001 le système de Bethesda comme référence, mais il en existe d'autres (*Figure 20*). C'est ce système qui est recommandé pour la rédaction des comptes rendus cytologiques. La classification histologique est employée pour le diagnostic.

<i>Système de Bethesda</i>	<i>Classification Richard (CIN)</i>	<i>Classification de l'OMS</i>
Normal	Normal	Normal
ASC-US AGC-US	Atypie	Atypie
LIEBG	CIN 1	Dysplasie légère
LIEHG	CIN 2	Dysplasie modéré
LIEHG	CIN 3	Dysplasie sévère
LIEHG	CIN 3	Carcinome in-situ
Carcinome épidermoïde invasif	Carcinome épidermoïde invasif	Carcinome épidermoïde invasif

Source : Bethesda system 2001, Dr Aly Abbara

**Figure 20 : Correspondances des différentes classifications histologiques et cytologiques des lésions du col utérin**

Un FCU mettant en évidence des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) est actuellement la seule indication à l'utilisation du test HPV.

### 3) Diagnostic virologique des HPV

Il repose sur la détection du génome viral par l'intermédiaire de méthodes très sensibles et spécifiques de biologie moléculaire. En pratique il n'est pas nécessaire d'analyser précisément le type de HPV concerné (génotypage) mais de déterminer si le virus appartient au groupe LR-HPV ou HR-HPV. Cependant, l'incorporation du génotypage peut être utile pour interpréter un résultat positif chez une femme vaccinée. En France, à l'heure actuelle il n'y a pas de recommandation officielle de génotypage.

Plusieurs méthodes sont possibles et décrites dans le Rémic 5.2 pour la réalisation de ce diagnostic, couramment nommé test HPV.

#### *a. Amplification du signal.*

Il s'agit de techniques d'hybridation en phase liquide.

\* La technique de capture d'hybrides utilise un pool de sondes ARN spécifiques de 13 HR-HPV, s'hybridant avec l'ADN viral, et des anticorps marqués capturant les hybrides ARN/ADN avec une révélation par chimioluminescence. Il n'y a pas de contrôle de la cellularité.

\* Une technique utilise un pool de sondes ADN spécifiques de 14 HR-HPV qui s'hybrident avec l'ADN viral formant un trimère reconnu et clivé par une enzyme, et une détection de la fluorescence émise. Un contrôle de cellularité est inclus. Exemple du test Cervista® HPV HR.

#### *b. Amplification de la cible*

\* On trouve la PCR (*polymerase chain reaction*) qui permet la détection des génotypes HR-HPV et parfois de génotypes LR-HPV. Deux techniques de PCR en temps réel multiplexes avec génotypage partiel (HPV-16 et -18) sont principalement utilisées. Elles ont un contrôle de cellularité.

\* L'amplification isotherme est une technique de détection des ARNm des oncoprotéines virales E6/E7 de 14 génotypes HR par TMA (*transcription mediated assay*). C'est un test cliniquement validé qui a l'avantage de détecter un marqueur d'activité transcriptionnelle du génome viral.

Le diagnostic virologique est réalisé à la suite d'un FCU avec cytologie ASC-US. En proportion, cela représente 3 à 5% des FCU (HAS 2014). En France, à l'heure actuelle c'est la seule indication de recherche des HR-HPV recommandée par la HAS et inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale. La recherche de HR-HPV est positive dans environ 50% des FCU ASC-US, ce qui doit conduire à la réalisation d'une colposcopie. Un test faussement négatif est possible si le génotype n'est pas détecté par la technique utilisée, si le nombre de copie de génomes viraux est inférieur au seuil de détection, ou encore si le nombre de cellules est insuffisant pour les rares tests ne disposant pas de contrôle de cellularité.

Avant 30 ans une femme ayant un FCU normal peut présenter un test HPV positif car la fréquence de l'infection chez la femme jeune est élevée. Elles sont porteuses saines et la majorité des infections sont transitoires et disparaissent spontanément. C'est une raison pour laquelle le test HPV est utilisé en deuxième intention avant 30 ans, permettant ainsi d'éviter des inquiétudes à tort chez beaucoup de femmes. A l'inverse après 30 ans un test HPV positif chez une femme qui a un FCU normal doit être pris en considération. Si le

test demeure positif 6-9 mois plus tard, il témoigne d'une infection persistante et donc un risque éventuel de lésions sous-jacentes précancéreuses actuelles ou futures. Cette indication dans le dépistage primaire après 30 ans est encore à l'étude et donc facturée directement par le laboratoire. Une autre utilisation possible est la surveillance post-thérapeutique des lésions de hauts grades (CNGOF).

Deux professionnels peuvent réaliser ce test : un biologiste médical ou un anatomo-cytopathologiste. Le processus de prélèvement est le même que pour un FCU. De manière générale, il est réalisé avec le même prélèvement utilisé pour le frottis (sous réserve qu'il soit fait en phase liquide avec un milieu de transport conforme pour biologie moléculaire). C'est l'avantage de la cytologie en milieu liquide qui avec un unique prélèvement permet de réaliser différents tests.

#### 4) Diagnostic par imagerie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est réalisée après confirmation du diagnostic de cancer, et permet d'estimer la taille de la tumeur et de surveiller son extension. Dans le cas des cancers du col de l'utérus, l'IRM pelvien est l'examen d'imagerie de référence.

## VII. TRAITEMENT

### 1) Dysplasies, condylomes et verrues

#### *a. Cryothérapie par azote liquide*

Cette technique est principalement utilisée par les dermatologues afin de « bruler » les verrues cutanées à l'aide d'un gaz réfrigérant (-40°). L'avantage de ce traitement est qu'il peut être réalisé immédiatement pendant la consultation.

#### *b. Vaporisation au laser CO2*

Les gynécologues ont recours à ce moyen contre les condylomes à localisation génitale mais également contre les dysplasies du col de l'utérus.

### *c. Bistouri électrique*

Ce traitement est réalisé sous anesthésie générale ou locale selon l'étendue des lésions. Il est utilisé par le proctologue contre les condylomes du canal anal ou contre les condylomes plans ou végétant de la marge anale. C'est la technique d'électrocoagulation.

### *d. Pommade Aldara® 5%*

Cette crème à base d'imiquimod (imidazoloquinoline) modifie la réponse immunitaire. Elle permet une concentration locale d'interférons alpha, de TNF alpha et d'autres cytokines après application de la crème. L'imiquimod n'a pas une action antivirale directe mais est très efficace sur les infections virales, et se comporte comme un agent anti-tumoral indirect (Thériaque 2015).

### *e. Solution Condylone® 0,5%*

Ce médicament dermatologique est extrait des racines et rhizomes séchés de la podophylline (*Podophyllum peltatum* et *emodi*). Le principe actif extrait est la podophyllotoxine. Il va avoir une action antimitotique et cytolytique qui conduit à la nécrose des verrues et des condylomes acuminés (Thériaque 2014). Le schéma thérapeutique habituel est de deux applications par jour pendant 3 jours consécutifs, renouvelable chaque semaine avec une durée maximum de 5 semaines consécutives. Elle peut être injectée directement à l'intérieur de la lésion.

### *f. La conisation*

La conisation est un acte chirurgical qui consiste à retirer un bout du col utérin. C'est la technique la plus courante et la plus efficace en présence d'anomalies de revêtement du col. Elle va avoir deux objectifs. Le premier est de retirer toute la région du col de l'utérus contenant les lésions afin de prévenir une évolution vers la cancérisation. L'autre objectif est de pratiquer une biopsie permettant ainsi un examen anatomopathologique afin de poser le diagnostic et confirmer le retrait de toute la partie suspecte.

## 2) Cancer du col utérin

Le choix du traitement est étudié au cas par cas lors de réunions de concertations pluridisciplinaires (HAS 2010). Les médecins prennent en compte les caractéristiques du cancer avec la localisation, le type histologique, le degré d'extension mais également les critères personnels du patient comme l'âge, les antécédents médicaux, l'état de santé global et le désir futur d'enfant. Une consultation d'annonce permet au médecin d'expliquer les traitements proposés ainsi que les bénéfices attendus avec les effets secondaires possibles. La proposition de traitement devra être validée en accord avec le patient. Différentes techniques sont utilisées et quelques fois associées (INCa 2011).

### *a. La chirurgie :*

Elle est principalement utilisée pour les tumeurs limitées au col de l'utérus, on va supprimer la totalité de la tumeur et les ganglions lymphatiques alentour. Généralement, on pratique une hystérectomie. Plusieurs techniques de chirurgie existent : la laparotomie (opération à ventre ouvert), la cœlioscopie ou la voie vaginale (=voie basse) mais avec cette dernière il n'existe pas d'accès aux ganglions lymphatiques.

### *b. La radiothérapie et la curiethérapie :*

On utilise des rayonnements ionisants que l'on dirige directement sur les cellules cancéreuses pour les détruire.

La curiethérapie est une technique complémentaire que l'on utilise avant une chirurgie pour réduire la taille de la tumeur ou alors en association à la radiothérapie externe afin d'accentuer l'efficacité en limitant les effets secondaires. On place des éléments radioactifs à dose élevée de façon ciblée, au plus près de la tumeur ou de l'organe concerné.

### *c. La chimiothérapie :*

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux. Ce traitement associe plusieurs molécules que l'on administre par voie veineuse. Il va agir sur les cellules cancéreuses avec pour but de toutes les éliminer. La chimiothérapie n'est pas utilisée



systématiquement. Elle est recommandée dans les tumeurs supérieures à 4 centimètres et/ou étendues au-delà du col. Le traitement de référence associe la chimiothérapie et la radiothérapie (radiochimiothérapie concomitante) (INCa 2015).

Ces trois types de traitement ont pour objectifs, selon les cas, de supprimer la tumeur et/ou les métastases ; de réduire le risque de récurrence ; de ralentir le développement de la tumeur ou des métastases et de traiter les symptômes engendrés par la maladie (INCa 2011).

## **VIII. PREVENTION**

### 1) Prévention des IST

La transmission n'a pas exclusivement lieu lors du coït. Un contact par les mains ou des objets souillés peut suffire. L'usage du préservatif permet ainsi une protection seulement partielle mais reste essentielle vis-à-vis de la majorité des IST.

### 2) Frottis Cervico-utérin (FCU)

Les dysplasies du col vont être pour la plupart asymptomatiques et se résolvent spontanément. Pour les infections persistantes, des signes cliniques apparaissent malheureusement à un stade déjà bien avancé du cancer. Ils seront de type saignement anormaux (inter-menstruels), écoulement vaginal inhabituel, douleur du bassin ou lors de rapport sexuel, fatigue, perte d'appétit (OMS 2015). Au vu de ces faibles et tardifs signes cliniques, il va être important de réaliser ce test de façon précoce et régulière pour ainsi détecter au plus tôt une anomalie.

Le dépistage par FCU a fait preuve de son efficacité depuis sa mise en place, dans les années 60, en France. C'est le seul moyen de détecter des cellules anormales dans le col utérin. La détection de cellules anormales peut être un signe avant-coureur du cancer. L'importance de ce test réside dans le fait que l'on peut traiter avec succès, à ce stade, les cellules dites anormales. La progression de ces cellules à l'étape de cancer prend de nombreuses années, on peut ainsi intervenir précocement.

Un FCU est recommandé chez les femmes dès l'âge de 25 ans (même chez les femmes vaccinées) et cela tout les 3 ans après deux frottis normaux à un an d'intervalle.

### 3) Vaccination

La vaccination anti-HPV est apparue aux recommandations vaccinales françaises, et intégrée au calendrier vaccinal en 2008. La France a été un des premiers pays à prendre cette décision (Ministère de la santé 2007). Ce sont des vaccins prophylactiques qui se révèlent très immunogènes. Ils aboutissent à la production d'anticorps neutralisants. Ces anticorps sont trouvés à un titre important dans les sécrétions cervico-vaginales, ce qui permet de neutraliser le virus dès la première exposition. Ces vaccins ne sont en aucun cas appropriés dans un schéma curatif. Ils vont prévenir la transmission du HPV et à plus longs termes, réduire les complications liées à ce virus.

Il est important de rappeler que la vaccination ne dispense pas d'un suivi et d'un dépistage régulier, ni même de la banalisation des comportements sexuels à risques.

Face aux possibles complications d'une infection à HPV, pouvant avoir une issue fatale, il est primordial de mettre en œuvre une action préventive commune. La prévention primaire passe par la vaccination, recommandée dès le plus jeune âge. Etudions le rôle majeur de cette vaccination anti-HPV dans une seconde partie.

## CHAPITRE 2 : LA VACCINATION ANTI-HPV

### I. GENERALITES SUR LA VACCINATION

#### 1) Histoire de la vaccination

C'est au début du XVIIème siècle que se répand la technique de variolisation en Europe. Le principe est simple : inoculer une souche de variole bénigne pour éviter de contracter une forme plus grave. Ce phénomène cause beaucoup de décès.

A la fin du XVIIIème siècle, un médecin anglais, Edward Jenner (1749-1823), énonce le principe de l'atténuation des germes par passage d'une espèce animale à une autre. Il s'appuie sur ses expérimentations concernant la vaccine qui, introduit dans l'organisme humain, protège de la variole. C'est la naissance de la vaccination.

Le français Louis Pasteur (1822-1895) dicte le principe de la vaccination en 1881 : *« des virus affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle »*. Il est le père créateur du premier vaccin humain à virulence atténué contre la rage (Question Santé 2015).

#### 2) Principe de la vaccination

« La vaccination anti-infectieuse consiste à introduire chez un individu une préparation antigénique dérivée de ou similaire à l'agent infectieux, de manière à lui faire produire une réponse immunitaire capable de le protéger contre les aléas de l'infection naturelle. » (INPES 2012).

La vaccination repose sur le mécanisme de l'immunité. L'immunité est la capacité de l'organisme à se défendre contre une agression infectieuse ou une maladie donnée. Un vaccin induit la stimulation du système immunitaire. Son objectif peut être de deux types : protéger à long terme l'organisme contre une maladie donnée ou combattre une maladie déjà en cours.

Le système immunitaire s'active naturellement en présence d'éléments étrangers (éléments ne faisant pas partie de l'organisme comme les bactéries ou les virus). Ce

système reconnaît les antigènes ce qui engendre, par l'intermédiaire des lymphocytes B, la production d'anticorps spécifiques. Il est doté d'une mémoire hautement spécifique et durable. La vaccination va exploiter ces propriétés. Le but est de préparer l'organisme et permettre une réponse rapide et intense en cas de contact ultérieur au pathogène donné et ainsi éviter de déclarer la maladie.

### 3) Composition d'un vaccin

Le vaccin est un médicament. Il est composé d'une fraction bactérienne ou virale que l'on va utiliser dans le but de stimuler les défenses immunitaires en protection à la maladie qu'elle entraîne. Hormis l'agent infectieux, on peut trouver des agents de conservation, des stabilisants et des adjuvants. Les adjuvants ont comme objectif de stimuler la réponse immunitaire au vaccin ce qui le rend plus efficace. La plupart des vaccins sont administrés par voie injectable, mais il existe des vaccins par voie orale ou nasale. Plusieurs procédés existent :

\* Vaccin atténué : Ce sont des vaccins vivants ou répliquants qui vont induire une infection *a minima* c'est-à-dire que l'on a diminué l'agressivité de l'agent infectieux vis-à-vis de l'organisme. L'ensemble du système immunitaire est stimulé de manière identique à l'infection naturelle. Il y a donc un risque infectieux à prendre en compte principalement chez les personnes immunodéprimées.

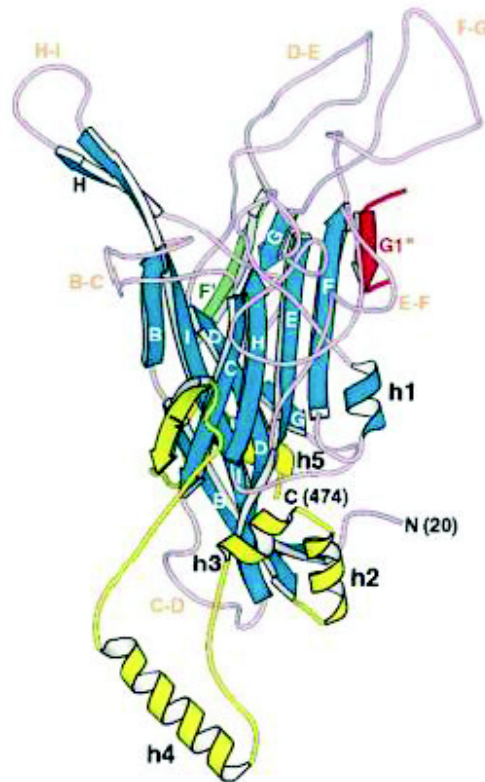
\* Virus inactivé : Inactivé signifie qu'il n'y a aucun risque infectieux. On peut trouver des vaccins à germes entiers ou des vaccins qui comportent seulement l'antigène dominant du pathogène associé à une protéine porteuse. Les « nouveaux vaccins » sont produits par génie génétique, c'est-à-dire que l'on reconstitue une partie de la bactérie ou du virus ou de son enveloppe (INPES 2012).

### 4) But de la vaccination

La vaccination permet une protection pour soi-même mais également pour les personnes qui nous entourent. Elle est principalement appliquée de façon préventive avant exposition. C'est une méthode collective qui repose sur la bonne pratique de chacun. Chaque personne qui refuse et rejette la vaccination, retarde le bénéfice et l'efficacité optimale pour tous.

## II. LES VACCINS PROPHYLACTIQUES ANTI-HPV

Aujourd'hui, un vaccin bivalent, et un vaccin quadrivalent, sont présents sur le marché français. Les vaccins anti-HPV sont les deuxièmes vaccins de l'histoire, après les vaccins de l'hépatite B, exerçant une protection vis-à-vis d'un cancer. Ce sont des vaccins recombinants préparés à partir de pseudoparticules virales (VLP pour *virus like particles*) hautement purifiées de la protéine L1 (Figure 21), dont la structure est tridimensionnelle.



Source :Chen et al. 2000

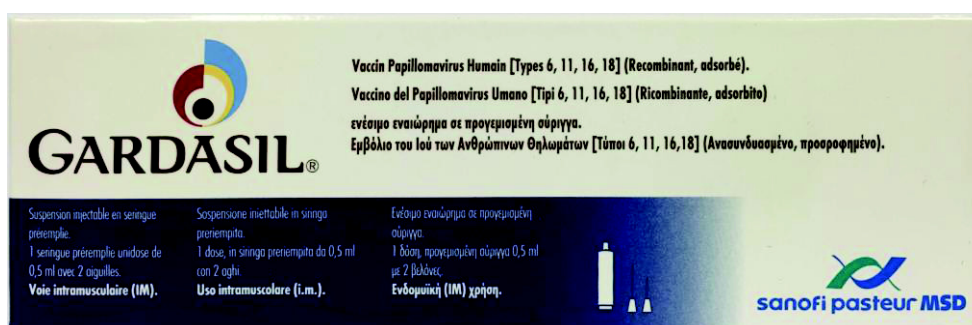
**Figure 21 : Protéine L1**

Celle-ci entre dans la composition de la capsid des HPV, et a pour propriété de s'auto assembler en grande quantité. Elles ont une morphologie quasi-identique à celle des virions. Ces VLP ne contiennent pas d'ADN viral, elles n'ont donc pas la capacité de provoquer l'infection, ni la maladie et sont dénuées du pouvoir oncogène. En revanche, la protéine L1 porte les déterminants immunogènes. C'est la région centrale, formée de feuillets antiparallèles, qui porte les 6 boucles antigéniques : F-G ; D-E ; H-I ; B-C ; E-F et C-D. La boucle F-G est, par exemple, l'épitope neutralisant pour les HPV de types 16 et 31

(Sadeyen et al. 2003). Les vaccins prophylactiques ont pour but d'induire une immunité humorale avec production d'anticorps neutralisants.

### 1) Le Gardasil®

C'est le premier vaccin anti-HPV (*Figure 22*) à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'AMM fut accordée le 20 septembre 2006, suivie de sa commercialisation quelques mois après par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD.



**Figure 22 : Gardasil®**

#### a. *Composition :*

C'est un vaccin quadrivalent. Il est composé de la protéine L1 de HPV-6 (20µg), -11 (40µg), 16 (40µg), et -18 (20µg). La protéine L1 entre dans la composition de la capsid des HPV, ici elle va être sous forme de pseudo-particules virales produites sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technique de l'ADN recombinant. Une dose en seringue pré-remplie correspond à 0,5ml de solution. Du côté des excipients, on trouve du chlorure de sodium, de la L-histidine, du polysorbate 80, du borate de sodium et de l'eau pour préparation injectable (ppi). Le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe est employé comme adjuvant.

#### b. *Indications :*

Ce vaccin est indiqué à partir de 9 ans pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), des lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal, causés par les génotypes

HPV-16 et HPV-18. Il est également indiqué en prévention des verrues génitales (condylomes acuminés) dues à deux types de HPV spécifique : HPV-6 et HPV-11.

*c. Mode d'administration :*

Le Gardasil® se présente sous forme d'une seringue préremplie prête à l'emploi. Deux aiguilles de tailles différentes sont fournies afin d'optimiser l'injection en accord avec le poids et la taille du patient. L'administration doit avoir lieu en intramusculaire dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras (possible également dans la partie antérolatérale de la cuisse).

*d. Schéma vaccinal :*

Pour les sujets de 9 à 13 ans inclus, l'injection de deux doses espacées de 6 mois est suffisante. Une troisième dose est néanmoins nécessaire si la deuxième dose a lieu moins de 6 mois après la première.

Concernant la population de 14 ans et plus, un schéma de trois injections à 0, 2 et 6 mois, est nécessaire. La deuxième dose doit avoir lieu minimum 1 mois après la première, et la troisième dose minimum 3 mois après la deuxième. L'ensemble des injections doit être effectué dans un délai de 1 an maximum.

*e. Contre-indications :*

La principale contre-indication est une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin. Les sujets atteints d'une maladie fébrile aiguë sévère, devront attendre leur rétablissement, avant d'effectuer la vaccination.

*f. Interactions :*

L'administration concomitante avec un vaccin hépatite B ou un vaccin combiné de rappel diphtérique (d), tétanique (T) ainsi que coquelucheux acellulaire (ca) et/ou poliomyélitique inactivé (P) est possible à condition que les injections aient lieu en des sites différents. Il n'existe pas d'étude pour une administration conjointe avec un vaccin autre que ceux-ci.

La prise d'un contraceptif hormonal ne va pas modifier la réponse immunitaire à Gardasil®. A titre indicatif, 57,5% des femmes de 16 à 26 ans et 31,2% des femmes de 24 à 45 ans, incluses dans les études cliniques, utilisaient des contraceptifs hormonaux au moment de la vaccination.

Une insuffisance de données concernant les femmes enceintes, oblige à reporter la vaccination après le terme de la grossesse. Néanmoins, sur un total supérieur à 1000 grossesses exposées à la vaccination anti-HPV, aucune malformation ni toxicité fœtale ou néonatale n'ont été observées.

Gardasil® peut être utilisé pendant l'allaitement.

*g. Effets indésirables :*

Ceux que l'on va retrouver le plus souvent (77,1%) sont les réactions au point d'injection (érythème, douleur et gonflement). Des céphalées sont très fréquemment retrouvées. L'ensemble des ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée.

*h. Etudes cliniques :*

*\*Efficacité :*

L'efficacité de Gardasil® chez les femmes de 16 à 26 ans a été évaluée au cours de 4 études cliniques, contrôlées contre placebo, en double aveugle, randomisées, de phase II et III, incluant au total 20541 femmes qui ont été incluses et vaccinées sans dépistage préalable d'une infection aux HPV. Les CIN 2/CIN 3 et les adénocarcinomes *in situ* (AIS) ont été utilisés comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus.

Les analyses principales d'efficacité associées aux types de HPV ciblés par le vaccin, ont été conduites dans la population d'efficacité *per* protocole (PPE). Cette population dite « idéale » est composée de femmes non infectées par l'un des types de HPV, présent dans le vaccin, avant la première dose et un mois après la troisième dose. Après deux ans d'inclusion à l'étude, le Gardasil® révèle une efficacité préventive de 100% (*Figure 23*) vis-à-vis du HPV 16 et 18 et de ces conséquences. En fin d'étude (environ 3,6 ans) l'efficacité est toujours excellente. Les deux cas de CIN-3 retrouvés résultent d'une infection par un autre type de HPV, avec la présence de HPV-16 détecté dans 1 prélèvement sur 11 dans un cas et dans 1 prélèvement sur 9 pour l'autre cas. Statistiquement une protection durable de 6 ans est démontrée.



	Gardasil	Placebo	% Efficacité à 2 ans (IC à 95%)	Gardasil	Placebo	% Efficacité en fin d'étude (IC à 95%)
	Nb cas/Nb sujets			Nb cas/Nb sujets		
CIN 2/3 ou AIS associés aux HPV de types 16/18	0/8487	53/8460	100 (92,9-100)	2/8493	112/8464	98,2 (93,5-99,8)
CIN 3 associés aux HPV de types 16/18	0/8487	29/8460	100 (86,5-100)	2/8493	64/8464	96,9 (88,4-99,6)
AIS associés aux HPV de types 16/18	0/8487	6/8460	100 (14,8-100)	0/8493	7/8464	100 (30,6-100)

Source : Vidal, 2014

**Figure 23 : Analyse de l'efficacité de Gardasil® en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus.**

De nombreuses autres études cliniques sont disponibles, y compris chez les hommes.

Dans la population masculine l'efficacité a été évaluée contre les verrues génitales externes, les néoplasies intra-épithéliales péniennes/périnéales/périanales de grades 1/2/3 et les infections persistantes associées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18. Comme pour chez la femme, les analyses principales d'efficacité du Gardasil® chez l'homme ont été conduites dans la population PPE (Figure 24). La durée de protection contre le cancer anal n'est actuellement pas connue.

Critère d'évaluation	Gardasil		Placebo		% Efficacité (IC à 95%)
	N	Nb de cas	N	Nb de cas	
Lésion génitales externes associées aux HPV-6 ; -11 ; -16 et -18	1394	3	1404	32	90,6 (70,1-98,2)
Verrues génitales associées aux HPV-6 ; -11 ; -16 et -18	1394	3	1404	28	89,3 (65,3-97,9)
PIN 1/2/3 associées aux HPV-6 ; -11 ; -16 et -18	1394	0	1404	4	100 (52,1-100)

Source : Vidal, 2014

**Figure 24 : Efficacité de Gardasil® en prévention des lésions génitales externes chez l'homme**

**\*Immunogénicité :**

La réponse immunitaire induite par la vaccination via le Gardasil®, est proche des 100%. Dans les études cliniques regroupant des femmes de 16-26 ans, respectivement 99,8%, 99,8%, 99,8% et 99,5% d'entre elles ont développé des anticorps anti-HPV 6, anti-

HPV 11, anti-HPV 16 et anti-HPV 18 un mois après avoir reçues la troisième dose de Gardasil®. Des études semblables ont été menées chez les femmes de 24 à 45 ans ainsi que chez les hommes de 16 à 26 ans et révèlent également des titres en anticorps anti-HPV élevés. Un mois après la troisième dose, 99,1 à 100% des vaccinés sont devenus séropositifs à tous les sérotypes du vaccin. Une étude clinique a montré que l'immunogénicité était liée à l'âge et que les titres d'anticorps anti-HPV au 7<sup>ème</sup> mois étaient significativement plus élevés chez les sujets âgés de moins de 12 ans que les titres chez les sujets plus âgés. Dans l'extension à long terme d'une étude menée chez les filles âgées de 9 à 15 ans, aucun cas de maladies dues aux HPV (CIN de tous grades causées par HPV -6, HPV-11, HPV-16, HPV-18 et verrues génitales) n'a été observé après un suivi médian d'environ 6,9 ans.

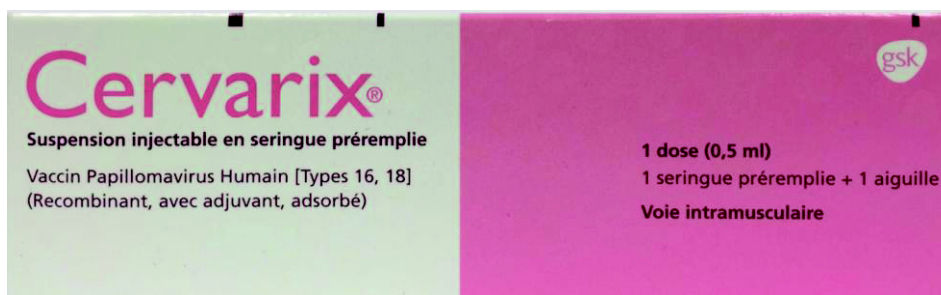
Les sujets infectés par le VIH montrent une séroconversion post vaccination un peu plus faible que les sujets du même âge non infectés. La signification de cette réponse plus faible n'est pas établie. L'action de la vaccination par le Gardasil® n'a aucun impact sur le pourcentage de CD4 ou la charge virale VIH chez ces sujets infectés.

*i. Réglementation :*

Le Gardasil® suit le régime des produits de liste I. Une prise en charge à hauteur de 65% par la sécurité sociale est possible si la personne concernée est éligible à la vaccination en prévention des infections à HPV. Les recommandations vaccinales en vigueur précisent le schéma et le calendrier vaccinal à respecter.

2) Le Cervarix®

Le Cervarix® (*Figure 25*) est un vaccin bivalent commercialisé par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK). L'AMM a été obtenue le 20 septembre 2007, un an après l'AMM du Gardasil® (ANSM 2015).



**Figure 25 : Cervarix®**

*a. Composition :*

Il est composé de deux substances actives obtenues sur des cellules d'insectes (système baculovirus) par la technique de l'ADN recombinant. On trouve ainsi la protéine L1 des HPV oncogènes de type 16 et 18 sous forme de pseudoparticules virales non infectieuses. Chaque dose de 0,5 ml renferme 20µg de la protéine L1 du HPV 16 et 20µg de la protéine L1 du HPV 18. Il contient également l'adjuvant AS04 et des excipients : du chlorure de sodium, du phosphate monosodique dihydraté et de l'eau ppi. Le système adjuvant, AS04, est composé de 3-*O*-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MLP) absorbé sur l'aluminium sous forme de sel d'hydroxyde.

*b. Indications :*

Ce vaccin est indiqué chez les jeunes filles et les femmes âgées de 9 à 45 ans en prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus causés par les types oncogènes HPV-16 et HPV-18.

*c. Mode d'administration :*

C'est une suspension en seringue pré-remplie (0,5ml) qui permet une injection intramusculaire dans la région deltoïde.

*d. Schéma vaccinal :*

Le nombre d'injections est variable en fonction de la tranche d'âge. De 9 à 14 ans inclus, il y a deux injections que l'on espace de 6 mois. A partir de 15 ans il est nécessaire de pratiquer trois injections réparties à 0, 1 et 6 mois.

*e. Contre-indications:*

On trouve les mêmes contre-indications que pour le Gardasil®, c'est-à-dire une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients et une vaccination chez les personnes ayant une maladie fébrile aiguë sévère en cours. L'administration chez les nourrissons et les enfants de moins de 9 ans constitue une contre-indication absolue compte tenu d'une insuffisance de données de tolérance et d'immunogénicité avant cette limite d'âge.

*f. Interactions :*

L'administration simultanée avec d'autres vaccins (vaccin dTca, dTP, dTPca, vaccin contre hépatite A et/ou hépatite B) est possible à condition que les injections aient lieu en des sites différents.

La prise d'un contraceptif hormonal n'a pas démontré d'impact sur l'efficacité de Cervarix®.

Une interaction, commune avec les autres vaccins, est constatée chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur systémique. Il est possible que la réponse immunitaire soit moindre.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez la femme enceinte ou allaitant. On va donc reporter la vaccination après le terme de la grossesse et évaluer les avantages potentiels, comparés aux risques, s'il y a allaitement.

*g. Effets indésirables :*

Le plus fréquent (78%) des effets indésirables est une douleur au site d'injection survenant après l'administration. Cette douleur est d'intensité légère à modérée et de courte durée. Elle peut être accompagnée d'un gonflement et d'une rougeur. Des céphalées, une myalgie et de la fatigue peuvent également être constatées très fréquemment ( $\geq 1/10$ ). Des événements post-commercialisation ont été notifiés de manière spontanée tels que des adénopathies, des réactions allergiques (réaction anaphylactique, œdème de Quincke), syncope ou réaction vasovagale à l'injection parfois accompagnées de mouvements tonico-cloniques.

#### h. Etudes cliniques :

##### \*Efficacité :

L'efficacité clinique a été évaluée dans deux grands groupes de femmes : 19778 femmes âgées de 15 à 25 ans et chez 5777 femmes âgées de 26 ans et plus. Dans les essais cliniques, les CIN 2/CIN 3 et AIS ont été utilisés comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus.

Dans la cohorte des femmes *according to protocol* (cohorte ATP), un suivi moyen de 40 mois après la troisième dose vaccinale a démontré l'efficacité prophylactique de ce vaccin (*Figure 26*). Ces femmes avaient reçu trois doses de vaccin avec, un test ADN négatif pour le type de HPV considéré dans l'analyse, et une sérologie négative au mois 0, ainsi qu'un test ADN négatif au 6<sup>ème</sup> mois.

Critère HPV 16/18	Cohorte ATP		
	Analyse de fin d'étude		
	Cervarix (N=7338)	Contrôle (N=7305)	Efficacité % (IC à 95%)
	n	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7 ; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6 ; 99,1)

Source : Vidal, 2014

**Figure 26: Efficacité du Cervarix® vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade associées aux HPV 16/18 (cohorte ATP)**

Toujours au sein du groupe de femme âgée de 15 à 25 ans, une étude a regroupé celles ayant reçues au moins une dose du vaccin, quelque soit leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur sérologie à l'inclusion. On parle de la population totale vaccinée (TVC : *total vaccinated cohort*). Le suivi moyen après une dose est de 44 mois. L'efficacité parmi cette cohorte (*Figure 27*) est moindre du fait qu'une partie de la population vaccinée est déjà infectée par le HPV. Il n'a pas été démontré de protection contre les maladies dues au type de HPV pour lesquelles les sujets étaient ADN HPV positifs à l'inclusion dans l'étude.

Critère HPV 16/18	TVC		
	Analyse de fin d'étude		
	Cervarix (N=8694)	Contrôle (N=8708)	Efficacité % (IC à 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6 ; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9 ; 62,2)

Source : Vidal, 2014

**Figure 27 : Efficacité du Cervarix® vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade associées aux HPV 16/18 (population TVC)**

**\*Immunogénicité :**

Comme pour le Gardasil®, il n'a pas été défini de taux minimum d'anticorps protecteur contre les CIN de grade 2 ou 3 ou contre l'infection persistante due aux types de HPV présents dans les vaccins anti-HPV. L'immunogénicité induite par Cervarix® après un schéma de trois doses, a été évalué chez 5465 jeunes filles et femmes âgées de 9 à 55 ans. Plus de 99% des sujets initialement séronégatifs ont eu une séroconversion, aux HPV-16 et HPV-18, après la troisième dose. Si on compare les titres en immunoglobuline G (IgG) induits par le vaccin comparativement aux titres observés chez les femmes ayant été précédemment infectées et ayant ensuite éliminé l'infection naturellement, on constate que les taux induits par le Cervarix® sont largement supérieurs.

Une étude ciblant la persistance de la réponse immunitaire après la première dose avec un suivi médian de 8,9 ans, montre que 100% des femmes sont restées séropositives vis-à-vis d'HPV-16 et -18.

Si on se fie à la moyenne géométrique des titres (MGT), la réponse immunitaire observée chez les jeunes filles de 9 ans est respectivement, 1,4 et 2,4 fois plus élevée comparé aux jeunes filles de 10 à 14 ans et aux femmes âgées de 15 à 25 ans.

*i. Réglementation :*

Le Cervarix® est inscrit sur liste I, ce qui nécessite une prescription médicale pour la délivrance. La prise en charge par la sécurité sociale s'élève à 65% si on respecte les indications déterminées par l'AMM.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a déclaré équivalents ces deux vaccins, Cervarix® et Gardasil®, en matière de protection à l'encontre des lésions précancéreuses du col de l'utérus (HCSP 2010).

### 3) Le Gardasil® 9

C'est un nouveau vaccin nonavalent anti-HPV. Il est composé des 4 génotypes présents dans le Gardasil® avec en supplément 5 nouveaux génotypes : 31, 33, 45, 52 et 58. Il contient les protéines L1 purifiées pour les 9 types de HPV, obtenues par la méthode de l'ADN recombinant. Il est produit en collaboration par les laboratoires Sanofi Pasteur et Merck. Le Gardasil® 9 se présente sous forme de suspension injectable en flacon ou en seringue pré-remplie (*Figure 28*). L'injection est réalisée en intramusculaire dans la partie deltoïde ou dans la cuisse.



Source : Merck Canada Inc.

**Figure 28 : Seringue pré-remplie du vaccin Gardasil® 9**

Le bénéfice de Gardasil® 9 est démontré au travers de quatre études principales. Une première étude, menée sur plus de 14000 femmes âgées de 16 à 26 ans, montre l'efficacité de ce nouveau vaccin. Une comparaison est faite entre des femmes vaccinées par Gardasil® 9 et d'autres par Gardasil®. Cette étude montre que 1 femme sur 6016 vaccinées avec trois doses de Gardasil® 9 a développé une maladie causée par le HPV-31, -33, -45, -52 ou -58, contre 30 femmes sur 6017 vaccinées avec trois doses de Gardasil®. L'efficacité du Gardasil® 9 est évaluée à 97% pour la prévention des cancers cervicaux, vulvaires ou vaginaux provoqués par les cinq génotypes ajoutés. A savoir que les 5 types additionnels sont responsables de 20% des cancers du col de l'utérus. Dans la population

étudiée, les taux d'anticorps contre les 4 types de HPV commun au Gardasil®, sont tels qu'ils confèrent une protection vis-à-vis de ces 4 types d'infections.

Une seconde étude avait comme critère d'évaluation de l'efficacité, la production d'anticorps contre les types de HPV-6, -11, -16, -18, -31, -33, -45, -52 et -58 un mois après la troisième dose. Il en ressort que le vaccin stimule la production de taux suffisant d'anticorps contre les 9 types de HPV sans exception chez les filles et les garçons âgés de 9 à 15 ans comparativement aux femmes de 16 à 26 ans (cf première étude).

Les deux autres études affichent des taux en anticorps similaires que se soit chez les femmes ou chez les hommes. Les taux d'anticorps pour le HPV-6, -11, -16 et -18 sont sensiblement identiques pour le Gardasil® et le Gardasil® 9. Le Gardasil® 9 assure un niveau de protection équivalent au Gardasil® pour ces 4 types de HPV. L'objectif de ce nouveau vaccin est d'élargir la capacité de protection de la population receveuse, contre un plus grand nombre de lésions précancéreuses et/ou cancéreuses. Rappelons que ce vaccin a été développé après étude de données de prévalence mondiale, or il existe des différences géographiques selon les souches de HPV. Aujourd'hui, seule une étude menée par le laboratoire Sanofi lui-même, appuie le taux de protection du vaccin chez les femmes françaises (Riethmuller D. et al. 2000).

Concernant les effets indésirables, ils sont proches de ceux observés avec le Gardasil®. Les principaux sont une réaction au point d'injection et des maux de tête.

Le Gardasil® 9 est autorisé et disponible depuis 2014 aux Etats Unis. Il est préconisé chez les jeunes filles et jeunes femmes de 9 à 26 ans avec un schéma de trois doses à 0, 2 et 6 mois. Il a les mêmes indications que le Gardasil®, c'est-à-dire la prévention des cancers de l'utérus, du vagin, de la vulve et de l'anus mais également la prévention des lésions précancéreuses de haut grade du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus ainsi que des verrues génitales. Il est intéressant de constater, aux Etats Unis, que les deux vaccins Gardasil® sont indiqués chez les garçons de 9 à 15 ans en prévention des cancers et/ou des lésions précancéreuses anales dues aux HPV (Food and Drug Administration 2014).

En juin 2015, l'Agence Européenne du médicament (EMA) donne son accord pour la commercialisation de Gardasil® 9 sur le territoire de l'UE (EMA 2015). Actuellement, il est en cours d'évaluation concernant les bénéfices possibles apportés en France, notamment comparé à son précurseur, le Gardasil®.



### III. LES VACCINS THERAPEUTIQUES ANTI-HPV

Encore en phase d'essais cliniques pour prouver son efficacité, cette vaccination concerne les femmes ayant des lésions de haut grade (CIN2/3). Le but de ces vaccins est d'induire des lymphocytes T cytotoxiques contre les oncoprotéines virales E6 et E7, et lytique vis-à-vis des cellules infectées (Riethmuller D. and Seilles E. 2000). Les vaccins thérapeutiques mettent donc en jeu l'immunité cellulaire.

Les premiers résultats semblent prometteurs malgré une interprétation difficile de ces essais (faible effectif et absence de groupes témoins) (HAS 2013).

### IV. RECOMMANDATIONS VACCINALES

#### 1) Population cible

Il n'y a pas de population plus à risque d'être exposé au virus du HPV car toute personne active sexuellement est à même d'être en contact avec le virus, et donc est à risque de contracter une infection. La vaccination contre le HPV est d'autant plus efficace qu'il n'y a pas eu de contact préalable avec le virus. Il faut donc vacciner avant le premier contact sexuel. En France, la vaccination est recommandée et bénéficie d'une prise en charge chez les jeunes filles et les jeunes femmes jusqu'à l'âge de 19 ans révolus. Sont exclues les femmes ayant eu ou ayant des lésions dépistées par frottis.

A l'échelle mondiale, cette vaccination est recommandée chez les hommes dans trois pays (E-U, Australie et Canada). Une étude réalisée en Australie met en avant la protection qu'il confère à cette population (Ali et al. 2013).

#### 2) Age de la vaccination anti-HPV en France

A l'initiation de la vaccination contre les HPV, la France avait fixé un âge minimum de 14 ans. Cette limite était largement supérieure aux autres pays qui eux la préconise dès l'âge de 9-12 ans. Comment déterminer une tranche d'âge durant laquelle il faut ou durant laquelle il est « mieux » de vacciner ? Plusieurs points ont été revus ce qui a permis le 28 septembre 2012 un avancement de l'âge de la population cible, éligible à la vaccination anti-HPV. Comme définie par le HCSP, la vaccination est recommandée chez

les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans avec un rattrapage possible chez les jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 19 ans révolus n'ayant pas encore bénéficié de cette vaccination. Le rattrapage au-delà des 18 ans permet aux jeunes filles devenues majeures de se faire vacciner sans l'accord parental.

La réponse immunitaire induite par le vaccin est plus élevée chez les adolescents de moins de 14 ans.

### 3) Schéma vaccinal

Le schéma vaccinal diffère légèrement d'un vaccin à l'autre.

-Pour le vaccin Gardasil® (vaccin quadrivalent), entre 11 et 13 ans révolus, l'administration de deux doses espacées de 6 mois est suffisante alors qu'entre 14 et 19 ans révolus, 3 doses de vaccin sont nécessaires selon un schéma 0, 2 et 6 mois.

-Pour le vaccin Cervarix® (vaccin bivalent), entre 11 et 14 ans révolus, l'administration de deux doses espacées de 6 mois sont suffisantes, contre trois doses entre 15 et 19 ans révolus selon un schéma de 0, 1 et 6 mois. Une étude parue en juin 2015 dans *The Lancet Oncology* démontre qu'une seule dose de Cervarix® apporterait une protection suffisante. L'injection d'une seule dose permettrait à long terme un gain économique et une amélioration de la couverture vaccinale. Il n'y a pas encore d'étude menée sur le Gardasil®.

### 4) Couverture vaccinale (CV)

Une bonne couverture vaccinale est nécessaire si on veut l'effet escompté du vaccin envers l'infection ou la maladie concernée. La période de l'adolescence n'est pas la tranche d'âge où l'on est le plus compliant. Profiter du rendez-vous vaccinal, à l'âge de 11-14 ans, déjà instauré dans les habitudes familiales permet une co-administration du vaccin DTPolio et du vaccin anti-HPV.

L'enquête Vaccinoscopie® 2011 permet de surveiller l'évolution des couvertures vaccinales au fil des années, du nourrisson à l'âge adulte. L'institut des Mamans (IDM) a recruté des mères d'adolescents. Elles ont communiqué les vaccinations de leurs enfants notifiées sur le carnet de santé ainsi que les dates. Pour la vaccination anti-HPV, récemment incluse au calendrier vaccinal, on observe que le taux d'adolescents ayant reçu l'ensemble des doses est un des plus faibles (*Figure 29*). C'est celui qui présente l'écart le plus grand avec les objectifs préconisés.

Valences	Objectifs chez l'adolescent [1] de 15 ans (%)	Vaccinoscopie 2011 (Base : 750 adolescents de 15 ans <sup>a</sup> ) (%)
<i>DTPCa</i>		
Pour l'ensemble des rappels à cet âge	95	77
<i>Hépatite B</i>		
Vaccination complète	75	37
<i>ROR</i>		
Dose 1	95	95
Dose 2	95	89
<i>HPV</i>		
Vaccination complète	60	34
<i>Men C</i>		
Dose 1	–	21

<sup>a</sup> La couverture vaccinale HPV a été calculée sur la base  $n = 365$ .

Source : Médecine et maladies infectieuses 42 (2012) 139-140

**Figure 29 : Tableau comparatif des objectifs de couvertures vaccinales et des couvertures effectivement retrouvées dans l'enquête vaccinoscopie 2011 chez l'adolescent**

Une autre méthode permet de déterminer la CV d'un vaccin dans de brefs délais, c'est l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). Cet échantillon représente les bénéficiaires des principaux régimes de l'assurance maladie. Il permet de retracer l'histoire de la vaccination de chaque individu de manière fiable et réactive. Les données de l'EGB, 5 ans après l'inclusion de la vaccination anti-HPV au calendrier vaccinal, nous informent que seulement 29,9% des jeunes filles âgées de 15-17 ans avaient reçu les 3 doses recommandées (Fonteneau L. et al. 2013). Ce taux est comparable au taux de 34% obtenu à l'enquête de vaccinoscopie 2011.

## V. OBSTACLES A LA VACCINATION

« Par hésitation à l'égard des vaccins, on entend le retard dans l'acceptation ou le refus des vaccins malgré la disponibilité de services de vaccination. C'est un phénomène complexe, spécifique au contexte et variant selon le moment, le lieu et les vaccins. Il inclut certains facteurs comme la sous-estimation du danger, la commodité et la confiance » c'est comme tel que l'OMS définit la réticence à la vaccination.

### 1) Les polémiques

« La défiance envers les vaccins est aussi vieille que la vaccination » déclare Patrick Zylberman, historien et chercheur à l'INSERM. Néanmoins, c'est dans les années 90 qu'une grande polémique à l'encontre de la vaccination en France a lieu. Une hypothèse mettant en lien une poussée de maladies auto-immunes, la sclérose en plaque, à la suite d'une vaccination contre l'hépatite B. Chez nos amis Anglais, à la même époque, c'est le vaccin rougeole-rubéole-oreillon (ROR) qui connaît le même sort et est accusé d'augmenter l'incidence de l'autisme. Plus récemment, c'est l'ensemble de la campagne de vaccination contre le virus A/H1N1 qui a suscité de vives interrogations allant jusqu'à soupçonner un conflit d'intérêt avec les laboratoires pharmaceutiques (Inserm 2015).

A l'heure d'internet et des médias de masse, on constate une amplification des campagnes anti-vaccinales. La vaccination anti-HPV est particulièrement concernée et ne cesse de faire l'objet d'une polémique récurrente relayée sans cesse par les médias. La couverture vaccinale est touchée de plein fouet malgré qu'à l'heure actuelle, aucune étude solide n'a établi de lien causal entre la vaccination et le risque de sclérose en plaque ou toute autre maladie auto-immune.

D'après une étude INSEE, la recherche d'informations sur la santé arrive en troisième place parmi les plus pratiquées sur internet. En 2012, plus de 4 français sur 10 consultent internet pour y chercher des informations sur la santé.

### 2) Les influences

Le groupe stratégique consultatif d'expert (SAGE) est le groupe de travail le plus important au sein de l'OMS dans le domaine des vaccins et de la vaccination. Le SAGE

déclare que les programmes de vaccination doivent être adaptés à chaque pays. Les pays doivent déterminer précisément le ou les déterminants à l'origine de la réticence à la vaccination dans la situation qui leur est propre. Voyons les recommandations du SAGE de l'OMS (Février 2015) à propos des multiples déterminants influençant, dans un sens ou dans l'autre, l'hésitation face à la vaccination.

#### *a. Les influences contextuelles*

Ces influences découlent de facteurs historiques, socioculturels, environnementaux, économiques ou politiques qui vont impacter le taux de vaccination.

\* Les influences historiques sont la répercussion des antécédents d'une communauté. Elles sont en grande partie victimes des pressions de dirigeants et des médias influents, ce qui peut devenir le fruit de polémiques.

\* Les médias permettent une communication grand public. Ils ont le pouvoir de créer un sentiment positif ou négatif à l'égard de la vaccination et servir de tribune aux lobbys et aux principaux guides d'opinion pour influencer les autres. Les réseaux sociaux facilitent la libre expression et permettent à chacun de parler de ses expériences en créant des groupes pour ou contre les vaccins par exemple.

\* Les influences socioculturelles interviennent à différents niveaux pouvant mêler religion et culture. Par exemple en Inde où la variolisation a été largement pratiquée par des guérisseurs indigènes et son remplacement par la vaccination a suscité des doutes, n'étant pas administrée par des guérisseurs, elle perdait toute signification religieuse (Salim F. 2012). La relation homme-femme est également à considérer.

\* Les leaders influents (les dirigeants locaux, les chefs religieux, les personnalités) ont un pouvoir important sur l'acceptation de la vaccination ou la réticence à son égard.

\* Les politiques à l'origine d'exigences en matière de vaccination (exemple de l'obligation vaccinale dans certains pays comme la France) peuvent susciter des réticences par résistance à la notion de vaccination « forcée ». De plus, les relations entre instances gouvernementales et industries pharmaceutiques sont quelque fois accusées d'un manque de transparence. Cette méfiance provient notamment d'individus ayant comme vision de l'industrie pharmaceutique, un intérêt financier sans aucune considération de santé publique.

\* La localisation géographique peut influencer une population qui a généralement confiance dans la vaccination et dans les services de santé, mais qui hésite parce que le

centre de santé est trop éloigné ou difficile d'accès. Il y a une difficulté de mise en place dans les pays en voie de développement notamment liée au manque de moyens techniques et financiers.

### *b. Les influences individuelles et de groupes*

Les opinions que l'on se forge autour de la vaccination mais également celles de notre environnement social comme notre entourage, influent sur notre décision finale de nous faire vacciner ou non.

\* Nos propres antécédents vaccinaux dictent notre vision en faveur ou à l'encontre de la vaccination selon qu'on ait eu une expérience positive ou négative. Le fait de connaître quelqu'un qui a souffert d'une maladie à prévention vaccinale parce qu'il n'était pas vacciné peut inciter à se faire vacciner.

\* Les croyances et attitudes face à la santé et à la prévention ne vont pas toujours en faveur des vaccins. Il existe un certain nombre de croyances selon lesquelles les maladies à prévention vaccinales sont nécessaires pour acquérir une immunité, ou alors que d'autres pratiques sont suffisantes ou plus efficaces pour rester en bonne santé et se prémunir contre ces maladies.

\* Le niveau de connaissance et d'information sont des facteurs influents. Mais, le fait d'être bien informé ne suffit pas à garantir l'acceptation de la vaccination. Attention aux idées fausses qui peuvent faire hésiter, il faut apprécier la justesse des informations et combler les ignorances.

\* Le ressenti du risque influence l'acceptation de la vaccination. Quand existe un excès de confiance, ou alors quand le risque de maladie paraît faible, l'absence de perception du risque induit l'idée que la vaccination n'est pas nécessaire.

\*L'entourage et les normes sociales prennent une place énorme dans la décision de se faire vacciner ou non.

### *c. Les influences directement liées aux vaccins et à la vaccination*

Cet aspect est relatif à chaque vaccin. Il prend en compte le rapport bénéfice/risque apporté, la logistique autour du vaccin de l'origine, en passant par l'approvisionnement, jusqu'au mode d'administration.

\* Les données scientifiques concernant les avantages et les risques peuvent semer le doute. Il en est de même pour les problèmes de sécurité vaccinale observés dans le passé même si ils ont été résolus et très bien pris en charge. Des manifestations mineures comme les réactions au point d'injection peuvent faire redouter la vaccination.

\* L'élaboration d'un vaccin est un processus très long qui est divisé en plusieurs phases. Avant tout il faut identifier l'agent pathogène et caractériser la maladie pour étudier la faisabilité et l'efficacité du vaccin sur modèle animal. S'en suit l'étape de développement préclinique avec les tests pharmacologiques et toxicologiques. Ceci permet de déposer un dossier complet du candidat vaccin aux autorités compétentes (l'agence européenne du médicament (EMA) ou l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Après acceptation du dossier, les longues études cliniques chez l'homme démarrent. C'est après la phase III, si elle est concluante d'un point de vue sécurité et efficacité (rapport bénéfice risque favorable), que l'AMM peut être délivrée. Le temps de fabrication, la fabrication biologique et la fabrication pharmaceutique, peut varier de 6 mois à 2 ans selon les vaccins.

Un vaccin est un investissement dans le long terme par conséquent le laboratoire exploitant renonce à une rentabilité immédiate. Comme pour l'introduction de tout nouveau traitement, nous devons démontrer l'efficacité et la réponse à une priorité de santé publique (OMS 2012).

\* L'origine des vaccins et la fiabilité de leur approvisionnement peut créer des méfiances. Par exemple, si le vaccin est produit dans un pays qui n'inspire pas la confiance d'une personne, celle-ci se verra réticente.

\* Le mode d'administration, qui est pour une grande majorité par injection, peut susciter des réticences pour les personnes qui craignent les piqûres ou doutent de l'asepsie de l'acte.

\* Lorsque le coût total du vaccin et de son administration est élevé, il représente un frein notamment aux pays à ressources moyennes ou faibles. Il arrive qu'une personne voit l'intérêt de se faire vacciner mais ne puisse pas payer les frais de vaccination ou de transport pour se rendre au lieu de vaccination.

En France, le système de santé permet une prise en charge à la fois du vaccin et de son administration par le médecin. Les vaccins sont pris en charge à hauteur de 65% par la sécurité sociale, s'ils sont prescrits dans le cadre de l'AMM. La part complémentaire est prise en charge via les mutuelles. Il n'y a pas d'avance de frais pour les personnes

bénéficiant de la couverture maladie universelle complémentaire (CMUc). La vaccination peut paraître « gratuite » et donc perdre de la valeur aux yeux de certains.

\* Le calendrier vaccinal est souple et permet des petits ajustements en fonction des besoins et des préférences de chacun pour parer à d'éventuelles réticences mais il est impossible de satisfaire les exigences de l'ensemble de la population.



## **CHAPITRE 3 : ARGUMENTAIRE A DESTINATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

Cette dernière partie vient enrichir les connaissances du pharmacien d'officine sur les vaccins préventifs contre l'infection par le papillomavirus. Une argumentation fondée et justifiée nous permet de rassurer et combler les interrogations des patients, mais aussi promouvoir la vaccination anti-HPV. Beaucoup des éléments suivants sont applicables également à l'ensemble des vaccinations.

### **I. POURQUOI DOIS-JE FAIRE VACCINER MON ENFANT ?**

#### **1) Prévention d'une infection potentiellement dangereuse**

Cette infection virale bien qu'elle puisse disparaître naturellement chez la plupart des personnes, peut induire un cancer. On dénombre en Europe 35000 cas de cancer du col de l'utérus par an.

On peut être porteur d'un HPV oncogène sans présenter de symptômes. L'infection passe inaperçue ce qui la rend dangereuse. Il faut donc prévenir l'infection le plus tôt possible et établir des contrôles réguliers. Les contrôles réguliers permettent la détection de lésions précoces, appelées aussi dysplasies, qui sont la première étape au développement futur du cancer. En matière de prévention des cancers du col utérin, on dispose actuellement de deux moyens complémentaires qui sont la vaccination et le FCU. La vaccination en prévention primaire, n'exclut pas un contrôle régulier par FCU en prévention secondaire.

## 2) Efficacité du vaccin

### *a. Prévention du cancer du col de l'utérus*

Les deux vaccins actuels contiennent une fraction de HPV-16 et de HPV-18. Ils ont une efficacité proche de 100% sur ces deux génotypes de HPV qui sont, rappelons-le, responsables de 70% des cancers du col utérin. Il y a un intervalle long entre l'infection par un HPV oncogène et la survenue du cancer du col de l'utérus. Nous avons aujourd'hui un recul d'une dizaine d'années sur la vaccination à large échelle, ce qui est encore faible pour déterminer le réel impact de la vaccination sur les cancers liés aux HPV vaccinaux. Le docteur Joseph Monsonego, gynécologue et directeur de l'institut du col à Paris, estime que l'on peut malgré tout anticiper, au vu de la prévalence, l'efficacité des vaccins et ainsi déterminer le nombre de cancers évités : « On peut penser qu'après 30 ans, on aura évité 70% de ces cancers donc environ 28000 sur les 35000 présents chaque année en Europe »(Launay O. and Monsonego J. 2016). De plus, des études ont mis en évidence une immunité croisée due à la similitude entre les gènes L1 des types vaccinaux et non vaccinaux. Ceci permet d'assurer une protection croisée contre certains types génétiquement liés au groupe Alpha-9 pour HPV-16 (HPV-31, -33, -35, -52, et -58) et au groupe Alpha-7 pour HPV-18 (HPV-39, -45, -59 et -68). Notamment, une protection croisée contre les types 31 et 45 qui sont respectivement génétiquement proches des types 16 et 18 contenue dans le Cervarix® (Harper et al. 2006).

### *b. Prévention des condylomes/verrues génitales*

Les condylomes et verrues génitales résultent d'une transmission de LR-HPV. Il n'y a pas de corrélation connue entre condylomes ou verrues, et cancer. En revanche, on sait que les lésions génitales d'origine infectieuse font le lit d'autres IST. La vaccination contre les HPV responsables des condylomes pourrait donc permettre la diminution d'infections par d'autres agents pathogènes, notamment le VIH.

Concernant l'efficacité de la vaccination contre les condylomes, des études ont montré leur efficacité avec une diminution de 56%, 4 ans post vaccination, de la prévalence de HPV chez les jeunes filles de 14 à 19 ans (Markowitz et al. 2013).

### 3) Complémentarité avec le FCU

Le FCU est une technique qui a considérablement fait chuter le taux de cancer cervico-utérin en permettant un dépistage précoce des lésions et ainsi une prise en charge thérapeutique adaptée. Pourtant le FCU ne permet pas d'éradiquer la maladie, et on sait qu'à l'heure actuelle la courbe d'incidence stagne, car on arrive au maximum du dépistage par la cytologie. Environ 30% de femmes ayant un cancer invasif présentaient un FCU normal (Launay O. and Monsonogo J. 2016) et un certain nombre de femmes ne se font pas dépister, ce que l'on ne peut pas anticiper.

En aucun cas la vaccination ne se substitue au FCU, ce sont des méthodes complémentaires.

## **II. POURQUOI DOIS-JE FAIRE VACCINER MON ENFANT TOT, POURQUOI NE PAS LUI DONNER LE CHOIX ?**

### 1) Efficacité

« L'efficacité d'un vaccin est vérifiée suivant une procédure expérimentale qui se rapproche de celle des médicaments. Son efficacité sera jugée sur son impact dans la lutte contre la maladie infectieuse visée » (Guide des vaccinations 2012).

Les vaccins anti-HPV sont des vaccins à visée préventive et non curative. Des recherches montrent que les meilleurs taux d'anticorps sont obtenus chez les jeunes filles âgées de 9 à 13 ans. C'est donc la tranche d'âge qu'il faut cibler pour obtenir le meilleur niveau de protection, ce qui permet d'ailleurs de diminuer le nombre de dose pour une efficacité comparable. Ainsi, 2 doses suffisent à cet âge, alors que le calendrier vaccinal prévoit 3 doses au-delà.

Il faut profiter du rendez-vous vaccinal de 11-13 ans (*Annexe 1*), ancré dans les mœurs, pour proposer la vaccination anti-HPV.

### 2) Sexualité

Toute personne active sexuellement est exposée à ce risque. Le virus du HPV se transmet lors des premières expériences sexuelles par simple contact. Il va être primordial

de réaliser la vaccination avant le premier contact sexuel afin d'obtenir les meilleurs résultats. Le début de la vie sexuelle n'est pas planifié et varie d'un individu à un autre. Selon une enquête de Health Behaviour in School-ages Children (HBSC) sur les comportements de santé des jeunes de 11 à 15 ans en 2010, on constate que 3,7% des filles déclarent des rapports sexuels avant l'âge de 13 ans et 14,1% avant 15 ans (INPES 2012). Pour une efficacité optimale la vaccination complète (injection de la totalité des doses recommandées) doit être terminée avant le tout premier contact sexuel. D'après des études, le pourcentage de jeunes filles ayant eu des rapports sexuels avant 15 ans a augmenté ces dernières années. Cette évolution de la sexualité des adolescents français va en faveur de l'avancement de l'âge préconisé pour la vaccination préventive de l'infection à HPV.

Un avancement de l'âge adolescent (14 ans), à un âge que l'on peut qualifier enfantin (11 ans), est un moyen de dissocier ce vaccin de la sexualité, qui est un thème d'actualité à l'âge adolescent. On a supprimé la notion « à partir de 14 ans avant le premier rapport sexuel » pour définir une tranche d'âge dans laquelle, par définition, la quasi-totalité de la population répond à ce critère. Ceci évite les risques d'exposition au virus avant vaccination.

Pour un public qui refuse d'aborder la question de la sexualité de ses enfants, la vaccination très jeune évite d'avoir à aborder cette question.

### **III. EST-CE QUE LE VACCIN EST SUR ?**

Cette question est, je pense, la première interrogation des français quand on aborde le sujet des vaccins. C'est aussi le grand obstacle de la vaccination. Les fervents opposants appuient leurs arguments sur des risques putatifs infondés.

#### 1) Surveillance

Comme nous avons vu précédemment, l'élaboration d'un vaccin se fait sur plusieurs années. Près de 70% du temps de production est consacré à des contrôles stricts réalisés directement par les industriels mais aussi par les autorités sanitaires. La surveillance continue après commercialisation, c'est la phase IV dite post-AMM qui est, comme pour tout médicament, un système de pharmacovigilance.

Dans le cas précis des deux vaccins anti-HPV, un suivi national renforcé de pharmacovigilance ainsi qu'un plan de gestion des risques national et européen sont mis en œuvre. Les motifs de cette surveillance renforcée sont :

\* Pour le Gardasil®, permettre de consolider les données sur le risque de survenue de maladies auto immunes ainsi que consolider les données de sécurité d'emploi à long-terme (ANSM 2015).

\* Pour le Cervarix®, surveiller le risque potentiel de maladies auto-immunes ainsi que compléter l'insuffisance de données chez la femme enceinte et/ou chez la femme VIH positive (ANSM 2015).

Depuis l'instauration du suivi renforcé, l'ensemble des résultats de pharmacovigilance concorde avec la littérature, et ne remettent pas en cause le bénéfice positif de cette vaccination dans la prévention des maladies liées à certains types de HPV.

## 2) Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont des pathologies qui résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire. Le système immunitaire attaque habituellement les cellules étrangères dans le but de défendre l'organisme, dans le cas des maladies auto-immunes, il s'attaque spécifiquement aux cellules de l'organisme causant des lésions tissulaires.

Toutes les données de pharmacovigilance disponibles concernant la France mais également les autres pays du monde pratiquant la vaccination anti-HPV, ne retiennent aucun lien de causalité entre cette vaccination et les effets indésirables graves tels que sclérose en plaque (SEP) ou autres maladies auto-immunes (HCSP 2014). En complément, des études de cohorte (donné SNIIRAM) montrent que l'incidence de survenue des maladies auto-immunes n'est pas plus importante chez les personnes vaccinées que chez les personnes non vaccinées. Il est prouvé que l'incidence d'apparition d'une maladie auto-immune, quelle qu'elle soit, augmente après l'âge de 15 ans. Une vaccination réalisée avant 15 ans permet d'éviter le risque de coïncidence temporelle. Ce qui est important depuis les fausses rumeurs ayant circulées dans les années 1990 mettant en lien un vaccin et la survenue de la sclérose en plaque (Cohen et al. 2012).

La plupart des études pharmaco-épidémiologiques sont en accord avec la littérature française et internationale pour affirmer qu'il n'y a pas d'augmentation du risque global de

survenue de maladies auto-immunes à la suite de la vaccination anti-HPV. Il est donc prévisible qu'en vaccinant un grand nombre d'individus, on observera chez certains d'entre eux l'apparition d'une maladie auto-immune comme cela est le cas dans une population non vaccinée.

### 3) Les adjuvants

Les adjuvants ne sont pas de simples additifs ou des conservateurs, comme le laisserait penser leur nom. Les adjuvants SONT le vaccin car ils sont à l'origine de l'efficacité des vaccins. Les antigènes peptidiques et autres fractions protéiques purifiées sont souvent inefficaces, à eux seuls, pour induire une immunisation de qualité. C'est pour cela, et depuis de longues années, que l'on utilise des adjuvants qui permettent de stimuler la réponse immunitaire aux vaccins. Bien que le mode d'action ait été inconnu pendant longtemps, on a ajouté de façon empirique ces composés afin d'augmenter localement l'inflammation autour du point d'injection de la préparation vaccinale et la réponse vaccinale qui s'en suit (Ramon G. 1925). D'un point de vue immunologique, les adjuvants ont pour but de stimuler les mécanismes de l'immunité innée et ainsi permettre l'activation des cellules qui produisent la réponse immune acquise adaptative (Bégué P. et al. 2012). Accroître la réponse immunitaire est primordiale, notamment chez les personnes ayant un système immunitaire altéré (personnes immunodéprimées, personnes âgées...), et permet ainsi de réduire la quantité d'antigènes nécessaire et le nombre d'injection. Les adjuvants aluminiques sont les plus utilisés et ce depuis leur découverte (Glenny et al. 1926), car ils sont considérés comme très efficaces et bien tolérés depuis plus de 80 ans, au regard des milliards d'injections pratiquées dans le monde. Les antigènes vaccinaux sont donc absorbés, pour la plupart, sur des précipités d'hydroxyde ou de phosphate d'aluminium. C'est le cas du Gardasil® pour lequel les 4 protéines L1 de capsid sont absorbées sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al : 0,225 mg). Des alternatives sont possibles avec notamment les adjuvants phospholipidiques. Le Cervarix® est composé de l'adjuvant ASO4. L'ASO4 est une émulsion phospholipidique (MPL) absorbé sur aluminium.

Les adjuvants permettent de libérer l'antigène sur une longue période, ce qui n'est pas possible avec une suspension aqueuse, mimant ainsi une infection virale au cours de laquelle les antigènes sont présents en général entre 2 et 4 semaines (Cox and Coulter 1997).

#### **IV. QUEL VACCIN PREFERER ?**

Le Cervarix® est un vaccin bivalent visant exclusivement les souches responsables des cancers cervico-utérins. On observe un meilleur pic immunogène comparé au Gardasil®.

Le Gardasil® est un vaccin quadrivalent, il assure une prévention supplémentaire à l'encontre des condylomes et verrues génitales, ce qui n'est pas retrouvé avec le vaccin Cervarix®. Une autre différence, qui n'a aucun impact en France, est que seul le Gardasil® est indiqué chez la population masculine âgée de 9 à 26 ans. Voici deux points de comparaison pouvant différencier ces vaccins produits par deux grandes firmes pharmaceutiques distinctes, selon la même méthode (méthode de l'ADN recombinant) mais avec des procédés qui diffèrent.

Il est important de noter que toute vaccination initiée avec l'un devra être menée à son terme avec le même vaccin (Gouvernement du Canada 2012).

En France, dans le cadre de la stratégie actuelle de vaccination anti-HPV des jeunes filles et en l'état des connaissances, il n'y a pas lieu de recommander préférentiellement un vaccin sur les deux existants. Comme cité précédemment, le HCSP a déclaré équivalent les deux vaccins en matière de protection des lésions précancéreuses du col de l'utérus dues à HPV-16 ou HPV-18. En revanche le Gardasil® a un double objectif, ce que n'a pas le Cervarix®.

#### **V. POURQUOI NE DOIS-JE PAS FAIRE DE RAPPEL APRES UN CYCLE COMPLET DE VACCINATION ?**

La vaccination a pour but la réponse immune à un antigène. Nous allons observer plusieurs phases. La première phase met en éveil le système immunitaire et aboutit à la fabrication d'immunoglobuline M. Ces immunoglobulines sont efficaces mais présentent une faible affinité pour l'antigène. Il est mis en évidence qu'à la suite d'un contact prolongé ou répété, apparaissent des immunoglobulines G qui ont une grande affinité pour l'antigène. Elles persistent longtemps.

Le système immunitaire garde en « mémoire » la rencontre avec l'antigène et lors de rappels, la réponse « anamnétique » va amplifier la réponse anticorps en qualité et en quantité, ce qui est exploité lors des rappels vaccinaux.

La vaccination anti-HPV nécessite plusieurs injections afin d'acquérir une immunité protectrice de base suffisamment importante. L'intervalle entre les inoculations varie d'un vaccin à un autre et doit être suffisamment long pour amplifier la réponse immune.

Tous les vaccins ne nécessitent pas de rappels itératifs tout au long de la vie. C'est le cas des vaccins anti-HPV, il n'y a pas de perte d'immunité au cours du temps après injection de deux ou trois doses selon l'âge. Avec un recul de 10 ans, on observe toujours un titre élevé en anticorps anti-HPV. Par exemple, citons les résultats des études d'Harper et *al.* qui indiquent que 51 à 53 mois après vaccination avec le Cervarix®, l'ensemble des personnes vaccinées ont des anticorps anti-HPV de type 16 et 18, avec des titres moyens d'anticorps respectivement 17 et 14 fois plus élevés que ceux qui sont observés dans une infection naturelle (Harper et al. 2006). Par ailleurs, le pic d'infection est précoce dans la vie, il n'y a donc pas d'intérêt d'effectuer des rappels réguliers quand on avance en âge. La stimulation dite naturelle de l'immunité, par contact avec le virus pourrait également jouer un rôle important, notamment chez les personnes les plus à risque.

## **VI. POURQUOI DOIS-JE FAIRE VACCINER MA FILLE ET PAS MON GARÇON ?**

En théorie, la vaccination de l'ensemble de la population présenterait un intérêt important, en augmentant l'immunité de groupe et en diminuant ainsi la prévalence de l'infection. Mais une telle politique se heurte à des questions de coût.

### 1) Bénéfice de l'immunité de groupe

Des données issues de la littérature semblent appuyer l'existence d'une immunité de groupe avec une certaine retenue quant à la durée de l'immunité naturelle et la probabilité de transmission des infections. Si le taux de couverture vaccinale est suffisant, elle permet à des personnes non immunisées d'éviter la contamination. La vaccination de la population féminine procure un bénéfice important chez les hommes soit environ 86%



de réduction de la prévalence des infections à HPV-16 et HPV-18 à 30 ans (Van de Velde et al. 2010).

La vaccination des sujets masculins n'est pas dans les recommandations françaises. Aux Etats-Unis, la vaccination anti-HPV est recommandée chez les garçons de 9 à 26 ans. Elle est indiquée en prévention des lésions anales, des cancers ORL et des verrues génitales. Seul le Gardasil® possède l'AMM. La stratégie employée par les américains est de limiter, via une population masculine immunisée, la transmission du HPV au sein de la population féminine insuffisamment couverte par la vaccination.

## 2) Le coût

Le rapport coût/efficacité de la vaccination des sujets masculins ne semble pas justifier la mise en place de programmes nationaux de vaccination. En effet, les bons résultats observés chez la femme ne seraient pas aussi bon chez l'homme, étant donné que les lésions chez l'homme sont principalement observées sur la muqueuse génitale externe où les anticorps sont peu présents (Taira et al. 2004). Cependant, la vaccination des hommes devrait réduire le nombre de contaminations lors des rapports sexuels, donc apporter un bénéfice important quant à la réduction de l'incidence de la maladie dans l'ensemble de la population.

Les évaluations médico-économiques, menées dans les pays développés, montrent que la vaccination ciblée des hommes ayant des relations avec les hommes, pourrait être une stratégie favorable d'un point de vue coût-efficacité (HCSP 2016).

Les hommes sont, autant que les femmes, susceptibles de rencontrer le virus HPV. Ils vont véhiculer le virus et développer des pathologies non moins bénignes que chez la femme, telles que des cancers ORL ou anaux. Il est vrai que chez l'homme, l'infection à HPV passe plus fréquemment inaperçue et est éliminée. Le HPV est en cause dans 4% des cancers chez la femme et dans 0,7% des cancers chez l'homme. Malgré tout, il est souhaitable d'envisager la vaccination universelle des hommes si, dans l'avenir, nous voulons éradiquer les infections par HPV.

## **VII. POURQUOI MON GYNECOLOGUE M'AS FAIT UN FROTTIS ALORS QUE JE SUIS VACCINEE ?**

Pour rappel, les vaccins assurent une protection avoisinant les 100% contre deux HPV oncogènes. Or, ces deux HPV sont « seulement » responsables de 70% des cancers du col. Il est donc possible qu'une femme ayant été vaccinée plus jeune présente des lésions précancéreuses. Cette probabilité reste faible et est expliquée par le fait que, cette femme a été infectée par un type de HPV oncogène autre que le HPV-16 ou le HPV-18 présent dans les deux vaccins actuellement commercialisés. Le fait d'être vacciné ne dispense pas d'un suivi régulier via les FCU. Hormis les femmes ayant subi une hystérectomie et les femmes n'ayant jamais eu de rapport sexuel, la haute autorité de santé (HAS) recommande un FCU tous les trois ans chez toutes les femmes âgées de 25 à 65 ans et ceci après deux FCU normaux réalisés à 1 an d'intervalle. L'arrivée des vaccins comme autre moyen de prévention de l'infection à HPV ne doit pas impacter, à la baisse, la couverture du dépistage par FCU estimée à 60% en France.

Cet examen de dépistage permet depuis plus de trente ans, une forte diminution en France de l'incidence et de la mortalité par cancer invasif du col de l'utérus (-3,2% par an entre 1980 et 2012 d'après l'INCa). Derrière ce taux élevé se cache des disparités territoriales qui s'expliquent en partie par une faible démographie de gynécologues, médecins généralistes et anatomo-cytopathologistes (Duport N. and Viguier J. 2014). Dans le baromètre Cancer 2010, 1514 femmes de 25 à 65 ans ont été interrogées à propos de cet examen de dépistage. Parmi ces femmes, population cible pour le dépistage, 94,9% ont déclaré avoir pratiqué un frottis au cours de leur vie et pour 81,4% cet examen est inférieur à 3 ans. La connaissance de cet acte est un facteur important pour le suivi, car 66% des femmes n'ayant pas de suivi récent déclarent ne pas connaître le geste du FCU. Parmi les femmes non suivies interrogées, deux principaux motifs peuvent les amener à réaliser un FCU : 13% citent le fait que leur médecin en parle et 23% citent la survenue de symptômes (Beck F. and Gauthier A. 2010).

Malgré que le FCU soit un très bon outil de détection des lésions précancéreuses, une limite se dresse quant à sa sensibilité qui ne dépasse pas les 70%. C'est-à-dire qu'il arrive d'observer des cancers du col chez des femmes régulièrement dépistées. Un suivi régulier est important et passe avant tout par l'explication et la compréhension à la fois de la pathologie mais également des moyens de prévention existant. Les FCU et la

vaccination sont donc deux moyens complémentaires à mettre en œuvre pour prévenir les conséquences d'une infection à HPV.

## **VIII. PEUT-ON TRAITER L'INFECTION A HPV AVEC LA VACCINATION ?**

Actuellement, les deux vaccins disponibles ont une utilisation prophylactique et non curative. Vacciner une femme déjà infectée par un des génotypes présent dans le vaccin ne va pas renforcer ses défenses immunitaires. La vaccination actuelle n'a aucune incidence sur l'infection en cours mais permet d'assurer une protection vis-à-vis des autres génotypes présents dans le vaccin.

On a vu précédemment que des traitements sont adaptés pour les lésions provoquées par HPV, que ce soit les manifestations externes type condylomes ou les dysplasies du col utérin, en revanche il n'existe pas de traitement chez les porteurs sains. Les porteurs sains sont définis comme étant infectés par le virus HPV mais n'ayant aucune lésion détectable.

Malgré tout, des vaccins thérapeutiques, dont on a détaillé le principe dans la deuxième partie de ce manuscrit, pourront si les essais sont concluants voir le jour d'ici quelques années avec l'intérêt de traiter les femmes ayant des lésions de hauts grades (CIN 2/3).

## **IX. LE FAIT QUE LA VACCINATION CIBLE CERTAINS TYPES DE HPV PEUT-IL FAVORISER L'EMERGENCE DES AUTRES TYPES DE HPV ?**

L'hypothèse émise est la possibilité que la vaccination aboutisse à l'élimination des HPV-16 et -18, mais que ceux-ci soient remplacés par d'autres types de HPV oncogènes actuellement peu fréquents. Cette hypothèse serait recevable si l'infection par un type de HPV empêchait l'infection par un autre type. Or la détection simultanée de plusieurs types

de HPV chez de nombreux sujets est très fréquente. Une étude colombienne montre que le HPV-58 est 5 fois plus fréquent chez les sujets infectés par le HPV-16 que chez les autres (Méndez et al. 2005). De plus, une infection par les deux types de HPV, HPV-16 et -18, augmente le risque de développer des lésions de haut grade (Trottier et al. 2006).

Une autre crainte serait de voir apparaître un variant des deux principaux types présents dans les vaccins. En théorie, il est possible qu'un mutant apparaisse sous la pression de sélection d'anticorps due à la vaccination. En prenant comme exemple le HPV-16, HPV qui est le plus étudié, il n'a pas été démontré de variant non reconnu par des anticorps anti-L1 de HPV-16 (Coursaget and Touzé 2006).

Les données actuelles suggèrent qu'il n'existe pas de risque de voir émerger un type de HPV à ce jour peu fréquent, ni de voir apparaître un variant du type 16 ou 18.

## **X. QUELS SONT LES MOYENS QUI PERMETTRAIENT D'AMÉLIORER LA COUVERTURE VACCINALE ?**

### **1) La vaccination à l'école**

Les pays européens qui obtiennent une couverture vaccinale supérieure ou égale à 80% (Royaume-Uni, Portugal) ont mis la vaccination en place dans les structures publiques ou en milieu scolaire (Dorleans F. et al. 2010). De même, en Australie qui a mis en place un programme de vaccination des jeunes filles à l'école (Garland et al. 2011).

Le modèle scolaire a été montré pour être le facteur prédictif positif le plus fort. Les programmes scolaires ont probablement l'impact le plus fort sur le taux de vaccination (Ladner et al. 2014).

Une étude réalisée au Brésil montre que les informations, relatives au vaccin et à la vaccination, acquises à l'école ont un impact plus important que les informations diffusées dans les médias locaux. Les jeunes filles transmettent de manière active leurs connaissances aux parents, à la maison. La participation du milieu scolaire au programme de vaccination anti-HPV permet une meilleure information et acceptation du vaccin (Fregnani et al. 2013).

## 2) Cibler la population dite « antivaccins »

La vaccination a toujours généré une méfiance de la part de certains, que ce soit en France mais également au niveau mondial. Une étude parue dans *Policy Insights from the Behavioral and Brain Sciences* distingue quatre catégories de personnes contre la vaccination (Betsch et al. 2015). Nous allons définir le profil des individus de chaque groupe pour voir si il est possible d'apporter des moyens et des solutions adaptées à chacun.

### *a. Les indifférents*

Cette catégorie rassemble les personnes qui ne se sentent pas concernées par les maladies infectieuses. Cette attitude découle d'une méconnaissance des risques liés aux infections. Ces personnes ne vont donc pas avoir le réflexe de prévention.

Une mise à disposition d'informations, sur la vaccination et la protection qu'elle génère face aux infections, par le moyen de campagnes de communication peut être utile. Il faut mettre en avant les bénéfices sur la santé et mettre fin aux mythes tels que le risque de contracter une maladie auto-immune. Les professionnels de santé ont un rôle important à jouer à ce niveau là.

### *b. Les attentistes*

Ce profil d'individus a un avis positif sur la vaccination mais il ne va pas aller au bout de son intention de se faire vacciner. Cette catégorie a besoin d'un appui et d'une facilité d'accès à la vaccination. La mise en place de la vaccination à l'officine pourrait être une solution efficace, tout comme la vaccination systémique à l'école.

### *c. Les méfiants*

Ces personnes se déclarent contre la vaccination. Ils se basent sur de mauvaises connaissances et une perception déformée de ce qu'est réellement la vaccination et ses bénéfices. Les médias ont favorisé la confusion sur le sujet. Une discussion, armée d'arguments solides et concrets, est nécessaire pour répondre aux méfiances de ces individus et possiblement changer leur vision de la vaccination. L'énergie nécessaire pour convaincre ces individus peut être trop importante pour amener les méfiants à la vaccination, surtout chez ceux convaincus de l'existence d'un grand complot

(gouvernements et industriels), par rapport à celle nécessaire pour avoir des résultats positifs chez les attentistes et les indifférents.

#### *d. Les calculateurs*

La dernière catégorie de personnes pèse le pour et le contre de la vaccination. L'inconvénient est qu'il y a actuellement un amas d'informations contradictoires disponibles sur la vaccination et en particulier pour le vaccin Gardasil®. Cette situation de doute amène à l'abstinance de vaccination des calculateurs qui seront difficiles à faire changer d'avis.

### 3) Réduire la douleur associée à la vaccination

L'acte qui consiste à injecter le vaccin peut occasionner une douleur. Celle-ci est source de préoccupations pour les personnes bénéficiaires de la vaccination, les parents ou accompagnants d'enfants recevant le vaccin mais également pour le personnel médical effectuant l'injection. Un rapport du SAGE de 2014 mettait en évidence que la réduction de la douleur pouvait faire partie d'une stratégie destinée à réduire les hésitations face à la vaccination. Plusieurs mesures sont proposées dans le cadre de la gestion de cette douleur (SAGE 2014).

- \* La personne recevant l'injection doit être correctement positionnée. S'il s'agit d'un nourrisson ou d'un jeune enfant (<3 ans), il devra être tenu par l'accompagnant. Les enfants, de 3 ans ou plus, devront être assis de préférence sur les genoux de la personne s'occupant d'eux. Pour les adultes, on recommande la position assise dos bien droit ou dans le cas d'antécédent de malaise, on préférera la position allongée (décubitus dorsal).

- \* Le professionnel effectuant l'injection doit être calme, coopératif et utiliser des termes neutres en bannissant le « Attention ! Je vais piquer ».

- \* Si plusieurs vaccins doivent être réalisés pendant la même séance, commencer par le moins douloureux.

- \* Pratiquer l'acte de vaccination dans une certaine intimité peut contribuer à réduire l'anxiété et les manifestations indésirables.

- \* Si possible, les nourrissons devront être allaités avant ou pendant la vaccination.

- \* On essaiera de distraire les enfants de moins de 6 ans avec une image, un jeu, une musique ou une conversation.

\* Chez les adultes, la « distraction » pourra être obtenue en demandant de tousser légèrement, sans qu'il y ait mouvement du bras où a lieu l'injection, ou de retenir la respiration au moment de piquer. Pour la tranche d'âge adolescent, aucun moyen de distraction n'est jugé efficace.

A l'inverse on déconseille certaines pratiques telles que le réchauffement du vaccin entre les mains, la stimulation du site d'injection par pincement ou frottement ou encore l'administration d'analgésiques oraux avant ou pendant la vaccination (OMS 2015).

Il existe ainsi des moyens réalisables, efficaces et peu onéreux permettant une bonne gestion de la douleur associée à la vaccination. Cette gestion de la douleur n'altère en rien l'efficacité des vaccins et permet d'atténuer l'anxiété qu'elle peut générer.

#### 4) Modification des conditionnements des vaccins

La vaccination anti-HPV, que ce soit avec le Gardasil® ou le Cervarix®, nécessite plusieurs injections dans un délai déterminé. Un conditionnement contenant deux ou trois doses peut permettre un meilleur respect du schéma vaccinal.

#### 5) Améliorer le suivi gynécologique

Beaucoup ignorent ce qu'est le virus HPV et ses conséquences possibles. Un suivi régulier par un gynécologue n'est pas respecté par manque de temps et par absence de symptômes, déclarent les femmes concernées (Beck F. and Gauthier A. 2010). En effet le FCU et la vaccination sont encore à l'initiative des femmes. Un des principaux motifs, cité précédemment, de l'inobservance du suivi gynécologique est la peur liée à la méconnaissance du FCU. 65% des cancers invasifs du col surviennent chez des femmes ayant échappé ou négligé le dépistage par FCU.

Un plan cancer est en place depuis 2014 et s'étend jusqu'en 2019. Il prévoit la généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus via un programme national de dépistage organisé. L'objectif est d'augmenter le taux de couverture du dépistage dans la population cible de 50-60% à 80%, et de le rendre plus accessible aux populations les plus vulnérables ou les plus éloignées du système de santé. Le plan cancer vise également à renforcer l'accès à la vaccination anti-HPV en mobilisant d'avantage les médecins traitants.

Le rendez-vous gynécologique est l'occasion pour le spécialiste d'informer sur la dangerosité potentielle de certains HPV, d'expliquer la méthode de dépistage indolore par FCU ainsi que l'existence d'un vaccin préventif à l'égard de ces infections.

#### 6) Améliorer le suivi des vaccinations

La démarche de suivi des vaccinations doit être la même pour tous. A chaque consultation chez le médecin il est important de faire le point sur ses vaccinations. Pour cela, il faut se munir du carnet de santé ou du carnet des vaccinations (*Annexe 2*). Le carnet des vaccinations est spécialement conçu pour noter chaque vaccin reçu, la date d'injection, le numéro de lot et l'identification du praticien effectuant l'acte. Il permet d'anticiper le rendez-vous pour effectuer la dose suivante ou le rappel. Dès le retour à la maison, il faut noter la date du prochain rendez-vous sur un calendrier (agenda ou smartphone avec sonnerie de rappel) pour ne pas oublier.

Lors de la délivrance du vaccin, le pharmacien doit rappeler, outre les conditions de conservation du vaccin, le schéma vaccinal recommandé avec les dates à laquelle doivent être effectuées les prochaines injections. C'est l'occasion également de faire un point sur le carnet de vaccination avec le patient.

Le pharmacien d'officine peut, avec l'accord du patient, créer un message sur le « fichier patient » comportant la date à laquelle doit être réalisée la prochaine vaccination. A la prochaine visite du patient à l'officine, le message permettra au pharmacien de rappeler à son patient qu'il doit effectuer une vaccination. Ceci est réalisable pour des patients habituels et réguliers. Dans l'avenir, pourquoi ne pas envisager d'intégrer un carnet de vaccination aux logiciels professionnels ?

Un outil intéressant est maintenant disponible, c'est le carnet de vaccination électronique. Il est sécurisé, agréé et gratuit. Cet outil est la propriété de l'association « Groupe d'Etudes en Préventologie », composée d'experts (médecin ou pharmacien) indépendants des firmes pharmaceutiques. On peut créer son carnet personnellement sur le site [www.mesvaccins.net](http://www.mesvaccins.net) et décider de le partager avec son médecin ou pharmacien. Une application pour smartphone est également disponible. Le principe est le même que le carnet papier, on renseigne les vaccins effectués avec la date. L'avantage majeur est que ce carnet de vaccination électronique permet la mise en place de rappels vaccinaux par l'intermédiaire de mail ou SMS.



## 7) Vaccination à l'officine

Lors de l'examen du projet de loi santé, le 19 mars 2015, l'article 32 qui prévoyait de donner le droit de vaccination aux pharmaciens d'officine a été supprimé. C'est pourtant une réelle solution face au faible taux de CV observé en France. L'intérêt est d'atteindre les personnes à différentes étapes de leur parcours de soin et favoriser l'accès à la vaccination (comme dans les déserts médicaux). Vacciner directement à l'officine permet de simplifier le parcours vaccinal et assure un bon respect de la chaîne du froid. Il est évident qu'une formation préalable adaptée est obligatoire au pharmacien afin de pouvoir réaliser cet acte. Cette nouvelle mission n'a pas pour but de substituer le médecin par le pharmacien. Une collaboration étroite avec le médecin traitant du patient est indispensable, pour des raisons de traçabilité et pour contrôler qu'aucun antécédent médical ne déconseille la vaccination. La population pédiatrique et les personnes ayant des problèmes de santé ne pourraient bénéficier de ce nouveau mode de vaccination.

Ce modèle existe déjà dans d'autres pays et rencontre un réel succès. Par exemple, le Portugal a récemment accordé le droit de vaccination aux pharmaciens d'officine. Au Royaume-Uni, la CV contre la grippe a fortement augmenté depuis l'adoption de la vaccination à l'officine. En Italie, les infirmières peuvent réaliser les injections au sein des pharmacies d'officine.

De nombreuses questions sont en suspens comme par exemple le mode de rémunération du pharmacien.

C'est un atout indéniable d'offrir la possibilité aux pharmaciens d'officine de vacciner. Des expérimentations en France devraient voir le jour et permettre de constater l'amélioration de la CV liée à ce nouveau procédé.

## CONCLUSION

Les infections à HPV sont responsables d'un nombre de décès annuel très élevé. Elles touchent hommes et femmes mais sont principalement responsables du cancer du col de l'utérus.

Les vaccins anti-HPV protègent du développement des lésions de haut grade associées aux infections génitales par le HPV et réduisent les risques de contaminer d'autres personnes, en interrompant la chaîne de transmission d'un partenaire sexuel à un autre. Une décennie suivant l'introduction de la vaccination, on peut affirmer l'efficacité directe de cette vaccination sur les populations ciblées mais également l'effet indirect, sur l'immunité de groupe. Même si un délai de 10 à 30 ans, temps habituel de développement du cancer, devra être nécessaire pour affirmer définitivement une réduction significative des cancers du col de l'utérus, mais de nombreuses publications montrent déjà un effet bénéfique de cette vaccination.

La promotion de la vaccination est une action collective. Le pharmacien d'officine est un acteur privilégié pour informer des nouvelles recommandations vaccinales, pour répondre aux interrogations concernant la vaccination et pour accompagner chaque personne dans la décision de se faire vacciner. Pour cela, il doit posséder une bonne connaissance de la maladie et de sa prévention et participer pleinement à l'amélioration de la couverture vaccinale, notamment des vaccins anti-HPV. Ce manuscrit sera, j'espère, un document à destination des pharmaciens d'officine rassemblant les éléments utiles à ce dessein.

Une politique de prévention à long terme en France, ayant pour but d'éradiquer l'infection à HPV, devrait instituer une vaccination à la fois des femmes et des hommes ; et pourquoi pas directement en milieu scolaire, ou à l'officine.

## ANNEXES

<u>Annexe 1</u> : Calendrier vaccinal 2016.....	73
<u>Annexe 2</u> : Carnet de vaccination.....	86

Annexe 1 :

# Vaccination : êtes-vous à jour ?

## 2016 calendrier simplifié des vaccinations

Âge approprié	Naissance	2 mois	4 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +
BCG	■											
Diphthérie-Tétanos-Poliomyélite		■	■	■			■	■		■	■	Tous les 10 ans
Coqueluche		■	■	■			■	■		■		
Haemophilus Influenzae de type b (HIB)		■	■	■								
Hépatite B		■	■	■								
Pneumocoque		■	■	■								
Méningocoque C					■							
Rougeole-Oreillons-Rubéole					■	■						
Papillomavirus humain (HPV)								■	■			
Grippe												Tous les ans
Zona												■

Source : INPES 2016

Annexe 2 :

Rangez bien votre carnet de vaccination et n'oubliez pas de l'apporter à votre médecin, sage-femme ou infirmier.



NOM .....

PRÉNOM .....

DATE DE NAISSANCE .....

ADRESSE .....

TÉLÉPHONE .....

E-MAIL .....

En cas de perte, merci de bien vouloir retourner ce carnet à l'adresse indiquée ou de prévenir par téléphone au numéro ci-dessus.

313-103114-B État des données : mars 2014



## Diphtérie - Tétanos - Polio - Coqueluche

VACCIN	DATE	NOM DU VACCIN	NUMÉRO DU LOT	SIGNATURE ET CACHET
Diphtérie - Tétanos - Polio Coqueluche				
Diphtérie - Tétanos - Polio Coqueluche				
Diphtérie - Tétanos - Polio Coqueluche				
Diphtérie - Tétanos - Polio Coqueluche				

## Diphtérie - Tétanos - Poliomyélite

VACCIN	DATE	NOM DU VACCIN	NUMÉRO DU LOT	SIGNATURE ET CACHET
Diphtérie - Tétanos - Polio				
Diphtérie - Tétanos - Polio				
Diphtérie - Tétanos - Polio				
Diphtérie - Tétanos - Polio				

## Rougeole - Oreillons - Rubéole - Méningite C

VACCIN	DATE	NOM DU VACCIN	NUMÉRO DU LOT	SIGNATURE ET CACHET
Rougeole Oreillons Rubéole			1 <sup>re</sup> DOSE POUR LES NON-VACCINÉS NÉS DEPUIS 1980	
Rougeole Oreillons Rubéole			2 <sup>e</sup> DOSE (POUR CEUX QUI N'ONT REÇU QU'UNE SEULE DOSE AUPARAVANT)	
Méningite C			JUSQU'À L'ÂGE DE 24 ANS INCLUS SI NON VACCINÉS	

## HPV\* - H épatite B

VACCIN	DATE	NOM DU VACCIN	NUMÉRO DU LOT	SIGNATURE ET CACHET
HPV			1 <sup>re</sup> DOSE - POUR LES FILLES DE 11 À 14 ANS [RATTRAPAGE POSSIBLE JUSQU'À 19 ANS INCLUS]	
HPV			2 <sup>e</sup> DOSE	
HPV			3 <sup>e</sup> DOSE	
Hépatite B			1 <sup>re</sup> DOSE - 11 À 15 ANS SI NON VACCINÉS [2 DOSES M0 - M6] - EXPOSÉ AU RISQUE QUEL QUE SOIT L'ÂGE. - À PARTIR DE 16 ANS SI RISQUE [3 DOSES M0 - M1 - M6]	
Hépatite B			2 <sup>e</sup> DOSE	
Hépatite B			3 <sup>e</sup> DOSE	

\* Infection à Papillomavirus humain = 2 ou 3 doses en fonction du vaccin utilisé et de l'âge de la jeune fille.

## Grippe

- Personnes de 65 ans et plus.
- Personnes souffrant de certaines affections de longue durée (ALD) quel que soit l'âge.
- Entourage de nourrissons fragilisés de moins de 6 mois.
- Femmes enceintes quel que soit le trimestre de la grossesse.
- Autres personnes à risque en fonction des recommandations annuelles.

VACCIN	DATE	NOM DU VACCIN	NUMÉRO DU LOT	SIGNATURE ET CACHET
Grippe				
Grippe				
Grippe				
Grippe				



## Grippe

- Personnes de 65 ans et plus.
- Personnes souffrant de certaines affections de longue durée (ALD) quel que soit l'âge.

- Entourage de nourrissons fragilisés de moins de 6 mois.
- Femmes enceintes quel que soit le trimestre de la grossesse.
- Autres personnes à risque en fonction des recommandations annuelles.

VACCIN	DATE	NOM DU VACCIN	NUMÉRO DU LOT	SIGNATURE ET CACHET
Grippe				
Grippe				
Grippe				
Grippe				



## Autres vaccinations

VACCIN	DATE	NOM DU VACCIN	NUMÉRO DU LOT	SIGNATURE ET CACHET





## Autres vaccinations

VACCIN	DATE	NOM DU VACCIN	NUMÉRO DU LOT	SIGNATURE ET CACHET



## Notes

## Notes

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abbara A. Frottis cervico-utérin (FCU): définition, intérêts, rythme et conditions [Internet]. 2013 [cited 2015 Nov 22]. Available from: [http://www.aly-abbara.com/livre\\_gyn\\_obs/termes/frottis\\_cervicovaginal.html](http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/frottis_cervicovaginal.html)

Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013;346:f2032.

ANSM. CERVARIX - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2015a [cited 2015 Nov 7]. Available from: <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/CERVARIX>

ANSM. GARDASIL - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2015b [cited 2016 Mar 28]. Available from: <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/GARDASIL>

Beck F., Gauthier A. Baromètre cancer 2010. Saint-Denis: INPES; 2010 p. 272.

Bégué P., Girard M., Bazin H., Bach J-F. Les adjuvants vaccinaux: quelle actualité en 2012? [Internet]. Académie Nationale de Médecine; 2012 juin p. 32. Report No.: Commission VII (maladie infectieuses et médecine tropicale). Available from: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/10/adjuvants-vaccinaux-rapport-ANM1.pdf>

Benabderrahmane D, Abramowitz L. Infection HPV et condylomes anaux état des lieux en 2006 : description, prévalence et prise en charge. *Hépatogastro*. 2006a;13(3):195–205.

Benabderrahmane D, Abramowitz L. Infection HPV et condylomes anaux. État des lieux en 2005 : description, prévalence et prise en charge. *Hépatogastro Oncol. Dig.* 2006b May 1;13(3):195–205.

Betsch C, Böhm R, Chapman GB. Using Behavioral Insights to Increase Vaccination Policy Effectiveness. *Policy Insights Behav. Brain Sci.* 2015 Oct 1;2(1):61–73.

Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjosé S, et al. Male Circumcision, Penile Human Papillomavirus Infection, and Cervical Cancer in Female Partners. *N. Engl. J. Med.* 2002 Apr 11;346(15):1105–12.

Chen XS, Garcea RL, Goldberg I, Casini G, Harrison SC. Structure of small virus-like particles assembled from the L1 protein of human papillomavirus 16. *Mol. Cell.* 2000 Mar;5(3):557–67.

Cohen R, Vié Le Sage F, Weil-Olivier C, Romain O, Hau I, Guérin N, et al. Plaidoyer pour un avancement de l'âge de la vaccination contre les papillomavirus en France: Position du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et de l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA). *Arch. Pédiatrie.* 2012 Nov;19, Supplément 3:S145–9.

Coleman N, Birley HD, Renton AM, Hanna NF, Rytait BK, Byrne M, et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am. J. Clin. Pathol.* 1994 Dec;102(6):768–74.

Coursaget P, Touzé A. Les vaccins contre les papillomavirus. *Virologie.* 2006 Sep 1;10(5):353–68.

Courseau R, Ourghanlian C, Sismeiro D. Chapitre 9: Infections sexuellement transmissibles. *INFECTIOLOGIE.* Vernazobres-Gregg. 2013. p. 75–92.

Cox JC, Coulter AR. Adjuvants--a classification and review of their modes of action. *Vaccine.* 1997 Feb;15(3):248–56.

Dachez R. La cytologie cervico-utérine en milieu liquide: principes et applications. *Rev. Fr. Histotechnol.* 2000;n°1(13):33 à 41.

Denis F, Hanz S, Alain S. Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2008 Apr;36(4):430–40.

Dorleans F., Giambi C., Dematte L., Cotter S., Stefanoff P., Mereckiene J., et al. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. 2010 Nov 25;15(47).

Doutre M-S, Barbarot S, Aubin F. Item 149- Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques: tumeur à papillomavirus humain (HPV). *Ann. Dermatol. Vénérologie.* Elsevier Masson. 2005. p. 140–5.

Duport N., Viguière J. Editorial du BEH thématique: Pathologie cervico-utérine: dépistage et surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses. *BEH.* 2014;(13-14-15):218–9.

Dürst M., Gissmann L., Ikenberg H., Zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983 Jun;80:3812–5.

EMA. Gardasil 9 - vaccin papillomavirus 9-valent (recombinant, absorbé) [Internet]. European Medicines Agency; 2015 Juin. Report No.: EMA/211870/2015. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003852/human\\_med\\_001863.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003852/human_med_001863.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Fonteneau L., Guthmann J-P, Lévy-Bruhl D. Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB): exemples de la rougeole, de l'hépatite B et de la vaccination HPV [Internet]. Institut de veille sanitaire;

2013 Mar p. 72–6. Report No.: 8-9. Available from: [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB\\_11380](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_11380)

Food and Drug Administration. FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV [Internet]. US Food Drug Adm. 2014 [cited 2015 Dec 3]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426485.htm>

Franceschi S, Castellsagué X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br. J. Cancer*. 2002 Mar 8;86(5):705–11.

Fregnani JHTG, Carvalho AL, Eluf-Neto J, Ribeiro K de CB, Kuil L de M, da Silva TA, et al. A school-based human papillomavirus vaccination program in barretos, Brazil: final results of a demonstrative study. *PloS One*. 2013;8(4):e62647.

Garland SM, Skinner SR, Brotherton JML. Adolescent and young adult HPV vaccination in Australia: achievements and challenges. *Prev. Med*. 2011 Oct;53 Suppl 1:S29–35.

Glenny AT, Pope CG, Waddington H, Wallace U. Immunological notes. XVII–XXIV. *J. Pathol. Bacteriol*. 1926 Jan 1;29(1):31–40.

Goffard Anne. Infections à Papillomavirus [Internet]. 2012. Available from: <http://biologiepathologie.chru-lille.fr/enseignement/HPV.pdf>

Gouvernement du Canada A de la santé publique du C. Vaccin contre le virus du papillome humain - Partie 4 - Vaccins actifs - Guide canadien d'immunisation - Agence de la santé publique du Canada [Internet]. 2012 [cited 2016 Jan 31]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-hpv-vph-fra.php>

Greslin I, Mougin C, Seilles E. Biologie des infections À papillomavirus. III. Réponse immunitaire. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 1998 May 22;56(3):267–76.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki A-B, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet Lond. Engl*. 2006 Apr 15;367(9518):1247–55.

HAS. La prise en charge d'un cancer du col de l'utérus - Guide patient - Affection d'elongue durée. HAS; 2010 Juin p. 1–8.

HAS. Référentiel de pratique de l'examen périodique de santé sur le dépistage et la prévention du cancer du col de l'utérus [Internet]. Haute Aut. Santé. 2013 [cited 2015 Apr 4]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-luterus](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-luterus)

HAS. Conditions pré-analytiques de réalisation de la recherche du génome (ADN) des Papillomavirus Humains (HPV) oncogènes à partir de frottis cervico-utérins – Rapport d'évaluation [Internet]. Haute Aut. Santé. 2014 [cited 2015 Apr 4]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1264004/fr/conditions-pre-analytiques-de-realisation-de-la-recherche-du-genome-adn-des-papillomavirus-humains-hpv-oncogenes-a-partir-de-frottis-cervico-uterins-rapport-devaluation](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1264004/fr/conditions-pre-analytiques-de-realisation-de-la-recherche-du-genome-adn-des-papillomavirus-humains-hpv-oncogenes-a-partir-de-frottis-cervico-uterins-rapport-devaluation)

HCSP. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles de 14 à 23 ans. 17 décembre 2010 [Internet]. 2010 décembre. Available from: <http://www.hcsp.fr>

HCSP. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. 2014 juillet p. 1–33.

HCSP. Avis relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes. Haut conseil de la santé publique; 2016 février.

Heard I, Schmitz V, Costagliola D, Orth G, Kazatchkine MD. Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS Lond. Engl.* 1998 Aug 20;12(12):1459–64.

Hobbs C g. l., Sterne J a. c., Bailey M, Heyderman R s., Birchall M a., Thomas S j. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Otolaryngol.* 2006 Aug 1;31(4):259–66.

Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women. *N. Engl. J. Med.* 1998 Feb 12;338(7):423–8.

INCa. Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus: Guides patients Cancer Info. 2011 Juin.

INCa. Chimiothérapie - Cancer du col de l'utérus | Institut National Du Cancer [Internet]. Inst. Natl. Cancer. 2015 [cited 2015 Nov 12]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Chimiotherapie>

INPES. Guide des vaccinations 2012 [Internet]. 2012a [cited 2015 Nov 21]. Available from: <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/telechargements.asp>

INPES. La santé des ados à la loupe - Publication des données françaises de l'enquête Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes [Internet]. 2012b [cited 2015 Nov 19]. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/la-sante-des-ados-a-la-loupe-publication-des-donnees-francaises-de-l-enquete-health-behaviour-in-school-aged-children-hbsc.html>

INPES. Prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus [Internet]. 2014 [cited 2015 Apr 4]. Available from: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/detailTPSP.asp?numfiche=1136&order=undefined>

Inserm. Vaccins : Pourquoi font-ils peur ? 2015 Mar;Science & santé(24):22–33.

Institut Pasteur. Les papillomavirus [Internet]. 2014 [cited 2015 Apr 4]. Available from: <http://www.pasteur.fr/fr/sante/info-hpv/les-papillomavirus>

International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet Lond. Engl.* 2007 Nov 10;370(9599):1609–21.

- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005 Jul 20;97(14):1072–9.
- Ladner J, Besson M-H, Rodrigues M, Audureau E, Saba J. Performance of 21 HPV vaccination programs implemented in low and middle-income countries, 2009–2013. *BMC Public Health.* 2014;14:670.
- Launay O., Monsonogo J. Vaccin HPV, la fin d'une polémique ? [Internet]. 2016 [cited 2016 May 7]. Available from: <http://www.frequencemedicale.com/les-jeudis-de-la-formation/1808-Vaccin-HPV-la-fin-d-une-polemique>
- Louie K, Didelot M-N, Damay A, et al. Papillomavirus humains (HPV) et cancers associés: aspects épidémiologiques. 2008 Oct;(405):27–34.
- Maiman M, Fruchter RG, Guy L, Cuthill S, Levine P, Serur E. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer.* 1993 Jan 15;71(2):402–6.
- Majewski S, Jablonska S. Immunology of HPV infection and HPV-associated tumors. *Int. J. Dermatol.* 1998 Feb;37(2):81–95.
- Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence Among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *J. Infect. Dis.* 2013 Jun 19;jit192.
- Mendelson CG, Kligman AM. Isolation of wart virus in tissue culture. Successful reinoculation into humans. *Arch. Dermatol.* 1961 Apr;83:559–62.
- Méndez F, Muñoz N, Posso H, Molano M, Moreno V, Brule AJC van den, et al. Cervical Coinfection with Human Papillomavirus (HPV) Types and Possible Implications for the Prevention of Cervical Cancer by HPV Vaccines. *J. Infect. Dis.* 2005 Oct 1;192(7):1158–65.
- Menvielle G, Luce D, Geoffroy-Perez B, Chastang J-F, Leclerc A. Social inequalities and cancer mortality in France, 1975-1990. *Cancer Causes Control CCC.* 2005 Jun;16(5):501–13.
- Ministère de la santé. Avis du Comité Technique des vaccinations et du Conseil Supérieur d'hygiène Publique de France (section des maladies transmissibles) relatif à la vaccination contre les Papillomavirus 6, 11, 16 et 18 [Internet]. 2007 Mar. Available from: [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
- Montsonogo J. Epidémiologie et histoire naturelle. *Traité Infect. Pathol. Génitales À Papillomavirus HPV.* Paris: Springer; 2007. p. 11–30.
- Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J. Infect. Dis.* 2004 Dec 15;190(12):2077–87.



OMS. Rapport de la réunion sur l'administration du vaccin contre le VPH [Internet]. Genève: OMS, Département vaccination, vaccins et produits biologiques; 2012 19 avril. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/IVB1209/fr/>

OMS. Vaccins contre le papillomavirus humain, note de synthèse [Internet]. 2014 Oct p. 465–92. Report No.: 43. Available from: <http://www.who.int/wer/2014/wer8943/fr/>

OMS. Papillomavirus humain (PVH) et cancer du col de l'utérus [Internet]. OMS; 2015a Mar. Report No.: 380. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/fr/>

OMS. Réduction de la douleur au moment de la vaccination. Note de synthèse: position de l'OMS [Internet]. Organisation mondiale de la santé; 2015b Sep p. 505–16. Report No.: 39. Available from: <http://www.who.int/entity/wer/2015/wer9039/fr/index.html>

Parkin D.M., Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. 2006. p. 11–25.

Peter McIntyre. Finding the viral link: the story of Harald zur Hausen. *CANCER WORLD*. 2005 Aug;32–7.

Question Santé. Histoire de la vaccination [Internet]. VACC.info. 2015. Available from: <http://www.vaccination-info.be>

Ramon G. Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de sérum antidiphthériques. *Bull Soc Centr Med Vet*. 1925;(101):227–34.

Riethmuller D., Jacquard A-C., Lacau St Guily J., Aubin F., Carcopino X., Pradat P., et al. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. *BMC Public Health*. 2000;15:453:1–7.

Riethmuller D., Seilles E. Immunité muqueuse du tractus génital féminin et mécanismes d'évasion des papillomavirus. */data/revues/03682315/00290008/729\_2/*. 2000;29(8):729–40.

Sadeyen J-R, Tourne S, Shkreli M, Sizaret P-Y, Coursaget P. Insertion of a foreign sequence on capsid surface loops of human papillomavirus type 16 virus-like particles reduces their capacity to induce neutralizing antibodies and delineates a conformational neutralizing epitope. *Virology*. 2003 Apr 25;309(1):32–40.

SAGE. Report of the sage working group on vaccine hesitancy [Internet]. WHO; 2014 Oct p. 63. Available from: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1\\_Report\\_WORKING\\_GROUP\\_vaccine\\_hesitancy\\_final.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_Report_WORKING_GROUP_vaccine_hesitancy_final.pdf)

Salim F. Culture, Politics, and Religion: Exploring Resistance to Vaccinations in South Asia. *Hum. Welf*. 2012;1:91–104.

Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect. Dis*. 2007 Jul;7(7):453–9.

Sellers JW., Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual. Int. Agency Res. Cancer Lyon. 2003;1–138.

Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet Lond. Engl.* 2003 Apr 5;361(9364):1159–67.

Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg. Infect. Dis.* 2004 Nov;10(11):1915–23.

Thériaque. Monographie spécialité: CONDYLINE 0,5% SOL FL 3,5ML - [Internet]. [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org). 2014 [cited 2015 Nov 8]. Available from: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?>

Thériaque. Monographie spécialité: ALDARA 5% CREME SACHET 250MG - [Internet]. [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org). 2015 [cited 2015 Oct 26]. Available from: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=11792&info=CLASS>

Trottier H, Mahmud S, Costa MC, Sobrinho JP, Duarte-Franco E, Rohan TE, et al. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 2006 Jul;15(7):1274–80.

Van de Velde N, Brisson M, Boily M-C. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine.* 2010 Jul 26;28(33):5473–84.

De Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004 Jun 20;324(1):17–27.

X. Carcopino, C. Tamalet, D. Olive, J. Gondry, L. Boubli. La charge virale: est-ce utile? *Extr. Mises À Jours En Gynécologie Médicale.* 2009. p. 521–34.

Yim E-K, Park J-S. The Role of HPV E6 and E7 Oncoproteins in HPV-associated Cervical Carcinogenesis. *Cancer Res. Treat. Off. J. Korean Cancer Assoc.* 2005 Dec;37(6):319–24.



## SERMENT DE GALIEN

Je jure 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



**BIANCO Milan**

**« Le pharmacien d'officine acteur dans la prévention du cancer du col de l'utérus dû au Papillomavirus humain »**

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 103 p.

---

**RESUME**

L'infection à HPV est extrêmement répandue dans l'espèce humaine puisque tous les individus sexuellement actifs sont exposés à ce virus. Une majorité des individus élimine naturellement le virus, quelque fois sans même avoir eu notion d'être infecté. Pour d'autres individus, l'infection peut persister. Des lésions précancéreuses localisées au niveau cervical vont se développer et peuvent aboutir au cancer du col de l'utérus. En France, 1 femme sur 3 décède des suites de ce cancer.

Bien que la conséquence principale du HPV, en termes d'incidence et de mortalité, soit une atteinte cancéreuse du col de l'utérus chez la femme, les hommes ne sont pas épargnés. Il existe plusieurs localisations anogénitales et ORL possibles, pouvant aboutir au cancer, que ce soit chez la femme mais également chez l'homme.

La prévention, face à cette infection, passe par la vaccination avec le Gardasil® ou Cervarix®, associée à un suivi régulier par FCU. Des polémiques infondées ont eu un impact néfaste sur la couverture vaccinale des vaccins anti-HPV.

Le pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, a un rôle majeur de conseil, d'écoute et d'information qu'il doit accentuer auprès de ses patients. La réponse à leurs interrogations peut réduire l'hésitation rencontrée à l'encontre de la vaccination.

---

**MOTS CLES** : Papillomavirus humain - HPV - vaccin anti-HPV - Gardasil® - Cervarix®  
- cancer du col de l'utérus

---

**JURY**

Président : Mr GARGALA Gilles, MCU-PH

Membres : Mr MOUREZ Thomas, MCU-PH

Mr DURAN Francis, Docteur en pharmacie

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 27 JUIN 2016