



HAL
open science

Actualités sur le cancer du col de l'utérus : diagnostic et vaccination

Hélène Caucheteux

► **To cite this version:**

Hélène Caucheteux. Actualités sur le cancer du col de l'utérus : diagnostic et vaccination. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01986340

HAL Id: dumas-01986340

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01986340>

Submitted on 18 Jan 2019

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.

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 23 juin 2017

par

Mademoiselle Hélène CAUCHETEUX

**Actualités sur le cancer du col de l'utérus :
diagnostic et vaccination**

JURY :

Président

Madame Isabelle SIX

Maitre de conférences

Directeur de thèse

Monsieur Etienne BROCHOT

Pharmacien biologiste et Maitre de conférences

Membres

Madame Valérie LE NANCQ

Pharmacien titulaire

Thèse n°3094

Remerciement

A ma présidente de thèse Madame Six Isabelle

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

A mon Directeur de thèse Monsieur Brochot Etienne

Je vous remercie de vos compétences qui m'ont permis d'avancer dans la bonne direction. Merci pour votre disponibilité et votre soutien.

A Madame Le Nancq Valérie

Je vous remercie de m'avoir accepté pour le stage de sixième année. J'ai apprécié de travailler en votre compagnie. Valérie est un pharmacien qui aime beaucoup son métier et ça se ressent dans sa pratique de tous les jours. Elle m'a confortée dans l'envie d'être pharmacien d'officine et surtout pharmacien titulaire.

A mes parents

Pour leur soutien inconditionnel pendant toute la durée de mes études, et bien au delà. Pour avoir toujours cru en moi, et m'avoir permis d'aller si loin, et de ne jamais abandonner.

Un grand merci à tous les deux je leurs en suis entièrement reconnaissante pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A mon frère Thomas

Pour son soutien, tous au long de mes études. Pour avoir toujours cru en moi et m'avoir aidé à décompresser et me détendre dans les moments de doute grâce à sa joie de vivre, et aux loisirs communs.

Un grand merci pour son soutien au niveau informatique, dans la réalisation de ma thèse et surtout pour avoir été un grand frère toujours à la hauteur.

A ma belle soeur Marine

Qui m'a soutenue pendant toutes ces études, a toujours cru en moi et a su me booster dans les moments difficiles. Pour sa joie de vivre et son optimisme.

A mon copain Damien

Qui m'a permis de rebondir dans les moments où je n'avais plus la motivation de continuer, il m'a permis d'aller de l'avant par son optimisme. Il m'a permis de ne jamais abandonner et de croire en moi.

A ma famille et ma belle famille

Qui ont toujours cru en moi, et m'ont remonté le moral lors des moments difficiles en fin de parcours. Un grand merci à tous pour ce soutien indispensable à mes yeux.

Sommaire

Table des Abréviations	7
Table des figures	8
Table des tableaux	10
Introduction	11
I. Le virus : Papillomavirus Humain	13
1. Description du virus	13
a. Structure du virus	13
b. La classification des papillomavirus	14
i. Classification selon la séquence génomique	14
ii. Classification selon le tropisme	17
iii. Classification selon le pouvoir oncogène	17
c. Le cycle du virus	19
i. Physiopathologie	19
ii. Le cycle de réplication	20
2. Modes de transmission	21
a. Transmission sexuelle : papillomavirus muqueux	22
b. Transmission cutanée : papillomavirus cutanés	22
c. Autres modes de transmission	22
3. Les pathologies	22
a. Les verrues cutanées	23
i. Les verrues vulgaires	23
ii. Les verrues plantaires	24
iii. Les verrues filiformes	24
iv. Les verrues planes	25
b. Les papillomes	26
i. Les condylomes génitaux	26
ii. Les papillomes buccaux	26
c. La papillomatose respiratoire	27
d. Infections et cancers	27
i. Le cancer de l'anus	27
ii. Le cancer du pénis	28
iii. Le cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS)	28
iv. Infection génitale et cancer de col de l'utérus	28
II. Le cancer du col de l'utérus	30
1. L'anatomie	30

a.	L'appareil génital de la femme _____	30
b.	Le col de l'utérus _____	31
2.	De l'infection par le HPV au cancer du col de l'utérus _____	32
a.	Facteurs de risque _____	32
i.	Facteurs de risque liés au comportement sexuel de l'hôte _____	32
ii.	Facteurs de risque liés au HPV _____	33
iii.	Facteurs de risque exogènes _____	33
b.	Carcinogénèse _____	33
i.	Carcinogénèse "temporelle" _____	34
ii.	Carcinogénèse "moléculaire " _____	35
3.	Description des lésions et classification du cancer du col de l'utérus ___	37
a.	Les lésions précancéreuses _____	37
b.	Les lésions cancéreuses _____	38
c.	Classification _____	39
4.	Epidémiologie _____	40
5.	Dépistage du cancer du col de l'utérus _____	43
a.	Le frottis cervico-utérin _____	43
b.	Les symptômes qui peuvent évoquer un cancer du col de l'utérus _	44
i.	Les signes précoces _____	45
ii.	Les signes tardifs _____	45
6.	Diagnostic _____	45
a.	La colposcopie _____	46
b.	La conisation _____	47
c.	Les bilans complémentaires avant la prise en charge thérapeutique	48
i.	Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) du pelvis _____	48
ii.	Tomographie par Emission de Positons (TEP) _____	48
7.	Prise en charge _____	49
a.	Le traitement des dysplasies du col de l'utérus _____	49
b.	Le traitement des cancers du col de l'utérus _____	49
i.	La radiothérapie _____	50
I.1.b.i.1.	La radiothérapie externe _____	50
I.1.b.i.2.	La curiethérapie _____	50
ii.	La chirurgie _____	51
I.1.b.ii.1.	La trachélectomie _____	51
I.1.b.ii.2.	L'hystérectomie _____	52
iii.	La chimiothérapie _____	52
c.	Le suivi médical après le traitement _____	53
8.	Prévention _____	54
a.	Prévention primaire _____	54
b.	Prévention secondaire _____	55
III.	La vaccination contre le papillomavirus humain _____	56

1.	Généralités sur la vaccination _____	56
a.	Le principe de vaccination _____	56
b.	La vaccination contre le HPV _____	58
2.	La comparaison des deux vaccins _____	59
a.	La composition _____	60
b.	Le schéma vaccinal et plan d'administration _____	61
c.	Les effets indésirables _____	61
d.	Le coût _____	62
3.	Vaccination et polémique _____	62
a.	Le début de polémique sur les vaccins _____	63
i.	Polémique sur l'hépatite B _____	63
ii.	Polémique sur la Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) _____	63
iii.	Polémique sur la grippe A (H1N1) _____	63
iv.	Polémique sur le HPV _____	64
b.	Focus sur le vaccin contre le HPV _____	64
4.	Les résultats de l'étude de suivi sur la vaccination contre le HPV _____	65
a.	Les résultats concernant les effets indésirables provoqués par les vaccins contre le HPV _____	65
i.	Recherche d'association entre vaccination anti HPV et survenue de maladies _____	65
ii.	Existence d'un sur risque significatif de survenue de syndrome de Guillain Barré _____	67
iii.	Existence d'un faible sur risque de survenue de MICI en particulier la maladie de Crohn _____	67
b.	Les résultats de l'étude concernant l'efficacité des vaccins contre le HPV _____	68
5.	Les avancées _____	68
a.	L'intérêt d'une vaccination contre le papillomavirus chez les hommes _____	68
b.	Un nouveau vaccin plus efficace contre le cancer du col de l'utérus _____	69
c.	Un dépistage généralisé du cancer du col de l'utérus chez les femmes _____	70
	Conclusion _____	73
	Bibliographie _____	74

Table des Abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BEH	Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
BVP	Bovine Papillomavirus
CIN	Néoplasies Cervicales Intraépithéliales
CIS	Carcinome In Situ
CRPV	Cottontail Rabbit Papillomavirus
FCU	Frottis Cervico-Utérin
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HPV	Human Papillomavirus ou Papillomavirus Humain
HSIL	Lésions Malpighiennes Intraépithéliales de Haut Grade
INCA	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IST	Infection Sexuellement Transmissible
JPC	zone de Jonction Pavimento-Cylindrique
LSIL	Lésions Malpighiennes Intraépithéliales de Bas Grade
MICI	Maladies Inflammatoires Chronique de l'Intestin
PIN	Penis Intra-épithéliales
PMI	Protection Maternelle et Infantile
pRB	Protéine du Rétinoblastome
ROR	Rougeole-Oreillons-Rubéole
SEP	Sclérose En Plaques
TEP	Tomographie par Emission de Positons
VADS	Voies Aéro-Digestives Supérieures
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLP	Virus-Like-Particules

Table des figures

Figure 1 : Représentation d'un HPV _____	13
Figure 2 : Lapin infecté par un CRPV _____	14
Figure 3 : Organisation du génome du HPV _____	15
Figure 4 : Arbre phylogénétique des HPV _____	16
Figure 5 : Arbre phylogénique des HPV basé sur le tropisme de ces virus et leur potentiel oncogène _____	18
Figure 6 : Multiplication des HPV liée à la différenciation des cellules épidermiques _____	19
Figure 7 : Les étapes du cycle viral du HPV _____	21
Figure 9 : Verrues plantaire situées sous le pied _____	24
Figure 8 : Verrues vulgaires situées sur les doigts et le dos de la main _____	24
Figure 10 : Verrue filiforme au niveau de la paupière _____	25
Figure 11 : Verrues planes sur le visage _____	25
Figure 13 : Papillome de la langue _____	26
Figure 12 : Condylome au niveau de la région anale _____	26
Figure 14 : L'appareil génital de la femme _____	30
Figure 15 : Le col de l'utérus et sa muqueuse _____	31
Figure 16 : De l'infection au HPV à l'apparition du cancer _____	34
Figure 17 : Les différentes étapes de la cancérogenèse _____	35
Figure 18 : Etape de la carcinogénèse dans le cancer du col de l'utérus _____	36
Figure 19 : Classification des lésions précancéreuses du col de l'utérus _____	37
Figure 20 : Histoire naturelle de l'infection à HPV _____	38
Figure 21 : Classification de FIGO selon l'étendue du cancer du col de l'utérus _____	40
Figure 22 : Réalisation d'un FCU _____	43
Figure 23 : Réalisation d'une colposcopie _____	46
Figure 24 : Types de lésions du col de l'utérus _____	47
Figure 25 : Réalisation d'une conisation _____	47
Figure 26 : IRM pelvien _____	48
Figure 27 : Exemple de protocole de radiochimiothérapie concomitante utilisé dans le cancer du col de l'utérus _____	53

Figure 28 : Le principe de la vaccination_____	56
Figure 29 : Les types de vaccins _____	57
Figure 30 : Procédé de fabrication des vaccins contre le HPV _____	59
Figure 31 : Les deux vaccins anti-HPV disponibles en France _____	60
Figure 32 : La vaccination _____	62
Figure 33 : Le nouveau vaccin Gardasil 9® _____	70
Figure 34 : Rappel sur le dépistage du cancer du col de l'utérus _____	71

Table des tableaux

Tableau 1 : Classifiaction généomique des <i>Papillomaviridae</i> _____	17
Tableau 2 : Classification des types de HPV selon leur tropisme _____	17
Tableau 3 : Classification des types de HPV ano-génitaux selon leur pouvoir oncogène _____	18
Tableau 4 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN_	38
Tableau 5 : Classification de FIGO dans le cancer du col de l'utérus _____	39
Tableau 6 : Projection de l'incidence et de la mortalité en 2015 du cancer du col de l'utérus selon la classe d'âge des femmes en France métropolitaine_____	41
Tableau 7 : Estimation de l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus en France entre 1980 et 2012_____	42
Tableau 8 : Les différents types de vaccins _____	58
Tableau 9 : Caractéristiques principales des deux vaccins _____	60
Tableau 10 : 1er schéma vaccinal de référence à partir de 11 ans _____	61
Tableau 11 : 2ème schéma vaccinal pour les jeunes filles plus âgées _____	61
Tableau 12 : Récapitulatif des incidences et risques calculés suite a cette étude _____	66
Tableau 13 : Comparaison des différents vaccins disponibles contre le HPV ____	70

Introduction

Le cancer est la maladie de notre siècle, il s'est beaucoup développé ces dernières années en raison de notre changement de mode de vie et du vieillissement de la population. Cette maladie fait de nombreuses victimes chaque année, c'est la première cause de mortalité en France. [1] Cependant certains cancers sont plus ou moins agressifs ou virulents que d'autres et certains sont plus ou moins évitables (alimentation, facteur environnemental, comportemental).

En ce qui concerne le cancer du col de l'utérus, il est causé par un virus, le Papillomavirus Humain (HPV). Cette infection est fréquente puisqu'on estime que plus de 7 femmes sur 10 seront infectées par un HPV au moins une fois dans leur vie. Heureusement ce cancer est d'évolution très lente (sur plusieurs années) et dans la majorité des cas le virus disparaît spontanément, cependant il est parfois possible de voir apparaître des lésions précancéreuses durables. C'est donc un cancer évitable à condition de pratiquer un dépistage régulier par frottis tous les 3 ans chez son médecin ou gynécologue. Cette prévention du cancer du col de l'utérus permet de réduire de manière considérable le nombre de cas et la mortalité liés à cette maladie. Ce cancer est plus prépondérant dans les pays en voie de développement à cause du manque de programmes de dépistage efficaces pour détecter les lésions précancéreuses et les traiter avant qu'elles ne progressent vers le cancer. [2]

Depuis 2006 les moyens de prévention se sont enrichis avec l'arrivée de deux vaccins contre le cancer du col de l'utérus, permettant une meilleure prévention face à la maladie en s'ajoutant ainsi à la prévention par le dépistage. Cependant les vaccins n'offrent pas une protection contre la totalité des papillomavirus cancérogènes, ni contre les infections existantes, c'est pour cela que le frottis reste incontournable. [3]

Depuis quelques années, il existe une polémique sur la vaccination concernant l'efficacité et l'innocuité des vaccins. Cette controverse concerne les vaccins contre le papillomavirus humain (HPV), qui auraient provoqué chez certaines jeunes filles une maladie auto-immune comme la sclérose en plaques (SEP) ou encore le lupus suite à la vaccination.

Cette thèse a pour objectif de faire le point sur la controverse concernant la vaccination contre le HPV, mais aussi de montrer quels moyens sont disponibles pour diminuer l'incidence de ce cancer.

Les deux premières parties de cette thèse consistent à faire un état des lieux des connaissances sur l'infection par le HPV et le cancer du col de l'utérus, tandis que la troisième partie constitue une mise à jour des connaissances sur les vaccins contre l'HPV.

I. Le virus : Papillomavirus Humain

1. Description du virus

a. Structure du virus

Les Papillomavirus Humains ou HPV sont des petits virus à ADN mesurant 45 à 55 nanomètres de diamètre, capsidique icosaédrique à symétrie cubique, non enveloppés, donc très résistants au froid, à la dessiccation, aux solvants organiques et aux détergents. [4]



Figure 1 : Représentation schématique d'un HPV
<http://www.gyneobs.com>

Ces virus appartiennent à la famille des *papillomaviridae*, grande famille qui compte environ 200 sous-types de Papillomavirus.

Leur génome est constitué d'ADN double brin circulaire avec 8000 paires de bases, dont un seul brin est codant. [5]

b. La classification des papillomavirus

Il existe divers papillomavirus qui infectent les humains, mais aussi les mammifères ou les oiseaux. Chaque espèce est contaminée par des papillomavirus différents, qui lui sont spécifiques. En ce qui concerne les Papillomavirus Humains, ils sont nommés HPV (Human Papillomavirus), les papillomavirus infectant les lapins sont nommés CRPV (Cottontail Rabbit Papillomavirus) ou encore les papillomavirus touchant les bovins sont BVP (Bovine Papillomavirus)...



Figure 2 : Lapin infecté par un CRPV
<https://upload.wikimedia.org>

Actuellement environ 200 types d'HPV ont été identifiés. Ils sont classés en genres, espèces, et types, en fonction de la séquence de leur génome. Les différents types sont partagés entre les types affectant les muqueuses et d'autres touchant la peau. Ensuite les types peuvent être divisés en sous-types donnant des lésions bénignes (non cancéreuses) et celle pouvant donner lieu à des cancers. [6]

i. Classification selon la séquence génomique

Le génome des HPV est constitué d'une molécule d'ADN double brin circulaire de 8000 paires de bases contenues dans une capsidie composée exclusivement de protéines virales. Parmi les deux brins d'ADN il n'y a qu'un seul des deux qui est codant. Dans ce brin d'ADN on a trois régions; une région E (early) dite précoce qui contient les gènes de E1 à E7 et qui code pour des protéines non structurales puis une région L (late) dite tardive avec les gènes L1 et L2 qui code pour les protéines de capsidie et enfin une région LCR (Long Control Region) qui est non codante.

La région E code des protéines non structurales parmi elles chacune a son rôle :

- E1 est impliquée dans la réplication du génome viral.
- E2 joue un rôle dans la réplication du génome viral et la régulation de la transcription des oncogènes viraux E6 et E7.
- E4 interviendrait dans la maturation de la particule virale.

Famille	<i>Papillomaviridae</i>
Genre	- de 60% de séquences identiques
Espèce	61 à 70% de séquences identiques
Type	71 à 89% de séquences identiques
Sous-type	90 à 98% de séquences identiques
Variant	+ 98% de séquences identiques

Tableau 1 : Classifiaction généomique des *Papillomaviridae*

ii. Classification selon le tropisme

Parmi les papillomavirus humains, on retrouve 2 genres α HPV muqueux et β HPV cutanés. Les papillomavirus muqueux infectent les muqueuses telle que la muqueuse utérine ou buccale. Les papillomavirus cutanés, qui eux touchent la peau, comme les verrues plantaires ou filiformes.

Par exemple HPV 16 et HPV 18 sont les types les plus associés au cancer du col de l'utérus, c'est donc une infection des muqueuses.

Et parfois certains types d'HPV peuvent être classés dans les deux catégories, ils ont donc un tropisme mixte. [5]

Tropisme	Types HPV
Cutané	1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 92, 93, 95, 96
Muqueux	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94

Tableau 2 : Classification des types de HPV selon leur tropisme

iii. Classification selon le pouvoir oncogène

On distingue 2 types d'HPV selon le pouvoir oncogène :

- Les HPV à haut risque qui sont responsables de lésions précancéreuses et de cancers invasifs.

- Les HPV à bas risque associés à des lésions sans potentiel d'évolution, ils ne peuvent pas aboutir à des lésions de haut grade.

Parmi les HPV muqueux, il y a ceux dits à bas risque qui sont des lésions bénignes, qui ne se cancérisent pas, par exemple le HPV 6 et 11, responsables de lésions ano-génitales bénignes telles que des condylomes acuminés. Tandis que ceux à haut risque comme le HPV 16 et 18 sont associés aux lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Les co-infections entre HPV à haut risque et à bas risque sont assez fréquentes et certaines co-infections préférentielles ont été montrées par exemple entre HPV 18 et 11. [5]

Classification	Types HPV
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

Tableau 3 : Classification des types de HPV ano-génitaux selon leur pouvoir oncogène

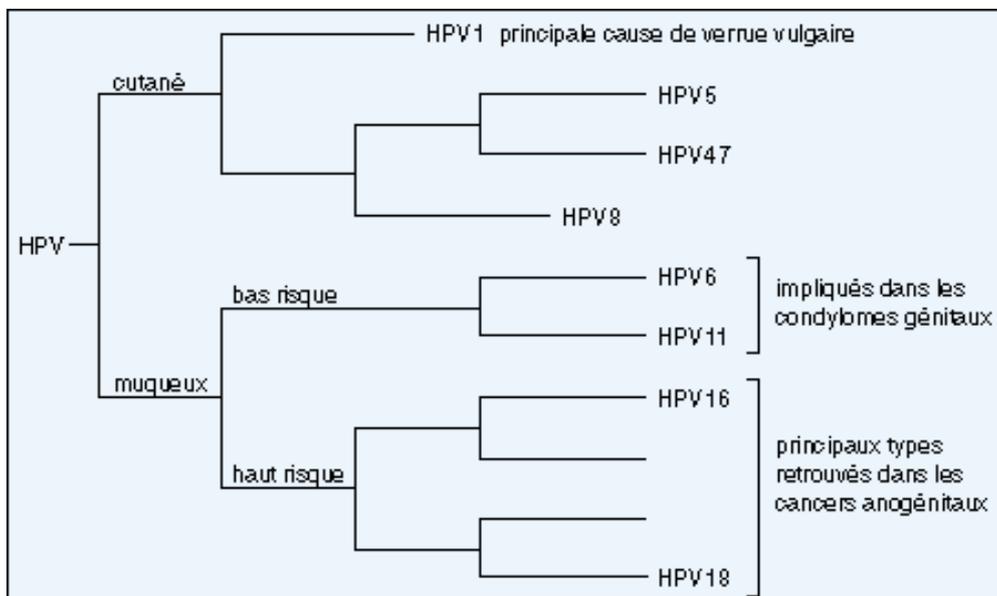


Figure 5 : Arbre phylogénétique des HPV basé sur le tropisme de ces virus et leur potentiel oncogène

<http://www.jle.com>

c. Le cycle du virus

i. Physiopathologie

Tous les types d'HPV ont la particularité d'infecter de manière spécifique les cellules souches basales des épithéliums stratifiés qui sont en différenciation constante.

Les étapes du cycle de réplication du virus sont étroitement couplées à la différenciation cellulaire.

L'épiderme est composé de 4 couches de cellules qui sont en perpétuel renouvellement :

- La couche basale (stratum basale) qui détient les cellules souches capables de se multiplier pour fournir en permanence de nouvelles cellules. C'est la couche la plus profonde, elle est collée à la membrane basale.

- La couche épineuse et granuleuse (stratum spinosum et granulosum) avec des cellules intermédiaires qui sont différenciés.

- La couche cornée (stratum corneum) qui contient les cellules mortes. C'est la couche la plus superficielle. [6]

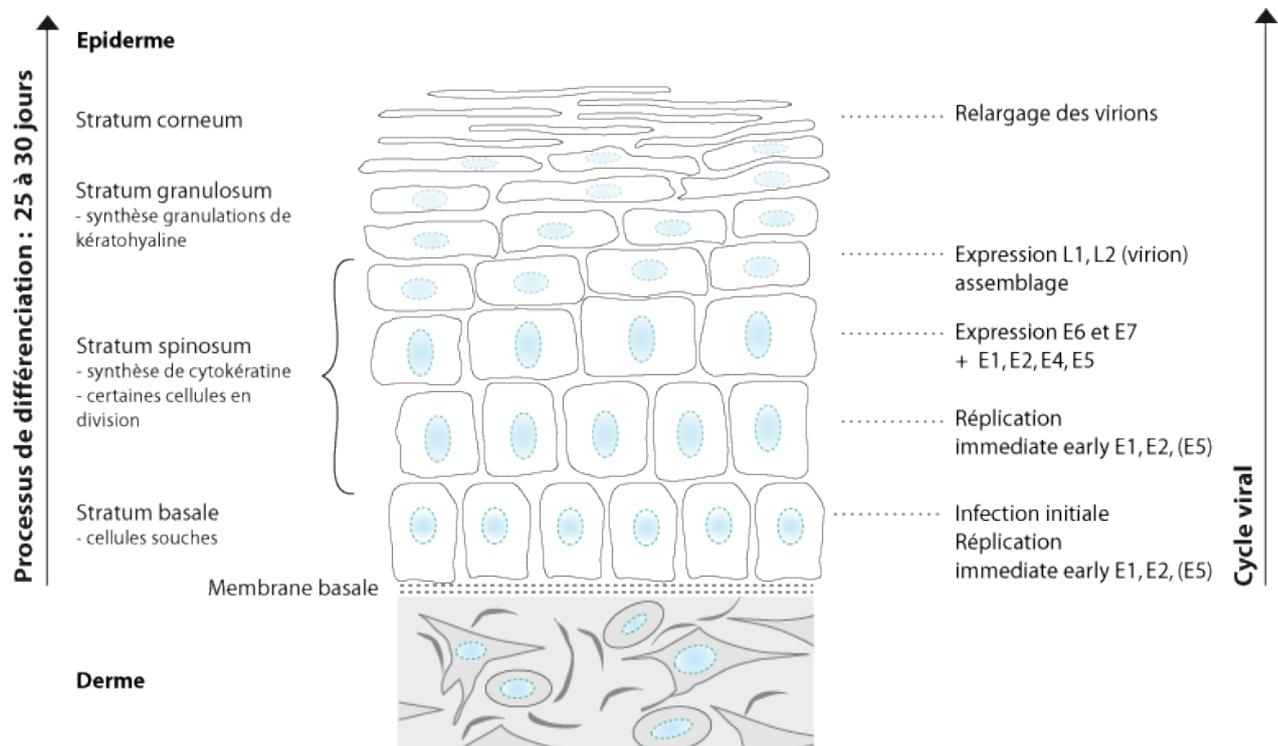


Figure 6 : Multiplication des HPV liée à la différenciation des cellules épidermiques

<http://www.afd-ld.org>

Dès que le virus pénètre l'épiderme suite à une microlésion, il va infecter les cellules souches situées à la base de l'épithélium. Une partie de ces cellules se différencie pour fournir des cellules épithéliales kératinisées qui migrent à la surface de l'épiderme.

Dans les couches basales de l'épithélium, seuls les gènes viraux précoces sont exprimés, il n'y a donc pas de production de particules virales infectieuses.

Dans les couches superficielles (cellules les plus différenciées), ce sont les gènes tardifs structuraux qui sont exprimés; ceux ci sont à l'origine d'une multiplication importante de particules virales (protéines de capsid) assurant le cycle viral complet. La desquamation de ces cellules infectées assure la propagation du virus.

ii. Le cycle de réplication

La réplication du génome viral débute par la fixation du virus à la cellule cible, il y a alors reconnaissance entre la protéine L1 de la capsid virale et l'intégrine (récepteur) à la surface de la cellule cible.

Une fois la reconnaissance effectuée, le virus est internalisé dans la cellule hôte, on parle d'endocytose.

La 3ème étape correspond à la décapsidation du virus ce qui aboutit à la libération du génome viral qui intègre le noyau de la cellule cible.

Une fois dans le noyau de la cellule hôte, le virus peut emprunter différentes voies. Il peut soit rester sous forme épisomale, en se répliquant de manière autonome, et dans ce cas le virus n'est pas nocif. Ou bien le génome viral peut s'intégrer aux chromosomes de la cellule cible et commencer la phase de transcription de ces protéines virales.

La phase de transcription du génome viral se déroule en deux étapes. Dans un premier temps on a la transcription dite "précoce", elle fait intervenir les protéines E6 et E7 du génome viral qui participent à la transformation cellulaire. Puis dans un second temps on a la transcription dite "tardive", où les protéines L1 et L2 s'expriment afin de permettre l'encapsidation du génome viral et la production de virions. La phase de transcription aboutit à la réplication du génome viral, qui est nécessaire à la formation de nouvelles particules virales.

La phase d'assemblage et de dissémination des nouvelles particules virales permet la propagation de l'infection. [6; 7]

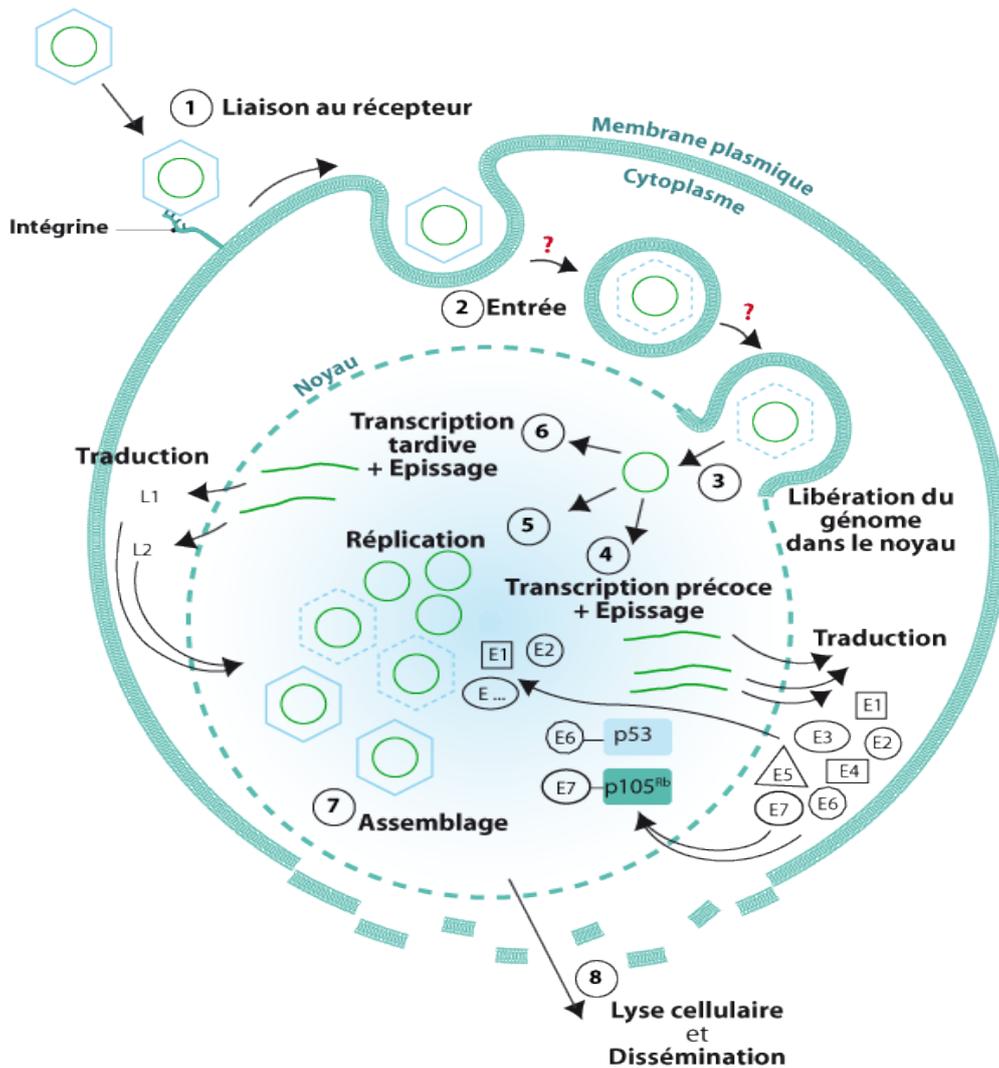


Figure 7 : Les étapes du cycle viral du HPV
<http://www.afd-ld.org>

2. Modes de transmission

Le virus peut se transmettre par contact direct par la voie sexuelle et buccale ou par la voie cutanée mais cette contamination peut également se produire par contact indirect, via des objets ou surfaces contaminées.

La prévention de la transmission est donc difficile par la diversité des modes de transmission.

a. Transmission sexuelle : papillomavirus muqueux

L'infection à HPV est une infection sexuellement transmissible (IST) dont l'agent pathogène responsable est habituellement transmis par voie sexuelle.

En général l'infection s'effectue lors de relations sexuelles avec pénétration, mais pas seulement car il est possible de transmettre ce virus lors de rapports bucco-génitaux, lors de caresses génitales ou par le biais d'objets ou éléments contaminés.

Dans ce cas, l'utilisation de préservatifs n'entraîne qu'une prévention partielle, étant donné que le virus est aussi présent sur la peau non recouverte par le préservatif (la zone ano-génitale par exemple). [5]

b. Transmission cutanée : papillomavirus cutanés

La contamination par HPV peut s'effectuer par un contact direct entre une peau infectée et une peau saine ou par un contact indirect par le biais de vêtements, de linges de toilette ou marcher sur un sol contaminé. Le virus présent sur la peau, au contact d'une peau saine, vient s'y développer et s'insère dans la peau par le biais de plaies et de micro-coupures. [7]

c. Autres modes de transmission

Les HPV peuvent aussi se transmettre de la mère à l'enfant lors de l'accouchement par voie naturelle, mais ce mode de transmission reste rare. [4]

On peut aussi s'auto-contaminer, le virus présent dans l'organisme d'une personne infectée va se multiplier et migrer dans une autre partie du corps, et provoquer des atteintes différentes selon le lieu de migration.

3. Les pathologies

Les infections à HPV sont très nombreuses et diverses, on distingue plusieurs types de papillomavirus qui sont à l'origine de différentes pathologies, parfois bénignes ou dans d'autres cas, malignes. Parmi ces pathologies, les plus courantes sont les verrues

cutanées et génitales, vient ensuite les papillomes, dans de rare cas, la papillomatose respiratoire et les cancers. [8]

a. Les verrues cutanées

Les verrues sont des tumeurs cutanées bénignes de la peau qui ont un aspect très varié selon les personnes, leurs localisations et le type de virus HPV responsable de cette excroissance.

Ces verrues apparaissent suite à la présence de papillomavirus à la surface de la peau, qui vont profiter d'un microtraumatisme, ou d'une blessure pour s'introduire sous la peau. Suite à l'effraction le virus va induire l'accumulation d'une quantité importante de kératine. Cette excès de kératine va former plusieurs couches, donnant ainsi une verrue.

Ce virus peut rester actif pendant plusieurs jours sur la peau ou les objets contaminés. Selon les personnes, le temps d'incubation nécessaire à l'apparition d'une verrue est de 1 à 4 mois, et dans certains cas, le virus reste sous forme dormante pendant quelques années avant de se réactiver pour déclencher une nouvelle verrue. Dans la majorité des cas une verrue disparaît de manière spontanée sur 1 à 2 ans. [9; 10]

Il existe 4 grands types de verrues cutanées, en fonction du type d'HPV cutanés contaminants:

- Les verrues vulgaires
- Les verrues plantaires
- Les verrues filiformes
- Les verrues planes

i. Les verrues vulgaires

Ces verrues sont les plus fréquemment rencontrées, surtout chez les enfants. Ce sont des formations tumorales épidermiques rondes à bord net, leur surface est rugueuse, kératosique et la taille varie de quelques millimètres à 1 cm. On les retrouve principalement sur les doigts, en périphérie des ongles ou encore sur le dos des mains. [9; 10]



Figure 8 : Verrues vulgaires situées sur les doigts et le dos de la main
<http://dermatologuegeneve.c>

ii. Les verrues plantaires

Les verrues plantaires sont situées aux points d'appui du pied. Parmi elles on retrouve 2 catégories: la myrmécie et la verve mosaïque.

La myrmécie est une verrue généralement unique, profonde, arrondie et ponctuée de points noirs à la surface. Cette variété est douloureuse à la pression.

La verrue mosaïque est moins douloureuse et se présente sous forme de plaques de peau épaissie recouverte de lésions en bouquet. [9; 10]



Figure 9 : Verrues plantaires situées sous le pied
<http://verruaplantaire.fr>

iii. Les verrues filiformes

La verrue filiforme est constituée d'un empilement de verrues, elle est donc allongée, fine et peu douloureuse. Cette excroissance se situe principalement au niveau du visage (paupières, bouche, nez) et du cou, plus particulièrement chez l'homme. [9; 10]



Figure 10 : Verrue filiforme au niveau de la paupière
<http://www.dermatonet.com>

iv. Les verrues planes

Les verrues planes sont comme leur nom l'indique, des lésions avec peu de relief, lisses et de couleur chamois faisant en moyenne 3 à 4 mm de diamètre. On les visualise principalement sur le visage, les mains et les jambes. [9; 10]



Figure 11 : Verrues planes sur le visage
<http://www.atlas-dermato.org>

b. Les papillomes

i. Les condylomes génitaux

Le condylome génital ou verrue génitale, est aussi appelé familièrement crêtes de coq en raison de leur couleur rosé et de sa forme spécifique. On les aperçoit chez la femme au niveau du vagin, de l'utérus, de la vulve et de l'anus, et pour l'homme, ce sera surtout au niveau du prépuce, du scrotum et de l'anus. [10]



Figure 12 : Condylome au niveau de la région anale
<http://www.snfcf.org>

ii. Les papillomes buccaux

Les papillomes buccaux ont l'aspect d'une verrue, ce sont de petites papules rosées ou blanchâtres, qu'on trouve sur la langue, lèvres ou joues. [10]



Figure 13 : Papillome de la langue
<https://conseildentaire.files.wordpress.com>

c. La papillomatose respiratoire

C'est une maladie bénigne se développant soit dans la petite enfance suite à une contamination lors de la naissance ou chez le jeune adulte (entre 20 et 40 ans) lors de rapports bucco-génitaux.

Cette affection causée par un HPV entraîne une prolifération de papillomes dans le larynx (ou la trachée) et les poumons provoquant ainsi un risque d'obstruction respiratoire et digestif partielle qui est à l'origine d'une voix rauque ou d'une gêne respiratoire plus ou moins importante.

Cette maladie peu fréquente est le plus souvent bénigne mais il arrive que dans de rares cas, elle évolue en cancer de la gorge ou de l'oropharynx.

d. Infections et cancers

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération anarchique de cellules suite à un échappement des cellules cancéreuses aux contrôles de régulation. Les cellules cancéreuses se multiplient, et donnent naissance à des tumeurs de plus en plus volumineuses avec le temps.

i. Le cancer de l'anus

Ce cancer est situé dans le canal anal ou au niveau de la marge anale, il est presque toujours associé à la présence d'un HPV. Ce cancer reste assez rare en France, on le retrouve plus chez les femmes que les hommes. Cependant il est en augmentation chez une certaines classe à risque, qui sont les hommes séropositifs et les homosexuels masculins. Dans la majorité des cas, les personnes infectées par l'HPV, éliminent ce virus dans les mois ou les années qui suivent, sinon il y a un risque de développer un cancer.

Ce cancer reste assez difficile à diagnostiquer car il repose seulement sur l'examen visuel et les symptômes sont peu caractéristiques. On peut voir apparaître quelques saignements, parfois quelques douleurs ou démangeaisons. Cependant la perception d'une masse persistante au niveau de l'anus doit évoquer la possibilité d'un cancer, et donc amener à une consultation le plus rapidement possible. [11; 12]

ii. Le cancer du pénis

Chez l'homme ce cancer se développe suite à l'infection d'un HPV sexuellement transmissible dans 90% des cas. En général le virus est éliminé en moins de 1 an, mais lorsqu'il persiste, il est responsable de lésions néoplasiques intra-épithéliales du pénis ou PIN, qui évoluera en cancer.

Les signes qui peuvent évoquer cette maladie sont l'apparition d'une masse le plus souvent sur le gland ou dans le corps du pénis, on peut assister aussi à un changement de couleur du pénis, ainsi qu'à une irritation ou un écoulement malodorant, un saignement. Cette pathologie reste rare et l'âge de diagnostic moyen est entre 50 et 70 ans.

iii. Le cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS)

Ce type de cancers regroupe les cancers de la bouche, des amygdales et de l'oropharynx. Autrefois ils étaient fortement liés à la consommation importante de tabac et d'alcool, mais aujourd'hui l'augmentation de ce type de cancer provient surtout d'une infection par un HPV. L'infection orale s'effectue lors de rapports oro-génitaux. Dans la grande majorité des cas, l'infection sera éliminée de manière spontanée à partir de quelques mois voire quelques années.

La population la plus touchée par ces cancers induits par les HPV concerne les jeunes femmes. L'infection par les HPV provoque surtout des cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale.

Cependant ces cancers ne sont pas facile à détecter puisqu'il n'existe pas de symptômes spécifiques, ils sont souvent diagnostiqués de manière fortuite et tardive. [13; 14]

iv. Infection génitale et cancer de col de l'utérus

L'infection par le HPV s'effectue classiquement par voie sexuelle, elle est très courante, le plus souvent asymptomatique et guérit généralement spontanément. Le virus arrive à la surface du col de l'utérus et pénètre au niveau de la jonction pavimento-cylindrique (JPC), ou suite à une microlésion pour aller infecter les cellules à la base de l'épithélium du col de l'utérus, dans 10% des cas le virus persiste et peut alors provoquer des

modifications de l'épithélium appelées lésions précancéreuses ou encore dysplasies. Certaines de ces lésions précancéreuses régressent spontanément mais d'autres vont évoluer et peuvent parfois aboutir à la formation d'un cancer invasif puis métastatique.

II. Le cancer du col de l'utérus

1. L'anatomie

a. L'appareil génital de la femme

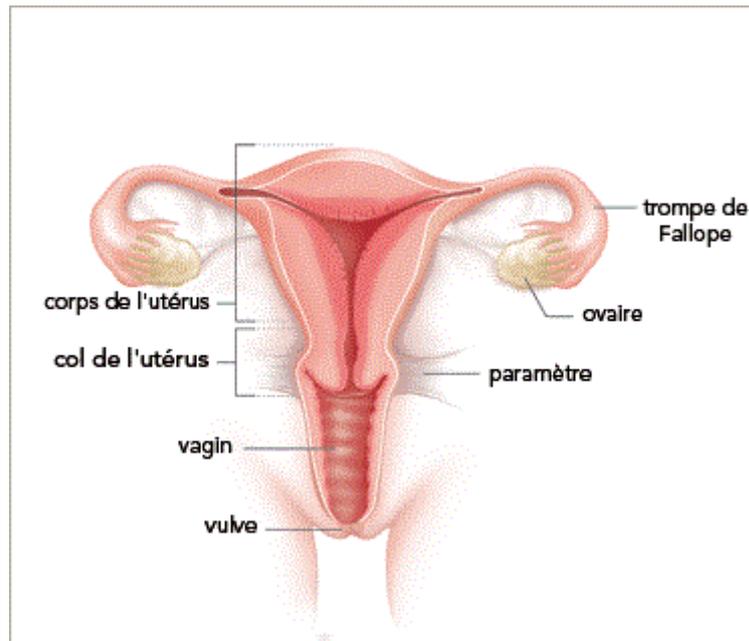


Figure 14 : L'appareil génital de la femme
<http://www.e-cancer.fr>

L'appareil génital de la femme est composé de la façon suivante :

- La vulve, c'est la partie externe de l'appareil génital, elle est composée principalement des grandes et des petites lèvres, du clitoris, du méat urinaire et de l'ostium vaginal.

- Le vagin (dans le prolongement de la vulve) est situé entre la vulve et le col de l'utérus, c'est un conduit musculaire et membraneux d'environ 8 à 10 cm de longueur. Au niveau de sa jonction avec le col de l'utérus il forme des culs de sac vaginaux.

- L'utérus est un organe musculaire creux dont les parois sont épaisses, il a la forme d'un entonnoir et mesure environ 6 cm de long et 4 cm de large.

Il comporte 2 parties :

- Le corps de l'utérus : la partie la plus haute et large.
- Le col de l'utérus : la partie basse et étroite.

La cavité de l'utérus est recouverte d'une muqueuse appelée endomètre qui va s'épaissir avant chaque ovulation pour recevoir un ovule fécondé.

- Les trompes de Fallope sont deux conduits d'une dizaine de centimètres de long chacun, qui relient les ovaires à l'utérus.

- Les ovaires sont les 2 glandes sexuelles situées au bout des trompes de Fallope, en forme d'une grosse olive de 3 à 4 cm de long et 2 cm de large. Ces glandes produisent les ovules nécessaires à la reproduction, et également les hormones sexuelles féminines : les œstrogènes. [15; 16]

b. Le col de l'utérus

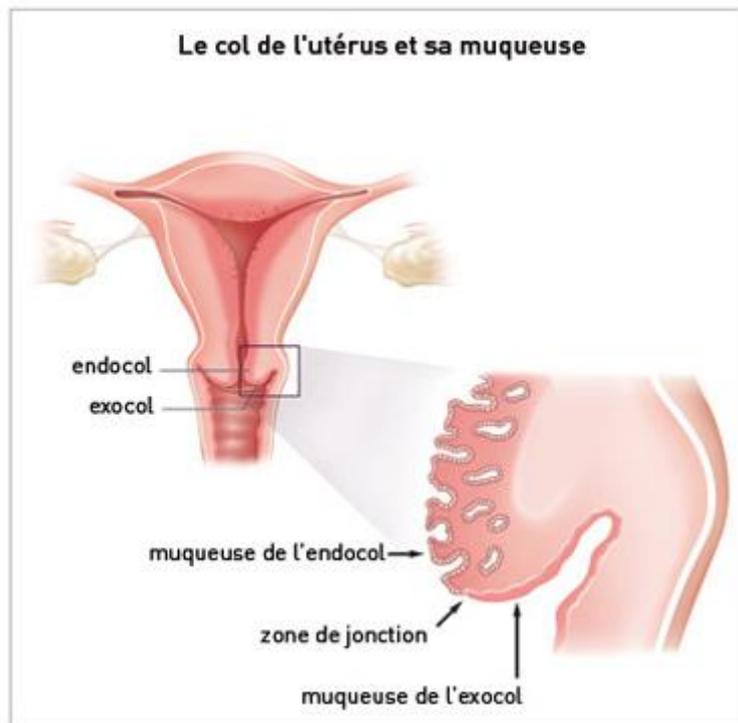


Figure 15 : Le col de l'utérus et sa muqueuse
<http://www.e-cancer.fr>

Le col de l'utérus fait la jonction entre le vagin et l'utérus, il correspond à la partie inférieure de l'utérus et mesure environ 2 cm de long et comprend deux zones :

- Une partie haute appelée endocol, située dans le prolongement du corps de l'utérus. Cette partie est composée d'un épithélium cylindrique glandulaire qui sécrète un mucus appelée glaire cervicale sous l'influence des œstrogènes, ce qui permet la lubrification du vagin, la protection contre les infections et empêche le passage des

spermatozoïdes sauf en période d'ovulation où elle devient plus fluide et facilite leur passage.

- Une partie basse appelée exocol, située dans le vagin, elle est palpable au toucher vaginal. Cette partie est composée d'un épithélium malpighien (pluristratifié, pavimenteux et non kératinisé).

Entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol, on trouve la zone de jonction pavimento-cylindrique (JPC). C'est une zone de fragilité au niveau de laquelle les virus peuvent pénétrer car les cellules se répliquent en permanence.

Dans la majorité des cas les cancers du col de l'utérus sont des carcinomes, c'est-à-dire des tumeurs qui naissent au niveau de l'épithélium. Parmi ces cancers environ 15% se développent à partir de l'épithélium cylindrique de l'endocol, ce sont des adénocarcinomes et 85% à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol ce sont des carcinomes épidermoïdes. [15; 16]

2. De l'infection par le HPV au cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est principalement dû à une infection persistante par des HPV à haut risque, transmis par voie sexuelle, lors de rapports sexuels avec ou sans pénétration. Mais l'infection par le HPV est une cause nécessaire mais non suffisante dans le développement du cancer du col de l'utérus. Il existe des cofacteurs qui agissent en même temps que le HPV. [17]

a. Facteurs de risque

i. Facteurs de risque liés au comportement sexuel de l'hôte

Parmi ces cofacteurs on a :

- La précocité des rapports sexuels (avant 18 ans) du fait de l'immaturité de la Jonction Pavimento-Cylindrique
- Un grand nombre de partenaires sexuels ou un partenaire sexuel ayant eu de nombreux partenaires
- Le type de rapport sexuel

- Le fait d'avoir eu plusieurs enfants (multiparité)
- Le statut immunitaire : les personnes immunodéficientes soit après une infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) soit par l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs à visée d'antirejet de greffe [17]

Certains facteurs tels que la circoncision et l'utilisation de préservatifs permettent de réduire le risque de contamination mais ne fournissent pas une protection absolue contre la transmission des HPV entre les partenaires sexuels puisque ceux ci se transmettent aussi par contact et sont présents sur la peau à proximité de la région génitale. [18]

ii. Facteurs de risque liés aux infections par les HPV

Dans le cancer du col de l'utérus on retrouve majoritairement les génotypes 16 et 18 ainsi que les génotypes 31, 33 et 35 mais de manière moins fréquente.

Ensuite la charge virale est un facteur important, plus la quantité de virus est grande plus le risque de développer un cancer est important.

Enfin le fait d'être contaminé par d'autres types virus oncogènes de manière simultanée et à la suite. [18]

iii. Facteurs de risque exogènes

Les facteurs favorables à l'apparition du cancer du col de l'utérus sont :

- Le tabagisme
- Une coïnfection par une autre IST comme le virus de *l'herpès*, une *Chlamydia trachomatis*
- Une coïnfection par le VIH
- L'utilisation prolongée de contraceptifs oraux (pilule, implant, patch ou stérilet hormonal)
- La production inadaptée de mucus cervical favorisant la transmission ou la persistance des HPV [5; 18]

b. Carcinogénèse

Le cancer du col de l'utérus est le seul cancer qui passe toujours par des lésions pré-invasives, c'est l'étape "pré-cancer". L'évolution de ces lésions prend de nombreuses

années, et laisse le temps au dépistage et à la prévention. Il faut en effet entre 10 et 15 ans pour que les cellules du col de l'utérus forment des lésions précancéreuses, auxquelles il faudra encore du temps pour évoluer vers des lésions cancéreuses.

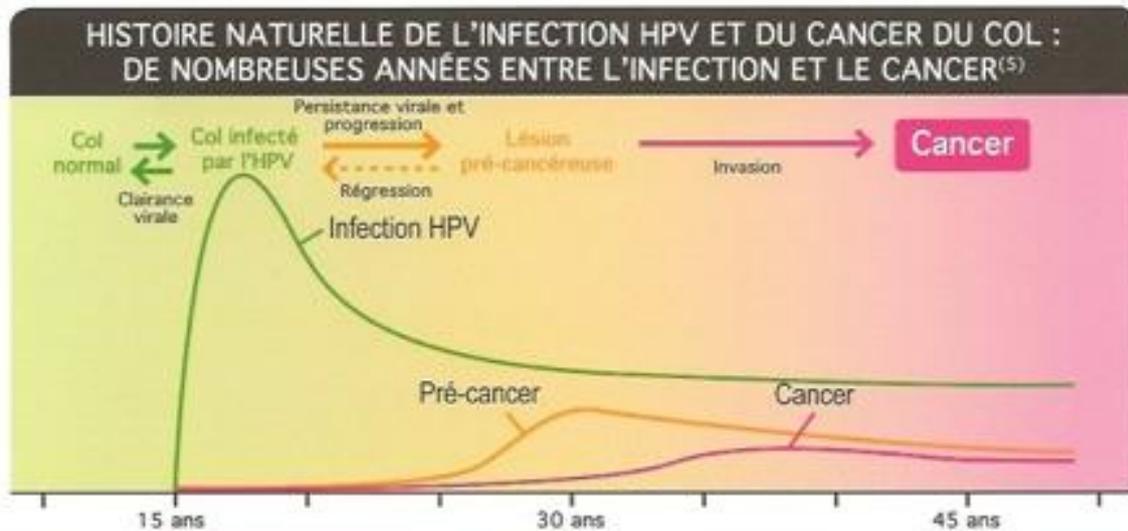


Figure 16 : De l'infection au HPV à l'apparition du cancer
<http://www.gyneobs.com>

Environ 70% des femmes sexuellement actives rencontreront au moins une fois un HPV au cours de leur vie et seront donc susceptibles de développer une pathologie liée à la persistance du virus. Parmi elles 80% vont spontanément éliminer le virus c'est ce qu'on appelle la "clairance virale" dans un délai de 1 à 2 ans grâce à la réponse de leur système immunitaire. [19]

i. Carcinogénèse "temporelle"

Le processus de carcinogénèse des HPV se déroule en 3 phases : la phase d'initiation, la phase de promotion et la phase de progression ou conversion. Comme vu précédemment, il peut s'écouler une période plus ou moins longue entre les différentes phases.

La phase d'initiation correspond à l'infection par le HPV des cellules basales de l'épithélium, qui seront surnommées les cellules initiées.

La seconde phase, appelée phase de promotion, correspond à la prolifération anormale de cellules initiées, aboutissant à une tumeur bénigne (type condylome ou papillome) ou des dysplasies encore appelé Néoplasies Cervicales Intraépithéliales (CIN), qui peuvent

régresser, persister ou évoluer de façon autonome. C'est dans cette phase que le système immunitaire du sujet peut jouer un rôle.

La troisième phase, celle de progression, correspond à l'apparition d'une tumeur maligne d'abord localisée à l'épithélium et qui peut évoluer vers une forme plus agressive, le cancer invasif, qui s'étend vers d'autres tissus. En général, le niveau de progression tumorale est lié à l'inactivation d'anti-oncogènes et à l'activation d'oncogènes cellulaires. [19]

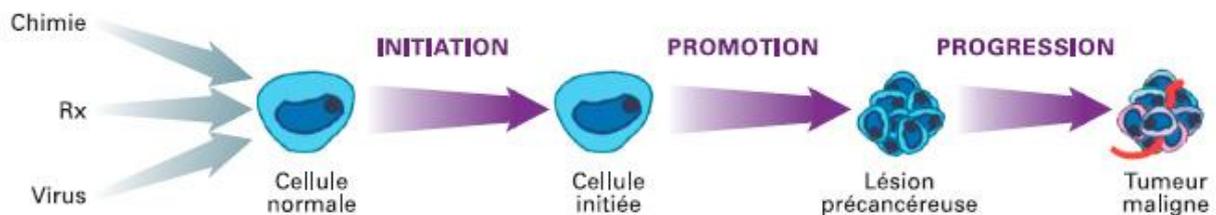


Figure 17 : Les différentes étapes de la cancérogenèse
<http://www.sante-environnement-travail.fr>

ii. Carcinogénèse "moléculaire "

Il existe 4 facteurs de risque importants qui conditionnent l'apparition d'une dysplasie ou lésions précancéreuses suite à l'infection par l'HPV :

- Les types viraux à haut risque
- Le nombre de copies d'ADN viral (charge viral)
- La réponse immunologique de l'hôte face aux protéines virales impliquées dans l'expression des lésions
- Les facteurs de risque

Le potentiel cancérogène des HPV « à haut risque » (HPV 16 et 18) résulte de la capacité des protéines virales E6 et E7 à perturber les mécanismes qui régulent la division des cellules épithéliales et assurent l'intégrité de leur génome, ce qui entraîne une prolifération anormale et des altérations génétiques.

Lorsque le sujet développe des lésions de bas grade (dysplasie légère à modérée) suite à l'infection par l'HPV 16 ou 18, les protéines L1 et L2 sont produites en petites quantités, permettant leur reconnaissance par les anticorps et ainsi leur contrôle. Ce sont surtout les gènes viraux impliqués dans la synthèse de la capsidie qui sont exprimés. Mais lorsque la lésion devient une lésion de haut grade (dysplasie sévère ou carcinome in situ), se déroule alors une production importante de protéines E6 et E7. Ces protéines E6 et E7

interagissent respectivement avec les deux protéines suppresseurs de tumeur, la p53 et la pRB.

La protéine E6 fixe la protéine p53, cette interaction entraîne la dégradation de p53. La protéine p53 avait pour fonction de réparer les lésions de l'ADN et d'induire l'apoptose de la cellule si son ADN était trop endommagé. De cette manière E6 contribue à l'accumulation des mutations génomiques dans les cellules infectées.

La protéine E7 se fixe spécifiquement sur la protéine du rétinoblastome (pRB) et conduit à sa dégradation. La pRB agit de manière similaire à p53 en bloquant le cycle cellulaire afin de réparer les lésions de l'ADN de la cellule endommagée.

L'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte est une étape importante dans la progression vers le cancer. [19; 20]

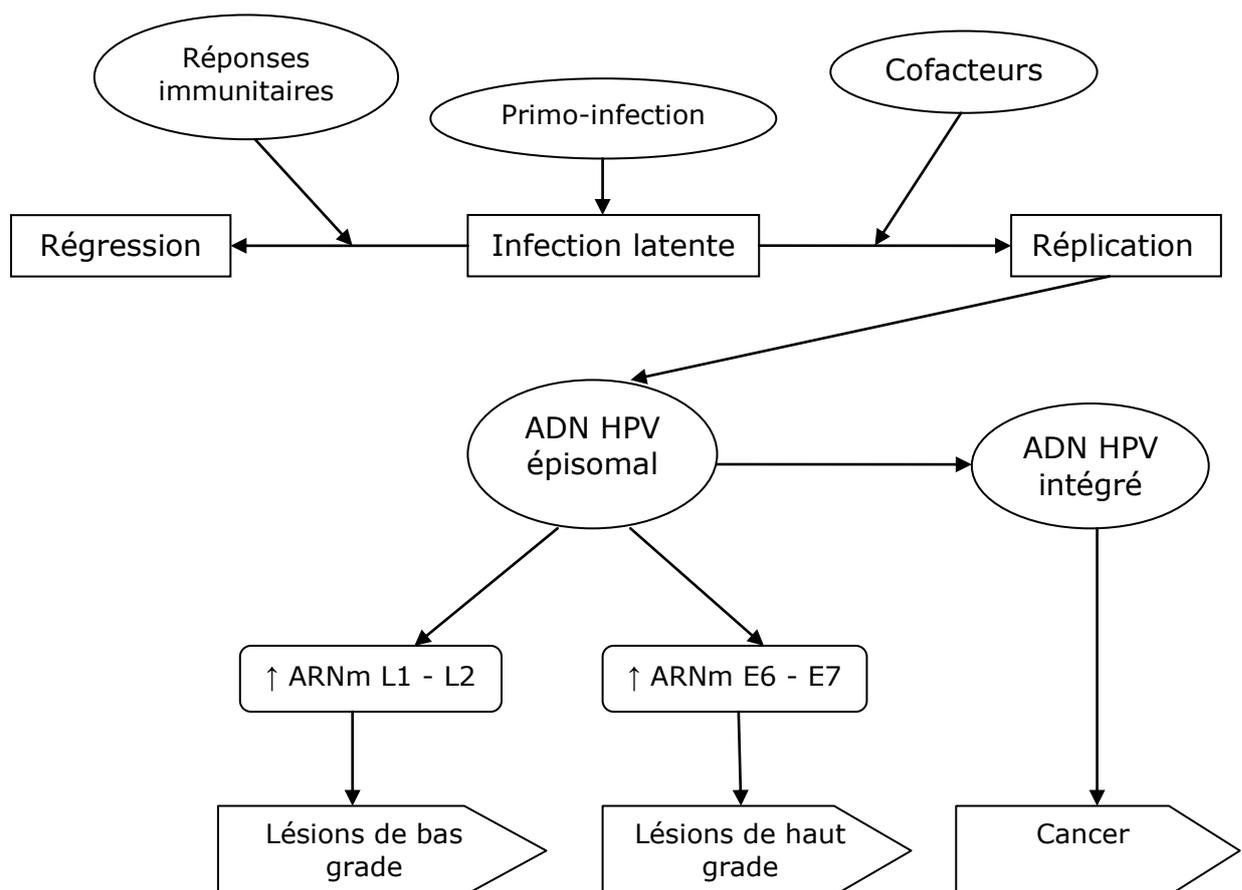


Figure 18 : Etape de la carcinogénèse dans le cancer du col de l'utérus

3. Description des lésions et classification du cancer du col de l'utérus

a. Les lésions précancéreuses

Ces dysplasies cervicales ou CIN se développent au sein de l'épithélium malpighien du col de l'utérus et correspondent à une désorganisation architecturale de celui-ci et une prolifération de cellules atypiques plus ou moins différenciées dans les cellules de l'épithélium.

Il existe 3 grades de CIN (classification de Ralph Richart), qui sont définis selon la hauteur des anomalies cellulaires de l'épithélium.

- CIN 1 ou dysplasie légère : les cellules anormales touchent le 1/3 inférieur de l'épithélium.

- CIN 2 ou dysplasie modérée : les cellules anormales affectent les 2/3 de l'épithélium.

- CIN 3 ou dysplasie sévère ou cancer in situ : les cellules anormales affectent presque toute l'épaisseur de l'épithélium pour le CIN 3 et toute l'épaisseur pour le cancer in situ.

Les CIN 1 appartiennent aux lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (LSIL) et les CIN 2 et 3 appartiennent aux lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (HSIL). [21; 7]

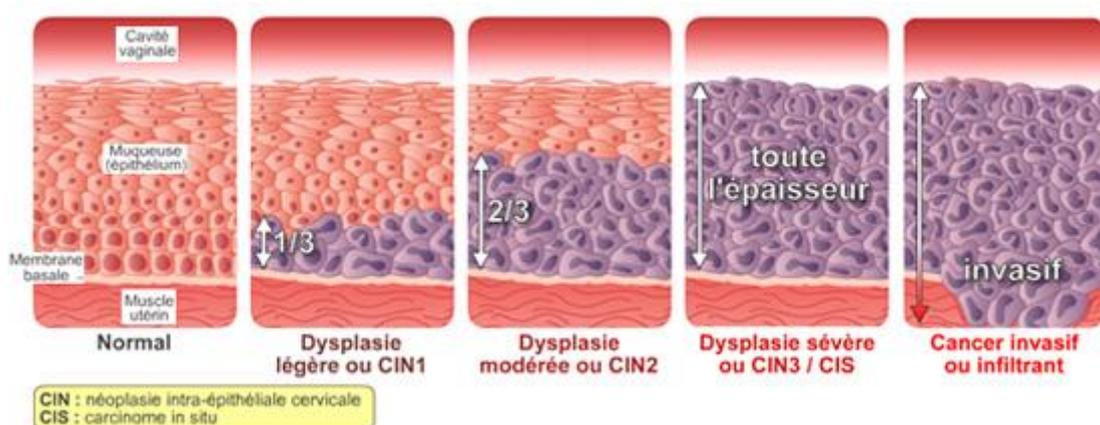


Figure 19 : Classification des lésions précancéreuses du col de l'utérus

<http://www.papillomavirus.fr>

Quelque soit le grade des lésions précancéreuses, elles peuvent évoluer de différentes manières : soit disparaître spontanément, persister, ou progresser vers une lésion plus sévère ou vers un cancer. [21]

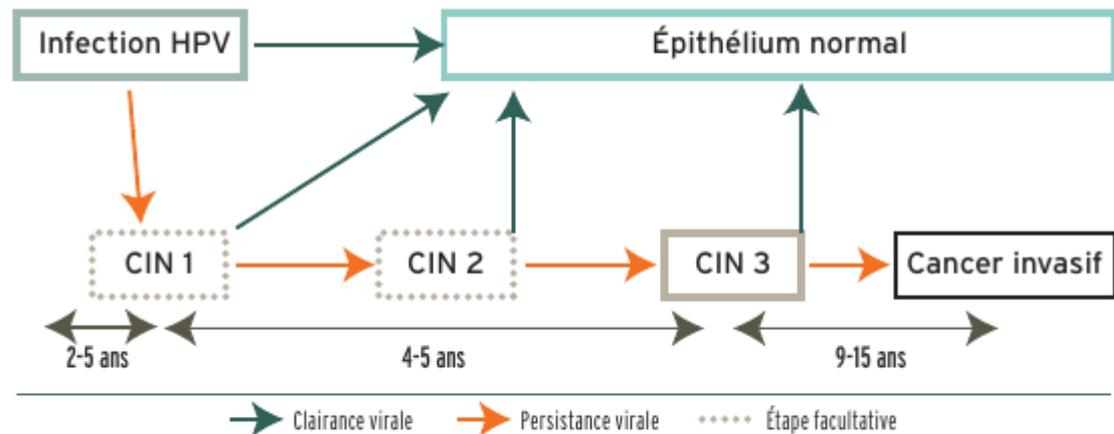


Figure 20 : Histoire naturelle de l'infection à HPV
<http://img.over-blog-kiwi.com>

L'étude d'Ostor réalisée en 1993 montre la probabilité de chacune de ces évolutions. Les résultats de son étude sont présentés dans ce tableau. [21]

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

Tableau 4 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN

b. Les lésions cancéreuses

Si les cellules anormales franchissent la membrane basale, la tumeur s'étend plus profondément dans la muqueuse, on parle alors de cancer invasif. A ce moment là, le cancer peut s'étendre au-delà de l'utérus et envahir les organes voisins comme le vagin ou la vessie. Mais certaines cellules cancéreuses peuvent également se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux lymphatiques ou sanguins pour aller envahir d'autres parties du corps plus éloignées où elles forment de nouvelles tumeurs qu'on appelle métastases. [22]

c. Classification

Il existe un système de classification des cancers, la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) est la plus utilisée pour le cancer du col de l'utérus, elle repose sur le volume de la tumeur ainsi que l'étendu du cancer dans l'organisme. [7; 23]

Stade selon la classification de FIGO		Description
Stade 0		Cancer in situ
Stade I La tumeur est limitée au col de l'utérus	Ia1	Micro-invasion ne dépassant pas 5 mm en profondeur et 7 mm de large
	Ia2	Micro-invasion entre 5 et 7 mm de profondeur et maximum 7 mm de large
	Ib1	Cancer de moins de 4 cm
	Ib2	Cancer de plus de 4 cm
Stade II La tumeur s'étend au delà du col de l'utérus mais sans atteindre la paroi pelvienne. Elle atteint le vagin sans dépasser les 2/3 supérieurs	IIa	Invasion des 2/3 supérieurs du vagin sans atteinte des paramètres
	IIb	Cancer atteint les paramètres mais pas la paroi pelvienne
Stade III La tumeur s'étend à la paroi pelvienne ou atteinte du 1/3 inférieur du vagin	IIIa	Cancer atteint le 1/3 inférieur du vagin sans extension à la paroi pelvienne
	IIIb	Cancer atteint la paroi pelvienne et des éléments pelviens
Stade IV La tumeur s'étend au-delà du petit bassin	IVa	Cancer envahit la vessie et/ou le rectum
	IVb	Cancer forme des métastases

Tableau 5 : Classification de FIGO dans le cancer du col de l'utérus

Le schéma ci dessus, permet d'illustrer le tableau.

CLASSIFICATION DE FIGO DU CANCER DU COL UTERIN

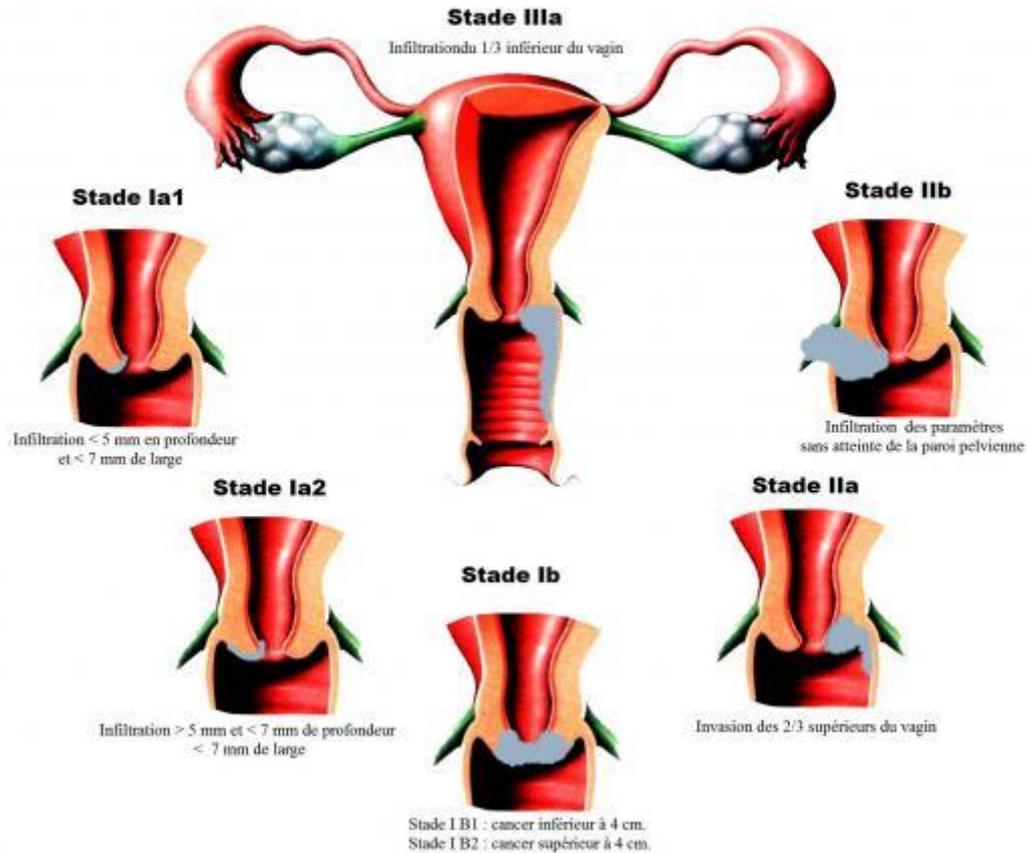


Figure 21 : Classification de FIGO selon l'étendue du cancer du col de l'utérus

<http://medsein.e-monsite.com>

4. Epidémiologie

L'infection à HPV est la plus fréquente des IST, elle touche principalement les jeunes femmes dans les premières années de vie sexuelle entre 20 et 30 ans. Le pic d'incidence du cancer du col de l'utérus se situe vers 40 ans et l'âge médian du diagnostic est de 51 ans.

Le cancer du col de l'utérus est le 12ème cancer le plus fréquent chez la femme en France. Le nombre de nouveaux cas et la mortalité due à ce cancer n'ont cessé de régresser depuis plus d'une vingtaine d'année grâce notamment, au dépistage par frottis qui est effectué de manière plus fréquente, ce qui assure un dépistage plus précoce et donc un meilleur pronostic, mais aussi grâce à l'amélioration des traitements. Cependant

il représente encore presque 3000 nouveaux cas en 2015 et a été à l'origine de près de 1000 décès en 2012 en France.

Malgré tout, le cancer du col de l'utérus est facile à dépister à un stade précoce lorsque les traitements disponibles permettent le plus souvent de le guérir. [18; 24; 25]

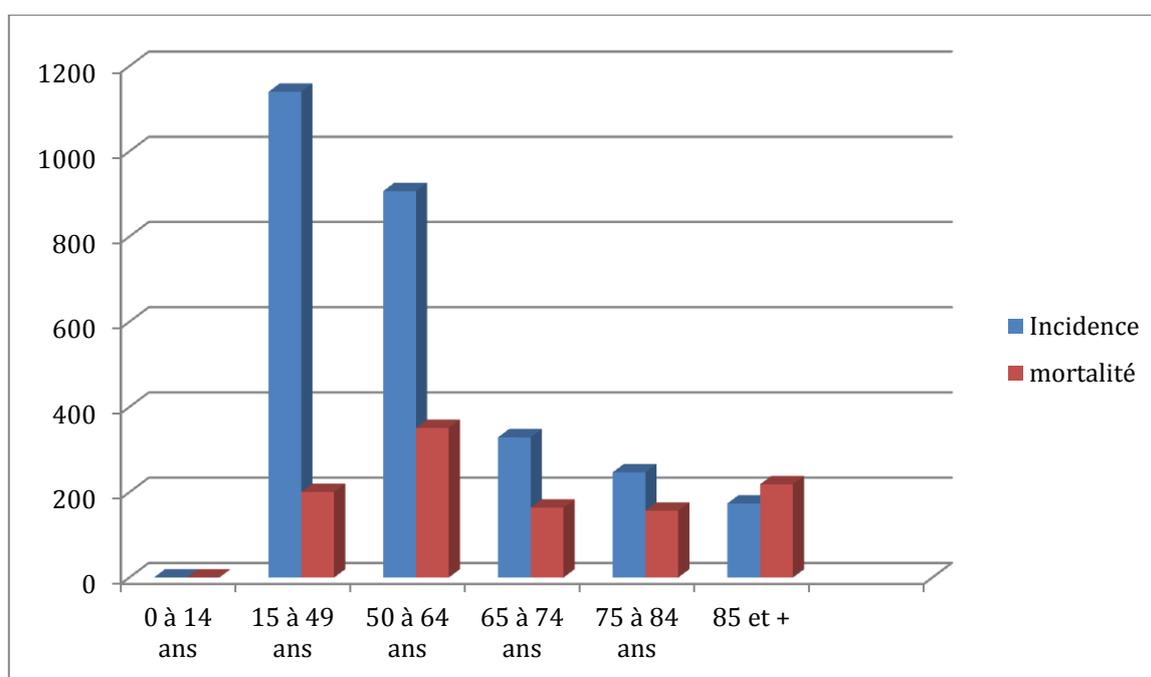


Tableau 6 : Projection de l'incidence et de la mortalité en 2015 du cancer du col de l'utérus selon la classe d'âge des femmes en France métropolitaine

Classe d'âge	Incidence-femme	Mortalité-femme
0-14	0	0
15-49	1140	201
50-64	907	351
65-74	329	164
75-84	247	157
85 et +	174	219
total	2797	1092

D'après ce tableau on constate que le pic d'incidence du cancer du col de l'utérus touche les jeunes femmes. En ce qui concerne la mortalité par le cancer du col de l'utérus, elle touche les femmes de plus de 15 ans, mais il existe un pic entre 50 ans et 65 ans.

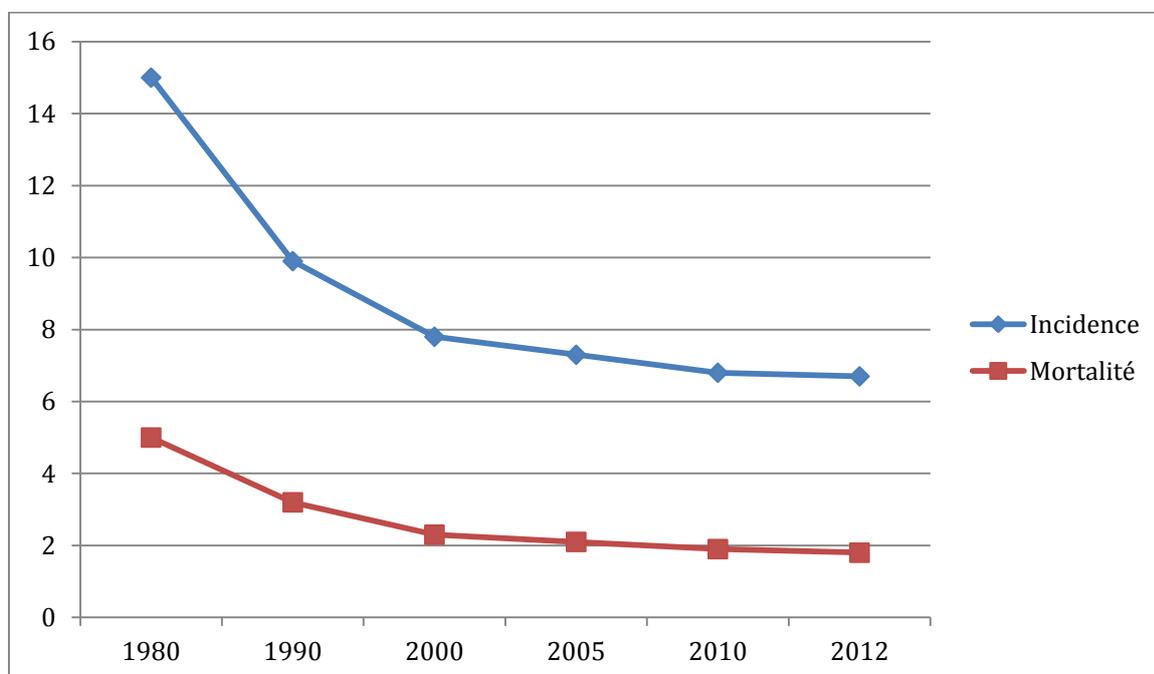


Tableau 7 : Estimation de l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus en France entre 1980 et 2012

Année	1980	1990	2000	2005	2010	2012
Incidence (TSM)	15	9,9	7,8	7,3	6,8	6,7
Mortalité (TSM)	5	3,2	2,3	2,1	1,9	1,8

TSM = Taux Standardisés Monde pour 100 000 personnes-années

D'après ce tableau on visualise que l'incidence des cancers du col de l'utérus diminue ce qui peut être expliqué par un meilleur dépistage depuis les années 80, qui permet de détecter plus précocement les cancers du col de l'utérus. De plus dans les années 2006 et 2008 sont apparus deux vaccins, qui ont pour objectif de prévenir contre certaines infections par l'HPV, ce qui tend à diminuer l'incidence.

Il en est de même pour la mortalité par le cancer du col de l'utérus qui ne cesse de diminuer, suite à l'avancée des traitements et une prise en charge de plus en plus précoce. [18; 24; 25]

5. Dépistage du cancer du col de l'utérus

a. Le frottis cervico-utérin

Le frottis cervico-utérin (FCU) est un examen médical simple, qui consiste à prélever des cellules provenant du col de l'utérus. C'est l'examen de référence dans le dépistage du cancer du col de l'utérus, il permet de détecter au plus tôt d'éventuelles lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus et ainsi de les traiter le plus rapidement possible avant qu'elles n'évoluent. Ce test de dépistage vise à réduire la mortalité et la morbidité du cancer du col de l'utérus. [26; 27]

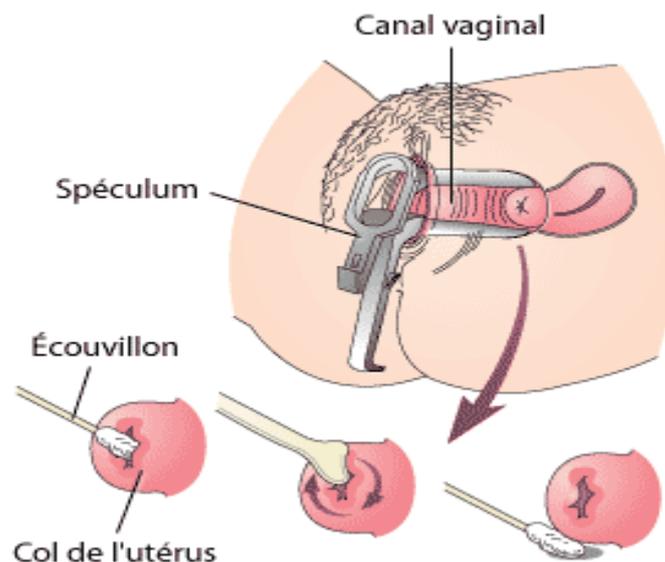


Figure 22 : Réalisation d'un FCU
<http://www.mediresource.com>

Le FCU se fait en position gynécologique c'est à dire la personne allongée avec les jambes relevées. Après la mise en place d'un spéculum, le médecin ou le gynécologue prélève délicatement un petit échantillon de cellules au niveau du col de l'utérus et du fond de vagin à l'aide d'une bossette ou d'une spatule. Cette technique ne prend que quelques minutes et est indolore. Le prélèvement des cellules est déposé sur une lame de verre, étalé et fixé avant d'être envoyé à un laboratoire pour être analysé. Si les

résultats évoquent la présence de cellules anormales, le professionnel de santé effectuera des examens complémentaires afin de déterminer la conduite à tenir, par contre si toutes les cellules sont normales, il n'y a pas à s'inquiéter la patiente sera revue plus tard pour effectuer un autre frottis. [26; 27]

Le FCU doit être réalisé sous certaines conditions:

- A distance d'un rapport sexuel (48h)
- En dehors de la période des règles
- A distance d'un traitement local (ovule vaginal...) ou d'une infection
- Avant un toucher vaginal

i. Les résultats du Frottis cervico-utérin

Une fois le frottis réalisé, il est envoyé à un laboratoire d'analyse médicale pour analyser à l'aide d'un microscope les cellules du col de l'utérus, à la recherche d'éventuelles anomalies. Si les cellules ont un aspect normal le frottis est négatif de plus si le médecin a un doute sur l'aspect des cellules, il va réaliser le test HPV afin de détecter par biologie moléculaire la présence d'ADN viral dans les cellules du col de l'utérus et plus particulièrement les HPV à haut risque (HPV 16 et 18) potentiellement oncogènes.

Le test HPV est généralement réalisé sur le même prélèvement que le frottis ou à partir d'un nouveau prélèvement. Le test est fiable et simple à réaliser, sa sensibilité est supérieure à 95% et l'association FCU/test HPV a une sensibilité proche de 100%. Ainsi lorsque le FCU et le test HPV sont négatifs, la patiente a un risque quasi inexistant de développer une lésion précancéreuse ou cancéreuse du col de l'utérus dans les années qui suivent.

Si le FCU et le test HPV sont positifs, les anomalies cellulaires observées sont liées à la présence d'un HPV oncogène, il convient de poursuivre les investigations, en réalisant une colposcopie ou biopsie. [28]

b. Les symptômes qui peuvent évoquer un cancer du col de l'utérus

Aux premiers stades de la maladie c'est à dire au stade de lésions précancéreuses, la personne infectée ne présente aucun signe, ni symptôme. Ceux-ci apparaissent en général une fois que la tumeur est à un stade avancé c'est à dire aux stades de cancer in situ et cancer invasif.

i. Les signes précoces

Ces symptômes précoces ne sont pas spécifiques d'un cancer du col de l'utérus, on peut les retrouver lors d'infections sexuellement transmissibles.

Les signes qui doivent alerter et amener à une consultation chez le gynécologue sont :

- Les saignements vaginaux après les rapports sexuels
- Les saignements vaginaux en dehors de la période des règles
- Les douleurs lors d'un rapport sexuel
- Les pertes vaginales plus abondantes que d'habitude et malodorantes
- Les menstruations inhabituellement longues et abondantes
- Des gênes ou des douleurs lors de la miction [29; 30]

ii. Les signes tardifs

Les symptômes tardifs se manifestent en général quand le cancer devient invasif et se propage aux organes voisins (vessie, anus...). Ils ne sont pas tous spécifiques d'un cancer mais doivent impérativement amener à une consultation médicale.

Ces symptômes tardifs sont entre autres :

- Des difficultés à uriner
- Perte de contrôle de la vessie, provoquant de l'incontinence urinaire
- Du sang dans les urines
- Des difficultés à aller à la selle
- Du sang dans les selles
- Douleurs dans la région pelvienne (bas du ventre) ou lombaire (bas du dos)
- Perte de poids, fatigue, perte d'appétit [29; 30]

6. Diagnostic

Un cancer du col de l'utérus peut être suspecté lorsqu'une anomalie est détectée lors d'un frottis ou lorsque des symptômes sont apparus. Dans ce cas un certain nombre d'examens doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic.

La confirmation du diagnostic d'un cancer du col de l'utérus repose sur l'analyse de fragments de tissu prélevés au niveau du col de l'utérus lors d'une colposcopie ou par conisation. Ces prélèvements sont appelés biopsies cervicales. [29; 31]

a. La colposcopie

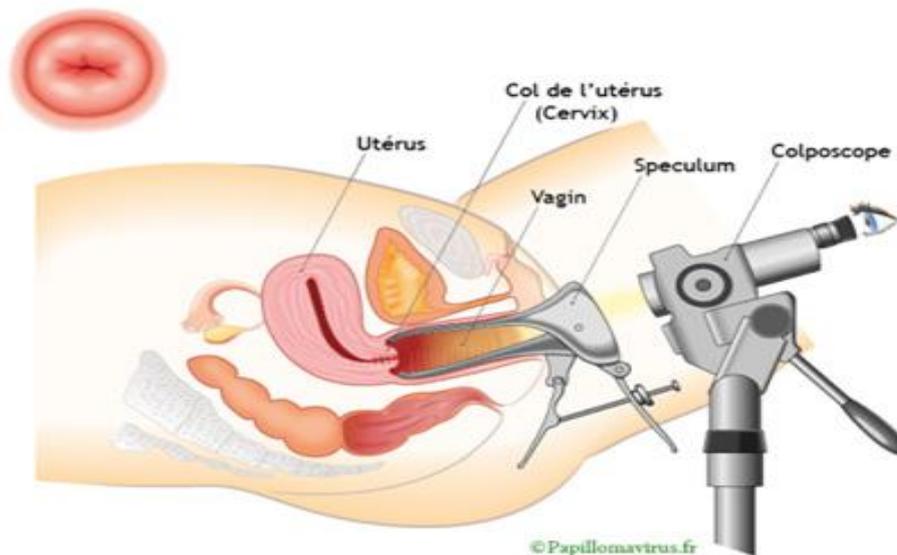


Figure 23 : Réalisation d'une colposcopie
source : <http://www.papillomavirus.fr>

La colposcopie est un examen qui se déroule au cabinet du gynécologue, le médecin insère le spéculum dans le vagin et visualise le col de l'utérus et la surface du vagin à l'aide du colposcope qui est un instrument grossissant munie d'une lumière. Cet instrument qui ressemble à une loupe permet au médecin de repérer, la zone d'aspect anormale, son étendue, sa taille. Une fois les lésions détectées, le médecin procède à une biopsie, il prélève un ou plusieurs échantillons de tissu provenant du col de l'utérus infecté grâce à une pince. Il est possible que le médecin tamponne sur la zone avec de l'acide acétique qui permet de mettre en évidence les cellules anormales. Ces prélèvements sont ensuite envoyés à un laboratoire qui déterminera le stade de la maladie (lésions précancéreuses ou cancer).

Suite à la biopsie la patiente peut avoir un léger saignement et quelques crampes. Cet examen optique sans risque permet de poser un diagnostic précis. [29; 31]

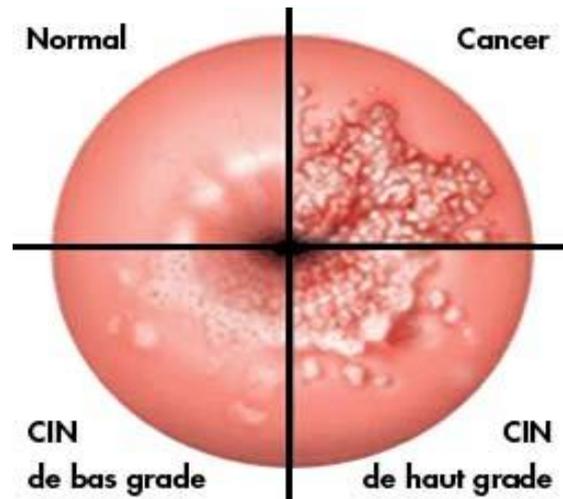


Figure 24 : Types de lésions du col de l'utérus
 Source : <http://www.doc-gyneco.com>

b. La conisation

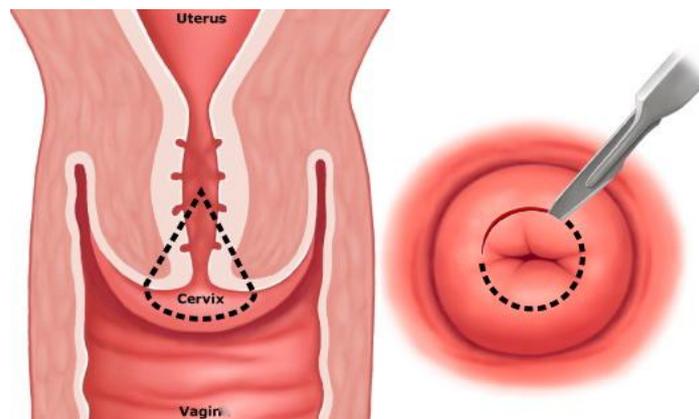


Figure 25 : Réalisation d'une conisation
<http://www.lagynecologie.fr/>

Dans de rares cas où il n'est pas possible de procéder à une biopsie sous colposcopie (car les lésions ne sont pas accessibles) il est alors possible de procéder à la conisation encore appelé biopsie conique. Cette technique consiste à découper en forme de cône la partie du col suspecte et à la retirer. Cet examen est réalisé sous anesthésie locale en chirurgie ambulatoire. Cette intervention permet de retirer toutes les cellules cancéreuses quand celles ci sont peu étendues, dans ce cas la conisation est alors assimilée à un traitement. La biopsie conique sera elle aussi envoyée à un laboratoire pour l'analyse des cellules.

Suite à la conisation la patiente peut ressentir de légères crampes, et quelques saignements vaginaux pendant 2 à 4 semaines. [29; 31]

c. Les bilans complémentaires avant la prise en charge thérapeutique

Si les résultats des analyses de la biopsie sous colposcopie ou conisation indiquent la présence d'un cancer du col de l'utérus il est possible d'estimer son stade et donc son degré d'extension (classification FIGO) par des examens cliniques complémentaires. [24]

i. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) du pelvis

C'est l'examen d'imagerie de référence. L'IRM va permettre d'estimer la taille de la tumeur et d'évaluer son extension locale dans le pelvis.

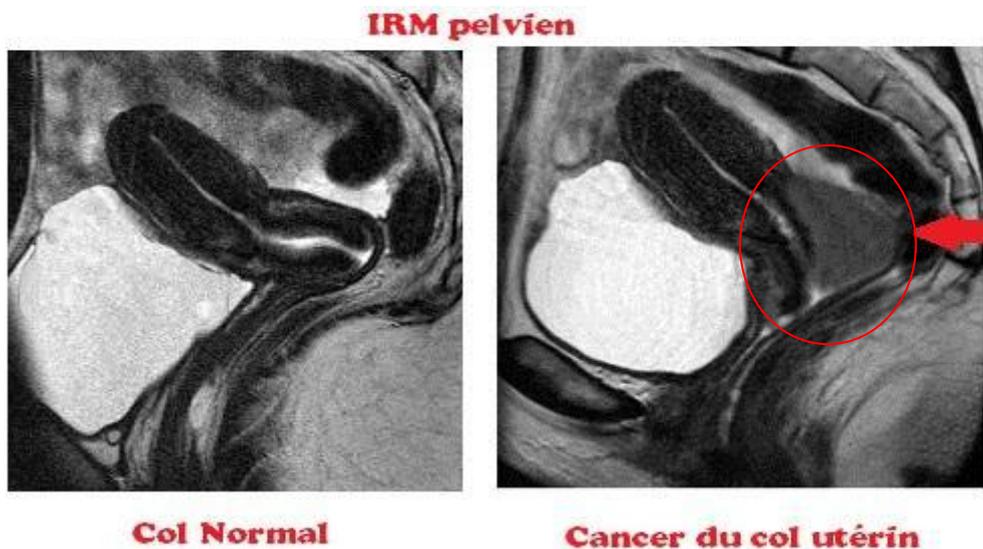


Figure 26 : IRM pelvien
<http://medsein.e-monsite.com>

ii. Tomographie par Emission de Positons (TEP)

La TEP peut être proposée en réunion de concertation pluridisciplinaire en complément de l'IRM, notamment pour les tumeurs de grande taille (plus de 4 centimètres), plus susceptibles de se propager. Son objectif est de rechercher d'éventuelles métastases. [24]

7. Prise en charge

a. Le traitement des dysplasies du col de l'utérus

Un frottis peut aboutir à la découverte de lésions précancéreuses au niveau du col de l'utérus. Ces lésions qui peuvent évoluer vers un cancer au bout de quelques années ou bien régresser de manière spontanée sont tout d'abord à surveiller ou à traiter si elles évoluent.

Il existe plusieurs types de traitements pour éliminer ces lésions :

- La vaporisation laser est une intervention qui consiste à brûler la lésion grâce à un faisceau laser
- La cryothérapie est une autre méthode qui consiste à détruire la lésion par congélation
- La conisation est une intervention chirurgicale qui sert au diagnostic, comme vu précédemment, mais aussi à éradiquer la lésion.

Une fois l'une des interventions effectuée un suivi gynécologique sera mis en place de manière plus fréquente (tous les ans) par le gynécologue, comprenant un frottis et un toucher gynécologique. [32, 33]

b. Le traitement des cancers du col de l'utérus

Les cancers du col de l'utérus sont de bon pronostic lorsqu'ils sont détectés à un stade précoce, ce qui est généralement le cas. Les traitements de référence sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, ils peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres. La prise en charge du cancer du col de l'utérus est décidée par une équipe pluridisciplinaire composée en général d'un gynécologue, un chirurgien, un oncologue et le médecin traitant selon des recommandations. Le choix et l'ordre des traitements dépendent notamment de l'étendue du cancer au moment du diagnostic. L'étendue est déterminée par la taille de la tumeur, sa profondeur dans la muqueuse du col, son extension éventuelle au structure ou aux organes voisins et son extension éventuelle à des organes plus éloignés (métastases) stade I à IV. [33; 35]

i. La radiothérapie

La radiothérapie du cancer du col de l'utérus peut être administrée de deux façons :

- Par voie externe, on parle de radiothérapie externe
- Par voie interne, on parle alors de curiethérapie

La radiothérapie est une technique de traitement qui utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses, tout en préservant le mieux possible les tissus sains ainsi que les organes avoisinants. [33; 34; 35]

I.1.b.i.1. La radiothérapie externe

La radiothérapie externe utilise un appareil appelé accélérateur linéaire de particules, qui va produire des rayons X et les diriger précisément à travers la peau, vers la tumeur. Cette méthode de traitement s'effectue sous forme d'une série de séances réparties sur plusieurs semaines. Généralement la patiente subit 4 à 5 séances consécutives par semaine pendant une période d'environ 5 semaines. Pendant le traitement quelques rayons atteignent les tissus et organes sains situés à proximité de la tumeur, comme la vessie, l'intestin et le vagin.

Les troubles observés suite à une ou plusieurs séances sont :

- Des douleurs à la miction
- Des envies urgentes d'uriner
- Des diarrhées
- Des crises hémorroïdaires
- Des inflammations et des rougeurs du vagin et de la vulve

Ces effets secondaires diffèrent selon la sensibilité de la patiente et la dose de rayons administrée, mais sont généralement bien pris en charge par l'équipe soignante. [33; 34; 35]

I.1.b.i.2. La curiethérapie

La curiethérapie consiste à insérer une sonde radioactive contenant un élément radioactif (le plus souvent il s'agit de l'iridium 192), directement dans le vagin au contact de la tumeur. La source radioactive libère spontanément au cours du temps des rayons qui vont détruire de manière sélective les cellules cancéreuses. La curiethérapie permet de délivrer de façon ciblée sur le col de l'utérus des doses plus élevées que lors de la

radiothérapie externe. L'objectif étant d'optimiser la destruction des cellules cancéreuses en préservant les organes voisins.

Dans le traitement du cancer du col de l'utérus, on utilise généralement la curiethérapie dite "à bas débit de dose" où la patiente est hospitalisée entre 3 et 6 jours dans une chambre spéciale dont les murs bloquent la radioactivité. La sonde radioactive est mise en place en continu durant toute la durée de l'hospitalisation.

L'action très localisée de la curiethérapie limite considérablement les effets secondaires. Cependant il est possible de remarquer des pertes blanches plus abondantes , et des saignements vaginaux. [33; 34; 35]

ii. La chirurgie

La chirurgie est principalement utilisée pour traiter les tumeurs limitées au col de l'utérus. La chirurgie a pour but de supprimer la totalité de la tumeur et d'éliminer le risque de récurrence, pour cela elle consiste le plus souvent à retirer l'utérus et le réseau de ganglions lymphatiques situés à proximité de l'utérus. Plusieurs types d'intervention existent, le choix dépend de l'étendue du cancer, l'âge mais aussi du désir éventuel d'enfant. Il est toujours possible d'associer de la radiothérapie ou de la chimiothérapie, pour plus d'efficacité dans l'élimination de la tumeur.

Il existe 2 types d'interventions chirurgicales :

- La trachélectomie
- L'hystérectomie

Ces interventions sont réalisées sous anesthésie générale. [32; 34; 36]

I.1.b.ii.1. La trachélectomie

La trachélectomie consiste à retirer le col de l'utérus et à connecter directement le reste de l'utérus avec le vagin. Le chirurgien réalise des points de suture particuliers appelés cerclage, pour fermer partiellement l'utérus à l'endroit où se trouvait le col. Ce nouvel orifice formé permet l'évacuation du sang lors des règles et empêche une fausse couche lors d'une grossesse. Cette intervention est réservée chez les patientes pour lesquelles le cancer est limité au col et qui souhaitent avoir un ou des enfants après la chirurgie. [32; 34; 36]

I.1.b.ii.2. L'hystérectomie

L'hystérectomie consiste à retirer complètement l'utérus avec le col. Elle est pratiquée lorsque la tumeur est trop volumineuse pour réaliser une conisation et que la patiente ne souhaite plus avoir d'enfant. Il est possible que le chirurgien enlève aussi les paramètres (tissus qui se situent de chaque côté de l'utérus) et les ganglions lymphatiques, on parle alors d'hystérectomie élargie. L'hystérectomie élargie permet d'éviter la propagation des cellules cancéreuses aux ganglions lymphatiques et de réduire le risque de récurrence locale. L'ablation de l'utérus provoque un arrêt définitif des règles et rend impossible un projet de grossesse. [32; 34; 36]

iii. La chimiothérapie

La chimiothérapie repose sur l'administration de médicaments anticancéreux. Les médicaments de chimiothérapie détruisent les cellules cancéreuses en agissant sur leurs mécanismes de division. La chimiothérapie est un traitement général qui agit sur l'ensemble du corps, cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation, même si elles sont isolées et n'ont pas été détectées lors du diagnostic. Dans le traitement du cancer du col de l'utérus, la chimiothérapie a pour principal objectif d'optimiser l'efficacité de la radiothérapie, mais elle peut également être utilisée pour traiter les formes plus avancées, lorsque le cancer a atteint d'autres organes.

Les produits les plus couramment utilisés sont la fluoro-uracile (5FU) et les sels de platine comme le cisplatine.

La chimiothérapie peut provoquer certains effets secondaires :

- Des nausées
- De la fatigue
- La chute des cheveux
- Une anémie et des saignements
- Des fourmillements dans les mains et les pieds
- Des diarrhées
- Une baisse des défenses immunitaires
- Des douleurs au niveau des muscles et des articulations
- La perte d'appétit

Ces effets secondaires sont variables d'une patiente à l'autre et les médecins savent les prévenir à l'aide de traitements adaptés.

Le traitement par radiochimiothérapie concomitante associe une radiothérapie externe, une chimiothérapie et une curiethérapie, c'est le traitement le plus utilisé contre le cancer du col de l'utérus. Cette association a pour but de renforcer l'action respective de chacun des traitements. [32; 33; 36]

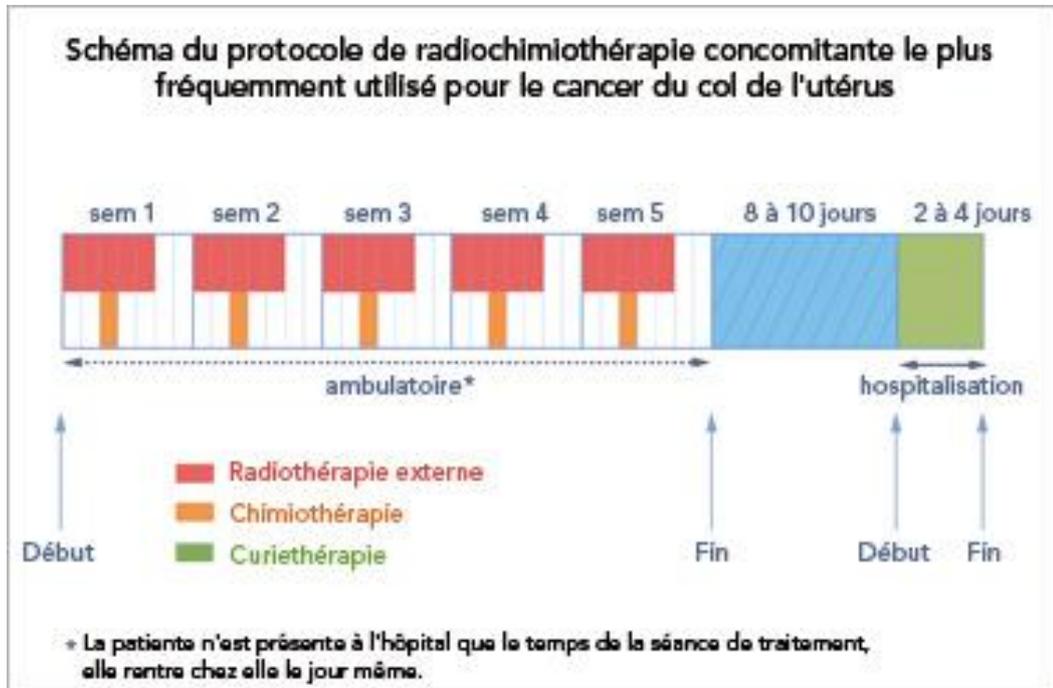


Figure 27 : Exemple de protocole de radiochimiothérapie concomitante utilisé dans le cancer du col de l'utérus
<http://www.e-cancer.fr>

c. Le suivi médical après le traitement

Les femmes ayant reçu un traitement contre le cancer du col de l'utérus font l'objet d'un suivi médical rapproché pendant plusieurs années, afin de dépister rapidement d'éventuelles récurrences.

Généralement ce suivi débute par des consultations tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, et pour finir tous les ans. A chaque consultation de contrôle, un toucher vaginal et un frottis sont au moins effectués. D'autres examens de suivi peuvent être effectués selon la situation de la patiente. [34; 38]

8. Prévention

Il existe deux moyens efficaces pour prévenir le cancer du col de l'utérus : le frottis de dépistage qui va détecter des cellules précancéreuses et permettre une prise en charge et la vaccination qui agit avant l'infection par le HPV.

a. Prévention primaire

La vaccination contre le HPV permet de prévenir les infections par les virus les plus fréquents (HPV 18, HPV 16, HPV 6 et HPV 11) responsables d'environ 80% des cancers du col de l'utérus.

La vaccination est recommandée mais non obligatoire pour toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans et en rattrapage pour les jeunes filles de 15 à 19 ans non encore vaccinées. La vaccination est d'autant plus efficace sur les filles qui n'ont pas encore été exposées au risque d'infection par le HPV, c'est-à-dire, qui n'ont pas encore eu de contact sexuel avec un partenaire.

Il existe deux vaccins qui ont eu une autorisation de mise sur le marché pour cette indication :

- Cervarix® : vaccin bivalent, il protège contre le HPV 16 et 18
- Gardasil® : vaccin quadrivalent, il protège contre le HPV 16, 18, 6 et 11

Pour les jeunes filles de 11 à 14 ans, la vaccination se déroule en 2 injections à 6 mois d'intervalle. Par contre pour les filles entre 15 et 19 ans, la vaccination s'effectue selon un schéma à 3 doses. Toute vaccination initiée avec l'un des deux vaccins doit être achevée avec le même vaccin.

Il existe cependant d'autres types de virus qui peuvent eux aussi provoquer un cancer du col de l'utérus et qui ne sont pas couverts par ces deux vaccins. Donc même vaccinée il est indispensable de réaliser régulièrement un frottis de dépistage. [39; 40]

b. Prévention secondaire

Le frottis de dépistage a pour but de repérer des cellules anormales au niveau du col de l'utérus avant même qu'elles ne deviennent cancéreuses. Les lésions cancéreuses sont alors enlevées afin de prévenir l'apparition d'un cancer.

En France un frottis de dépistage est recommandé à toutes les femmes de 25 à 65 ans. Le gynécologue effectue un premier frottis à l'âge de 25 ans, puis un deuxième à un an d'intervalle. Si les résultats n'indiquent aucune anomalie, les recommandations passent à un frottis tous les 3 ans. [39; 40]

III. La vaccination contre le papillomavirus humain

1. Généralités sur la vaccination

a. Le principe de vaccination

La vaccination est bénéfique sur le plan individuel en protégeant chaque personne vaccinée mais aussi sur le plan collectif en réduisant le nombre de personnes susceptibles de contribuer à la dissémination d'une maladie. Elle présente aussi un intérêt pour la santé publique en évitant les complications liées aux maladies concernées, et économiquement en diminuant les recours aux soins et aux hospitalisations... [42]

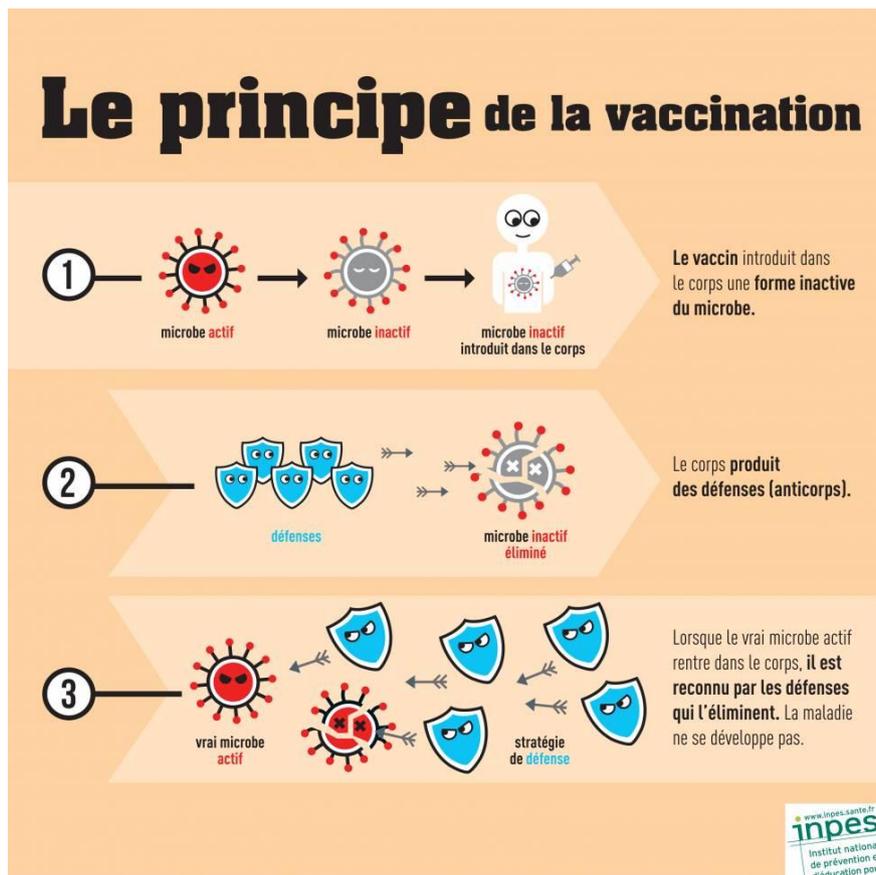


Figure 28 : Le principe de la vaccination
<http://www.my-onlypharma.com>

La vaccination permet de lutter contre des maladies infectieuses qui peuvent être graves et qui pour certaines ne peuvent être traitées de manière efficace. D'où l'importance de la vaccination comme moyen de prévention.

La vaccination est un moyen de protéger un individu contre le développement de certaines maladies infectieuses dues à des agents infectieux.

Elle consiste à injecter dans l'organisme une forme modifiée et inoffensive du virus ou de la bactérie. L'objectif est de déclencher une réaction immunitaire avec la production d'anticorps permettant d'éviter une contamination ultérieure. Le vaccin développe des cellules immunitaires "mémoires" capables de reconnaître immédiatement l'agent pathogène s'il venait à infecter l'individu. [42]

La vaccination

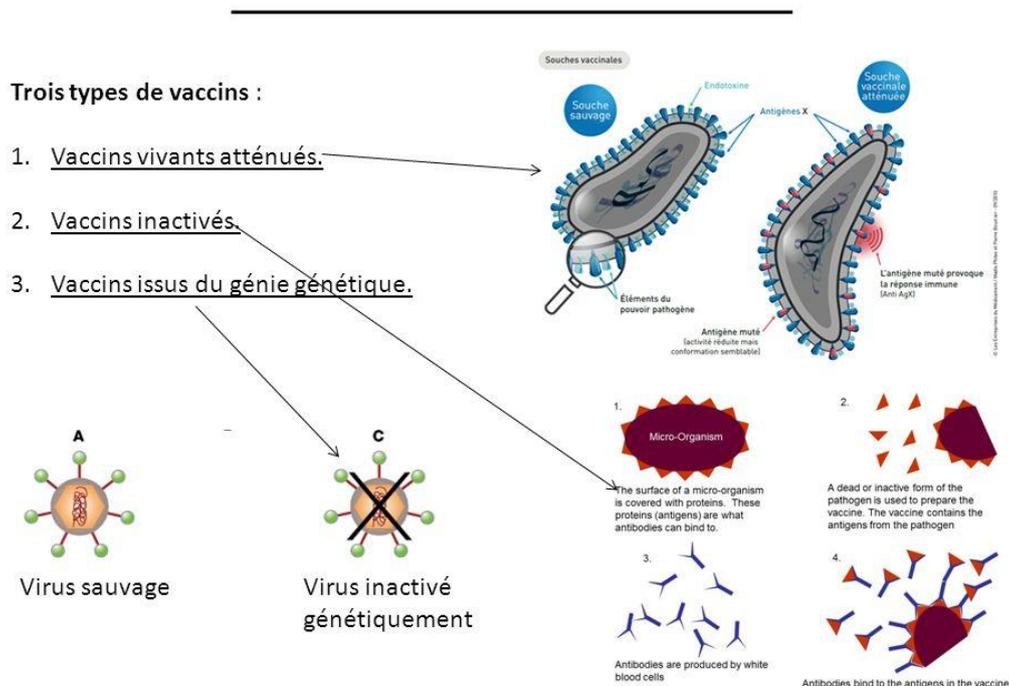


Figure 29 : Les types de vaccins
<http://images.slideplayer.fr>

Parmi les grandes familles de vaccins on retrouve :

- Les vaccins vivants atténués qui contiennent des agents pathogènes vivants mais dont le pouvoir pathogène a été atténué par leur mise en culture dans des conditions particulières (au froid par exemple). Comme le vaccin contre la Rougeole-Oreillons-Rubéole et celui contre la fièvre jaune...

- Les vaccins inactivés qui renferment des agents infectieux entiers (ou une toxine produite par ceux ci) dépourvu de matériel génétique (chaleur ou traitements chimiques). Exemple le vaccin contre la Diphtérie, le Tétanos, la coqueluche...

- Les vaccins fabriqués par génie génétique, il s'agit de vaccins "synthétiques" reproduisant les fragments immunogènes des agents microbiens : les antigènes. Exemple le vaccin contre L'hépatite B et le papillomavirus... [41]

Vaccins vivants atténués	Tuberculose, Fièvre jaune, Rougeole, Oreillon, Rubéole, Rotavirus, Varicelle
Vaccins inactivés	Poliomyélite, Rage, Grippe, Hépatite A, Coqueluche, Typhoïde, choléra
Vaccins génie génétique (recombinant)	Hépatite B, HPV

Tableau 8 : Les différents types de vaccins

En plus du ou des antigène(s) microbien(s) un vaccin contient :

- Des stabilisateurs qui garantissent le maintien de la qualité du vaccin après sa production (albumine, gélatine, lactose, saccharose ou glycine).
- Des conservateurs qui préviennent toute prolifération bactérienne ou fongique (antibiotique).
- Un diluant pour assurer la reconstitution du vaccin avant son administration (eau stérile ou solution saline).
- Un adjuvant utilisé pour augmenter la réponse immunitaire contre l'antigène microbien (les sels d'aluminium). [41]

b. La vaccination contre le HPV

Le HPV est caractérisé par de multiples génotypes, dont deux sont potentiellement plus dangereux que les autres lors d'une infection génitale. Il s'agit des génotypes 16 et 18 qui à eux seuls sont responsables de 80% des cancers du col de l'utérus. Les génotypes 6 et 11 ne sont pas responsables de cancers mais de papillomes génitaux (condylomes). La mise au point de vaccins dirigés principalement contre ces deux génotypes permet d'envisager une régression importante des cancers du col utérin.

Il existe deux vaccins :

- Le Gardasil[®] qui est un tétravalent (génotypes 6, 11, 16, 18)
- Le Cervarix[®] qui est bivalent (génotypes 16 et 18)

Ces deux vaccins contre les papillomavirus sont fabriqués à partir de la protéine de capsid L1 de chacun des papillomavirus choisis pour chaque vaccin. Ces protéines de

capside obtenues par génie génétique ont la propriété de s'auto-assembler lors de l'introduction du gène de la protéine L1 au sein de cellules généralement eucaryotes. Ces cellules sont différentes pour chaque vaccin. Pour le Cervarix® il s'agit de cellules d'insectes infectées par des Baculovirus alors que pour Gardasil® ce sont des levures *Saccharomyces cerevisia*. Cet auto assemblage aboutit à la production de particules vides appelé Virus Like Particules (VLP) ressemblant aux virus et ayant un fort pouvoir immunogène mais non infectieux car ils ne disposent pas d'information génétique. [5]

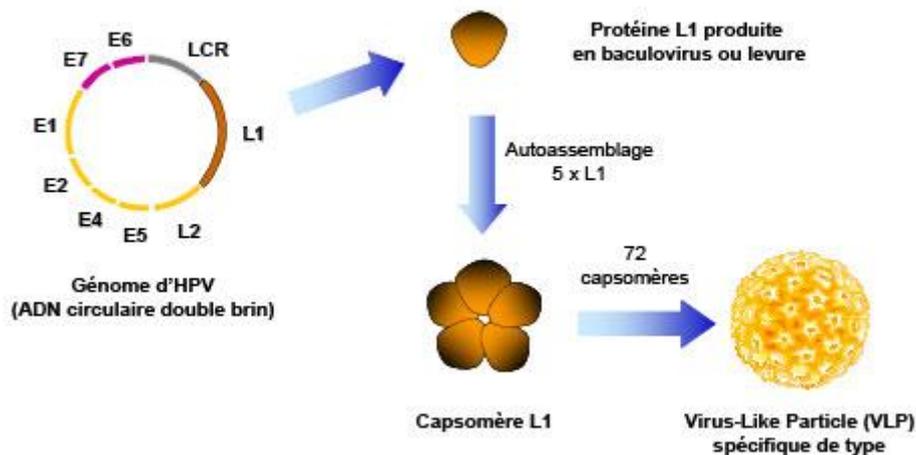


Figure 30 : Procédé de fabrication des vaccins contre le HPV
<http://acces.ens-lyon.fr>

2. La comparaison des deux vaccins

Il y a donc deux vaccins disponibles qui ont eu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) afin de prévenir le cancer du col de l'utérus. Le premier est commercialisé en France sous le nom de Gardasil® depuis 2006 par les laboratoires Sanofi Pasteur MSD et Cervarix® qui est commercialisé depuis 2008 par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK). [43; 44]

<http://drugline.org>



Figure 31 : Les deux vaccins anti-HPV disponibles en France

<http://drugline.org>

a. La composition

	Gardasil®	Cervarix®
Souches de HPV	HPV 6, 11, 16 et 18	HPV 16 et 18
Composition	20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18
Voie d'administration	Intramusculaire	Intramusculaire

Tableau 9 : Caractéristiques principales des deux vaccins

Selon l'AMM le Gardasil® est un vaccin indiqué à partir de 9 ans dans 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 dus à certains types d'oncogènes HPV (16 et 18)
- des verrues génitales dues aux HPV 6 et 11

Selon l'AMM le Cervarix® est quant à lui un vaccin pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types d'oncogènes HPV (16 et 18). [43; 44]

b. Le schéma vaccinal et plan d'administration

Il existe 2 types de schémas vaccinal en fonction de l'âge :

	Gardasil®	Cervarix®
1ère injection	Entre 11 et 13 ans	Entre 11 et 14 ans
2ème injection	6 mois plus tard	6 mois plus tard

Tableau 10 : 1er schéma vaccinal de référence à partir de 11 ans

	Gardasil®	Cervarix®
1ère injection	Entre 14 et 19 ans	Entre 15 et 19 ans
2ème injection	2 mois après la 1ère injection	1 mois après la 1ère injection
3ème injection	4 mois après la 2ème injection	5 mois après la 2ème injection

Tableau 11 : 2ème schéma vaccinal pour les jeunes filles plus âgées

Le vaccin est d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas encore été exposées au risque d'infection par l'HPV. C'est pourquoi le vaccin est recommandé pour toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans et en rattrapage pour les jeunes filles de 15 à 19 ans révolus non encore vaccinées. [46]

Il est important de vacciner les jeunes filles avant 14 ans plutôt qu'après puisque la réponse immunitaire est meilleure à cet âge là. De plus il faut vacciner les jeunes filles avant qu'elles ne soient infectées étant donné que le vaccin est peu efficace si elles sont déjà infectées. C'est d'ailleurs pour cette raison que la vaccination n'est plus initiée après 19 ans en général sauf si la jeune fille n'a jamais eu de contact sexuel.

Les vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être achevée avec le même vaccin. [45; 47]

c. Les effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont des maux de tête, douleurs musculaires, réactions au point d'injection (rougeur, douleur, gonflement), fatigue, fièvre, nausées et vomissements, vertiges.

D'autres effets indésirables sont retrouvés mais de manière beaucoup moins fréquentes, comme les malaises.

D'autres effets indésirables ont été rapportés comme l'anaphylaxie, réaction très rare mais potentiellement mortelle. On a aussi des cas d'atteintes neurologiques centrales et périphérique, de maladies auto-immunes, d'accident thromboemboliques, ou de thyroïdite d'Hashimoto. [48; 49]

d. Le coût

Le vaccin une fois prescrit par un médecin sur une ordonnance est remboursé à 65% par l'assurance maladie.

- Pour le Gardasil® l'injection coûte 121,08 €
- Pour le Cervarix® l'injection coûte 109,32 €

L'acte de vaccination est remboursé à 70% s'il est effectué par un médecin lors d'une consultation et à 60% s'il est effectué par une infirmière sur prescription médicale ou encore une sage-femme.

Certains centres comme la planification familiale, les PMI, ou les centres de santé mutualistes peuvent réaliser cette vaccination gratuitement. [48; 49; 50]

3. Vaccination et polémique

La vaccination est le moyen le plus efficace de protéger les populations contre les maladies infectieuses, cependant depuis quelques années la couverture vaccinale devient insuffisante dans de nombreux pays dont la France. Les raisons sont nombreuses : liberté de choix pour soi-même et ses enfants, raisons philosophiques ou religieuses, refus d'augmenter les profits de l'industrie pharmaceutique, interrogation sur la composition des vaccins...



Figure 32 : La vaccination
<http://static.ladepeche.fr>

a. Le début de polémique sur les vaccins

i. Polémique sur l'hépatite B

Tout débute dans les années 1990, lorsque la France recommande la vaccination universelle des enfants contre l'hépatite B. Peu de temps après surgit dans les médias une polémique concernant le vaccin contre l'hépatite B, accusé de déclencher des cas de scléroses en plaques. Suite à ce scandale sanitaire, de nombreuses études scientifiques se succèdent mais aucun élément ne permet de conclure vers un sur-risque significatif. Malgré les résultats des études, il existe encore aujourd'hui des séquelles, puisque de nombreuses personnes s'interrogent sur la sécurité du vaccin anti-hépatite B et la vaccination en général. [51]

ii. Polémique sur la Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR)

En 1998, c'est au tour du vaccin ROR qui lutte contre la rougeole, les oreillons et la rubéole d'être accusé de favoriser l'autisme d'après une étude publiée par un scientifique. Cependant peu de temps après, on découvre que les données utilisées pour obtenir les résultats de cette étude ont été manipulées. L'absence de lien entre le vaccin ROR et l'autisme a encore été confirmé en avril 2015 par une nouvelle étude. Cette étude aura eu comme conséquence presque immédiate une baisse de la vaccination par ROR. [52]

iii. Polémique sur la grippe A (H1N1)

En 2009 survient la pandémie de "grippe porcine" encore nommée "grippe A (H1N1)". Face à la propagation rapide de ce virus, les autorités décident de mettre en place des campagnes de vaccination massives, et commandent des vaccins en très grande quantité. Cependant la méfiance envers le vaccin s'installe aussitôt chez les professionnels de santé et dans la population. La mauvaise gestion de la pandémie de H1N1 a fait naître de sérieux doutes sur l'efficacité de ce vaccin. Peu de temps après les premières vaccinations, le vaccin est accusé de provoquer une narcolepsie. Cette hypothèse est validée par des études menées dans plusieurs pays. [53]

iv. Polémique sur le HPV

Dernièrement c'est Gardasil®, le vaccin contre le HPV qui est au cœur d'une controverse. Certaines jeunes filles se plaignent d'avoir développé des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques (SEP) ou le lupus érythémateux suite à cette vaccination. Plusieurs études en France en 2013 et 2015 mais aussi dans d'autres pays montrent qu'il n'y a pas de différence entre les maladies auto-immunes spontanées et celles qui surviennent dans les populations vaccinées. [52]

b. Focus sur le vaccin contre le HPV

Le premier vaccin contre le HPV est mis sur le marché en 2006, le Gardasil® il est accueilli en France comme une bonne nouvelle par les professionnels de santé. Cependant peu de temps après, certaines jeunes filles portent plaintes pour avoir développé une maladie auto-immune comme la SEP, le lupus ou encore le syndrome de Guillain-Barré, qui s'est développé quelques mois à années après leur injection. Il en va de même pour le deuxième vaccin sortie en 2008, le Cervarix®, mais celui ci fait moins polémique, puisqu'il est beaucoup moins prescrit.

Suite à ces nombreuses plaintes l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament décide de mettre les vaccins sous surveillance particulière et de réaliser une grande étude afin de déterminer le lien entre la vaccination contre le HPV et l'apparition des maladies auto-immunes.

L'étude a duré 5 ans, de 2008 à 2013, plus de 2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 17 ans ont été suivies, suite à l'injection de l'un de ces vaccins. Cette étude a été menée à partir de données de l'Assurance maladie sur une population d'adolescentes vaccinées (842 120) versus une population non vaccinées (1 410 596). Les épidémiologistes ont conclu que la population qui avait reçu l'un de ces vaccins (soit 33% d'entre elles) dont 97% sous le Gardasil® n'ont pas développé par la suite plus de maladies auto-immunes que les jeunes filles non vaccinées.

Les résultats de l'étude sur les vaccins contre le HPV et les effets indésirables, viennent démentir tout lien entre ces maladies auto-immunes et la vaccination au Gardasil® ou au Cervarix®.

Une autre étude plus récente évoque un plausible lien entre la vaccination contre le HPV et le syndrome de Guillain Barré. [54]

4. Les résultats de l'étude de suivi sur la vaccination contre le HPV

a. Les résultats concernant les effets indésirables provoqués par les vaccins contre le HPV

i. Recherche d'association entre vaccination anti HPV et survenue de maladies

Suite à tous ces soupçons, quant aux effets indésirables déclenchés par la vaccination contre le HPV, l'ANSM demande plusieurs études dont les résultats sont rendus publics en 2014.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'éventuel lien entre la vaccination contre les HPV et le risque de survenue de 14 maladies auto-immunes.

Les 14 maladies auto-immunes sont :

- Affections démyélinisantes du système nerveux central, comme la sclérose en plaques, la névrite optique et l'encéphalite aiguë disséminée
- Syndrome de Guillain-Barré
- Lupus cutané et le lupus systémique
- Sclérodémie localisée ou sclérodémie systémique
- Vascularites
- Polyarthrite rhumatoïde ou arthrites juvéniles
- Myosite ou polymyosite ou dermatomyosite
- Syndrome de Gougerot-Sjogren
- Purpura thrombopénique immunologique
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comme la Maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique
- Maladie coeliaque
- Diabète de type 1
- Thyroïdites comme la maladie de Basedow et la thyroïdite d'Hashimoto
- Pancréatites [55]

	Non exposées à la vaccination (1 410 596)		Les exposées à la vaccination (842 120)		HR ² Ajusté
	Nombre de cas	Incidence standard ¹	Nombre de cas	Incidence standard ¹	
Affection démyélinisante du SNC	219	5,8	82	5,9	1,05
Syndrome de Guillain Barré	21	0,4	19	1,4	4,00
Lupus cutané ou systémique	139	3,4	45	3,2	1,02
Sclérodermie localisée ou systémique	44	1,1	11	0,8	0,69
Vascularites	220	4,8	69	5,0	1,05
Polyarthrite rhumatoïde ou Arthrite juvénile	308	6,7	99	7,1	0,98
Myosite ou polymyosite ou dermatomyosite	36	1,1	15	1,1	0,82
Syndrome de Gougerot-Sjogren	13	0,3	5	0,4	1,00
Purpura thrombopénique immunologique	168	3,7	37	2,7	0,72
MICI ou maladie de Crohn	647	16,9	293	21,0	1,19
Maladie coeliaque	148	3,2	40	2,9	0,87
Diabète de type 1	652	11,5	149	10,7	1,08
Thyroidites	272	5,8	87	6,2	1,05
Pancréatites	190	4,8	68	4,9	0,85
Tout événement d'intérêt ³	2978	66,8	996	71,6	1,07

¹ Incidence standardisée pour 100 000 personnes-années, standardisation sur la structure d'âge des filles exposées après vaccination.

² HR = Hazard Ratio est le rapport du risque instantané dans le groupe exposé divisé par le risque dans le groupe non exposé

³ Une fille peut présenter plusieurs événement d'intérêt au cours du suivi, mais seul celui qui survient en premier est analysé dans le critère "tout événement d'intérêt"

Tableau 12 : Récapitulatif des incidences et risques calculés suite a cette étude

En prenant en compte tous les évènements survenus dans les populations vaccinées et non vaccinées, les résultats montrent une incidence légèrement supérieure de survenue de ces évènements dans le groupe vacciné mais cette différence n'est pas assez significative statistiquement pour conclure à une mise en cause des vaccins contre le HPV.

Par contre concernant l'analyse des pathologies une à une ou par groupe de pathologies, les résultats indiquent une absence de sur risque significatif pour douze pathologies sur les quatorze recensées. Parmi les deux concernées on retrouve le syndrome de Guillain Barré et les MICI

ii. Existence d'un sur risque significatif de survenue de syndrome de Guillain Barré

A partir du tableau, on observe que 19 cas de syndrome de Guillain Barré sont survenus chez les 842 120 filles vaccinées pendant le suivi de l'étude , contre 21 cas dans le groupe des 1 410 596 non vaccinés. On a donc un risque de survenue de syndrome de Guillain Barré significativement augmenté dans le groupe vacciné (1,4/100 000) par rapport au groupe non vacciné (0,4/100 000), ce qui équivaut à un risque multiplié par 4 (HR ajusté). On retrouve ce risque quelque soit le vaccin utilisé.

Cependant ce sur-risque est déjà mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) Gardasil® par le fabricant, il est "limité de l'ordre de un ou deux cas supplémentaires de Syndrome de Guillain Barré pour 100 000 jeunes filles vaccinées." [55; 56; 57]

iii. Existence d'un faible sur risque de survenue de MICI en particulier la maladie de Crohn

A partir du tableau, on observe une association faible mais statistiquement significative entre la vaccination anti HPV et la survenue d'une MICI avec un HR ajusté de 1,19.

L'analyse par maladie a permis de mettre en évidence que seul le sur-risque de la maladie de Crohn est significatif.

Concernant la maladie de Crohn on a 14,9/100 000 dans le groupe le groupe vacciné contre 10,8 dans le groupe non vacciné ce qui équivaut à un risque multiplié par 1,36 (HR ajusté).

Concernant la rectocolite hémorragique on a 9,3/100 000 dans le groupe vacciné contre 8,1/100 000 dans le groupe non vacciné ce qui équivaut à un risque multiplié par 1,18 (HR ajusté).

Au vu des résultats publiés dans cette étude, l'ANSM et l'Assurance maladie estiment qu'elles sont rassurantes et que les bénéfices attendus de cette vaccination en termes de santé publique restent plus importantes que les risques susceptible d'être encourus. [55; 56; 57]

b. Les résultats de l'étude concernant l'efficacité des vaccins contre le HPV

Les résultats de l'étude de fin 2014 démontrent une diminution des lésions précancéreuses chez les jeunes filles vaccinées, ce qui laisse supposer une efficacité protectrice sur le cancer du col de l'utérus mais le recul depuis le début de la vaccination contre les papillomavirus n'est pas suffisant pour l'affirmer. La plupart des femmes vaccinées n'ont pas atteint l'âge du pic de fréquence des dysplasies de haut grade. Il faudra attendre 10 à 20 ans pour constater une éventuelle diminution de la survenue du cancer du col de l'utérus et de la mortalité liée à ces cancers et donc pouvoir prouver l'efficacité de ces vaccins.

Les études montrent que les vaccins contre les HPV ne paraissent pas protéger contre les génotypes non visés par ces vaccins. Cependant les études ne montrent pas de remplacement des HPV 16 et HPV 18 par d'autres génotypes à potentiel cancérigène élevé.

Malgré les limites de son évaluation, le dépistage par un frottis reste en 2017 le meilleur moyen de prévention pour réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus. [56; 57]

5. Les avancées

a. L'intérêt d'une vaccination contre le papillomavirus chez les hommes

Comme on a vu précédemment, les infections à papillomavirus sont des IST qui peuvent aussi infecter les hommes et provoquer des cancers de l'anus, de la verge ou encore

oropharyngés. C'est à partir de ce constat, que le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a relancé la discussion d'une éventuelle vaccination chez les hommes et a publié en mai 2016 un nouvel avis.

L'avantage de la vaccination chez l'homme serait de les protéger préventivement contre ces types de cancers et les condylomes génitaux mais aussi de renforcer la protection des femmes qui n'auraient pas été vaccinées. Cependant chez les hommes les infections à papillomavirus se transforme rarement en cancer. [58; 59; 60]

Le HCSP a finalement décidé de recommander la vaccination contre le HPV chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes car ils présentent des risques spécifiques (lésions précancéreuses et cancéreuses de l'anus et les condylomes) et ne bénéficient pas de la protection indirecte des jeunes filles ou femmes vaccinées.

Seul le vaccin Gardasil® a une AMM pour cette indication, et la vaccination sera possible jusqu'à l'âge de 26 ans suivant un schéma à trois doses (à 0, 2 et 6 mois) mais le bénéfice de cette vaccination sera d'autant plus important que le début de l'activité sexuelle sera récent et le nombre de partenaires faible.

Il existait déjà une recommandation de vaccination anti HPV pour les hommes, seulement ceux infectés par le VIH. La vaccination se fait par le vaccin Gardasil® chez les garçons de l'âge de 11 ans et jusqu'à 19 ans selon le schéma à trois doses 0, 2 et 6 mois. [58; 60]

b. Un nouveau vaccin plus efficace contre le cancer du col de l'utérus

Une nouvelle version du vaccin Gardasil® va arriver en France à l'automne 2017 il sera surnommé Gardasil 9®, il remplacera le Gardasil qui souffre dorénavant d'une mauvaise réputation à cause de la suspicion des effets indésirables et ceux malgré les démentis récurrent des autorités sanitaires françaises. De plus ce nouveau vaccin est une version améliorée du Gardasil® existant puisqu'il immunise contre 9 sous-types d'HPV, tandis que dans l'ancienne version c'était contre 4 sous-types d'HPV. Cette innovation augmente l'efficacité dans la prévention du cancer du col, on passe d'une protection contre 70% des cancers du col de l'utérus à 90%. [61; 62]



Figure 33 : Le nouveau vaccin Gardasil 9®
<http://www.ris.world>

	Cervarix®	Gardasil®	Gardasil 9®
Fournisseur	GSK	Merck	Merck
Profil de vaccination	Femmes	Femmes et Hommes	Femmes et Hommes
Souches de HPV visées	HPV 16 et 18	HPV 6, 11, 16 et 18	HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58

Tableau 13 : Comparaison des différents vaccins disponibles contre le HPV

c. Un dépistage généralisé du cancer du col de l'utérus chez les femmes

Le cancer du col de l'utérus touche environ 3 000 femmes en France chaque année dont un peu plus d'un tiers meurent (environ 1 100), et pourtant ce cancer est évitable dans 9 cas sur 10 d'après l'Institut National du Cancer (Inca) grâce au frottis cervico-utérin de dépistage. C'est l'un des seuls cancers pour lesquels le pronostic se dégrade en France et ceux malgré 2 outils de prévention efficaces : la vaccination et le frottis cervico-utérin. [63; 64]

LE FROTTIS DE DÉPISTAGE

Le frottis cervico-utérin permet de détecter des lésions cancéreuses, ou précancéreuses avant qu'elles n'évoluent en cancer du col de l'utérus.

POUR QUI ?



17

millions de femmes

de **25** à **65** ans

- même ménopausées
- même en l'absence de rapports sexuels
- vaccinées ou non contre les papillomavirus humains (HPV)

QUAND ?



après
2 frottis
normaux

à **1 an**
d'intervalle

COMMENT ?

Prendre rendez-vous



avec :

UN GYNÉCOLOGUE
ou
UN MÉDECIN
GÉNÉRALISTE
ou
UNE SAGE-FEMME



ou dans un centre
réalisant le frottis :

UN CENTRE DE SANTÉ
ou
UN CENTRE DE
PLANIFICATION
ou
UN LABORATOIRE D'ANALYSE



Grâce au frottis, le cancer du col de l'utérus
peut être évité dans



9 cas sur **10**

Figure 34 : Rappel sur le dépistage du cancer du col de l'utérus
<http://www.e-cancer.fr>

Le dépistage est insuffisant, près de 40% des femmes ne font pas de frottis tous les 3 ans, cela concerne essentiellement les femmes de plus de 50 ans et celles dans une situation économique et sociale défavorable. Le taux de vaccination est lui aussi insuffisant chez les jeunes filles, seulement 1 adolescente sur 7 est vaccinée. Face à ce constat une expérimentation de dépistage organisé contre le cancer du col en France a montré des résultats encourageants, d'après le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH).

Ce dépistage organisé du cancer du col de l'utérus sera généralisé en 2018 avec des relances périodiques envoyées aux femmes concernées tout comme c'est déjà le cas pour le cancer du sein et le cancer colorectal. [63; 64]

Conclusion

Comme on a pu le voir précédemment le cancer du col de l'utérus est dans la grande majorité des cas un cancer évitable, à condition de faire un dépistage tous les 3 ans à partir de 25 ans.

Il est regrettable de constater autant de morts (environ 1 000 par an) à cause de ce cancer, malgré tous les moyens disponibles à notre époque. C'est aussi le constat qu'a fait le gouvernement, qui a décidé de mettre dans son plan cancer de 2014 - 2019, un vaste plan d'action pour diminuer le cancer du col de l'utérus et sensibiliser les femmes.

Les principales missions du plan cancer 2014 - 2019 pour lutter contre le cancer de l'utérus sont :

- De permettre à chaque femme de 25 à 65 ans l'accès à un dépistage du cancer du col de l'utérus via un programme national de dépistage organisé.
- Améliorer le taux de couverture de la vaccination avec le vaccin anti papillomavirus en renforçant la mobilisation des médecins traitants et en diversifiant les accès, notamment avec gratuité pour les jeunes filles concernées.
- Assurer aux femmes chez lesquelles une anomalie a été détectée une prise en charge adaptée.
- Mettre en place une évaluation de la stratégie de lutte contre le cancer du col de l'utérus pour guider et réajuster les dispositifs.
- Lutter contre les inégalités d'accès et de recours aux programmes de dépistage.

Pour moi les professionnels de santé tout particulièrement les gynécologues, les sages femmes, les pharmaciens et les médecins généralistes doivent inciter les patients à se prendre en mains pour leur santé, notamment en les informant sur les bénéfices de pratiquer la vaccination anti HPV et la réalisation de frottis.

Il est important aussi de rappeler aux patients réticents à la vaccination, que malgré les controverses concernant celle-ci, il ne faut pas oublier qu'elle a permis de sauver bien des vies depuis sa découverte.

Bibliographie

- [1] <http://www.medisite.fr/cancer-les-traitements-et-levolution-quels-sont-les-cancers-qui-tuent-le-plus.62920.38946.html>
- [2] http://www.rho.org/files/PRB_ACCP_PreventCervCancer_fr.pdf
- [3] <http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=cancer-col-uterus-pm-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus>
- [4] http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2008_GM_599_riethmuller.pdf
- [5] <http://biologiepathologie.chru-lille.fr/enseignement/HPV.pdf>
- [6] http://www.afd-ld.org/~fdp_viro/content.php?page=papillomavirus
- [7] <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/immunité-et-vaccination/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissances-v13.pdf>
- [8] <http://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/hpv-papillomas-virus-humains/quelles-maladies-provoquent-papillomavirus>
- [9] http://dermato-info.fr/article/Les_verrues
- [10] <http://www.papillomavirus.fr/hpv-et-lesions-cutanees/les-verrues-cutanees/>
- [11] <http://www.snfcf.org/maladies-et-malades/informations-grand-public/cancer-grand-public/article.phtml?id=rc%2Forg%2Fsnfcf%2Fhtm%2FArticle%2F2011%2F20111110-174543-431>
- [12] <http://www.papillomavirus.fr/hpv-et-lesions-ano-genitales/autres-lesions-ano-genitales-liees-hpv/lesions-cancer-anus/>
- [13] <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/oropharynx-papillomavirus-2014.pdf>
- [14] <http://www.papillomavirus.fr/hpv-et-lesions-ori/cancers-ori/>
- [15] <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Le-col-de-l-uterus>
- [16] <http://www.papillomavirus.fr/hpv-et-lesions-ano-genitales/lesions-hpv-femme/appareil-genital-feminin/>
- [17] <http://www.ameli-sante.fr/cancer-du-col-de-luterus/quest-ce-que-le-cancer-du-col-de-luterus.html>
- [18] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08__vf_mel.pdf

- [19] Le Faou, Alain. Précis de virologie humaine. Editions doin, 2012
- [20] <http://www.em-consulte.com/en/article/113912>
- [21] <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Lesions-precancereuses#toc-les-diff-rentes-l-sions-pr-canc-reuses>
- [22] <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Cancers-du-col-de-l-uterus/Developpement-du-cancer-du-col>
- [23] <http://medsein.e-monsite.com/pages/information-medicale/gynecologie/cancer-du-col-de-l-uterus.html>
- [24] http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_1.html
- [25] <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/13-cancer-col-uterus/14-incidence-france-cancer-col-uterus.html>
- [26] <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-frottis-de-depistage>
- [27] <http://www.ameli-sante.fr/cancer-du-col-de-luterus/depistage-du-cancer-du-col-de-luterus-le-frottis.html>
- [28] https://www.frottis.info/faq_gal_h.html
- [29] <http://www.ameli-sante.fr/cancer-du-col-de-luterus/les-symptomes-et-le-diagnostic-du-cancer-du-col-de-luterus.html>
- [30] <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Symptomes>
- [31] <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Diagnostic>
- [32] <http://www.ameli-sante.fr/cancer-du-col-de-luterus/le-traitement-du-cancer-du-col-de-luterus.html>
- [33] <http://www.fondation-arc.org/Les-cancers-du-col-de-l-uterus/les-traitements-des-cancers-du-col-de-l-uterus.html>
- [34] <https://www.axaprevention.fr/sante-bien-etre/sante-question/cancer-col-uterus>
- [35] <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Radiotherapie>
- [36] <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Chirurgie>
- [37] <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Chimiotherapie>

- [38] <http://www.fondation-arc.org/Les-cancers-du-col-de-l-uterus/vivre-avec-et-apres-un-cancer-du-col-de-l-uterus.html>
- [39] <http://www.ameli-sante.fr/cancer-du-col-de-luterus/comment-prevenir-le-cancer-du-col-de-luterus.html>
- [40] <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/vous-former-et-vous-informer/prevention-prise-en-charge-par-l-assurance-maladie/prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus/le-depistage-par-frottis-cervical.php>
- [41] <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vaccins-et-vaccination>
- [42] <http://www.ameli-sante.fr/vaccinations/reaction-organisme-face-aux-virus.html>
- [43] <http://ca.gsk.com/media/673224/cervarix.pdf>
- [44] <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/7-gardasil>
- [45] <http://www.ameli-sante.fr/vaccinations/les-vaccins-contre-les-papillomavirus-humains-hpv-et-contre-la-grippe.html>
- [46] <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Vaccination-anti-HPV-et-cancer-du-col-de-l-uterus>
- [47] <http://social-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/article/questions-reponses-vaccin-anti-papillomavirus-humain-gardasil-r>
- [48] <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp3374-CERVARIX.html>
- [49] <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp2973-GARDASIL.html>
- [50] <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Vaccination-anti-HPV-et-cancer-du-col-de-l-uterus>
- [51] <https://www.mesvaccins.net/web/news/5096-vaccination-contre-l-hepatite-b-retour-sur-la-polemique>
- [52] <http://www.20minutes.fr/sante/1764363-20160112-vaccination-retour-cinq-polemiques-seme-doute-chez-patients>
- [53] <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/09/10/21238-troubles-neurologiques-rares-lies-vaccin-anti-h1n1>
- [54] <http://www.science-et-vie.com/galerie/vaccins-contre-le-papillomavirus-ils-ne-provoquent-pas-la-sclerose-en-plaques-6236>
- [55] https://www.vidal.fr/actualites/16291/tolerance_des_vaccins_gardasil_et_cervarix_r esultats_d_une_etude_observationnelle_de_l_anism_et_de_la_cnam/
- [56] La revue prescrire. Vaccins papillomavirus : bilan 2014 des effets indésirables. *Revue Prescrire*. janvier 2015, 35, n°375, 19-29

[57] La revue prescrire. Vaccin papillomavirus et syndromes de Guillain Barré : gérer les incertitudes. *Revue Prescrire*. juin 2016, 36, n°392, 427-432

[58] <https://www.mesvaccins.net/web/news/8853-nouvel-avis-sur-la-vaccination-contre-les-infections-a-papillomavirus-humains-chez-les-garcons>

[59] https://www.mesvaccins.net/textes/hcspr20160219_recovaccinfhpbvhommes.pdf

[60] <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/38-papillomavirus>

[61] <http://www.ouest-france.fr/sante/papillomavirus-le-gardasil-9-va-succeder-au-vaccin-controverse-4730614>

[62] <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/02/19/23413-vaccin-encore-plus-efficace-contre-cancer-col-luterus>

[63] <http://sante.lefigaro.fr/article/bientot-le-depistage-generalise-du-cancer-du-col-de-l-uterus>

[64] <http://www.observatoire-sante.fr/le-cancer-du-col-de-luterus-evitable-dans-9-cas-sur-10-grace-au-frottis/>

CAUCHETEUX Hélène

Actualités sur le cancer du col de l'utérus : diagnostic et vaccination

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Vernes

2017

Mots clés

Cancer du col de l'utérus - Vaccination - Diagnostic - Papillomavirus Humain

Résumé

Le cancer du col de l'utérus est causé par un virus, le Papillomavirus Humain (HPV).

Il peut être évité dans la grande majorité des cas grâce à la prévention.

Il existe notamment deux moyens efficaces pour prévenir le cancer du col de l'utérus : la vaccination et le frottis de dépistage.

Jury

Président : Madame Isabelle SIX, Maitre de conférences

Directeur de thèse : Monsieur Etienne BROCHOT, Pharmacien biologiste et Maitre de conférences

Membre : Madame Valérie LE NANCQ, pharmacien titulaire