

**UNIVERSITÉ DE NANTES**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

---

ANNÉE 2010 :

N° 12

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
**par**  
**BAYA OUSAÏD**

*Présentée et soutenue publiquement le 9 mars 2010*

Vaccination contre les papillomavirus humains :  
Enquête sur de niveau de connaissance  
de la population nantaise à l'officine

**Président :**

Mme Françoise Ballereau, Professeur de pharmacie clinique

**Membres du jury :**

Mme Virginie FERRE, Professeur de virologie (Directeur de thèse)

Mme Véronique SEBILLE, Enseignant-chercheur en biostatistique

Mr Xavier Perineau, Pharmacien d'officine

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

## **PARTIE I.....1**

### **1. LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS.....3**

1.1. Structure des papillomavirus humains.....3

1.2. Rôle des différentes protéines virales.....4

1.2.1. La protéine L1.....4

1.2.2. La protéine E2.....4

1.2.3. La protéine E4.....4

1.2.4. La protéine E5.....5

1.2.5. La protéine E6.....5

1.2.6. La protéine E7.....6

1.2.7. La protéine L1.....6

1.2.8. La protéine L2.....7

1.3. Les différents types d'HPV.....7

1.4. La transmission des HPV.....8

1.4.1. Transmission sexuelle.....8

1.4.2. Transmission non sexuelle.....8

1.5. La réplication des HPV.....9

1.6. Réponse immunitaire au cours des infections HPV.....10

1.6.1. Immunité à médiation cellulaire.....10

1.6.2. Immunité à médiation humorale.....11

1.7. Les facteurs de risque.....12

1.7.1. Les HPV.....12

1.7.2. Les facteurs liés à l'hôte.....13

1.7.3. Les autres facteurs.....15

### **2. LE CANCER DU COL DE L'UTERUS.....17**

2.1. Epidémiologie descriptive.....17

2.1.1. Incidence et prévalence.....17

2.1.2. La mortalité.....19

2.1.3. Indice « Année de vies perdues ».....21

2.1.4. Evolution de la survie.....22

2.2. Epidémiologie étiologique.....23

2.2.1. Prévalence des HPV dans le cas de cancers à l'échelle mondiale.....23

2.2.2. Prévalence des HPV à haut risque dans le cancer du col de l'utérus.....	23
2.3. Rappels histologiques concernant le col utérin.....	25
2.3.1. Anatomie.....	25
2.3.2. Cytologie.....	25
2.4. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus.....	26
<b>PARTIE II.....</b>	<b>31</b>
<b>1. LE DEPISTAGE.....</b>	<b>32</b>
1.1. Modalités et pratiques du dépistage en France.....	32
1.1.1. Le dépistage individuel (spontané).....	33
1.1.2. Le dépistage organisé.....	34
1.2. Les examens anatomopathologiques de dépistage.....	36
1.2.1. Le frottis cervico-utérin.....	36
1.2.2. Le frottis en milieu liquide.....	37
1.2.3. La colposcopie.....	39
1.3. Les examens de virologie.....	40
1.3.1. Les tests à ADN.....	41
1.3.2. Génotypage.....	41
1.3.3. Les tests à ARN.....	41
1.3.4. Les marqueurs viraux.....	42
<b>2. LES TRAITEMENTS.....</b>	<b>44</b>
2.1. Le traitement des dysplasies cervicales.....	44
2.1.1. Le traitement des lésions intra-épithéliales de bas grade.....	44
2.1.2. Le traitement des lésions intra-épithéliales de haut grade.....	44
2.2. Le traitement du cancer du col de l'utérus.....	45
2.2.1. Le traitement du cancer cervical de stade précoce (stade I à IIIB).....	45
2.2.2. Le traitement du cancer cervical au stade avancé (stade IV-A et IV-B).....	46
2.2.3. Le traitement du carcinome in situ (CIS).....	47
<b>3. LA VACCINATION ET LES RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>47</b>
3.1. Les vaccins.....	47
3.1.1. Principe et mécanisme d'action de la vaccination HPV.....	48
3.1.2. Résultats des essais cliniques.....	49
3.1.3. Les effets secondaires, contre- indications, tolérance.....	52
3.2. Les recommandations vaccinales.....	53
3.2.1. Avantages et inconvénients des différentes stratégies vaccinales.....	53
3.2.2. Recommandations des autorités Françaises.....	56
3.3. Questions non encore résolues.....	57

3.3.1.	La vaccination des hommes ?.....	57
3.3.2.	Des injections de rappel sont-elles nécessaires ?.....	58
3.3.3.	Vaccin de 2 <sup>ème</sup> génération ?.....	58
<b>PARTIE III.....</b>		<b>60</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>		<b>61</b>
<b>2. REALISATION DE L'ENQUÊTE.....</b>		<b>62</b>
2.1.	Le questionnaire.....	62
2.2.	La diffusion du questionnaire.....	62
<b>3. RESULTATS DE L'ENQUÊTE.....</b>		<b>63</b>
3.1.	Les sources d'information et l'acceptabilité de la vaccination.....	63
3.2.	Connaissances sur le vaccin et le cancer du col de l'utérus.....	65
3.2.1.	Le schéma vaccinal.....	65
3.2.2.	La population vaccinale.....	66
3.2.3.	L'agent en cause dans le cancer du col de l'utérus.....	67
3.2.4.	La protection du vaccin.....	67
3.2.5.	Le Préservatif.....	68
3.2.6.	Le frottis.....	68
<b>4. DISCUSSION ET CONCLUSION.....</b>		<b>69</b>
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>72</b>

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau I :** Classification des types d'HPV muqueux en fonction de leur oncogénicité au niveau du col utérin.

**Tableau II :** Survie à 5ans selon le stade de cancer du col de l'utérus d'après la FIGO(46).

**Tableau III :** Prévalence d'HPV dans le cancer du col dans le monde (47).

**Tableau IV :** Correspondance entre les différentes classifications des lésions épidermoïdes du col utérin.

**Tableau V :** Potentiel évolutif des lésions intra épithéliales (Ostor et al).

**Tableau VI :** Les cinq départements ayant mis en place un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France.

**Tableau VII :** Performances diagnostiques du frotti cervico-utérin conventionnel (selon Papanicolaou).

**Tableau VIII :** Caractéristiques des vaccins anti- papillomavirus Gardasil® et Cervarix®.

**Tableau IX :** Connaissance par le public de la population vaccinale cible (%).

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1 :** Organisation du génome d'un papillomavirus humain (génotype 16).

**Figure 2 :** Les réactions immunitaires anti-HPV.

**Figure 3 :** Prévalence des HPV à haut risque en fonction de l'âge.

**Figure 4 :** Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2000 du cancer du col de l'utérus en France.

**Figure 5 :** Cancer du col de l'utérus : comparaison de l'incidence et des mortalités en France et en Europe.

**Figure 6 :** Evolution de la mortalité et de l'incidence du cancer du col de l'utérus entre les cohortes de 1910 et de 1950 en France. (34)

**Figure 7 :** Pourcentage de cas de cancer du col de l'utérus attribués aux types d'HPV les plus fréquents dans le monde classés par ordre décroissant, chez les femmes de 15 ans et plus (48).

**Figure 8 :** Cas de cancer du col attribués aux HPV16 et 18 en fonction des régions du monde (49).

**Figure 9 :** Histoire naturelle (histologique) de l'infection à HPV.

**Figure 10 :** Histoire naturelle des infections par les papillomavirus.

**Figure 11 :** Principe de la vaccination HPV : transsudation des anticorps sériques dans les muqueuses utérines et neutralisation des particules virales.

**Figure 12 :** Sources d'information pour le vaccin anti-HPV.

**Figure 13 :** Réponse à la question « le vaccin protège-t-il contre les infections à papillomavirus ? »

**Figure 14 :** Réponse à la question « Selon vous le port du préservatif protège t'il contre les infections à papillomavirus ? »

## LISTE DES ANNEXES

**Annexe 1 :** Les dix critères nécessaires à la mise en place d'un programme de dépistage définis par Wilson et Jungner.

**Annexe 2 :** Questionnaire de l'enquête.

# INTRODUCTION

Le cancer du col est la deuxième cause de cancer chez la femme dans le monde. En Europe, où beaucoup de pays ont mis en place un programme de dépistage du cancer du col, la maladie se situe au troisième rang des cancers féminins en termes d'incidence. Malgré le succès considérable enregistré par le dépistage cytologique pour prévenir le cancer du col, le frottis n'a pas bénéficié de tous les espoirs auxquels on pouvait s'attendre pour réduire à une large échelle son incidence.

Le fait que le cancer du col soit la conséquence ultime de l'infection chronique à papillomavirus procure l'extraordinaire opportunité de prévenir par la vaccination. Les HPV 16 et 18 sont responsables de 70% des cancers du col dans le monde. Un vaccin prophylactique, pour prévenir les lésions précancéreuses et cancéreuses, composé de ces types viraux, devrait sauver des vies, réduire l'anxiété, les interventions coûteuses et aurait un bénéfice individuel et collectif non négligeable. La vaccination HPV réduirait de moitié la fréquence des frottis anormaux, le nombre de colposcopie et biopsies ainsi que le traitement des lésions précancéreuses. Associée au dépistage, on estime qu'une large couverture vaccinale induirait une réduction de l'incidence de ce cancer de 90%.

On voit d'ores et déjà se dessiner les contours d'une nouvelle pratique clinique, un dépistage ciblé à un rythme espacé, auprès d'une population immunisée. L'éradication du cancer du col deviendra alors un objectif réaliste, à condition que les campagnes d'information et d'éducation adaptées génèrent une forte mobilisation des femmes et des professionnels de santé.

Le plan de cette thèse est composé des trois parties suivantes :

- Un état des lieux des connaissances concernant les papillomavirus et leur implication dans l'apparition du cancer du col de l'utérus, en rappelant les données virologiques et épidémiologiques.
- Nous verrons les moyens mis en place afin de prévenir l'infection, notamment par la mise en place d'une politique de prévention par le dépistage ainsi que les traitements aujourd'hui disponibles pour lutter contre l'infection. Mais aussi la mise sur le marché d'un vaccin prophylactique et son impact en termes de santé publique.
- Enfin, la dernière partie s'intéressera à évaluer le niveau de connaissance et l'acceptabilité de ce nouveau vaccin dans les officines de la région nantaise.

**PARTIE I :**  
**RÔLE DES PAPILLOMAVIRUS DANS LE**  
**CANCER DU COL DE L'UTÉRUS**

# 1. Les papillomavirus Humain

## 1.1. Structure des Papillomavirus humain

Les papillomavirus appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont des virus de petite taille (de 45 à 55 nm de diamètre), non enveloppés, composés de 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique. Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin de 8000 paires de bases environ, dont un seul des deux brins est codant. La diversité génomique des papillomavirus a permis d'individualiser environ 80 génotypes spécifiques à l'homme et nommés HPV (*Human Papillomavirus*).

Leur classification, basée sur le génotype et l'analyse phylogénétique, permet de les différencier en fonction de leur tropisme (cutané ou muqueux), de leur propriété biologique et de leur potentiel oncogénique (bas risque et haut risque).

L'analyse de séquences nucléotidiques des papillomavirus chez différentes espèces a révélé une organisation génétique commune. Une dizaine de phases ouvertes de lecture (POL ou ORF : *open reading frame* des Anglo-Saxon) portées par un seul des deux brins d'ADN sont groupées en une région E codant pour des protéines non structurales et une région L codant pour des protéines de capsid. Le nombre qui apparait après E et L correspond à la taille des POL, E1 étant la plus importante.

La région non codante ou LCR (*long control region*) comprenant 400 à 1000 nucléotides et située entre les ORF L1 et E6/E7 est très variable. Elle contient un site ori (site d'origine de la réplication virale), les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication et de la transcription.

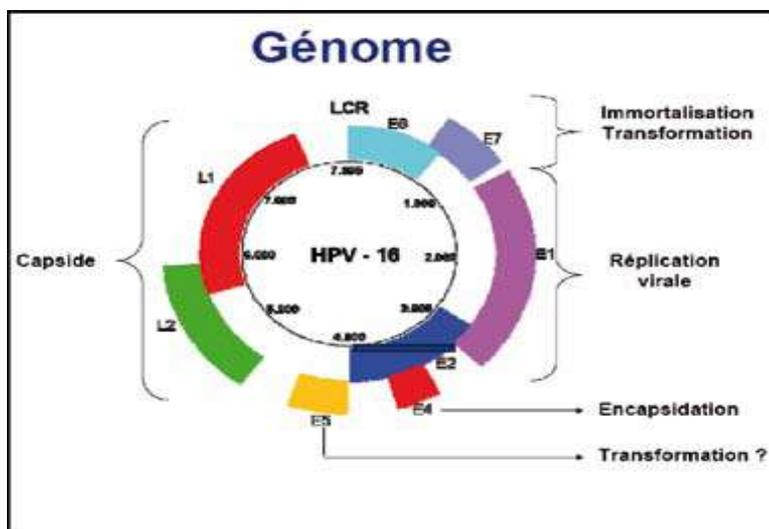


Figure 1 : Organisation du génome d'un papillomavirus humain (génotype 16) (1).

## 1.2. Rôle des différentes protéines virales

La réplication virale et la régulation de la transcription sont étroitement contrôlées par la protéine E1, couplée à la protéine E2. Le produit du gène E4 intervient dans la maturation des particules virales. Les protéines E5, E6 et E7 sont impliquées dans les processus d'immortalisation et de transformation cellulaire. La protéine de capsid L1 et L2 sont exprimées uniquement dans les cellules bien différenciées lors d'infections productives.

**1.2.1. La protéine E1 :** la protéine E1 est impliquée dans la réplication de l'ADN viral.

La protéine E1 est l'hélicase virale, la fixation de E1 provoque la distorsion de l'ADN au niveau de l'origine de la réplication (Gilette *et al*, 1994 ; Sanders et Stenlund, 1998). Une telle distorsion de la molécule d'ADN entraîne l'ouverture des brins à l'origine de la réplication, permettant la mise en place d'un complexe d'initiation de la réplication.

Elle est active après avoir lié la protéine E2. L'hétérodimère E1-E2 se lie à une séquence localisée dans la région non codante grâce à des sites de liaison situés dans cette séquence pour la protéine E1 (E1BS) et pour la protéine E2 (E2BS).

**1.2.2. La protéine E2 :** la protéine E2 intervient dans la réplication et la régulation de la transcription. Elle présente une structure particulière en trois domaines distincts.

-Domaine carboxyterminal : de dimérisation et de liaison à l'ADN au niveau des sites E2BS. Ce domaine est impliqué dans la réplication virale.

-Domaine aminoterminal : de régulation de la transcription, la protéine E2 pouvant stimuler ou réprimer la transcription des gènes viraux suivant la position de certaines séquences ADN.

-Domaine charnière : entre les deux domaines fonctionnels, variable en séquence et en taille selon le type de papillomavirus (2).

**1.2.3. La protéine E4 :** la protéine E4 est impliquée dans la maturation des particules virales en facilitant l'encapsidation du génome et en favorisant la diffusion et la libération des virions par destruction du réseau de filaments de cytokératine (3).

La protéine E4 est codée par une des régions la plus variables du génome des papillomavirus. Elle est exprimée de façon variable suivant les lésions cutanées ou muqueuses : on la retrouve en grande quantité dans les lésions palmaires et plantaires, par contre dans les lésions muqueuses, la protéine E4 est présentée en quantité beaucoup plus faible.

On les détecte fréquemment dans les lésions contenant une quantité élevée de protéines L1 et L2 et des copies d'ADN viral. C'est pourquoi elle est souvent exprimée en même temps que les protéines de structure.

#### ***1.2.4. Protéines E5 :***

La protéine E5 est impliquée dans la transformation de la cellule hôte.

Cette protéine a la particularité d'être hydrophobe ce qui lui permet de s'ancrer soit, au niveau des membranes basales, soit au niveau des compartiments tels appareils de Golgi, réticulum endoplasmique, à l'intérieur de la cellule.

Elle joue un rôle dans l'activation du récepteur à l'EGF (Epidermal Growth Factor) en diminuant sa sensibilisation et elle active également le récepteur au PDGF (Platelet Derived Growth Factor). Cela engendre une dérégulation de la multiplication cellulaire en augmentant la prolifération des cellules exprimant cette protéine E5.

La protéine E5 d'HPV16 a un effet mitogène sur les kératinocytes. Elle augmente la sensibilité des cellules à l'EGF en stimulant l'activité du récepteur à ce facteur de croissance (4). En effet, la protéine E5, en activant le récepteur à l'EGF, ainsi que le récepteur au PDGF permet d'augmenter l'activité des MAP kinase (mitogen activating protein) et de l'expression de gènes très précoces (c.fos et c.jun). Puis le complexe fos.jun (ou AP1) se fixe sur des séquences spécifiques localisées au niveau de la région non codante des HPV pour pouvoir ainsi transactiver l'expression de gènes viraux.

#### ***1.2.5. La protéine E6 :***

La protéine E6 joue un rôle dans la transformation cellulaire.

En effet, cette protéine, qui a la propriété de pouvoir migrer vers le noyau cellulaire, présente une affinité pour la p53, protéine suppresseur de tumeur. La protéine E6 se lie à elle et facilite sa dégradation par l'intermédiaire de l'ubiquitine.

La protéolyse ne peut avoir lieu qu'en présence d'une E6-AP (E6 associated protein) qui transfère directement l'ubiquitine activée du substrat p53 (5). La p53 se dégrade alors, empêchant ainsi la cellule de se maintenir en G1. Ce phénomène permet d'expliquer le fait que la cellule ne puisse plus corriger les lésions de l'ADN (6). Elle ne peut donc plus être engagée dans un processus de mort par apoptose, et survit malgré les modifications génomiques, ce qui la conduit vers un phénotype malin.

Cette propriété est retrouvée dans les HPV à haut risque (HPV 16 et 18), mais pas dans le cas de la protéine E6 des HPV à bas risque oncogène (type 6 ou 11), l'affinité pour la p53 étant moindre.

Dans les cancers de l'homme, l'inactivation de la p53, généralement par mutation, est une des altérations la plus souvent retrouvée. Cependant, dans les cellules infectées par les HPV à haut risque, les mutations sont exceptionnelles.

#### **1.2.6. La protéine E7 :**

La protéine E7 est impliquée dans la transformation cellulaire.

Cette protéine, qui se trouve essentiellement dans le noyau est capable de perturber le fonctionnement d'une cellule en se liant à la protéine p105Rb (produit du gène de susceptibilité du rétinoblastome), qui est une protéine suppresseur de tumeur.

Cette propriété est constatée pour la protéine E7 des HPV à haut risque, mais pas pour les HPV à bas risque car la protéine E7 présente une affinité moins importante pour la p105Rb.

Normalement la p105Rb est hypophosphorylée en phase G1 du cycle et se lie au facteur de transcription E2F, duquel elle se dissocie après phosphorylation. Le facteur de transcription E2F est responsable alors de la transition G1/S et de la progression dans la phase S.

Dans les cellules infectées par HPV, la liaison de E7 à la p105Rb hypophosphorylée provoque une dissociation du complexe p105Rb-E2F plus précoce.

Cette libération de E2F, qui se produit plus tôt est responsable d'une accélération du cycle cellulaire par entrée prématurée en phase S du cycle (7). Les facteurs E2F transactivent alors de façon plus rapide les gènes codant pour les protéines impliquées dans la synthèse d'ADN et dans la progression cellulaire.

La protéine E7 se lie à d'autres protéines apparentées à la p105Rb qui interviennent dans la régulation du cycle cellulaire.

#### **1.2.7. La protéine L1 :**

C'est la protéine majeure de capsid.

Elle porte les antigènes spécifiques de genre et certains antigènes spécifiques de type.

Ces protéines L1 ont la propriété de pouvoir s'auto assembler en l'absence d'autres protéines virales pour former des particules virales vides ressemblant à des capsides et appelées VLP. Comme elles possèdent les mêmes épitopes conformationnels que la

protéine native et qu'elles sont très immunogènes, elles seront utilisées pour la production de vaccins et le développement de tests sérologiques ELISA.

La protéine L1 possède une portion C terminale qui comporte deux signaux de localisation nucléaire. Ils permettent son transfert dans le noyau et une portion N terminale qui est une séquence indispensable à la formation de VLP.

#### ***1.2.8. La protéine L2 :***

C'est la protéine mineure de capsid.

Elle contient des antigènes spécifiques de type. Elle possède une portion C terminale qui contient une séquence signal de localisation nucléaire, et une portion N terminale qui lierait l'ADN viral.

L'association protéine L1/L2 permettrait l'assemblage du virus et la stabilisation de la capsid (2).

### **1.3. Les différents types d'HPV**

Les papillomavirus sont classés en genres, espèces et types, en fonction des différences qu'ils présentent pour la séquence génomique codant pour la protéine de capsid L1, en effet ce gène est stable et par conséquent bien conservé parmi tous les membres de la famille des papillomavirus.

Cette classification est encore peu utilisée dans la pratique clinique et on continue de les distinguer en fonction de leur tropisme tissulaire (cutané ou muqueux) et de leur potentiel oncogénique.

Parmi les HPV cutanés, les HPV 1,2, ou 4 sont responsables de verrues plantaires et palmaires. Quant aux HPV 5 et 8, ils sont majoritairement retrouvés chez les patients atteints d'épidermodysplasie verruciforme.

Parmi les HPV muqueux, les HPV dits à bas risque oncogène (HPV 6, 11) sont responsables de lésions ano-génitales bénignes telles que les condylomes acuminés et HPV à haut risque oncogène (HPV 16, 18, 31, 45) sont associés aux lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

**Tableau I : Classification des types d'HPV muqueux en fonction de leur oncogénicité au niveau du col utérin (8).**

Caractéristique du risque	Type d'HPV
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 (IS 39 sous type)
Potentiellement haut risque	26, 53, 66
Bas risque	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP 6108
Risque indéterminé	34, 55, 57, 83

## 1.4. La transmission des HPV

**1.4.1. Transmission sexuelle :** la voie sexuelle représente la voie classique de contamination des infections à HPV. Les infections à HPV, exceptionnelles chez les femmes vierges, sont très fréquentes chez les femmes en période d'activité sexuelle. En effet sept femmes sur dix rencontreraient l'HPV au moins une fois au cours de leur vie sexuelle. Dans une étude sur une série d'étudiantes américaines âgées de 18 à 20ans, il a été montré que l'ADN des HPV est retrouvé dans 28% de la population, alors que des anticorps anti-herpes et anti-chlamydiae ne sont retrouvés que chez 3% des jeunes femmes (9). L'infection à HPV est le plus souvent asymptomatique, seul un très faible pourcentage va évoluer vers des lésions intra-épithéliales voire un cancer.

### **1.4.2. Transmission non sexuelle :**

- Transmission materno-fœtale, la transmission virale de la mère à l'enfant lors de l'accouchement a été démontrée, même si elle reste extrêmement rare (inférieure à 3%). Il s'agit surtout d'HPV non oncogènes, responsables de papillomatoses laryngées, de conjonctivites et d'infections anogénitales (10).
- Transmission iatrogène : la transmission du virus peut également se produire par l'intermédiaire du matériel gynécologique, gants souillés, eau ou sous vêtements. Une transmission nosocomiale des HPV est ainsi possible en l'absence d'une décontamination efficace du matériel (11).
- Auto contamination : elle se ferait dans ce cas par l'intermédiaire des doigts, c'est ainsi que chez le petit enfant, on peut retrouver des verrues anogénitales par auto-inoculation.

## 1.5. La réplication des papillomavirus

Les HPV infectent les cellules souches basales des épithéliums pluristratifiés vraisemblablement au profit d'une micro lésion. Selon le génotype, l'entrée des virus dans les cellules se fait par endocytose. Le transport cytosolique des particules virales emprunte alors les réseaux de microtubules et des filaments d'actine pour se diriger vers le noyau. Enfin, la translocation de l'ADN des HPV dans le noyau cellulaire nécessite le démantèlement de la capsid virale.

Le cycle viral comporte deux phases distinctes. La première, non productive est observée dans les cellules basales de l'épithélium qui conservent des propriétés de division. Le nombre de génomes d'HPV atteint alors 50 à 100 copies par noyau. Le nombre de copies d'ADN viral est ensuite maintenu dans les cellules filles dont l'arrêt du cycle cellulaire et la différenciation, normalement observés lors de l'ascension des cellules dans l'épithélium, sont retardés par l'infection.

La seconde phase conduit, en plus de l'amplification des génomes viraux, à l'expression des protéines tardives et à la production de virion. Cette phase, étroitement dépendante du processus de différenciation des cellules épithéliales, ne se déroule que dans les couches superficielles de l'épithélium. Les virions matures et infectieux sont alors libérés au cours du processus de desquamation et les risques de transmission à un partenaire sont possibles.

L'infection productive se traduit par une prolifération cellulaire et un effet cytopathologique caractéristique appelé koilocytose (présence sur le frotti de cellules vacuolisées à gros noyaux). L'évolution de la carcinogenèse va se faire en 3 étapes :

- La phase d'initiation correspond à l'infection des cellules de la couche basale de l'épithélium par les HPV. Les cellules infectées deviennent alors potentiellement tumorales et prennent le nom de cellules initiées.
- La phase de promotion correspond à la prolifération des cellules initiées, aboutissant généralement à la formation d'une tumeur bénigne (ex : papillome). Celle-ci peut régresser, persister ou évoluer de façon autonome. Cette évolution dépend essentiellement de l'état immunitaire de la patiente.
- La phase de progression correspond à l'apparition de la tumeur maligne, d'abord localisée au niveau de l'épithélium et pouvant ensuite évoluer vers des formes plus agressives, le cancer invasif.

Parfois, l'ADN viral s'intègre au génome cellulaire comme dans les lésions cancéreuses et précancéreuses. Cette intégration entraîne une inactivation des protéines p53 et p105Rb, impliquées dans le contrôle de la prolifération cellulaire ou dans l'induction de l'apoptose.

## 1.6. Réponse immunitaire au cours des infections HPV

### *1.6.1. Immunité à médiation cellulaire*

La particularité des HPV est d'avoir pour cible les kératinocytes basaux des épithéliums malpighiens kératinisés ou non. La pénétration dans les kératinocytes se fait grâce à des récepteurs qui leur sont propres, bien identifiés pour certains HPV (comme l'intégrine 6 pour l'HPV 6), moins bien identifiés pour d'autres. Les antigènes viraux, après leur pénétration dans les kératinocytes, peuvent alors être présentés à la surface de ces cellules sous forme de peptides de petite taille, en association avec les molécules HLA de classe I ou de peptides de plus grande taille, en association avec des molécules HLA de classe II présentes sur les kératinocytes infectés.

La stimulation du système immunitaire lymphocytaire T passe obligatoirement par une présentation de l'antigène aux lymphocytes T, cellules présentatrices de l'antigène de la lignée des cellules dendritiques incluant les cellules de Langerhans présentes dans les épithéliums malpighiens. Les cellules de langerhans ont la propriété de pouvoir fixer les particules virales entières grâce aux récepteurs aux HPV qu'elles présentent à leur surface. Les cellules de Langerhans, après avoir capté l'antigène, subissent des transformations et l'expression de CCR7 à leur surface leur permet de migrer sous l'attraction de la chimiokine MIP-3 bêta vers les organes lymphoïdes. Une fois dans les organes lymphoïdes, les cellules de Langerhans elles-mêmes ou bien via d'autres cellules dendritiques présentent les antigènes à la fois aux lymphocytes T CD4+ et TCD8+.

Les lymphocytes T ainsi stimulés acquièrent la propriété à leur tour, via un jeu de synthèse de chimiokines et l'expression de molécules de surface, de migrer grâce à la circulation sanguine, vers les épithéliums infectés et d'aller au contact des kératinocytes infectés. Le rôle des lymphocytes T dans l'élimination des kératinocytes infectés même si il n'a pas été démontré de façon formelle, est de détruire ces kératinocytes soit par cytotoxicité directe soit par l'interaction de la molécule Fas-L présente sur les lymphocytes T et de la molécule Fas présente sur les kératinocytes infectés ou tumoraux soit encore grâce à la synthèse par les lymphocytes T de cytokines comme le TNF. La reconnaissance des kératinocytes infectés par

les lymphocytes T activés est favorisée par la synthèse d'IFN qui permet d'augmenter l'expression de molécules HLA de classe I et II à la surface des kératinocytes.

L'immunité à médiation cellulaire joue un rôle important dans le contrôle des infections à HPV à bas et à haut risque.

En fait, la persistance et l'évolution des lésions à HPV suggèrent des mécanismes d'évasion à la réponse immunitaire face aux papillomavirus : la réponse T cytotoxique serait inefficace pour de nombreuses raisons parmi lesquelles on retrouve l'induction d'un état de tolérance lié à l'absence de signaux stimulateurs dans la présentation des épitopes viraux par les kératinocytes, un défaut d'expression des molécules du CMH, un défaut de synthèse des enzymes lytiques, un défaut d'orientation vers une réponse immunitaire cellulaire (12).

### ***1.6.2. L'immunité humorale***

Le rôle de l'immunité humorale dans la lutte contre l'infection à HPV, reste encore mal connu.

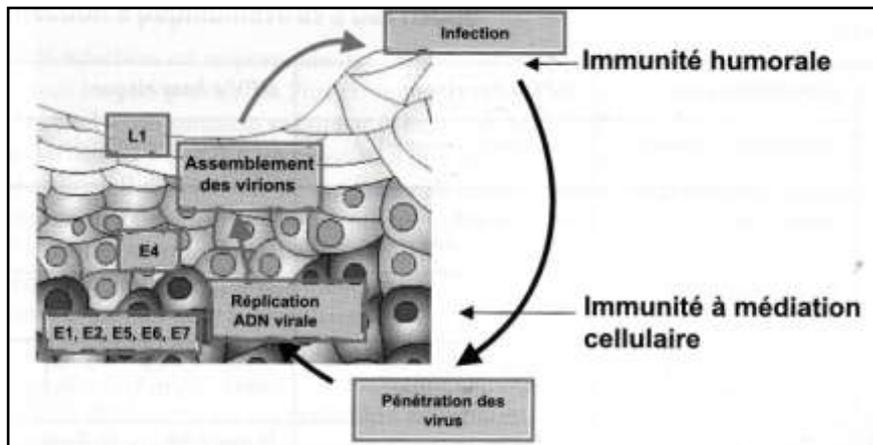
- Réponse humorale systémique : Lors des infections à HPV, la réponse humorale est essentiellement dirigée contre les antigènes de capsid L1 et L2. des anticorps dirigés contre E6 et E7 du HPV 16 sont observés chez 50% des patientes présentant un cancer cervical (12).

Un taux élevé d'anticorps est une caractéristique de la réponse humorale qui peut rester stable pendant plusieurs années. Cette séropositivité permet d'indiquer l'existence d'une infection ancienne ou en voie de guérison.

- Réponse humorale muqueuse : Une infection virale déclenche une réponse humorale muqueuse à IgA sécrétoire (IgA-S) dès le troisième jour pour régresser ensuite jusqu'au troisième mois, une réinfection induisant alors une réaction immunitaire plus rapide. Des études ont permis de retrouver des IgA-S dans les sécrétions cervicales de patientes infectées par le HPV (13). La réponse à IgA au niveau cervico-vaginal serait la seule efficace.

En conclusion, l'infection à HPV semble provoquer des perturbations de la réponse immunitaire principalement cellulaire. Celle-ci se ferait alors au profit de l'immunité humorale, qui en fait, bien que présente semble peu efficace au moment de la phase précoce de l'infection.

Ce déficit de l'immunité cellulaire et le peu d'efficacité de l'immunité humorale induiraient un contexte immunosuppresseur au niveau de la muqueuse génitale, qui favoriserait la latence virale et le développement de lésions dysplasiques et cancéreuses.



**Figure 2 : Les réactions immunitaires anti-HPV.**

### 1.7. Les facteurs de risque

Il apparaît clairement que toutes les femmes ne sont pas biologiquement et immunologiquement égales face à cette infection. L'infection latente peut, sous l'influence de certains facteurs évoluer vers une infection productive. Plusieurs facteurs sont considérés comme des indicateurs pronostiques pour le développement de néoplasies cervicales. Les types viraux, l'âge précoce des premiers rapports, la persistance et la charge virale sont parmi les plus importants.

#### 1.7.1. *Les HPV*

- **Le type viral :** il est démontré que les femmes qui ont acquis des papillomavirus à risque (16 ou 18) ont un risque accru de développement de néoplasies cervicales comparées aux femmes témoins ou à celles qui ont été en contact avec d'autres types viraux.

Sur une population de 1662 femmes avec frottis normal suivies pendant 46 mois, Rozendaal et al ont montré que celles ayant été identifiées comme porteuses de HPV à risque avaient un risque de développement des CIN 3 multiplié par 115 (14).

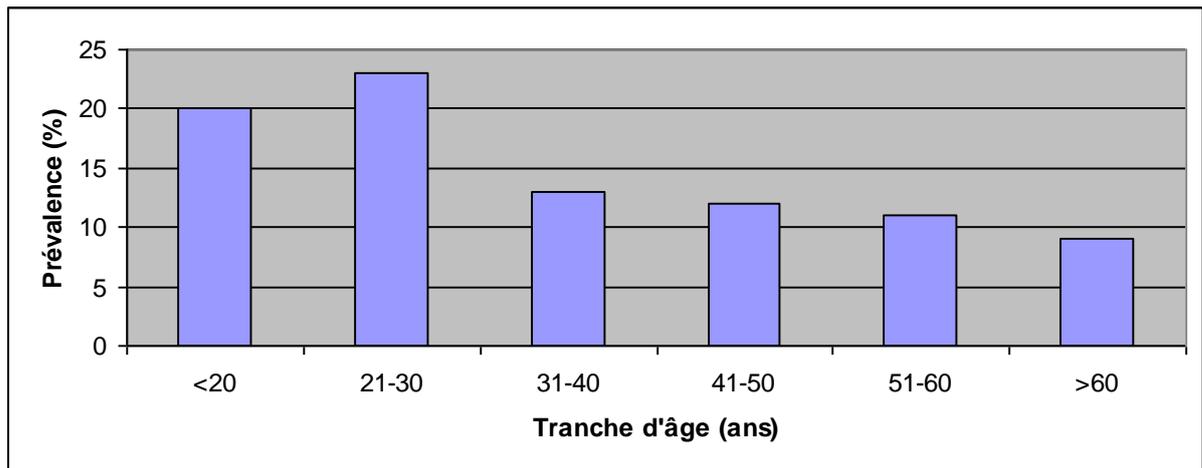
- **Persistance virale :** L'infection persistante par un HPV à haut risque constitue le principal facteur de risque de développement des lésions pré-cancéreuses et invasives du col de l'utérus (15). Cependant il n'y a pas de consensus sur la définition exacte de

la persistance et à partir de quel moment précis on peut affirmer la persistance virale. La persistance de l'infection est définie par certains auteurs par la présence d'un même type de HPV sur deux prélèvements cervico-utérins à un an d'intervalle au moins. La persistance du virus est due à sa faculté d'échapper partiellement au système immunitaire. En effet le HPV est par nature faiblement immunogène, le virus perturbe en effet la phase de présentation des antigènes, de production de lymphocytes T et donc d'anticorps par l'organisme échappant ainsi à la destruction et à l'immunisation durable de l'organisme contre une réinfection ultérieure. Une infection par HPV ne confère donc pas toujours aux femmes infectées une immunité suffisante contre les infections ultérieures (16).

- **Charge virale :** une charge virale élevée est un indicateur de CIN sous-jacente. Cuzick *et al* ont démontré qu'une charge HPV 16 élevée dans des frottis de dysplasie légère ont une valeur prédictive de 100% à détecter une lésion de haut grade sous-jacente (17). Alors que la sensibilité du frottis à détecter une lésion de haut grade est de 56%, la détection d'un HPV 16 permet de révéler une lésion de haut grade sous-jacente dans 75% des cas. La valeur prédictive positive pour les lésions de haut grade est de 35% pour la cytologie et de 42% pour les HPV à risque. Ces données en termes de charge virale ne sont cependant pas exploitées cliniquement.

### *1.7.2. Facteurs liés à l'hôte*

- **L'âge :** le taux de détection de l'ADN des HPV est fortement lié à l'âge. Le pic de détection est observé entre 20 et 24 ans et après 35 ans les taux sont de moins de 10%. Pour les HPV à risque, la détection est marquée par les mêmes fluctuations : moins de 10% avant 25 ans, moins de 5% après 35 ans et moins de 2% après 55 ans. Cela confirme que la majorité des infections à HPV et en particulier les HPV à risque sont transitoires avant 35 ans et la proportion de femmes concernées par cette infection après 35 ans sont celles qui ont une infection persistante par les HPV à risque et pour lesquelles une lésion cervicale actuelle ou future a une forte probabilité d'être détectée.



**Figure 3 : Prévalence des HPV à haut risque en fonction de l'âge.**

- **Le comportement sexuel :** le nombre de partenaires et l'âge du premier rapport sexuel sont en effet des facteurs déterminants de l'infection à HPV oncogène.

La multiplicité des partenaires augmente le risque de développer un cancer du col, et ceci d'autant plus si ces partenaires présentent des antécédents de lésions génitales ou de MST. Manhart et Koutsky ont évalué l'efficacité des préservatifs dans la protection contre les infections à HPV et les pathologies qui leur sont associées (condylomes, cancer cervical), aucune étude n'a permis de démontrer l'efficacité du préservatif. Winer *et al*, en étudiant l'incidence des infections génitales à HPV chez 444 étudiantes, n'ont pu démontrer qu'un effet protecteur partiel du préservatif vis-à-vis de l'infection par l'HPV (odd ratio=0,8 ; IC : 0,5-1,2).

Les femmes ayant eu leur premier rapport avant l'âge de 16 ans présentent un risque 2 fois plus élevé que celle dont le premier rapport a eu lieu après l'âge de 20 ans.

En effet, les infections à HPV, y compris par les types d'HPV oncogènes, sont plus fréquents chez les jeunes femmes. Ceci serait dû au fait que la zone de transformation est un site en renouvellement métabolique constant; cette activité est particulièrement importante à la puberté et avant la première grossesse, et favoriserait la contamination par les HPV.

Les nombreuses grossesses, du fait des modifications hormonales, immunologiques et des traumatismes de l'accouchement, augmenteraient le risque de développement d'un cancer cervical.

- **Statut immunitaire :** la perturbation des défenses immunitaires locale et générales est considérée comme l'un des cofacteurs endogènes majeurs impliqué dans la carcinogenèse cervicale (18). Les femmes immunodéprimées sont plus à risque de développer des lésions dysplasique. Ceci est notamment observé chez les transplantées rénales et les dialysées, ainsi que les patientes séropositives chez lesquelles la progression des lésions est d'autant plus importante que le nombre de lymphocytes CD4+ est faible.

### 1.7.3. Les autres facteurs

- **La contraception :**

Des études ont montré que le risque relatif de développer un cancer cervical augmentait avec la durée de la contraception orale. (19). Le risque était deux fois plus élevé pour les sujets dont l'utilisation de la contraception orale dépassait 10 ans que chez ceux n'ayant jamais eu recours à cette méthode. Quelques études in vitro ont essayé d'explorer les mécanismes probables. La transcription des gènes viraux E6 et E7 pourrait être stimulée par l'œstradiol dans les lignées cellulaires ayant intégré le HPV16 (19). Cependant, il est encore difficile de conclure sur une réelle influence de la contraception.

- **Prédispositions génétiques :** le développement de cancers cervicaux peut être associé à l'expression d'haplotypes HLA particuliers (par exemple expression de l'allèle HLA-DQB1\*0301 seul ou combiné à l'allèle HLA-DRB1\*0401) ou encore la mutation de la protéine p53.

- **Chlamydia trachomatis :**

Une étude par l'International Agency for Research on Cancer sur plus de 1000 cas de cancers dans 7 pays différents a montré (20) :

-Que parmi les femmes présentant un test ADN HPV positif et séropositives pour *Chlamydia trachomatis*, le risque de carcinome invasif du col de l'utérus était significativement plus élevé que dans le groupe de contrôle.

-Que le risque de cancer cervical augmentait avec le titre d'anticorps à *C. trachomatis*, et que le risque était plus important chez les femmes de moins de 55 ans.

Les mécanismes ne sont pas encore connus, mais il semblerait que l'infection bactérienne puisse augmenter la susceptibilité de l'hôte à une infection par HPV et favoriser la persistance de l'infection. Les femmes présentant une infection à HPV à haut risque sont

davantage susceptibles de ne pas éliminer le virus si elles souffrent d'une infection antérieure à *Chlamydia trachomatis* (21). Ceci s'explique partiellement par l'interférence de *Chlamydia trachomatis* avec la réponse immunitaire par inhibition de l'apoptose cellulaire (22). D'autres études suggèrent que la bactérie entraîne une inflammation chronique des muqueuses pelviennes, elle serait partiellement liée à l'apparition de métaplasies cervicales augmentant le risque de développer des lésions cancéreuses (23).

▪ **Herpes virus simplex 2 :**

L'HSV2 a d'abord été mis en cause dans le développement du cancer du col de l'utérus (24), puis avec la découverte du HPV, on a suggéré HSV2 comme cofacteur de l'HPV dans le développement du cancer cervical : HSV2 pourrait initier des mutations et la carcinogénèse dans les cellules infectées par le HPV (25).

▪ **Tabac :** le tabagisme comme cofacteur dans l'évolution des lésions cervicales n'est pas accepté par tous les auteurs. Cependant, quelques études récentes montrent que le tabac augmente le risque de développer une CIN2/3 avec un effet dose dépendant du nombre de cigarettes. Plusieurs études rapportent également un effet direct du tabagisme sur la transformation cellulaire HPV-induite, agissant comme un catalyseur de l'oncogénèse initiée par le HPV (26). Des molécules carcinogènes dérivées de la nicotine ont également été trouvées dans le mucus cervical des fumeuses (27).

▪ **Facteurs sociodémographiques :** l'appartenance à une classe sociale défavorisée, un faible niveau d'éducation contribuent au risque de développer un cancer du col utérin. Ceci est souvent associé à un déficit nutritionnel, à de nombreuses naissances, à des infections génitales intercurrentes et à un accès limité au dépistage.

▪ **Carcinogènes environnementaux:** les femmes infectées par HPV et exposées au monoxyde de carbone, aux hydrocarbures polycycliques libérés par la combustion du bois de chauffage présentaient un risque très élevé de développer un cancer invasif.

▪ **Les facteurs diététiques :** des études ont montré l'effet bénéfique de fruits et légumes riches en vitamine C, folates ou caroténoïdes qui favoriseraient la régression de lésions de bas grade (30).

Le Déficit en vitamine A contribuerait, par contre au développement de lésions intraépithéliales, notamment chez les patientes infectées par le VIH.

## **2. Le cancer du col de l'utérus**

Le cancer du col de l'utérus est la première démonstration dans l'espèce humaine du caractère viro-induit obligatoire d'une tumeur solide. Les papillomavirus humain (HPV) oncogènes ont été identifiés comme agent causal direct du cancer du col de l'utérus sur la base d'études épidémiologiques et cliniques.

### **2.1. Epidémiologie descriptive**

L'épidémiologie du cancer du col de l'utérus est très variable d'un pays à l'autre. Son incidence dépend des facteurs de risque mais aussi de l'accès au dépistage. Le cancer du col de l'utérus est l'un des rares cancers humains évitable. En effet sa prévention basée sur le diagnostic très précoce des lésions bénignes ou précancéreuses par la réalisation de frottis cervico-utérin (FCU), a permis une nette diminution de l'incidence et de la mortalité.

#### ***2.1.1. Incidence et prévalence***

Le cancer du col utérin se situe au second rang des cancers de la femme en termes d'incidence (derrière le cancer du sein) dans les pays en voie de développement tandis qu'il se situe à la septième position dans les pays développés (29).

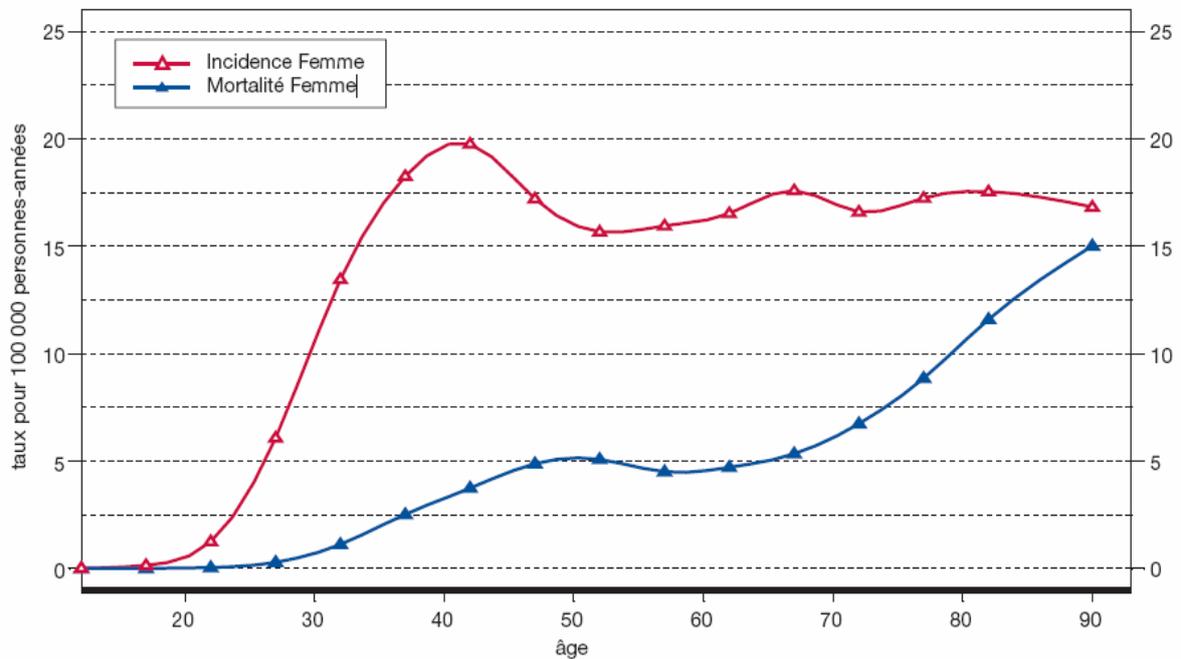
Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays, au bénéfice des pays industrialisés, 83% des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. Le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) varie de 2.1 (en Egypte) à 47.3 (au Zimbabwe) cancers invasifs du col utérin pour 100 000 femmes selon les pays (30). Le risque d'être atteint d'un cancer du col de l'utérus au cours de la vie est estimé à 4% dans un pays en voie de développement et inférieur à 1% dans les pays industrialisés (31, 32,33).

En l'absence de registre national, deux études réalisées en 2000 et 2002 ont permis d'estimer l'incidence du col du cancer de l'utérus en France métropolitaine, elle est de 3387 nouveaux cas (étude InVs) et de 4149 pour l'étude CIRC (29, 34).

En France, en 2000, ce cancer représentait 2,9% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes. Il était en fréquence le huitième cancer de la femme tous âges confondus, et le second cancer de la femme de moins de 50 ans (34).

La répartition est très variable avec l'âge, on observe une augmentation régulière de l'incidence à partir de 20 ans, avec un pic chez les femmes de 40 ans (20 cas pour 10 000), puis une diminution jusqu'à l'âge de 50 ans et une stabilisation aux âges plus élevés (17 cas

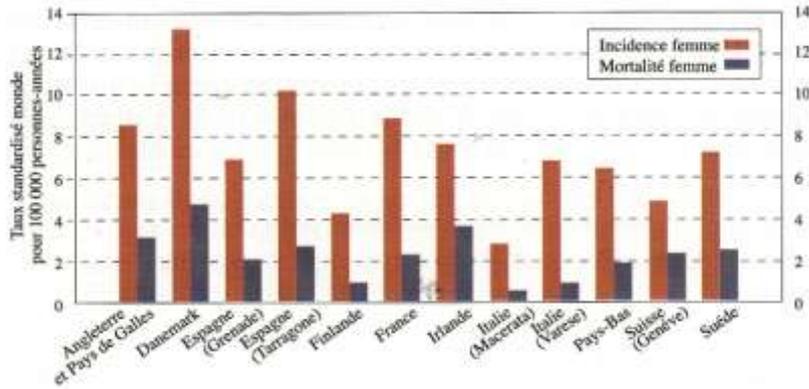
pour 10 000) (35). L'âge médian au moment du diagnostic de cancer du col de l'utérus est de 51ans. Il est inférieur à l'âge médian de découverte de l'ensemble des cancers de la femme et de l'homme qui est 66,5 ans.



**Figure 4 : Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2000 du cancer du col de l'utérus en France (36).**

Malgré l'absence de politique de dépistage organisé en France, la pratique régulière des frottis cervicaux, qui s'est développée à partir des années soixante, a contribué à une diminution moyenne de l'incidence d'environ 1.5% par an par la découverte et la prise en charge des lésions précancéreuses (37).

En Europe, la situation est hétérogène selon les pays. Le taux d'incidence standardisé (monde) estimé en 2004 varie de 4,7 (en Finlande) à 18,6 (en Slovénie) cancers invasifs du col utérin pour 100 000 femmes selon les pays (38).



**Figure 5 : Cancer du col de l’utérus : comparaison de l’incidence et des mortalités en France et en Europe (34).**

Les variations d’incidence sont liées principalement aux différences d’accès au dépistage, ainsi qu’à une hétérogénéité dans la qualité des programmes de dépistage (couverture, observance). Avec par exemple l’existence en Finlande d’un programme organisé qui est caractérisé par un taux de couverture élevé (démarré à l’âge de 30 ans et se poursuit jusqu’à 60 ans) avec un système de convocations et reconvoctions, un registre national ainsi que la communication systématique des résultats à la patiente même si ils sont négatifs.

Il paraît néanmoins que l’incidence, évaluée actuellement à 10,5 pour 100 000 femmes, a atteint un plateau depuis plus de cinq ans comme dans la plupart des pays européens, que les pays aient un dépistage organisé ou non. Ainsi malgré le succès de l’évaluation cytologique, le cancer du col n’a pas été éradiqué et les bénéfices du dépistage ont donc atteint un plateau. Le dépistage a ses limites, car plus de 40% des cancers du col de l’utérus surviennent chez des femmes correctement dépistées (38, 39).

### **2.1.2. La mortalité**

Le cancer du col de l’utérus a provoqué en 2005 près de 260 000 décès dont près de 95% dans les pays en voie de développement, pays dans lesquels ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine (30, 40). Les zones à risque pour le cancer du col sont situées en Afrique du Sud et de l’Est, aux Caraïbes et en Amérique centrale où l’incidence moyenne est supérieure à 30 pour 100 000 femmes par an. On considère que dans les pays en voie de développement moins de 50% des femmes avec un cancer du col survivent au delà de cinq ans (41).

En 2002, dans l'union Européenne des quinze, 33 500 nouveaux cas de cancers du col de l'utérus étaient recensés, provoquant 15 000 décès. Il meurt donc chaque jour en Europe environ 40 femmes par cancer du col de l'utérus (29).

Le cancer du col de l'utérus, responsable de 1.7% des décès par cancer chez la femme, occupe la cinquième place des cancers en termes de mortalité en France (41). La mortalité augmente à partir de 25 ans, plus de la moitié des décès par cancer du col de l'utérus (51%) ont lieu avant 65 ans. Le cancer du col constitue la première cause de mortalité par cancer chez la femme âgée de 22 à 32 ans, et la seconde cause de mortalité par cancer (après le cancer du sein) chez la femme âgée de 32 à 42 ans (34).

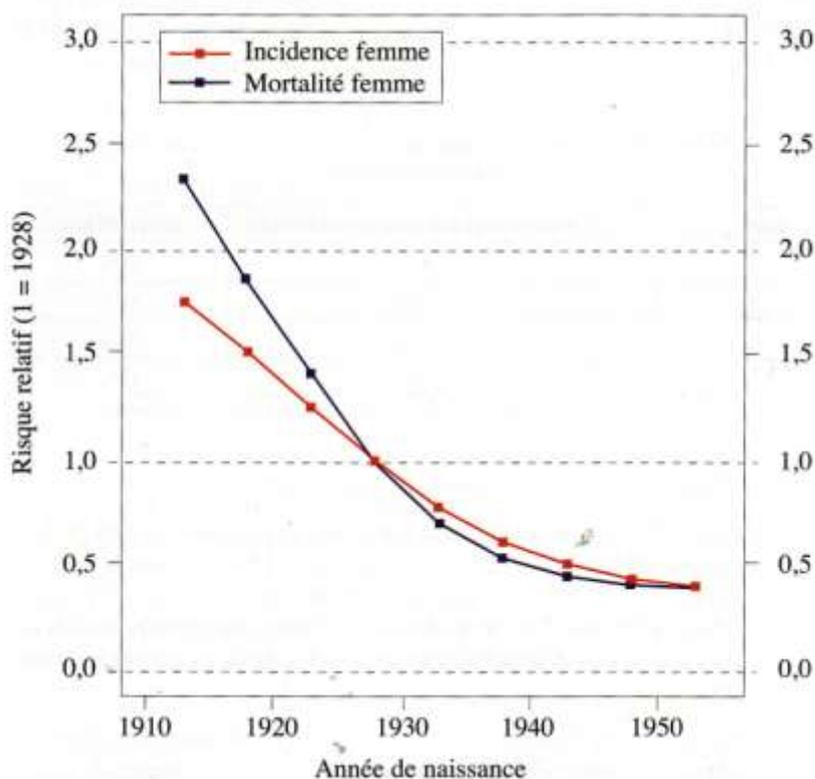
Il est cependant nécessaire de rester prudent quant à l'interprétation de ces données. Concernant la mortalité, cela est lié au mode de notification des décès par cancer de l'utérus dans les certificats de décès enregistrés au centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) qui est peu précise. En effet, le décès par cancer peut être codé, d'après la classification internationale des maladies, selon trois modalités : « décès par cancer du col de l'utérus », « décès par cancer du corps de l'utérus » ou « décès par cancer de l'utérus sans autre informations (SAI) ». D'après les données nationales de mortalité, 60% des décès par cancers sont notifiés comme cancer de l'utérus SAI (31).

Pour le calcul de la mortalité par cancer du col de l'utérus et du corps de l'utérus, le réseau Francim des registres du cancer réaffecte les décès par cancer de l'utérus SAI sur ces deux localisations. Afin de déterminer la proportion de décès attribuables au col et au corps de l'utérus, chacune des mortalités a été estimée à partir de l'incidence et de la survie relative.

En France, l'incidence et la mortalité ont diminués au cours des vingt dernières années, ainsi le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence est de - 2.88% entre 1980 et 2000. Le nombre de nouveaux cas est passé de 4879 en 1980 à 3387 en 2000. Dans le même temps la mortalité a diminué de - 4.44% par an (35).

La mortalité par cancer du col de l'utérus augmente à partir de l'âge de 25 ans. Plus de la moitié des décès par cancer du col de l'utérus (51%) ont lieu avant 65 ans (34).

Le risque d'être atteinte ou de décéder d'un cancer du col de l'utérus varie avec l'année de naissance. Le risque d'être atteinte d'un cancer du col diminue de 3,57% pour les femmes nées en 1910 à 0,57% pour les femmes nées en 1950. Dans le même temps le risque de décéder d'un cancer avant 74 ans passe de 1,25% en 1910 à 0,22% en 1940 puis se stabilise à 0,2%.



**Figure 6 : Evolution de la mortalité et de l'incidence du cancer du col de l'utérus entre les cohortes de 1910 et de 1950 en France. (34).**

Cette figure montre qu'en 2000, les femmes nées en 1950 avaient environ 2 fois moins de risque de développer et de mourir d'un cancer du col de l'utérus que celle nées en 1928.

### **2.1.3. Indice « Années de vie perdues »**

L'indice « Années de Vies Perdues » (AVP) représente les années de vie perdues suite à un décès prématuré. C'est une mesure du nombre total d'années de vie perdues suite à une maladie sur une période déterminée et dans une population spécifique. La pondération relative de la vie à différents âges aide à évaluer les effets d'une maladie sur la productivité économique des individus et leurs rôles sociaux.

En France selon un calcul réalisé à partir des données de l'InVS (34). Le cancer du col de l'utérus serait responsable de 21 843 années potentielles de vies perdues (APVP) par cancer avant 85 ans (3% des APVP avant 85 ans chez la femme). Le cancer du col de l'utérus serait responsable de 5 797 par cancer avant 60 ans (5,2% des APVP avant 60 ans chez la femme). Le cancer du col de l'utérus, en affectant principalement les femmes jeunes, a donc, outre son

impact médical , un impact familial, social et professionnel important qui nuit à la qualité de vie des patientes et qu'il est important de considérer.

Au niveau mondial, l'impact du cancer cervical sur l'AVP est maximal en Afrique subsaharienne, en Asie centrale/ Sud, et en Amérique Latine/ Caraïbes, avec des taux standardisés pour l'âge de respectivement 3.95, 4.10 et 3.21 pour 1000 femmes (42).

#### **2.1.4. Evolution de la survie**

Moins de 50% des femmes avec un cancer du col dans les pays en voie de développement survivent au-delà de cinq ans, il est de 66% pour les pays développés (43).

En 2007, les registres du cancer du réseau Francim ont publié les résultats de la survie à 5 ans des patients atteints de cancer diagnostiqué entre 1989 et 1997 (44, 45).

La survie relative du cancer du col de l'utérus diminue rapidement les trois premières années jusqu'à 75% et plus lentement les années suivantes jusqu'à atteindre 70% à 5 ans. La survie relative du cancer du col de l'utérus diminue avec l'âge, elle est de 82% à 5 ans chez les femmes de 15-44 ans et de seulement 38% chez les femmes de 75 ans et plus.

L'évolution en terme de survie dépend essentiellement du stade auquel la maladie est découverte. Plus le stade est précoce, meilleur sera le taux de survie.

**Tableau II : Survie à 5ans selon le stade de cancer du col de l'utérus d'après la FIGO (46).**

Stade	Pourcentage de malades concernés	Survie à 5ans
I	38%	82%
II	32%	62%
III	26%	37%
IV	4%	12%

L'amélioration de ce taux de survie dépend de plusieurs facteurs. Tout d'abord, la prise en charge diagnostique s'améliore, l'éducation des patientes concernant les risques liés à la survenue d'un cancer du col utérin s'est développée. La connaissance des moyens diagnostique qui sont proposés et les conséquences thérapeutiques d'un diagnostic précoce des lésions intra épithéliales est également mieux perçue du grand public.

## 2.2. Epidémiologie étiologique

### 2.2.1. *Prévalence des HPV dans les cas de cancers à l'échelle mondiale*

Une méta-analyse a été réalisée sur 85 études (publiées jusqu'en février 2002) pour estimer la prévalence des HPV dans le cancer du col au niveau international (47). Elle était limitée aux études incluant au moins 20 cas de cancer invasif, qui avaient utilisé la PCR, et ayant précisé la prévalence par type d'HPV.

Sur 10058 cas de cancer, le type histologique était connu dans 73% des cas, et la prévalence d'HPV a été stratifiée sur ce critère.

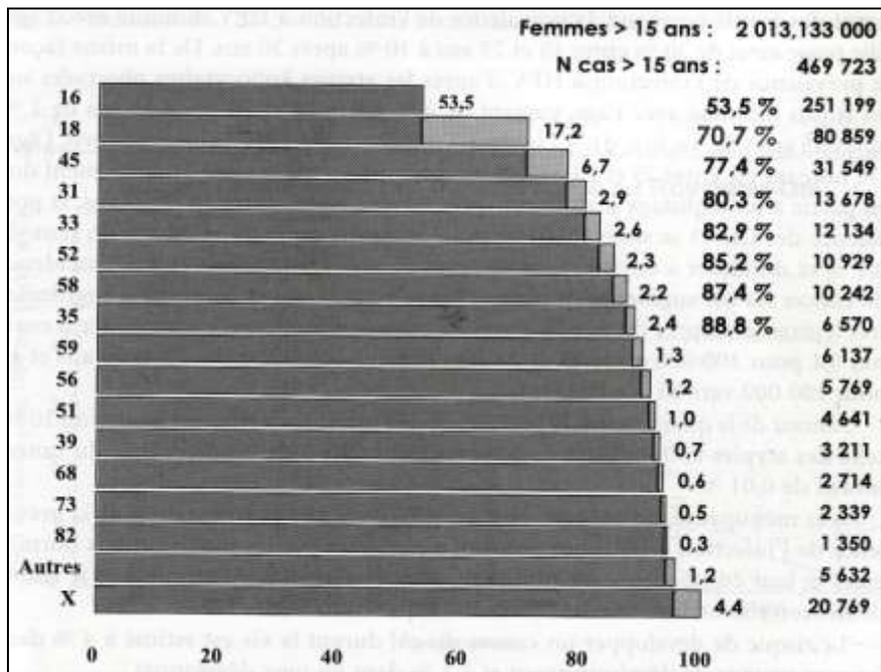
**Tableau III : Prévalence d'HPV dans le cancer du col dans le monde (47).**

Type de cancer	Nombre d'études	Nombre de cas	Prévalence d'HPV	Prévalence ajustée*	IC (95%) (prévalence globale)
Carcinome malpighien	47	5825	86,9	87,3	(84,8-89,5)
Adénocarcinome	45	1508	76,7	76,7	(72,3-80,3)
Type non précisé	48	2725	89	89	(85,1-92,3)
Total	85	10 058			

\*Prévalence ajustée pour l'origine géographique, le type de prélèvement, le type d'amorce

### 2.2.2. *Prévalence des types d'HPV à haut risque dans le cancer du col*

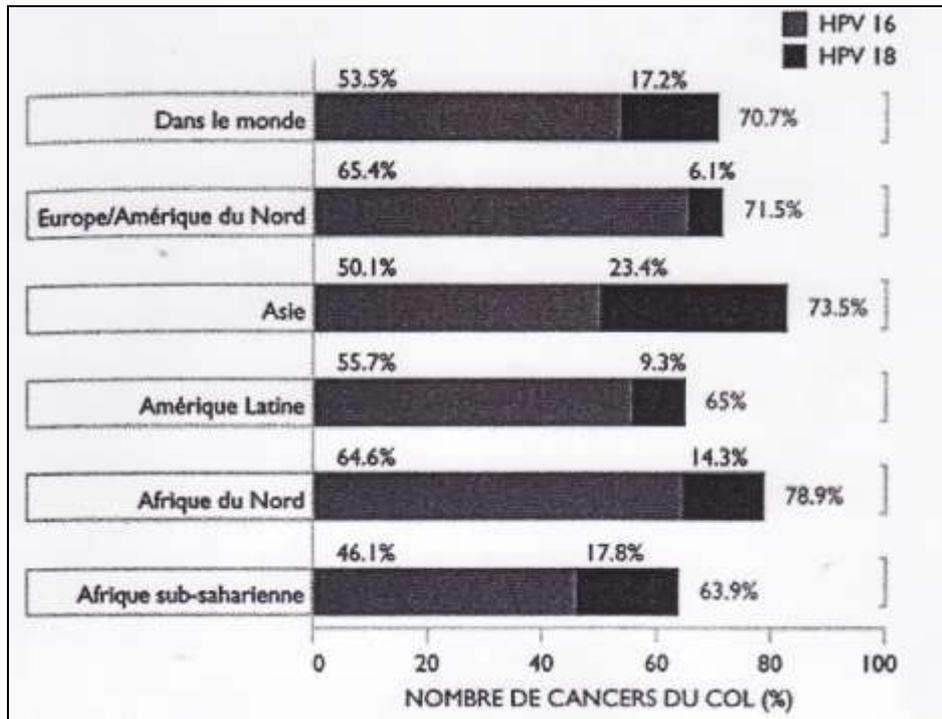
Parmi les HPV à haut risque, les HPV 16 et 18 sont ceux dont la prévalence est la plus élevée : dans le monde entier, on les trouve à eux deux dans plus de 70% des cancers du col. Le HPV 16 est le type prédominant dans toutes les régions du monde, suivi de l'HPV 18, puis 45 et 31. En effet, le HPV16 est retrouvé en moyenne dans 53,5% des cas, le 18 dans 17,2% des cas, suivi du 45 (6,7%) et du 31 (2,9%) (47).



**Figure 7 : Pourcentage de cas de cancer du col de l’utérus attribués aux types d’HPV les plus fréquents dans le monde classés par ordre décroissant, chez les femmes de 15 ans et plus (48).**

Il existe également des différences selon les populations étudiées : on retrouve ainsi l’ADN du HPV16 dans 67,6% des cancers cervicaux diagnostiqués en Afrique du Nord, contre 47,7% des cas d’Afrique subsaharienne. Pour le HPV 18, on le retrouve jusqu’à 25,7% dans les cancers cervicaux diagnostiqués en Asie du Sud contre seulement 12,6% des cas d’Amérique Latine (49).

**Figure 8 : Cas de cancer du col attribués aux HPV16 et 18 en fonction des régions du monde (49)**



## 2.3. Rappels histologiques concernant le col utérin

### 2.3.1. Anatomie

Le col de l'utérus est localisé dans la partie distale de l'utérus et comprend deux parties : d'une part l'exocol qui débouche sur le vagin et est recouvert d'un épithélium malpighien non kératinisé. D'autre part l'endocol ou canal cervical, bordé par une mono couche de cellules muqueuses cylindriques. La zone où les deux épithéliums se rencontrent se nomme la zone de transformation : la localisation de cette jonction varie selon le cycle hormonal; elle migre vers l'exocol puis régresse vers l'intérieur du canal endocervical. C'est à ce niveau que peuvent se produire des anomalies intra-épithéliales (50).

### 2.3.2. Cytologie

Sur le plan histologique, la paroi du col utérin est constituée de trois tuniques :

- Une tunique périphérique ou adventice
- Une tunique fibro-musculaire
- Une tunique superficielle intracavitaire correspondant à la muqueuse. C'est cette muqueuse qui donne naissance à la majorité des cancers du col, c'est-à-dire aux carcinomes.

Cette muqueuse comprend trois parties :

**-Zone exocervicale :** elle correspond, sur le plan anatomique au revêtement muqueux de la portion intravaginale du col. Cette zone est tapissée par un revêtement de type malpighien. Cet épithélium est sous tendu par une membrane basale continue, reposant sur un chorion fibreux et du collagène.

**-Zone endocervicale :** elle correspond au revêtement du canal cervical. Ce revêtement est également sous tendu par une membrane basale continue. Cette muqueuse endocervicale et glandulaire est plus spécialisée puisqu'elle sécrète le mucus cervical.

**-Zone de jonction :** elle se trouve entre ces deux épithéliums. Cette zone va être soumise, au cours de la vie génitale, à des modifications sous influence hormonale, sous influence des grossesses ou d'agressions, aboutissant à la formation d'une zone de transition soumise à des phénomènes métaplasiques, ce qui explique sa fragilité. C'est au niveau de cette région que vont survenir les lésions pré-cancéreuses, suite par exemple, à l'exposition de l'épithélium fragilisé à des virus oncogènes.

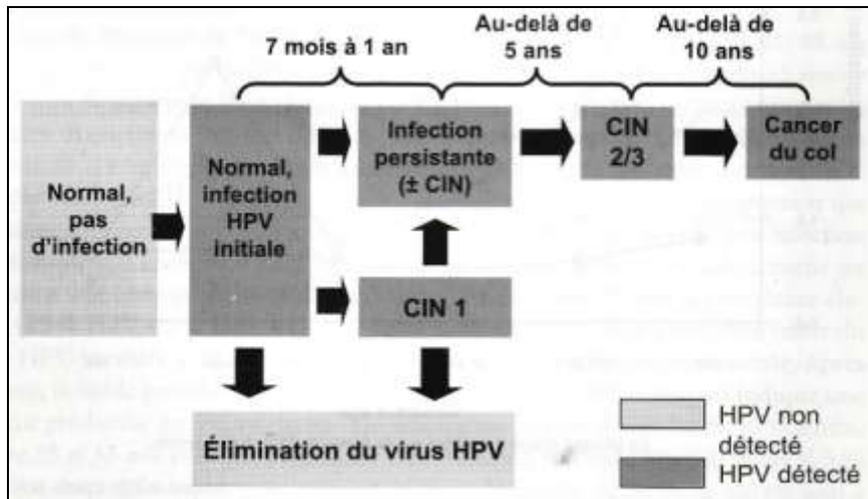
## 2.4. Histoire naturelle cancer du col de l'utérus

La classification anatomo-pathologique des cancers invasifs du col utérin distingue 3 types :

- Les carcinomes épidermoïdes : ils représentent 80 à 95% des tumeurs invasives malignes du col utérin.
- Les adénocarcinomes : qui représentent 10 à 15% des cas.
- Les autres tumeurs rares : celles-ci peuvent se présenter sous la forme de sarcomes, mélanomes et autres.

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses (néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN), faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène, dont certaines sont des stades facultatifs (CIN1 et CIN2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN3) à l'apparition d'un cancer invasif. L'adénocarcinome, en revanche, ne comporte qu'une seule lésion qui précède l'envahissement : l'adénocarcinome *in situ*. Cette lésion, déjà cancéreuse, fait également suite à la persistance de l'infection par un HPV à haut risque oncogène mais l'histoire naturelle est moins connue.

De ce fait, la séquence longtemps proposée dans l'histoire des carcinomes épidermoïdes du col utérin est la suivante : Métaplasie malpighienne- CIN1- CIN2- CIN3 (ou carcinome in situ)-cancer infiltrant.



**Figure 9 : Histoire naturelle (histologique) de l'infection à HPV.**

Il existe différents types de classification des lésions épidermoïdes du col utérin, celle de l'OMS qui propose la classification en dysplasie légère, moyenne, sévère et carcinome in situ. Plus tard Richart proposa la terminologie des CIN (Cervical Intra Epithelial Neoplasia) avec une séparation en CIN1, CIN2 et CIN3 qui sont attribués en fonction de la hauteur de la désorganisation de l'épithélium et de la présence d'atypies nucléaires et de figures de mitoses anormales.

La classification cytologique de Bethesda permet quant à elle dans un premier temps de témoigner du caractère interprétable du frottis, mais aussi de distinguer les lésions épidermoïdes intra épithéliales de bas grade (L-SIL) et de haut grade (H-SIL).

- Atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US)
- Atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne de haut grade (ASC-H).
- Les lésions malpighiennes de bas grade (LSIL) regroupent les dysplasies légères (ou CIN 1), dont plus de la moitié vont régresser spontanément. Elles sont caractérisées par une désorganisation peu marquée de la polarité, de la régularité de la stratification des cellules épithéliales, prédominant dans les couches cellulaires du tiers inférieur de l'épithélium. Les mitoses sont fréquentes mais limitées aux couches basales, il y a une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique dans les cellules superficielles, avec

parfois des koilocytes. Le cytoplasme est généralement bien conservé et la kératinisation de cellules isolées ou de toute la surface de l'épithélium est habituelle.

- Les lésions malpighienne de haut grade (H-SIL) regroupent les dysplasies modérées et sévères (CIN 2 et 3) ainsi que les carcinomes in situ. Elles ont un potentiel évolutif plus important si elles ne sont pas traitées, mais certaines vont également régresser spontanément. Une dysplasie modérée (CIN2) correspond à une atteinte des 2/3 de la hauteur de l'épithélium. Les dysplasies sévères (CIN3), comme les carcinomes in situ, représentent des anomalies nucléaires sur la totalité de l'épithélium.

Lorsqu'une HSIL est déclarée et après l'établissement d'un bilan d'extension, on distingue 4 stades du cancer cervical :

-Stade IA = cancer micro invasif

-Stade IB= cancer invasif

-Stade II= tumeur dépassant le col sans atteindre la paroi pelvienne ni le 1/3 inférieur du vagin

-Stade III= tumeur étendue à la paroi pelvienne, au 1/3 inférieur du vagin ou comprimant l'uretère

-Stade IV= tumeur étendue aux organes de voisinage (vessie en avant, rectum en arrière) et/ou en dehors du bassin et/ ou métastases à distance.

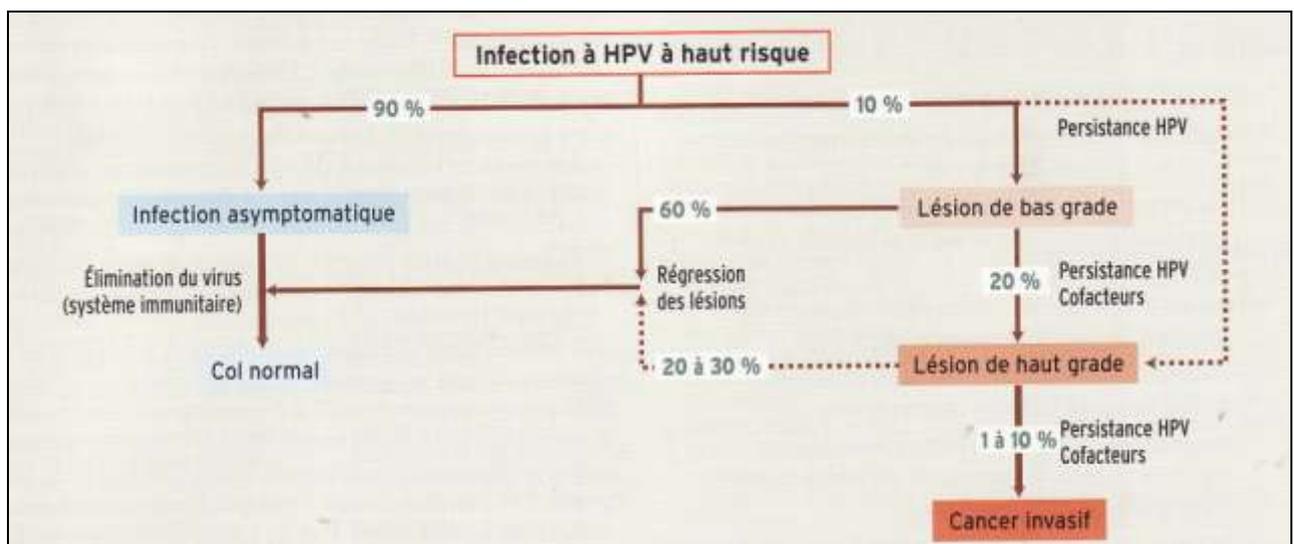
- Les atypies sont des anomalies nucléaires d'origine indéterminée. Le Caractère indéterminé vient du fait qu'il existe des modifications cytologiques faisant évoquer des anomalies cytologiques mais le caractère quantitatif ou qualitatif insuffisant de ces anomalies ne permet pas de conclure de façon définitive. Le terme ASC ou AGC varie selon l'origine glandulaire ou épithéliale de la lésion. Les ASC-US correspondent à des lésions indéterminées d'origine malpighienne. Ils sont associés à des CIN 2/3 dans 5 à 10% des cas, exceptionnellement à des cancers invasifs. Les ASC-H correspondent à des atypies d'origine malpighienne ne permettant pas d'exclure des lésions épithéliales de haut grade. Ils représentent 5 à 10 % des ASC et sont associés dans
  - environ 40% des cas à des CIN 2/3.

**Tableau IV : Correspondance entre les différentes classifications des lésions épidermoïdes du col utérin.**

<i>OMS</i>	<i>Richart</i>	<i>Bethesda</i>
Dysplasie <sup>(2)</sup> légère	Condylome CIN 1 <sup>(1)</sup> avec koilocytose	Lésion épidermoïde intraépithéliale de bas grade (L-SIL) <sup>(3)</sup>
Dysplasie moyenne	CIN 2 avec ou sans koilocytose	Lésion épidermoïde intraépithéliale de haut grade (H-SIL) <sup>(4)</sup>
Dysplasie sévère Carcinome <i>in situ</i> (CIS)	CIN 3 avec ou sans koilocytose	
Carcinome épidermoïde invasif	Carcinome épidermoïde invasif	Carcinome épidermoïde invasif

La progression lésions du CIN1 vers CIN3 puis vers le cancer infiltrant est largement admise. Cependant, il y a des discordances importantes entre les études évaluant l'évolutivité des lésions dues principalement à des modes d'évaluation du suivi différent. La plus part des études considèrent que 10 à 15% des CIN non traités vont se transformer ensuite en CIN2-3. Au moins 60% des CIN1 vont régresser spontanément et environ 30% vont persister. Le risque de progression d'un CIN1 vers un CIN3 ou une lésion plus grave est évalué à 1% par an, alors que le risque de progression d'un CIN2 vers une lésion plus marquée était de 16% à 2ans, et de 25% à 5 ans (51).

**Figure 10 : Histoire naturelle des infections par les papillomavirus (51).**



A tous les stades, hormis celui de cancer, des régressions sont possibles de façon naturelle. Chacune des lésions intra épithéliales possèdent des capacités d'évolution ou de régression

qui lui sont propres et qui ont été évaluées par l'équipe d'Ostor *et al.* Les résultats de leurs travaux sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau V : Potentiel évolutif des lésions intra épithéliales (Ostor *et al.*).**

Lésion	Régression %	Persistance %	Progression vers CIN3 %	Progression vers invasion %
CIN1	57	32	11	1
CIN2	43	35	22	5
CIN3	32	< 56	-	>12

L'évolution des lésions cervicales viro-induites vers un cancer du col invasif dépend étroitement de leur stade. Ainsi on conclut à un taux de régression lésionnelle décroissant en fonction de la gravité histologique.

**PARTIE II : LE DEPISTAGE, LES TRAITEMENTS  
ET LA VACCINATION ANTI-HPV**

# **1. Le dépistage**

La politique de prévention des affections associées aux infections à HPV se fait soit par la prévention primaire dont le but est d'éviter l'infection par les HPV, ou par la prévention secondaire qui est le dépistage des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus.

La prévention primaire en mettant en place des stratégies de promotion de la santé axées sur le changement de comportement sexuel, et visant toutes les IST, pourraient s'avérer efficaces dans la prévention de l'infection par HPV. Cependant, la prévention primaire des infections par les HPV est plus difficile à entreprendre que la prévention des autres IST. En effet, les infections à HPV sont généralement asymptomatiques et très facilement transmissibles. Les recommandations courantes données visant à prévenir les IST (par exemple, utilisation de préservatifs, réduction du nombre de partenaires) pourraient aider les femmes à réduire les risques d'infection par HPV, mais on ne sait pas quel sera leur impact sur la réduction du taux global de cancer du col de l'utérus. L'approche la plus prometteuse de prévention primaire consiste en une vaccination HPV protégeant contre l'infection virale.

Le cancer du col de l'utérus est un bon candidat au dépistage d'après les dix critères nécessaires à la mise en place d'un programme de dépistage défini par Wilson et Jungner en 1968 ([Annexe 1](#)). Il constitue ainsi une menace évitable pour la santé publique, en effet il existe des tests de dépistage acceptables par la population et des tests diagnostic ainsi que différentes stratégies de traitements disponibles. Le test de dépistage de référence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus repose sur un examen cytologique le FCU.

En France, il est recommandé aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un FCU tous les 3 ans après 2 frottis normaux à un an d'intervalle. En cas de frottis anormal, il est nécessaire de réaliser des tests diagnostiques (FCU de contrôle, colposcopie-biopsie, curetage de l'endocol, conisation diagnostique, test HPV, biopsie) souvent accompagnés d'un examen histologique.

## **1.1. Modalités et pratiques du dépistage en France**

Deux types de programmes de dépistage ont été appliqués en Europe en matière de prévention du cancer du col de l'utérus : le dépistage opportuniste et le dépistage organisé. Le dépistage opportuniste est effectué à la demande de la femme elle-même ou à la suggestion d'un médecin ou de la femme lorsqu'elle consulte pour d'autres raisons de santé. Le dépistage

organisé est effectué dans le cadre d'un système qui vise à identifier la population cible et à inviter tous les membres à participer au programme.

Deux études en France permettent d'estimer, parmi les femmes ayant eu un cancer du col de l'utérus, combien de femmes avaient au préalable bénéficié d'un dépistage bien fait. Dans une enquête réalisée à partir de 110 cas de cancers infiltrants (registre des cancers du Bas-Rhin de 1995 à 1997), 46% des carcinomes malpighiens sont survenus chez les femmes n'ayant pas eu de frottis au préalable, 9% chez des femmes ayant un frottis datant de plus de 4 ans et 20% chez des femmes présentant un frottis antérieur normal dans les 3 ans (52). Une autre étude sur le suivi cytologique de 148 femmes ayant un cancer invasif du col de l'utérus a montré que 36% des femmes n'avaient jamais eu de frottis, 34% avaient eu un suivi occasionnel (le dernier datant de plus de 3 ans), 17% avaient un suivi régulier ou un frottis considéré comme négatif (53).

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

En France, le dépistage est individuel, spontané, non organisé sauf dans 5 départements (Bas Rhin, Doubs, Haut Rhin, Martinique et Isère).

*1.1.1. Le dépistage individuel (spontané)* est une pratique bien développée en France. Le nombre de frottis réalisés en médecine libérale est donné par la Caisse nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés (CnamTS), environ 4 millions de frottis sont réalisés annuellement. Le nombre de FCU remboursés par l'assurance maladie sur 3 ans permettrait de couvrir 90% des femmes de la tranche d'âge cible du dépistage du cancer du col de l'utérus. En pratique, certaines femmes en font plus souvent, d'autres jamais ou trop rarement.

L'estimation du taux de couverture par FCU est estimée à 58,7% sur la période 2003-2005 pour les femmes de 25 à 65 ans. Entre 25 et 54 ans, la couverture de dépistage est supérieure à 60% avec chez celles de 35 à 44 ans, une couverture de 66,5%. En revanche, la couverture chute en dessous de 50% après 55 ans (54).

L'enquête baromètre cancer 2005 a interrogé les femmes de 25 à 65 ans, 81% d'entre elles déclarent avoir eu un FCU dans les trois dernières années, 5,8% déclarent ne jamais avoir eu de frottis. Le recours déclaré au FCU au cours des trois dernières années varie avec l'âge, il dépasse 80% entre 30 et 54 ans et est inférieur à 74% dans les autres tranches d'âge. Il a été ainsi constaté des disparités dans la pratique du dépistage selon d'âge mais aussi en fonction

de la catégorie socioprofessionnelle (55). En effet les femmes n'ayant pas eu de frottis sont souvent issues de milieux où il est difficile de convaincre de la nécessité d'examen gynécologiques réguliers. Il peut s'agir de femmes en situation de précarité (seulement 14,5% des bénéficiaires de la CMU complémentaire auraient effectué au moins un frottis en 2000) (54), des immigrées (56), des femmes ménopausées ne suivant pas de traitement hormonal substitutif (56) ou des femmes hyperactives très occupées par leur profession.

Il faut noter que la couverture déclarée par les femmes lors d'enquêtes en population générale permet d'avoir une estimation de la « fourchette » haute de la couverture, il existe des biais qui vont conduire à une surestimation, tout d'abord la non réponse des personnes les plus précaires ou gravement malades, et un biais de surdéclaration des personnes interrogées dans l'étude.

Le rythme et le délai entre deux frottis de dépistage est variable, ce qui est préjudiciable au diagnostic. Dans une étude réalisée par Rousseau et al (54) entre 1995 et 2000 sur 9374 femmes assurées au régime général de la sécurité sociale, il est rapporté que 34% des femmes n'ont eu aucun remboursement de frottis en 6 ans, 20% ont eu un frottis remboursé et 46% ont eu au moins deux frottis remboursés. Parmi ces dernières, le délai entre deux frottis consécutifs était de moins d'un an, compris entre un et 2 ans, 2 et 4 ans, et supérieur à 4 ans dans 7,5%, 45%, 43% et 4,5% des cas respectivement.

### 1.1.2. Le dépistage organisé

En France, depuis les années 90, cinq départements ont mis en place un dépistage dit « organisé » du cancer du col de l'utérus. Il s'agit d'initiatives locales. Chaque structure a adopté une organisation différente (mode d'invitation, recueil des frottis, tranches d'âges...) étant donné qu'il n'y avait pas de cahier des charges national publié.

**Tableau VI : Les cinq départements ayant mis en place un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France.**

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

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

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

La qualité des prélèvements des FCU, jugée sur le pourcentage de frottis non évaluables, est très bonne aussi bien en métropole qu'en Martinique. De même que la qualité de la lecture des frottis est jugée sur le pourcentage de frottis de types ASC-US.

Le recueil des données sur la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses a permis de montrer le poids important des lésions précancéreuses dans la pathologie cervicale par rapport au cancer.

Au total, l'évaluation montre que les structures de gestion du dépistage du cancer du col de l'utérus ont un rôle majeur à jouer : d'une part pour augmenter de taux de couverture, d'autre part, pour contribuer à la surveillance prospective de l'évolution des lésions précancéreuses et cancéreuses, en particulier dans le contexte de la mise sur le marché de vaccins.

En 2005, le groupe technique national sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus a rédigé un « cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus » ainsi qu'un rapport d'activité destiné aux structures de gestion (57, 58). L'objectif étant de s'appuyer sur les structures médicales existantes, afin d'augmenter la participation de toutes les femmes concernées, de s'assurer de la qualité des frottis et du suivi des examens anormaux, et à évaluer les résultats. Le cahier des charges a pour vocation de décrire les procédures à respecter pour mettre en place un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus et permettre ainsi une harmonisation.

L'amélioration du dépistage doit être à la fois qualitative et quantitative. Le plan cancer en 2003 et la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ont réactualisé la question du dépistage du cancer du col de l'utérus. L'objectif 26 du Plan cancer vise à « renforcer les actions en faveur du dépistage du cancer du col de l'utérus auprès des femmes à risque ». L'objectif 48 est de « poursuivre la baisse de l'incidence de 2,5% par an,

notamment par l'atteinte d'un taux de couverture du dépistage de 80% pour les femmes de 25 à 69 ans ». Sur le plan qualitatif, en France le taux de frottis ne pouvant pas être interprétés du fait de la technique est faible et varie entre 1 et 2%. Cependant plusieurs nouvelles méthodes font aujourd'hui objet d'une évaluation par des groupes de professionnels et des organismes gouvernementaux afin d'envisager la possibilité de réévaluer les directives actuellement en cours. Par exemple l'adjonction d'un test HPV au dépistage par frottis conventionnel.

## 1.2. Les examens anatomopathologiques de dépistage

### *1.2.1. Le frottis cervico-utérin*

Le frottis conventionnel basé sur le test de Papanicolaou a été introduit dans les années 1950, il permet de détecter les cellules précancéreuses de la zone de transformation. La procédure consiste à prélever des cellules du col de l'utérus, qui sont ensuite étalées et fixées sur une lame. Un échantillon peut contenir peu de cellules, si bien que le transfert de celles-ci de la brosse à la lame comporte le risque d'éventuelles cellules anormales échappant à la lecture. Un prélèvement mal fixé ou mal étalé peut gêner considérablement la lecture. De même, une infection ou une inflammation, un nombre de globules blancs et de globules rouges important, ou un mucus abondant peuvent masquer la visibilité de possibles anomalies.

Depuis son introduction, le frottis cervico-utérin a permis une chute de l'incidence et de la mortalité par cancer du col de l'utérus (59). Les échecs des FCU de dépistage sont principalement liés à l'insuffisance du taux de couverture (seulement 40 à 60% environ des femmes concernées par le dépistage s'y soumettent régulièrement), mais aussi aux faux négatifs de la cytologie, des taux de faux négatifs allant jusqu'à 30% ont été rapportés (60).

L'ANAES a également effectué des études sur les performances diagnostiques de cette technique, qui ont confirmé le manque de sensibilité et de spécificité (61).

**Tableau VII : Performances diagnostiques du frotti cervico-utérin conventionnel (selon Papanicolaou).**

Références	Nombre d'études	Seuil de détection	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Anaes 1998	4 études 1 méta-analyse	Lésions malpighienne de bas grade(LSIL)	32 à 73%	40 à 83%
Anaes 1998	4 études 2 méta-analyses	Lésions malpighienne de haut grade (HSIL)	32 à 98%	57 à 82%

Concernant les anomalies glandulaires, le dépistage par FCU a une sensibilité insuffisante (50 à 72 %) pour identifier les lésions glandulaires et les CIN, qui sont les lésions les plus fréquentes en cas de diagnostic cytologique d'anomalies glandulaires (62).

La sensibilité limitée du frottis conventionnel unique est due à différents facteurs incluant : des échantillons de mauvaise qualité ou inadéquats, un transfert médiocre des cellules prélevées à la lame, la non représentativité de l'échantillon cellulaire disposé sur la lame (63,64), une mauvaise fixation et une lecture incomplète ou inappropriée au laboratoire. Seule une faible proportion des faux négatifs de la cytologie conventionnelle est due à des erreurs humaines au laboratoire, le prélèvement et la préparation des lames sont responsables des deux tiers des faux négatifs (65, 66). Compte tenu du développement relativement lent des lésions précancéreuses vers le cancer, c'est sur la répétition des tests que l'on espère améliorer le manque de sensibilité du frottis conventionnel.

On estime cependant qu'environ 47% des cancers cervicaux diagnostiqués n'auraient pas été détectés lors d'un précédent dépistage (63).

Afin d'améliorer la situation, l'attention s'est focalisée ces dernières années sur l'optimisation de la sensibilité des tests de dépistage.

### ***1.2.2. Frottis en milieu liquide***

Le prélèvement est identique cependant, au lieu d'étaler le contenu des cellules de la brosse sur une lame de verre, la totalité de la brosse est rincée dans une solution liquide de conservation des cellules. Cette méthode permet de transférer la quasi- totalité des cellules

prélevées du matériel de prélèvement au liquide, ce qui réduit presque à néant le risque de perte inhérent au frottis conventionnel. En plus d'améliorer la qualité des échantillons, elle permet d'éliminer tous les composants qui peuvent gêner son interprétation (mucus, globules blancs et rouges...). Grâce à un procédé particulier, les cellules immergées dans le liquide sont alors aspirées et étalées en couche mince.

Ses performances par rapport au frottis conventionnels ont été évaluées par différentes agences.

Certaines conclusions étaient convergentes : il réduisait le nombre de frottis ininterprétables, le taux de détection des anomalies LSIL et HSIL est amélioré, et la sensibilité semblait le plus souvent supérieure, sans toutefois être statistiquement significative. Enfin, cette technique permettrait l'utilisation du matériel résiduel pour d'autres diagnostics, en particulier la réalisation du test HPV(61).

Plusieurs frottis liquides existent sur le marché, mais seulement deux ont été validés et peuvent être utilisés en toute sécurité.

Le frottis en milieu liquide Thin Prep a fait l'objet d'une étude multicentrique, au cours de cet essai 5428 patientes ont fait l'objet d'un prélèvement unique du col utérin à partir duquel un étalement conventionnel sur lame a été réalisé, le reste de l'échantillon étant dispersé dans le milieu liquide conservateur. La méthode a permis d'augmenter de 39% la détection des lésions à risque par rapport au frottis conventionnel, et de 50 % la détection des lésions mineures. La sensibilité est de 83% contre 66% pour le frottis conventionnel (67).

Un autre procédé de frottis liquide, appelé Sure Path dont la version en automatique a obtenu en 1999, un agrément FDA d'équivalence avec la cytologie conventionnelle, a fait l'objet de nombreuses publications. L'amélioration de la qualité en milieu liquide varie de 42 à 75%. Une étude multicentrique a montré 46% d'amélioration de diagnostic pour les lésions mineures et 6% pour les lésions précancéreuses, tandis qu'une autre étude impliquant trois laboratoires qui aboutit à un surcroît de diagnostic de 59 et 79% respectivement (68).

Aux Etats-Unis 80% des prélèvements sont réalisés par la technique du frottis liquide contre 20% en France (en raison du coût, non remboursé par la sécurité sociale). Cependant un frottis traditionnel réalisé dans des conditions techniques optimales demeure valable, c'est donc le frottis conventionnel dit de Papanicolaou qui reste donc privilégié.

### ***1.2.3. La colposcopie***

Mise au point par Hinselmann en 1925, la colposcopie est l'examen clé dans le diagnostic et le traitement des dysplasies du col utérin. Elle est l'outil indispensable pour établir une cartographie précise des lésions habituellement non visibles à l'œil nu sur l'ensemble de la muqueuse malpighienne génitale. La colposcopie va aussi permettre le prélèvement de tissus anormaux, la réalisation de biopsie permettant ainsi de poser un diagnostic et de classer des dysplasies en dysplasie légère, moyenne ou sévère en fonction du degré de l'atteinte de l'épithélium.

La colposcopie peut se réaliser à n'importe quel moment du cycle menstruel, même si la vision est optimale autour de l'ovulation du fait d'une excellente vision sur les premiers millimètres de l'endocol.

#### **▪ Examen sans préparation :**

Il se fait au coton avec ou sans sérum physiologique. Il permet déjà l'observation des leucorrhées qui peuvent mettre sur la voie d'une IST ou d'une virose.

L'examen sans préparation a trois buts : observer la couleur de l'épithélium, regarder la surface épithéliale, étudier l'angio-architecture.

- La couleur du col dépend de l'épaisseur épithéliale et de la vascularisation du stroma. Elle est rose si l'épithélium est normalement mature, blanche si l'épaisseur de l'épithélium est augmentée, rouge si le stroma est riche en vaisseaux. Cependant, un col rouge sans préparation est peu significatif et peut correspondre à un ectropion ou à une séquelle de ré épithélialisation, une CIN3, une atrophie ou une infection. Un col blanc peut être le témoin, soit d'une leucoplasie soit d'une séquelle de traitement.

- Le relief peut être papillaire (ectropion, condylome) ou leucoplasique.

- C'est le temps où il faut examiner les vaisseaux, au fort grossissement et éventuellement avec le filtre vert. Cette étude se justifie surtout dans le bilan d'un col anormal. En zone de transformation atypique, il existe des images de ponctuation, de mosaïque dont on notera la régularité ou l'irrégularité. Certains vaisseaux atypiques évoquent une invasion : arborisation irrégulière, tortueuse, variation anarchique de calibre ou de trajet.

#### **▪ Inspection visuelle à l'acide acétique (IVA) :**

L'inspection visuelle à l'acide acétique est une technique qui permet d'identifier un endroit anormal ou une lésion sur le col de l'utérus via l'inspection à l'œil nu à l'acide acétique 3%.

Les lésions anormales ainsi que de nombreuses cellules et structures se colorent en blanc (« acétoblanchiment »). L'IVA peut être utilisée comme méthode de dépistage primaire à faible coût.

Une alternative à l'IVA est l'inspection visuelle avec une solution iodée de Lugol. Cette technique est similaire à l'IVA et implique le badigeonnage du col de l'utérus au moyen d'une solution iodée de Lugol 5%. Les lésions cervicales ne fixent pas la coloration à l'iode et apparaissent comme des zones pâles ou blanc jaunâtre. Bien que la méthode de coloration soit différente, les avantages et les inconvénients sont similaires à ceux de l'IVA.

L'avantage de l'IVA dans un environnement où les ressources sont limitées est qu'il s'agit d'une procédure simple et relativement peu coûteuse, qui peut être réalisée en une seule séance et peuvent être immédiatement suivi d'un traitement sans investigations supplémentaires. Elle pourrait être dès lors une option de dépistage plus intéressante que le test de Papanicolaou dans les pays en voie de développement.

Les critères diagnostiques et les protocoles de formation à l'IVA doivent cependant encore être standardisés. L'IVA donne également un nombre substantiel de faux positifs, puisqu'il peut y avoir acétoblanchiment dans les zones inflammatoires et dans l'épithélium cervical en régénération, ce qui peut se solder par un niveau élevé de surtraitement.

La colposcopie satisfaisante se définit comme un examen où la jonction squamo-cylindrique est totalement visible et lorsque les conditions d'examen permettent une évaluation correcte. Cependant la reconnaissance d'une lésion de bas grade est difficile en colposcopie. La variabilité inter et intra-observateur est élevée. L'examen colposcopique en milieu de cycle, la prescription d'oestrogènes pendant quelques jours, ou encore l'utilisation d'écarteurs de l'endocol doivent permettre dans la majorité des cas d'explorer et d'évaluer le niveau de la jonction. Mais dans certaines circonstances une biopsie sous colposcopie ou un curetage endocervical peuvent être nécessaires (technique courante aux Etats-Unis, peu pratiquée en Europe car de nombreuses études montrent que le matériel prélevé est pas toujours satisfaisant ce qui rend le diagnostic difficile, de plus il s'agit d'une technique douloureuse).

### 1.3. Les examens de virologie

Plusieurs méthodes de détection des HPV sont disponibles : tests ADN, tests ARN et marqueurs de cellules actives. Les techniques moléculaires sont nombreuses mais peuvent être complémentaires, toutes reposent sur le principe de l'hybridation moléculaire.

### ***1.3.1. Les tests à ADN***

Les tests dits ADN qui identifient le virus se pratiquent sur des cellules prélevées à la surface du col. Ce sont des tests plus sensibles, mais ils ne sont pas toujours révélateurs de lésions. Parmi eux on distingue des tests dits « cocktails », ils reconnaissent un groupe de virus à risque et à bas risque. En pratique, seule le groupe à risque a un intérêt. Treize types viraux à risque sont reconnus dans ces tests (16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-68). Ce test permet d'objectiver, en quelques étapes, la présence de l'ADN viral signant la présence d'HPV à risque sans préciser lesquels. C'est donc un test qui permet lorsque le frottis est ambigu et que l'on redoute la présence du virus, d'orienter les femmes vers la colposcopie. Ces tests sont également utiles en complément du frottis après l'âge de 30 ans pour augmenter la sensibilité du dépistage par frotti. L'Hybride Capture 2 et la PCR Amplicor sont les deux tests couramment disponibles. Ils sont très sensibles, mais restent imprécis à déterminer la persistance de l'infection, étape nécessaire au développement des lésions. En effet pour cela, il faut pouvoir identifier un type de virus précis.

### ***1.3.2. Génotypage***

Le génotypage qui consiste à identifier le type 16 est un bon indicateur de lésions à risque. Ces tests ont deux avantages, ils permettent de mesurer avec précision la persistance d'une infection pour chaque type de virus, ainsi que les infections multiples. Le génotypage pour le type 16 lorsqu'il est positif et persistant, a encore plus d'acuité pour confirmer la probabilité d'une lésion précancéreuse de type CIN3 ou dysplasie sévère. En effet un test HPV 16 positif augmente les chances de prédire une CIN3, plus que ne le fait le test HPV cocktail positif. La vaccination HPV étant basée sur les types viraux 16 et 18. On peut imaginer l'intérêt que pourra avoir le génotypage HPV16 et 18 qui déterminera le statut viral avant la vaccination, celle-ci étant efficace qu'à condition de ne pas être porteur de ces HPV.

### ***1.3.3. Les tests à ARN***

Les tests ARN, ces techniques identifient non pas l'ADN du virus, qui peut parfois être dormant sans générer de lésions, mais plutôt l'expression de l'activité du virus par son ARN. Lorsque les ARN sont détectés, c'est que le virus est actif et qu'il existe une très forte probabilité de lésion. En particulier, une lésion de haut grade est presque inévitable lorsque les ARNm des HPV 16 ou 18 sont exprimés, et ce même si le frottis ou la biopsie sont normaux. Il est aujourd'hui bien établi que ce sont les oncogènes viraux E6/E7 qui sont responsables de carcinogenèse liée aux papillomavirus à haut risque. Ainsi, la détection des

ARNm E6/E7, attestant d'une activité transcriptionnelle pour ces oncogènes, apparaît comme un marqueur pertinent pour cibler les femmes ayant un risque réel d'évolution vers une lésion précancéreuse et/ou cancer du col.

#### *1.3.4. Les marqueurs viraux*

Les marqueurs de cellules qui expriment la présence des HPV à risque. Ces tests se pratiquent à partir des cellules de frottis ou des biopsies de tissus. Une cellule marquée a une forte probabilité de contenir un HPV à risque actif et non pas dormant. C'est le cas par exemple du marqueur P16 ink, qui peut parfois alerter le lecteur d'une lame de frottis ou d'histologie et le pousser à confirmer son diagnostic.

La présence de la P16 est directement ou indirectement liée aux HPV à risque, probablement du fait de la production accrue des oncoprotéines E6 et E7 dont la liaison aux protéines p53 et pRb sont nécessaires à la transformation. L'expression de la P16 est le témoin de l'expression des oncogènes viraux E6/E7 dans les cellules dysplasiques. D'après les études actuelles, on peut dire que la P16 est un marqueur performant pour identifier les CIN1 HPV à risque positif et à risque évolutif.

En France, le test HPV est remboursé actuellement pour le triage des ASC-US, 50% des frottis ASC-US ont un HPVHR positif, seuls 18% correspondent à des lésions à risque de CIN3. Si les ASC-US ont un HPVHR négatif, c'est qu'il n'y a pas de lésions significatives, et la colposcopie n'est pas utile.

Le test peut également être utile dans les protocoles de suivi chez les femmes ayant bénéficié d'une conisation pour une lésion de haut grade, il permet ainsi de s'assurer, dans les mois qui suivent l'intervention, qu'il ne persiste pas d'infection résiduelle par un HPV à risque susceptible de se reproduire ou de révéler une lésion que le frottis n'aura pas montré.

De nombreuses études ont montré l'intérêt d'utiliser le test HPV en complément du frottis dans le dépistage primaire des femmes de 30 ans et plus. En terme de dépistage, il est moins pertinent de tester les femmes jeunes de moins de 30 ans, car malgré la positivité de l'HPV dans plus de 25% des cas, il sera le plus souvent éliminé par la patiente. En revanche, au-delà de dix ans d'activité sexuelle, et de façon plus générale chez la femme de 30 ans et plus, le fait de trouver un HPV à risque signe, dans la plus part des cas, une infection persistante et permet donc d'identifier les femmes à risque.

La valeur prédictive négative du test HPV est de plus de 99%. En d'autres termes, quel que soit le résultat du frottis, un test HPV négatif signe avec certitude l'absence de lésions.

On peut donc se poser la question de la réalisation du test HPV dans le cadre de la prévention primaire. Une étude randomisée « HART » portant sur 10358 femmes, 825 femmes soit 8% de la cohorte ayant eu un frottis ASC-US ou un test HPV positif, ont été randomisées (colposcopie immédiate ou surveillance, suivie d'une colposcopie à 6 ou 12 mois). Aucune patiente ASC-US/HPV négatif n'a développé de lésions, tandis que 9 patientes qui ont eu une CIN de haut grade dans le groupe de surveillance ont également eu un test HPV positif durant la durée de l'étude.

Des études économiques ont montré que la recherche d'HPV associée au frottis améliore les résultats du dépistage, et cela pour un coût raisonnable voire inférieur, la sensibilité du test impose un dépistage moins fréquent. L'introduction du test HPV dans le dépistage permettrait de réduire le budget de santé en espaçant le rythme du dépistage chez les femmes n'étant exposées à aucun risque, c'est-à-dire celle qui n'ont pas d'HPV.

A l'heure actuelle, c'est un dépistage combiné associant frottis et le test HPV après 30 ans qui est proposé. Les Etats-Unis ont d'ores et déjà adopté cette pratique. Il faut noter qu'instaurer un test hypersensible dans le dépistage permet d'espacer celui-ci. Les recommandations d'experts d'Eurogin de 2003 et 2006 proposent les options suivantes pour le dépistage individuel :

- le frottis conventionnel, le moins sensible doit être pratiqué tous les ans.
- le frottis liquide, plus sensible, peut être pratiqué tous les deux ans.
- le frottis et le test HPV associés, approche hypersensible, peuvent être proposés tout les trois ans.

Si la recherche de l'ADN viral apparaît comme le marqueur le plus sensible et le plus précoce, sa spécificité n'est pas optimum. De fait, son intérêt se positionne plus dans le dépistage primaire, en particulier après l'âge de 30 ans, et dans le triage des ASC-US. Les marqueurs moléculaires vont avoir un intérêt dans le diagnostic histologique, en particulier pour distinguer les CIN1 à risque évolutif et la métaplasie malpighienne d'évaluation difficile avec les CIN de haut grade.

## **2. Traitements**

### **2.1. Traitement des dysplasies cervicales**

Si toutes les dysplasies n'évoluent pas vers le cancer invasif, leur traitement permet une nette diminution de l'incidence. Le traitement des dysplasies est toujours le même : détruire le tissu où siègent les cellules anormales ou retirer la lésion par une méthode chirurgicale, préservant au mieux les tissus normaux, afin de ne pas nuire à la fertilité et aux futures grossesses de ces femmes souvent jeunes concernées par cette pathologie. Il convient d'adapter ce traitement à l'agressivité potentielle de la lésion ; il existe deux principes thérapeutiques des dysplasies cervicales. Le premier consiste à détruire par le laser principalement (mais aussi par cryocoagulation ou électrocoagulation), le second consiste à en faire l'exérèse (conisation par le bistouri froid, au laser, et surtout l'electrorésection à l'anse diathermique). La première technique, simple, rapide, reproductible, ambulatoire ne permet pas de contrôle histologique, elle nécessite de ce fait un diagnostic préopératoire rigoureux et un suivi efficace rapproché. Les techniques d'exérèse proposent en revanche un examen de la pièce opératoire moyennant un geste un peu plus lourd. Globalement, les techniques destructrices sont l'apanage des condylomes plans et des dysplasies légères.

#### ***2.1.1. Traitement des lésions intra-épithéliales de bas grade***

Si les éléments diagnostics (frottis, colposcopie, biopsie) sont concordants et si la jonction squamo-cylindrique est bien visible, deux options thérapeutiques sont possibles (69), un traitement destructeur en utilisant préférentiellement la vaporisation laser, ou une surveillance par frottis et colposcopie à six mois.

Le choix du traitement est variable d'une équipe à l'autre, mais il faut garder à l'esprit que près de 85% de ces L-SIL guérissent spontanément chez la femme très jeune dans un délai de 24 mois. Le risque réel de progression semble lié à l'importance de la charge virale.

S'il existe une discordance au niveau des éléments du diagnostic, une conisation à visée diagnostic est pratiquée.

#### ***2.1.2. Traitement des lésions intra-épithéliales de haut grade***

Certaines dysplasies modérées, voire sévères, peuvent bénéficier de traitements destructeurs dans la mesure où elles ne dépassent pas 2 cm<sup>2</sup>, si les limites sont bien visibles et surtout si il s'agit de patientes observantes, accessibles à un suivi rigoureux.

Dans tous les autres cas, la conisation est la méthode de choix, elle va ainsi permettre de compléter le diagnostic dans les tableaux discordants. Elle consiste en l'élimination d'un petit triangle de tissus contenant les cellules cervicales anormales. Souvent l'intégralité de la zone affectée peut être ainsi éliminée. La conisation au bistouri à froid et à l'anse diathermique permettent d'adapter la hauteur du cône à la surface lésionnelle, la visibilité de la jonction, la parité, l'âge...

L'électrorésection à l'anse diathermique est actuellement la technique de référence. Elle est fondée sur les propriétés du courant haute fréquence. Elle permet une prise en charge thérapeutique qui aboutit à une excision lésionnelle en chirurgie ambulatoire, possible sous anesthésie locale. C'est une méthode simple qui permet un examen anatomopathologique des tissus prélevés et donc un diagnostic de qualité.

## 2.2. Le traitement du cancer du col

Le traitement est déterminé en fonction de plusieurs facteurs tels que la taille, le stade, les données histologiques de la tumeur, l'atteinte d'un ganglion lymphatique et les facteurs de risques pour les complications post opératoires ou dues à la radiothérapie.

### *2.2.1. Le traitement du cancer cervical de stade précoce (stade I à III-B) (70)*

#### **Stade I-A**

A ce stade, une très petite quantité seulement de cellules cancéreuses peuvent être visualisées à l'aide du microscope. Les options thérapeutiques comprennent :

- L'hystérectomie simple totale avec ou sans salpingo-ovariectomie bilatérale (élimination chirurgicale des deux ovaires et des deux trompes de Fallope).
- La conisation.
- L'hystérectomie radicale avec excision des ganglions lymphatiques.
- La radiothérapie interne après hystérectomie.

#### **Stade I-B**

Le cancer est toujours à l'intérieur du col mais il s'est développé et peut maintenant être visible sans microscope. Les options thérapeutiques comprennent :

- Une combinaison de radiothérapie interne et de radiothérapie externe.
- L'hystérectomie radicale et l'excision bilatérale des ganglions lymphatiques.
- L'hystérectomie radicale et l'excision bilatérale des ganglions lymphatiques pelviens suivi d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie.

- La radiothérapie associée à une chimiothérapie.

Pris en charge par un professionnel de santé expérimenté, le taux de guérison peut, chez les patientes à ce stade de la maladie, atteindre 85% à 90% après radiothérapie ou hystérectomie radicale avec dissection bilatérale de ganglions lymphatiques.

### **Stade II-A**

Un cancer cervical de stade II-A signifie que la maladie s'est étendue au-delà du col sans cependant atteindre la paroi pelvienne. Au stade II-A le cancer s'est étendu aux deux tiers supérieurs du vagin mais non aux tissus entourant l'utérus. Les options thérapeutiques sont les mêmes qu'au stade I-B. La radiothérapie ou l'hystérectomie radicale réalisée par un professionnel expérimenté devrait se solder par un taux de guérison de 75% à 80%.

### **Stade II-B**

Au stade II-B, le cancer s'est étendu aux deux tiers supérieurs du vagin et aux tissus entourant l'utérus. Le traitement consiste en une radiothérapie interne et externe associée à une chimiothérapie.

### **Stade III**

Dans ce cas, le cancer s'est étendu au tiers inférieur du vagin mais pas à la paroi du pelvis pour le stade III-A, à un stade plus avancé III-B il y aura atteinte de la paroi pelvienne, des uretères et des ganglions lymphatiques proches. Le traitement est le même qu'au stade II-B. L'issue est fonction de l'étendue de la maladie, l'implication unilatérale de la paroi pelvienne étant de meilleur pronostic. L'atteinte de la paroi pelvienne est de meilleur pronostic que celle du tiers inférieur de la paroi du vagin.

#### ***2.2.2. Le traitement du cancer cervical au stade avancé (stades IV-A et IV-B)***

### **Stade IV-A**

Le cancer s'est étendu à la paroi de la vessie ou du rectum et, éventuellement, aux ganglions lymphatiques du pelvis. Le traitement est le même qu'au stade II-B. A ce stade de la maladie, la taille de la tumeur primitive est l'un des principaux facteurs pronostics.

### **Stade IV-B**

Au stade IV-B, le cancer s'est étendu bien au-delà du pelvis et des ganglions lymphatiques pelviens, à d'autres organes comme l'abdomen, le foie, le tractus intestinal ou les poumons. Les options thérapeutiques sont :

- Une radiothérapie palliative pour traiter la source centrale de la maladie ou les métastases.
- Une chimiothérapie adaptée au cas par cas.

### ***2.2.3. Le traitement du carcinome cervical in situ (CIS)***

Le traitement du CIS est efficace à presque 100%. Les traitements sont :

- LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) : un courant électrique passe à travers un mince fil ou anse qui est utilisé au lieu d'un bistouri pour exciser une partie du tissu.
- La chirurgie au laser : un étroit faisceau de lumière intense est utilisé comme bistouri pour réaliser des incisions non- sanglantes ou éliminer une tumeur superficielle.
- Cryothérapie : la zone de tissu affectée est gelée et détruite, à condition que le canal cervical soit sain.
- Conisation : une pièce de tissu en forme de cône est éliminée du col. Cette procédure est également utilisée pour diagnostiquer le cancer cervical.
- L'hystérectomie totale, qui est proposée dans certains pays aux femmes qui ne peuvent plus ou ne veulent plus avoir d'enfants.
- La radiothérapie interne, chez les femmes qui ne peuvent pas subir une intervention chirurgicale.

## **3. La Vaccination et les recommandations**

### **3.1. Les vaccins**

Le cancer du col étant la conséquence d'une infection virale, il a été possible d'entrevoir une formidable opportunité de le prévenir par une vaccination comme l'a été le succès emporté par la vaccination de l'hépatite B dans la prévention du cancer du foie.

Les HPV 16 et 18 sont responsables des deux tiers des cancers du cancer du col dans le monde. Les condylomes acuminés, induits par les HPV 6 et 11, sont fréquent chez les jeunes et difficiles à prendre en charge. Le fait que ces lésions soient la conséquence ultime de l'infection chronique à HPV donne l'extraordinaire opportunité de les prévenir par la vaccination.

Trois types de vaccins anti-HPV ont été développés, les vaccins prophylactiques, les vaccins thérapeutiques, et les vaccins mixtes qui ont une activité prophylactique et

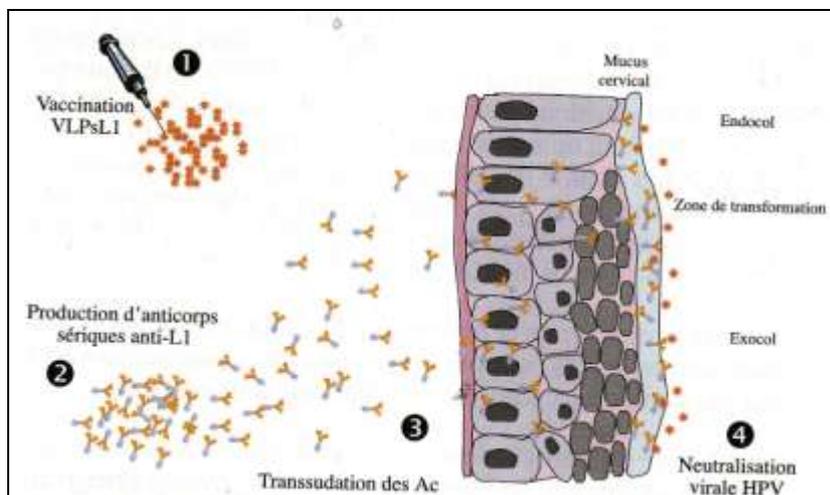
thérapeutique. Actuellement, seuls les vaccins prophylactiques ont démontré leur efficacité chez la femme.

### **3.1.1. Principe et mécanisme d'action de la vaccination HPV**

La vaccination est basée sur la production de VLP (Virus Like Particule) ou pseudo particules virales, les vaccins produisent des taux d'anticorps élevés sans générer la maladie. En effet, ces pseudovirions, composés de la seule enveloppe du virus produite à partir de la protéine majeure L1 de la capsid sans contenir de matériel génétique, ne sont pas infectants et non transformants.

Les mécanismes de protection mis en jeu par la vaccination prophylactique HPV sont essentiellement liés à la présence dans le mucus cervical d'anticorps neutralisants d'origine sérique ayant transsudé. Lors de la contamination, le virus est introduit au niveau de la cavité vaginale et se retrouve au niveau de la lumière du col, les anticorps neutralisants se fixent sur les déterminants L1 de la capsid virale et empêchent l'infection par neutralisation virale.

A ce jour, le taux d'anticorps sériques nécessaire pour assurer la protection vis-à-vis de tel ou tel HPV contracté par voie muqueuse ou cutanée n'a pas été déterminé.



**Figure 11 : Principe de la vaccination HPV : transsudation des anticorps sériques dans les muqueuses utérines et neutralisation des particules virales (71).**

Deux laboratoires pharmaceutiques, Galaxo Smith Kline (GSK) et Merck/Sanofi-Pasteur sont activement impliqués dans la recherche et le développement des vaccins prophylactiques. Voici les caractéristiques des deux vaccins actuellement commercialisés.

**Tableau VIII : Caractéristiques des vaccins anti- papillomavirus Gardasil® et Cervarix® (72).**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Gardasil® (Merck/Sanofi Pasteur)</b>	<b>Cervarix® (GSK)</b>
<b>Type de vaccin</b>	Vaccin quadrivalent HPV 11,6, 16, et 18	Vaccin bivalent HPV16 et 18
<b>Système d'expression</b>	Levures ( <i>S.cerevisiae</i> )	Baculovirus
<b>Adjuvant</b>	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium	Hydroxyde d'aluminium+ lipide A détoxifié (=Adjuvant ASO4)
<b>Dose et voie d'administration</b>	0,5 ml en intramusculaire	0,5 ml en intramusculaire
<b>Calendrier</b>	0, 2, et 6 mois	0, 1, et 6mois

### **3.1. 2. Résultats des essais cliniques**

Des tests immunologiques spécifiques pour chaque type de vaccin ont permis de mesurer le taux des anticorps neutralisants pour chaque type d'HPV du vaccin. Le suivi est de 5 ans. Il n'y a pas d'études comparant dans un même groupe la réaction immunitaire aux deux vaccins.

Les deux vaccins procurent une forte réaction immunitaire. Dans la population naïve jamais exposée aux virus HPV contenus dans le vaccin, on observe selon le schéma de trois injections une production importante d'anticorps neutralisants, qui sont maximaux au 7<sup>e</sup> mois. C'est une séroconversion, c'est-à-dire une production très importante d'anticorps chez des femmes qui n'en avaient pas à l'inclusion. Cette séroconversion s'observe pour les anticorps neutralisants d'HPV 16 et 18 pour Cervarix®, et d'HPV 16, 18, 6, et 11 pour Gardasil®. Le taux d'anticorps diminue avec le temps mais demeure significativement élevé jusqu'à 5 ans de suivi. Le taux des anticorps neutralisants de l'infection naturelle est beaucoup plus faible que ceux induits par le vaccin.

L'importance de la réaction immunitaire est fonction de l'âge. Avec les deux vaccins, elle est plus importante chez les jeunes de moins de 15 ans. Ceci souligne l'intérêt d'une vaccination des adolescentes.

Pour les deux vaccins et dans la population jamais exposée à ces virus, c'est-à-dire des jeunes de moins de 25 ans, l'importance de la réaction immunitaire vaccinale est

parfaitement corrélée à une efficacité clinique de 100% pour les types viraux contenus dans chacun des vaccins.

Chez les sujets déjà exposés à ces virus sans lésions associées, les vaccins procurent une réaction immunitaire plus forte que l'infection naturelle, mais l'impact en termes d'efficacité clinique n'est pas démontré.

Les papillomavirus 16 et 18 ont des analogies avec d'autres types de virus HPV. On pouvait donc penser que vacciner avec certains types des VLP d'HPV conférerait une protection additionnelle vis-à-vis d'autres types viraux associés à ceux du vaccin.

Pour les deux vaccins, on observe une immunisation croisée avec une augmentation significative et durable du taux d'anticorps contre certains types d'HPV non contenus dans les vaccins. A l'heure actuelle, il n'y a pas de données sur une corrélation avec une efficacité clinique sur les lésions associées à ces autres types de virus non contenus dans le vaccin, en particulier l'HPV 45 et 31 (73).

### **Vaccin quadrivalent 6,11, 16 et 18 Gardasil®**

Les essais cliniques en double aveugle contre placebo portent sur plus de 20541 femmes de 16 à 26 ans et avec 5 ans de recul. Le taux d'anticorps neutralisants induit par la vaccination de l'adulte demeure au 7<sup>e</sup> mois très élevé et laisse supposer une action protectrice individuelle.

Trois essais ont été étudiés, le protocole 007, Future I, Future II et les deux combinés. A été évaluée l'efficacité sur les infections persistantes dues à HPV16, 18, 6 et 11, les lésions de dysplasies du col (CIN), du vagin (VaIN), de la vulve (VuIN) de tous grade et des condylomes acuminés. L'adjonction des types 6 et 11 confère une protection additionnelle sur les dysplasies légères (CIN1) d'environ 15% sur ces lésions fréquentes mais rarement à risque. L'efficacité prophylactique de Gardasil dans les populations jeunes non antérieurement exposées aux virus du vaccin est parfaitement démontrée.

Chez les sujets non infectés et naïfs pour un ou des types d'HPV contenus dans le vaccin sont rapportés dans le tableau IX.

**Tableau IX : Analyse de l'efficacité de Gardasil® en prévention des CIN 2/3 et des condylomes acuminés dans la population (74).**

	Gardasil		Placebo		Efficacité (%) (IC à 95 %)
	n	Nombre de cas	n	Nombre de cas	
<b>CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV de types 16 et 18</b>					
Protocole 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1 - 100,0)
Protocole 007	231	0	230	1	100,0 (< 0,0 - 100,0)
Protocole 013	2 200	0	2 222	19	100,0 (78,5 - 100,0)
Protocole 015	5 301	0	5 258	21	100,0 (80,9 - 100,0)
Protocoles combinés	8 487	0	8 460	53	100,0 (92,9 - 100,0)
<b>Condylomes acuminés dus aux HPV de types 6, 11, 16, 18</b>					
Protocole 007	235	0	233	3	100,0 (< 0 - 100,0)
Protocole 013	2 261	0	2 279	29	100,0 (86,4 - 100,0)
Protocole 015	5 401	1	5 387	59	98,3 (< 90,2 - 100,0)
Protocoles combinés	7 897	1	7 899	91	98,9 (< 93,7 - 100,0)

L'efficacité de Gardasil sur les lésions CIN1, 2 et 3, ou les lésions associées de la vulve et du vagin incluant des condylomes acuminés dus aux HPV16,18, 6 et 11 varie de 95,2 à 100%, selon les protocoles.

Sur la persistance virale définie comme la présence du même virus à 12 mois d'intervalle, l'efficacité de la prévention varie de 93,3 à 100% selon les protocoles. Tous les résultats se maintiennent lors de l'évaluation à 5ans.

Chez les sujets avec une lésion antérieure ou en cours, il n'a pas été démontré de protection contre la maladie due aux types d'HPV pour lesquels les sujets étaient porteurs du virus au début de l'étude. Cependant, si l'infection avant la vaccination portait sur un ou plusieurs types d'HPV du vaccin seulement, on a observé une protection clinique sur les lésions induites par d'autres types de virus contenus dans le vaccin. Ceci laisse entendre qu'une efficacité limitée du vaccin par l'élimination des virus présents est possible mais inconstante lorsque l'infection à HPV est récente, et qu'elle est peu probable ou nulle dans une infection plus ancienne.

Il n'y a pas d'efficacité thérapeutique de Gardasil chez les sujets infectés par les types 16, 18, 6 et 11 et sans lésions, mais une probable action limitée sur les infections récentes (73).

#### **Vaccin bivalent 16 et 18 Cervarix®**

L'étude princeps multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo, a été menée au Brésil, au Canada et aux Etats-Unis. Environ 1 100 femmes âgées de 15 à 25ans ont été sélectionnées et évaluées à 27 et 54 mois après la vaccination. Toutes les femmes étaient naïves à l'inclusion, mais exposées à ces virus préalablement, et avaient un frottis normal.

Comparée au placebo sur les infections actuelles ou incidentes, l'efficacité varie de 91,5 (types 16 et 18) à 100% (type 16). Sur les infections persistantes, l'efficacité est de 100% (type 16 et 18). Sur les anomalies du frottis, liées à ces types viraux, l'efficacité est de 93%. Sur les CIN associées à ces types viraux, l'efficacité est de 100%. Il faut noter que ces résultats analysés à 27 mois se maintiennent à 5ans.

En termes de réaction immunitaire, on observe une séro-conversion forte, avec des taux d'anticorps neutralisants très élevés pour HPV16 et 18 au 7<sup>e</sup> mois, alors que par rapport à l'infection naturelle les anticorps sont 80 à 100 fois supérieurs. Des taux d'anticorps élevés se maintiennent en plateau jusqu'à l'analyse à 5ans.

Des résultats montrent que le vaccin confère une protection croisée pour les infections actuelles dites incidentes contre des types viraux ayant une analogie avec HPV 16 et 18, les types 45 et 31. Cependant nous ne disposons pas de données sur les indicateurs d'efficacité reconnus, les infections persistantes et les lésions (74).

### ***3.1.3. Les effets secondaires, contre- indications, tolérance***

Selon l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA), il existe des contre indications au vaccin anti-HPV pour « les sujets ayant présenté des symptômes indiquant une hypersensibilité après l'administration d'une dose de Gardasil® ne doivent pas recevoir d'autres doses de Gardasil®. L'administration de Gardasil® doit être différée chez les individus souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure, comme une infection modérée des voies respiratoires supérieures ou une fièvre peu élevée, n'est pas une contre indication à la vaccination ».

Concernant la grossesse « les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil® pendant la grossesse. La vaccination, doit donc être reportée après le terme de la grossesse ». L'allaitement par contre n'est pas une contre indication à la vaccination.

Pour les deux vaccins, les essais cliniques à large échelle indiquent que la tolérance est satisfaisante après 5ans d'évaluation. Il n'y a pas d'accidents majeurs rapporté à la vaccination. Peu de sujets sont sortis des études en raison d'effets indésirables.

Les effets secondaires rapportés comme étant très fréquents ( $\geq 1/10$ ) sont la fièvre, mais aussi érythème, douleur, gonflement au point d'injection. Les effets fréquents ( $\geq 1/100$ ) sont des ecchymoses et un prurit au niveau du site d'injection.

Depuis la mise sur le marché en novembre 2006, les centres de pharmacovigilance ont rapporté la survenue d'adénopathies, asthénies, fatigues, malaises, syncopes vagues,

nausées, vomissements, vertiges, syndromes de Guillain-Barre, réactions d'hyper sensibilité, arthralgies, myalgies. Tout ces effets étant isolés, des études complémentaires sont toujours en cours.

Deux décès sont survenus en Allemagne et en Autriche, après administration d'une dose de Gardasil®. L'AFSSAPS en s'appuyant sur les conclusions de l'EMA a précisé qu'aucun lien entre l'administration du vaccin et ces décès n'a pu être établi. A l'issue de la réévaluation des données disponibles sur le vaccin, l'EMA considère que le rapport bénéfices/risques de Gardasil® demeure favorable. Des études complémentaires sont en cours (75).

## 3.2. Les recommandations vaccinales

### *3.2.1. Avantages et inconvénients des différentes stratégies vaccinales*

Lors de la mise en place d'une vaccination le premier choix concerne la stratégie vaccinale à savoir une vaccination ciblée ou de routine. Nous constatons, pour la presque totalité des facteurs et cofacteurs impliqués dans l'infection à HPV, ils ne peuvent être reconnus qu'a posteriori et non a priori, c'est-à-dire après exposition au risque. Leur existence ne permet pas d'identifier une population dès l'adolescence plus à risque ultérieurement. De plus il n'existe pas en France de données détaillées sur les populations qui échappent au dépistage. Même en admettant qu'il soit possible de les définir sur critères sociaux, leur vaccination ciblée semble difficile. En effet il faudrait déterminer comment accéder à ces populations, comment organiser pour elles un programme de suivi de vaccination ce qui n'a pu être réalisé dans les vingt dernières années pour les mesures de dépistage.

Le choix d'un programme de vaccination adapté à la population française prend en compte différents critères. Certains critères classiques communs à tout type de vaccination comme le choix des sujets à vacciner (sexe et âge), le vaccinateur (médecin généraliste ou autre), la faisabilité de la vaccination (présence d'un rendez vous vaccinal ou d'une visite programmée), l'acceptabilité de la vaccination, le rapport bénéfices-risques, rapport coût-efficacité...

D'autres critères sont par contre plus spécifiques à la vaccination anti-HPV, tenir compte de la place respective de la vaccination et du dépistage. Il s'agira aussi de tenir compte du mode de transmission du HPV, et donc de l'intérêt d'effectuer la vaccination avant l'âge

des premiers rapports sexuels. En France, l'âge moyen des premiers rapports sexuels se situe autour de 17,5ans mais 18% des jeunes filles de 15ans ont déjà eu des rapports sexuels.

Trois stratégies de vaccination des femmes ont été envisagées et analysées par un groupe d'experts :

- vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 13 ans.
- vaccination des jeunes filles âgées de 16 à 18 ans.
- vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 13 ans, avec rattrapage de 16 à 18 ans pendant une période temporaire.

### **Vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 13ans**

La vaccination interviendrait avant les premiers rapports sexuels, donc avant les premiers risques d'infection par un HPV. La vaccination s'adresserait presque toujours à des sujets naïfs pour les HPV.

D'un point de vue immunitaire, les adolescentes de 9 à 15 ans présentent des titres en anticorps plus élevés après vaccination que les jeunes femmes de 16 à 23 ans.

Les professionnels de santé appelés à vacciner sont les généralistes et les pédiatres. Ils sont habitués à la vaccination. La vaccination en milieu scolaires est inenvisageable en France après les difficultés rencontrées avec la vaccination HBV.

De plus un rendez vous vaccinal existe à cet âge, la population concernée serait donc facilement accessible, ce qui permettrait une bonne adhésion au programme vaccinal.

Cet âge est celui des premières règles, moment idéal pour aborder avec les jeunes filles et leurs parents (ces derniers intervenant encore à cet âge dans la décision de vacciner) des sujets concernant leur puberté, leur hygiène de vie, la contraception et leur éducation sexuelle.

La stratégie vaccinale très ciblée laisserait de coté les adolescentes plus âgées, dont le risque de cancer du col de l'utérus ne serait pas modifié. Il est également envisageable de penser que la vaccination susciterait une fausse perception de sécurité, et que le comportement sexuel des jeunes vaccinées s'en trouverait modifié.

D'autres vaccins étant administrés, il est possible que des interférences existent avec d'autres valences administrées concomitamment. La co-administration avec le vaccin VHB est bien tolérée et immunogène.

L'acceptabilité d'une vaccination HPV à l'âge de 11-13ans reste à évaluer auprès des parents et des adolescentes intéressées, sujet dont il sera question dans la l'enquête réalisée en officine.

### **Vaccination des jeunes filles âgées de 16 à 18ans**

Les jeunes filles de cet âge sont plus réceptives aux messages concernant la sexualité et les affections gynécologiques que celles âgées de 11 à 13 ans. De plus on se trouve au début de la période d'acquisition de l'infection par les HPV.

A l'âge de 16-18 ans, près de la moitié des jeunes filles ont déjà eu des rapports sexuels, et donc potentiellement pu être infectées par un HPV. Dès l'âge de 15 ans, près de 20% des jeunes filles ont eu des rapports sexuels. La vaccination risque donc d'être trop tardive, et de ne pas s'adresser obligatoirement à une population naïve.

Il existe dans cette tranche d'âge un rendez vous vaccinal mais les jeunes filles semblent moins facilement mobilisables pour des actions de prévention, la couverture vaccinale et l'observance des trois injections risque donc d'être plus faible que chez les sujets plus jeunes.

La vaccination à cet âge peut susciter une fausse perception de sécurité par rapport aux IST, et pourrait modifier le comportement sexuel des jeunes vaccinées.

Comme pour toute vaccination dans cette tranche d'âge, la survenue de maladies auto-immunes coïncidentes sans lien avec la vaccination est un risque. Cela pourrait nuire à cette stratégie vaccinale.

Les professionnels de santé amenés à vacciner seraient les médecins généralistes, voire les gynécologues peu impliqués à ce jour dans la vaccinologie.

### **Vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 13 et en rattrapage les 16-18 ans**

Ce programme permettrait d'obtenir plus rapidement que dans les deux premières stratégies précédemment décrites un taux de couverture vaccinale élevé, et donc de donner toutes les chances aux adolescentes devenues femmes d'éviter les affections induites par les HPV concernés.

Ce programme serait plus difficile à mettre en place car il nécessiterait de délivrer plusieurs messages à des populations ciblées différentes et à des professionnels de santé différents.

### **Vaccination des 18-25 ans**

Au delà de 18 ans on ne dispose pas de données d'efficacité vaccinale. Cette stratégie serait efficace pour les femmes naïves (mais il existe une grande probabilité d'avoir déjà rencontré des HPV) et pour celles qui n'ont pas été infectées par les géotypes contenus dans le vaccin. Il n'existe pas à cet âge de rendez vous vaccinal

La vaccination des femmes âgées de plus de 25 ans reviendrait à vacciner toute la population, ce qui ne constitue pas une politique cohérente de santé. Cette stratégie n'apparaît pas pertinente dans le cadre d'un programme de vaccination de routine. La vaccination pourrait être envisagée de façon individuelle pour certaines femmes appartenant à cette tranche d'âge (76).

#### ***3.2.2. Recommandations des autorités Françaises***

En France, le Comité Technique des Vaccination et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique a établi une directive d'utilisation du vaccin Gardasil® le 9 mars 2007. La Commission de transparence a jugé le service médical rendu (SMR qui représente l'intérêt clinique et la place en santé publique) comme important, et l'amélioration du service médical rendu (progrès thérapeutique) comme modéré (ASMR III).

Le vaccin Cervarix® a lui obtenu une AMM européenne en septembre 2007 pour « la prévention des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus lié aux papillomavirus humain (HPV) de types 16 et 18, chez les jeunes filles à partir de 10 ans ». Différentes stratégies vaccinales ont donc été étudiées par des experts en santé publique afin de définir la population cible.

#### **▪ Population cible**

En France le vaccin est proposé aux adolescentes âgées de 14 et en rattrapage, les jeunes filles et femmes d'âge compris entre 15 et 23 ans n'ayant pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard l'année suivant leur premier rapport, en prévention des maladies provoquées par les papillomavirus humain (HPV) de type 6, 11, 16, et 18 . Cette proposition pourrait être faite à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, ou d'une consultation pour un autre motif.

Aux Etats-Unis, les recommandations diffèrent, partant du constat que plus la vaccination est précoce meilleure était l'immunité, et le fait que certaines adolescentes peuvent avoir eu des rapports sexuels avant 14 ans. La vaccination est donc indiquée chez les jeunes

femmes âgées de 9 à 15 ans, avec un rattrapage possible de 16 à 26 ans comme c'est le cas en France.

- **Schéma vaccinal**

Le schéma vaccinal comporte 3 de 0,5 ml en injections intramusculaires, réparties de la façon suivante 0, 2,6 mois pour le Gardasil® et 0, 1,6 mois pour le Cervarix®.

D'un point de vue immunologique, la deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie à ce jour.

- **Recommandations concernant les laboratoires commercialisant les vaccins**

Les laboratoires pharmaceutiques produisant ou amenés à produire un vaccin HPV devront promouvoir simultanément dans leur communication l'utilisation de ce vaccin et le dépistage des lésions du col de l'utérus, ainsi que mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30% des cancers.

Dans un avis paru le 14 décembre 2007, le HCSP a expliqué que dans l'état actuel des connaissances, il recommandait préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent dans le cadre de la stratégie de prévention de la morbidité et de la mortalité liées aux HPV.

### 3.3. Questions non résolues

#### ***3.3.1. La vaccination des hommes ?***

La vaccination des hommes contre les types 16 et 18 présentent un intérêt certain du fait des lésions du pénis, de l'anus et de l'oropharynx qui, bien que moins fréquentes que chez la femme, concernent un nombre non négligeable de sujets. Il est actuellement difficile d'estimer l'efficacité de vaccins anti-HPV chez l'homme puisque aucun résultat n'a encore été publié. Il est en effet possible que les bons résultats observés chez la femme ne soient pas observés chez l'homme puisque les lésions chez l'homme sont en général sur la muqueuse génitale externe où les anticorps sont peu présents. Si le rapport coût /efficacité de la vaccination chez l'homme ne semble pas justifier la mise en place de programmes nationaux de vaccination (77). La vaccination des hommes devrait cependant réduire l'incidence de la maladie en diminuant le nombre de contamination lors des rapports sexuels. En effet, l'homme étant considéré comme le réservoir du virus, il est souhaitable

d'envisager de le vacciner si l'on souhaite à l'avenir éradiquer les infections par les HPV 16 et 18.

Les résultats de l'immunogénicité et d'efficacité suggèrent qu'il n'est pas nécessaire de faire une injection de rappel avant 5 ans (78,79). On ne connaît pas la corrélation entre le taux d'anticorps neutralisant et l'effet protecteur. On peut penser qu'un effet booster de l'immunité pourrait néanmoins se produire avec de nouvelles expositions naturelles au virus, mais dont la performance reste à démontrer. De plus, il est possible que, même avec un taux très faible d'anticorps, voire en l'absence d'anticorps détectables, il existe une immunité suffisante pour empêcher la survenue d'une infection persistante. L'analyse des données de non-protection du vaccin devrait permettre de confirmer la nécessité d'une injection de rappel et d'en fixer le calendrier.

### ***3.3.2. La Vaccination des immunodéprimés ?***

De manière prospective, vu le risque accru d'infections et de cancers à HPV dans ces populations (greffés, transplantés, VIH positives...). La vaccination pourrait être proposée lors d'un diagnostic HIV positif, avant l'introduction d'un traitement immunosuppresseur ou dans le cadre d'une maladie auto-immune. Il reste toutefois à démontrer l'efficacité d'une immunisation chez ce groupe.

### ***3.3.3. Vaccin de 2ème génération ?***

Les vaccins de deuxième génération pourraient inclure plus de génotypes. En effet, environ 30% des cancers du col de l'utérus ne sont pas prévenus par les vaccins actuels. Les enquêtes sero-épidémiologiques ont suggéré que les anticorps dirigés contre un génotype n'induisaient pas de protection contre d'autres génotypes. Par conséquent, un vaccin idéal devrait contenir les 15 génotypes qui sont associés au développement du cancer du col de l'utérus. Cependant, certains de ces génotypes ne sont responsables que d'une faible proportion des cancers du col (moins de 1%). L'inclusion plus raisonnable dans le vaccin des 4 à 7 types d'HPV à haut risque les plus fréquents ne conduirait qu'à une augmentation de la protection relativement faible (10-15%), pour des difficultés techniques et des coûts de production peu en rapport avec le gain d'efficacité. En Revanche, l'addition de la protéine mineure de capsid, L2, est une option qui paraît intéressante. En effet il a été démontré que la protéine L2 contient un épitope induisant des anticorps assurant une protection contre de nombreux types, même génétiquement éloignés. Avant de disposer d'un vaccin L1-L2 universel, il reste à déterminer quelle

formulation antigénique permettrait d'obtenir une forte réponse immune contre la protéine L2. En effet, dans une capsid L1-L2, la protéine L2 est en faible quantité par rapport à la protéine L1 et est peu présente en surface des VLP, avec comme conséquence une réponse immune faible contre cet antigène.

**PARTIE III : ENQUÊTE SUR LE NIVEAU DE  
CONNAISSANCE DE LA POPULATION NANTAISE A  
L'OFFICINE**

# **1. INTRODUCTION**

Différentes enquêtes réalisées auprès du public en 2004, montrent que plus de 80% des femmes n'ont pas la moindre idée de la cause du cancer du col. La mise sur le marché des vaccins HPV en 2007 pour Gardasil® et en 2008 pour Cervarix® a clairement permis de renforcer les actions d'éducation et d'information sur les causes de la maladie et les moyens qu'il existe pour la prévenir. Un large programme d'éducation du public et d'information des professionnels a été mis en place, cela fait partie des requis indispensables au bon développement d'un programme vaccinal. Les messages doivent être clairs et sans ambiguïtés, il faut donc bien faire la distinction entre l'infection HPV relativement fréquente et asymptomatique dans la population générale et ses conséquences plus rares que sont les précancers et cancers du col utérin. Le discours lors de cette communication doit aussi bien s'adresser aux parents et adolescente étant donné l'âge du vacciné, sans dramatisation, ni au contraire sans induction de comportements à risque.

Une étude a été menée en France afin d'évaluer l'acceptabilité parentale de la vaccination anti-HPV (étude Sauvegarde) des filles de 11 à 18 ans, lorsqu'elle est proposée aux mères par leur gynécologue, et à étudier les facteurs susceptibles de l'influencer.

Les femmes réservent donc un accueil très favorable à la vaccination de leurs filles. En effet selon les gynécologues, 9 mères sur 10 seraient prêtes à parler de la vaccination à leurs filles, et 8 mères sur 10 seraient prêtes à les faire vacciner. Mais elles ont besoin d'être rassurées quant à l'efficacité du vaccin et à sa tolérance. Deux raisons motivent le choix de la vaccination : le fait que ce soit le gynécologue qui le recommande (66%) et la connaissance de la gravité de la maladie (62%). Plus rarement est évoqué le fait que les jeunes filles ont des contacts amoureux très précoces (26%). Pour les 14% de mères défavorables à la vaccination, parler de sexualité est une des raisons du refus. De plus, malgré une excellente adhésion au principe de la vaccination, elles ont tendance à différer l'acte vaccinal. Globalement, les mères sont assez bien informées puisque 7 mères sur 10 savent qu'un virus est responsable du cancer du col de l'utérus. Cette information leur a été délivrée dans la moitié des cas par leur gynécologue ou le plus souvent par la presse écrite, la télévision ou la radio (80).

La troisième partie de ma thèse concerne donc la communication, l'information du public.

L'objectif de l'enquête étant d'évaluer le niveau de connaissance de la population officielle concernant la vaccination anti-HPV afin d'apprécier l'impact des campagnes de prévention sur le grand public. Cela permettrait de renforcer l'information sur les axes qui restent peu ou

mal compris, et notamment de voir quel rôle le pharmacien d'officine en tant que professionnel de santé peut jouer dans l'éducation en santé.

## **1. La réalisation de l'enquête**

### **1.1. Le questionnaire**

Un questionnaire a été rédigé avec l'aide de Mme Billaudel (professeur de virologie) afin de s'assurer que les questions posées étaient compréhensibles. Il s'agissait aussi de sélectionner les questions pertinentes pour évaluer le niveau de connaissance sur la maladie, le vaccin, d'appréhender l'acceptabilité des adolescentes ou de leur parents et de comprendre leurs réticences.

L'enquête a été menée de juin à novembre 2009 au sein des officines de la région nantaise. Etude a été réalisée sur un échantillon de 89 personnes, dont 7 adultes, et 82 adolescentes et jeunes femmes âgées de 14 à 25 ans (Annexe 2).

Le questionnaire devant être diffusé au sein des officines de la région nantaise cela comportait un impératif, le questionnaire devait être concis afin d'inciter les pharmaciens à participer à l'étude. Le temps de passage à l'officine des patients étant court, le questionnaire devant être complété au comptoir il fallait donc que les questions soit simples, compréhensible et leur nombre limitées afin de ne pas gêner le bon fonctionnement de l'officine.

### **1.2. La diffusion du questionnaire**

Une fois élaboré le questionnaire a été diffusé dans différentes officines de la région nantaise aussi bien au centre ville qu'en périphérie (36 pharmacies au total). Les pharmaciens se sont montrés volontaires, voire enthousiastes pour certains car cela leur permettait suite à la réalisation du questionnaire d'aborder le sujet de la vaccination anti-HPV aussi bien sur son intérêt que sur les modalités pratiques (nombre d'injections, observance). Les sujets concernant la sexualité étant délicat à aborder dans la pratique officinale courante et pourtant nécessaire dans le cadre de la promotion des campagnes vaccinales et de la prévention des IST.

Pour la réalisation de l'étude, nous avons interrogé la population officinale (adolescentes ou parents) se présentant en pharmacie afin de se faire délivrer le vaccin anti HPV qu'il s'agisse d'une première délivrance ou d'un renouvellement.

La plus part des variables étaient qualitatives elles sont décrites par les effectifs et les pourcentages correspondants. Les estimations ponctuelles et par intervalle de confiance à 95% (IC : 95%) sont fournies. La comparaison de la répartition des réponses selon les tranches d'âge a été réalisée par un test exact de Fisher compte tenu des effectifs.

## **2. Les résultats de l'enquête**

La population étudiée se compose majoritairement de jeunes filles de 14 à 25 ans (92,1%) et de quelques parents âgés de 36 à 49 ans (7,8%). Ces 89 personnes ont complété de façon anonyme le questionnaire à l'officine ou parfois chez elles, après que le pharmacien ait expliqué de façon brève l'objectif du questionnaire à savoir évaluer l'état de connaissance de la population concernant la vaccination contre le papillomavirus.

Aucune information n'a été donnée préalablement à la réalisation du questionnaire. La présentation du document amenait simplement à préciser qu'il s'agissait d'une étude et qu'il était donc demandé de remplir le questionnaire. Le temps de remplissage était libre.

### **2.1. Les sources d'information et l'acceptabilité de la vaccination :**

On constate une multiplication des sources d'information concernant la vaccination, aussi bien les médias avec les différentes campagnes de vaccination des laboratoires via la télévision, internet, ou la presse, que l'entourage plus ou moins proche (amies, famille, professeur de collègue...).

Près de 33% des personnes enquêtées ont appris l'existence du vaccin par différents biais, 2 voir 3 sources d'information, associant le plus souvent la télévision ou l'entourage, et le médecin de façon systématique.

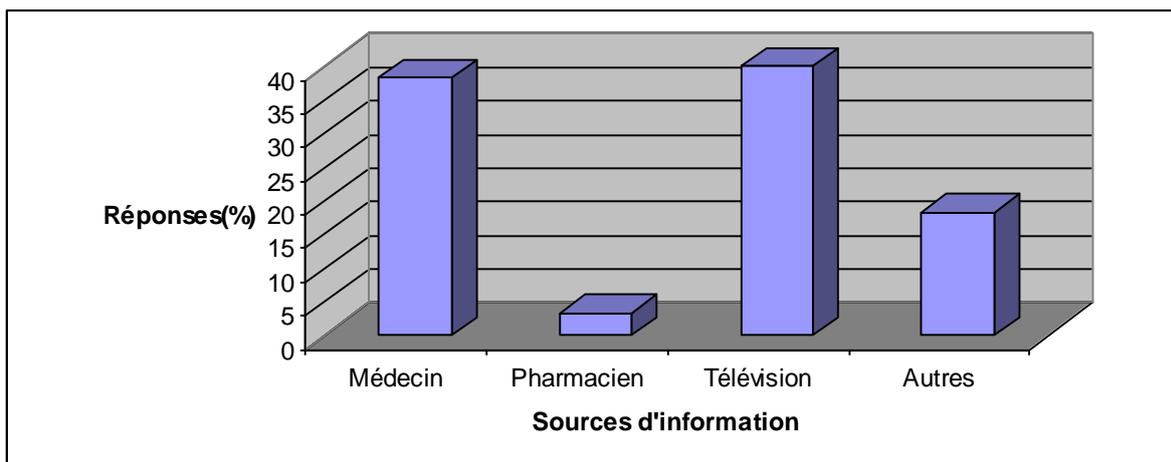
Les campagnes de vaccination promues par les laboratoires et les organismes publics retiennent donc l'attention de nos enquêtés. Les moyens de communication, permettent de prendre connaissance de l'existence du vaccin mais ne vont pas jouer un rôle décisif dans la décision, ils permettent surtout d'ouvrir le dialogue avec le médecin traitant.

Ce dernier reste considéré comme la source d'information la plus fiable, c'est donc souvent à l'initiative et suite aux explications du médecin que la décision d'accepter ou non la vaccination se fait.

Le pharmacien n'est évoqué que pour 3,3% des personnes interrogées. Des progrès restent encore à faire pour renforcer le rôle du pharmacien dans les campagnes de prévention vaccinale. D'autant que le pharmacien est le second professionnel de santé avec lequel les français se disent le plus souvent en contact, derrière le médecin généraliste. Cette proximité et le fait qu'il soit aisément accessible doit en faire un interlocuteur de choix sur les questions de prévention de la santé.

De plus la relation de confiance qu'il peut avoir avec sa clientèle peut lui permettre de conseiller, d'informer sur la prévention, le dépistage, le suivi, le traitement des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus mais aussi orienter vers une consultation médicale.

Il faut donc une réelle implication du pharmacien d'officine qui en assurant sa propre formation continue va permettre d'améliorer la compréhension du public en donnant une information précise et complète, celles-ci pourront décider en connaissance de cause.



**Figure 12 : Sources d'information pour le vaccin anti-HPV**

\*Autres= entourage, famille ou amies

Les sujets ayant répondu au questionnaire, sont des personnes se présentant à l'officine afin de se voir délivrer le vaccin, celles-ci ont donc pris la décision de se faire vacciner il n'est donc pas étonnant de constater que près de 92 % (IC 95% [84,4% - 96,4%]) considèrent avoir reçu une information suffisante sur l'intérêt, les modalités de vaccination. Or, parmi cette population (près de 8%) on voit qu'il persiste encore des zones d'ombres, des incompréhensions.

Pour la plus part de ces jeunes filles la première source d'information a été soit l'entourage ou la télévision, d'où la nécessité d'un complément d'information obtenu auprès du médecin

traitant ou du gynécologue. Ce qui confirme le rôle majeur du médecin dans la décision de vaccination.

On peut donc dire que si les différentes campagnes de publicités dans les medias ont permis a la population d'avoir connaissance de l'existence du vaccin cela ne semble pas être suffisant. Il parait donc nécessaire de poursuivre les campagnes de prévention, de renforcer le rôle du médecin, mais aussi inciter les pharmaciens d'officine à s'impliquer davantage. La question qui se pose à l'officine c'est faut il attendre une demande pour aborder les sujets de prévention et donc du vaccin contre le papillomavirus ? Pour cela il faut que le pharmacien d'officine adopte dans sa pratique quotidienne non pas une attitude de contrôle mais aussi une attitude éducative, centrée sur les besoins et attentes du patient. Il peut ouvrir le dialogue lors de la délivrance des pilules contraceptives par exemple, et par des questions simples évaluer le niveau de connaissance et apporter un complément d'informations lors de la délivrance du vaccin.

La vaccination, un geste médical pratiqué en prévention du développement de certaines maladies, a bien entendu une image plutôt positive. Cette image positive a quelque fois été mise à mal, notamment lors de la polémique sur le vaccin contre l'hépatite B. Les personnes sont demandeuses d'informations complémentaires, ou souhaitent être rassurées sur les rumeurs d'effets secondaires dont le lien avec le vaccin n'est pas établi à ce jour. Pour d'autres il s'agit plus d'une inquiétude du fait de l'absence de recul sur le vaccin, des doutes quant a l'efficacité, mais aussi sur la possibilité d'apparition d'effets secondaires a long terme. Même si il existe certaines réticences à se faire vacciner, elles ont un avis favorable sur ce nouveau vaccin et toutes ont finalement fait le choix d'accepter considérant qu'il est important de se protéger contre le cancer du col de l'utérus. Il s'agit pour elles d'un nouveau vaccin tout aussi important que les autres.

## 2.2. Connaissances sur le vaccin et le cancer du col de l'utérus

### *2.2.1. Le schéma vaccinal*

Le schéma vaccinal est bien maitrisé par la population, 52.8% (IC 95% [42,5%-62,9%]) des personnes interrogées connaissent le nombre et intervalle entre chaque injections, ce qui permet de s'assurer de l'observance et donc de l'efficacité de la campagne de vaccination.

Pour les autres 39,3% (IC 95% [29,8%-49,7%]) c'est surtout le principe des 3 injections qui a été retenu. Mais 7,9% (IC 95% [3,6%-15,6%]) des enquêtés ignorent les modalités de vaccination, c'est pour cette partie de la population que le pharmacien en tant que dernier

maillon de la chaîne de soin se doit de rappeler à la délivrance la nécessité d'effectuer les 3 injections en moins d'un an.

### ***2.2.2. La population vaccinale***

Pour cette question était considéré comme « une connaissance bonne » si apparaissait l'ensemble des éléments présents dans les recommandations du CTV (Comité Technique des vaccinations) à savoir « vaccination des jeunes filles de 14 ans. Le vaccin est également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de la vie sexuelle ».

Était considéré comme une « connaissance moyenne » s'il était fait mention dans la réponse de l'intervalle d'âge de la population à vacciner sans autres précisions. La connaissance était considérée comme mauvaise si, l'intervalle d'âge n'est pas mentionné ou faux.

Dans cette enquête, au total 41% (IC 95% [31,9% - 52,0%]) des sujets ont une bonne connaissance. On constate que pour les âges plus élevés semble mieux connaître la cible du vaccin, mais le test s'avère non significatif ( $p = 0,596$ ). Ceci peut s'expliquer par le fait que pour les adolescentes souvent la décision de se faire vacciner est prise en commun accord avec leurs parents, elles se reposent souvent sur l'avis de ces derniers et sont moins enclines à s'informer davantage sur le sujet.

**Tableau IX : Connaissance par le public de la population vaccinale cible (%)**

	14-17ans n=41	18-25ans n=41	Parents n=7	Total n=89
Connaissance « bonne » N (%)	14 (34,2%)	20 (48,7%)	3 (42,8%)	37 (41,5%)
Connaissance « moyenne » N (%)	15 (36,5%)	10 (24,4%)	3 (42,8%)	28 (31,5%)
Connaissance « mauvaise » N (%)	12 (29,3%)	11 (26,9%)	1 (14,4%)	24 (27%)

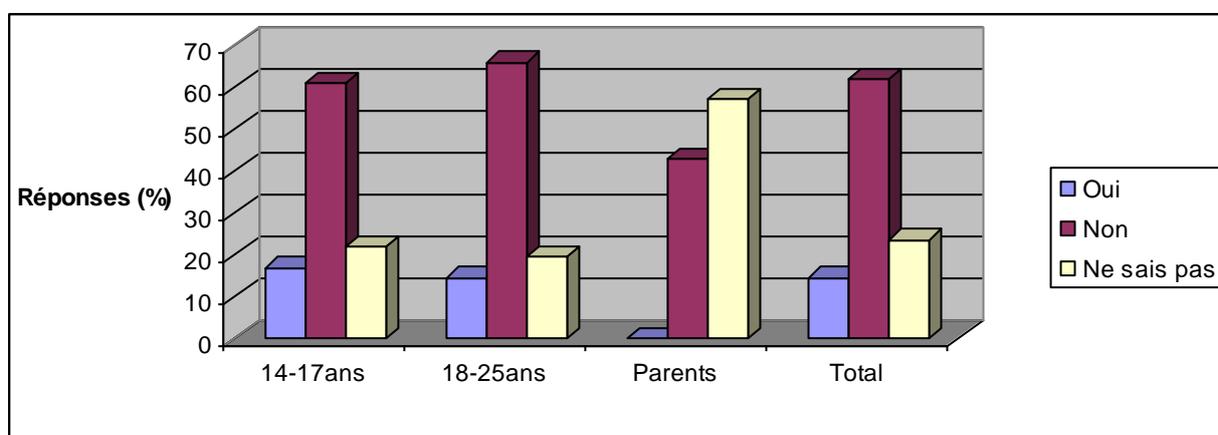
### **2.2.3. L'agent en cause dans le cancer du col de l'utérus :**

Si la majorité des sujets se disent bien informés concernant la vaccination, et son intérêt dans la prévention du cancer du col de l'utérus on observe que près de la moitié (49,3%) ignorent quel est l'agent responsable de la pathologie, n'ont pas entendu parler du HPV ni de l'origine virale du cancer du col.

Il faut renforcer l'information et insister sur le lien de cause à effet entre le papillomavirus et le cancer du col de l'utérus

### **2.2.4. La protection du vaccin:**

La vaccination est efficace en prévention d'environ 70% des cancers du col de l'utérus. La protection partielle du vaccin semble être bien intégrée par le public quelque soit l'âge. On constate cependant que 39% des 14-17ans et 34,1% des 18-25ans pensent que le vaccin protège contre tout les HPV ou ne se prononcent pas sur la question.

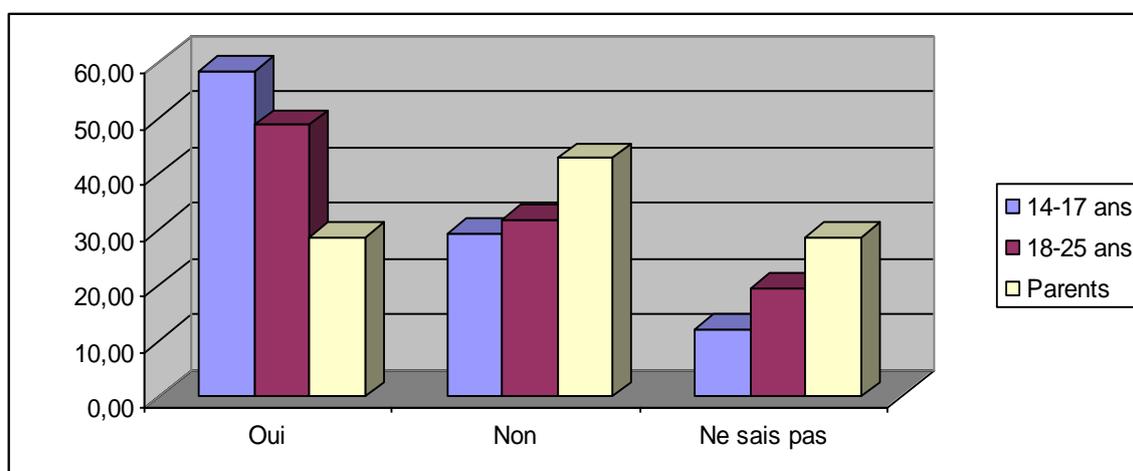


**Figure 13 : Réponse à la question « le vaccin protège-t-il contre les infections à papillomavirus ? »**

### 2.2.5. Le Préservatif :

Parmi les nombreuses études réalisées pour évaluer l'efficacité des préservatifs, aucune n'a démontré l'efficacité du préservatif pour prévenir l'infection génitale à HPV et les pathologies qui lui sont associées.

Sur ce thème, le cas des vaccins anti-HPV est particulier dans la mesure où il faut communiquer afin de prévenir une infection sexuellement transmissible, susceptible d'évoluer en cancer. Voici le message donné lors des campagnes de prévention « les préservatifs sont une précaution avisée contre une large variété d'infections sexuellement transmissibles. Toutefois, ils ne protègent pas entièrement contre les virus HPV, car la peau à proximité immédiate de la zone génitale non couverte par le préservatif, peut également porter les virus ». Cela encourage à poursuivre l'utilisation du préservatif pour la prévention des autres infections sexuellement transmissibles, mais crée une certaine confusion auprès du public qui associe IST et préservatif, que l'on retrouve dans la réponse à cette question notamment chez les jeunes filles. Il faudra être vigilant sur la perception du message même si cette erreur d'interprétation n'est pas préjudiciable en termes de santé publique.



**Figure 14 : Réponse à la question « Selon vous le port du préservatif protège-t-il contre les infections à papillomavirus ? »**

### 2.2.6. Le frottis :

Les personnes interrogées sont près de 95% à être conscientes de la nécessité et de l'importance de poursuivre le dépistage par frottis en complément de la vaccination.

La vaccination ne se substitue pas au dépistage par frottis qui doit être maintenu selon les recommandations, y compris chez les femmes vaccinées.

Seul 5 adolescentes n'ont pas répondu à cette question ou ne savaient pas, ceci peut être dû à la méconnaissance de ce moyen de dépistage, puisque l'examen gynécologique et donc le frottis ne sont indiqués que lorsque celles-ci auront eu des rapports sexuels.

### **3. Discussion et conclusion**

Les biais de l'enquête sont essentiellement liés au questionnaire qui n'est pas assez détaillé, il ne permet pas de fournir assez d'éléments sociodémographiques qui auraient pu être intéressants pour l'interprétation des données. Mais il s'agissait d'un impératif (questionnaire court) afin qu'il soit accepté par les pharmaciens d'officines, et de les encourager à participer à l'enquête, sans perturber leur exercice officinal. Cela m'a permis d'obtenir un échantillon plus important et qu'il soit représentatif de la population nantaise.

Le niveau de connaissance du public reste encore trop faible, notamment concernant l'origine virale de l'infection à HPV et du cancer du col de l'utérus. De nombreuses adolescentes ignorent les modalités vaccinales, mais aussi la protection partielle du vaccin mais elles semblent avoir bien compris l'utilité d'un suivi médical, de l'intérêt de l'association de la vaccination et du dépistage par frottis.

Les recommandations qui peuvent être faites suite à cette enquête est de poursuivre les campagnes d'information et d'impliquer davantage les médecins, et les pharmaciens pour remplir leur mission de santé publique dans la prévention du cancer du col de l'utérus.

En effet, les pharmaciens d'officine comme les médecins généralistes sont de plus en plus sollicités par les pouvoirs publics, les agences sanitaires, l'assurance maladie pour remplir en complément de leur rôle dans les soins curatifs, un ensemble de missions de maintien en santé de la population. Qu'il s'agisse de déterminants de santé majeurs : tabac, alcool, nutrition ; de la lutte contre les maladies infectieuses... Ces professionnels de santé sont en première ligne pour transmettre à leurs patients/clients des informations sur l'état de la science sur de multiples sujets de santé, à conseiller ce qui leur semble bon et aussi à aider les personnes à faire des choix concernant la santé.

La question qui se pose c'est comment les pharmaciens d'officine peuvent-ils s'approprier et mettre en pratique des nouvelles informations utiles à leur pratique ?

Il existe de nombreuses définitions de l'éducation pour la santé, son rôle est de « permettre au citoyen d'acquérir tout au long de sa vie les compétences et les moyens qui lui permettront de se

protéger, voire d'améliorer sa santé et celle de la collectivité », elle s'intéresse également « aux contextes dans lesquels les apprentissages sont les plus favorables ». Cette éducation se fait grâce à l'utilisation d'outils d'interventions, ce qui implique une interaction entre l'intervenant et le destinataire. On voit dès lors la place que peut tenir le pharmacien d'officine dans cette stratégie. Morrow *et al* signalent que 78% de la communauté des pharmaciens sont d'accord avec l'idée que l'éducation pour la santé devrait faire partie de leur rôle (et pratique) et 53% d'entre eux signalent que leur clients s'attendent à recevoir des informations de la part de leur pharmacien.

Les clients sont demandeurs d'informations, il faut alors se demander quels sont les difficultés que peuvent rencontrer les pharmaciens d'officine pour aborder les sujets de prévention en général et la vaccination HPV en particulier.

En 1998, une enquête a été réalisée auprès d'un échantillon représentatif de 1 000 pharmaciens d'officine sur le thème de la prévention et de l'éducation pour la santé. L'objectif était d'évaluer le degré d'implication des pharmaciens et mettre le doigt sur les difficultés qu'ils rencontrent dans le domaine de la prévention, afin de mieux définir les programmes d'éducation pour la santé impliquant les pharmaciens.

Les résultats de l'enquête montrent que plus de la moitié des pharmaciens pensent que leur rôle en matière de prévention est important. Leur investissement varie cependant en fonction des thèmes, en fonction de leur comportement en santé, et en fonction de leur disponibilité (le manque de temps pouvant être un frein au dialogue). Mais surtout émerge une difficulté tenant même à la fonction même du pharmacien : la difficulté pour lui de se positionner comme acteur de prévention par rapport à des personnes qui viennent chercher des médicaments et qui ne sont pas forcément enclines à recevoir des informations ou à dialoguer sur des thèmes de prévention.

Selon les pharmaciens interrogés, le frein le plus important à la mise en œuvre d'actions de prévention est le manque de temps (47%), la résistance des patients (29%), le manque de support pour intervenir (10%) et enfin le manque de formation (3%). Le fait que ce ne soit pas une activité valorisante ou rémunérée n'est pas citée comme un frein spécifique.

On observe un lien étroit entre la perception de la demande des clients et l'attitude des pharmaciens. Plus le pharmacien juge le client demandeur d'informations, plus il affirme aborder de lui-même le sujet.

En effet, les pharmaciens qui considèrent avoir un rôle important à jouer en matière de prévention sont plus fréquemment " interventionnistes " auprès de leurs clients que ceux qui

déclarent que leur rôle est limité ou nul. Mais on ne peut pas déterminer quelle est la cause et quelle est la conséquence de cette situation

Pour mener à bien des activités d'informations et d'éducation pour la santé et ainsi remplir un rôle actif au sein de la communauté, cela nécessite de la part des pharmaciens des compétences (formation continue, Cespharm, inpes...) et des aptitudes à informer et à communiquer ces savoirs. La représentation qu'ils ont de leur rôle va conditionner leurs activités préventives et éducatives auprès de leurs clients.

## **CONCLUSION**

L'histoire de l'infection à papillomavirus qui a vu le jour il y a une trentaine d'année voit son parcours aboutir sous nos yeux. En effet, la vaccination à HPV trouvera sa place comme complément au dépistage du cancer du col dans un mariage synergique en permettant de palier aux écueils du dépistage actuel. On peut aujourd'hui considérer la vaccination HPV comme un volet de sécurité supplémentaire en complément du dépistage traditionnel. Il faudra cependant veiller à ce qu'il n'y ait pas un relâchement conséquent du dépistage. C'est la raison pour laquelle les programmes vaccinaux doivent s'impliquer dans l'éducation, l'information et la promotion pour la santé. Cette communication devra s'adresser aussi bien au grand public qu'aux professionnels, afin d'assurer une adhésion et une performance accrue de la protection. Le pharmacien d'officine en tant que professionnel de santé doit participer à cette campagne de promotion pour la santé comme il à l'habitude de le faire sur d'autres thèmes de santé publique.

# BIBLIOGRAPHIE

- 1) Monsonego J. **Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale.** Springer. Paris, 2006.
- 2) Mouglin C, Bernard B, Lab M. **Biologie des infections à papillomavirus. Caractéristiques générales.** Ann Biol Clin. 1997 ; 55 : 553-63.
- 3) Doobar J, Ely S, Sterling J. **Specific interaction between HPV-16 E1-E4 and cytokeratins result in collapse of the epithelial cell intermediate filament network.** Nature. 1991; 352 : 824-7.
- 4) Pim D, Collins M, Banks L. **Human papillomavirus type 16 E5 gene stimulates the transforming activity of the epidermal growth factor receptor.** Oncogene. 1992; 7: 27-32.
- 5) Mouglin C, Humbey O, Gay C, Riethmuller D. **Papillomavirus humains, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus.** J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1999 ; 29 : 13-20.
- 6) Butz K, Whitaker N, Denk C, Ulmann A, Geisen C, Hoppe-Seyler F. **Induction of the p53-target gene GADD45 in HPV-positive cancer cells.** Oncogene 1999 ; 18: 2381-6.
- 7) Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. **The human papillomavirus -16 E7 oncoprotein is able to bind the retinoblastoma gene product.** Science. 1989 ; 243 : 934-937.
- 8) N.Munoz, F.X.Bosch, S.Sanjosé, R.herrero, X.Castellsague, K.V.Shah, P.J.Snijders, and C.L.Meijer. **Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.** The new England Journal of Medecine. 2003, 348 : 518-27.
- 9) Winer RL, Lee SK, Hughes JP et al (2003) **Genital human papillomavirus infection : incidence and risk factors in a cohort of female university students.** Am J Epidemiol. 1; 157(3): 218-26. Erratum in Am J Epidemiol; 157(9) : 858.
- 10) Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski, Syrjanen K, Syrjanen S. **Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood.** Am J Obstet Gynecol. 1996 ; 174 : 694-9.
- 11) Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. **Human papillomavirus DNA infomites on object used for the management of patients with genital human papillomavirus infections.** Obstet Gynecol. 1989 ; 74: 950-4
- 12) Geslin I, Mouglin C, Seilles E. **Biologie des infections à papillomavirus. Réponse immunitaire.** Ann Biol Clin. 1998; 56 : 267-76.
- 13) Dillner L, Fredriksson A, Persson E, *et al.* **Antibodies against antigens in cervical secretion from condyloma patients.** J Clin Microbiol 1993; 31: 192-7.

- 14) Rozendaal L, Westerga J, Van Der Linden JC *et al.* **PCR based high risk HPV testing is superior to neutral network based screening for predicting incident CIN3 in women with normal cytology and borderline changes.** J Clin Pathol. 2000 ; 53(8): 606-11.
- 15) P.M.O'Brien, M.S Campo. **Papillomaviruses: a correlation between immune invasion and oncogenicity ?.** Trends in Microbiology. 2003; 11 : 300-5.
- 16) F.Aubin, J.L.Pretet, C.Mougin, D.Riethmuller. **Infection à papillomavirus humains, Annales de Dermatologie et vénéréologie.** 2007; 134 : 8-9.
- 17) Cuzik J. **Role of HPV testing in clinical practice.** Virus Res. 2002 ; 89 (2) :263-9
- 18) Castellsague X, Bosh FX, Munoz M. **Environemental cofactors in HPV carcinogenesis.** Virus Res. 2002; 8 : 191-9
- 19) Syrjanen K, Shabalova I, Petrovichev N *et al.* **Oral contraception are not an independant risk factor for cervical intraepithelial neoplasia or high-risk human papillomavirus infections.** Anticancer Res. 2006; 26 : 4729-40.
- 20) J.S Smith, C Bosetti, N Numoz *et al.* **Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer : a pooler analysis of the IARC multicentric case-control study.** International Journal of Cancer. 2004; 111 : 431-439.
- 21) I. Silins, W. Ryd, A Strand. **Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus.** International Journal of Cancer. 2005
- 22) T. Fan, H.Lu, L.Shi. **Inhibition of apoptosis in chlamydia-infected cells : blockade of mitochondrial cytochrome release and caspase activation.** Journal of Experimental Medecine.1998; 187 : 487-96.
- 23) N.B.Kiviat, J.A. Paanoven, J. Brockway, *et al.* **Cytologic manifestation of cervical and vaginal infection : 1.Epithelial and inflammatory cellular changes.** JAMA.1985 ; 253 : 989-96.
- 24) W.E.Rawls, W.A.Tomkins, M.E.Figuerosa, and J.L.Melnick. **Herpesvirus type 2 :association with carcinoma of the cervix.** Science. 1968 ; 161 : 1255-6.
- 25) H.Zur Hausen. **Human genital cancer : synergism between two virus infections or synergism between and initiating evens ?.** Lancet. 1982 ; 2 : 1370-2.
- 26) F.X. Bosh, S. de Sanjose. **Chapter 1: Human Papillomavirus and cervical cancer.** Burden and assessment of causality. Journal of National Cancer Institue Monography. 2003 : 3-13.
- 27) Monsonego J. **Infection génitales à papillomavirus : du dépistage à la prévention.** 2006 : 22.
- 28) Mitchell MF, Hittelman WK, Lotan R, *et al.* **Chemoprevention trials and surrogate end point biomarkers in the cervix.** Cancer 1995; 76 : 1956-77.

- 29) Ferley J, *et al.* GLOBOCAN 2002. **Cancer incidence, mortality and prevalence world- wide.** IARC Cancer base n°5, version 2.0 (Lyon, France: IARC, 2004)  
[www.depdb.iarc.fr/globocan/GLOBO-frame.htm](http://www.depdb.iarc.fr/globocan/GLOBO-frame.htm)
- 30) Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, *et al.* **Cancer Incidence in Five Continents Vol.IX.** IARC Scientific publications. No.160. Lyon, 2007.
- 31) Guizard AV, Trétarre B. **Col de l'utérus. In : Réseau français des registres de cancer, Hospice civils de Lyon, Inserm, Invs, eds. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005.** Francim, HCL, Inserm, InVS. Saint Maurice, 2008.
- 32) Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, *et al.* **SEER Cancer statistics Review, 1975-2004.** National Cancer Institute. Bethesda, 2007.
- 33) Monsonogo J. **Infections à papillomavirus. Etat des connaissances, pratique et prévention vaccinale.** Springer. Paris, 2006.
- 34) Exbrayat. **Cancer du col de l'utérus : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.** Paris : InVS, 2003 :107-12.
- 35) Patnick J, Franco E, Monsonogo J. **New developments in cervical cancer screening and prevention.** Blackwell Science. Oxford. 1997 : 200 - 2.
- 36) Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J. **Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.** 2003.
- 37) Exbrayat C. **Col de l'utérus. In : Evolution de l'incidence et de mortalité par Cancer en France de 1978 à 2000.** Paris Invs, 2003 : 107-12.
- 38) Fender M, *et al.* [EVE, a regional campaign for screening of cervical cancer. **Organization, 7- year results and perspectives**] ( in French). Presse Med. 2003; 32 : 1545-51.
- 39) Morice P, Castaigne D. **Cancer du col utérin.** Paris : Masson, 2005 : 253-68.
- 40) World Health Organisation. **Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO global report.** Geneva. 2005.  
[www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf)
- 41) Ferlay L, Bray F, Pisani P, Parkin DM. **GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC.** Cancer Base N°5, version 2. Lyon. IARC Press, 2004
- 42) B H Yang, F I Bray, D M Parkin, J W Sellors, and Z F Zhang. **Cervical cancer prevention as a priority for prevention in different worl regions : an evaluation using years of life lost.** International journal of Cancer. 2004; 109 : 418-24.56.
- 43) Monsonogo J. **Infections génitales à papillomavirus : du dépistage à la prévention.** 2006 : 61.

- 44) Guizard AV, Sauvage M, Trétarre B, Danzon A, Molinié F. **Col utérin. In : Réseau Francim, ed. Survie des patients atteints de cancer en France. Etude des registres du réseau Francim.** Springer- Verlag. Paris, 2007 : 241-8.
- 45) Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot B, Maarouf N, Bouvier AM, *et al.* **Survie des patients atteints de cancer en France: étude à partir des données des registres du réseau Francim.** Bull Epidemiologique Hebdo 2007 ;9-10 :66-9.
- 46) FIGO( International Federation of Gynecology and Obstetrics). **Annual report on the results of treatment in gynecologica cancer.** Paris : FIGO, 1988 : 2.
- 47) GM Clifford, JS Smith, M Plummer, et al. **Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis.** British Journal of Cancer. 2003 ; 88 : 63-73.
- 48) FX Bosch, S de Sanjose. **Human Papillomavirus and cervical cancer. Burden and assessment of causality.** Journal of National Cancer Institute Monography. 2003 : 3-13.
- 49) N. Munoz, FX Bosch, X Castellsague, M Diaz, D Hammouda, KV Slah, and CJLM Meuer. **Against wich human papillomavirus types shall we can vaccinate and screen? The international perspective.** International Journal Of Cancer. 2004, 111 : 278-85.
- 50) I Danjanov, J Linder. **Anderson's pathology.** Mosby. 1996.
- 51) Holowaty P, Miller AB, Rohan T, *et al.* **Natural history of dysplasia of the uterine cervix.** J Natl Cancer. 1999; 91: 252-8.
- 52) Fender M, *et al.* **Eve, a regional campaign for the screening of cervical cancer Organization, 7-year results and perspectives.** *Presse Med.* 2003 ; 32 : 1545-51.
- 53) Morice P, Castaigne D. **Cancer du col utérin.** Paris : Masson. 2005 : 253-68.
- 54) Rousseau A, Bohet P, Merliere J,Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. **Evaluation du dépistage organisé et du dépistage indiciduel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie.** Bull Epidemiol hebdo 2002 :19 :81-3
- 55) Duport N, Bloch J. **Dépistage du cancer du col de l'utérus.** In : Guilbert P, Peretti-Watel P, Beck F, Gautier A, eds. **Baromètre cancer 2005.** Inpes. Saint-Denis, 2006:128-36.
- 56) Abenheim L. **Comission d'orientation sur le cancer.** Paris : Direction Générale de la Santé 2003.
- 57) **Direction générale de la santé-Groupe technique national sur le dépistage organise du cancer du col de l'utérus. Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.** DGS. Paris, 2006.  
[www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer\\_uterus/cctp.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer_uterus/cctp.pdf)
- 58) Vacher-Lavenu MC. **Rapport du groupe technique sur le dépistage du cancer du col de l'utérus.**DGS. Paris, 2007.

- 59) R J Kurman, D E Henson, A L Herbst, K L Noller, M H Schiffman. **Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop.** *Jama: the Journal of the American Medical Association.* 1994; 271 : 1866-9.
- 60) EM Burd. **Human Papillomavirus and cervical cancer.** *Clinical Microbiology Review.* 2003 ; 16 : 1-17.
- 61) ANAES. **Conduite à tenir devant un frotti anormal du col de l'utérus.** 1998
- 62) ANAES. **Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal.** Actualisation. 2002.
- 63) Hutchinson ML, Isenstein LM, Goodman A *et al.* **Homogenous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep processor.** *Am J Clin Pathol.* 1994 ; 101 : 215-19.
- 64) Lavery CR, Farnsworth A, Thurloe JK, Bowditch RC. **The importance of the cell sample in cervical Cytology: a controlled trial of a new sampling device.** *Med J Australia.* 1989 ; 150 : 432-6.
- 65) Mc Croru DC, Mather DB, Bastian L *et al.* **Evaluation of cervical cytology: Evidence Report/ Technology Assessment.** Rockville, Maryland, agency of Health Care Policy and Research
- 66) Bergeron C, Debaque H, Ayivi J *et al.* **Cervical smear histories of 585 women with biopsy proven carcinoma in situ.** *Acta Cytol.* 1997 ; 41 : 1676-80.
- 67) Monsenego J, Autillo-Touati A, BergeronC *et al.* **Liquid based cytology for primary cervical cancer screening a multicentre study.** *Brit J Cancer.* 2001 ; 84 (3) : 382-6.
- 68) Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ *et al.* **Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP Thin layers with matched conventional smears. Including initial biopsy results.** *Acta Cytol.* 1998 ; 40 : 189-97.
- 69) **Recommandations pour la pratique clinique. Conduite à tenir devant un frottis anormal de l'utérus.** Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Paris: Anaes, 1999.
- 70) **Place de la vaccination contre les papillomavirus humains en France : réflexion d'experts.** 2006 : 47.
- 71) **Place de la vaccination contre les papillomavirus humains en France : réflexion d'experts.** 2006 : 52.
- 72) Coursaget P, Touzé A. **Les vaccins contre les papillomavirus.** *Virologie.* Vol 10 - n°5 septembre octobre 2006 : 359.
- 73) **La revue du praticien, gynécologie et obstétrique.** 2007; 113 : 56.
- 74) **La revue du praticien, gynécologie et obstétrique.** 2007 ; 113 : 57.

75) AFSSAPS. **Communiqué de presse premier bilan de la surveillance des risques en France** du 25 janvier 2008 disponible sur

<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/080102.htm>

76) **Place de la vaccination contre les papillomavirus humains en France : réflexions d'un groupe d'experts.** 2006 : 64.

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

78) Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, *et al.* **Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particles vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow up from a randomised control trial.** Lancet. 2006 ; 367 : 1247-55.

79) Mao C, Koutsky LA, Ault KA, *et al.* **Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia a randomized controlled trial.** Obstet Gynecol 2006 ; 107: 18-27.

80) Safaty D. **Étude Sauvegarde : acceptabilité parentale de la vaccination anti-HPV.** Enquête nationale parrainée par la FNCGM. La revue du praticien, gynécologie-obstétrique. 2007 ; 113 :13-14.

# **ANNEXES**

## **Annexe 1: Critères OMS de Wilson et Jungner (1968).**

1. Pertinence : de la maladie à mettre en évidence doit appartenir aux problèmes de santé importants.
2. Traitabilité : la maladie doit être traitable au moyen d'une méthode thérapeutique généralement admise.
3. Disponibilité des moyens : les moyens disponibles pour poser le diagnostic doivent être suffisants.
4. Identification : un stade latent identifiable doit exister pour justifier la volonté de recherche.
5. Evolution naturelle : l'évolution naturelle de la maladie à mettre en évidence doit être connue.
6. Qui est malade ? Il doit exister un consensus sur les critères de maladie.
7. Méthode de détection : une bonne méthode de détection doit exister.
8. Acceptabilité : la méthode de détection doit être acceptable pour la population.
9. Coût- bénéfice : les coûts doivent être proportionnels aux bénéfices.
10. Continuité : le processus de détection doit être continu.

**Questionnaire : vaccination dans le cadre de la prévention du cancer du col de l'utérus**

Sexe : ....

Age : ....

- 1) Comment avez- vous appris l'existence de ce vaccin ? (médecin, pharmacien, télévision, autres...)
- 2) Avez-vous jugé l'information sur le vaccin suffisante pour accepter la vaccination ?
- 3) Connaissez- vous le schéma vaccinal ? (nombre d'injections ?, intervalle entre chaque injection ?)
- 4) Savez-vous à qui s'adresse ce vaccin ? (l'âge ?, les conditions de vaccination ?)
- 5) Savez-vous quel est l'agent en cause dans le cancer du col de l'utérus ?
- 6) Le vaccin protège-t-il contre toutes les infections à papillomavirus ?
- 7) Selon vous le port du préservatif protège-t-il contre les infections à papillomavirus ?
- 8) Pensez-vous qu'il soit nécessaire de poursuivre la réalisation de frottis cervico-vaginaux suite à la vaccination ?

**NOM- Prénoms : OUSAÏD Baya**

**Titre de la thèse :**

**Vaccination contre les papillomavirus humains : Enquête sur le niveau de connaissance de la population nantaise à l'officine**

---

**Résumé de la thèse :**

Le cancer du col de l'utérus est la deuxième cause de cancer chez la femme dans le monde. Même si le risque de cancer cervical est réduit par la pratique du frottis depuis les années 70, celui-ci n'empêche pas le développement des lésions précancéreuses. De plus, le taux de couverture de ce dépistage reste très insuffisant, particulièrement dans les pays en voie de développement, mais également dans les pays développés.

Le lien de causalité entre l'infection par certains Papillomavirus Humains (HPV), notamment les types 16 et 18, responsables de 70% des cas de cancers du col a encouragé le développement de vaccins préventifs.

Les essais cliniques des vaccins anti-HPV ont montré une prévention de 70 % à 82 % des cas de cancers du col. L'efficacité vaccinale n'est cependant démontrée que chez les jeunes filles jamais exposées aux virus et seulement pour les lésions associées aux types viraux du vaccin. Ces études ont abouti à la mise sur le marché Européen de deux vaccins en 2007.

Les autorités françaises ont recommandé la vaccination des jeunes filles de 14 ans et en « rattrapage », des jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans n'ayant pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant leur premier rapport. Des interrogations subsistent encore sur plusieurs points comme la population cible à vacciner (femmes adultes, population masculine), la durée de la protection immunologique ou encore la mise en place des futurs protocoles de dépistage.

La vaccination anti-HPV et le dépistage des lésions précancéreuses constituent désormais les nouveaux standards de prévention du cancer du col de l'utérus et devraient à l'avenir permettre de réduire considérablement l'impact de cette maladie. Dans cette optique l'accent a été mis sur l'information aussi bien auprès du grand public que du corps médical.

Cette thèse dresse un état des lieux des connaissances et perspectives sur l'infection à papillomavirus. Elle rapporte également les résultats d'une enquête sur le niveau de connaissance de la population nantaise à l'officine.

---

**MOTS CLÉS :**

**CANCER DU COL DE L'UTÉRUS ; PAPILOMAVIRUS HUMAIN ; VACCINATION ; PRÉVENTION ; DÉPISTAGE**

---

**JURY :**

**Président : Mme Françoise Ballereau, Professeur de pharmacie clinique**

**Membres du jury :**

**Mme Virginie FERRE, Professeur de virologie (Directeur de thèse)**

**Mme Véronique SEBILLE, Enseignant-chercheur en biostatistique**

**Mr Xavier Perineau, Pharmacien**

---

**Adresse de l'auteur : 12, Impasse André Breton 44400 REZÉ**