

THÈSE pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par

AURÉLIA RINGARD

Présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2008

**Vaccination contre les papillomavirus humains :
Nouvelle perspective pour la prévention du cancer du col de l'utérus ;
Enquête pharmaco-épidémiologique sur
l'acceptabilité de la population nantaise vis-à-vis du vaccin**

Président : Mme Virginie FERRÉ, Professeur de Virologie

Membres du jury :

Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de Pharmacie Clinique
M. Georges PICHEROT, Chef du service Pédiatrie – CHU Nantes

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE I.....	3
1. LES PAPILLOMAVIRUS.....	4
1.1. STRUCTURE DES PAPILLOMAVIRUS	4
1.1.1. Région L.....	4
1.1.2. Région E.....	4
1.1.3. Région URR.....	5
1.2. CLASSIFICATION	5
1.3. CYCLE VIRAL	6
1.3.1. Cycle non productif.....	6
1.3.2. Cycle productif.....	7
1.3.3. Conclusion, perspectives.....	8
1.4. CARCINOGENESE ASSOCIEE AUX PAPILLOMAVIRUS	8
1.4.1. Définition d'un virus oncogène.....	8
1.4.2. Mécanisme de la carcinogènèse.....	9
1.4.3. Association entre l'infection à HPV et le cancer du col de l'utérus.....	9
1.5. REPONSE IMMUNE AU COURS DES INFECTIONS HPV	10
1.5.1. Rôle de la réponse immunitaire cellulaire.....	10
1.5.2. Rôle des anticorps anti-capside virale	11
1.5.3. Echappement des HPV oncogènes au système immunitaire	12
1.6. CONCLUSION.....	12
2. INFECTIONS PAR LES PAPILLOMAVIRUS : TRANSMISSION ET EVOLUTION.....	13
2.1. HISTOPATHOLOGIE DES LESIONS CERVICALES ET TERMINOLOGIE.....	13
2.1.1. Classification histologique : les néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN).....	13
2.1.2. Classification cytologique : les lésions malpighiennes intra-épithéliales	14
2.2. TRANSMISSION DE L'INFECTION A HPV	15
2.3. EVOLUTION DE L'INFECTION	16
2.4. FACTEURS DE RISQUE	18
2.4.1. Les facteurs environnementaux ou exogènes.....	18
2.4.2. Les cofacteurs viraux	20
2.4.3. Les facteurs endogènes.....	21
3. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS	23
3.1. DISTRIBUTION DES DIFFERENTS TYPES D'HPV DANS LE MONDE	23

3.2.	EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS DANS LE MONDE.....	24
3.3	<i>Epidémiologie du cancer du col de l'utérus dans l'union européenne.....</i>	24
3.4.	EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN FRANCE	25
3.4.1.	<i>Incidence et âge au diagnostic en France métropolitaine :.....</i>	25
3.4.2.	<i>Mortalité liée au cancer du col de l'utérus en France métropolitaine :.....</i>	26
3.5	LIMITE DES ESTIMATIONS	27
PARTIE II.....		28
1.	INTRODUCTION	29
2.	PRINCIPE ET MECANISMES D'ACTION DE LA VACCINATION HPV	30
2.1.	INTRODUCTION : DE LA DIFFICULTE A ELABORER UN VACCIN ANTI-HPV	30
2.2.	PRINCIPE DE LA VACCINATION	31
3.	LES VACCINS	33
3.1.	CARACTERISTIQUES DES VACCINS PREVENTIFS	33
3.2.	RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES.....	34
3.2.1.	<i>Efficacité clinique</i>	34
3.2.2.	<i>Immunogénicité.....</i>	35
3.2.3.	<i>Tolérance.....</i>	36
3.2.4.	<i>Conclusion.....</i>	38
4.	STRATEGIES VACCINALES ET DEFINITION DES POPULATIONS CIBLES	39
4.1.	VACCINATION CIBLEE OU VACCINATION DE ROUTINE ?	39
4.2.	CRITERES DETERMINANTS D'UNE STRATEGIE VACCINALE	40
4.3.	POPULATIONS CIBLES	40
4.3.1.	<i>Les adolescentes</i>	40
4.3.2.	<i>Population cible principale : les jeunes filles de 14 ans.....</i>	41
4.3.3.	<i>Population cible secondaire</i>	41
4.3.4.	<i>Vaccination des femmes adultes.....</i>	42
4.3.5.	<i>Faut-il vacciner les hommes ?</i>	43
4.3.6.	<i>Vaccination des sujets immunodéprimés</i>	43
4.3.7.	<i>Conclusion : le point sur les recommandations en France, en Europe et dans le monde.....</i>	44
5.	IMPACTS DE LA VACCINATION HPV SUR LA PREVENTION GLOBALE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS	46
5.1.	BENEFICES ATTENDUS DE LA VACCINATION HPV	46
5.1.1.	<i>Le cas des pays en voie de développement</i>	46
5.1.2.	<i>Le cas de pays développés</i>	47
5.2.	IMPACT DE LA VACCINATION SUR LA PREVENTION DU CANCER DU COL DE L'UTERUS.....	48
5.2.1.	<i>Politique de prévention actuelle.....</i>	48
5.2.2.	<i>Le point sur la situation actuelle du dépistage en France</i>	49

5.2.3. Stratégies de dépistage à l'ère vaccinale	50
5.3. CONCLUSION.....	51
PARTIE III.....	52
1. INTRODUCTION	53
2. REALISATION DE L'ENQUETE.....	54
2.1. METHODOLOGIE.....	54
2.1.1. Revue de la littérature.....	54
2.1.2. Description de l'étude.....	55
2.1.3. Elaboration des questionnaires	56
2.1.4. Diffusion des questionnaires.....	67
2.2. RESULTATS DE L'ETUDE	68
2.2.1. Caractéristiques de la population.....	68
2.2.2. Attitude spécifique des parents	71
2.2.3. Attitude spécifique des adolescentes	72
2.2.4. Evaluation des connaissances de la population.....	73
2.3. DISCUSSION	75
3. COMMUNICATION AU GRAND PUBLIC	76
3.1. INTRODUCTION : ROLE ESSENTIEL DES GOUVERNEMENTS ET DES AUTORITES DE SANTE PUBLIQUE	76
3.2. EDUCATION A LA SANTE : GENERALITES	76
3.3. APPLICATION AUX VACCINS ANTI-HPV : MESSAGES ESSENTIELS A COMMUNIQUER	77
3.4. PREVENTION ET CONSEIL A L'OFFICINE.....	78
3.5. EXEMPLE : LA CAMPAGNE PROMOTIONNELLE DU GARDASIL®	79
4. CONCLUSION, RECOMMANDATIONS.....	81
CONCLUSION	82

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASC-H : *Atypical Squamous Cell - High grade* ; atypies des cellules malpighiennes de haut grade

ASC-US : *Atypical Squamous Cells of Undermined Significance* ; atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée

CepiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès

CIN : *Cervical Intraepithelial Neoplasia* ; néoplasie intra-épithéliale cervicale

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France

EMA : *European Medicines Agency* ; agence européenne du médicament

FCU : Frottis Cervico-Utérin

FNCGM : Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale

HAS : Haute Autorité de Santé

HBV : Virus de l'Hépatite B

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HLA : *Human Leukocyte Antigen* ; antigène des leucocytes humains

HPV : *Human Papilloma Virus* ; papillomavirus humain

HPV LR : *Human Papilloma Virus Low Risk* ; papillomavirus humain de bas risque

HPV HR : *Human Papilloma Virus High Risk* ; papillomavirus humain de haut risque

HSIL : *High grade Squamous Intraepithelial Lesion* ; lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade

HSV : *Herpes Simplex Virus* ; virus de l'herpès

IARC : Agence Internationale de Recherche sur le Cancer

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IST : Infection Sexuellement Transmissible

LSIL : *Low grade Squamous Intraepithelial Lesion* ; lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : *Polymerase Chain Reaction* ; réaction de polymérisation en chaîne

PGR : Plan de Gestion de Risque

SFCPCV : Société Française de Colposcopie et Pathologies Cervico-Vaginales

SFG : Société Française de Gynécologie

SIDA : Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis

SMR : Service Médical Rendu

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VIH : Virus de l'Immunodéficiency Humaine

VLP : *Virus Like Particles* ; pseudo-particules virales

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Organisation du génome d'un papillomavirus humain (HPV) (génotype 16)	5
Figure 2 : Schéma récapitulatif du cycle de réplication d'HPV	8
Figure 4 : Incidence et mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) en Europe et en France (Standardisation sur la population mondiale) [54]	25
Figure 5 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus estimé par âge en France, en 2000, d'après Exbrayat [20].....	27
Figure 7 : Principe de la vaccination HPV [6].....	32

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des génotypes d'HPV en fonction de leur potentiel oncogène [47]..	6
Tableau 2 : Classification OMS 2003	13
Tableau 3 : Correspondance terminologique entre les classifications histologiques et cytologiques	15
Tableau 4 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN, d'après Ostor [56]	18
Tableau 5 : Distribution mondiale des HPV dans les cancers du col de l'utérus, d'après Clifford [12]	23
Tableau 6 : Caractéristiques des deux vaccins HPV	33
Tableau 7 : Impact des différentes stratégies de vaccination chez les jeunes filles [33].....	42

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Tableau résumant les différences fondamentales entre l'infection à HPV à bas risque et l'infection à HPV à haut risque

Annexe 2 : Le système Bethesda 2001

Annexe 3 : Synthèse des pratiques de prévention du cancer du col de l'utérus dans quelques pays d'Europe

Annexe 4 : Avis du Comité Technique des vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16, 18.

INTRODUCTION

Les infections par le papillomavirus humain (HPV, pour *human papilloma virus*) sont reconnues comme parmi les plus fréquentes des Infections Sexuellement Transmissibles (IST). Elles sont souvent inapparentes ou transitoires. Cependant, on estime que 10 à 20% d'entre elles deviennent chroniques. Ces infections chroniques sont alors susceptibles d'induire des condylomes ou verrues génitales, et/ou de provoquer des lésions malpighiennes et glandulaires intra-épithéliales pouvant conduire à un cancer invasif du col de l'utérus. Le cancer du col de l'utérus est le second cancer de la femme dans le monde en termes d'incidence. Il est responsable d'environ mille décès par an en France. Même si des gains appréciables en termes de réduction d'incidence du cancer du col de l'utérus ont été observés au cours des dernières décennies, notamment grâce au dépistage, la maladie n'a pas encore été totalement éradiquée. L'association de certains génotypes potentiellement oncogènes d'HPV et du cancer du col de l'utérus est aujourd'hui bien établie, et elle permet d'envisager la prévention du cancer du col de l'utérus par la vaccination. La vaccination prophylactique représente un énorme espoir en termes de santé publique, car elle est susceptible de prévenir efficacement le cancer du col de l'utérus, et de réduire significativement les coûts associés aux infections par les HPV relatifs au diagnostic, à l'hospitalisation et au traitement. Plus de trente années de recherche active en épidémiologie, biologie moléculaire, virologie se sont ainsi concrétisées par le développement de nouveaux outils de diagnostic et de dépistage plus performants avec notamment la mise à disposition récente de ces vaccins préventifs.

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

- L'étendue de l'infection à papillomavirus dans le monde est considérable et l'impact des pathologies associées chez les patientes qui en sont atteintes est le plus souvent important. Nous analyserons dans une première partie les circonstances d'apparition d'une infection à papillomavirus, en rappelant successivement les données virologiques, physio-pathologiques et épidémiologiques.
- Le meilleur moyen pour diminuer les conséquences liées à une pathologie reste de limiter son apparition. Nous présenterons donc dans une seconde partie les

politiques actuelles de prévention du cancer du col de l'utérus avant de se focaliser sur la vaccination prophylactique et son impact en termes de santé publique d'une manière générale, et en termes de bénéfices directs pour les patientes.

- Enfin, il est certain que le succès de cette vaccination sera dépendant de son acceptabilité auprès de la population et du degré d'implication des professionnels. En France, les données chiffrées concernant ces notions sont encore limitées. C'est pourquoi une enquête pharmaco-épidémiologique a été réalisée au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, l'objectif principal étant d'évaluer l'acceptabilité des adolescentes et celle de leurs parents vis-à-vis du vaccin prophylactique. Je tiens d'ailleurs à remercier ici tous ceux qui m'ont aidé à rendre ce projet réalisable malgré les difficultés rencontrées.

Cette thèse représente l'aboutissement de six années d'études de Pharmacie, et ce sujet m'a permis de mettre à profit les divers rôles que doit exercer un pharmacien au cours de son activité professionnelle. Etant un acteur de santé publique, il se doit en effet de maintenir ses connaissances à jour en restant au contact des autres professionnels de santé (médecins, infirmières, industriels, autorités de santé, etc.), et de sensibiliser tous les patients par une information et une communication adaptée et régulière sur leur santé.

Partie I
INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS
ETAT DES CONNAISSANCES

1. Les papillomavirus

Les verrues et les condylomes sont connus depuis l'Antiquité mais leur origine virale n'a été démontrée pour les lésions verruqueuses humaines qu'en 1907. Le premier papillomavirus a été décrit en 1933 et les particules virales n'ont été mises en évidence qu'en 1950 par microscopie électronique. L'impossibilité de le cultiver *in vitro* a longtemps limité la connaissance du virus. Son identification génomique a été rendue possible par la biologie moléculaire seulement depuis les années 1970, avec un essor particulier après la découverte en 1985 de la *Polymerase Chain Reaction* (PCR).

1.1. Structure des papillomavirus

Les papillomavirus appartiennent à la vaste famille des *Papillomaviridae*. Ce sont des virus nus (non enveloppés) comportant une capsidie icosaédrique de petite taille, de 45 à 55 nanomètres (nm) de diamètre. Leur génome se présente sous forme d'acide désoxyribonucléique (ADN) circulaire, double brin, de 8 000 paires de bases environ, avec un seul brin codant et trois régions génomiques, décrites ci-dessous.

1.1.1. Région L

La région L (Late), traduite tardivement, code pour les protéines de structure L1 et L2 composant la capsidie. La protéine L1, protéine majeure (80% de la capsidie) se lie aux récepteurs cellulaires et porte les épitopes conformationnels responsables de l'induction d'anticorps neutralisants spécifiques de type. Nous verrons par la suite que les recherches pour la conception d'un vaccin prophylactique anti-papillomavirus se sont concentrées sur le développement d'un vaccin sous-unitaire basé sur cette protéine L1.

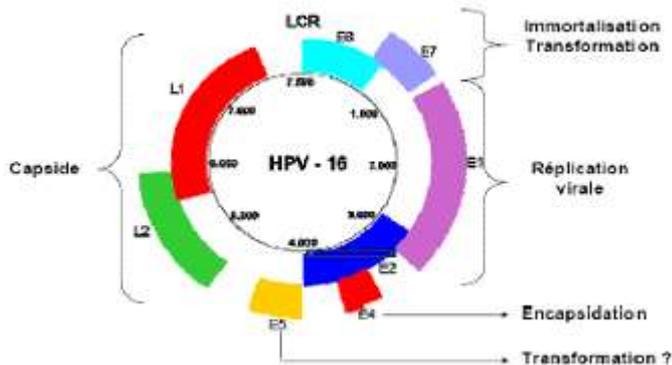
1.1.2. Région E

La région E (Early), traduite précocement, comprend plusieurs cadres ouverts de lecture codant pour les protéines précoces non structurales E1 à E7. Parmi celles-ci, les protéines E1 et E2 sont impliquées dans la réplication du génome viral et la régulation de la transcription et les protéines E6 et E7 ont notamment un rôle déterminant dans les processus de transformation cellulaire et de la carcinogenèse liée aux papillomavirus qui sera détaillée ultérieurement.

1.1.3. Région URR

La dernière région, non codante, appelée région URR (Upstream Regulatory Region) ou LCR (Long control Region), contient 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 (HPV) (génotype 16)



Ce génome se retrouve sous forme de plasmide dans les condylomes et les lésions de bas grade, mais majoritairement sous forme intégrée au génome cellulaire dans les lésions de haut grade et dans les cancers.

1.2. Classification

Les papillomavirus sont des virus très anciens et très stables qui ont coévolué avec leur hôte naturel depuis plus de 100 millions d'années. Depuis la découverte de la pluralité de ces virus, 118 génotypes, dont 96 papillomavirus humains et 22 papillomavirus animaux ont été totalement caractérisés et séquencés. Il n'a pas été rapporté de contamination croisée entre espèces animales, ce qui suggère que chaque virus est spécifique de son hôte.

La classification actuelle repose sur les identités de séquences codant la protéine majeure de capsid L1, qui est la protéine la plus conservée. On distingue 16 *genres* qui possèdent moins de 60% d'identité et sont désignés par une lettre grecque (alpha à pi). Ces genres se subdivisent en *espèces* qui présentent 60 à 70% d'identités sur L1 et qui sont numérotées à l'aide d'un chiffre arabe. Au sein des espèces, nous retrouvons les « *types classiques* » de papillomavirus qui partagent entre 71 et 89% d'identité de séquence sur L1. Ensuite, il est possible de distinguer des *sous-types* qui présentent une différence de 2 à 10% par rapport aux *types* et enfin, des *variants* dont la différence n'excède pas 1 à 2%.

Enfin, les papillomavirus humains sont, pour leur part, divisés en deux catégories selon le risque oncogène qu'ils présentent. Une quarantaine d'entre eux infectent le tractus génital.

- Les HPV dits de bas risque (HPV LR, pour *low risk*) ne présentent pas de risque oncogène. Ils sont responsables des condylomes anogénitaux ou végétations vénériennes. (Il s'avère que plus de 20 000 consultations pour ces verrues anogénitales sont réalisées chaque année en France et ces lésions sont généralement observées chez des sujets jeunes et peuvent avoir un retentissement psychologique et social important.)
- Les HPV dits de haut risque (HPV HR, pour *high risk*) sont associés à un risque relatif de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses. Les génotypes 16 et 18 sont notamment impliqués dans les dysplasies et les cancers du col utérin.

Il est capital pour un clinicien de comprendre les différences fondamentales entre ces deux types d'infections, tant sur le plan épidémiologique, morphologique, immunologique, clinique, immunologique qu'oncogénique. En *annexe 1*, se trouve un tableau résumant ces principales différences.

Tableau 1 : Classification des génotypes d'HPV en fonction de leur potentiel oncogène [47]

Génotypes HPV	
Bas risque	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 84.
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59.
Probablement à haut risque	26, 53, 66, 68, 73, 82.

1.3. Cycle viral

Le cycle de vie du papillomavirus diffère de toutes les autres familles de virus. En effet, la réplication complète du virus n'a lieu que dans les cellules épithéliales différenciées ; elle ne peut se réaliser totalement dans la couche basale ou dans les fibroblastes du stroma sous-jacent. Ce cycle comporte deux phases distinctes.

1.3.1. *Cycle non productif*

La première phase, dite non productive, est observée dans les cellules basales de l'épithélium malpighien cutanéomuqueux qui conservent des propriétés de division.

L'attachement du virus sur la cellule hôte mettrait en jeu des récepteurs cellulaires non spécifiques. Après internalisation et décapsidation du virus, l'ADN viral est transporté jusqu'au noyau où il est maintenu sous forme d'épisome à une centaine de copies. Le virus va rester le plus souvent à l'état latent, c'est-à-dire non répliatif. Dans la couche basale, les protéines virales E6, E7, E1, et E2 sont faiblement exprimées ; elles le sont plus intensément dans les couches intermédiaires. Il semble que les protéines E1 et E2 soient exprimées pour permettre le maintien du génome viral sous forme d'épisome dans les cellules épithéliales basales. A ce stade, l'arrêt du cycle cellulaire et la différenciation des cellules-filles, normalement observés lors de l'ascension des cellules dans l'épithélium, sont retardés par l'infection. D'autre part, les protéines E6 et E7 ont une fonction de stimulation du cycle cellulaire en s'associant à des protéines régulatrices du cycle cellulaire. Leur rôle serait d'induire la prolifération des cellules basales infectées, avant leur migration vers la surface de l'épithélium et leur différenciation.

1.3.2. Cycle productif

La seconde phase conduit, en plus de l'amplification des génomes viraux, à l'expression des protéines tardives et à la production de virions. Cette phase du cycle de réplication des HPV est intimement liée au stade de différenciation de la cellule hôte. Lorsque la phase de prolifération cellulaire est terminée, les cellules peuvent alors migrer et se différencier, ce qui provoque l'activation du promoteur tardif, ainsi que l'augmentation de l'expression des protéines E1, E2, E4 et E5 responsables de la réplication de l'ADN viral, qui s'effectue dans les noyaux des cellules. Ceci aboutit à l'amplification du génome viral. Chaque cellule renferme finalement plusieurs milliers de copies de génome. L'infection des cellules épithéliales différenciées permet une infection productive avec l'expression des gènes tardifs (L1 et L2) du virus nécessaires à la constitution de la capsid.

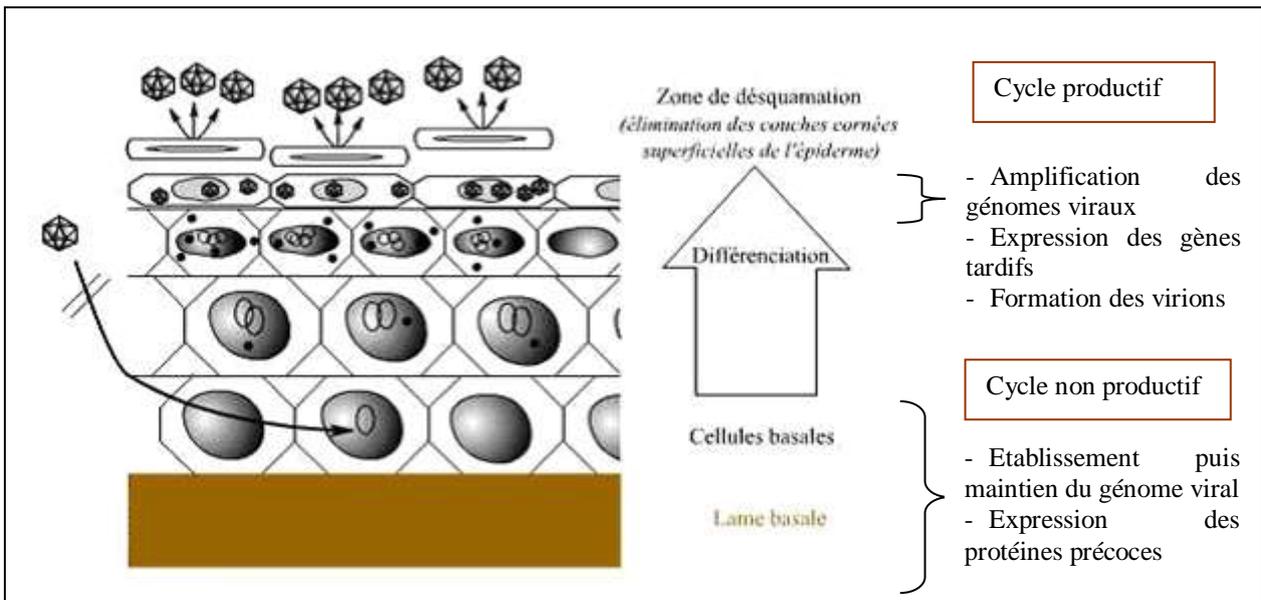
Le cycle des papillomavirus est non lytique et les particules virales ne sont libérées que lorsque la cellule infectée a atteint la surface de l'épithélium ; les virions matures et infectieux sont alors libérés au cours du processus de desquamation ; le cycle viral est complet et l'infection peut être transmise à un autre sujet. Cette infection productive est associée à des koilocytes et/ou une altération de la kératinisation selon que le tissu infecté est muqueux ou cutané. Les koilocytes, cellules vacuolisées à gros noyaux, traduisent donc l'effet cytopathique du virus, et leur présence dans les frottis est pratiquement pathognomonique d'une infection virale à HPV.

1.3.3. Conclusion, perspectives

La réplication virale complète n'a donc lieu que dans les couches superficielles très différenciées des épithéliums malpighiens alors que dans les cellules basales, seules sont exprimées les régions précoces. Le cycle viral est ainsi dépendant de la différenciation cellulaire et cette caractéristique a rendu l'étude du cycle viral ardue, notamment au point de vue de la régulation transcriptionnelle et de la réplication. Plus récemment, la mise au point de systèmes de différenciation in vitro d'épithéliums kératinisés a permis de reproduire le cycle viral productif, et a ouvert une nouvelle voie pour l'étude des fonctions virales liées au cycle et devrait permettre la conception de molécules antivirales empêchant la propagation du virus.

La figure 2 représente les deux phases du cycle viral, en relation avec l'état de différenciation et de multiplication des cellules de l'épithélium.

Figure 2 : Schéma récapitulatif du cycle de réplication d'HPV



1.4. Carcinogenèse associée aux papillomavirus

1.4.1. Définition d'un virus oncogène

L'existence d'un lien entre le développement de certaines formes de cancers et l'infection par un virus chez les mammifères n'est suspectée que depuis une cinquantaine d'années. Un certain nombre de critères permettent de définir un virus oncogène :

- la présence régulière et persistante de l'ADN viral dans les biopsies de tumeurs et les lignées cellulaires issues du même type de tumeurs,
- la démonstration d'une activité stimulant la croissance cellulaire par les gènes viraux ou les gènes de la cellule hôte modifiés par le virus dans des systèmes de culture de tissus ou dans le système animal correspondant,
- la démonstration que le phénotype malin dépend de l'expression continue des oncogènes viraux ou de la modification des gènes de la cellule hôte contenant les séquences virales,
- la preuve, du point de vue épidémiologique, que l'infection virale représente un risque majeur dans le développement d'un cancer.

Le papillomavirus humain répond à l'ensemble de ces critères.

1.4.2. Mécanisme de la carcinogenèse

Le mécanisme de la carcinogenèse des papillomavirus est lié à une perturbation de la multiplication cellulaire associée à l'action des gènes précoces (E) qui n'apparaît que de manière tardive si l'infection par des HPV oncogènes persiste. En effet, la majorité des cancers invasifs comporte des séquences d'ADN d'HPV intégrées au génome de la cellule hôte. Cette intégration conduit à une perte d'expression de la protéine E2 qui n'inhibe plus l'expression des protéines E6 et E7, et cette surexpression non contrôlée des oncoprotéines virales dans les cellules basales et parabasales est à l'origine de l'immortalisation et de la transformation tumorale. Ce sont en effet les deux oncoprotéines E6 et E7 qui jouent un rôle essentiel dans l'oncogenèse en interagissant, respectivement, avec les protéines antitumorales p53 et p105Rb en provoquant leur dégradation. Cette interaction aboutit à une dérégulation de la réplication de l'ADN cellulaire et du cycle mitotique, ainsi qu'à une inhibition de l'apoptose. Tout cela a pour conséquence l'apparition d'anomalies de l'ADN cellulaire avec une prolifération cellulaire anormale. L'environnement biologique est également déterminant dans l'expression ou non des gènes viraux transformants ; les facteurs de risque de l'infection HPV seront plus détaillés ultérieurement.

1.4.3. Association entre l'infection à HPV et le cancer du col de l'utérus

La persistance des HPV HR est considérée comme le principal facteur de risque du cancer du col de l'utérus. L'association causale entre les HPV HR et le cancer du col de l'utérus a bien été établie par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui classent les HPV16 et HPV18 comme agents

carcinogènes. La plus grande série de cas de cancer invasif a été investiguée par le CIRC : sur plus de 1000 cas à travers le monde, la présence du génome d'un HPV a été détectée dans 99,7 % des tumeurs, ce qui permet d'impliquer le papillomavirus humain comme une cause nécessaire du développement du cancer cervical. Il est ainsi possible d'affirmer que le développement du cancer du col utérin est associé dans près de 100% des cas à l'infection par un papillomavirus à haut risque oncogène. Très peu d'associations sont aussi fortes que celle observée entre l'HPV et le cancer du col de l'utérus. A titre d'exemple, les odds ratios calculés pour l'abus du tabac et le cancer du poumon, ou pour l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (HBV) et le carcinome primitif du foie, respectivement estimés à 10 et 50, sont nettement plus faibles.

Le cancer du col utérin est ainsi le premier cancer solide gynécologique dont l'origine viro-induite est démontrée.

1.5. Réponse immune au cours des infections HPV

Le contrôle de l'infection par HPV implique le développement d'une réponse immunitaire locale puis systémique capable de s'opposer à la pénétration du virus dans la cellule et à la persistance de celui-ci. Chez les immunodéprimés, en l'absence de réponses immunitaires efficaces, l'incapacité d'élimination virale et le sur-risque de développement de dysplasies et de cancers que l'on observe soulignent l'intérêt protecteur de ces défenses anti-HPV. Les réponses immunes dirigées contre cette infection ont pu être étudiées dans quelques modèles animaux et chez l'homme. Les importants progrès réalisés ces 15 dernières années ont montré que l'immunité dirigée contre les divers HPV suit des règles communes et permettent de distinguer :

- les réponses immunes protégeant contre l'infection et les réinfections, basées sur l'induction d'anticorps neutralisants dirigés contre les protéines structurales L1 et L2,
- les réponses immunes protégeant contre l'extension des lésions existantes et leur transformation, médiées par l'immunité cellulaire, dirigées non pas contre les protéines de structure, mais contre les protéines précoces du virus.

Ce sont ces données sur la réponse immune au cours des infections HPV, que nous allons décrire ici, qui ont permis le développement de vaccins préventifs contre divers types d'HPV.

1.5.1. Rôle de la réponse immunitaire cellulaire

La particularité des HPV est d'avoir pour cible les kératinocytes basaux des épithéliums malpighiens kératinisés ou non. Leur pénétration dans les kératinocytes se fait

grâce à des récepteurs qui leur sont propres, plus ou moins identifiés selon les virus. Les antigènes viraux, après leur pénétration dans le kératinocyte, 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 sous forme de peptides de grande taille, en association avec les molécules HLA de classe II présentes sur les kératinocytes infectés. La stimulation du système immunitaire lymphocytaire T initialement naïf vis-à-vis des HPV passe obligatoirement par une présentation de l'antigène aux lymphocytes T, et ceci grâce aux cellules présentatrices d'antigènes de la lignée des cellules dendritiques, dont font partie les cellules de Langerhans présentes dans les épithéliums malpighiens. Ces dernières ont la propriété de pouvoir fixer les particules virales entières grâce aux récepteurs aux HPV qu'elles présentent à leur surface. Elles peuvent également internaliser les particules virales, et peuvent ensuite migrer vers les organes lymphoïdes drainant les sites concernés et transportent alors, soit des particules virales entières, soit des corps apoptotiques de kératinocytes. Une fois dans ces organes lymphoïdes, les cellules de Langerhans elles-mêmes ou bien via d'autres cellules dendritiques, présentent les antigènes aux lymphocytes T CD4+ et T CD8+. Les lymphocytes T ainsi stimulés acquièrent la propriété de migrer grâce à la circulation sanguine vers les épithéliums infectés et d'aller au contact des kératinocytes infectés. Leur rôle est alors de détruire ces kératinocytes.

1.5.2. Rôle des anticorps anti-capside virale

Lors d'une infection génitale, la cinétique d'apparition des anticorps anti-L1 est lente, et leur pic est d'intensité faible du fait de l'absence de virémie. L'apparition des anticorps anti-capside est retardée et ils n'apparaissent généralement que 18 mois après la détection de l'ADN viral. Ce processus lent est dépendant de la charge virale et de la persistance de l'infection et il est en relation avec le nombre de partenaires sexuels. Les anticorps anti-HPV disparaissent avec le temps, mais peuvent persister plus de 10 à 20 ans. Ces anticorps sont essentiellement des IgG1 détectables chez 55 à 92% des femmes infectées. Les anticorps protecteurs sont dirigés contre la protéine majeure de capsid, L1, et reconnaissent des déterminants antigéniques conformationnels liés à la structure tertiaire de L1. Néanmoins, le rôle protecteur des anticorps anti-L1 après une infection naturelle n'est pas clairement établi chez la femme. Les taux locaux d'anticorps anti-L1 de type IgG et IgA dans les sécrétions cervicales sont corrélés de façon négative avec la charge virale et la présence de lésions cervicales. La présence de faibles quantités d'anticorps sériques anti-L1 ne serait pas capable de prévenir une réinfection des sites muqueux.

Ainsi, ces anticorps sont fréquemment détectés au cours d'une infection par les HPV génitaux. Leur détection présente, certes, un intérêt en épidémiologie, mais celui-ci est limité pour le diagnostic de la maladie.

1.5.3. Echappement des HPV oncogènes au système immunitaire

La plupart des infections à HPV sont transitoires, avec établissement d'une immunité spécifique efficace contre une réinfection par le même type de virus ou contre une réactivation du virus. Cependant, chez certaines personnes, les HPV oncogènes échappent au système immunitaire, comme en témoignent les infections persistantes, ou récidivantes de même type, et la progression des lésions vers des formes précancéreuses et cancéreuses. De plus, la prévalence des infections à HPV et des lésions associées est nettement plus élevée chez les sujets immunodéprimés que chez les sujets immunocompétents. Un dysfonctionnement de l'immunité cellulaire doit donc être à l'origine de la chronicité des infections virales conduisant, à plus ou moins long terme, à des lésions de haut grade, voire à des cancers invasifs. Plusieurs mécanismes d'évasion sont impliqués : ils sont liés à la faible production virale, à l'absence de cytopathogénéicité et à un déficit de l'initiation de la réponse immunitaire.

1.6. Conclusion

Ainsi, des anomalies des réponses immunitaires cellulaires sont responsables d'un état de « tolérance » ou d'« anergie » immunitaire favorisant la persistance, la progression et les récurrences des infections anogénitales à HPV. Ces déficits sont autant de stratégies à prendre en compte dans l'établissement de thérapeutiques utilisant un contrôle de la réponse immune pour vaincre les maladies à HPV. C'est ainsi que de nouveaux traitements immunomodulateurs s'accompagnent de résultats cliniques significatifs et que les vaccins prophylactiques sont devenus une réalité.

2. Infections par les papillomavirus : transmission et évolution

Les infections génitales à HPV sont des infections très fréquentes. Près de 70% des femmes et des hommes sexuellement actifs sont exposés aux HPV à un moment donné au cours de leur vie, et ceci, le plus souvent très tôt après le début de leur vie sexuelle. Ainsi, 60% des femmes seraient infectées dans les 5 ans suivant leurs premières relations sexuelles et environ 25% des femmes entre 15 et 24 ans hébergent des HPV à haut risque oncogène. Nous allons dorénavant nous concentrer plus en détail sur la description de l'infection à HPV, sa transmission et son évolution naturelle.

2.1. Histopathologie des lésions cervicales et terminologie

Les cancers du col de l'utérus sont essentiellement représentés par des cancers de type épidermoïde ou malpighien, c'est-à-dire développés dans l'exocol (80-85%), les adénocarcinomes, cancers glandulaires développés dans l'endocol, étant plus rares (15-20%). L'évolution progressive vers le cancer du col de l'utérus est codifiée, sur un plan cytologique et histologique par des stades néoplasiques de gravité croissante, présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Classification OMS 2003

Lésions bénignes : condylomes acuminé	HPV bas risque	
CIN	HPV Bas ou haut risque	CIN bas grade
CIN 1 (dysplasie légère ou condylome plan)		CIN haut grade
CIN 2 (dysplasie modérée)	HPV haut risque	
CIN 3 (dysplasie sévère)		
Carcinome épidermoïde micro invasif		
Carcinome épidermoïde invasif		

2.1.1. Classification histologique : les néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN)

L'examen histologique réalisé à partir de la biopsie (cas de la colposcopie) en cas de frottis anormal permet de classer les dysplasies en fonction de leur localisation et du stade de progression de la maladie. Trois grades de CIN sont définis en fonction de la hauteur de l'atteinte de l'épithélium :

- La CIN 1 (dysplasie légère et condylome plan) est caractérisée 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.
- La CIN 2 (dysplasie modérée) est caractérisée par une désorganisation des cellules parabasales et intermédiaires. Les atypies cellulaires sont les mêmes que précédemment, mais sont retrouvées de façon plus marquée.
- La CIN 3 (dysplasie sévère ou cancer in situ) est caractérisée par une désorganisation très prononcée avec une atteinte quasi-totale de l'épaisseur de l'épithélium.

Les CIN 1 sont de néoplasies cervicales intra-épithéliales de bas grade : elles régressent spontanément dans la majorité des cas ; une surveillance cyto-colposcopique à 6 mois peut être proposée. Les CIN 2 et les CIN 3 sont des néoplasies cervicales intra-épithéliales de haut grade et doivent impérativement être traitées car leur potentiel évolutif est élevé.

2.1.2. Classification cytologique : les lésions malpighiennes intra-épithéliales

La dualité d'approche possible des lésions du col utérin, cytologique par le frottis cervico-utérin et histologique, explique la coexistence de plusieurs dénominations qui complique encore la terminologie des lésions. En effet, pour une meilleure prise en charge et pour tenir compte du degré de précision de l'interprétation cytologique moins haut que celui de l'histologie, est apparu en 1991 un mode de classification propre aux lésions cytologiques : le système de Bethesda ou TBS. Ce système a le mérite de proposer une classification cytologique standardisée, basée sur les altérations observées sur les frottis cervicaux, et non d'être une adaptation des classifications histologiques. La version 2001 du TBS, décrite en *annexe 2* de cette thèse, est celle qui est actuellement recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS).

On distingue, en gravité croissante :

- les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL, pour *low grade squamous intraepithelial lesion*),
- les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL, pour *high grade squamous intraepithelial lesion*),
- les atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US, pour *atypical squamous cells of undermined signifiante*),
- les atypies des cellules malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (ASC-H, pour *atypical squamous cell – HSIL*).

Les LSIL correspondent sur la biopsie à une CIN 1 dans 80% des cas et à une CIN 2 ou 3 dans 20% des cas. Les HSIL correspondent sur la biopsie le plus souvent à une CIN 2 ou 3. En cas d'ASC-US, on retrouve une CIN 2 ou une CIN 3 dans 5 à 10% des cas, et exceptionnellement un cancer invasif. En cas de diagnostic ASC-H, une CIN 2 ou 3 est retrouvée dans 40% des cas.

Tableau 3 : Correspondance terminologique entre les classifications histologiques et cytologiques

Dysplasie	CIN Néoplasie intra-épithéliale cervicale	SIL (Bethesda) Lésion malpighienne intra- épithéliale
Atypies		ASC-US/ASC-H
	Koilocytes = CIN de bas grade	LSIL = lésion de bas grade
Dysplasie légère	CIN 1 = CIN de bas grade	LSIL = Lésion de bas grade
Dysplasie moyenne	CIN 2 = CIN de haut grade	HSIL = lésion de haut grade
Dysplasie sévère	CIN 3 = CIN de haut grade	HSIL = lésion de haut grade

2.2. Transmission de l'infection à HPV

L'infection à HPV est une Infection Sexuellement Transmissible (IST) telle que définie en 2001 par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF). Il s'agit en effet d'une infection dont l'agent responsable est préférentiellement transmis par voie sexuelle.

Cette transmission sexuelle se fait essentiellement par contact direct entre muqueuses génitales. Les HPV accèdent aux cellules basales de l'épithélium par des microlésions dans l'épithélium malpighien ou glandulaire souvent produites lors de l'activité sexuelle, et ceci au niveau de la zone de transformation, zone de jonction entre l'endocol et l'exocol. Cette zone de jonction est caractérisée par sa fragilité mécanique et immunitaire et représente donc une zone particulièrement sensible aux infections HPV. Plusieurs études confirment ainsi le rôle essentiel des contacts sexuels dans la diffusion de l'infection : la transmission documentée de verrues vénériennes et leur concordance entre partenaires sexuels, la rareté des infections génitales à HPV chez les jeunes filles vierges, l'association entre le nombre de partenaires sexuels et la prévalence de l'HPV chez la femme - et à un moindre degré chez l'homme-, et enfin, le risque augmenté d'acquérir un HPV en cas de rapport récent avec un nouveau partenaire.

Toutefois, tout acte sexuel sans pénétration est également associé à un risque d'infection par les HPV et les adolescentes qui ont des pratiques sexuelles comme des attouchements, flirts, et préliminaires sont à risque d'être infectées, même si elles n'ont pas encore eu de rapports sexuels avec pénétration

Par ailleurs, les études menées chez les couples montrent clairement l'importance de l'homme dans la transmission des HPV. Les hommes qui ont eu de multiples partenaires, ou qui sont porteurs d'ADN d'HPV, peuvent être les vecteurs sexuels d'HPV oncogènes, ce qui confère à leur partenaire sexuelle un risque élevé de développement d'une infection. Mais comme la transmission se fait par contact, et non par le sperme ou le sang, le préservatif peut protéger l'homme, mais pas la femme d'une éventuelle auto-transmission. En revanche, la circoncision peut diminuer le risque d'acquisition et de transmission des HPV.

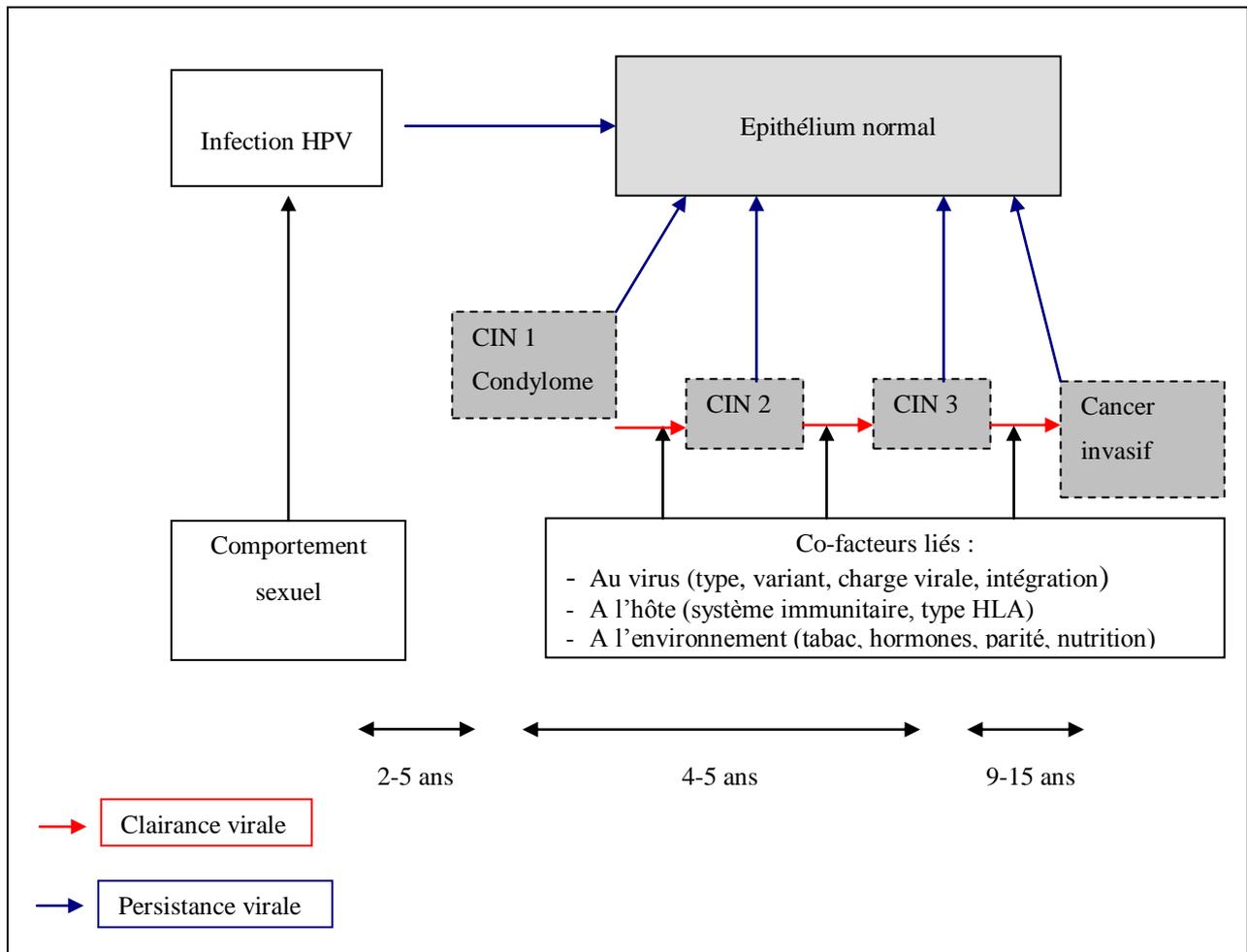
En dépit de la preuve irréfutable de la transmission sexuelle des HPV, d'autres modes de transmission, beaucoup moins fréquents, ont été décrits et peuvent également être responsables d'infections génitales : périanal, auto-contamination, objets souillés. Mais le comportement sexuel de l'individu et de son ou ses partenaire(s) reste l'un des plus importants facteurs de risque pour l'acquisition de ces virus. Les infections génitales à HPV sont ainsi parmi les 3 infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes avec l'herpès génital et les infections à *Chlamydia trachomatis*.

2.3. Evolution de l'infection

Les infections à HPV sont, dans la grande majorité des cas, asymptomatiques ou n'occasionnent que des lésions minimales et transitoires qui régressent spontanément avec une clairance virale s'effectuant dans les 24 mois pour 90% des cas. Cependant, dans certains cas, l'ADN viral peut persister sous forme épisodale à l'état latent et peut alors, soit évoluer vers une infection productive lors d'une réactivation, soit persister sous forme intégrée au génome. Ces infections chroniques sont alors susceptibles d'évoluer vers des dysplasies (ou néoplasies) intra-épithéliales cervicales de bas grade (grade 1) et de haut grade (grade 2 et grade 3), nécessitant un suivi médical avec éventuellement répétition des frottis, colposcopie et, le cas échéant, traitement. L'évolution progressive vers le cancer du col est donc codifiée, sur le plan histologique, par des stades néoplasiques de gravité croissante. Les lésions épithéliales précancéreuses malpighiennes ou néoplasies intra-épithéliales cervicales sont définies par l'analyse histologique des biopsies. Les CIN1 ne sont pas considérées comme des lésions précancéreuses directes à la différence des CIN2 et CIN3. Néanmoins, les trois stades demandent une surveillance et des examens répétés.

La *figure 3* résume l'histoire naturelle de l'infection à HPV oncogènes, liée à l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus.

Figure 3 : Histoire naturelle de l'infection HPV



Ainsi, la progression du CIN1 vers le 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 différents. La plupart des études considèrent que 10 à 15% des CIN1 non traitées 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'une CIN1 vers une CIN3 ou une lésion plus grave a été évalué à 1% par an, alors que le risque de progression d'une CIN2 vers une lésion plus marquée était de 16% à 2 ans et de 25% à 5 ans. Les CIN 1 doivent être considérées avant tout comme des

lésions strictement bénignes avec un potentiel d'évolution vers une lésion de haut grade ou un cancer in situ très limité.

Tableau 4 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN, d'après Ostor [56]

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

La surveillance d'un point de vue épidémiologique des néoplasies cervicales intra-épithéliales de haut grade (CIN 2 et CIN 3), devenues actuellement plus fréquentes que les cancers invasifs, est un indicateur d'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus.

2.4. Facteurs de risque

L'infection persistante à HPV oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant : moins de 5% des femmes infectées par HPV 16, par exemple, développeront un cancer du col utérin au cours de leur vie. Un certain nombre d'autres facteurs interviennent donc dans le processus de progression. Ces facteurs favorisent la persistance de l'infection ou agissent comme cofacteurs de la carcinogenèse, modérés en comparaison de l'infection persistante à HPV oncogène, mais pouvant tout de même modifier le risque de développer des lésions de haut grade ou des cancers invasifs. Ils peuvent être subdivisés en trois catégories : les facteurs environnementaux, les facteurs viraux et les facteurs liés à l'hôte.

2.4.1. Les facteurs environnementaux ou exogènes

- Le tabac :

L'Agence Internationale de recherche sur le Cancer (IARC) a classé la consommation de tabac comme cofacteur du cancer du col. Les fumeuses actives ont en effet un risque significativement augmenté de cancer du col en comparaison avec des non-fumeuses. Le risque, même s'il est plus faible, persiste chez les anciennes fumeuses et cela sans influence du temps écoulé depuis l'arrêt. Chez les fumeuses actives, le risque augmente avec le nombre

de cigarettes consommées par jour, mais pas avec la durée de consommation. Le tabac occasionne une réduction de la réponse immunitaire cervicale, interagit avec le métabolisme des hormones et possède à travers ses carcinogènes, un effet génétique nocif direct.

- **La contraception orale :**

L'IARC a classé la contraception orale comme un cofacteur de risque de cancer cervical. L'hypothèse du mécanisme d'action en cause impliquerait l'augmentation d'expression de gènes d'HPV après stimulation par ces hormones. Cependant, ceci reste encore controversé. En effet, une étude récente remet en cause ces résultats ; la contraception orale serait en fait un facteur non indépendant de risque puisqu'il existerait une différence de comportement sexuel entre les groupes de femmes avec ou sans contraception orale.

- **Co-infection par d'autres infections sexuellement transmissibles :**

Les IST pour lesquelles une relation a été montrée avec le cancer du col sont l'infection par l'*Herpès simplex 2* (HSV2), *Chlamydia trachomatis* (CT) et le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Il est vraisemblable que le risque accru de cancer associé avec l'infection par HSV2 et CT soit la conséquence de la réponse inflammatoire associée à la production de radicaux libres et à l'instabilité génétique générée. En ce qui concerne le VIH, c'est le pouvoir immunosuppresseur de ce virus qui est mis en cause dans le risque accru de cancer du col chez la femme co-infectée.

- **Facteurs nutritionnels :**

Une revue récente, répertoriant les risques associés à des facteurs nutritionnels dans le développement de cancer du col, ne met en évidence aucune preuve scientifique formelle. Néanmoins, quelques études évaluant le rôle des régimes dans la persistance des HPV et la prévention vis-à-vis du cancer du col ont montré un effet protecteur probable, voire possible, des régimes riches en fruit, légumes, vitamines C et E et différents carabinoïdes. La concentration sanguine d'homocystéine est associée également de manière probable à un risque accru de néoplasie cervicale. Actuellement, il n'existe donc pas de preuve scientifique formelle de l'association entre des facteurs nutritionnels et la carcinogénèse cervicale liée à l'HPV.

Enfin, le rôle exact de ces différents facteurs reste à préciser, les différentes études réalisées les ont surtout considérés comme des cofacteurs au développement des lésions de

haut grade et des cancers, c'est-à-dire uniquement dans le cadre de l'histoire naturelle des lésions cervicales. Il faudrait pouvoir les replacer dans la perspective globale de l'histoire naturelle des infections à HPV.

2.4.2. Les cofacteurs viraux

- 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 groupes contrôles ou à celles qui ont été en contact avec d'autres types viraux. L'infection à HPV à risque précédait le développement des CIN de haut grade. Par ailleurs, au sein des HPV de type 16, certains variants pourraient montrer des degrés d'association différents avec les lésions de haut grade et les cancers. Le risque de développer une CIN 3 ou un cancer serait plus important pour les variants non européens, par rapport aux variants européens. Ces différences de risque pourraient être expliquées par des différences de régulation transcriptionnelle entre les variants, ainsi que des différences d'activité biologique des protéines codées par ces variants, ou encore par la capacité de l'hôte de monter une réponse immunitaire spécifique.

- Persistance virale :

C'est la persistance des HPV oncogènes, et non pas seulement leur présence à un moment donné, qui est considérée comme le principal facteur de risque du cancer du col utérin. En effet, il a été démontré que le risque relatif d'une association entre la persistance de l'infection à HPV et le développement d'une CIN est fortement corrélé à l'âge (supérieur à 35 ans) et au type de HPV ; la persistance avec les mêmes types de HPV à risque représentant le risque le plus élevé. Les mêmes observations ont été rapportées chez les femmes positives pour le VIH et sont susceptibles d'expliquer l'incidence plus élevée de ces lésions dans cette population. Le risque de développer une lésion de haut grade est corrélé à la persistance de l'infection à HPV à risque alors que la régression est plus souvent corrélée à l'absence d'HPV à risque.

- **Charge virale :**

La charge virale serait corrélée à la sévérité de diagnostic histologique, avec des charges virales plus faibles pour les épithéliums normaux ou avec dysplasie légère, et plus importantes en cas de dysplasie modérée ou sévère. Par ailleurs, il paraîtrait logique de retrouver des charges virales faibles en cas de lésion cancéreuse, en raison de l'intégration virale. Cependant, il a été montré que la cohabitation au sein d'une même cellule de formes intégrées et épisomales est possible. Des études sont encore en cours pour améliorer les connaissances concernant la dynamique d'évolution de la charge virale, et ses rapports avec le profil infectieux et l'évolution lésionnelle.

2.4.3. Les facteurs endogènes

Les facteurs endogènes, c'est-à-dire, propres à l'individu, correspondent à certains facteurs génétiques en rapport notamment avec le groupe de gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui code, pour les protéines présentatrices d'antigène de surface, le système HLA (*human leukocyte antigen*). Le rôle de l'immunité est étayé par les données sur le risque de CIN et de cancer du col de l'utérus chez les immunodéprimés.

- **Statut immunitaire :**

La perturbation des défenses immunitaires locale et générale est considérée comme l'un des cofacteurs endogènes majeurs impliqués dans la carcinogenèse cervicale. En effet, la prévalence des infections génitales à HPV oncogènes et des lésions cervicales qui leur sont associées est très augmentée chez les sujets transplantés rénaux et/ou dialysés par rapport aux sujets immunocompétents. Dans cette population, un dépistage précurseur des lésions est préconisé par frottis semestriel et par colposcopie annuelle. Chez les femmes infectées par le VIH, la prévalence des infections à HPV est également accrue et ce, par défaut de clairance virale qui favorise la persistance de l'infection. Les lésions associées à HPV apparaissent plus précocement chez les femmes VIH+ que chez les femmes immunocompétentes ; elles progressent plus rapidement vers une lésion de haut grade, voire un cancer invasif, et récidivent également plus fréquemment après traitement. L'infection à HPV est considérée comme une infection opportuniste chez les patientes séropositives. L'association VIH et HPV a d'ailleurs conduit les centres de surveillance des pathologies (CDC pour *Centers for Disease Control*) aux Etats-Unis à ajouter le cancer invasif du col utérin à la liste des maladies SIDA

(Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquisée). Cependant, depuis que les traitements antirétroviraux sont prescrits, l'infection à HPV semble moins agressive que par le passé.

- **Comportement sexuel :**

Le nombre de partenaires et l'âge au premier rapport sexuel sont des facteurs déterminants de l'infection à HPV oncogène et a fortiori des lésions qui lui sont associées. Le risque de développer un cancer du col est trois fois plus important chez les femmes ayant dix partenaires différents, par rapport à celles ayant un seul partenaire. Les femmes ayant eu leur premier rapport avant l'âge de 16 ans présentent un risque deux fois plus élevé que celles dont le premier rapport a eu lieu après l'âge de 20 ans. La fréquence des cancers cervicaux est également plus importante dans une population féminine dont les partenaires présentent des antécédents de lésions génitales ou d'IST. Les nombreuses grossesses, du fait des modifications hormonales, immunologiques et des traumatismes à l'accouchement, augmenteraient le risque de développement d'un cancer cervical. Enfin, l'incidence du cancer du col utérin est remarquablement faible dans les pays musulmans et les cancers péniens y sont quasi absents. Ceci a été attribué en partie à la circoncision.

Après l'étude des différents facteurs de risque de l'infection HPV, il apparaît clairement que toutes les femmes ne sont pas biologiquement et immunologiquement égales face à cette infection. Une partie seulement des femmes exposées aux HPV, en particulier dans la période de vulnérabilité du col (15-25 ans), ont un risque de développer un cancer du col, plus tard, en l'absence de dépistage (rapport 1/100 à 1/20). Le cancer du col de l'utérus est la conséquence complexe d'interactions entre les virus HPV et l'hôte.

3. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus

La mise en évidence du rôle étiologique des HPV, et les perspectives d'applications préventives et thérapeutiques qui en découlent ont généré un intérêt considérable dans l'exploration des caractéristiques épidémiologiques des HPV génitaux dans la population.

Nous présenterons successivement dans ce chapitre les données épidémiologiques disponibles pour l'ensemble du monde, l'Europe et enfin la France. Ces données permettent en effet de rappeler l'importance de la pathologie en termes de santé publique et de prévoir l'impact potentiel d'une vaccination prophylactique efficace.

3.1. Distribution des différents types d'HPV dans le monde

La distribution des différents types d'HPV varie avec la géographie mondiale. Sur une série de cancers invasifs provenant de 22 pays (Amérique, Europe, Afrique, Asie), la prévalence de l'HPV 16 est prédominante (50-60%) suivie de celle de l'HPV 18 (10-12%), de l'HPV 31 et 45 (4-5% chacun), et de l'HPV 33 (3%). En Amérique du Nord et en Europe, environ 70% des cancers du col utérin sont associés aux HPV 16-18 et en Asie du Sud-est, les HPV 18 sont présents avec une fréquence élevée de 32%. Ainsi, dans le monde, deux tiers des cancers du col sont dus aux HPV 16 et 18, comme le montre le *tableau 5* ci-dessous.

Tableau 5 : Distribution mondiale des HPV dans les cancers du col de l'utérus, d'après Clifford [12]

Génotype d'HPV	Prévalence dans les biopsies de cancer
HPV tous types confondus	86% des prélèvements
HPV 16	59,3% des prélèvements HPV positifs (54, 3% des cancers totaux)
HPV 18	18,9% des prélèvements HPV positifs (12, 6% des cancers totaux)
Autres génotypes d'HPV (génotypes dont la prévalence est supérieure à 1% des prélèvements HPV+)	5,1% (HPV 45) ; 4,5% (HPV 31) ; 4,4% (HPV 33) ; 3,1% (HPV 58) ; 2,6% (HPV 52) ; 1,0% (HPV 35) des prélèvements HPV positifs
Prévalence cumulée HPV 16 + 18	78,2% des prélèvements HPV positifs ou 66,9% des cancers totaux

Méta-analyse portant sur 10 058 biopsies réparties sur 85 études.

3.2. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus dans le monde

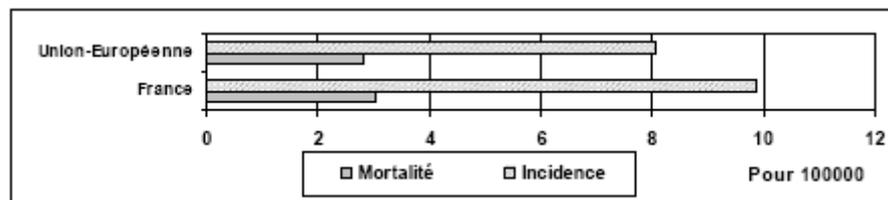
Dans le Monde, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer féminin en termes d'incidence avec 493 000 nouveaux cas par an, et de mortalité avec 274 000 décès estimés en 2002. Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays, au bénéfice des pays industrialisés, sachant que 83% des nouveaux cas de cancers surviennent dans les pays en voie de développement. Dans ces pays, le cancer du col de l'utérus est le premier cancer en termes de mortalité. Le taux d'incidence standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale varie de 2,5 (en Israël) à 55 (au Zimbabwe), cancers invasifs pour 100 000 femmes selon les pays. Par ailleurs, l'augmentation de risque de cancer du col, quel que soit le type de cancer, a été observée lorsque les intervalles du dépistage excédaient deux ans. Les femmes ayant un dépistage triennal ont un risque accru (multiplié par 3,9) de développer un cancer du col comparées aux femmes dépistées tous les ans et ce risque augmente de 13 fois pour les femmes dont l'intervalle est de plus de dix ans. Cependant, le risque de développer un cancer du col est très faible pour les femmes qui suivent sans discontinuer un calendrier de dépistage très régulier de 20 à 65 ans (1,4/100 000). D'une manière générale, le risque de développer un cancer du col durant la vie est estimé à 4% dans les pays en voie de développement et à 1% dans les pays développés.

3.3 Epidémiologie du cancer du col de l'utérus dans l'union européenne

Dans l'Union Européenne, en 2004, il a été estimé à 30 400 le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus, le plaçant au neuvième rang des cancers féminins, et à 13 500 le nombre de décès dus à ce cancer, le plaçant en douzième position. Il meurt donc chaque jour en Europe environ 40 femmes par cancer du col de l'utérus. Il s'agit du cancer le plus fréquemment retrouvé chez les femmes âgées de 15 à 29 ans, et vient juste après le cancer du sein chez celles âgées de 15 à 49 ans. La situation est hétérogène selon les pays. Le taux d'incidence standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale varie de 4 (Finlande) à 12,9 (Autriche) cancers invasifs pour 100 000 femmes selon les pays. L'incidence du cancer du col de l'utérus varie avec l'âge. Alors que l'incidence totale des cancers chez la femme est maximale entre 70 à 79 ans, celle du cancer du col de l'utérus est maximale entre 40 et 44 ans. C'est entre 30 et 34 ans que l'incidence du cancer du col de l'utérus rapportée à l'incidence totale des cancers est la plus élevée (14,4%) et entre 25 et 40 ans, cette incidence est 4 fois plus élevée (12% versus 3%).

Une étude des tendances de l'incidence et de la mortalité par cancer du col de l'utérus chez les femmes de 35 à 74 ans conclut à une diminution large et globale dans les régions où fonctionnent de bons programmes de dépistage. Ainsi, des diminutions particulièrement importantes (15 à 30% tous les 5 ans) sont observées à Genève, en Finlande, en Suède, en Slovénie. Au Royaume-Uni, par contre, la situation est particulière, avec une augmentation globale de l'incidence, surtout chez les femmes jeunes. Finalement, l'incidence du cancer du col de l'utérus semble se stabiliser ces dernières années en Europe, que les pays aient un dépistage organisé ou non. La France figure parmi les pays européens ayant une incidence élevée, mais la mortalité reste peu différente de la moyenne européenne.

Figure 4 : Incidence et mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) en Europe et en France (Standardisation sur la population mondiale) [54]



Toutefois, il est nécessaire de rester prudent quant à l'interprétation de ces données qui sont liées aux modes de recensement des cas de cancer : registres nationaux dans certains pays, registres départementaux dans d'autres et absence de registre pour certains, et également aux politiques et pratiques différentes concernant le dépistage.

3.4. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus en France

En France, selon le rapport de l'institut national de veille sanitaire de 2007, le cancer du col de l'utérus est le huitième cancer féminin en nombre de nouveaux cas, avec 3 387 cas, avec un intervalle de confiance à 95% de [2 874-3 900] et le septième, lorsque l'on considère le taux d'incidence standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale qui était de 8 pour 100 000 femmes. Il est au quinzième rang des décès féminins par cancer avec 904 décès et au treizième rang, si l'on considère le taux de mortalité standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale, qui est de 1,7 pour 100 000 femmes.

3.4.1. Incidence et âge au diagnostic en France métropolitaine :

L'âge médian au moment du diagnostic de cancer du col de l'utérus est de 51 ans. Il est inférieur à l'âge médian de découverte de l'ensemble des cancers de la femme et de

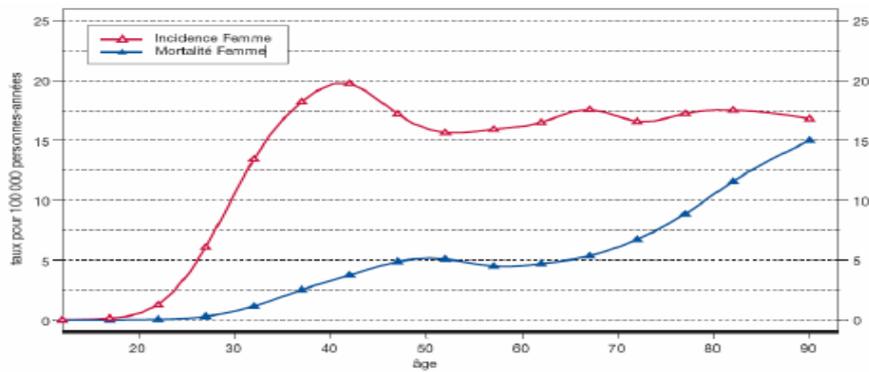
l'homme qui est de 66,5 ans. L'incidence du cancer du col de l'utérus augmente à partir de 20 ans jusqu'à l'âge de 40-44 ans (20 cas pour 100 000), puis diminue jusqu'à 50 ans, et se stabilise ensuite autour de 17 cas pour 100 000. Malgré l'absence de politique de dépistage organisé en France, la pratique régulière des frottis cervicaux, qui s'est développée à partir des années 60, 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 permettant aux cohortes nées après 1938 de présenter une incidence basse. Néanmoins, il apparaît que cette 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. 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 ; plus de 40% des cancers du col de l'utérus surviennent chez des femmes correctement dépistées.

3.4.2. Mortalité liée au cancer du col de l'utérus en France métropolitaine :

Le cancer du col de l'utérus est responsable de 1,7% des décès par cancer chez la femme. En France métropolitaine, le nombre moyen total de décès liés au cancer du col de l'utérus est estimé à plus de 1000 par an à partir des certificats de décès. 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. Le cancer du col de l'utérus 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.

La *figure 5* en page suivante présente le taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge, en France.

Figure 5 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus estimé par âge en France, en 2000, d'après Exbrayat [20]



Le pronostic global de la maladie est directement lié au stade, à la taille de la tumeur et à l'envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic. En moyenne, la survie à 5 ans varie entre 60 et 99% pour les stades précoces mais demeure de 50 % pour les stades tardifs. La seule manière d'améliorer ce problème reste d'en empêcher la survenue par le dépistage et la prévention.

3.5 Limite des estimations

La notification des décès par cancer du col de l'utérus dans les certificats de décès enregistrés au Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de Décès (CépiDc) de l'Inserm est peu précise. En effet, le décès par cancer de l'utérus 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 information (SAI). D'après les données nationales de mortalité, 60 % des décès par cancer de l'utérus sont notifiés comme cancer de l'utérus SAI. Pour le calcul de l'incidence des cancers du col et du corps de l'utérus, le Réseau Francim, qui regroupe l'ensemble des registres français des cancers, réaffecte les décès par cancer de l'utérus SAI sur ces deux localisations selon leur répartition par tranche d'âge observée dans les pays européens, d'après une estimation sur l'ensemble des Etats membres de la communauté européenne. Une étude sur la concordance entre la répartition des cancers du col et du corps, parmi les « cancers de l'utérus, sans autre indication » notifiés par la base nationale des causes de décès et les données des registres du cancer, est en cours. Dans tous les cas, le cancer du col de l'utérus se caractérise par le fait qu'il affecte principalement les femmes jeunes, et 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.

Partie II
PREVENTION DU CANCER DU COL DE L'UTERUS
LA VACCINATION ANTI-PAPILLOMAVIRUS

1. Introduction

Le cancer du col utérin est l'un des rares cancers humains évitables. Des évidences épidémiologiques et expérimentales et la découverte de l'ADN du papillomavirus humain dans plus de 99% des cancers du col de l'utérus démontrent le rôle étiologique de l'infection HPV dans le développement de ce cancer. Il est donc clairement admis que la prévention de l'infection à HPV par une vaccination prophylactique anti-HPV pourrait diminuer efficacement l'incidence du cancer du col de l'utérus. Cependant, pour que cette incidence soit réduite de façon significative, un certain nombre de questions pratiques doivent être résolues. En effet, dans ce cas particulier du cancer du col de l'utérus par la vaccination contre le HPV, se pose le problème de la place de la vaccination par rapport aux stratégies de dépistage déjà en place. De plus, les politiques vaccinales ne sont pas les mêmes dans les pays en voie de développement, où le cancer du col de l'utérus représente souvent l'une des principales causes de mortalité par cancer chez les femmes, et dans les pays développés où les programmes de dépistage du cancer du col ont déjà considérablement réduit le nombre de décès dus à cette maladie.

Après avoir, dans la première partie, établi un état des lieux des connaissances sur les papillomavirus humains et les pathologies associées, l'objectif de cette seconde partie est de recenser les données disponibles concernant la vaccination anti-papillomavirus afin de discuter des stratégies vaccinales mises en place et des enjeux attendus liés à cette vaccination en terme de bénéfices pour la santé publique et de modification du dispositif de prévention actuel contre le cancer du col de l'utérus. Le plan de cette partie suit volontairement la démarche scientifique commune à tout médicament pour aboutir à la mise sur le marché du produit : de l'idée de la conception au développement et à la mise au point des recommandations d'utilisation. La prise en charge de la pathologie n'a pas été traitée dans cette thèse. L'attention s'est en effet portée sur la présentation de la vaccination prophylactique car elle représente une innovation récente et majeure dans le domaine de la santé publique.

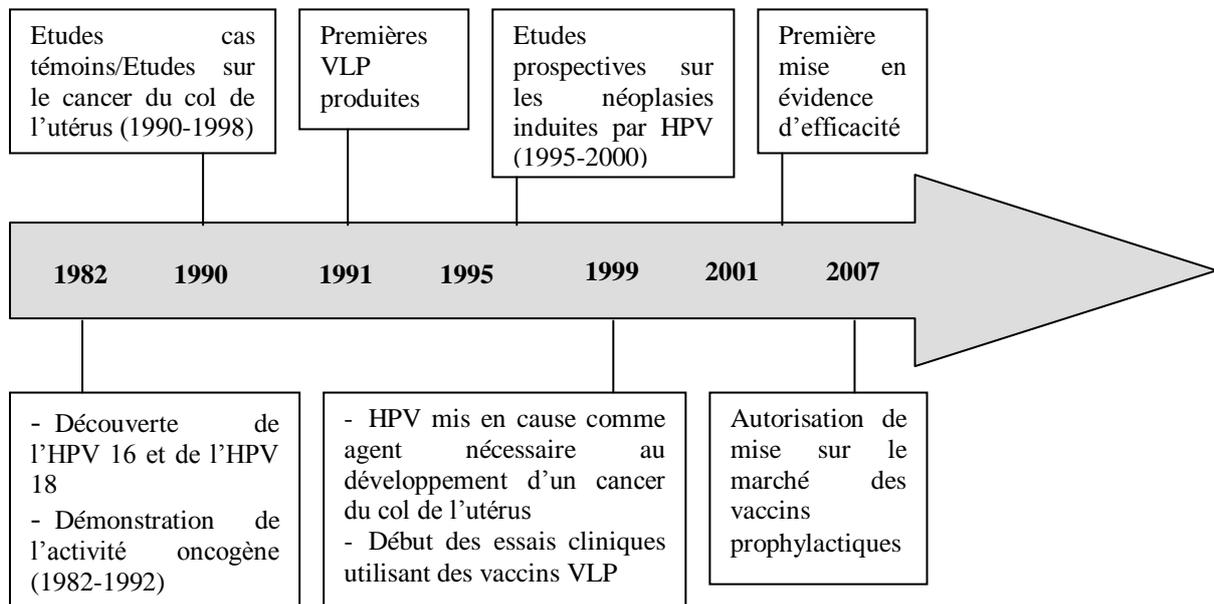
2. Principe et mécanismes d'action de la vaccination HPV

Trois types de vaccins contre les HPV ont été développés : des vaccins prophylactiques, des vaccins thérapeutiques et des vaccins mixtes qui ont une activité prophylactique et une activité thérapeutique. Les vaccins thérapeutiques seraient d'un grand intérêt pour prévenir le développement du cancer du col de l'utérus chez les sujets présentant des lésions précancéreuses. A ce jour, ce sujet est à l'étude, mais seuls les vaccins prophylactiques sont actuellement commercialisés, et ce sont donc ceux-ci qui seront abordés dans ce chapitre.

2.1. Introduction : de la difficulté à élaborer un vaccin anti-HPV

Le développement de vaccins prophylactiques HPV s'est longtemps heurté à divers problèmes techniques. Le papillomavirus humain a un tropisme bien spécifique : il infecte les épithéliums stratifiés de la peau ou des muqueuses chez l'homme. Son cycle viral est, nous l'avons vu, strictement lié à la différenciation des cellules épithéliales, et la production de nouvelles particules virales s'effectue seulement dans les kératinocytes complètement différenciés. Il est donc difficile de produire ce virus en culture et ainsi d'envisager l'élaboration de vaccins atténués ou tués. Un vaccin prophylactique est destiné à induire des anticorps capables de neutraliser les virus HPV dans les sécrétions génitales. Cependant, il est rapidement apparu que les anticorps reconnaissant des papillomavirus intacts, et donc susceptibles de les neutraliser, étaient dirigés contre des épitopes conformationnels de la capsidite et étaient spécifiques du type de virus considéré. Ceci est potentiellement un problème, puisqu'une trentaine de types d'HPV à haut risque se retrouvent dans les cancers du col de l'utérus. Néanmoins, 50% de ces cancers contiennent de l'HPV 16 et on estime qu'un vaccin prophylactique multivalent efficace contre les types 16, 18, 31 et 45 devrait couvrir plus de 80% des cancers du col de l'utérus dans le monde.

Figure 6 : Calendrier du développement d'un vaccin HPV à base de pseudo particules virales (VLP) [32]



La *figure 6* montre l'évolution de la recherche sur les papillomavirus. L'odyssée commence réellement avec l'identification de l'agent causal du cancer du col au cours des années 1970, suivie des grandes cohortes épidémiologiques qui ont démontré le risque majeur de cancer du col attribué aux HPV à risque et le rôle oncogène de ces virus sur les cellules hôtes.

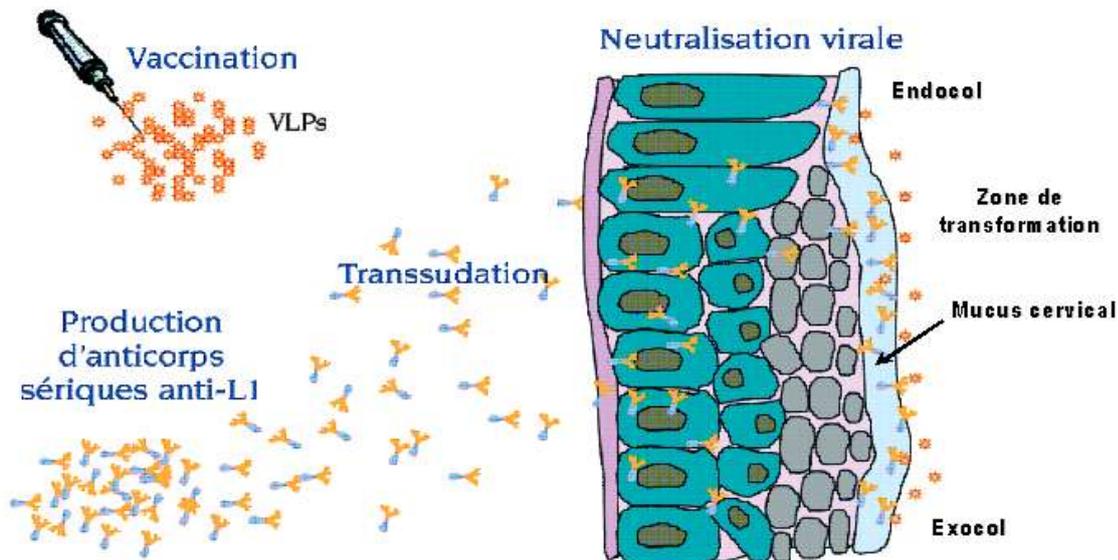
2.2. Principe de la vaccination

Pour produire ce vaccin, l'attention s'est alors tournée vers la protéine L1, la protéine majeure de la capsid virale dont le rôle a déjà été abordé dans la première partie de cette thèse. Les premières tentatives visant à produire cette protéine à partir de bactéries ont échoué : la protéine purifiée était le plus souvent malformée et n'induisait pas une production suffisante d'anticorps neutralisants dans les modèles animaux. Les progrès sont apparus avec la découverte du phénomène de dépliement et d'autoassemblage spontané de la protéine structurale L1 en pseudo-virions de HPV ou *Virus Like Particles* (VLP) dans les cellules eucaryotes. Ces structures pseudo-virales ont une morphologie voisine de celle du virus natif, et induisent également la synthèse de titres élevés d'anticorps protecteurs contre l'infection. Les vaccins prophylactiques actuels sont donc basés sur ces VLP. Il s'agit de la production d'une capsid entière dépourvue d'ADN et composée de l'assemblage de la protéine majeure L1 de l'enveloppe virale des HPV à risque. Enfin, ces vaccins à base de VLP sont dépourvus

de tout matériel génétique potentiellement oncogène puisque la protéine L1 est l'unique gène viral utilisé dans la production du vaccin.

La *figure 7* montre de façon schématique le principe de la vaccination HPV : transsudation des anticorps sériques dans les muqueuses cervico-vaginales et neutralisation des particules virales.

Figure 7 : Principe de la vaccination HPV [6]



Les mécanismes de protection mis en jeu sont liés à la présence dans le mucus cervical d'anticorps sériques ayant transsudé, réalisant un tapis protecteur à la surface du col. Cette barrière immunologique empêche la pénétration des virus dans l'épithélium, et plus particulièrement dans les cellules basales, après exposition par contact sexuel. Ceci laisserait à penser que la vaccination ne serait efficace qu'à ce stade avant même la pénétration du virus dans l'épithélium. Toutefois, la vaccination prophylactique a aussi un effet stimulant de l'immunité cellulaire, une action immunologique est virtuellement possible lorsque le virus est présent à l'état silencieux dans l'épithélium dans les cellules basales. En cas d'exposition, les anticorps se fixent sur les déterminants de la capsid virale et empêchent l'installation de l'infection. La vaccination VLP avec les HPV animaux à tropisme muqueux induit une protection spécifique de type viral mais aucune régression des lésions constituées. Ceci laisse supposer que la vaccination prophylactique ne peut avoir d'effet sur les lésions avérées.

3. Les vaccins

A ce jour, deux compagnies pharmaceutiques, GlaxoSmithKline (GSK) et Merck/Sanofi-Pasteur, sont activement impliquées dans la recherche et le développement des vaccins prophylactiques. Le vaccin Merck-Gardasil[®], commercialisé en France par Sanofi-Pasteur, a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne le 29 Septembre 2006 et est disponible en pharmacie, en France, depuis le 23 Novembre 2006. Le vaccin GSK-Cervarix[®] a obtenu son AMM européenne en Septembre 2007, mais n'est pas commercialisé en France à l'heure de la rédaction de cette thèse.

3.1. Caractéristiques des vaccins préventifs

Les caractéristiques des deux vaccins actuellement disponibles sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Caractéristiques des deux vaccins HPV

	Vaccin Quadrivalent (Merck – Sanofi Pasteur)	Vaccin Bivalent (GlaxoSmithKline)
Nom commercial	Gardasil [®]	Cervarix [®]
Type de vaccin	HPV 16 – 18 – 6 – 11	HPV 16 – 18
Système d'expression	Cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Baculovirus
Adjuvant	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe	Hydroxyde d'aluminium et 3-deacylated monophosphoryl lipid A (adjuvant GSK ASO4)
Schéma d'administration	3 doses de 0, 5 ml administrées selon le schéma suivant : 0, 2, et 6 mois	3 doses de 0, 5 ml administrées selon le schéma suivant : 0, 1, et 6 mois

Ces deux vaccins ont ainsi pour but principal de lutter contre les infections à HPV16 et 18. Ce choix est évidemment justifié par le fait que ces deux types sont responsables de 70% des cancers du col de l'utérus dans le monde. Le vaccin Gardasil[®] cible également les types 6 et 11 qui sont responsables de lésions de bas grade du col de l'utérus et des verrues anogénitales, lésions bénignes mais dont l'incidence est relativement élevée et le traitement onéreux et parfois difficile à supporter.

3.2. Résultats des essais cliniques

Afin de mieux comprendre les enjeux liés à cette vaccination nouvelle, nous allons détailler quelques résultats d'études cliniques. Celles-ci ont en effet montré des résultats remarquables et une efficacité optimale jamais égalée dans l'histoire de la vaccination anti-infectieuse.

3.2.1. Efficacité clinique

- Vaccin quadrivalent :

L'efficacité prophylactique de Gardasil® dans les populations jeunes non antérieurement exposées aux virus du vaccin est parfaitement démontrée. En effet, chez les femmes naïves, c'est-à-dire non infectées à l'inclusion, âgées de 16 à 26 ans et pendant les 7 mois consécutifs à la première injection par un ou plusieurs type(s) de papillomavirus ciblé(s) par le vaccin, l'efficacité vaccinale (*analyse en per protocole*) a été de :

- 100% dans les dysplasies cervicales de haut grade CIN 2/3 et adénocarcinomes in situ (AIS) dus aux papillomavirus 16 ou 18,
- 100% dans les dysplasies de haut grade de la vulve VIN 2/3 dus aux papillomavirus de type 6, 11, 16 ou 18,
- 98,9% dans les condylomes acuminés dus aux papillomavirus de type 6, 11, 16 ou 18.

L'efficacité est évaluée en comparant la détection de marqueurs virologiques (détection de l'ADN viral et de sa persistance) et de critères cliniques (présence d'anomalies cytologiques).

De plus, selon un communiqué de presse datant du 24 Avril 2007, il s'avère que la réactivité croisée des anticorps vaccinaux vis-à-vis de génotypes d'HPV différents de ceux initialement présents dans le vaccin a été démontrée. Le vaccin semble en effet efficace contre 10 autres types viraux dont les HPV 31 et 45, ces derniers étant phylogénétiquement proches des HPV 16 et 18. Ces types de virus supplémentaires seraient responsables de plus de 10% des cancers du col de l'utérus, et de 38% des lésions précancéreuses (CIN 2/3) et des lésions de bas grade du col de l'utérus. Par ailleurs, chez les femmes non naïves lors de la première injection vaccinale (situation la plus fréquente dans la vie courante), l'efficacité a été inférieure à celle obtenue chez les femmes non infectées à l'inclusion (*analyse en intention de traiter*) :

- 39% dans la prévention des CIN 2/3,
- 61% ou 68,1% dans la prévention des VIN 2/3 dus aux HPV 6, 11, 16 ou 18,
- 68,5% dans la prévention des condylomes acuminés.

Cela conforte l'idée que ce vaccin n'est pas thérapeutique.

- **Vaccin bivalent :**

Une étude princeps multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo, a été menée au Brésil, au Canada et aux Etats-Unis. Environ 1100 femmes âgées de 15 à 25 ans 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 de 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 est à noter que ces résultats analysés à 27 mois se maintiennent à 5 ans.

Ainsi, dans toutes les études, l'efficacité vaccinale est maximale pour prévenir l'acquisition de l'infection à HPV et sa persistance en relation avec les types viraux concernés et révèlent des résultats encourageants dans la prévention des CIN.

3.2.2. Immunogénicité

Les vaccins ont été considéré immunogènes sur leur capacité à induire des taux d'anticorps supérieurs ou égaux à ceux obtenus lors de l'infection naturelle, dans la population des 9-15 ans et chez les jeunes femmes de 15 à 26 ans, et ces anticorps vaccinaux sont neutralisants. (On rappelle que, de fait, la réaction immunologique est d'autant plus importante que le sujet est jeune.) En résumé, les 2 vaccins procurent une forte réaction immunitaire. Cependant, on ne peut établir de comparaison entre les titrages d'anticorps car il n'existe pas de standard pour évaluer la réponse immunitaire anti-HPV et chaque laboratoire a développé son propre test. Ainsi, le laboratoire GSK mesure les immunoglobulines G totales via la technique Elisa et Sanofi-Pasteur mesure les anticorps neutralisants par la technique cLIA (*competitive Luminex-based*), utilisant des références spécifiques à chaque type d'HPV du vaccin.

Par exemple, l'immunogénicité de Gardasil® a été évaluée chez 8915 femmes âgées de 18 à 26 ans et 3400 filles âgées de 9 à 17 ans. Au total, selon une analyse combinée chez les sujets ayant reçu le vaccin :

- 99, 9 % ont développé des anticorps anti-HPV 6,
- 99, 8 % ont développé des anticorps anti-HPV 11,
- 99, 8 % ont développé des anticorps anti-HPV 16,
- 99, 6 % ont développé des anticorps anti-HPV 18,

et ceci, un mois après la troisième dose, dans tous les groupes d'âge étudiés.

Ce vaccin s'avère donc capable d'induire une réponse immune à médiation cellulaire, dont dépend la mise en place d'une réponse immune mémoire, favorable au maintien d'une efficacité à long terme. (La corrélation entre le dosage des anticorps et l'efficacité reste controversée.)

Concernant la persistance de l'immunité, la durée exacte de la protection induite après les 3 doses prévues dans le cadre du schéma vaccinal n'a pas été établie ; cependant, des données préliminaires sur le suivi à 5 ans des sujets ont montré que les titres d'anticorps atteints à 24 mois restaient stables jusqu'à 60 mois à un titre supérieur à celui observé après une infection naturelle. De nouvelles études actuellement en cours, comme celles menées par les pays nordiques et l'institut national du cancer aux Etats-Unis (*National Cancer Institute*) devront notamment répondre à cette question dans les prochaines années. Le suivi des femmes vaccinées reste de doute façon indispensable pour évaluer l'efficacité des vaccins à long terme et confirmer leur bonne tolérance.

3.2.3. Tolérance

Les données issues des résultats des études cliniques indiquent que la tolérance est satisfaisante après 5 ans d'évaluation ; les effets indésirables qui ont été signalés sont mentionnés ci-dessous en fonction de leur fréquence :

- Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration :

Très fréquent : fièvre.

Très fréquent au site d'injection, érythème, douleur, gonflement.

Fréquent au site d'injection : saignement, prurit.

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très rare : bronchospasme.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : urticaire.

[en considérant : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$)]

De plus, en ce qui concerne le vaccin Merck/Sanofi-Pasteur déjà employé à grande échelle, l'agence européenne du médicament (EMA) a été informée au début de l'année 2008 de la survenue du décès de deux jeunes femmes, âgées de 18 et 19 ans, qui avaient reçu une dose de Gardasil®. Le lien entre l'administration du vaccin et ces décès n'a pas été établi. A ce jour, la

cause de ces décès, survenus en Allemagne et en Autriche, n'est pas identifiée. A l'issue de la réévaluation des données disponibles sur ce vaccin, l'EMA considère que le rapport bénéfices/risques de Gardasil® demeure favorable. L'Afssaps indique qu'aucun cas similaire n'a été signalé en France depuis la commercialisation du vaccin.

Par ailleurs, aucun signal relatif à la sécurité du vaccin n'a été détecté lors de l'administration de ces vaccins pendant la grossesse. Cependant, l'utilisation de ce vaccin n'est pas recommandée pendant la grossesse ; la vaccination doit donc être reportée après le terme de la grossesse.

En outre, un Plan de Gestion de Risque (PGR) a été mis en place pour le vaccin Gardasil® suite à un accord avec les autorités de santé et l'industriel pour assurer sa surveillance post-marketing. Celui-ci comprend, en complément de la pharmacovigilance classique :

- la réalisation d'une étude observationnelle de sécurité conduite aux Etats-Unis, qui suit 44 000 sujets jusqu'à 6 mois suivant la vaccination, et dont les objectifs sont de surveiller et d'évaluer les effets indésirables à court terme, y compris chez la femme enceinte ;
- la réalisation d'une étude observationnelle en Europe pour le suivi à long terme avec le registre nordique du cancer (5500 patientes vaccinées suivies pendant 10 à 14 ans), et dont les objectifs sont l'évaluation de l'efficacité et de l'immunogénicité du vaccin et l'identification des signaux attendus et inattendus (sécurité à long terme), y compris chez la femme enceinte ;
- une autre étude observationnelle réalisée en Norvège permettra de mesurer l'impact de la vaccination avec ce vaccin et d'évaluer son profil de tolérance en cas d'exposition pendant la grossesse ;
- la mise en place de registres de grossesses (opérationnels aux Etats-Unis, au Canada et en France) afin de mieux décrire et analyser le profil de tolérance du vaccin chez les femmes exposées par inadvertance dans le mois précédant la conception et à tout moment de la grossesse.

De plus, en complément du PGR européen et afin de mieux appréhender le profil de sécurité d'emploi dans les conditions réelles d'utilisation, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (ANSP) a initié un PGR national adapté avec :

- une surveillance pro-active de l'ensemble des événements post-vaccinaux assurée par le CRPV (Centre régional de Pharmacovigilance) de Bordeaux,
- un suivi du registre national des grossesses confié au CRPV de Lyon,

- un comité d'experts cliniciens et épidémiologistes mis en place par l'Afssaps chargé notamment, si nécessaire, d'analyser les éventuels cas de manifestations auto-immunes qui pourraient être déclarés et d'anticiper la mise en place d'études épidémiologiques en France pour la surveillance de ce vaccin.

On peut penser que des mesures similaires seront prises pour le vaccin Cervarix[®] lorsque celui-ci sera disponible sur le marché français.

Ces mesures prennent place dans un environnement de plus en plus attentif à la sécurité des patients, et se développent pour répondre à des exigences de qualité pour la santé publique.

3.2.4. Conclusion

Seul le vaccin Gardasil[®] est actuellement disponible en France et au vu de toutes les données disponibles concernant son efficacité et sa sécurité, la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a qualifié le rapport efficacité vaccinale / effets indésirables de cette spécialité comme étant « important », avec un service médical rendu (SMR) pour cette spécialité également défini comme « important ». Cette commission a pris acte de l'avis du comité technique des vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, qui est présenté en *annexe 3* de ce rapport. Ces recommandations illustrent bien les enjeux de la vaccination qui ne saurait être un substitut à la prévention secondaire, c'est-à-dire au dépistage cytologique ou virologique, car le vaccin, bien qu'efficace à 100% sur les virus, HPV 16 et 18, ne concerne au mieux que 75 à 80% des cancers invasifs du col de l'utérus, 50 à 60% des CIN 2-3, et de l'ordre de 25% des lésions de bas grade. Enfin, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a décidé, au mois de Janvier 2008, de préconiser le vaccin Gardasil[®] développé par Sanofi-Pasteur pour lutter contre le cancer du col de l'utérus en France de préférence au Cervarix[®] de GlaxoSmithKline.

4. Stratégies vaccinales et définition des populations cibles

En mars 2007, le conseil supérieur d'hygiène publique de France a recommandé le vaccin Gardasil® chez les adolescentes âgées de 14 ans et, en rattrapage, chez les jeunes filles et femmes d'âge compris entre 15 et 23 ans n'ayant pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant leur premier rapport, pour « la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux papillomavirus humains de types 6, 11, 16 et 18 ». Le vaccin préventif Cervarix® a, de la même façon, obtenu, en Septembre 2007, une AMM européenne pour « la prévention des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus lié aux papillomavirus humains (HPV) de types 16 et 18, chez les jeunes filles à partir de 10 ans ». Il est évident que différentes stratégies vaccinales ont dues être discutées avant de conclure et d'émettre ces recommandations. Nous allons donc, dans ce chapitre, présenter la démarche suivie par les experts en santé publique pour définir la population cible pour ces nouveaux vaccins.

4.1. Vaccination ciblée ou vaccination de routine ?

Lorsque l'épidémiologie d'une infection est dominée par des facteurs de risque facilement identifiables, la vaccination peut être indiquée pour ces groupes à risque avant l'exposition au risque. Nous avons déjà évoqué dans la première partie les principaux facteurs et cofacteurs de risque de cancer du col de l'utérus. Nous constatons que, pour la presque totalité de ces facteurs et cofacteurs, ils ne peuvent être reconnus qu'*a posteriori* et non *a priori*, c'est-à-dire après l'exposition au risque. Leur existence ne permet pas d'identifier une population dès l'adolescence plus à risque ultérieurement. Or, pour une efficacité optimale de la vaccination, étant donné que les infections à HPV responsables du cancer du col de l'utérus sont sexuellement transmissibles, un programme de vaccination s'adressant à des adolescentes ou pré-adolescentes avant le début de leur activité sexuelle semble particulièrement pertinent, puisqu'il s'agit d'un âge où il est encore impossible d'identifier la probabilité de survenue des futurs facteurs de risque. D'autre part, 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 des critères sociaux, leur vaccination ciblée semble difficile. Il faudrait en effet, être capable d'accéder à ces populations, les sensibiliser, et organiser pour elles un programme de vaccination, ce qui semble complexe à mettre en place.

C'est pour ces raisons qu'il a été décidé d'organiser la vaccination HPV dans le cadre d'une vaccination de routine, c'est-à-dire au sein d'un programme bien défini couplé aux mesures de dépistage à destination du plus grand nombre de femmes.

4.2. Critères déterminants d'une stratégie vaccinale

Pour tous les vaccins, le choix d'un programme de vaccination adapté à la population française tient compte de différents critères classiques, comme par exemple :

- la population cible du vaccin,
- la nature du vaccinateur (médecin généraliste ou autre),
- la faisabilité de la vaccination (présence d'un rendez-vous vaccinal ou d'une visite médicale programmée),
- le taux de couverture attendu,
- l'acceptabilité de la vaccination,
- les rapports bénéfice-risque, coût-efficacité, coût-bénéfice,
- les places respectives de la vaccination et du dépistage, dans ce cas précis.

De plus, les considérations suivantes ont également été prises en compte par les experts :

- En France, l'âge moyen des premiers rapports sexuels se situe autour de 17,5 ans, mais à 15 ans, 20% des adolescentes ont eu des relations sexuelles.
- Le calendrier vaccinal prévoit des rendez-vous vaccinaux pour les tranches d'âge de 11-13 ans et de 16-18.
- La vaccination généralisée pour toute tranche d'âge nécessite la mise en place d'une pharmacovigilance de qualité et à long terme.

D'après ces critères, différentes stratégies vaccinales ont été étudiées avant de prendre la décision définitive de recommander ce vaccin aux jeunes filles de 14 ans. Celles-ci sont décrites dans les paragraphes suivants.

4.3. Populations cibles

4.3.1. Les adolescentes

L'étude des données épidémiologiques disponibles sur les infections à HPV amène à penser que pour être efficace, l'immunisation anti-HPV doit être acquise avant les premiers rapports sexuels. Il a donc été admis de proposer le vaccin aux pré-adolescentes et adolescentes.

4.3.2. Population cible principale : les jeunes filles de 14 ans

A ce âge, la vaccination a l'avantage d'intervenir avant les premiers rapports sexuels, et donc avant les premiers risques d'infection par un papillomavirus, à l'âge des premières règles, moment propice pour aborder les problèmes gynécologiques et de prévention des infections sexuellement transmissibles. La vaccination devrait s'adresser presque toujours à des sujets naïfs pour les HPV. Les vaccinateurs concernés sont essentiellement les généralistes et les pédiatres, habitués à cette population. La vaccination anti-HPV peut alors se faire lors d'un rendez-vous vaccinal déjà programmé tel que la vaccination contre l'Hépatite B. Il est à noter, d'ailleurs, que la co-administration avec le vaccin contre le virus de l'Hépatite B est bien tolérée et immunogène. Néanmoins, pour cette tranche d'âge, il faut être vigilant quant à l'acceptation de la vaccination par la population. Cette nouvelle vaccination doit donc s'intégrer dans une proposition de stratégie globale de prévention et de promotion de la santé, avec des informations claires pour les jeunes filles et leurs parents, intervenant encore à cet âge pour la décision de vacciner, et une combinaison judicieusement équilibrée de messages expliquant la transmission sexuelle et la carcinogenèse cervicale. Ce point fera l'objet de la troisième partie de cette thèse.

4.3.3. Population cible secondaire

Il s'agit du groupe de rattrapage, composé des jeunes femmes de 14 à 26 ans qui n'ont pas été vaccinées contre le papillomavirus ; la vaccination de ce groupe peut considérablement accélérer les effets sur la maladie et, de ce fait, rendre la vaccination plus efficace. Cette tranche d'âge correspond au début de la période de risque d'acquisition de l'infection par le HPV ; l'âge moyen du premier rapport sexuel reste à 17 ans. Ces jeunes filles sont ainsi plus réceptives aux messages concernant la sexualité et les affections gynécologiques. Comme précédemment, une attention particulière sera portée à la communication et à la promotion de la santé.

Le *tableau 7* résume les stratégies vaccinales possibles chez les jeunes filles. Il ne faut pas oublier que, plus jeune est la population vaccinée, plus long sera l'intervalle avant d'observer un effet sur l'infection à HPV et le cancer.

Tableau 7 : Impact des différentes stratégies de vaccination chez les jeunes filles [33]

	Pré-adolescentes	Pré-adolescentes + Adolescentes	Jeunes femmes 18-25 ans
Opportunité de vaccination existante	+++	++	++
Taux de couverture vaccinale attendue	+++	++	++
Rapidité de l'impact sur le cancer du col	+	++	+++
Rapidité de l'impact sur les lésions précoces	++	+++	+++
Rapidité de l'impact sur les verrues génitales	++	+++	++
Impact total sur les infections à HPV	+++	+++	++

4.3.4. Vaccination des femmes adultes

Il est admis que les bénéfices attendus de la vaccination sont plus élevés lorsque celle-ci est réalisée chez des jeunes filles avant leur exposition aux virus HPV contenus dans le vaccin. La vaccination des femmes sexuellement actives est actuellement encore à l'étude ; elle pourrait prévenir les infections à HPV chez celles qui n'ont pas encore été exposées aux génotypes inclus dans le vaccin. Cependant, il n'y a que peu de chances que la vaccination par des VLP induise une régression des dysplasies cervicales établies, car la protéine L1 n'est pas exprimée dans les cellules basales de l'épithélium infectées par le virus, siège de l'infection persistante. Néanmoins, il existe deux avantages potentiels à la vaccination des femmes ayant une infection HPV prévalente. Elle pourrait, d'une part, réduire le risque de développement d'un cancer du col de l'utérus grâce à l'effet stimulant de l'immunité cellulaire du vaccin prophylactique. La vaccination permettrait ainsi de maîtriser la dissémination de l'infection, et diminuer la persistance en prévenant les auto-contaminations. D'autre part, la vaccination d'une femme présentant une infection active pourrait réduire la probabilité de transmission à un nouveau partenaire sexuel : le virus éventuellement disséminé pourrait être neutralisé par les anticorps présents dans le mucus cervical.

Les études cliniques en cours testant l'efficacité de la vaccination chez des femmes de plus de 25 ans viendront ou non conforter ces hypothèses. Ces résultats devront bien-sûr être étudiés parallèlement à l'évaluation de l'impact économique de cette approche vaccinale puisque

vacciner les femmes adultes, en plus des adolescentes, reviendrait à vacciner quasiment toute la population féminine, ce qui nécessiterait des ressources financières très importantes, non négligeables.

4.3.5. *Faut-il vacciner les hommes ?*

A l'heure actuelle, il n'y a pas de réponse claire à cette question. S'agissant d'une infection sexuellement transmissible et l'homme étant considéré comme le transmetteur du virus, on pourrait s'attendre à ce que cette vaccination réduise le taux d'infection des femmes en contribuant à l'immunité de groupe ; les pré-cancers et cancers du col induits par les HPV à risque sont une maladie liée au potentiel immunitaire de chaque femme. D'autre part, des interrogations demeurent sur l'efficacité de la protection chez les garçons. En effet, les vaccins prophylactiques ont démontré leur efficacité en territoire muqueux, au niveau du col de l'utérus, mais aucune donnée n'est encore disponible sur la protection en territoire cutané chez l'homme, c'est-à-dire au niveau du pénis.

La mise en place d'un programme de vaccination de masse, à destination des deux sexes, nécessiterait des ressources financières très importantes, et le rapport coût-bénéfice de cette approche serait, évidemment, à démontrer. Pour prévenir la maladie, il paraît donc plus judicieux de concentrer les ressources pour une large couverture vaccinale des jeunes filles plutôt que de vacciner tout azimut garçons et filles. Ce point est donc encore à l'étude. Néanmoins, le vaccin de Merck/Sanofi-Pasteur est déjà autorisé chez les garçons au Mexique, en Australie et dans quelques pays de l'Union Européenne, et est à l'étude aux Etats-Unis chez la population homosexuelle touchée par le cancer de l'anus HPV-dépendant.

4.3.6. *Vaccination des sujets immunodéprimés*

De manière prospective, il existe un risque accru d'infections et de cancers à HPV dans les populations immunodéprimées, comprenant les sujets greffés, transplantés, donc sous immunosuppresseurs, les sujets atteints de maladies auto-immunes, et les sujets VIH positifs. Le vaccin étant non pathogène, il est donc recommandé de vacciner les sujets immunodéprimés, âgés de 14 à 23 ans, même si des études sont encore en cours pour démontrer l'efficacité de la réponse immunitaire induite.

4.3.7. Conclusion : le point sur les recommandations en France, en Europe et dans le monde

Voici les recommandations établies par les autorités de quelques pays d'Europe et du monde suite à la commercialisation du premier vaccin prophylactique anti-HPV : le Gardasil®. Ces recommandations ont été écrites par les experts à la lumière de toutes les informations détaillées précédemment.

- Les **autorités françaises** recommandent la vaccination universelle des jeunes filles de 14 ans ; elles recommandent également de proposer la vaccination aux jeunes filles et aux jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans, qui n'auraient pas encore eu de rapports sexuels, ou au plus tard durant l'année suivant le début de leur activité sexuelle. Les autorités rappellent que la vaccination n'est pas efficace en prévention de 30% des cancers du col de l'utérus et ne se substitue pas au dépistage, qui doit être effectué chez toutes les femmes, qu'elles aient été vaccinées ou non, selon les recommandations. Le vaccin Gardasil® est remboursé à 65% par la Sécurité Sociale depuis Juillet 2007.
- Les autorités de santé **allemandes** recommandent la vaccination universelle des jeunes filles de 12 à 17 ans. Les jeunes filles et les jeunes femmes qui n'ont pas été vaccinées à l'âge recommandé peuvent néanmoins bénéficier de la vaccination. Il est également précisé que la vaccination doit être effectuée avant les premiers rapports sexuels que le dépistage du cancer du col de l'utérus doit être poursuivi. Depuis décembre 2006, plusieurs caisses d'assurance maladie allemandes, qui couvrent près de 65% de la population, remboursent intégralement la vaccination contre le papillomavirus.
- En **Italie**, les autorités de santé recommandent la vaccination universelle et gratuite des jeunes filles de 12 ans. Ce programme de vaccination a débuté en Avril 2007.
- En **Norvège**, les autorités de santé recommandent la vaccination universelle des jeunes filles de 11-12 ans ainsi qu'une vaccination de rattrapage jusqu'à l'âge de 16 ans.
- En **Autriche**, la vaccination est recommandée pour les filles et pour les garçons âgés de 9 à 15 ans, ainsi que pour les jeunes femmes, de préférence avant le début de leur activité sexuelle.
- En juin 2006, les autorités de santé des **Etats-Unis** ont recommandé la vaccination de routine des fillettes de 11-12 ans et la vaccination de rattrapage des jeunes filles et des jeunes femmes de 13 à 26 ans qui n'auraient pas encore été vaccinées. Les fillettes de 9 et 10 ans peuvent être vaccinées avec Gardasil® à la discrétion de leur médecin. Il

n'est pas nécessaire d'effectuer de dépistage cytologique ou une recherche de Papillomavirus Humain avant de pratiquer la vaccination. Les autorités américaines ont également recommandé la vaccination des femmes présentant ou ayant présenté antérieurement un frottis anormal, un test de détection du virus positif ou des verrues génitales.

- En novembre 2006, le gouvernement **australien** a annoncé la prise en charge de Gardasil® dès 2007 pour les jeunes filles et les jeunes femmes âgées de 12 à 26 ans.
- Depuis le 15 février 2007, Gardasil® est recommandé au **Canada** pour les jeunes filles et les jeunes femmes de 9 à 26 ans.

Pour chaque pays cité, l'Autorisation de Mise sur le Marché des vaccins anti-papillomavirus fixe une limite d'âge inférieure et une limite d'âge supérieure pour la population cible ; à chacun revient donc la responsabilité de veiller à offrir aux femmes plus âgées des services complets de dépistage, de diagnostic et de traitement. Ainsi, la décision d'instaurer ou non cette vaccination dépend de la politique de chaque pays, et il est donc primordial, selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) d'englober ce programme vaccinal dans une structure complète et intégrée de prestation de services [52].

5. Impacts de la vaccination HPV sur la prévention globale du cancer du col de l'utérus

Pour mesurer les impacts possibles d'une telle vaccination sur l'incidence de la maladie, il est possible de comparer le principe de cette vaccination prophylactique avec la vaccination Hépatite B, car elle implique de la même façon un virus oncogène. En Afrique et en Asie du Sud-Ouest, 10% des enfants sont concernés par l'hépatite B. Un programme intensif de vaccination a démarré en 1984 ciblant les nouveaux-nés. En 1992, la prévalence de l'Hépatite B chez les enfants est passée de 10,5 à 1,7% avec une réduction par un facteur 4 de la fréquence du carcinome hépatocellulaire. En 2010, on projette un taux de 0,1% d'hépatite B chez les enfants, soit une réduction de 99% des porteurs et une réduction majeure de la maladie. De la même façon, la vaccination contre les papillomavirus pourrait avoir des résultats remarquables.

5.1. Bénéfices attendus de la vaccination HPV

5.1.1. Le cas des pays en voie de développement

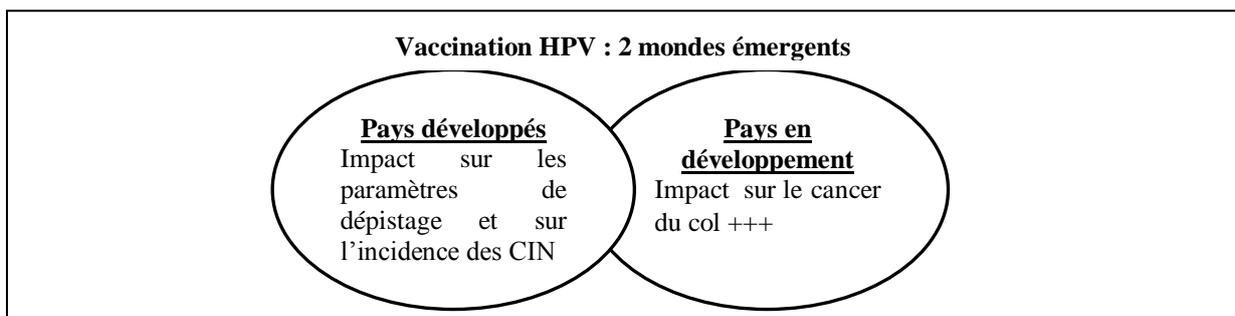
Le cancer du col de l'utérus représente la principale cause de mortalité par cancer chez les femmes dans de nombreux pays en voie de développement. L'impact des vaccins HPV sera donc considérable dans ces pays qui ne disposent pas de structures de dépistage efficaces et où près de 80% des cancers du col de l'utérus sont observés chaque année. On estime que dans ces pays, un programme vaccinal entraînera une diminution du cancer du col de plus de 50% dans un délai d'environ 15 à 20 ans après l'installation du programme vaccinal. Compte tenu de l'histoire naturelle de l'infection à HPV, l'effet mesurable sur le cancer du col ne serait perceptible que très tardivement. Cependant, la mise en œuvre de la vaccination dans ces pays est complexe. Les vaccins actuels ont un coût de fabrication trop élevé pour ces pays parce qu'ils nécessitent autant de VLP purifiées produites sur cellules qu'il y a de génotypes dans le vaccin. Leur distribution est également coûteuse car elle nécessite le respect de la chaîne du froid et trois injections intramusculaires. De ce fait, plusieurs stratégies sont actuellement à l'étude pour produire à moindre coût un vaccin HPV efficace disponible pour les pays en voie de développement. Sur demande des Nations Unies, la vaccination HPV doit être disponible pour tous ; l'OMS veille ainsi à faciliter et à accélérer la mise à disposition des vaccins anti-papillomavirus pour les femmes des pays en développement. En effet, on ne peut pas considérer comme un résultat satisfaisant qu'il existe un vaccin contre le HPV sûr et

efficace pour la prévention du cancer du col de l'utérus, si ce vaccin n'est pas accessible aux femmes qui en ont le plus besoin dans le monde.

5.1.2. *Le cas de pays développés*

Dans les pays développés, où le dépistage existe et où le cancer du col est moins fréquent, l'effet sur la réduction du cancer sera moins perceptible, mais un impact majeur sera observé sur les paramètres du dépistage. En effet, la réduction des frottis anormaux est estimée à plus de 50% dans un délai court évalué à 5 ans après l'installation d'un programme de vaccination chez les jeunes filles. De plus, on s'attend à une réduction de l'incidence de l'infection à HPV 16 et 18 de 90%, des CIN de 50%, et des CIN de grade 3 en particulier de 70%, sachant que l'indice retenu pour les études d'efficacité du vaccin est le taux de lésion de haut grade. La majorité des cancers du col de l'utérus étant associée à une infection par les HPV de types 16 et 18, le niveau de protection contre les décès par ce cancer pourrait dépasser 95%. Les conséquences sur les coûts liés à la cascade d'exams, de suivis, de traitements et de stress attribués aux frottis anormaux seront également perceptibles. Cependant, ces chiffres restent à vérifier, car il est également probable que la vaccination soit à l'origine d'une nouvelle distribution des types d'HPV à haut risque, avec notamment une « flambée » d'autres types à risque oncogène comme le HPV 53 par exemple.

Figure 8 : Impact de la vaccination HPV [33]



Enfin, pour qu'un vaccin prophylactique soit efficace, la couverture vaccinale de la population cible devra être élevée. On admet généralement qu'elle doit être supérieure à 70% pour atteindre ses objectifs de prévention du cancer en termes de santé publique.

5.2. Impact de la vaccination sur la prévention du cancer du col de l'utérus

5.2.1. Politique de prévention actuelle

Pour comprendre les enjeux liés à l'introduction d'une vaccination prophylactique dans l'approche préventive du cancer du col de l'utérus, il est important de rappeler les politiques de prévention actuelles en distinguant prévention primaire et prévention secondaire.

- Prévention primaire

Par définition, la prévention primaire vise à éviter l'apparition d'une maladie dans la population en supprimant l'exposition aux facteurs de risque. La prévention primaire du cancer du col a pour but d'éviter l'infection par les HPV pour ainsi, contribuer à réduire la mortalité et la morbidité due au cancer du col de l'utérus. Elle consiste notamment en la mise en place de programmes pour la promotion de la santé, à l'échelle de l'individu et de la société, qui aide la population à comprendre et à réduire le risque individuel de maladie, en évitant les comportements à risque et en adoptant des modes de vie plus sains.

La vaccination prophylactique anti-HPV représente dorénavant une nouvelle approche de prévention primaire.

- Prévention secondaire : le dépistage

La définition du dépistage a été donnée par l'OMS : « Le dépistage consiste à identifier à l'aide de tests, d'examens ou d'autres techniques d'une application rapide les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie jusque là passées inaperçues. » Le dépistage est donc une action de santé publique conduite sur une population à risque, appelée population cible. Le but du dépistage n'est pas de diagnostiquer une maladie, mais d'identifier les individus qui ont une forte probabilité de la contracter ou de la développer. Toutes les maladies ne sont pas dépistables. D'après les recommandations de l'OMS, pour faire l'objet d'un programme de dépistage, une maladie doit remplir les critères suivants :

- Elle doit avoir de graves répercussions sur la santé publique.
- Il doit exister un stade infraclinique, asymptomatique, décelable.
- Le test de dépistage doit être simple, non invasif, sensible, spécifique, peu coûteux et facilement accepté par le public cible.
- Le traitement du stade infraclinique doit favorablement influencer le cours et le pronostic de la maladie à long terme.

- Il faut que toutes les personnes dont le test de dépistage est positif aient accès aux examens complémentaires et aux traitements nécessaires.

Le cancer du col de l'utérus remplit l'ensemble de ces critères.

Actuellement, les recommandations internationales sont unanimes concernant la mise en place du dépistage du cancer du col utérin. Ces recommandations soulignent que le dépistage ne devrait être proposé que dans le cadre d'un dépistage organisé, c'est-à-dire incluant des procédures de suivi et d'évaluation à tous les niveaux.

Enfin, compte tenu de la prévalence de l'infection HPV 16 et 18 dans le cancer du col de l'utérus, la vaccination HPV ne protégera du cancer du col que dans 70% ; 30% des cancers échapperont donc aux bénéfices de la vaccination. Pour ces raisons, il est indispensable de poursuivre la prévention secondaire par le dépistage ; la vaccination HPV trouvera alors sa place comme complément à ce dépistage du cancer du col dans un mariage synergique en permettant de pallier aux écueils du dépistage actuel.

5.2.2. Le point sur la situation actuelle du dépistage en France

Le dépistage des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus est actuellement réalisé par les frottis cervico-utérins. En France, il est recommandé aux femmes âgées de 25 à 65 ans d'effectuer un frottis tous les 3 ans après 2 frottis normaux à un an d'intervalle. Deux types de programmes de dépistage ont été appliqués en Europe et en France en matière de prévention du cancer du col de l'utérus : le dépistage individuel et le dépistage organisé.

- Le dépistage individuel est une pratique bien développée en France ; il s'agit d'un dépistage opportuniste effectué à la demande de la femme elle-même ou à la suggestion de son médecin.
- 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. En France, seuls cinq départements suivent un programme organisé de dépistage avec des systèmes d'information centralisés actifs : le Bas-Rhin, le Doubs, le Haut-Rhin, la Martinique et l'Isère.

D'autre part, les données sur le cancer du col de l'utérus en France, en 2004, indiquent que :

- 55% des femmes sont spontanément dépistées mais sans respect du rythme recommandé.
- 35% des femmes n'ont jamais eu de frottis (ou en ont eu à intervalles trop grands).

- Dans plus de 50% des cas de carcinomes invasifs diagnostiqués, il n'y avait pas eu de frottis dans les 3 années précédant le diagnostic.
- 18,5% des cancers diagnostiqués seraient dus à un résultat faussement négatif au dernier frottis.
- Les caractéristiques des 35% des femmes qui ne bénéficient pas de frottis sont difficiles à établir et il faut se garder de tout à priori concernant leur seule appartenance à un milieu socioculturel défavorisé.

Le frottis est reconnu comme un outil efficace, simple et peu coûteux pour dépister les lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Environ 6 millions de frottis sont réalisés annuellement. Or il a été évalué qu'en France, le nombre de frottis annuels nécessaires pour prévenir tous les cancers et pré-cancers est de...6 millions... Des efforts seront donc poursuivis pour améliorer l'accès pour toutes les femmes à la prévention par le dépistage, tel qu'il est préconisé dans le Plan Cancer (mesure 26 - « Favoriser le dépistage individuel du cancer du col de l'utérus ») et dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 Août 2004 (objectif 48).

5.2.3. Stratégies de dépistage à l'ère vaccinale

L'un des sujets les plus débattus actuellement concerne les futures stratégies et les développements d'algorithmes pour faire coexister prévention primaire et secondaire dans les différents pays. En effet, le succès du dépistage est basé sur des conditions rigoureuses à sa réalisation et en particulier sur le respect strict mais toujours aléatoire d'un intervalle régulier et d'un calendrier rigoureux basé sur la pratique du frottis à un rythme bi- ou tri-annuel pour les femmes âgées de 20 à 70 ans. L'introduction de la vaccination HPV apporte alors, dans ce contexte, une sécurité supplémentaire qui garantirait une protection optimum. Il ne faut pas opposer vaccination et dépistage, mais plutôt considérer la vaccination comme un volet de sécurité en plus du dépistage. Voici quelques hypothèses concernant les nouvelles stratégies de prévention qui seront prochainement mises en place :

- Avant l'âge de 26 ans : large programme vaccinal sans condition préalable pour connaître le statut viral et poursuite du dépistage à partir de 20 ans selon les recommandations habituelle ;
- Après l'âge de 26 ans, le recours à la vaccination peut se faire sur demande individuelle. (Cependant, il faut insister sur le fait qu'il n'y a pas d'AMM aujourd'hui pour les adultes de plus de 26 ans.)

En ce qui concerne la population vaccinée, la réalisation d'un test HPV par géotypage (HPV 16 et 18) pourrait être proposée. Pour les sujets négatifs à HPV 16 et 18, le frottis cervico-utérin et un test HPV à 3 ou 5 ans seraient indiqués. Si le test demeure négatif, le dépistage serait répété tous les 5 à 10 ans. Enfin, si le test HPV est positif à l'âge du début de dépistage, un frottis et une prise en charge ou un suivi adapté seraient proposés. En l'absence de lésions, il n'y a pas actuellement de données sur le bénéfice de la vaccination. L'introduction du vaccin à HPV couplée au dépistage permettrait de démarrer l'âge de début du dépistage après l'âge de 30 ans.

- Dans la population non vaccinée, le dépistage par frottis se poursuivra comme approche essentielle de la prévention.

Les experts anticipent que la participation au programme vaccinal sera progressive et croissante durant les quarante prochaines années, alors que le dépistage ira sans doute décroissant car on peut effectivement craindre que la généralisation de la vaccination contre le cancer du col de l'utérus n'engendre une moins bonne observance des programmes de dépistage. Les femmes pourraient supposer à tort que le vaccin leur assure une protection contre tous les cancers du col, et non uniquement contre ceux dus à une infection à HPV 16 ou HPV 18. Elles pourraient alors ne plus ressentir la nécessité de consulter pour un test de dépistage qu'elles peuvent trouver gênant ou déplaisant. Si tel était le cas, le programme de vaccination pourrait, paradoxalement, se traduire par une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus. Pour éviter cela, un large programme d'éducation du public et d'information des professionnels de santé fait partie des pré-requis indispensables au développement du programme vaccinal, afin que chacun comprenne que vaccination et dépistage sont intimement liés pour optimiser les bénéfices de la prévention.

5.3. Conclusion

Plusieurs années vont sans doute s'écouler avant que la vaccination ne s'inscrive dans une stratégie de prévention acceptée et admise à grande échelle. Durant cette période, la vigilance reste de mise pour ne pas relâcher les efforts dans l'optimisation du dépistage sans prendre de risque à voir ré-émerger cette maladie tant redoutée. En effet, la vaccination anti-HPV est, certes, une véritable révolution, mais comme toute révolution, il faut se garder de ses excès et de ses travers en profitant de l'information du grand public et du corps médical sur l'épidémiologie du cancer du col de l'utérus pour améliorer le taux de couverture du dépistage et une meilleure prise en charge des états précurseurs.

Partie III

**ENQUÊTE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUE SUR
L'ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION
ANTI-PAPILLOMAVIRUS DANS LA RÉGION NANTAISE
INFORMATION, SENSIBILISATION ET COMMUNICATION**

1. Introduction

Après plus de vingt années de recherche active, la prévention du cancer du col de l'utérus vit actuellement un tournant décisif. Comme il a été décrit au cours des chapitres précédents, nous disposons dorénavant des outils et des moyens complets pour assurer une protection optimale face à cette maladie. Cependant, de nombreux efforts d'information et d'éducation restent nécessaires pour faire accepter, valider et uniformiser les pratiques nouvelles. Cela exige notamment une coordination de tous les protagonistes et acteurs de la prévention, professionnels, usagers et pouvoirs publics. Il est cependant admis qu'une action de prévention opportuniste et limitée n'aura qu'un impact subsidiaire en termes de santé publique et ne réduira pas de façon significative la fréquence de la maladie. La mobilisation des femmes et des professionnels demeure ainsi une exigence constante pour garantir le succès de la prévention.

C'est autour de ces thèmes, de l'information et de la communication, qu'est axée la troisième partie de cette thèse, et c'est pour proposer une organisation optimale de la prévention dans la région nantaise que nous avons enquêté sur l'acceptabilité de la population vis-à-vis de la vaccination anti-papillomavirus des adolescentes cibles de ce programme et de leurs parents.

2. Réalisation de l'enquête

2.1. Méthodologie

2.1.1. Revue de la littérature

Plusieurs enquêtes évaluant l'acceptabilité d'un vaccin anti-papillomavirus ont été effectuées dans différents pays d'Europe et du Monde. Leurs résultats sont accessibles après une recherche systématique sur PubMed ou plus largement sur Internet via un moteur de recherche. Par exemple, des enquêtes d'opinion ont été réalisées lors de la mise en place d'un essai vaccinal en 2000 au Mexique [41] ou en Finlande [62] et, à titre exploratoire dans la perspective de la mise à disposition d'un vaccin aux USA [2]. En Grande-Bretagne, une étude importante a également été effectuée en 2005 à Manchester [43]. Ces enquêtes ont surtout interrogé les parents d'enfants de moins de 12 ans et d'adolescents, et tout particulièrement les mères de famille sur l'intérêt d'un vaccin pour elles-mêmes et pour leurs enfants. D'autres enquêtes ont ciblé de manière plus spécifique les professionnels de santé sur leurs connaissances de la pathologie et de la vaccination [49], ainsi que sur la démarche préventive qu'ils adoptent vis-à-vis de leurs patientes. Les modalités de recueil utilisées sont très diverses : entretiens individuels, groupes de réflexions animés par des spécialistes psychosociaux, grandes enquêtes sur des échantillons représentatifs de la population, ou questionnaires. Finalement, partout dans le monde, les parents veulent protéger leurs filles de la manière la plus efficace et la plus sûre possible ; il s'agit là d'un intérêt personnel légitime. Chaque article conclut sur l'importance de la mise en place d'une politique d'éducation et d'information sur les papillomavirus et sur le risque d'évolution vers le cancer du col de l'utérus pour améliorer le taux d'acceptabilité des parents vis-à-vis de la vaccination de leurs enfants. L'accord des parents est en effet un point clé dans l'efficacité de la prise en charge des adolescents, l'adolescence étant une phase intermédiaire entre le suivi médical par le pédiatre et celui du généraliste.

Au cours de ces recherches, il s'est avéré qu'aucune étude n'avait encore été publiée jusqu'à présent en France ; une étude intitulée *Sauvegard*, et une seconde nommée *Rempar* sont en cours à l'heure de rédaction de ce chapitre. Selon le baromètre Ipsos, réalisé en Juillet 2007, moins d'un tiers des mères avaient l'intention de faire vacciner leur fille dans l'année. L'acceptabilité de la population pouvant bien évidemment varier selon le pays et la culture, il m'a semblé particulièrement intéressant et utile de mener une enquête dans notre région. Au-

delà de l'intérêt personnel que peut représenter un tel travail épidémiologique, il est certain que les résultats obtenus pourront servir d'arguments pour organiser d'une façon optimale et adaptée à la population locale, la prévention du cancer du col de l'utérus par la vaccination en Loire-Atlantique.

2.1.2. Description de l'étude

Type d'étude
Etude pharmacoépidémiologique régionale monocentrique réalisée sur un échantillon total de 52 personnes, dont 27 adultes de plus de 25 ans, et 25 adolescentes et jeunes femmes âgées de 11 à 25 ans.
Objectif principal
- Décrire l'acceptation de la vaccination anti-papillomavirus chez la population des adolescentes et jeunes femmes cibles de la vaccination d'une part, et chez les parents de celles-ci d'autre part.
Objectifs secondaires
- Décrire les caractéristiques sociodémographiques influençant l'acceptation ou le refus de la vaccination. - Evaluer le niveau de connaissances de la population sur le cancer du col de l'utérus et les papillomavirus.
Critères d'inclusion
- Adolescentes de plus de 11 ans, - Parents d'adolescentes de plus de 11 ans, - Acceptant de participer à l'étude.
Critères de non-inclusion
- Age des adolescentes inférieur à 11 ans, - Refus de participer à l'étude.
L'étude a été menée de Mars à Mai 2008 au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, au sein des services de Pédiatrie et d'Urgences Gynécologiques.
2 Questionnaires différents accompagnés d'une lettre d'information :
- Un questionnaire à destination des adolescentes et jeunes femmes, - Un questionnaire à destination des adultes parents.

2.1.3. *Elaboration des questionnaires*

Après revue de la littérature, deux questionnaires ont été rédigés avec l'aide de médecins de santé publique, pédiatres, épidémiologistes du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes, et ont été présentés pour avis à différents intervenants du secteur associatif pour la santé des adolescents.

- Le premier questionnaire est directement destiné aux adolescentes, cibles du programme de vaccination anti-HPV.

Ce questionnaire vise à évaluer d'une façon globale le niveau d'information de cette population sur la prévention des cancers et des IST en général, et du cancer du col de l'utérus en particulier.

Les réponses à ces questions nous permettront d'analyser le niveau de connaissances sur la maladie et sur les nouveaux vaccins à disposition, et, enfin, d'appréhender l'acceptabilité des adolescentes, vis-à-vis de ce nouveau mode de prévention, dans la région nantaise.

- Le second questionnaire s'adresse aux parents, mères et/ou pères, de ces adolescentes.

En effet, les parents interviennent encore dans la décision de vacciner, et plus généralement ont encore une place importante pour le suivi médical de leurs enfants lorsque ces derniers atteignent l'âge de l'adolescence. Leur sensibilisation à ce sujet et leur analyse de l'information reçue sur le cancer du col de l'utérus sont donc des facteurs déterminants pour assurer une couverture vaccinale optimale.

Ce questionnaire vise ainsi essentiellement à mesurer le taux d'acceptabilité de la population parentale. S'il est prévisible d'obtenir majoritairement des réponses en faveur de la vaccination, les résultats de l'enquête nous permettront d'identifier les raisons de certaines réticences dans le but final de toujours améliorer la prévention et donc de mieux adapter les messages de communication aux différents types de population.

Dans les deux cas, un texte précède l'ensemble des questions. Celui-ci résume le contexte de la pathologie, à savoir : la responsabilité des papillomavirus dans le développement du cancer cervical, le mode de transmission de la maladie et la récente mise sur le marché de vaccins prophylactiques. Ce texte répond ainsi à l'exigence de sensibilisation du public à ce sujet afin, notamment, de pallier au manque supposé de connaissances sur cette maladie. Enfin, une lettre en guise de « consentement éclairé » est, avant tout, présentée aux parents pour information, avis et signature. *Ces documents sont présentés dans les pages suivantes.*

UNIVERSITE DE NANTES
UFR des Sciences pharmaceutiques
Département de Pharmacie clinique et de Santé publique

Nantes, le 10 mars 2008

Madame, Monsieur,

Nous effectuons actuellement une étude sur le vaccin contre le cancer du col de l'utérus.

Cette enquête vise à évaluer la connaissance et l'acceptabilité de ce vaccin par les jeunes filles et leurs parents. Il est important de recueillir votre avis en qualité de parents, ainsi que l'avis de votre jeune fille. C'est pourquoi nous vous serions reconnaissants de bien vouloir renseigner le questionnaire ci-joint et d'autoriser votre fille à compléter la partie du questionnaire la concernant. Les questionnaires sont bien sûr anonymes. Il est nécessaire, pour la qualité épidémiologique de l'enquête, que votre fille réponde seule aux différentes questions et remette elle-même le questionnaire à l'enquêtrice.

Nous vous remercions vivement de votre précieuse collaboration dans l'intérêt de la santé publique. Vous pourrez consulter les résultats de cette enquête anonyme sur le site MedQual (www.medqual.fr).

Soyez assurés, Madame, Monsieur, de notre considération la plus distinguée.

Professeur Françoise BALLEREAU
Docteur Georges PICHEROT
Docteur Eric DARNIS

Questionnaire d'évaluation
de l'acceptabilité parentale de la vaccination anti-papillomavirus

Questionnaire à compléter par les parents

Il vous est demandé, dans un premier temps, de lire attentivement le paragraphe d'information ci-dessous, puis de répondre spontanément aux différentes questions dans l'ordre dans lequel elles sont présentées.

Les papillomavirus humains (HPV) sont responsables du cancer du col de l'utérus. Ce sont des virus contagieux et très répandus, chez les femmes comme chez les hommes. L'infection à papillomavirus humain est une infection sexuellement transmissible. En effet, ces virus se transmettent facilement par contact intime génital ou lors de rapports sexuels, dès l'adolescence.

Dans la majorité des cas, le virus est naturellement éliminé par l'organisme, mais peut entraîner le développement de cellules anormales pouvant évoluer vers un cancer du col de l'utérus après une dizaine d'années.

Il existe différents types de papillomavirus ; les types 16 et 18 notamment sont responsables de 70% des cas de cancers.

En France, on estime à près de 3400 le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus pour environ 1000 décès par années.

Un nouveau vaccin contre les types 16 et 18 de papillomavirus est dorénavant disponible. Il protège contre 70% des cancers du col de l'utérus et est recommandé, mais non obligatoire, chez les jeunes filles à partir de 14 ans.

1) Saviez-vous, avant de lire ce texte, que le cancer du col de l'utérus est lié à un virus ?

- Oui
- Non

2) Saviez-vous, avant de lire ce texte, que ce virus se transmet par voie sexuelle ?

- Oui
- Non

3) Aviez-vous déjà lu ou entendu des informations concernant le nouveau vaccin Gardasil® ?

- Oui
- Non

4) Pour ses soins médicaux, votre fille consulte généralement :

- Un pédiatre
- Un médecin généraliste
- Un gynécologue
- N'a pas de médecin traitant

5) Est-ce que ce médecin vous a déjà communiqué des informations sur cette nouvelle vaccination ?

- Oui
- Non

Si vous avez discuté de ce sujet avec un autre professionnel de santé (pharmacien, infirmière, etc.), veuillez le préciser :

6) Accepteriez-vous de faire vacciner votre adolescente contre le papillomavirus ?

- Oui
- Non

Si oui, pouvez-vous préciser votre motivation principale ?

.....

Si non, pourquoi ?

- Pour des raisons religieuses ou de croyances
- Par méfiance vis-à-vis des vaccins en général
- Par crainte de ce vaccin en particulier

Dans ce cas, pouvez-vous préciser ?.....

- Vous pensez que votre fille n'est pas concernée
- Autre raison

Précisez :

7) Dans votre famille, qui prendra cette décision ?

- Les parents
- L'enfant
- La décision sera prise conjointement entre les parents et l'enfant

8) Votre fille est-elle vaccinée contre l'Hépatite B ?

- Oui
- Non

9) Avez-vous des commentaires ou des questions sur ce sujet ?

Si oui, veuillez les formuler :

Ce questionnaire est strictement anonyme. Cependant, pour mieux vous connaître, nous vous demandons de répondre aux questions suivantes :

1) Qui a répondu à ce questionnaire ?

- La mère
- Le père
- Les deux parents

2) Age du répondant : ...

3) Profession du répondant :

4) Nombre d'enfants dans la famille : ...

5) Religion :

- Catholique
- Protestant
- Religion musulmane
- Judaïsme
- Autre :
- Aucune

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire.

Questionnaire d'évaluation
de l'acceptabilité de la vaccination anti-papillomavirus
chez les jeunes filles cibles de la vaccination
et de leur niveau de connaissances

Questionnaire à compléter par la jeune fille

Il est demandé, dans un premier temps, de lire attentivement le paragraphe d'information ci-dessous, puis de répondre spontanément aux différentes questions dans l'ordre dans lequel elles sont présentées.

Les papillomavirus humains (HPV) sont responsables du cancer du col de l'utérus. Ce sont des virus contagieux et très répandus, chez les femmes comme chez les hommes. L'infection à papillomavirus humain est une infection sexuellement transmissible. En effet, ces virus se transmettent facilement par contact intime génital ou lors de rapports sexuels, et ceci dès les premiers rapports.

Dans la majorité des cas, le virus est naturellement éliminé par l'organisme, mais peut entraîner le développement de cellules anormales pouvant évoluer vers un cancer du col de l'utérus après une dizaine d'années.

Il existe différents types de papillomavirus ; les types 16 et 18 notamment sont responsables de 70% des cas de cancers.

En France, on estime à près de 3400 le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus pour environ 1000 décès par années.

Un nouveau vaccin contre les types 16 et 18 de papillomavirus est dorénavant disponible. Il protège contre 70% des cancers du col de l'utérus et est recommandé, mais non obligatoire, chez les adolescentes à partir de 14 ans, et en rattrapage chez les jeunes filles de 15 à 23 ans.

10) Savais-tu, avant de lire ce texte, que le cancer du col de l'utérus est lié à un virus ?

- Oui
- Non

11) As-tu déjà eu des informations sur le papillomavirus humain ?

- Oui
- Non

12) As-tu déjà lu ou entendu des informations concernant le nouveau vaccin Gardasil® ?

- Oui
- Non

Si oui, dans quel contexte ?

- A la télévision, à la radio ou dans les magazines,
- Sur Internet
- Chez le médecin
- Avec tes parents
- Avec tes amies
- A l'école
- Autre :.....

13) Vrai ou Faux ?

a) Le meilleur moyen de se protéger des Infections Sexuellement Transmissibles est d'utiliser un préservatif à chaque relation sexuelle.

Vrai

Faux

b) Une alimentation équilibrée et des exercices physiques réguliers permettent de diminuer le risque de survenue d'un cancer.

Vrai

Faux

c) Toutes les femmes sexuellement actives doivent aller voir régulièrement un gynécologue en prévention du cancer du col de l'utérus.

Vrai

Faux

14) Il existe maintenant un vaccin contre les papillomavirus humains de type 16 et 18 pouvant prévenir 70% des cas de cancer du col de l'utérus, recommandé chez les adolescentes de 14 ans et en rattrapage chez les jeunes filles de 15 à 23 ans.

Accepterais-tu de te faire vacciner?

Je suis déjà vaccinée

Oui, je vais prochainement me faire vacciner

Non, je ne me ferais pas vacciner

Je ne sais pas

Si non, peux-tu préciser pourquoi ?

- Je ne me sens pas concernée par cette vaccination
- J'ai peur des piqûres
- Mes parents ne veulent pas
- Autres :

15) Une personne vaccinée contre les papillomavirus humains doit-elle continuer à utiliser les préservatifs lors de ses relations sexuelles ?

Coche les réponses correctes :

- Oui, pour se protéger des autres Infections Sexuellement Transmissibles
- Oui, car le vaccin prévient 70% des cas de cancers du col de l'utérus, et non 100%.
- Non, il n'est plus nécessaire d'utiliser les préservatifs lorsqu'on est vacciné.
- Je ne sais pas.

Ce questionnaire est strictement anonyme. Cependant, pour mieux te connaître, nous te demandons de répondre aux questions suivantes :

1) Age :

2) Etablissement scolaire / Classe :

3) Profession des parents :

4) Quand as-tu été chez le docteur pour la dernière fois (pour n'importe quelle raison) ?

- Dans les 3 derniers mois
- Dans les 6 derniers mois
- Il y a un an
- Autre :

5) Vas-tu généralement voir le médecin toute seule ou accompagnée ?

- Seule
- Avec ma mère
- Avec mon père
- Avec une autre personne de la famille
- Autre :

6) Es-tu vaccinée contre l'hépatite B ?

- Oui
- Non

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire.

2.1.4. Diffusion des questionnaires

Les professionnels de santé pouvant être amenés à discuter et/ou à réaliser la vaccination HPV sont variés : gynécologues, pédiatres, médecins généralistes mais aussi médecin travaillant dans des centres de santé pour adolescents, dans des centres de Planification et d'Education Familiale, dans des dispensaires antivénéériens, dans des centres de dépistage anonyme et gratuit du VIH et des hépatites, dans des centres de vaccination et dans des centres de prévention du cancer. Partant de cette hypothèse, différentes personnes, à Nantes, ont été sollicitées pour la diffusion des questionnaires : membres du réseau associatif (mouvement pour le planning familial, ligue contre le cancer et autres associations d'aide aux adolescents), infirmières scolaires, praticiens du CHU. Plusieurs d'entre elles ont refusé de participer à ce projet. En effet, le sujet peut paraître délicat et il semble exister une gêne à parler de vaccination contre des IST à des adolescents et à leurs parents, conséquence de la difficulté qu'éprouvent les professionnels de santé à parler de sexualité avec des adolescents. Cette gêne peut être liée à un certain nombre de croyances et d'attitudes. Aborder le thème de la sexualité au cours d'une consultation ou d'un rendez-vous est difficile, car certains professionnels perçoivent les jeunes adolescents comme étant à bas risque de contracter une infection HPV. La crainte d'une réaction négative des parents devant une discussion engagée avec leur enfant sur les IST peut être un frein non négligeable. Enfin, certains craignent que les jeunes vaccinées perçoivent les rapports sexuels comme sans danger et s'engagent dans des conduites à risque. Tout ceci, fruit de remarques et impressions entendues suite à différentes rencontres dans la région, a été confirmé par les résultats de l'enquête. De plus, au niveau national, une étude, intitulée étude Sauvegard, a été menée pour connaître l'état d'esprit des gynécologues français face à la vaccination HPV. Les résultats ne sont pas encore publiés.

Finalement, pour réaliser cette enquête, une collaboration s'est faite avec le service de pédiatrie du CHU, et plus particulièrement avec le docteur Picherot. Il est certain que les pédiatres sont les médecins ayant la plus grande pratique de la vaccination, leur aide a donc été particulièrement utile. Ne pouvant pas être quotidiennement présente dans le service, deux étudiantes en 5^{ème} année de Pharmacie ont accepté de prendre le relais et se sont chargées de poser les différentes questions aux patientes rencontrées dans ce service qui correspondaient aux critères d'inclusion. Les adolescentes et leurs parents répondaient séparément à leur questionnaire de façon à éviter un biais dans les réponses des jeunes filles notamment,

pouvant être influencées par la présence de leurs parents. Ces questionnaires ont également été diffusés au sein du service d'urgences gynécologiques grâce à Eric Darnis, gynécologue, et à l'autorisation de Mr Henri-Jean Philippe, chef de service.

Je tiens vivement à remercier ici toutes les personnes qui ont permis de concrétiser ce projet.

2.2. Résultats de l'étude

La population étudiée se compose au total de 52 sujets : 16 adolescentes de 11 à 16 ans, 9 jeunes filles de 17 à 25 ans, et 27 adultes et parents âgés de 25 ans à 54 ans. Ces 52 personnes ont complété, de façon anonyme, l'autoquestionnaire. Aucune limite de temps ne leur a été imposée. Quelques minutes ont été consacrées pour expliquer le projet et présenter la lettre d'information avant de laisser les sujets répondre aux questions de l'étude.

2.2.1. Caractéristiques de la population

Le nombre et le pourcentage des jeunes filles et jeunes femmes sont présentés dans le tableau 8 ci-dessous. Toutes les jeunes filles interrogées sont scolarisées ; 55% des 18-25 ans exercent une activité professionnelle.

Tableau 8 : Caractéristiques de la population d'adolescentes et de jeunes femmes de moins de 25 ans de l'étude (%)

	11-17 ans n = 16	18-25 ans n = 9	Total n = 25
Niveau scolaire			
<i>Collège</i>	68,75	0	44
<i>Lycée</i>	31,25	11,2	24
<i>Etudes supérieures</i>	0	55,5	16
En activité	0	33,3	16

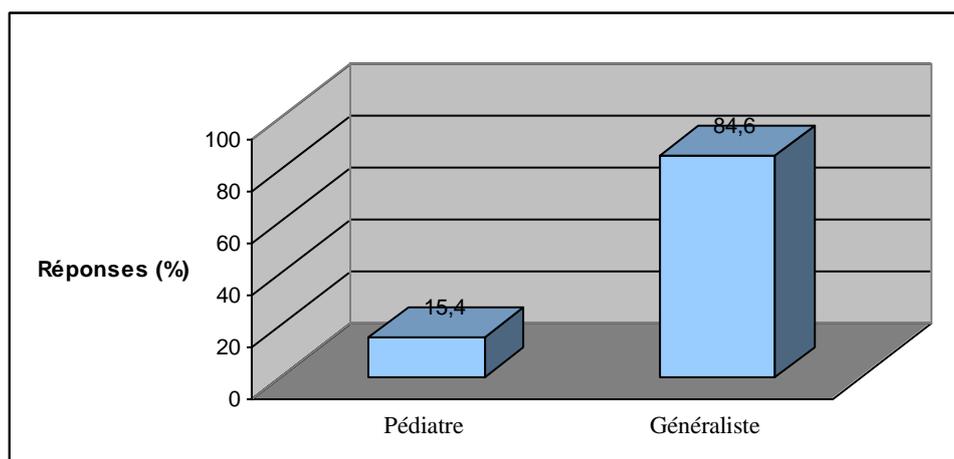
Des informations sociodémographiques sur la population adulte sont regroupées dans le tableau 9, la plupart étant dans les classes d'âge 36-40 ans (n = 8) et 41-45 ans (n = 7). Dans près de 89 % des cas, les personnes interrogées exercent une activité professionnelle, la catégorie la plus représentée étant « Profession intermédiaire, employé et personnel de service ».

Tableau 9 : Population adulte, âgée de plus de 25 ans, de l'étude, données sociodémographiques (%)

	26-35 ans n = 6	31-35 ans n = 2	36-40 ans n = 8	41-45 ans n = 7	46-50 ans n = 3	51-55 ans n = 1	Total n = 27
Activité professionnelle (% de "oui")	83,3	100	75	100	100	100	88,9
Catégorie professionnelle "profession intermédiaire, employé et personnel de service"	83,3	100	62,5	100	66,7	0	77,8
Catégorie professionnelle supérieure	0	0	12,5	0	33,3	100	11,1
Religion							
Catholique	16,7	50	62,5	28,5	66,7	100	44,4
Protestant	0	0	0	0	0	0	0
Orthodoxe	16,7	0	0	0	0	0	3,7
Religion musulmane	33,3	0	12,5	0	0	0	11,1
Judaïsme	0	0	0	0	0	0	0
Aucune	33,3	50	25	71,5	33,3	0	40,8
Présence de filles de 11 à 18 ans dans le foyer (% de "oui")	0	0	25	100	100	100	48,1

Les données concernant l'accès aux soins des jeunes filles de 11 à 18 ans ont été obtenues auprès de leurs parents. Le médecin généraliste est le médecin le plus consulté par les jeunes filles ; le pédiatre vient en seconde position.

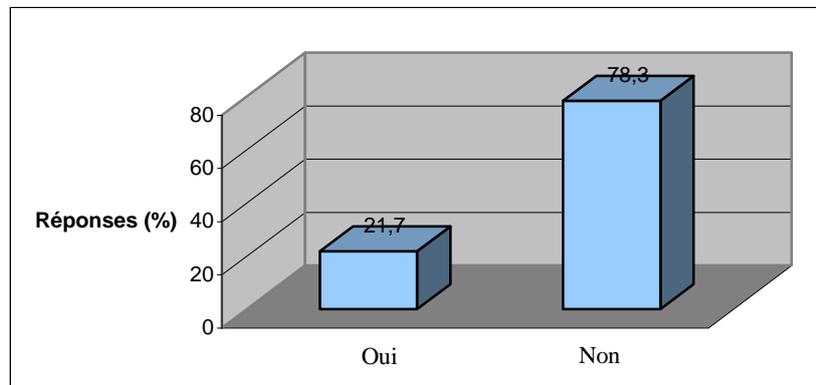
Figure 9 : Consultations chez les jeunes filles de 11 à 18 ans, selon les parents (n = 20)



Parmi les sujets ayant répondu à cette question, près de 78% ont déclaré ne pas avoir reçu d'informations sur la vaccination anti-papillomavirus de leur part de leur médecin.

Figure 10 : Dialogue sur la vaccination (n = 20)

Réponse à la question « Votre médecin vous a-t il fourni des informations sur la vaccination anti-papillomavirus »



Ces deux dernières figures montrent ainsi que le médecin généraliste est identifié comme étant le professionnel de santé le plus consulté, mais clairement insuffisamment présent à l'information des jeunes filles. Or, plusieurs études ont montré à quel point les professionnels de santé sont considérés par la population comme la source d'information la plus utilisée et la plus fiable concernant la santé en général et la vaccination en particulier. L'implication des professionnels de santé est une clé déterminante pour faire accepter cette vaccination auprès de la population.

Il serait intéressant d'évaluer plus en détail les raisons de ce manque de communication afin de pouvoir apporter les solutions adéquates pour y pallier. Il n'y a pas encore d'études publiées en France sur le sujet du niveau de connaissance des praticiens, mais il paraît doré et déjà clair qu'il faudra former les professionnels de santé en complétant leurs connaissances de l'infection HPV et en leur donnant des outils pour communiquer efficacement avec la population. En dehors des journaux scientifiques, il existe d'autres moyens pour que ceux-ci puissent obtenir des informations sur le cancer du col de l'utérus et la vaccination tels que la formation médicale continue, conférences ou forum lors de congrès médicaux. Cela suggère au préalable une concertation entre les différents acteurs impliqués : associations de médecins, laboratoires pharmaceutiques..., afin de fournir une même information claire et aisément assimilable.

D'une façon générale, la principale barrière au développement de la vaccination est le niveau de connaissance médiocre et les professionnels de santé, interlocuteurs privilégiés auprès des patients, doivent être convaincus, pour pouvoir, à leur tour, convaincre.

2.2.2. Attitude spécifique des parents

Dans la majorité des cas, les parents jouent un rôle central dans les décisions concernant la vaccination de leurs enfants, même si on rappelle que, depuis la loi de mars 2002 sur les droits des patients, un mineur peut recevoir des soins sans obtenir obligatoirement le consentement parental.

L'acceptabilité de la vaccination chez les parents a donc été évaluée ; les résultats sont présentés dans le tableau suivant. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'influence du niveau de catégorie socioprofessionnelle sur cette réponse. On ne peut affirmer ici que ce facteur influence de manière significative sur la prise de décision.

Tableau 10 : Acceptabilité de la population adulte de l'étude (âge compris entre 36 et 54 ans) vis-à-vis du vaccin anti-papillomavirus (%)

	Total n = 19
	<i>Accepteriez-vous de faire vacciner votre fille contre le cancer du col de l'utérus ? (%)</i>
<i>Oui</i>	68,4
<i>Non</i>	26,3
<i>Ne sais pas</i>	5,3

Parmi les sujets souhaitant faire vacciner leur fille, la motivation principale, unanimement citée, est la prévention contre le cancer. Cela renvoie sans doute à la stigmatisation de la population sur la pathologie cancéreuse de manière générale et sur l'importance croissante que la population attache à l'intérêt de la prévention en matière de santé.

Parmi les personnes ayant répondu « non » à cette question, 80% d'entre elles affirment attendre d'avoir plus de « recul » sur le nouveau vaccin, notamment en ce qui concerne les données de pharmacovigilance. La crainte des effets secondaires est en effet une barrière habituelle à la réalisation d'une vaccination. Plusieurs attitudes ont été décrites. Une attitude consiste à craindre un événement indésirable mettant en cause la responsabilité d'avoir décidé de faire vacciner plutôt que la survenue d'une complication liée à l'omission de la vaccination. Une autre consiste à refuser la possibilité du moindre risque. Enfin, une troisième consiste à s'inquiéter avant tout des effets secondaires de la vaccination plutôt que de regarder les bénéfices attendus. Certaines familles ont même évoqué une opposition « de principe » à la vaccination en général pour des raisons morales ou philosophiques ; cette position est en fait, le plus souvent la conséquence d'un défaut ou d'un manque d'information. D'ailleurs, il

est à noter que, sur un échantillon de 21 jeunes filles, seules 11 d'entre elles ont affirmé être vaccinées contre l'hépatite B.

Par ailleurs, 20% des sujets réfractaires à la vaccination pensent que leur fille n'est pas concernée par cette vaccination. Cela peut s'expliquer par la gêne présente autour de la notion des Infections Sexuellement Transmissibles. Certains parents ne peuvent envisager que leurs enfants puissent avoir dans un proche avenir une vie sexuelle, mettant en avant certaines caractéristiques psychocomportementales ou physiques de leurs enfants qui les placeraient dans un bas risque d'être infecté par le papillomavirus humain (timidité ou immaturité émotionnelle, par exemple). Ils craignent sans doute devoir discuter de sexualité avec leurs enfants, ou encore ils peuvent aussi penser qu'en approuvant la vaccination HPV, ils encourageraient leurs enfants à avoir précocement des rapports sexuels et à suivre des comportements à risque. Cependant, il a été montré que la mise en place de programmes d'éducation sexuelle dans les collèges et la distribution de préservatifs dans les lycées n'ont pas entraîné un accroissement de l'activité sexuelle chez les jeunes, et on sait également que la peur des IST n'est pas une motivation majeure expliquant l'abstinence sexuelle. Dans ce cas, lorsqu'il délivrera les informations, le médecin traitant aura, plus particulièrement, un rôle de médiateur entre les parents et l'enfant, à ne pas négliger.

En conclusion, il faut souligner que la majorité des parents acceptent que leur fille reçoive le vaccin ; ils sont surtout sensibles à la proposition de protéger leur enfant contre une infection sévère avec un vaccin efficace, quelle que soit la source de cette infection.

2.2.3. Attitude spécifique des adolescentes

Dans cette enquête, 80% des sujets interrogés ont affirmé que la décision de la vaccination sera prise conjointement entre les parents et l'enfant. La communication directement à destination des adolescentes et jeunes adultes ne doit donc certainement pas être négligée.

Tableau 11 : Acceptabilité des adolescentes et jeunes femmes de moins de 25 ans de l'étude (%)

	11-17 ans n = 16	18-25 ans n = 9	Total n = 25
<i>Accepterais-tu de te faire vacciner contre le cancer du col de l'utérus ? (%)</i>			
<i>Oui</i>	37,5	55,5	44
<i>Non</i>	6,25	11,1	8
<i>Déjà vaccinée</i>	6,25	11,1	8
<i>Ne sais pas</i>	50	22,3	40

On observe que, au total, 52% des jeunes interrogées ont déjà été vaccinées ou prévoient de le faire. Ce résultat est inférieur à celui attendu, notamment en ce qui concerne la tranche d'âge 11-17 ans, cible principale de ce programme vaccinal. Certaines études ont montré en effet une acceptabilité de 80% chez les jeunes filles. La taille limitée de l'échantillon recueilli peut être une explication à cette différence de résultat. On peut penser que la simple participation à cette enquête incitera au dialogue entre les adolescentes et leurs parents, et même avec leur médecin qu'elles seront sans doute tentées d'interroger sur le sujet. De plus, on remarque, que parmi les jeunes femmes de 18 à 25 ans, tranche d'âge cible de la vaccination dite de « rattrapage », 55,5% souhaitent bénéficier de la vaccination, et 11,1% sont déjà vaccinées. Celles-ci sont plus attentives aux questions relatives à la sexualité et aux infections sexuellement transmissibles, de part leur âge et leur niveau d'éducation. Avec leurs parents et avec leur médecin, le dialogue, et donc l'accès à l'information, est certainement plus facile. Enfin, il est remarquable que 40% des jeunes interrogées n'ont pas émis d'opinion quant à cette vaccination, et on peut penser à nouveau que cela est lié à un manque d'information et que des programmes d'éducation à la santé, par exemple, pourrait augmenter leur acceptabilité. Le niveau de connaissance a été évalué à l'aide de quelques questions analysées dans le paragraphe suivant.

2.2.4. Evaluation des connaissances de la population

Parallèlement à l'évaluation de l'acceptabilité vis-à-vis de la vaccination, objectif principal de cette étude, nous avons évalué, à l'aide de quelques questions ouvertes, le niveau de connaissances de la population sur les papillomavirus humains, le cancer du col de l'utérus, et la prévention par la vaccination. Les résultats sont présentés dans les tableaux suivants.

Tableau 12 : Evaluation des connaissances de la population adulte de l'étude (%)

	n = 27	
	oui (%)	non (%)
<i>Saviez-vous que le cancer du col de l'utérus est lié à un virus?</i>	77,8	22,2
<i>Saviez-vous que ce virus se transmet par voie sexuelle?</i>	63	37
<i>Aviez-vous déjà reçu des informations sur le nouveau vaccin Gardasil®?</i>	88,9	11,1

Tableau 13 : Evaluation des connaissances des adolescentes et jeunes femmes de moins de 25 ans de l'étude (%)

	11-17 ans n = 16		18-25 ans n = 9		Total n = 25	
	oui	non	oui	non	oui	non
<i>Savais-tu que le cancer du col de l'utérus est lié à un virus?</i>	43,75	56,25	77,8	22,2	56	44
<i>As-tu déjà reçu des informations sur les papillomavirus humains?</i>	43,75	56,25	66,7	33,3	52	48
<i>As-tu déjà reçu des informations sur le nouveau vaccin Gardasil®?</i>	87,5	12,5	77,8	22,2	84	16

	11-17 ans n = 16	17-25 ans n = 9	Total n = 25
	<i>Dans quel contexte as-tu reçu des informations sur le vaccin anti-papillomavirus ? (%) Plusieurs réponses possibles</i>		
<i>Dans les médias</i>	68,75	77,7	60
<i>Chez le médecin</i>	25	0	16
<i>A l'école</i>	6,25	22,2	12
<i>Avec l'entourage (parents, amis...)</i>	50	0	32

La population adulte interrogée a majoritairement répondu de manière correcte aux questions posées. Près de 89% des sujets ont la connaissance de l'existence du vaccin Gardasil®, alors que la plupart ont précédemment affirmé ne pas avoir reçu d'information sur la pathologie et la vaccination par un professionnel de santé. Il est fortement probable que le fait d'avoir directement cité le nom commercial du vaccin dans la question a pu avoir une influence sur la réponse. En effet, force est de constater que le grand public retient généralement plus spontanément un nom de marque d'un produit avant même l'indication ou l'utilisation à laquelle celui-ci est destiné. Les résultats concernant la population jeune de l'étude vient également corréler cette hypothèse. 84% affirment avoir déjà « entendu » le nom du nouveau vaccin, dont 60% dans les médias. Cela illustre sans aucun doute l'impact de la campagne publicitaire menée récemment par Sanofi-Pasteur dans le cadre de la mise sur le marché du Gardasil®. (Celle-ci est quelque peu détaillée ultérieurement.) Par contre, si l'objectif marketing du laboratoire a incontestablement été atteint, des efforts restent encore à faire pour apprendre à la population l'histoire de la maladie, et notamment le lien causal existant entre les papillomavirus humains et le cancer du col de l'utérus. Le laboratoire aurait

tout intérêt à poursuivre ses actions de communication en insistant sur les messages clés de prévention afin de capitaliser son image de marque, mais les autorités de santé publique sont aussi responsables des actions à mener quand il s'agit, comme c'est le cas ici, d'une maladie concernant tout un ensemble de la population.

2.3. Discussion

Cette enquête a été menée en 3 mois et a concerné 52 personnes, 27 adultes et jeunes femmes de plus de 25 ans, et 25 adolescentes et jeunes femmes de moins de 25 ans rencontrées aux services de Pédiatrie et d'Urgences Gynécologiques du CHU de Nantes. Il est évident que la taille relativement petite peut être un biais pour la significativité des résultats. La difficulté de mise en place d'un tel projet dans le temps qui m'était imparti explique notamment cette valeur. Cependant, même si le recueil des données a eu lieu uniquement à l'hôpital, la population interrogée est assez diversifiée en termes d'âge, de milieu social et de situation familiale. De plus, comme les autoquestionnaires ont été distribués à chaque patiente à l'entrée des services, et que le seul critère d'inclusion était l'âge et en aucun cas le motif de consultation, ces données peuvent être exploitées et extrapolables à la population locale. Par ailleurs, des études d'envergure nationale sur ce même sujet devraient être prochainement publiées, et il serait intéressant alors, de comparer les résultats obtenus.

Ainsi cette enquête a mis en lumière :

- des difficultés de partage d'information notamment entre les professionnels de santé et les patientes,
- un niveau de connaissances encore trop faible quant à l'histoire de l'infection à papillomavirus qui impacte sur l'acceptabilité de la population vis-à-vis de la vaccination. Même si celle-ci est déjà largement positive, elle reste certainement améliorable pour obtenir une couverture vaccinale optimale. La population interrogée lors de cette enquête est d'ailleurs apparue très curieuse et en demande évidente d'informations supplémentaires.

Au regard de ces résultats, la principale recommandation qui est à donner est de poursuivre les stratégies de communication en n'omettant aucun acteur : praticiens, parents, adolescentes..., et en ciblant les messages en fonction de la population cible ; ceci est discuté dans le chapitre suivant.

3. Communication au grand public

3.1. Introduction : rôle essentiel des gouvernements et des autorités de santé publique

Il appartient à un établissement public de l'état, dénommé Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES), de mettre en œuvre, pour le compte de l'état et de ses établissements publics, les programmes de santé publique prévus par la loi. Dans ce cadre, il a pour mission d'établir les programmes de formation à l'éducation à la santé, selon des modalités définies par décret. L'éducation des patients à la santé est ainsi, au terme de la loi, l'une des priorités que se donnent les gouvernements et les autorités de santé publique. L'élaboration d'un tel programme, de sensibilisation, d'information et de communication sur la vaccination anti-papillomavirus à l'intention de différents publics présente des difficultés particulières mais offre aussi de nouvelles possibilités. La principale difficulté est de concevoir à l'intention du grand public un programme de communication équilibré et instructif sur le papillomavirus, le cancer du col utérin et d'expliquer les avantages et les inconvénients de la vaccination, sachant qu'encore de nombreuses femmes ne connaissent pas la cause virale du cancer du col de l'utérus. Nous allons donc dorénavant détailler les différents moyens disponibles pour assurer la communication au grand public.

3.2. Education à la santé : généralités

L'éducation à la santé consiste à communiquer à un individu ou à un groupe d'individus, une information générale et des messages actualisés sur les changements de comportement, et ceci, en des termes simples et compréhensibles par tous. Les messages doivent donc utiliser un vocabulaire adapté au contexte local et culturel. Ils doivent être préparés en collaboration avec la communauté et en accord avec les directives nationales. L'éducation à la santé ne doit pas constituer un élément isolé, mais au contraire une activité permanente qui exige un effort constant de la part des responsables et des prestataires de soins afin de maintenir leurs connaissances à jour. Selon H.Sancho-Garnier de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC), les principaux objectifs de cette éducation sont au nombre de trois :

- sensibilisation du public aux problèmes de santé publique,
- induction de modifications des comportements individuels et de l'environnement social à risque,

- et enfin, convaincre les personnes en bonne santé de participer à des programmes de médecine préventive comme les programmes de dépistage, les campagnes de vaccination ou encore la mise en œuvre de traitements préventifs.

Dans le cadre des programmes de lutte contre le cancer du col de l'utérus, l'éducation à la santé consiste plus particulièrement à :

- informer les gens sur le cancer, ses causes et son histoire naturelle,
- promouvoir le dépistage chez les femmes du groupe cible,
- expliquer les signes et les symptômes associés au cancer cervical et encourager les femmes à solliciter des soins si ceux-ci se manifestent,
- combattre l'ignorance, la peur, la honte et le stigma qui entourent le cancer du col de l'utérus.

L'information sur le cancer du col peut être dispensée au sein des structures de soins ou de la communauté, par différentes catégories de personnes : médecins, infirmières, éducateurs sanitaires, pharmaciens, aides-soignantes, conseillers et agents de santé communautaires. Par exemple, il est possible de diffuser l'information dans les salles d'attente au moyen d'affiches, de vidéos, de brochures et de discussions sur le thème de la santé. Les messages doivent être pertinents, et pour cela, il faut qu'ils soient systématiquement conçus et pré-testés, en tenant compte du public particulier auquel ils vont s'adresser. D'autre part, l'éducation à la santé au sein de la communauté peut avoir lieu lors de rassemblements communautaires ou religieux, lors d'activités scolaires et sportives, ou encore à l'occasion des journées de promotion de la santé ou d'une campagne de dépistage. Il existe donc différents types d'approches adaptés au public et à l'environnement pour éduquer la communauté sur le cancer du col et l'intérêt du dépistage, mais dans tous les cas, le contenu des messages doit rester le même.

3.3. Application aux vaccins anti-HPV : messages essentiels à communiquer

Le cas des vaccins anti-HPV est très particulier dans la mesure où il s'agit de prévenir une infection sexuellement transmissible, susceptible d'évoluer en cancer. La communication est ici essentielle, doit privilégier les messages clés et doit être adaptée à la population cible de la vaccination que constituent les adolescentes, mais aussi à leurs parents qui prennent en grande partie la décision de vacciner ou non. Par exemple, à l'adolescence, le développement pubertaire et l'apparition des premières règles peuvent aider à sensibiliser sur la prévention des infections sexuellement transmissibles. Toutefois, il faudra veiller à ce que les jeunes filles continuent à prendre les précautions nécessaires vis-à-vis des autres IST. Par exemple, lors des entretiens avec les personnes de l'étude, nous avons insisté sur le fait que ces vaccins

ne préviennent qu'environ 70% des cancers du col de l'utérus, et veillé à ce que les femmes comprennent la nécessité de poursuivre le dépistage -mêmes pour celles ayant eu recours à la vaccination- et de continuer l'utilisation du préservatif pour la prévention des autres Infections Sexuellement Transmissibles. En effet, des messages complémentaires à la vaccination, concernant la prévention globale, restent fondamentaux.

Enfin, l'appropriation est essentielle, et elle doit être faite avant tout par les médecins car pour convaincre, il faut être soi-même convaincu, mais aussi par les familles elles-mêmes qui sont en droit de demander une protection vis-à-vis d'une maladie potentiellement mortelle par les moyens dont dispose dorénavant la société.

3.4. Prévention et conseil à l'officine

Les pharmaciens font partie des professionnels de santé directement en contact avec les patientes, et l'éducation à la santé est au cœur de leur métier. Les pharmaciens d'officine, notamment, disposent d'une relation particulière avec la population en étant le dernier maillon de la chaîne de soin. Ce sont eux en effet qui délivrent le vaccin, et qui peuvent alors apporter les derniers éléments d'information sur le produit ou la pathologie en réponse aux différentes attentes des patientes. Pour que le conseil aide réellement la patiente à prendre des décisions, il faut bien sûr :

- une relation de confiance mutuelle entre la patiente et le conseiller,
- et la transmission dans les deux sens d'une information pertinente, précise et complète.

Le conseil pourra ainsi couvrir la prévention, le dépistage, le suivi, l'orientation, le diagnostic, le traitement des lésions précancéreuses et du cancer invasif du col. Et il est du devoir du pharmacien d'assurer sa propre formation continue sur les thèmes de santé publique comme celui-ci. Dans tous les cas, le conseil doit être structuré de telle sorte qu'il permette d'éduquer la femme, de lui expliquer les résultats du dépistage, de lui présenter les différents traitements et de discuter du suivi dont elle pourrait avoir besoin. A l'issue du conseil, la patiente disposera ainsi de tous les éléments nécessaires pour décider en toute connaissance de cause et le pharmacien aura rempli sa mission de santé publique en matière de prévention du cancer du col de l'utérus.

3.5. Exemple : la campagne promotionnelle du Gardasil®

La mise sur le marché du vaccin de Merck/Sanofi-Pasteur s'est accompagnée d'une vaste campagne promotionnelle, campagne de sensibilisation du Grand Public grâce à la diffusion de messages d'information à travers différents types de médias : presse écrite (journaux féminins notamment), chaînes de télévisions, cinéma. Celle-ci a permis de diffuser en masse les recommandations émises par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Cette campagne d'information a reçu le soutien des sociétés savantes en gynécologie telles que :

- la Société Française de Gynécologie (SFG),
- le Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France (CNGOF),
- la Société Française de Colposcopie et Pathologies Cervico-Vaginales (SFCPCV),
- et la Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale (FNCGM).

Les professionnels de santé ont été informés de cette initiative par mailing.

Cette campagne met ainsi l'accent sur la prévention globale contre le cancer du col de l'utérus, en insistant sur la nécessité de développer le dépistage chez les femmes, en complément de la vaccination pour les plus jeunes d'entre elles.

Ce programme a débuté durant l'été 2007, puis a été réitéré pendant les mois de Décembre 2007 et Janvier 2008. Deux « spots » télévisuels ont été diffusés :

- Le premier comportant un message exclusivement tourné vers la prévention globale du cancer du col de l'utérus, sans mention du nom du vaccin nouvellement commercialisé, a été diffusé sur les principales chaînes privées de télévision, mais également au cinéma pendant 5 semaines. Cette dernière initiative visait essentiellement la population des 15-24 ans, particulièrement cinéphile.
- Dans un second temps, l'AFSSAPS a délivré un visa grand public pour une campagne de publicité citant explicitement le nom du vaccin. Ainsi, au travers d'images de vie de relation mère-fille, un message de 45 secondes informe les femmes de l'existence du vaccin Gardasil® et des informations importantes à connaître sur la vaccination et la prévention de ce cancer : « *Protéger sa fille, se préoccuper de son avenir, c'est ce qu'il y a de plus naturel pour une mère, aujourd'hui avec Gardasil® vous pouvez mieux la protéger contre certains virus responsables du cancer du col de l'utérus...* » Cette diffusion auprès du grand public via de nombreuses chaînes de télévision d'un produit de santé délivré sous ordonnance médicale est un fait exceptionnel dans un

pays comme la France, mais de l'ordre du « commun » aux Etats-Unis, et nous en avons mesuré l'impact via l'enquête locale.

Enfin, des dépliants détaillant les moyens de préventions et notamment la vaccination ont été mis à disposition du grand public dans les salles d'attente des médecins et dans les officines ; les professionnels de santé ont reçu, quant à eux, de la documentation sur le sujet, adaptée à leurs fonctions (médecin, pharmacien...) et à leur relation avec les patientes.

Conscient du délai qui existe entre une nouvelle recommandation et son application, le laboratoire pharmaceutique a cherché dans ce cas à atteindre rapidement un taux de couverture vaccinale élevé grâce à une politique active de promotion de cette vaccination. D'un point de vue marketing, cette stratégie de communication a été réussie si l'on en croit les chiffres de vente du produit, mais il serait utile que le laboratoire poursuive maintenant ses actions.

4. Conclusion, recommandations

Les vaccins anti-papillomavirus sont de nature à renforcer les interactions entre les différents services de santé et peuvent permettre de prévenir à très grande échelle un cancer courant et les cas de dysplasies génitales et de condylomes acuminés plus fréquents encore. Ils présentent plusieurs caractéristiques qui méritent une attention particulière : leur utilisation requiert de nouvelles formules de prestation des services ; la population cible est différente de celle généralement visée par les programmes nationaux de vaccination ; de multiples acteurs doivent être associés à l'action de sensibilisation et à la communication sociale ; la meilleure façon d'allier vaccination et programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus n'apparaissant pas toujours très clairement. Pour la première fois, les services de santé sexuelle et génésique disposent d'un vaccin directement dirigé contre une infection sexuellement transmissible à l'origine d'un cancer des organes génitaux et il faut donc prendre en considération des aspects très différents en comparaison, par exemple, avec les vaccins anti-rubéoleux et antitétanique. Les recommandations nationales pour la prévention doivent être adaptés à la population locale (au regard des résultats de notre enquête) grâce à la collaboration et aux efforts de tous les partenaires : Education Nationale, Centres Hospitaliers, Associations...

De plus, un retour d'information est à prévoir : chacun de ces acteurs se doit d'être informé des résultats d'une politique vaccinale à laquelle il participe. La gestion et l'évaluation des opérations et de l'impact d'un programme de prévention sont pour cela essentielles. En effet, les résultats pourront être utilisés pour aider à assurer une prestation de services, évaluer la couverture de la population et redresser les potentiels problèmes et inefficacités dans les opérations du programme. Bien-sûr, il faudra patienter plusieurs années avant de pouvoir évaluer l'impact de la vaccination sur la morbidité et la mortalité de la maladie.

CONCLUSION

Ainsi, la mise à disposition des vaccins anti-papillomavirus est une avancée importante pour la santé des femmes depuis le frottis de dépistage il y a une cinquantaine d'années. Ceci inaugure une nouvelle ère de prévention du cancer du col de l'utérus qu'il faut désormais inscrire dans les méthodes globales de prévention pour la santé. Cependant, de nombreux efforts restent à déployer en termes d'éducation, de sensibilisation et d'information. Le changement de culture nécessaire pour passer d'un modèle curatif à un modèle préventif chez des populations non malades est un sujet d'actualité majeur, autant pour les professionnels que pour tous les patients.

Cette thèse a été écrite pour contribuer à une mise à jour de connaissances, et sera, je l'espère, utile pour une meilleure compréhension de la maladie, toujours dans un but d'amélioration de service et de santé publique.

C'est ce même but qui a guidé ce présent travail ainsi que mes 6 années d'études pharmaceutiques.

GLOSSAIRE

Adénocarcinome : Tumeur maligne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire.

Anticorps neutralisants : Immunoglobulines synthétisées par les plasmocytes et les lymphocytes B, apparaissant généralement après introduction d'antigènes dans l'organisme. Ils reconnaissent ces derniers et agissent sur eux en les neutralisant.

Biopsie : Prélèvement d'un fragment de tissu.

Capside : coque entourant le matériel génétique du virus et formée de constituants protéiniques (capsomères) disposés géométriquement. La capside a des fonctions protectrices et antigéniques.

Carcinogénèse : Production de cancer.

Colposcopie : Inspection du vagin et du col de l'utérus au moyen du colposcope à loupe binoculaire permettant de dépister des lésions minimes.

Condylome : Petite tumeur cutanée siégeant au niveau de l'anus ou des organes génitaux. Les condylomes acuminés (végétations vénériennes) sont des excroissances papilliformes contagieuses humides et molles, parfois pédiculées et auto-inoculables qui constituent parfois des masses importantes ; elles sont favorisées par l'irritation locale et sont dues au même virus (papillomavirus) que les verrues.

Cytologie : Etude de la cellule considérée au point de vue de sa constitution intime, de sa forme et de son évolution.

Dysplasie : Trouble de la maturation d'un tissu à renouvellement rapide et pouvant constituer un état précancéreux.

Endocol : Partie interne de l'utérus.

Episome : Variété de plasmide (voir ce terme) parfois intégré aux chromosomes.

Epithélium : Tissu de recouvrement de la surface et des cavités internes de l'organisme.

Epithélium malpighien : revêtement de la portion vaginale du col composé de plusieurs couches de cellules.

Epitope : Structure située à la surface d'une molécule d'antigène, capable de s'adapter électivement à une partie de l'anticorps correspondant (site anticorps). Un antigène possède généralement plusieurs sites récepteurs, chacun d'eux pouvant s'unir avec un anticorps spécifique différent. L'ensemble de ces structures forme le motif antigénique.

Eucaryote : Se dit des organismes cellulaires dont les noyaux sont entourés de membrane et dont le protoplasme contient des mitochondries et des ribosomes.

Exocol : Partie vaginale du col utérin.

Fibroblastes : Cellules fusiformes provenant des cellules conjonctives en voie de prolifération.

Frottis cervico-utérin (FCU) : Un frottis constitue un étalement sur une lame de verre d'un liquide biologique (sécrétion vaginale, sang) afin de l'examiner au microscope. Un frottis cervico-utérin ou test de Papanicolaou est une méthode d'exploration des fonctions ovariennes. Les mucosités vaginales sont étalées sur lame et colorées par le liquide de Schorr. L'aspect des cellules épithéliales varie selon les stades du cycle menstruel. L'étude des frottis vaginaux permet aussi le dépistage de lésions du col de l'utérus. Papanicolaou a rangé les résultats obtenus en 5 classes : I, frottis normal ; II, frottis inflammatoire ; III, frottis avec cellules modifiées ; IV, frottis cancéreux avec cellules atypiques au milieu de cellules normales ; V, frottis cancéreux avec grand nombre de cellules atypiques. Cette classification est maintenant remplacée par celle de Bethesda.

Génotype : Patrimoine héréditaire de l'individu, dépendant de l'ensemble des gènes des cellules reproductrices dont il est issu, que ce patrimoine soit apparent ou non.

Histologie : Partie de l'anatomie qui étudie au microscope la structure tissulaire des êtres vivants.

Incidence : Terme remplaçant celui de « fréquence de cas nouveaux » (Organisation mondiale de la santé 1966). « Nombre de cas de maladies qui ont commencé ou de personnes qui sont tombées malades pendant une période donnée, dans une population. » L'incidence s'exprime généralement en proportion par rapport au nombre d'individus.

Kératinisation : Transformation des couches superficielles de la peau ou d'une muqueuse qui s'infiltrant de kératine (scléroprotéines présente dans les phanères).

Kératinocytes : Cellule épidermique produisant la kératine.

Néoplasie : Formation d'un tissu nouveau dont les éléments se substitueraient à ceux d'un tissu antérieur sans rien leur emprunter. Ce terme s'emploie plus souvent pour désigner les productions morbides et en particulier les tumeurs.

Plasmide : Minuscule élément génétique présent dans certaines bactéries (entérobactéries, par exemple), beaucoup plus petit que le chromosome et indépendant de lui, mais comme lui constitué d'acide désoxyribonucléique et porteur de gènes ; il est souvent situé dans le cytoplasme et il est capable de donner naissance, par réplication, à un autre élément identique.

Prévalence : Nombre de cas de maladies ou de malades, ou de tout autre événement, dans une population donnée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens. Elle peut être exprimée en chiffre absolu ou, plus souvent, en proportion par rapport au nombre d'individus. La prévalence est toujours précisée dans le temps.

Prophylaxie : Partie de la thérapeutique qui a pour objet de prévenir le développement des maladies.

Promoteur : Séquence d'ADN précédant le gène et sur laquelle vont se fixer des complexes protéiques ; c'est à cet endroit que l'ARN polymérase va déclencher la transcription du gène.

Réplication : Formation d'une chaîne d'ARN messenger par copie d'une des chaînes d'ADN dont elle constitue la réplique. D'une façon plus générale, formation, par contact, d'une copie d'un élément génétique.

Séroconversion : Modification d'une ou de plusieurs des caractéristiques d'un sérum : apparition ou disparition d'un anticorps qui, auparavant, était absent ou présent dans ce sérum.

Stroma : Nom donné en histologie à la trame d'un tissu ; elle est formée en général de tissu conjonctif dont les mailles soutiennent les cellules et les formations cellulaires.

Système HLA : Système principal de groupe tissulaire chez l'homme, établi selon des critères sérologiques et génétique. Il comprend de nombreux antigènes leucoplaquettaires (antigènes HLA) qui siègent sur la membrane des cellules et dépendent de gènes (gènes HLA) situés sur des régions symétriques des 2 chromosomes de la 6^{ème} paire : ces régions forment le complexe HLA ou complexe majeur d'histocompatibilité.

Transcription : Copie d'une chaîne simple d'ARN (ARN messenger) à partir d'un brin d'ADN complémentaire par l'ARN polymérase. Premier temps de la transmission de l'information génétique dont le deuxième est la *traduction*.

Tropisme : Influence attractive ou répulsive exercée par certaines substances ou certains phénomènes sur le protoplasma. *Tropisme* peut indiquer une simple orientation sans déplacement.

Vaccin : Substance préparée à partir de microbes, virus ou parasites (tués, inactivés ou atténués par des procédés spéciaux) qui, inoculée à un individu, lui confère une immunité contre le germe correspondant.

Virions : Particule virale arrivée à maturité.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Alex Ferency, Eduardo L. Franco. « **Prophylactic Human Papillomavirus vaccines: potential for sea change?** » *Expert Rev. Vaccines*. 2007 ; 6(4).
- 2) Amanda F. Dempsey, Gregory D.Zimet, Robert L.Davis, Larura Koutsky. « **Factors that are associated with parental acceptance of Human Papillomavirus vaccines: a randomized intervention study of written information about HPV** » *Pediatrics*. 2006 ; 117 : 1486-1493.
- 3) Amanda F. Dempsey, MD, PhD, MPH; and Matthew M.Davis, MD, MAPP. « **Overcoming Barriers to Adherence to HPV Vaccination Recommendations** » *The American Journal of Managed Care*. 2006; Vol.12, No.17, SUP.
- 4) ANAES/Service évaluation des technologies – service évaluation économique. « **Evaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus** » Rapport final - Mai 2004. www.anaes.fr
- 5) Ann N.Burchell, Rachel L.Winer, Silvia de Sanjosé, Eduardo L.Franco. « **Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection** » *Vaccine*. 2006 ; 24S3 : 52-61.
- 6) Anne-Carole Jacquard – Réflexions d'experts. « **Place de la vaccination contre les papillomavirus humains en France** » *John Libbey Eurotext*. Paris, 2006, 85 pages.
- 7) Charlotte H. Lenselink, Marloes Gerrits, Willem Melchers, Leon Massuger, Dennis van Hamont, Ruud Bekkers. « **Parental acceptance of Human Papillomavirus vaccines** » *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2007. *Article in press*.

- 8) Christiane Mougin, François Aubin, Jean-Luc Pretet. « **Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale** » *Editions Tec&Doc. Editions médicales internationales*. 2003.
- 9) Christiane Mougin, Lingzhao Mo, Véronique Dalstein. « **Histoire naturelle des infections à papillomavirus** » *La revue du praticien*. 2006 ; 56 : 1883-1888.
- 10) Ciaran B.J. Woodman, Stuart I. Collins, Heather Winter, *et al.* « **Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women : a longitudinal cohort study** » *The Lancet*. 2001 ; 357 : 1831-1836.
- 11) Ciaran B.J. Woodman, Stuart I. Collins, Lawrence S. Young. « **The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues** » *Nature Reviews Cancer*. 2007; 7 : 11-22.
- 12) Clifford GM, *et al.* « **Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis** » *Br J Cancer*. 2003; 88 : 66-73.
- 13) Constance Mao, Laura A. Koutsky, Kevin A. Ault. « **Efficacy of Human Papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia** » *Obstetrics & Gynecology*. 2006 ; 107 : 18-27.
- 14) Departement of Health and Human Services – Centers for Disease Control and Prevention. « **Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)** » *Recommendations and Reports*. 2007 ; 56 : RR-2.
- 15) Diana L. Dell, Hillary Chen, Farah Ahmad, Donna E. Stewart. « **Knowledge about Human Papillomavirus among adolescents** » *Obstetrics & Gynecology*. 2000 ; 96 : 653-656.
- 16) D. Riethmuller, J.P. Schaal, C. Mougin. « **Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à Papillomavirus humains** » *Gynécol. Obstét. Fertil.* 2002 ; 30 : 139 – 146.

- 17) Douglas R. Lowy, John T. Schiller. « **Prophylactic Human Papillomavirus vaccines** » *The Journal of Clinical Investigation*. 2006 ; 116 : 1167-1173.
- 18) Erik J. Dasbach, Elamin H. Elbasha, Ralph P. Insinga. « **Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against Human Papillomavirus infection and disease** » *Epidemiologic Reviews*. 2006 ; 28 : 88-100.
- 19) Ethel-Michele de Villiers, Claude Fauquet, Thomas R. Broker, Hans-Ulrich Bernard, Harald zur Hausen. « **Classification of papillomaviruses** » *Virology*. 2004 ; 324 : 17-27.
- 20) Exbrayat C. et al, « **Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000** » Paris : *Francim, HCL, Inserm, INVS*. 2003 : 107-112.
- 21) F.Denis. « **Vaccin antipapillomavirus : rêve ou révolution ?** » *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2006 ; 34 : 569-570.
- 22) Gerhardt CA, Pong K, Kollar LM, Hillard PJ, Rosenthal SL. « **Adolescents' knowledge of Human Papillomavirus and cervical dysplasia** » *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2000 ; 13 : 15-20.
- 23) Gregory D.Zinnet. « **Improving adolescent health : focus on HPV vaccine acceptance** » *Journal of Adolescent Health*. 2005 ; 37 : 17-23.
- 24) Gregory D.Zinnet, Nicole Liddon, Susan L.Rosenthal, Eduardo Lazcano-Ponce, Betania Allen. « **Psychological aspects of vaccine acceptability** » *Vaccine*. 2006 ; S3/201-S3/209.
- 25) G. Grange, F. Malvy, F.Lançon, A. El Hasnaoui. « **Perception de la relation entre HPV et cancer du col de l'utérus : étude enjeux ; Abstract** » *7^{ème} journées nationales d'infectiologie* ; Bordeaux 7-9 Juin 2006.

- 26) Haute Autorité de Santé (HAS) – Commission de la Transparence. « **Avis du 18 Avril 2007 – GARDASIL** » www.has-sante.fr
- 27) H. Peigue-Lafeuille. « **Groupe de travail sur la vaccination contre les Papillomavirus** » *Comité technique des vaccinations. Conseil supérieur d'hygiène publique de France*. 23 Mars 2007 – Version finale.
- 28) Jacqueline Sherris, Allison Friedman, Scott Wittet, Philip Davies, Marc Steben, Mona Saraiya. « **Education, training, and communication for HPV vaccines** » *Vaccine*. 2006 ; S3/210-S3/218.
- 29) Jean-Luc Prétet, Eva Alvarez, Sylvain Monnier-Benoît, Antoine Touzé. « **La vaccination contre les infections à papillomavirus** » *La revue du praticien*. 2006 ; 56 : 1914-1918.
- 30) J. Gaudelus. « **Quelles leçons tirer de l'expérience de la pratique vaccinale pour assurer la promotion des vaccins anti-HPV ?** » www.lesjta.com
- 31) John K.Chan, Jonathan S.Berek. « **Impact of the Human Papillomavirus vaccine on cervical cancer** » *Journal of Clinical Oncology*. 2007 ; 25 : 2975-2982.
- 32) John T. Schiller, Philip Davies. « **Vaccins contre le HPV et cancer du col de l'utérus : tiendront-ils leurs promesses ?** » *Nature Reviews Microbiology*. 2004 ; 2 : 343-348.
- 33) Joseph Monsonogo. « **Infections à papillomavirus – Etat des connaissances, pratiques et prévention vaccinale** » *Springer*. Paris, 2006, 245 pages.
- 34) Joseph Monsonogo. « **La fin d'un cancer ? Les espoirs de la vaccination contre les papillomavirus** » *Grasset*. Paris, 2007, 289 pages.
- 35) Joseph Monsonogo. « **La prévention du cancer du col utérin par la vaccination** » *La revue du praticien Gynécologie et Obstétrique*. 2007.N°113 : 55 – 59.

- 36) Joseph Monsonogo. « **Prévention du cancer du col utérin : enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus** » *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2006 ; 34 : 189-201.
- 37) Joseph Monsonogo. « **Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus** » *Springer*. Paris, 2007, 528 pages.
- 38) Kathy Shapiro, Emma Ottolenghi, Patricia Claeys, Janet Petitpierre, Patricia Cleys, *et al.* « **Prise en charge intégrée de la santé génésique et sexuelles et des maladies chroniques - La lutte contre le cancer du col de l'utérus – Guide des pratiques essentielles** » *Organisation mondiale de la santé*. Genève, 2007, 300 pages.
- 39) Kevin A. Ault. « **Effect of prophylactic Human Papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ : a combined analysis of four randomized clinical trials** » *The Lancet*. 2007 ; 369 : 1861-1868.
- 40) Laura A. Koutsky. « **Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions** » *The New England Journal of Medicine*. 2007 ; 356 : 1915-1927.
- 41) Lazcano-Ponce E, Arilli-Santillan E, Salmeron J, Hernandez-Avila M, Munoz N. « **Acceptability of a Human Papillomavirus (HPV) trial vaccina among mothers of adolescents in Cuenavaca, Mexico** » *Arch. Med. Res.* 2002 ; 32 : 243-247.
- 42) Lisa Rambout, Laura Hopkins, Brian Hutton, Dean Fergusson. « **Prophylactic vaccination against Human Papillomavirus infection and disease in women : a systematic review of randomized controlled trials** » *Canadian Medical Association Journal*. 2007 ; 177 : 469-479.
- 43) Loretta Brabin, Stephen A. Roberts, Farah Farzaneh, Henry C. Kitchener. « **Future acceptance of adolescent Human Papillomavirus vaccination : a survey of parental attitudes** » *Vaccine*. 2006 ; 24 : 3087-3094.

- 44) Lynette Denny, Michael Quinn, R. Sankaranarayanan. « **Screening for cervical cancer in developing countries** » *Vaccine*. 2006 ; 24S3 : 71-77.
- 45) Marc Arbyn, Joakim Dillner. « **Review of current knowledge on HPV vaccination : an appendix to the european guidelines for quality assurance in cervical cancer screening** » *Journal of Clinical Virology*. 2007 ; 38 : 189-197.
- 46) Margaret Stanley, Douglas R.Lowy, Ian Frazer. « **Prophylactic HPV vaccines : Underlying mechanisms** » *Vaccine*. 2006 ; 24S3 : 106-113.
- 47) Marianne Coste-Burel. « **Histoire naturelle du cancer du col utérin : le virus et les cofacteurs** » *La revue du praticien Gynécologie et Obstétrique*. 2007 – N° 113 : 9-12.
- 48) Marie-Cécile Vacher-Lavenu. « **Rapport du groupe technique sur le dépistage du cancer du col de l'utérus** » *DGS, ministère de la santé. Paris*, 2006, 30 pages.
http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer_uterus/rapport_final.pdf
- 49) Matthew F.Daley, Nicole Liddon, Lori A.Crane, Brenda L.Beaty, Jennifer Barrow. « **A national survey of paediatrician knowledge and attitudes regarding Human Papillomavirus vaccination** » *Pediatrics*. 2006 ; 118 : 2280-2289.
- 50) Mia R Schmiedeskamp, Denise R Kockler. « **Human Papillomavirus Vaccines** » *The Annals of Pharmacotherapy*. 2006 ; 40 : 1344-1352.
- 51) M.Stanley. « **Prevention strategies against the Human Papillomavirus : the effectiveness of vaccination** » *Gynecologic Oncology*. 2007 ; 107 : 19-23.
- 52) Nathalie Broutet, Dale Huntington, *et al.* « **Phase préparatoire à l'instauration de la vaccination anti-papillomavirus : directives stratégiques et programmatiques à l'intention des pays** » *Organisation Mondiale de la Santé*. 2006.
- 53) National Board of Health – Danish Centre for Health Technology Assessment. « **Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) – a health technology assessment** » Copenhagen ; 2007.

- 54) Nicolas Duport. « **Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus – Etat des connaissances** » www.invs.fr ; *Institut de veille sanitaire*.
- 55) Nubia Munoz, Xavier Castellsague, Amy Berrington de Gonzales, Lutz Gissmann. « **HPV in the etiology of human cancer** » *Vaccine*. 2006 ; 24S3 : 1-10.
- 56) Ostor AG. « **Natural history of cervical intraepithelial neoplasia : a critical review** » *Int J Gynecol Pathol*. 1993 ; 12 : 186-192.
- 57) Paavonen J, Halttunen M, Hansson B-G, Nieminen P, Rostila T, Lehtinen M. « **Prerequisites for Human Papillomavirus vaccine trial : results of feasibility studies** » *J. Clin. Virol*. 2000 ; 19 : 25-30.
- 58) Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM. « **Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with Human Papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial** » *The Lancet*. 2007 ; 369 : 2161-2170.
- 59) P. Coursaget, A. Touzé. « **Les vaccins contre les papillomavirus** » *Virologie*. 2006 ; 10 : 353-368.
- 60) Philippe Mourouga, Cédric Mahé. « **Dépistage des lésions cervicales : améliorer la situation en France** » *La revue du praticien Gynécologie et Obstétrique*. 2007. N°113 : 26-28.
- 61) Roger Dachez. « **Le cancer du col de l'utérus** » *Que sais-je ?* Paris, 2008, 126 pages.
- 62) Sarah C.Woodhall, Matti Lehtinen, *et al.* « **Anticipated acceptance of HPV vaccination at the baseline of implementation : a survey of parental and adolescent knowledge and attitudes in Finland** » *Journal of Adolescent Health*. 2007 ; 40 : 466-469.

- 63) S.Douvier, S.Dalac. « **Infections à Papillomavirus** » *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. 2004 ; 8-054-A-10.
- 64) S.Gerber, S.Gremlich. « **Vaccin prophylactique anti-VPH : un grand pas pour l'humanité et ...des questions pour notre société !** » *Revue Médicale Suisse*. 2006 ; 2 : 2401-2406.
- 65) S.Hantz, S.Alain, F.Denis. « **Vaccins prophylactiques antipapillomavirus : enjeux et perspectives** » *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2006 ; 34 : 647-655.
- 66) Sue J.Goldie, Jeremy D.Goldhaber-Fiebert, Geoffrey P.Garnett. « **Public health policy for cervical cancer prevention : the role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling** » *Vaccine*. 2006 ; 24S3 : 155-163.
- 67) Symphorosa Shing Chee Chan, Tak Hong Cheung, *et al.* « **Women's attitudes on Human Papillomavirus vaccination to their daughters** » *Journal of Adolescent Health*. 2007 ; 41 : 204-207.
- 68) Thomas C.Wright, Pierre Van Damme, Heinz-Josef Schmitt, André Meheus. « **HPV vaccine introduction in industrialized countries** » *Vaccine*. 2006 ; 24S3 : 122-131.
- 69) Tri A.Dinh, Michelle F.Benoit. « **Human Papillomavirus vaccine : progress and the future** » *Expert Opin. Biol.Ther.* 2007 ; 7(4) : 479-485.
- 70) Véronique Dalstein, Jenny Briolat, Philippe Birembaut, Christine Clavel. « **Epidémiologie des infections génitales à papillomavirus** » *La revue du praticien*. 2006 ; 56 : 1877-1881.
- 71) Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Munoz N *et al.* « **Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide** » *J.Pathol.* 1999 ; 189 : 1-3.
- 72) Xavier Bosch, Diane Harper. « **Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era** » *Gynecologic Oncology*. 2006 ; 103 : 21-24.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau résumant les différences fondamentales entre l'infection à HPV à bas risque et l'infection à HPV à haut risque [25]

Caractéristiques	HPV à bas risque	HPV à haut risque
Manifestations cliniques	Condylomes acuminés (CA)	Néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) Cancer
Transmission	Contact sexuel et non sexuel	Contact sexuel
Populations le plus souvent concernées pour les lésions	15-25 ans	20-70 ans
Pic de prévalence Infection/Maladie	24 ans (HPV) 25 ans (CA)	25 ans (HPV) 35 ans (CIN 3) 45 ans (cancer)
Délai moyen d'apparition des lésions après exposition au virus	2 à 8 mois	18 mois à 5 ans (CIN 3) 15-20 ans (cancer)
Transmissibilité virale	Forte	Faible
Particularités	- Récidives 30% - Traitements multiples d'efficacité relative (réponse complète à 1 an : 50-70%) - 20% persistent après 1 an de traitement	Traitements efficaces sur le col : taux de succès après : - traitement destructeur 90% - traitement exérèse 95%
Virus oncogènes ?	NON	OUI
Réponse immunitaire	Immunité meilleure très peu protectrice, échappement immunitaire	Immunité naturelle meilleure
Risque lésionnel après contact	- 50% des sujets développent des CA après contacts - dans un délai inférieur ou égal à 8 mois	- 80% des sujets exposés éliminent le virus spontanément. - 20% des infections sont persistantes : - 20% pour les CIN 3 dans un délai de 5 à 10 ans. - 5% pour les cancers du col dans un délai de 15 à 20 ans et sans intervention de dépistage. - 1% pour les cancers avec intervention de dépistage.

Annexe 2 : Le système Bethesda 2001

QUALITE DE PRELEVEMENT

- Satisfaisant (indiquer la présence ou l'absence d'éléments de la zone de remaniement endocervical).
- Non satisfaisant (préciser la raison).
- Rejeté/non traité (préciser la raison).
- Traité et interprété, mais insuffisant pour une évaluation des anomalies épithéliales (préciser la raison).

CLASSIFICATION GENERALE (FACULTATIF)

- Absence de lésion intra-épithéliale ou de malignité.
- Anomalie des cellules épithéliales.
- Autres.

INTERPRETATION ET RESULTAT

Absence de lésion intra-épithéliale ou de malignité

Microorganismes

- Trichomatis vaginalis ;
- Eléments mycéliens de type Candida ;
- Anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ;
- Bactéries de type Actinomyces ;
- Modifications cellulaires évoquant un herpes simplex.

Autres modifications non néoplasiques (compte-rendu facultatif, liste non exhaustive)

- Modifications cellulaires réactionnelles : inflammation, irradiation, présence d'un dispositif intra-utérin ;
- Présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ;
- Atrophie.

Anomalies des cellules épithéliales

Cellules épidermoïdes (malpighiennes)

- Atypie des cellules épidermoïdes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade (ASC-H).
- Lésion intra-épithéliale épidermoïde de bas grade.
- Lésion intra-épidermoïde de haut grade.
- Carcinome cellulaire épidermoïde.

Cellules glandulaires

- Atypie des cellules glandulaires (préciser endocervicale, endométriales ou sans autre indication).
- Atypie des cellulaires glandulaires en faveur d'une néoplasie (préciser endocervicales ou sans autre indication)
- Adénocarcinome endocervical *in situ*
- Adénocarcinome

Autres (liste non exhaustive)

- Cellules endométriales chez les femmes de plus de 40 ans.

Annexe 3 : Synthèse des pratiques de prévention du cancer du col de l'utérus dans quelques pays d'Europe

Pays	Population cible	Type de dépistage	Début du dépistage organisé	Tranche d'âge	Fréquence du dépistage	Test de dépistage	Dépistage fait par :	% de la population cible
Autriche		Opportuniste avec de l'organisé (4%)	1970	20+	1 an		Gynécologues	
Danemark		Organisé (programmes régionaux, mais à couverture nationale)	1996 (couverture nationale)	23-59	3 ans (5 ans dans certains comtés)			~ 75%
Finlande	2,2 millions	Organisé	Débuté en 1963, couverture nationale en 1970	30-60 (35-65 dans certaines régions)	5 ans	Frottis traditionnel	Infirmières ou sages-femmes de santé publique	72%
France	~ 16 millions	Opportuniste avec de l'organisé (4 départements : Bas-Rhin, Doubs, Isère, Martinique)			3 ans (après 2 frottis normaux espacés d'un an)	Frottis traditionnel (test HPV selon les cas)	Gynécologues, généralistes dans les régions avec le dépistage organisé)	
Allemagne	~ 28 millions	Opportuniste		20 +	1 an	Frottis traditionnel (test HPV selon les cas)	Gynécologues et quelques généralistes	
Norvège		Organisé	1995	25-69	3 ans	Frottis traditionnel	Gynécologues & généralistes	80%
Suède		Organisé (programmes régionaux, à couverture nationale)	1973 (couverture nationale)	23-60	23-50 tous les 3 ans, 51-60 tous les 5 ans	Frottis traditionnel	Sages-femmes	85%
Espagne		Opportuniste avec de l'organisé (programme régional à Castilla y Leon)	1983	25-65 (35-64 dans certaines régions)	3-5 ans après 2 frottis normaux espacés d'un an	Frottis traditionnel		
Royaume-Uni	13,8 millions (uniquement en Angleterre)	Organisé	Années 1960 appel et rappel informatisé depuis 1988	25-64	25-49 tous les 3 ans, 50-64 tous les 5 ans	Passage à la cytologie liquide	Généralistes	83%

Annexe 4 : Avis du Comité Technique des vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16, 18.



MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

AVIS DU COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS

et du

CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE

SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18

(séances du 9 mars 2007)

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

Considérant d'une part :

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

Considérant d'autre part :

- ◆ Que certains papillomavirus humains (HPV) sont retrouvés dans 99,7% des cancers du col utérin¹ ;
- ◆ Qu'il est actuellement admis que certains HPV sont la cause des cancers du col utérin¹ ;
- ◆ Que, en France, le cancer du col utérin est le 8ème cancer chez la femme et la 15ème cause de décès par cancer² ;
- ◆ Que le pic d'incidence du cancer du col utérin se situe à 40 ans² ;
- ◆ Que l'âge médian de découverte de ce cancer est de 51 ans en France² ;
- ◆ Que le nombre annuel de décès liés à ce cancer a diminué entre 1980 et 2000 passant, selon les données des registres du cancer, de 1941 décès en 1980 à 1004 décès en 2000³ ; en 2002 ce nombre a été estimé à 904 décès ;
- ◆ Que l'incidence du cancer du col utérin a diminué de façon parallèle ;

- ◆ Que les cancers malpighiens sont précédés de lésions précancéreuses ; l'incidence estimée de CIN^a 2/3 en 2004 en France métropolitaine a été de 20 à 30.000⁴ ;
- ◆ Que l'évolution de ces lésions vers le cancer n'est pas systématique⁵ ;
- ◆ Que le cancer invasif se développe environ 15 à 25 ans après l'acquisition de l'infection HPV⁵ ;
- ◆ Que les HPV sont également responsables des condylomes génitaux ;
- ◆ Que l'incidence annuelle des condylomes génitaux a été estimée en France à 10⁷ pour 100 000 habitants, et que les femmes représentent environ 40% de ces cas⁶ ;
- ◆ Que ces condylomes ont une répercussion sur la vie psycho-affective importante⁷ ;
- ◆ Que la transmission des HPV se fait par voie cutanéomuqueuse, le plus souvent lors de rapports sexuels et que l'utilisation des préservatifs ne protège que partiellement de l'infection par les HPV⁸ ;
- ◆ Que l'infection s'acquiert le plus souvent au début de la vie sexuelle⁹ ;
- ◆ Que, environ 3% des jeunes filles ont leur premier rapport sexuel avant l'âge de 15 ans, et 9% avant l'âge de 16 ans¹⁰ ;
- ◆ Qu'il existe environ 120 génotypes d'HPV, dont 40 infectent l'épithélium génital, certains HPV étant oncogènes (notamment HPV16 et HPV18) et pouvant être à l'origine de cancers du col utérin, de la vulve et de l'anus, d'autres étant non oncogènes et pouvant être à l'origine de condylomes ou végétations vénériennes (HPV6 et HPV11 notamment)¹¹ ;
- ◆ Que, en Europe occidentale, les génotypes 16 et 18 sont en cause dans environ 73% des cancers du col utérin, 57 % des lésions de haut grade, 24% des lésions de bas grade^{12,13} ;

Considérant par ailleurs :

- ◆ Qu'il existe un test de dépistage des lésions pouvant mener au cancer du col de l'utérus, le frottis cervico-utérin ;
- ◆ Que la mise en place d'un dépistage organisé dans certains pays d'Europe du Nord a permis de réduire l'incidence et la mortalité du cancer du col de 80%¹⁴ ;
- ◆ Qu'en France métropolitaine, le dépistage du cancer du col est actuellement individuel, le frottis étant recommandé chez les femmes de 25 ans à 65 ans tous les 3 ans après 2 frottis initiaux normaux à un an d'intervalle (ANAES) ;
- ◆ Que les traitements appliqués aux CIN 2/3 ont une efficacité proche de 100%¹⁵ ;
- ◆ Que le traitement des condylomes génitaux qu'il soit chimique, physique ou chirurgical n'en permet pas toujours l'éradication et que des récurrences surviennent dans 20 à 30% des cas¹⁶ ;
- ◆ Qu'il existe un vaccin, le Gardasil®, contre les génotypes 6, 11, 16 et 18 ;
- ◆ Que l'efficacité de ce vaccin à 2 ans vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des cancers in situ du col de l'utérus associés à l'infection par les HPV 16 et

18 est de l'ordre de 95% ; en effet, 2 études de phase III¹⁷ de ce vaccin ont été réalisées chez des femmes, en Asie, en Océanie, en Amériques et en Europe, âgées de 16 à 23 ans^b :

- ces femmes ont reçu soit une injection de vaccin à M0, M2 et M6, soit 3 injections de placebo selon le même calendrier,
 - 17.000 femmes environ ont reçu au moins une injection soit de vaccin soit de placebo,
 - parmi les 16.000 femmes environ ayant reçu trois injections de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées et qui ne l'ont pas été^c jusqu'à la 3^{ème} injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers *in situ* associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 3^{ème} injection a été de 100%,
 - parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo et qui n'étaient pas infectées le jour de la première injection^c, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers *in situ* associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1^{ère} injection a été de l'ordre de 95%, **valeur qui peut être celle retenue pour l'efficacité de ce vaccin dans la situation dans laquelle il sera utilisé,**
 - parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo, infectées ou non, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des CIN 2/3 et des cancers *in situ* associés à l'infection par les HPV 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1^{ère} injection a été de l'ordre de 40% ;
- ◆ Que dans ces mêmes études, l'efficacité de ce vaccin vis-à-vis des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 est de l'ordre de 95%¹⁷ :
- parmi les 16.000 femmes environ ayant reçu trois injections de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées et qui ne l'ont pas été^c jusqu'à la 3^{ème} injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6,11,16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 3^{ème} injection a été de l'ordre de 99%,
 - parmi les 17.000 femmes environ ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo qui n'étaient pas infectées^c le jour de la première injection, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1^{ère} injection a été de l'ordre de 95%, **valeur qui peut être celle retenue pour l'efficacité de ce vaccin dans la situation dans laquelle il sera utilisé,**
 - parmi les 17.000 femmes ayant reçu au moins une injection de vaccin ou de placebo, infectées ou non, l'efficacité du vaccin quant à la prévention des condylomes vulvaires associés à l'infection par les HPV 6, 11, 16 et 18 diagnostiqués à partir du mois suivant la 1^{ère} injection a été de l'ordre de 70% ;
- ◆ Que le nombre médian de partenaires sexuels était de 2 et inférieur ou égal à 4 pour 99% des femmes ayant participé à l'étude ;
- ◆ Que la tolérance de ce vaccin a été satisfaisante mais que les effectifs ne permettaient pas de détecter un effet indésirable dont l'incidence serait inférieure à 1/4.000 ;
- ◆ Que, parmi les femmes enceintes dans le mois suivant la vaccination, il a été observé 5 malformations congénitales versus 0 dans le groupe placebo ; bien que cette différence ne soit pas significative, une information concernant ce point a été incluse dans le résumé des caractéristiques du produit ;

- ◆ Que les données immunologiques recueillies au cours de ces essais, montrent un titre des anticorps supérieur à celui observé après infection naturelle et permettent d'anticiper une protection forte et prolongée ;
- ◆ Que l'analyse conduite pour comparer, au niveau populationnel, l'impact épidémiologique et économique de l'organisation du dépistage et de la vaccination des adolescentes de 14 ans montre :
 - que la priorité devrait être accordée à l'organisation du dépistage,
 - que cependant, la vaccination aurait un impact épidémiologique additionnel significatif: sur les 70 premières années, l'organisation du dépistage et l'organisation du dépistage associée à la vaccination permettraient de diminuer respectivement de 16% et de 34% le nombre de cancers diagnostiqués,
 - que l'estimation, au coût actuel du vaccin, du rapport coût/efficacité de la vaccination associée au dépistage organisé se situe, du point de vue de l'Assurance Maladie, entre 17.500 € et 35.400 € par année de vie gagnée, selon le taux d'escompte retenu pour actualiser les bénéfices, sans tenir compte de l'impact de la vaccination sur les condylomes ;

Considérant enfin :

- ◆ Que le pourcentage de femmes n'ayant pas eu de frottis en 6 ans était en France de l'ordre de 34% en 2000 avec des disparités régionales¹⁸ ;
- ◆ Que dans l'expérience de dépistage organisé du Bas-Rhin, la couverture atteint 72% à 3 ans et 82% à 5 ans¹⁹ ;
- ◆ Que le dépistage est une prévention secondaire du cancer du col de l'utérus ;
- ◆ Que le vaccin est une prévention primaire des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que des condylomes génitaux ;
- ◆ Que le traitement d'éventuelles lésions peut avoir des conséquences physiques et psychiques ;
- ◆ Que l'impact du vaccin sur l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin ne deviendra apparent qu'à long terme, dans 15 à 25 ans ;
- ◆ Que l'intérêt à court et moyen terme de ce vaccin est de réduire les situations potentiellement traumatisantes que sont la découverte et le traitement de lésions du col, la découverte de condylomes vulvaires et le traitement de ceux-ci ;
- ◆ Qu'il serait possible que, si les femmes vaccinées se faisaient moins dépister, l'incidence et plus encore la mortalité du cancer du col de l'utérus augmentent, le vaccin n'étant pas efficace vis-à-vis d'environ 30% des cancers ;
- ◆ Qu'il ne peut être exclu que l'effet du vaccin ne soit que transitoire du fait de l'émergence d'autres génotypes d'HPV oncogènes, venant remplacer les génotypes 16 et 18 ;
- ◆ Que la durée de la protection octroyée par le vaccin, évaluée sur une population restreinte d'environ 100 femmes et sur les données immunologiques, est d'au moins 5 ans, mais que la durée de la protection à long terme ne peut être encore connue ;
- ◆ Que si un rappel devait s'avérer nécessaire et si certaines femmes négligeaient d'y recourir, il existerait un risque de décalage de l'incidence du cancer du col vers un âge plus avancé ;

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

- ◆ **Rappellent leur recommandation d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par frottis cervico-utérin sur l'ensemble du territoire, la vaccination contre les papillomavirus 16 et 18 ne pouvant s'y substituer ;**
- ◆ **Rappellent leur recommandation pour que des actions d'information et de formation soient développées en direction des professionnels de santé sur la complémentarité de la vaccination et du dépistage ainsi que sur la façon d'aborder le thème de la sexualité avec leurs jeunes patientes ;**
- ◆ **Rappellent leur recommandation pour qu'une campagne de communication visant à promouvoir le dépistage du cancer du col de l'utérus et à rappeler son intérêt, aussi bien chez les femmes vaccinées que chez les femmes non-vaccinées, soit mise en place par l'autorité sanitaire ;**
- ◆ **Recommandent, dans la perspective de la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que de la prévention des condylomes vulvaires, la vaccination des jeunes filles de 14 ans, afin de protéger les jeunes filles avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV ;**
- ◆ **Recommandent que le vaccin soit également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle, proposition qui pourrait être faite à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour tout autre motif ;**
- ◆ **Recommandent l'élargissement des dispositifs actuels pour permettre une prise en charge financière des adolescentes souhaitant être vaccinées sans avis parental ;**
- ◆ **Recommandent qu'il soit expliqué par le médecin et avant la vaccination la nécessité et les modalités du dépistage, le schéma de vaccination, l'absence préférable de grossesse au cours du mois suivant chaque injection, l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30% des cancers, l'éventualité qu'un rappel devienne nécessaire et qu'il soit remis un document écrit indiquant la date à laquelle devra être fait le premier dépistage ;**
- ◆ **Recommandent qu'il soit fait obligation aux firmes produisant ou amenées à produire un vaccin HPV de promouvoir simultanément dans leur communication l'utilisation de ce vaccin et le dépistage des lésions du col de l'utérus et de mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30% des cancers ;**
- ◆ **Demandent que des études d'impact en santé publique soient menées dans les domaines suivant : tolérance ; surveillance des malformations congénitales chez les enfants des femmes qui auraient été vaccinées par erreur pendant la grossesse ou ayant démarré une grossesse immédiatement après la vaccination ; durée de protection ; incidence des lésions cancéreuses et précancéreuses ; émergence de nouveaux génotypes oncogènes et écologie des génotypes d'HPV ; protection croisée avec les génotypes autres que 16 et 18 ; impact de la vaccination sur le dépistage et impact de la vaccination sur les comportements de prévention des infections sexuellement transmissibles ;**

- ◆ **Souhaitent que soit créé un centre national de référence** consacré aux papillomavirus ;
- ◆ **Demandent** que des études soient menées spécifiquement sur la vaccination chez les jeunes filles et jeunes femmes immunodéprimées ;
- ◆ **Rappellent** que l'utilisation du préservatif participe à la prévention des autres infections sexuellement transmissibles ; la pérennité des campagnes de promotion de l'utilisation de ces préservatifs doit donc être assurée.

CET AVIS NE PEUT ETRE DIFFUSE QUE DANS SON INTEGRALITE SANS SUPPRESSION NI AJOUT.

NOM – Prénom : RINGARD Aurélia

Titre de la thèse :

**Vaccination contre les papillomavirus humains ;
nouvelle perspective pour la prévention du cancer du col de l'utérus**
Enquête pharmaco-épidémiologique sur
l'acceptabilité de la population nantaise vis-à-vis du vaccin

Résumé de la thèse :

Les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont reconnues comme parmi les plus fréquentes des infections sexuellement transmissibles. Elles sont souvent inapparentes et transitoires mais 10 à 20% d'entre elles deviennent chroniques et peuvent conduire à un cancer invasif du col de l'utérus. Celui-ci est le second cancer de la femme dans le monde en termes d'incidence. L'association de certains génotypes potentiellement oncogènes d'HPV et du cancer du col de l'utérus est aujourd'hui bien établie et a permis d'envisager la prévention du cancer cervical par la vaccination. Ainsi, après plus de vingt années de recherche active, la vaccination anti-HPV apparaît comme une véritable révolution. Evidemment, comme toute révolution, il faut se garder de ses excès et de ses travers et mettre l'accent sur l'information du grand public et du corps médical sur l'histoire naturelle de la maladie pour améliorer l'acceptation du vaccin, le taux de couverture de dépistage et une meilleure prise en charge des états précurseurs. Cette thèse présente un état des lieux des connaissances au sujet de la vaccination anti-papillomavirus et rapporte les résultats d'une enquête menée au CHU de Nantes évaluant l'acceptabilité du vaccin auprès de la population.

Mots clés :

Cancer du col de l'utérus ; Papillomavirus Humains ; Prévention ; Vaccination

JURY

**Président : Mme Virginie FERRÉ, Professeur de Virologie
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**Assesseurs : Mme Françoise BALLEREAU, Professeur
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**M. Georges PICHEROT
Chef de service Pédiatrie – CHU Nantes**

Adresse de l'auteur : 53 rue de Tolbiac 75013 PARIS