



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 16 Décembre 2010

par M<sup>elle</sup> RAPPILLARD Audrey

Née le 16 juin 1986  
à Tassin la demi-lune

\*\*\*\*\*

## **Les papillomavirus et le cancer du col de l'utérus**

\*\*\*\*\*

### JURY

Pr MORFIN Florence (PU-PH, laboratoire de virologie) Dr

LE-BAIL-CARVAL Karine (PH, service de gynécologie)

Dr FAURE Anne-Camille (Biologiste, laboratoire de virologie)

Dr MEKKI Yahia (PH, laboratoire de virologie)



# SOMMAIRE

<b>1. LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS .....</b>	<b>14</b>
<b>1.1. Propriétés générales .....</b>	<b>14</b>
1.1.1. Structure.....	14
1.1.2. Classification.....	15
1.1.2.1. Classification basée sur la séquence génomique.....	16
1.1.2.2. Classification basée sur le tropisme.....	17
1.1.2.3. Classification basée sur le potentiel oncogène.....	18
1.1.3. Cycle viral .....	19
1.1.4. Oncogenèse virale .....	21
1.1.4.1. Intégration du génome .....	22
1.1.4.2. Rôle des oncoprotéines E6 et E7 .....	22
➤ Protéine E6 .....	23
➤ Protéine E7 .....	23
1.1.5. Pathogénicité.....	25
1.1.5.1. Lésions cutanées .....	25
1.1.5.2. Lésions des muqueuses anogénitales .....	26
➤ Les verrues anogénitales ou condylomes .....	26
➤ Les néoplasies intraépithéliales.....	28
1.1.5.3. Lésions des muqueuses extragénitales.....	28
1.1.5.4. Cancers causés par les HPV à tropisme muqueux .....	29
<b>1.2. L'infection génitale à HPV .....</b>	<b>30</b>
1.2.1. Modes de transmission .....	30
1.2.1.1. Transmission sexuelle .....	30
1.2.1.2. Autres modes de transmission .....	31
1.2.2. Epidémiologie.....	32
1.2.3. Facteurs de risque de l'infection .....	35
1.2.4. Evolution de l'infection .....	36
1.2.5. Réponse immunitaire à l'infection par HPV .....	37
1.2.5.1. Réponse humorale .....	38
1.2.5.2. Réponse cellulaire.....	39
1.2.5.3. Echappement à la réponse immunitaire.....	40
<b>2. LE CANCER DU COL DE L'UTERUS .....</b>	<b>42</b>
<b>2.1. Le col de l'utérus .....</b>	<b>42</b>
2.1.1. Anatomie .....	42
2.1.2. Physiologie .....	43
<b>2.2. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus .....</b>	<b>45</b>
<b>2.3. Description des lésions cancéreuses.....</b>	<b>46</b>
2.3.1. Lésions précancéreuses.....	46
2.3.2. Lésions cancéreuses .....	48

<b>2.4.</b>	<b>Classification des lésions .....</b>	<b>49</b>
2.4.1.	Lésions précancéreuses.....	49
2.4.1.1.	Classification histologique : les Néoplasies Intra-épithéliales Cervicales (CIN) .....	49
2.4.1.2.	Classification cytologique : les lésions malpighiennes intra-épithéliales (SIL).....	51
2.4.2.	Lésions cancéreuses .....	53
<b>2.5.</b>	<b>Epidémiologie .....</b>	<b>53</b>
2.5.1.	Epidémiologie du cancer du col de l'utérus dans le monde.....	53
2.5.2.	Epidémiologie du cancer du col en Europe et en France .....	55
<b>2.6.</b>	<b>Facteurs de risque .....</b>	<b>56</b>
2.6.1.	Facteurs de risques liés au virus .....	57
2.6.1.1.	Type d'HPV.....	57
2.6.1.2.	Coïnfection .....	59
2.6.1.3.	Persistance .....	59
2.6.1.4.	Charge virale .....	60
2.6.2.	Autres facteurs de risque .....	61
2.6.2.1.	Age .....	61
2.6.2.2.	Tabagisme .....	62
2.6.2.3.	Contraception orale.....	63
2.6.2.4.	Multiparité .....	63
2.6.2.5.	Statut immunitaire .....	64
2.6.2.6.	Coïnfection à d'autres maladies sexuellement transmissibles .....	65
2.6.2.7.	Prédisposition génétique .....	66
2.6.2.8.	Nutrition.....	66
<b>2.7.</b>	<b>Prévention du cancer du col utérin.....</b>	<b>67</b>
2.7.1.	Prévention primaire .....	67
2.7.2.	Prévention secondaire.....	68
2.7.3.	Prévention tertiaire .....	69
<b>3.</b>	<b>DEPISTAGE ET PRISE EN CHARGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS.....</b>	<b>70</b>
<b>3.1.</b>	<b>Etat des lieux du dépistage en France .....</b>	<b>70</b>
3.1.1.	Intérêts et objectifs du dépistage.....	70
3.1.2.	Test utilisé .....	71
3.1.3.	Groupes cibles et fréquence du dépistage.....	72
3.1.4.	Politiques de dépistage en France.....	73
3.1.4.1.	Le dépistage individuel en France.....	74
3.1.4.2.	Le dépistage organisé pour quatre départements pilotes.....	75
<b>3.2.</b>	<b>Test de référence : le frottis cervico-utérin .....</b>	<b>78</b>
3.2.1.	Réalisation de l'examen .....	78
3.2.2.	Cytologie conventionnelle.....	79
3.2.3.	Cytologie en milieu liquide .....	80
3.2.4.	Interprétation et Résultats .....	81
3.2.5.	Efficacité des frottis.....	83
3.2.6.	Alternative dans les Pays en Voie de Développement : les méthodes visuelles .....	84
<b>3.3.</b>	<b>Place du test HPV .....</b>	<b>86</b>
3.3.1.	Détection qualitative du génome HPV .....	86
3.3.1.1.	Hybridation en phase liquide.....	87
3.3.1.2.	PCR.....	89

3.3.1.3.	Techniques avec génotypage .....	91
3.3.1.4.	Nouvelles techniques utilisant l'ARN .....	93
3.3.2.	Détection quantitative du génome HPV .....	94
3.3.1.	Efficacité des tests .....	95
3.3.2.	Indications .....	97
3.3.2.1.	Triage des anomalies mineures .....	97
3.3.2.2.	Test HPV en dépistage primaire .....	99
➤	Dépistage primaire combiné .....	99
➤	Test HPV puis triage par frottis .....	101
3.3.2.3.	Suivi post-thérapeutique CIN2 ou 3 .....	103
3.3.3.	Apports du test HPV .....	104
<b>3.4.</b>	<b>Limites et optimisation du dépistage .....</b>	<b>105</b>
3.4.1.	Couverture insuffisante .....	106
3.4.2.	Manque de sensibilité du dépistage .....	108
<b>3.5.</b>	<b>Prise en charge des frottis anormaux .....</b>	<b>109</b>
3.5.1.	Diagnostic des frottis anormaux .....	109
3.5.2.	Les différents outils diagnostiques .....	110
3.5.2.1.	La colposcopie .....	110
➤	Principe de l'examen .....	110
➤	Indications .....	112
3.5.2.2.	La biopsie cervicale dirigée .....	112
3.5.2.3.	Le curetage endocervical .....	113
3.5.3.	Prise en charge thérapeutique des CIN .....	114
3.5.3.1.	Traitements par destruction .....	115
➤	Cryothérapie .....	115
➤	Electrocoagulation et vaporisation laser .....	116
3.5.3.2.	Traitement par exérèse : conisations .....	116
➤	Résection à l'anse diathermique .....	117
➤	Conisation à froid .....	118
3.5.4.	Prise en charge thérapeutique des cancers du col .....	119
3.5.4.1.	Méthodes thérapeutiques .....	119
➤	Chirurgie .....	120
➤	Radiothérapie .....	121
➤	Chimiothérapie .....	121
3.5.4.2.	Traitement en fonction du stade .....	121
3.5.4.3.	Pronostic et survie .....	122
<b>4.</b>	<b>LA VACCINATION HPV .....</b>	<b>124</b>
<b>4.1.</b>	<b>Histoire et principe de la vaccination .....</b>	<b>124</b>
4.1.1.	Histoire de la vaccination HPV .....	125
4.1.2.	Principe et mécanisme d'action du vaccin .....	126
4.1.2.1.	Fabrication des VLP (pseudo particules virales) .....	126
4.1.2.2.	Mécanisme d'action du vaccin .....	127
4.1.2.3.	Spécificité de type .....	128
<b>4.2.</b>	<b>Présentation générale des deux vaccins disponibles .....</b>	<b>130</b>
4.2.1.	Composition .....	131
4.2.2.	Indications .....	131
4.2.3.	Posologie .....	132
4.2.4.	Effets indésirables .....	133

4.2.4.1.	Effets indésirables mentionnés dans le Résumé des caractéristiques du produit.....	133
4.2.4.2.	Effets indésirables après mise sur le marché et pharmacovigilance .....	135
➤	Bilan en 2008 .....	136
➤	Bilan en 2009 .....	137
4.2.5.	Coût .....	140
<b>4.3.</b>	<b>Résultats des essais cliniques .....</b>	<b>141</b>
4.3.1.	Efficacité .....	141
4.3.1.1.	Gardasil .....	141
4.3.1.2.	Cervarix .....	144
4.3.1.3.	Absence d'efficacité thérapeutique .....	145
4.3.2.	Immunogénicité .....	146
4.3.3.	Pourquoi un vaccin bivalent ? .....	148
4.3.4.	Avis de la commission de transparence .....	149
<b>4.4.</b>	<b>Stratégies vaccinales et définition des populations cibles .....</b>	<b>150</b>
4.4.1.	Population cible .....	150
4.4.1.1.	Adolescentes.....	150
4.4.1.2.	Femmes adultes.....	151
4.4.1.3.	Vacciner les hommes .....	152
➤	Pour protéger les femmes .....	152
➤	Pour se protéger eux-même .....	153
4.4.1.4.	Vacciner les patients immunodéprimés .....	154
4.4.2.	Point sur les recommandations en France .....	154
4.4.2.1.	Stratégie de vaccination .....	155
4.4.2.2.	Le Haut Conseil de la Santé Publique recommande le Gardasil .....	156
4.4.2.3.	Incertitudes du Haut Conseil de la Santé Publique .....	156
4.4.3.	Recommandations dans le monde .....	157
<b>4.5.</b>	<b>Impact de la vaccination sur la population .....</b>	<b>159</b>
4.5.1.	Bénéfices attendus .....	159
4.5.1.1.	Analyse selon le modèle de Markov .....	159
➤	Nombre de sujets à vacciner pour éviter un cas .....	160
➤	Nombre de cas évités par la vaccination .....	161
4.5.1.2.	Analyse du groupe de travail sur la vaccination HPV.....	162
4.5.2.	Couverture vaccinale actuelle .....	164
4.5.3.	Acceptabilité du vaccin.....	166
4.5.3.1.	Sensibilisation des adolescentes.....	166
4.5.3.2.	Sensibilisation des parents .....	168
<b>4.6.</b>	<b>Questions en suspens.....</b>	<b>170</b>
4.6.1.	Impact de la vaccination sur la prévention secondaire .....	170
4.6.1.1.	Quelle stratégie de dépistage adopter à l'ère vaccinale ?.....	170
4.6.1.2.	Peur d'une diminution de la prévention secondaire .....	172
4.6.2.	Possibilité d'une réaction croisée ?.....	172
4.6.3.	Evolutions des génotypes.....	174
4.6.3.1.	Emergence d'autres types à haut risque .....	174
4.6.3.2.	Apparition de mutants.....	175
4.6.4.	Efficacité du vaccin à long terme.....	175
4.6.5.	Avenir d'un vaccin thérapeutique ? .....	176

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AIS** : Adénocarcinome in situ

**ALD** : Affection de Longue Durée

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

**ARN** : Acide RiboNucleique

**ARNm** : Acide RiboNucléique messenger

**ASC-H** : *Atypical Squamous Cells cannot exclude High grade Squamous Intraepithelial Lesion* ; atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade

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

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu

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

**CIRC** : Centre international de Recherche sur le Cancer

**CIS** : Carcinome *in situ*

**CNAMTS** : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

**CRPV** : Centre Régional de Pharmacovigilance

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

**FCU** : Frottis cervico-utérin

**FDA** : Food and Drug Administration ; administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments

**GSK** : laboratoire GlaxoSmithKline

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HCSP** : Haut Conseil de la Santé Publique

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

**HPV** : Human Papilloma Virus ; papillomavirus humain

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

**INCa** : Institut National du Cancer

**INVS** : INstitut de Veille Sanitaire

**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* ; amplification en chaîne par Polymérase

**PVD** : Pays en Voie de Développement

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**SIDA** : Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis

**SMR** : Service Médical Rendu

**UE** : Union Européenne

**VaIN** : *Vaginal Intraepithelial Neoplasia* ; néoplasie vaginale intraépithéliale

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**VIN** : *Vulvar Intraepithelial Neoplasia* ; néoplasie vulvaires intraépithéliales

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Modèle de la capside virale du papillomavirus .....	14
<b>Figure 2.</b> Représentation schématique du génome de HPV-16 .....	15
<b>Figure 3.</b> Cycle de réplication du papillomavirus en parallèle de la différenciation des cellules épidermiques .....	19
<b>Figure 4.</b> Cycle du papillomavirus.....	20
<b>Figure 5.</b> Mécanismes d'action de E6 et E7 .....	24
<b>Figure 6.</b> Taux d'incidence et de prévalence des infections à papillomavirus humains à haut risque oncogène (HPV-HR) par âge en France (37).....	34
<b>Figure 7.</b> Persistance, clairance et progression des infections à HPV à haut .....	37
<b>Figure 8.</b> Réponse immunitaire face au virus HPV .....	41
<b>Figure 9.</b> Schéma de l'utérus .....	42
<b>Figure 10.</b> Les deux types d'épithélium du col et la jonction pavimento-cylindrique .....	43
<b>Figure 11.</b> Zone de remaniement .....	44
<b>Figure 12.</b> Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus.....	45
<b>Figure 13.</b> Evolution de l'épithélium normal vers un cancer invasif .....	47
<b>Figure 14 :</b> .....	54
<b>A.</b> Taux d'incidence du cancer du col, standardisés sur l'âge, dans les pays développés et les pays en développement (2005).....	54
<b>B.</b> Taux de mortalité par cancer du col, standardisés sur l'âge, dans les pays développés et les pays en développement en .....	54

<b>Figure 15.</b> Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2000 du cancer du col de l'utérus en France.....	55
<b>Figure 16.</b> Répartition des HPV à haut risque dans les cancers du col utérin .....	58
<b>Figure 17.</b> Taux de couverture par frottis cervico-utérin chez les femmes de 25 à.....	75
65 ans, période 2003-2005 (65).....	75
<b>Figure 18.</b> Hybridation en phase liquide.....	88
<b>Figure 19.</b> Schéma du principe de l'hybridation inverse sur bandelette.....	92
<b>Figure 20.</b> Résumé des tests HPV disponibles .....	96
<b>Figure 21.</b> Proposition d'algorithme pour un test HPV de première intention en dépistage primaire, suivi d'un frottis de seconde intention chez les femmes HPV positives .....	102
<b>Figure 22.</b> Aspects colposcopiques du col après application d'acide acétique .....	111
<b>Figure 23.</b> Exemple de compte-rendu de colposcopie.....	112
<b>Figure 24.</b> Région du col retirée par conisation.....	118
<b>Figure 25.</b> Transformation de la protéine L1 en VLP .....	126
<b>Figure 26.</b> Synthèse des VLP .....	126
<b>Figure 27.</b> Mode d'action du vaccin anti HPV.....	127
<b>Figure 28.</b> Les deux vaccins anti-HPV disponibles sur le marché .....	130
<b>Figure 29.</b> Persistance des anticorps anti-HPV 16 après vaccination.....	147
<b>Figure 30.</b> Pourcentage de femmes par âge ayant reçu la prescription d'au moins une dose de vaccin (cumul depuis le lancement jusqu'à fin 2009) .....	165
<b>Figure 31.</b> Brochures sur la prévention du cancer du col de l'utérus .....	167
<b>Figure 32.</b> Différence entre vaccination prophylactique et thérapeutique.....	177

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I.</b> Exemple de la nomenclature du genre alpha .....	17
<b>Tableau II.</b> Distribution des types d'HPV selon leur tropisme .....	17
<b>Tableau III.</b> Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène .....	18
<b>Tableau IV.</b> Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN .....	46
<b>Tableau V.</b> Les différents termes employés pour désigner des lésions précancéreuses du col utérin et leur concordance.....	52
<b>Tableau VI.</b> Critères OMS pour le dépistage systématique d'une maladie .....	71
<b>Tableau VII.</b> Les 5 départements ayant mis en place un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.....	76
<b>Tableau VIII.</b> Caractéristiques principales des deux vaccins .....	131
<b>Tableau IX.</b> Effets indésirables des vaccins selon leur fréquence de survenue .....	134
<b>Tableau X.</b> Résumé de l'avis de la Commission de Transparence .....	150
<b>Tableau XI.</b> Age de la vaccination dans d'autres pays .....	158

## LISTE DES ANNEXES

<b>Annexe 1.</b> Système de Bethesda 2001 .....	178
<b>Annexe 2.</b> Classification de FIGO .....	179
<b>Annexe 3.</b> Prise en charge des frottis anormaux selon les recommandations de l'ANAES 2002 .....	180
<b>Annexe 4.</b> Vue d'ensemble du pronostic du cancer du col de l'utérus en fonction des stades FIGO.....	189
<b>Annexe 5.</b> Résultats de quelques essais cliniques portant sur la vaccination .....	193
<b>Annexe 6.</b> Formulaire de consentement des parents pour la vaccination des adolescentes norvégiennes en classe de 5 <sup>ème</sup> .....	194
<b>Annexe 7.</b> Etudes sur la vaccination thérapeutique .....	195

# Introduction

Le papillomavirus humain (HPV) est responsable de pathologies variées, le plus souvent bénignes (verrues cutanées, condylomes ano-génitaux...) mais constitue également la principale cause des cancers du col de l'utérus. Ces cancers conduisent aujourd'hui à environ 1000 décès par an en France, souvent chez des femmes encore jeunes et constituent donc une préoccupation actuelle de santé publique.

Le cancer du col de l'utérus est toujours précédé de lésions précancéreuses qui se développent lentement, justifiant ainsi la prévention par le dépistage. Actuellement, le test de dépistage de référence est le frottis cervico-utérin pratiqué tous les trois ans à l'initiative de la patiente ou de son médecin. Même s'il a permis de diminuer fortement les taux de mortalité dus au cancer du col, ce moyen de dépistage ne reste pas assez fiable avec de nombreuses lésions non détectées et pas assez suivi avec de nombreuses patientes mal ou non dépistées. D'autres moyens comme l'organisation du dépistage ou encore les tests HPV se mettent peu à peu en place pour parfaire ce dépistage.

Ces dernières années, les moyens de prévention se sont enrichis avec l'arrivée de deux vaccins prophylactiques s'ajoutant ainsi à la prévention par le dépistage. Ces vaccins sont dirigés contre les deux types d'HPV rencontrés dans la plupart des cancers du col, les types 16 et 18.

Même si une importante réduction d'incidence du cancer du col a été observée aux cours des dernières décennies, notamment grâce au dépistage, la maladie n'a pas encore été

totale­ment éradiquée. Pourtant, le cancer du col de l'utérus est décrit comme un cancer évitable. Cette thèse a pour but de montrer quels moyens sont ou pourraient être mis en place afin que ce cancer se fasse de plus en plus rare.

Les deux premières parties de cette thèse constituent un état des lieux des connaissances sur l'infection à HPV et le cancer du col de l'utérus, la troisième partie traite du dépistage et des moyens de prévention secondaire mis en place contre ce cancer et la dernière partie concerne les avancées récentes avec la mise en place de la vaccination HPV.

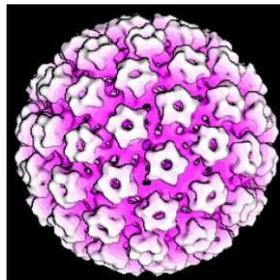
# 1. Les Papillomavirus humains

## 1.1. Propriétés générales

### 1.1.1. Structure

Les papillomavirus sont des petits virus mesurant 45 à 55 nanomètres de diamètre, faisant partie de la famille des Papillomaviridae.

Ce sont des virus non enveloppés comportant une capsidie icosaédrique à symétrie cubique (figure 1) formée de 72 capsomères.



**Figure 1.** Modèle de la capsidie virale du papillomavirus (1)

Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin d'environ 8000 paires de bases, dont un seul brin est codant.

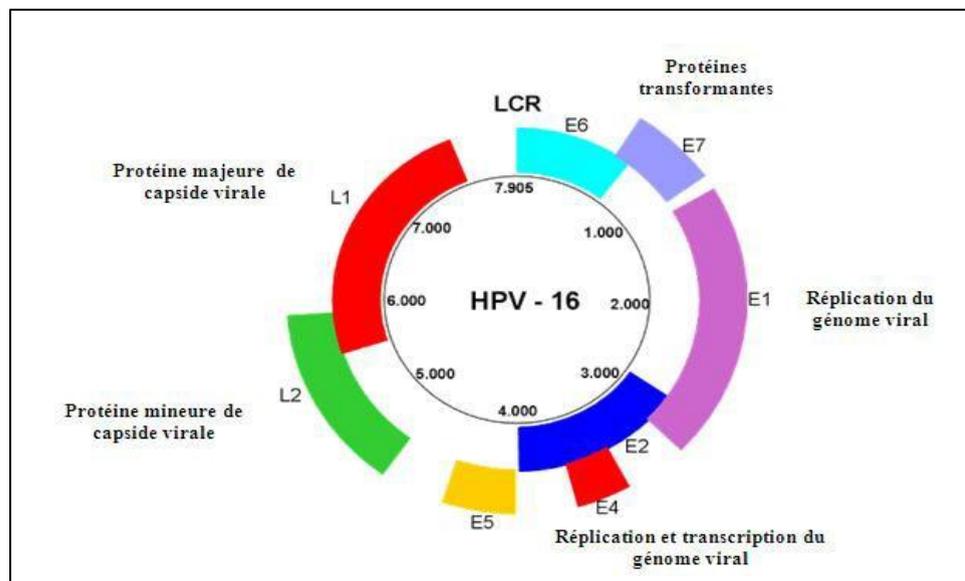
Le génome comporte 3 régions différentes (figure 2) :

- Une région précoce E (Early)
- Une région tardive L (Late)
- Une région non codante de régulation LCR (*Long Control Region*) ou URR (*Upstream Regulatory Region*)

La région E, traduite précocement, est subdivisée en 6 régions (E1 à E7) qui codent des protéines non structurales impliquées dans la réplication, la transcription et la formation cellulaire. Les protéines E6 et E7 sont impliquées dans la transformation tumorale, alors que la protéine E2 inhibe l'expression de ces protéines (2, 3).

La région L, traduite tardivement, code pour les deux protéines structurales formant la capsid (L1 et L2).

La région non codante LCR ou URR située entre L1 et E6 contient les promoteurs ainsi que les séquences de régulation, réplication et transcription.



**Figure 2.** Représentation schématique du génome de HPV-16 (4)

### 1.1.2. Classification

Les papillomavirus font partie d'une famille distincte, les Papillomaviridae, séparée des Polyomavirus auxquels ils avaient été classiquement rattachés. Les papillomavirus sont

identifiés par l'abréviation PV et une ou plusieurs lettres indiquent leurs hôtes (HPV pour "Human Papillomavirus" ; CRPV pour "Cottontail Rabbit Papillomavirus" ; BVP pour "Bovine Papillomavirus" ...).

La famille des Papillomaviridae comporte de très nombreux virus infectant diverses espèces de mammifères et d'oiseaux. Ces virus sont hautement spécifiques de l'espèce hôte ; il n'existe donc pas d'infections croisées avec d'autres espèces (5).

Plus de 200 génotypes ont été identifiés et on dénombre une centaine de types de papillomavirus humains (HPV) qui ont été actuellement identifiés par séquençage complet de leur génome (6).

La classification des différents types d'HPV peut être basée sur leur séquence génomique, leur tropisme ou également sur leur pouvoir oncogène.

#### 1.1.2.1. Classification basée sur la séquence génomique

La classification est basée sur la comparaison de la séquence nucléotidique du gène L1, le plus conservé. Pour qu'un nouveau type d'HPV soit reconnu, il faut que le génome complet du virus ait été séquencé et que sa séquence L1 présente une divergence de plus de 10% avec la séquence L1 du type connu le plus proche génétiquement (7).

Une différence de 2 à 10% définit l'appartenance à un sous-type et une différence de moins de 2% définit un variant. C'est ainsi que les virus initialement dénommés HPV46, HPV55 et HPV64 sont maintenant considérés comme les sous-types respectifs de HPV20, HPV44 et HPV34 car ils présentaient un pourcentage d'homologie supérieur à 90%.

Les différents types de papillomavirus sont regroupés en espèces avec une homologie supérieure à 70% et les espèces (numérotées à l'aide d'un chiffre arabe) sont regroupées

dans le même genre (désigné par une lettre grecque alpha à pi) si l'homologie de la séquence L1 est supérieure à 60% (tableau I).

**Tableau I.** Exemple de la nomenclature du genre alpha (8)

Genre	Espèce	Types	Propriétés cliniques et biologiques
a-HPVs	4	HPVs 2, 27, 57	Verrues vulgaires, verrues génitales chez l'enfant
	5	HPVs 26, 51, 69, 82	Lésions muqueuses bénignes et malignes
	6	HPVs 30, 53, 56, 66	Lésions muqueuses bénignes et malignes
	7	HPVs 18, 39, 45, 59, 68, 70	Lésions muqueuses malignes squameuses ou glandulaires (HPV18)
	8	HPVs 7, 40, 43	Lésions muqueuses et cutanées bénignes Verrues dites "des bouchers" chez HIV (HPV7)
	9	HPVs 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67	Lésions muqueuses malignes
	10	HPVs 6, 11, 13, 44, 74	Lésions muqueuses (génitales ou ORL) bénignes pouvant exceptionnellement évoluer vers la malignité

#### 1.1.2.2. Classification basée sur le tropisme

On distingue habituellement les types HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux. Cette distinction n'est pas toujours absolue car certains types peuvent être placés dans les deux catégories (tableau II).

**Tableau II.** Distribution des types d'HPV selon leur tropisme (6)

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

### 1.1.2.3. Classification basée sur le potentiel oncogène

Cette classification concerne les HPV à tropisme muqueux car elle est basée sur le risque de cancer du col de l'utérus associé à HPV.

Ainsi, on distingue les HPV à haut risque qui sont les HPV que l'on peut retrouver dans les lésions de haut grade ou les carcinomes invasifs et les HPV dits à bas risque que l'on retrouve dans des lésions qui ne présentent pas un risque avéré d'évolution maligne (tableau III). Les HPV à bas risque oncogéniques, dont les représentants les plus courants sont HPV6 et 11 sont rarement retrouvés dans les cancers du col utérin, ou alors associés aux HPV oncogènes (9).

**Tableau III.** Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène (6)

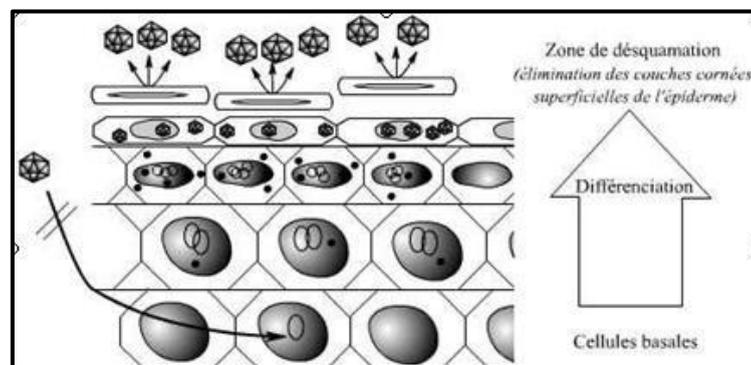
Classification	Types
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

Les HPV ano-génitaux qui ne sont pas représentés dans le tableau sont considérés à risque indéterminé. Une publication de 2007 (10) a permis une classification plus simple de la majorité de ces HPV en les classant uniquement dans deux groupes ; bas risque (6,11,32,40,42,44,54,55,61,62,64,71,72,74,81,83,84,87,89 et 91) et haut risque (16,18,26,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,67,68,69,70,73,82,85 et IS39).

En ce qui concerne les HPV à tropisme cutané il n'y a pas actuellement de classification en fonction du risque cancéreux, bien que certains types soient associés au développement de carcinomes cutanés.

### 1.1.3.Cycle viral

Caractérisés par une spécificité d'hôte étroite, les papillomavirus présentent un tropisme pour les épithéliums cutanéomuqueux. Les cellules cibles des HPV sont les kératinocytes présents dans les couches basales des épithéliums et la progression du cycle de réplication virale va s'effectuer en parallèle de la différenciation de ces cellules épidermiques (figure 3).



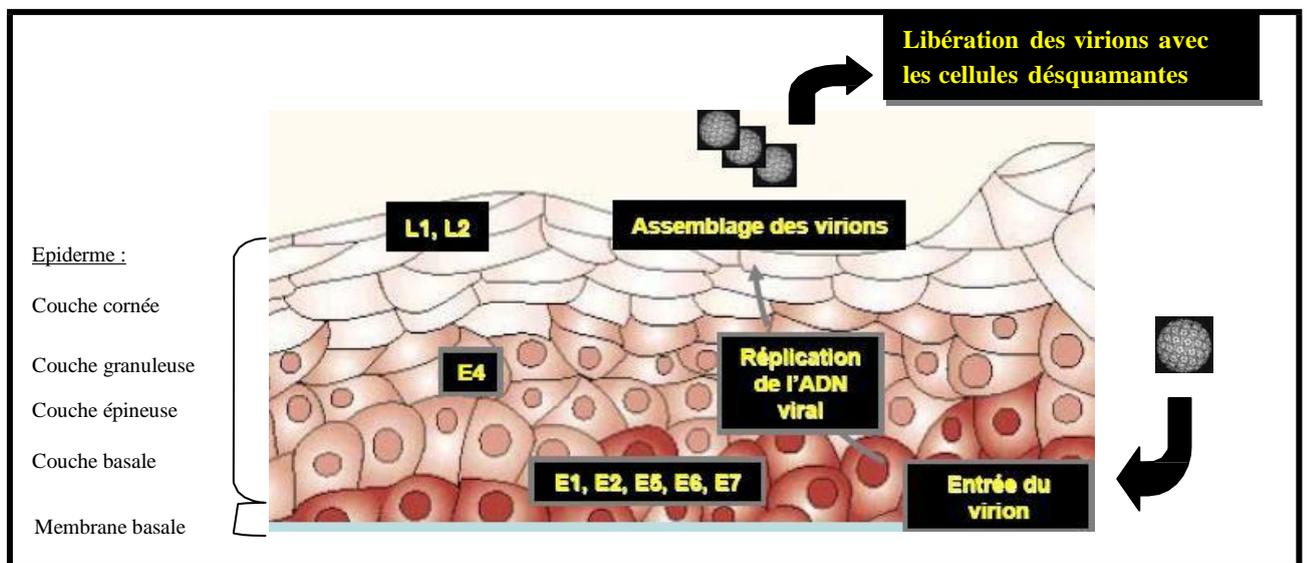
**Figure 3.** Cycle de réplication du papillomavirus en parallèle de la différenciation des cellules épidermiques (11)

A la suite de microlésions, les HPV pénètrent les épithéliums et infectent ces cellules basales qui sont le siège du renouvellement permanent de l'épithélium.

Après internalisation du virus au sein de la cellule, l'ADN viral est transporté jusqu'au noyau où il est maintenu sous forme d'épisome (ADN circulaire extra chromosomique).

Le virus ne possédant pas les enzymes nécessaires, la réplication de son ADN est dépendante des enzymes de la cellule hôte.

Au niveau des couches basales de l'épithélium, la multiplication du génome viral dans sa forme épisomale va se faire de manière limitée à raison de 50 à 100 copies par cellules (12). Lors de l'ascension des cellules vers la couche superficielle de l'épiderme, la réplication virale s'intensifie. Cette phase d'amplification conduit à la réplication du génome viral de 1000 à 10 000 copies par cellule ainsi qu'à une forte expression des protéines précoces. Les promoteurs des gènes tardifs sont activés dans les couches superficielles de l'épithélium et conduisent à l'expression des protéines L1 et L2 de la capsidite permettant l'encapsidation du génome du virus et la formation de nouveaux virions (figure 4). Les HPV ont un cycle non lytique et les virions matures sont donc libérés dans le milieu extérieur au cours de la desquamation des couches superficielles épithéliales.



**Figure 4.** Cycle du papillomavirus (13)

Les virions libérés vont pouvoir se propager au sein d'un même épithélium ou être transmis à un autre individu par contact direct. La libération de virions définit une infection

productive. La production virale varie selon la nature de l'épithélium infecté. Elle est très importante dans les verrues plantaires et variable dans les lésions du col utérin, selon que l'infection est clinique, infra-clinique ou latente.

L'infection virale productive se traduit par un effet cytopathogène caractéristique, la koïlocytose. Sur un frottis, les koïlocytes sont les cellules atypiques, présentant dans leur cytoplasme une cavitation périnucléaire ou un halo, qui traduisent les changements cytopathologiques liés à l'infection HPV.

Dans certains cas, le virus peut rester à l'état latent dans les cellules basales de l'épithélium, son génome persistant soit sous forme épisomique, soit intégré au génome cellulaire. Dans cet état de latence, les protéines tardives ne sont pas exprimées et il n'y a donc plus de production de virions.

Le génome se retrouve sous forme épisomique 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 (2).

#### 1.1.4. Oncogenèse virale

Le mécanisme de la carcinogénèse des papillomavirus est lié à une perturbation de la multiplication cellulaire qui n'apparaît que de manière tardive si l'infection par des HPV oncogènes persiste.

#### 1.1.4.1.Intégration du génome

Dans la majorité des cancers invasifs, les séquences d'ADN d'HPV sont intégrées au génome de la cellule hôte. L'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte est un événement terminal dans le cycle du virus car une fois le génome intégré, la réplication virale ne peut plus avoir lieu. L'intégration de l'ADN n'est pas obligatoire pour un cycle de réplication normal du virus, en revanche, c'est une étape importante dans la progression vers le cancer. Cette étape ne concerne que les HPV à haut risque.

L'intégration se produit au niveau de la phase ouverte de lecture E1/E2. Il s'ensuit une perte d'expression de la protéine E2 qui n'inhibe plus l'expression de E6 et E7. La production exagérée des protéines E6 et E7 entraîne une instabilité génomique et une prolifération cellulaire incontrôlée (3, 14).

Dans les lésions précancéreuses cervicales, le génome viral est essentiellement présent dans les cellules dysplasiques sous forme épisomale. Ainsi, l'intégration n'est jamais observée dans les néoplasies intraépithéliales de stade 1, et n'est notée que dans moins de 5% des néoplasies plus sévères. En revanche, l'intégration est observée dans trois quarts des cancers HPV 16 positifs, avec parfois présence mixte épisomale et intégrée, et dans 100% des cancers HPV 18 positifs (15).

#### 1.1.4.2.Rôle des oncoprotéines E6 et E7

Les protéines E6 et E7 sont responsables de la dégradation respective des protéines p53 et pRb qui sont des produits de gènes suppresseurs de tumeur et qui ont pour fonction d'empêcher la prolifération des cellules cancéreuses (figure 5).

### ➤ *Protéine E6*

La cible la plus importante de la protéine E6 est la protéine 53. E6 se lie à une protéine (E6AP) pour former un complexe ternaire avec p53, ce qui aboutit à la dégradation de la protéine 53 (figure 5).

Or p53 est la protéine « gardien du génome » : si l'ADN est lésé, la p53 arrête transitoirement le cycle cellulaire en phase G1 pour permettre la réparation de l'ADN. Si l'ADN est trop endommagé, elle engage la cellule dans un programme d'apoptose (3).

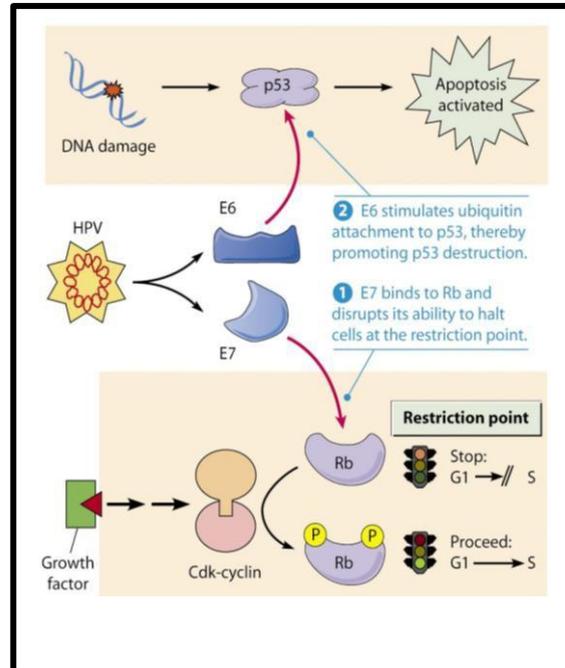
Ainsi, E6 perturbe la réponse cellulaire de p53, empêchant alors l'arrêt de la croissance et l'apoptose induits par cette protéine et contribue donc à l'accumulation des mutations génomiques dans les cellules infectées.

L'efficacité de la dégradation de p53 par E6 dépend essentiellement de la force d'interaction entre E6 et p53 donc de la nature de E6. Dans le cas des papillomavirus à faible risque, cette interaction se révèle beaucoup plus faible que pour les HPV à haut risque. En effet, dans les cellules transformées par HPV16 ou 18 on retrouve un taux de p53 très faible ce qui traduit une interaction forte entre E6 et p53 donc une forte dégradation de la p53.

### ➤ *Protéine E7*

La protéine E7 se fixe spécifiquement à la forme hypophosphorylée de la protéine du rétinoblastome (pRb) et conduit à sa dégradation. Or, la forme hypophosphorylée de pRb est considérée comme la forme biologiquement active qui intervient de manière similaire à

p53 en bloquant le cycle cellulaire afin de permettre à la cellule de réparer des dommages créés par des agents mutagènes (16).



**Figure 5.** Mécanismes d'action de E6 et E7 (17)

Si les deux protéines E6 et E7 ont des activités indépendantes, leur présence simultanée semble indispensable pour immortaliser et transformer de façon efficace les cellules.

L'inhibition de l'activité des protéines p53 et pRb par ces oncoprotéines ouvre la voie à de multiples dérégulations favorables au processus malin mais à cela s'ajoutent d'autres fonctions de E6 et E7 contribuant à diverses étapes de l'oncogenèse (18).

La protéine E5 pourrait aussi avoir un pouvoir transformant. Cependant, l'intégration du génome de HPV conduit fréquemment à la perte de son expression, ce qui suggère que cette protéine n'ait pas le plus grand rôle dans le processus de malignité des cellules (19).

### 1.1.5. Pathogénicité

La localisation clinique des lésions dues à HPV dépend de l'affinité du génotype en cause pour l'épithélium cutané ou muqueux. Ainsi on classe les différentes lésions en deux grands groupes.

#### 1.1.5.1. Lésions cutanées

Les lésions cutanées à HPV se manifestent le plus souvent sous forme de verrues qui sont des excroissances bénignes de la peau formées par prolifération intense des cellules du derme. Les verrues peuvent prendre des aspects morphologiques variés : verrues plantaires, vulgaires, filiformes, planes. Elles se localisent principalement sur les extrémités du corps et sur le visage. Ce sont les génotypes 1 à 4 qui sont souvent associés à ces lésions. Les verrues sont très contagieuses car les squames épidermiques infectées sont disséminés dans l'environnement. La transmission des lésions peut se faire chez un même sujet par auto-inoculation ou à d'autres sujets par contact direct ou indirect (sols des piscines pour les verrues plantaires). La fréquence de ces verrues cutanées est environ de 10% dans la population générale avec une atteinte surtout des enfants et des adultes jeunes. Le pic de fréquence est situé entre 10 et 14 ans (20).

L'épidermodysplasie verruciforme est une maladie génétique rare caractérisée par une infection chronique à HPV. Cette maladie se manifeste par des lésions cutanées diffuses à type de verrues planes et de macules rouge brun disséminées qui peuvent se transformer en cancers cutanés, sur les parties du corps exposées au soleil. Une vingtaine de génotypes sont impliqués dont les HPV 5, 8, 17 et 20, associés au processus néoplasique. Le rôle

exact des HPV par rapport à l'action des UV n'est pas très clair. Pour certains, HPV ne jouerait que le rôle de cofacteur (21).

Le pouvoir oncogène de certains HPV associés à des facteurs carcinogènes (ultraviolets, rayons X, arsenic) est aussi mis en cause dans des cancers basocellulaires ou dans des cancers épidermoïdes.

#### 1.1.5.2.Lésions des muqueuses anogénitales

Environ 45 génotypes infectent les muqueuses anogénitales. Certains d'entre eux, les HPV à « bas risque », sont des agents de proliférations bénignes (condylomes) alors qu'environ quinze d'entre eux sont associés au développement des lésions précancéreuses des cancers du col de l'utérus.

##### ➤ *Les verrues anogénitales ou condylomes*

Lorsque les muqueuses génitales sont atteintes, l'infection peut engendrer des verrues génitales bénignes aussi appelées condylomes. Ces condylomes sont localisés à différents niveaux des organes génitaux masculins ou féminins, parfois également au niveau de la région périanale. Ainsi, on peut retrouver des condylomes au niveau vaginal ou vulvaire chez les femmes ou pénien chez les hommes. Leur forme peut être variée, les plus connus étant les condylomes acuminés appelés aussi « crête de coq ». Ce nom provient de leur aspect en masse charnue hérissée de petites verrucosités kératosiques rappelant une forme de chou-fleur. Les condylomes peuvent aussi être papuleux, souvent associés aux condylomes acuminés, ou plans et dans ce dernier cas souvent invisibles à l'œil nu. Un condylome géant de la région anogénitale appelé tumeur de Buschke-Loewenstein peut se

développer, de manière assez rare, par l'action d'HPV 6 ou 11 (22). Les condylomes sont dus à l'infection par des HPV à faible risque oncogène. Ce sont les HPV 6 et 11 qui sont retrouvés dans 90% des condylomes acuminés (14).

L'incidence annuelle des condylomes anogénitaux est très élevée et en augmentation dans les pays développés, en particulier chez les jeunes filles de 16 à 25 ans. Le risque de contamination après contact sexuel est élevé (infectiosité estimée à 85%). L'infection peut rester longtemps asymptomatique, les premières lésions survenant des mois voire des années après le contact.

Le diagnostic des condylomes anogénitaux est clinique. Les examens anatomo-pathologiques et virologiques ont un intérêt limité en l'absence de risque de transformation maligne. En effet le risque des femmes avec condylomes de développer un cancer du col est le même que celui des femmes sans condylomes. Les virus HPV 6 et 11 ne s'intégrant pas dans les chromosomes de la cellule infectée, ils sont associés à un risque de carcinogénèse très faible. Cependant, il est possible qu'une femme présentant des verrues génitales développe des lésions malignes. Dans ce cas on considère que cette patiente est infectée en même temps par un HPV à haut risque responsable de cette évolution maligne (23).

Les condylomes sont souvent associés à d'autres maladies sexuellement transmissibles de telle sorte que devant la découverte d'un condylome, il faudra rechercher d'autres localisations, faire des prélèvements à la recherche d'une autre IST et examiner ou faire examiner le ou les partenaires sexuels.

Le traitement des condylomes consiste en l'exérèse par topique (5-fluoro-uracil, podophylline, podophyllotoxine, imiquimod...) ou par méthode médicochirurgicale (cryothérapie, vaporisation laser...) suivant leur localisation et leur importance. Après traitement, le risque de récurrence à 6 mois varie de 25 à 50% suivant les techniques utilisées (24).

➤ *Les néoplasies intraépithéliales*

Contrairement aux condylomes, ces lésions sont des lésions invisibles à l'œil nu ; ce sont des anomalies cellulaires détectables par cytologie ou histologie. Une proportion de ces lésions se manifeste sous la forme de lésions intra-épithéliales de bas grade du col de l'utérus, provoquées tant par des types à bas risque (10 à 15%) qu'à haut risque (85 à 90%). Dans d'autres cas moins fréquents, des lésions de haut grade seront diagnostiquées, dont une partie évoluera vers un cancer du col de l'utérus (25). Les lésions de haut grade et les cancers du col sont principalement dus à des types HPV à haut risque. Les HPV provoquent également des lésions précancéreuses de la vulve, du vagin et de l'anus chez la femme.

### 1.1.5.3. Lésions des muqueuses extragénitales

On a pu mettre ces virus en évidence dans toutes les muqueuses anogénitales (vagin, vulve, pénis, canal anal) mais aussi dans pratiquement tous les organes contenant des épithéliums muqueux : muqueuse buccale, muqueuse du larynx, de la trachée, des sinus, muqueuse conjonctivale, bronchique, œsophagienne...

#### 1.1.5.4.Cancers causés par les HPV à tropisme muqueux

Le cancer du col de l'utérus est le plus fréquent des cancers associés aux HPV. D'autres cancers touchant la sphère ano-génitale ou la sphère Oto-Rhino-Laryngologique (ORL) (26) peuvent également résulter du pouvoir oncogène des HPV.

Le nombre de cancers associés aux HPV, chez l'homme et la femme, survenus dans le monde en 2002 est de 587 430 (27, 28). La proportion, par localisation, du nombre de cancers dus aux HPV en 2002 a pu être estimée ainsi (29):

- ✓ Cancer du col de l'utérus : 100%
- ✓ Cancer anal : 90%
- ✓ Cancer de la vulve et du vagin : 40%
- ✓ Cancer du pénis : 40%
- ✓ Cancer de l'oropharynx : 30%
- ✓ Cancer du larynx : 30%
- ✓ Cancer de la bouche/cavité buccale : 10%

Le papillomavirus est donc détecté dans de nombreux autres cancers que celui du col utérin mais le rôle du virus dans la cancérogénèse de ces cancers est plus complexe à définir que dans le cancer du col utérin car, contrairement au cancer du col, le virus n'est pas obligatoirement présent dans ces autres cancers.

## 1.2. L'infection génitale à HPV

Au niveau du col utérin, le virus va pénétrer les cellules épithéliales basales grâce à des micro-érosions ou directement au niveau de la zone de jonction qui est fragile, zone située entre endocol et exocol de l'utérus. L'infection cutanéomuqueuse à HPV entraînera en fonction du type viral et de la localisation, soit une disparition spontanée, soit une persistance asymptomatique, soit des lésions bénignes (condylomes, verrues), soit des lésions malignes ou potentiellement malignes (cancer, dysplasie). L'infection à HPV est à l'origine de condylomes dans 5% des cas, de frottis anormaux dans 35% des cas, de lésions intra-épithéliales dans 25% des cas et de cancers invasifs dans moins de 1% des cas (30).

### 1.2.1. Modes de transmission

#### 1.2.1.1. Transmission sexuelle

L'infection à HPV est une infection sexuellement transmissible (IST) telle que définie en 2001 par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Il s'agit en effet d'une infection dont l'agent responsable est préférentiellement transmis par voie sexuelle. C'est une des trois principales IST concernant la population générale, avec l'herpès génital et les infections à *Chlamydia trachomatis*.

La transmission se fait le plus souvent lors d'un rapport sexuel avec pénétration mais pas exclusivement. En effet, la faible prévalence de l'infection à HPV chez les patientes vierges (2%) (31) conforte le rôle majeur des rapports sexuels dans la transmission mais

laisse suppose aussi que d'autres voies de contagion sont possibles, soit par des jeux érotiques sans pénétration soit par d'autres événements sans rapport avec la sexualité. Ainsi, 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 (32, 33).

La prévention de la transmission lors d'un rapport protégé avec un préservatif n'est que partiellement efficace, le virus pouvant être présent sur toute la zone ano-génitale non protégée. Toutefois, son utilisation systématique lors des pénétrations permet de réduire significativement l'incidence de l'infection. Une étude faite en 2006 montre une réduction de 70% de l'incidence de l'infection grâce au préservatif (8, 34).

#### 1.2.1.2. Autres modes de transmission

D'autres modes de transmission beaucoup moins fréquents ont été décrits (périnatal, auto contamination, objets souillés...) et peuvent être également responsables d'infections génitales. En effet, les HPV étant des virus non enveloppés, ils peuvent survivre dans le milieu extérieur et peuvent être transmis par l'intermédiaire de mains ou objets souillés (linge de toilette...). Ces éléments soulignent l'importance des règles d'hygiène notamment dans le milieu médical afin d'éviter la transmission par le matériel (colposcopes, spéculums, gants...).

Le virus peut se propager à un épithélium voisin au sein d'une même personne par un phénomène d'auto-inoculation. Cela explique le caractère souvent multifocal des lésions

HPV, avec passage vers le tractus génital féminin inférieur (vagin et vulve) ou vers le canal anal.

La transmission verticale materno-fœtale semble possible lors d'un accouchement, la voie vaginale semblant favoriser cette transmission par rapport à la césarienne sans que celle-ci ne protège totalement du risque. La transmission de condylomes au cours de l'accouchement a été suspectée après la constatation de cas de papillomatose laryngée juvénile présents chez les enfants quelques mois après la naissance. Sachant que les HPV 6 et 11 étaient les agents responsables de cette papillomatose et que ces types sont aussi les agents responsables des condylomes génitaux que devaient présenter la mère, cela signe la transmission verticale lors du passage génital pendant l'accouchement. Le risque pour un enfant né de mère porteuse de condylome d'avoir une papillomatose laryngée est estimé de 1/80 à 1/1500. Le risque de transmission est donc relativement faible. Le développement d'une papillomatose laryngée juvénile est donc rare mais potentiellement grave avec un traitement difficile et un risque d'asphyxie (31).

La transmission verticale *in utero*, régulièrement évoquée, reste, elle, un sujet de controverse. En effet, des résultats discordants sur le fait de retrouver, ou non, HPV dans le liquide amniotique après amniocentèse ne permettent pas de considérer cette voie de transmission comme établie (35, 36).

### 1.2.2.Epidémiologie

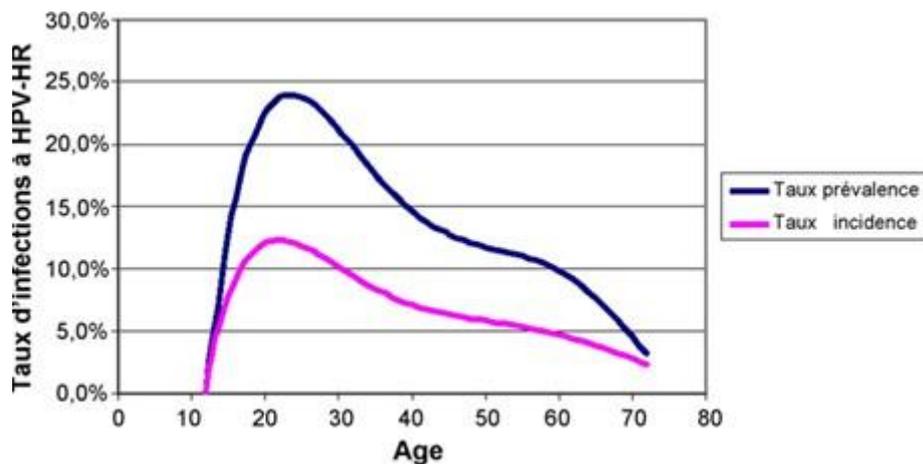
Les HPV sont des virus hautement transmissibles et la plupart des hommes et des femmes sexuellement actifs contracteront une infection à HPV à un moment ou à un autre de leur

vie. On estime que 70% des femmes auront rencontré un HPV au cours de leur vie sexuelle (12).

La contamination génitale par le papillomavirus commence avec les premiers contacts sexuels, et c'est à partir de ce moment que la prévalence de l'infection croît rapidement. Plus de 60% des primo-infections surviennent dans les 5 ans suivant les premiers rapports sexuels. Le taux de contamination après un seul rapport sexuel atteint 40 à 60 %, ce qui est infiniment plus que le risque de transmission de l'hépatite ou du virus de l'immunodéficience humaine (8).

Le pic de fréquence du portage HPV se situe entre 20 et 25 ans puis est suivi d'une diminution lente. L'infection à HPV est donc surtout une infection de la femme jeune chez qui elle représente plus un marqueur d'activité sexuelle qu'une véritable pathologie. En effet, seul un faible pourcentage de ces infections génitales va aboutir à des lésions malignes et ce, uniquement si l'infection se fait par un HPV à haut risque.

La prévalence est plus élevée pour les HPV à haut risque (66,8%) que pour les HPV à bas risque (27,7%) ce qui ne veut pas dire que les infections malignes sont plus fréquentes que les infections bénignes.



**Figure 6.** Taux d’incidence et de prévalence des infections à papillomavirus humains à haut risque oncogène (HPV-HR) par âge en France (37)

La figure 6 décrit un pic d’incidence de l’infection à HPV autour de l’âge de 22 ans et concerne environ 12 % des femmes à cet âge.

L’aspect général des courbes d’incidences montre une certaine cohérence avec un pic d’incidence autour de l’âge où l’activité sexuelle est supposée être la plus importante, à savoir la tranche d’âge 20 à 25 ans pour laquelle l’activité sexuelle, en termes de nombre de rapports et de nombre de partenaires, est plus élevée qu’aux autres âges de la vie. On observe clairement une diminution de la prévalence à partir de 30 ans, vraisemblablement liée à une décroissance de l’acquisition de nouvelles infections par une diminution du nombre de partenaires sexuels (37). Un deuxième pic, plus petit, est souvent décrit vers 45-50 ans expliquant la petite recrudescence de dysplasies vers 55-60 ans (2). La signification du second pic vers 45-50 ans n’est pas claire : correspond-il à la réactivation d’infections latentes ou est-il dû à de nouvelles infections HPV acquises avec de nouveaux partenaires ? Avec les changements observés dans le comportement sexuel, caractérisés par

l'augmentation de l'âge du mariage ainsi que l'augmentation du taux de divorces, la deuxième hypothèse serait probable avec une augmentation de l'acquisition de nouveaux partenaires sexuels aux âges intermédiaires. De même, l'hypothèse d'une réactivation d'infections latentes pourrait s'expliquer par une diminution de l'immunité avec l'avancement de l'âge ou pourrait être en lien avec une période correspondant à l'âge du début de la ménopause, les changements hormonaux pouvant influencer l'efficacité de la réponse immunitaire.

### 1.2.3.Facteurs de risque de l'infection

De nombreuses études épidémiologiques confirment que le comportement sexuel de l'individu et de son ou ses partenaires sont les plus importants facteurs de risque pour l'acquisition d'HPV génitaux. De façon plus spécifique, l'âge au moment des premiers rapports sexuels, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie et le changement récent de partenaires sont les trois déterminants de l'infection génitale à HPV (12).

Ainsi les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans présentent un risque de développer un cancer du col deux fois plus élevé que celles dont le premier rapport a eu lieu après 20 ans. Cette relation entre précocité des rapports et risque de cancer du col reflète une plus grande sensibilité du col pendant l'adolescence.

De même, la multiplicité des partenaires présente un facteur de risque majeur car ce nombre de partenaires sexuels est la traduction de l'exposition répétée aux HPV. Le risque de développer un cancer du col est environ trois fois supérieur chez les femmes ayant dix partenaires différents, comparativement à celles ayant un seul partenaire (38).

L'état immunodépressif, le tabagisme et les coïnfections par Chlamydia ou le virus de l'herpès de type 2 constituent probablement autant de facteurs de risque en diminuant la protection immunitaire contre la pénétration des HPV ou en fragilisant les muqueuses génitales.

Plusieurs études indiquent que la circoncision diminue le risque d'acquisition et de transmission des HPV et semble réduire le risque de développer un cancer du col de l'utérus chez la partenaire sexuelle (39, 40). Toutefois, certains pays où la circoncision est de pratique universelle sont parmi les pays avec de très fortes incidences de cancer du col de l'utérus. Le rôle de la circoncision dans la prévention de l'infection à HPV chez les hommes reste donc discuté.

#### 1.2.4. Evolution de l'infection

L'infection peut évoluer selon deux modes : clairance virale ou latence.

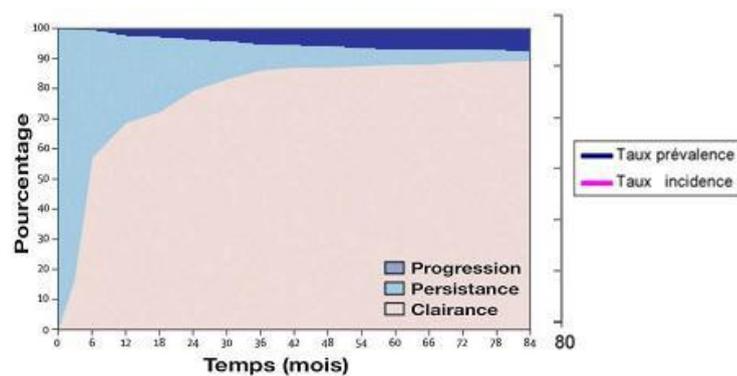
La majorité des infections à HPV évolue dans le sens d'une clairance virale qui aboutit à la guérison spontanée de l'infection (figure 7). De nombreuses études de cohorte ont décrit l'infection à HPV comme une infection transitoire, qui régresse en une année environ aboutissant à la guérison spontanée de l'infection. Les taux de clairance sont importants : 70% à un an, 70 à 90% à 2 ans et plus de 90% à 3 ans.

Les infections à HPV à bas risque sont éliminées plus facilement que les infections à HPV à haut risque. En effet, les infections à HPV 16 ou 18 sont éliminées en 16 mois environ, alors que les infections à HPV 6 ou 11 sont éliminées en 8 mois environ (41).

Les mécanismes responsables de la clairance virale semblent impliquer le système immunitaire de l'hôte. Ainsi, ces réponses immunes seraient moins efficaces vis-à-vis des HPV à haut risque, favorisant leur persistance (42).

Cependant dans certains cas, l'ADN viral peut persister sous forme épisodale à l'état latent et, soit évoluer vers une infection productive lors d'une réactivation, soit s'intégrer au génome cellulaire et entraîner par la suite des lésions cancéreuses.

Seule la persistance des infections à HPV à haut risque est susceptible de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses et plus la durée est longue, plus le risque de progresser vers un cancer est élevé.



**Figure 7.** Persistance, clairance et progression des infections à HPV à haut risque (43)

### 1.2.5. Réponse immunitaire à l'infection par HPV

Le taux élevé de régression spontanée des lésions induites par HPV laisse supposer une immunité spécifique efficace (44-47) (30).

Lors d'une infection naturelle par les HPV, il existe une immunité basée d'une part sur la production d'anticorps neutralisants qui s'opposent à la pénétration du virus dans les cellules cibles, et d'autre part sur une réponse immunitaire cellulaire s'opposant à l'extension des lésions existantes et à leur transformation (figure 8).

Après pénétration, le virus est pris en charge par les cellules de Langerhans qui migrent vers les follicules lymphoïdes et jouent leur rôle de cellules présentatrices de l'antigène ce qui conduit à la production de lymphocytes B et lymphocytes T CD4 et CD8.

#### 1.2.5.1. Réponse humorale

La réponse immunitaire humorale se définit par la production d'anticorps qui sont dirigés contre les protéines de structure du virus, L1 et L2, et s'opposent à la pénétration des virus dans les kératinocytes cibles. Ce sont les lymphocytes B, aidés par les lymphocytes CD4 qui sont responsables de la production d'anticorps.

Après une infection à HPV, des anticorps neutralisants sont détectés à la fois dans le sérum et dans les sécrétions vaginales. Ces anticorps sont dits neutralisants car ils agissent comme des gardiens à la surface du col pour neutraliser et éliminer les papillomavirus qui pourraient s'y présenter (48).

Les anticorps anti HPV sont davantage le reflet d'une infection naturelle que de véritables acteurs capables de lutter contre l'infection. En effet ces anticorps sont synthétisés tardivement, 6 à 12 mois après une infection persistante, et seulement 72% des femmes infectées de manière persistante par HPV 16 ou 18 vont synthétiser des anticorps. Ces

anticorps transsudent du sérum vers les sécrétions cervicales à une concentration dix à vingt fois plus faible (46).

Les anticorps peuvent persister longtemps, dix à vingt ans, mais à un taux faible.

L'absence de virémie est en partie responsable de cette faible réponse humorale. En effet, le virus ne circulant pas dans le sang (car il est pris directement en charge par les cellules de Langerhans), la stimulation des lymphocytes B est faible ce qui conduit à un faible taux d'anticorps et peu de cellules mémoire (46).

Les anticorps responsables de l'immunité humorale naturelle ne jouent donc aucun rôle dans le contrôle des infections déjà établies ou l'évolution des lésions et ont peu d'impact sur une réinfection ultérieure par le même virus (46).

#### 1.2.5.2. Réponse cellulaire

Cette immunité cellulaire a pour rôle d'empêcher l'extension des lésions existantes et leur transformation et, est dirigée non pas contre les protéines de structure mais principalement contre les protéines précoces du virus.

Comme pour toute infection virale, les lymphocytes T CD4 et CD8 jouent un rôle dans le contrôle de l'infection par HPV. Lors de l'infection, les cellules de Langerhans de l'épithélium malpighien internalisent le virus et le transportent au ganglion drainant où elles présentent les antigènes viraux aux lymphocytes T. La réponse cellulaire passe notamment par les lymphocytes CD8 qui ont la capacité de détruire les kératinocytes infectés.

Cette réponse immunitaire cellulaire est essentielle dans le processus de défense contre les HPV. En effet, on remarque que la régression des lésions génitales est associée à une forte réaction immunitaire à médiation cellulaire car les lésions qui sont spontanément régressives contiennent plus de lymphocytes T et de macrophages que les lésions qui ne régressent pas. C'est pour cela que les patients immunodéprimés VIH positifs réactivent souvent HPV et développent des cancers.

#### 1.2.5.3. Echappement à la réponse immunitaire

Le processus immunitaire contre les infections à HPV n'est pas performant et varie beaucoup d'un sujet à l'autre. C'est pourquoi il est possible qu'une infection à papillomavirus ne soit pas éradiquée spontanément et donc que des lésions évoluent ou qu'une infection réapparaisse.

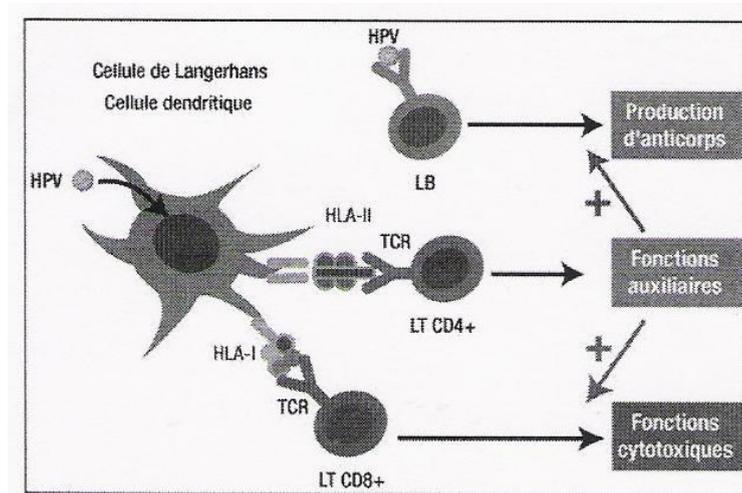
Chez certains sujets, les HPV à haut risque échappent au système immunitaire comme en témoignent les infections persistantes et la progression des lésions vers des formes précancéreuses et cancéreuses.

Ces mécanismes d'échappement semblent liés (30, 46, 49):

- à la faible production virale, l'infection étant productive surtout dans les lésions de type condylomes,
- à l'absence de lyse cellulaire qui s'accompagne alors d'une absence de réaction inflammatoire et de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires locales, contribuant à un défaut d'activation lymphocytaire,

- à la production de particules virales seulement dans les couches superficielles de l'épithélium,
- au déficit de l'initiation de la réponse immunitaire par des mécanismes de défaut de présentation des antigènes viraux,

Ainsi, tous ces mécanismes concourent à limiter la réponse immunitaire ce qui va favoriser la persistance et la progression des infections génitales à HPV. Malgré cela, la guérison spontanée est l'évolution la plus fréquente, démontrant qu'un processus de défense même imparfait est capable de limiter et de bloquer l'infection virale.



**Figure 8.** Réponse immunitaire face au virus HPV (50)

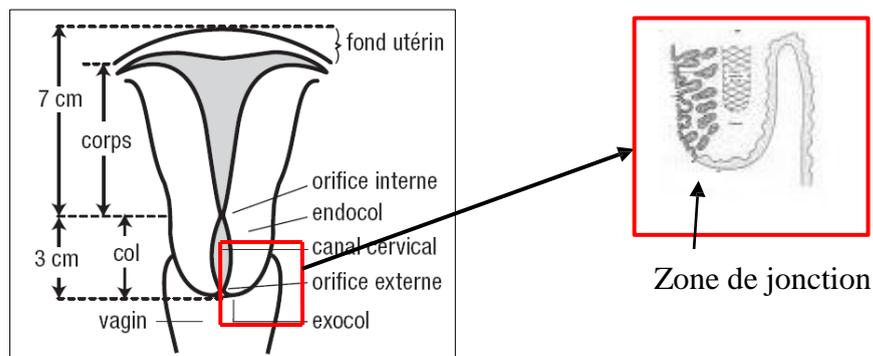
## 2. Le cancer du col de l'utérus

### 2.1. Le col de l'utérus

#### 2.1.1. Anatomie

Le col de l'utérus correspond au tiers inférieur de l'utérus. Il mesure 3 à 4 centimètres de longueur et 2,5 centimètres de diamètre, sachant que sa forme et ses dimensions peuvent varier en fonction de l'âge, de la parité et du statut menstruel de la femme.

Le col normal est constitué de trois parties : l'exocol, l'endocol et l'orifice externe (figure 9). Le canal cervical traverse le col en son milieu depuis l'orifice interne, débouchant dans la cavité utérine, jusqu'à l'orifice externe qui débouche dans le vagin.

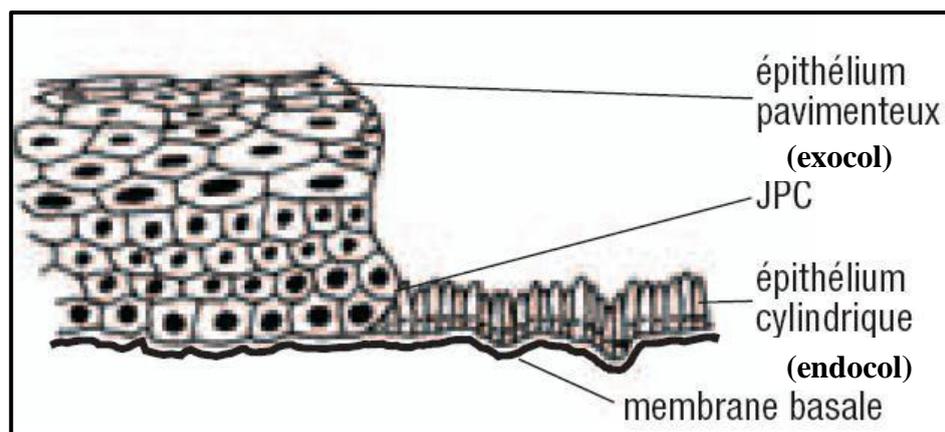


**Figure 9.** Schéma de l'utérus (51)

L'exocol, partie s'étendant à l'extérieur de l'orifice externe, est tapissé par un épithélium pavimenteux (appelé aussi malpighien) constitué de plusieurs couches de cellules.

L'endocol, portion du col située à l'intérieur de l'orifice externe, est tapissé par un épithélium cylindrique (appelé aussi glandulaire) constitué d'une seule couche de cellules. Dans sa limite inférieure il rencontre l'épithélium pavimenteux de l'exocol.

Cette zone de rencontre entre les différents épithéliums de l'exocol et de l'endocol est appelée jonction squamo-cylindrique ou pavimento-cylindrique (JPC) (figure 10). Elle se présente sous la forme d'une ligne étroite marquée par une dénivellation à cause de la différence d'épaisseur entre l'épithélium pavimenteux et cylindrique.



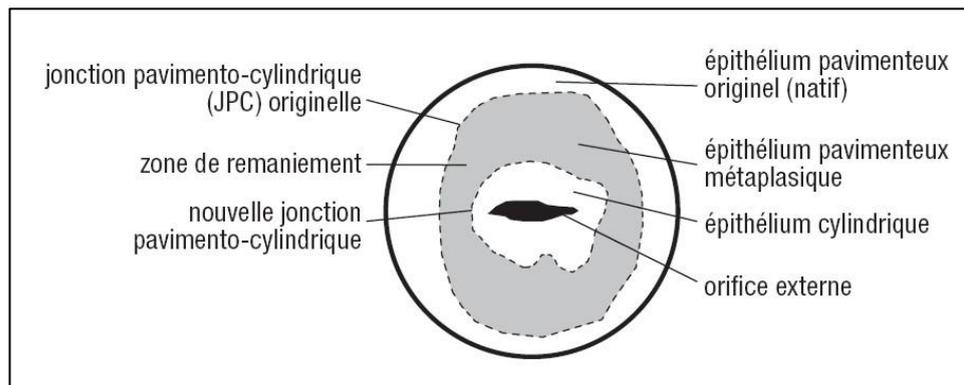
**Figure 10.** Les deux types d'épithélium du col et la jonction pavimento-cylindrique (52)

### 2.1.2. Physiologie

Lorsqu'il est exposé à l'acidité vaginale, l'épithélium cylindrique est progressivement remplacé par un épithélium pavimenteux. Ce processus physiologique normal de remplacement de l'épithélium est appelé métaplasie pavimenteuse et donne naissance à

une nouvelle JPC. La zone où se produit la métaplasie s'appelle la zone de remaniement (ou de transformation) et se situe donc entre la JPC originelle et la JPC nouvellement formée (figure 11).

Ce processus de métaplasie dure toute la période reproductive jusqu'à la périménopause. Chez la femme ménopausée, il n'y a qu'une seule jonction située dans le canal endocervical.

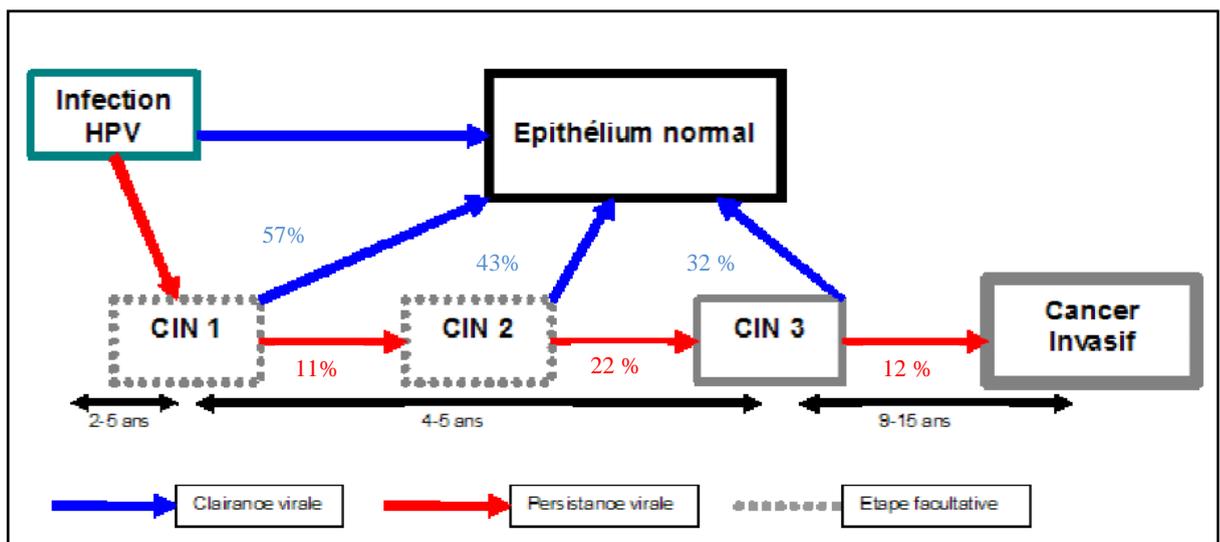


**Figure 11.** Zone de remaniement (52)

C'est au niveau de la zone de remaniement que se développent 99% des cancers. En effet, cette zone de jonction est particulièrement sensible, de par sa complexité, sa fragilité mécanique et la fréquence de ses micro-érosions, dues en particulier aux relations sexuelles.

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

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (figure 12) se déroule selon un continuum de lésions précancéreuses, faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène. Certains stades précancéreux sont des stades facultatifs à l'apparition d'un cancer invasif.



**Figure 12.** Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (49, 53)

Il s'écoule un temps variable entre le moment de l'infection par HPV et le moment où un cancer se développe. Il faut généralement entre 10 à 20 ans pour que les lésions précancéreuses provoquées par le virus évoluent en cancer invasif. La lenteur avec laquelle une dysplasie légère évolue jusqu'au stade de carcinome fait du cancer du col une maladie relativement facile à prévenir et justifie donc son dépistage.

Le potentiel évolutif de ces lésions est fonction du grade. Une revue reprenant les résultats de 73 études prospectives montre les probabilités de progression, de persistance et de régression des entités histologiques CIN1, CIN2 et CIN3 évaluées à 24 mois (tableau IV) (53).

**Tableau IV.** Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN (53)

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

Ainsi les lésions de bas grade (CIN1) montrent une fréquence de régression élevée et une fréquence de progression vers une CIN plus sévère ou un cancer faible. En revanche, les lésions de haut grade (CIN2 et CIN3) régressent à un degré moindre alors que la fréquence de progression vers un carcinome invasif est élevée.

## 2.3. Description des lésions cancéreuses

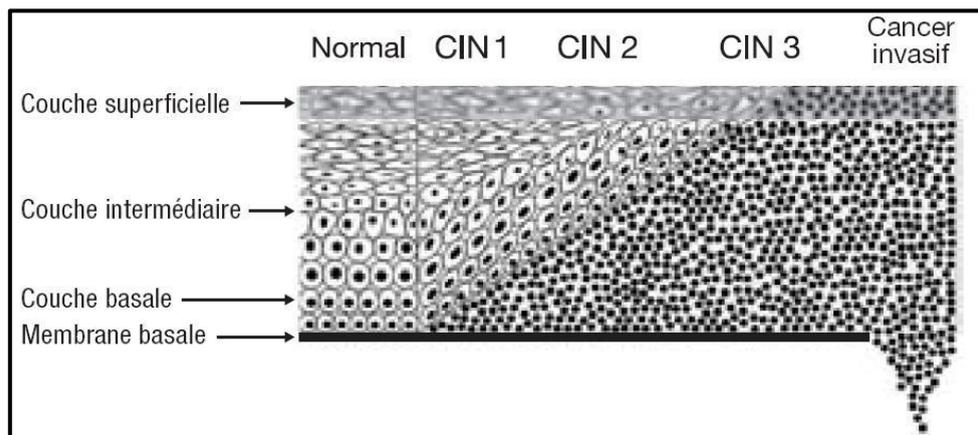
### 2.3.1. Lésions précancéreuses

Le cancer du col de l'utérus est un cancer d'évolution lente qui est précédé par des lésions précancéreuses appelées néoplasies intra épithéliales cervicales (CIN) ou dysplasies selon les différentes classifications.

Une dysplasie est un dysfonctionnement acquis de la multiplication cellulaire, réalisant d'une part des anomalies cytonucléaires et d'autre part une modification de l'organisation tissulaire. Par rapport à un épithélium normal, une CIN présente des anomalies nucléaires telles qu'un noyau plus volumineux, un rapport nucléo-cytoplasmique plus important, une intensité accrue de la coloration nucléaire (hyperchromatisme) et une variation de la taille du noyau (anisocaryose) (52) . Il existe souvent une forte corrélation entre le degré d'anomalie nucléaire et la proportion d'épithélium montrant des signes de maturation. Ainsi, le grade de la dysplasie ou CIN est déterminé selon l'épaisseur de l'épithélium atteint d'anomalies :

- CIN 1 : le tiers de l'épithélium est atteint.
- CIN 2 : la moitié, ou au maximum, les deux tiers de l'épithélium sont concernés.
- CIN 3 : la totalité de l'épithélium est désorganisé.

Il existe un continuum lésionnel entre ces différents grades pouvant, à échéance, aboutir à un cancer avec effraction de la membrane basale (figure 13).



**Figure 13.** Evolution de l'épithélium normal vers un cancer invasif (51)

### 2.3.2.Lésions cancéreuses

Le cancer du col utérin correspond à un carcinome épidermoïde dans 90% des cas et beaucoup plus rarement, dans 10% des cas, à un adénocarcinome (6).

Les carcinomes épidermoïdes se développent à partir de l'épithélium malpighien et sont dénommés différemment selon leur stade de développement : carcinome *in situ*, micro-invasif et invasif.

Le carcinome *in situ* correspond à un stade initial de développement restant limité au tissu qui lui a donné naissance, sans invasion de la membrane basale. Le carcinome *in situ* est inclus dans les lésions précancéreuses de type CIN 3.

On parle de carcinome invasif lorsqu'il y a eu effraction de la membrane basale. La forme précoce du carcinome invasif est appelée carcinome micro-invasif. Il est défini par une pénétration dans le stroma sous-jacent à la membrane basale qui ne dépasse pas 5 mm de profondeur et 7 mm de largeur.

Alors que les carcinomes épidermoïdes concernent l'épithélium malpighien de l'exocol, l'adénocarcinome se développe à partir de l'épithélium glandulaire de l'endocol. Si les adénocarcinomes ne représentent que 10% des cancers du col de l'utérus, leur fréquence par rapport aux cancers épidermoïdes tend à augmenter en raison du manque d'efficacité de la cytologie pour détecter les anomalies glandulaires. En effet, il existe de nombreux faux négatifs de la cytologie par défaut d'accessibilité des lésions endocervicales. Une enquête française de 2006 montre que près de la moitié des adénocarcinomes invasifs se

sont développés malgré un dépistage cytologique obéissant parfaitement aux recommandations (54).

Comme pour les carcinomes épidermoïdes, l'adénocarcinome est précédé d'atypies glandulaires constituant les lésions préinvasives et on distingue aussi l'adénocarcinome *in situ* de l'adénocarcinome invasif.

## 2.4. Classification des lésions

### 2.4.1. Lésions précancéreuses

Les lésions précancéreuses peuvent être identifiées à l'aide d'un frottis (méthode cytologique) ou à l'aide d'une biopsie (méthode histologique). Le frottis cervical est utilisé pour le dépistage alors que la biopsie est utilisée pour confirmer l'existence d'une lésion précancéreuse si le frottis de dépistage montre des anomalies. Il existe plusieurs systèmes de classification et de dénomination des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Ils s'appuient tous sur la cytologie et l'histologie, mais certains sont plus utilisés que d'autres parce qu'ils tiennent compte des connaissances acquises ces dernières décennies sur l'histoire naturelle de la maladie (55).

#### 2.4.1.1. Classification histologique : les Néoplasies Intra-épithéliales Cervicales (CIN)

En 1953, Reagan propose une classification des dysplasies en trois stades de gravité : dysplasie légère, modérée et sévère (56). A cette époque, le carcinome *in situ* (CIS) est

considéré comme une lésion distincte et non pas comme une étape suivante de gravité de la dysplasie.

Ce système de classification séparant dysplasie et CIS, est cependant apparu de plus en plus arbitraire suite aux résultats d'un certain nombre d'études de suivi des femmes souffrant de telles lésions du col. En effet, lors de ces études, on a observé dans certains cas, une régression de la dysplasie, dans d'autres, sa persistance, et dans d'autres encore, une évolution vers le CIS. Ce sont ces observations qui sont à l'origine du concept d'un processus de la maladie unique et continu, au cours duquel l'épithélium normal évolue vers des lésions épithéliales précurseurs et enfin vers un cancer invasif.

Suite à ces observations, la classification de Richart (1968) introduit le terme de néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN : *Cervical Intraepithelial Neoplasia*) et insiste sur le fait que ces différentes lésions représentent différentes étapes d'un même processus pathologique. Cette classification distingue trois grades de CIN (57). Ainsi, la CIN 1 correspond à une dysplasie légère, la CIN 2 à une dysplasie modérée, et la CIN 3 correspond à la fois à une dysplasie sévère et à un CIS.

Dans les années 1980, on a su de mieux en mieux identifier des changements pathologiques tels que l'atypie koilocytique ou condylomateuse associée avec l'infection à HPV. Ainsi, en 1990, la classification de Richart est modifiée et se base seulement sur deux grades de la maladie. La CIN de bas grade regroupe des anomalies du genre atypie koilocytique et CIN 1, tandis que la CIN de haut grade regroupe les CIN 2 et 3. Les lésions de haut grade sont alors considérées comme les véritables précurseurs du cancer invasif.

#### 2.4.1.2. Classification cytologique : les lésions malpighiennes intra-épithéliales (SIL)

Au fil des années, la classification de Papanicolaou s'est avérée insuffisante et c'est dans les années 1990 que l'Institut national du cancer des États-Unis a élaboré un autre système de classification, le système Bethesda (TBS : *The Bethesda System*). Ce système, destiné uniquement au compte rendu de la cytologie, a été conçu afin de standardiser les pratiques et l'interprétation des frottis cervicaux et ainsi d'améliorer les performances de la méthode cytologique. Les anomalies cytologiques sont réparties en anomalies des cellules malpighiennes ou glandulaires et sont hiérarchisées par ordre de gravité croissante (Annexe 1). Le compte-rendu cytologique selon le système Bethesda précise aussi le type de cytologie réalisée (frottis conventionnel ou en milieu liquide), la qualité de l'échantillon, les catégories générales (frottis négatif ou présence d'anomalies).

Depuis, le TBS a été réévalué et quelques corrections lui ont été apportées. C'est la version 2001 du TBS qui est actuellement recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS).

D'après le système de Bethesda 2001, les anomalies des cellules malpighiennes sont séparées en atypie des cellules et lésions intra-épithéliales (SIL : *Squamous Intraepithelial Lesion*) de bas et de haut grade.

Les atypies des cellules malpighiennes (ASC : *Atypical Squamous Cells*) sont divisées en deux classes :

- Les atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US : *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*).

- Les atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H : *Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL*).

Les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL : *Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion*) regroupent les modifications cellulaires correspondant à l'effet cytopathogène induit par les HPV (koilocytose) et les dysplasies légères du col utérin (CIN 1).

Les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL : *High Grade Squamous Intraepithelial Lesion*) regroupent les dysplasies modérées et sévères (CIN2 et 3 et CIS).

Les anomalies des cellules glandulaires sont classées en atypie des cellules glandulaires (AGC : *Atypical Glandular Cells*), adénocarcinome *in situ* (AIS) et adénocarcinome.

Il existe une correspondance entre les classifications histologiques et cytologiques. On peut comparer la classification de Richart (classification de l'OMS) et la classification de Reagan (CIN) avec la classification cytologique du système de Bethesda (tableau V).

**Tableau V.** Les différents termes employés pour désigner des lésions précancéreuses du col utérin et leur concordance (58)

<b>Dysplasies Carcinome in situ (CIS) <u>REAGAN, 1953</u></b>	<b>Néoplasies cervicales intra- épithéliales (CIN) <u>RICHART, 1968</u></b>	<b>Lésions malpighiennes intra épithéliales <u>BETHESDA, 2001</u></b>
Dysplasie légère	CIN 1	LSIL
Dysplasie moyenne	CIN 2	HSIL
Dysplasie sévère	CIN 3	HSIL
Carcinome in situ	CIN 3	HSIL

## 2.4.2.Lésions cancéreuses

Il existe un certain nombre de systèmes de classification du cancer. Pour classier le cancer du col, il est recommandé d'utiliser celui de la Fédération internationale d'Obstétrique et de Gynécologie (FIGO), qui détermine le stade du cancer d'après la taille de la tumeur et son extension au pelvis et aux organes distants (Annexe 2). En revanche, cette classification ne concerne pas les cancers microinvasifs du col qui, eux, sont classés en fonction de critères pathologiques de profondeur et de largeur de la lésion invasive par rapport à l'épithélium d'origine.

## 2.5.Epidémiologie

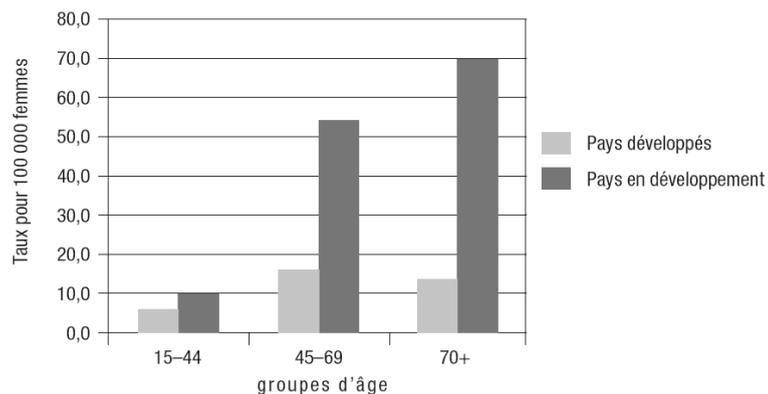
### 2.5.1.Epidémiologie du cancer du col de l'utérus dans le monde

Avec près de 500 000 nouveaux cas dans le monde chaque année, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein. 80% des cas concernent les pays en voie de développement (PVD), ceci étant dû à l'accès aux soins limité et au manque de programmes de dépistage dans ces pays (59, 60).

En 2008, le cancer du col a fait près de 270 000 victimes dont près de 95% dans les PVD, pays dans lesquels ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine (60).

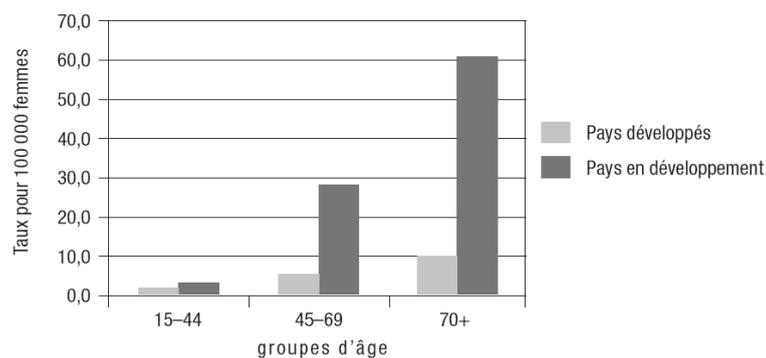
Le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est estimé à 4 % dans les pays en voie de développement et inférieur à 1 % dans les pays industrialisés.

Au cours des trois dernières décennies, les taux d'incidence du cancer du col ont chuté dans la plupart des pays développés, sans doute à cause des programmes de dépistage et de traitement. A l'inverse, dans la plupart des pays en développement, ces taux ont augmenté ou sont restés inchangés (figure 14A-B).



**Figure 14 :**

**A. Taux d'incidence du cancer du col, standardisés sur l'âge, dans les pays développés et les pays en développement (2005)**

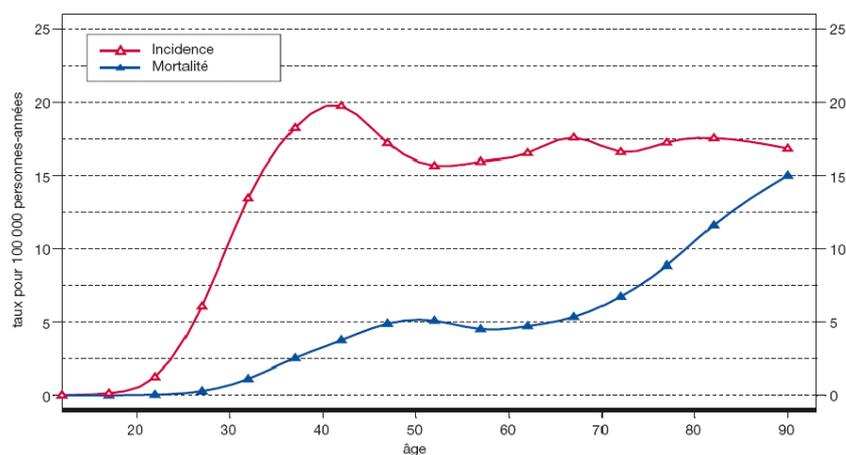


**B. Taux de mortalité par cancer du col, standardisés sur l'âge, dans les pays développés et les pays en développement en 2005 (61)**

## 2.5.2.Épidémiologie du cancer du col en Europe et en France

Des estimations récentes du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) indiquent, qu'en 2008, environ 54 000 cas de cancer du col ont été diagnostiqués en Europe et que environ 25 000 femmes sont mortes de ce cancer (60). C'est ainsi le septième cancer le plus fréquent chez la femme en Europe et le deuxième parmi les femmes âgées de 15 à 44 ans. La situation est hétérogène selon les pays. Le taux d'incidence estimé en 2004 varie de 4,7 (en Finlande) à 18,6 (en Slovénie) cancers invasifs du col utérin pour 100 000 femmes selon les pays (62).

En France, en 2010, le nombre de nouveaux cas de cancer invasif du col de l'utérus est estimé à 2 820 (63). Le cancer du col de l'utérus est ainsi le douzième cancer le plus fréquent chez la femme. Le taux d'incidence standardisé à la population mondiale est estimé à 6,4 pour 100 000 femmes. Le nombre de décès est estimé à 940, ce qui place le cancer du col de l'utérus au treizième rang des décès par cancer chez la femme en 2010.



**Figure 15.** Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2000 du cancer du col de l'utérus en France (64)

Rare chez les femmes de moins de 30 ans, le cancer du col est plus fréquent après 40 ans, la plupart des décès survenant chez les femmes entre 50 et 70 ans (figure 15).

L'âge médian au moment du diagnostic du 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. Le cancer du col de l'utérus est donc un cancer de la femme jeune, 70% des nouveaux cas et 50% des décès survenant avant l'âge de 65 ans (65).

## 2.6. Facteurs de risque

Le virus HPV peut être considéré actuellement comme un facteur obligatoire mais non suffisant de cette transformation maligne qui fait intervenir de nombreux autres cofacteurs.

En effet, la majorité des femmes infectées par un type de HPV oncogène ne développent pas de cancer du col, ce qui laisse penser que d'autres facteurs, agissant en même temps que le virus, influencent le risque de provoquer la maladie.

Certains cofacteurs comme le nombre de grossesses, l'utilisation de contraceptifs oraux, le tabac, l'immunodépression, les infections sexuellement transmissibles et une mauvaise alimentation, ont été associés, dans différentes mesures, au développement du cancer du col utérin.

L'âge du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels, l'historique des maladies sexuellement transmissibles, et autres caractéristiques de la vie sexuelle sont liés au risque de contracter le virus mais ne sont pas considérés directement comme des cofacteurs de la progression de l'infection vers le cancer (66). Cependant s'ils augmentent

le risque d'avoir une infection par HPV, ils augmentent a fortiori le risque d'avoir un cancer du col utérin.

### 2.6.1.Facteurs de risques liés au virus

La présence d'HPV est détectée dans 99,7% des cancers du col de l'utérus, ce qui permet d'impliquer le papillomavirus humain comme une cause nécessaire au développement de ce cancer. Comparé aux autres facteurs de risque de cancer, en particulier le tabac, voire même le virus de l'hépatite B, les papillomavirus à haut risque sont reconnus comme le facteur de risque le plus puissant au développement du cancer. En effet, le risque relatif du cancer du poumon lié au tabac est évalué à 10, celui du cancer du foie lié à l'hépatite B est évalué à 50, celui du cancer du col lié aux HPV est évalué de 300 à 500 (67). Ainsi les HPV constituent « la première démonstration dans l'espèce humaine du caractère viro-induit obligatoire d'une tumeur solide » (68).

Par contre la seule présence d'une infection à HPV ne permet pas de dire que la patiente développera un cancer du col. Certains facteurs liés au virus comme le type, la persistance ou encore la charge virale vont concourir à rendre ou non l'infection maligne.

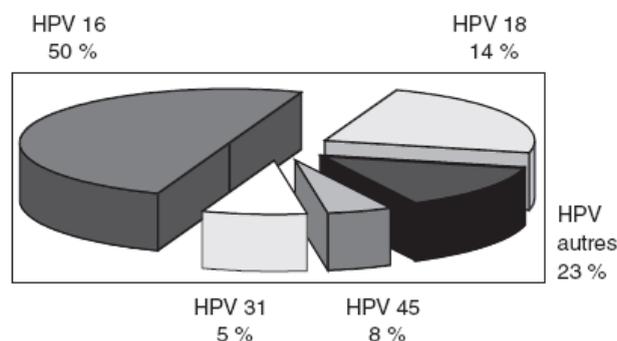
#### 2.6.1.1.Type d'HPV

Le risque de développer un cancer est différent selon le type d'HPV infectant le col (figure 16).

Le virus doit nécessairement appartenir au groupe des HPV à haut risque, mais au sein de ce groupe certains types sont plus oncogènes que d'autres. Ainsi, huit génotypes sont impliqués dans presque 90 % des cancers du col de l'utérus : par ordre de fréquence, 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35.

De plus, deux de ces génotypes sont retrouvés dans 70% des cancers ; il s'agit des types d'HPV 16 et 18. On retrouve HPV 16 dans 50 à 60 % des cas de cancer du col et HPV18 dans 10 à 12% des cas (66).

Une étude (69) a démontré que le risque de survenue d'une lésion CIN3 ou plus sévère est de 17,2% chez les patientes ayant eu un test HPV16 positif, de 13,6% chez les patientes ayant eu un test positif pour HPV 18 et négatif pour HPV 16 et seulement 3% chez les patientes ayant eu un test positif avec typage 16 et 18 négatifs. Chez les patientes ayant un test HPV négatif, l'incidence est de 0,8%. Cette étude démontre bien qu'il faut être infecté par un type oncogène pour développer un cancer mais que le risque n'est pas le même selon le génotype infectant avec un risque beaucoup plus élevé pour les infections par HPV16.



**Figure 16.** Répartition des HPV à haut risque dans les cancers du col utérin (9)

Donc selon le type d'HPV, le risque de développer un cancer du col à partir de l'infection par le virus est plus ou moins grand.

Au sein d'un même type d'HPV, il existe plusieurs variants qui sont plus ou moins oncogènes. Ainsi, les variants Asiatiques-Américains (AA) sont plus oncogènes que les variants Européens (E), ce qui contribue à une incidence de cancer plus élevée dans certaines ethnies par rapport à d'autres (70).

#### 2.6.1.2. Coïnfection

La reconnaissance de coïnfections présente un intérêt clinique, car l'association de plusieurs papillomavirus de haut risque au niveau du col utérin diminue les chances d'élimination spontanée de ces virus et des lésions qui leur sont associées (71).

Les infections multiples par des HPV à haut risque sont fréquentes ; on en retrouve respectivement chez 33,3 %, 41,8 % et 40,4 % des échantillons de frottis ASC-US, lésions de bas grade et haut grade (72).

#### 2.6.1.3. Persistance

Il n'existe pas de définition consensuelle de la persistance. En général, elle est définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle (65). La disparition des infections à HPV est souvent spontanée en un à trois ans mais elle persiste chez 3 à 10% des femmes infectées. C'est chez ces personnes où le virus persiste qu'il y a un réel risque d'évolution maligne. En effet, en cas de portage transitoire de l'HPV, le risque de

progression vers le cancer est nul, alors qu'en cas de portage persistant le risque est de 7,7% (38).

Il a été démontré que les lésions causées par des HPV à haut risque persistaient davantage que celles liées à des HPV à bas risque (38). Chez des étudiantes universitaires de Montréal (73), on a constaté que toute infection par un HPV à haut risque persistait plus longtemps, la moyenne des durées de rétention des types à bas risque était de 13,4 mois alors que celles des HPV à haut risque était de 16,3 mois.

De plus, au sein même du groupe HPV à haut risque, certains types de HPV comme le type 16 et ses dérivés (31, 33, 35, 52,58) ont un taux d'élimination plus faible que d'autres. Ainsi, dans l'étude portant sur les étudiantes de Montréal, les infections les plus persistantes étaient causées par HPV 16 avec une moyenne de rétention du virus de 18,3 mois.

#### 2.6.1.4.Charge virale

Parmi les patientes porteuses de l'HPV, les anomalies cytologiques sont plus fréquentes lorsque la charge virale est élevée, cependant, les études longitudinales n'ont pas pu démontrer d'association entre une mesure de charge virale initiale élevée, la durée de l'infection, la régression de la maladie et le risque de progression (8).

Une charge virale élevée majorerait donc considérablement le risque cancéreux mais il n'y a pas de consensus à ce sujet par manque d'études.

En conclusion sur les facteurs de risque liés aux virus, on peut dire que c'est donc le portage persistant par un HPV à haut risque et non pas l'infection en elle-même qui représente un facteur de risque de progression maligne, sachant que la persistance du virus est elle-même conditionnée par un certain nombre d'autres facteurs comme le type, la coïnfection et d'autres facteurs extrinsèques au virus qui sont décrits ci-dessous.

## 2.6.2. Autres facteurs de risque

Si l'infection persistante par des HPV à haut risque constitue le principal facteur de risque de développer un cancer du col de l'utérus, d'autres facteurs liés à l'hôte ou à l'environnement pourraient influencer le risque de progression d'une infection à HPV vers la malignité. Ces facteurs agissent en favorisant la persistance de l'infection ou comme cofacteurs de la carcinogénèse.

### 2.6.2.1. Age

L'âge des patientes modifie de façon évidente la durée du portage. Les patientes âgées de plus de 50 ans éprouvent plus de difficultés à éliminer les infections à HPV. Ainsi, la proportion de patientes négatives après une période de 3 ans passe ainsi de 85 % à l'âge de 21 ans à 74 % à 51 ans. Cette persistance plus fréquente chez les patientes "âgées" paraît être la conséquence de l'immunosénescence due à l'âge, la diminution des capacités immunitaires favorisant la persistance de l'infection.

Alors que l'acquisition de nouvelles infections par HPV est plus fréquente chez les femmes "jeunes", celles-ci parviennent donc plus rapidement et plus souvent à les éliminer.

#### 2.6.2.2. Tabagisme

Une méta-analyse a montré que les fumeuses étaient significativement plus à risque de développer un cancer du col malpighien avec un risque relatif de 1,6 en comparaison avec les femmes n'ayant jamais fumé. Par contre selon cette étude il n'y pas de relation entre adénocarcinome et tabagisme (13).

Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) le risque relatif (mesurant le risque de survenue d'un événement entre deux groupes, le groupe exposé et le groupe non exposé = pourcentage de fumeurs ayant un cancer du col sur le pourcentage de non-fumeurs ayant un cancer du col) est de 1.83 et la fraction de cancers du col attribuable au tabagisme est de 23% en France pour l'année 2006 (74, 75).

La plupart des études prenant en compte la dose, la durée ou le nombre de paquets-années mettent en évidence une augmentation du risque quand l'exposition augmente (16). Ce phénomène serait dû à l'accumulation de nicotine et carcinogènes dans la glaire cervicale agissant comme cofacteurs des HPV, ou pouvant avoir un effet immunosuppresseur (15). En effet, la diminution des cellules de Langerhans chez les patientes fumeuses montre l'action immunosuppressive de la nicotine et de ses dérivés.

### 2.6.2.3. Contraception orale

Une synthèse de 26 études réunissant au total plus de 12500 femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus montre une augmentation du risque de cancer invasif chez les femmes prenant ou ayant pris des contraceptifs oraux. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation ; l'augmentation du risque est de 10% pour une utilisation de moins de 5 ans, de 60% pour une utilisation de 5 à 9 ans, et de 100% (doublement du risque) pour une utilisation de plus de 10 ans (5).

D'après une autre étude, l'augmentation du risque est plus importante chez les femmes en cours de traitement contraceptif, et diminue après utilisation pour redevenir, 10 ans après, identique au risque des femmes n'en ayant jamais pris (6).

Pour certains, le risque ne serait pas directement lié à la contraception orale mais à la liberté des mœurs qu'elle peut susciter (précocité des rapports, multiplicité des partenaires, multiples IST dues à la baisse de protection).

### 2.6.2.4. Multiparité

Le nombre de grossesses élevé a été trouvé associé à un risque augmenté de cancer du col dans la plupart des études. Dans une analyse réalisée par le CIRC, le risque est quatre fois plus élevé chez les femmes ayant mené sept grossesses à terme que chez les nullipares et le risque augmente linéairement avec le nombre de grossesses (76).

Une autre étude démontre aussi l'importance de l'âge à la première grossesse. Ainsi plus la grossesse a lieu à un âge jeune, plus le risque est élevé (77).

Des facteurs hormonaux liés à la grossesse ou le traumatisme cervical lié à l'accouchement pourraient être des causes possibles (66, 78).

#### 2.6.2.5. Statut immunitaire

L'immunodéficience, qu'elle soit innée (déficits congénitaux) ou acquise (VIH, traitement anti rejet de greffe), est impliquée dans l'évolution maligne de l'infection à HPV.

Selon les études, le risque de cancer du col chez les patients VIH positifs est environ dix fois plus élevé que dans la population générale (79, 80). En effet, la baisse des défenses immunitaires induite par le VIH augmente le risque d'infection par HPV et est responsable d'un mauvais contrôle de cette infection, rendant la progression de la maladie beaucoup plus rapide. On remarque donc des cancers du col chez des femmes plus jeunes.

Outre le fait que la prévalence de l'infection à HPV soit plus élevée chez les femmes infectées par le VIH, on observe aussi que ces femmes ont un risque accru d'être infectées par un type oncogène plutôt qu'un autre type, que la co-infection par plusieurs types oncogènes est fréquente et que des types dits non oncogènes dans la population générale deviennent oncogènes chez ces patientes immunodéprimées.

Depuis 1993, le cancer du col de l'utérus est considéré comme une maladie faisant rentrer le patient VIH positif dans le stade SIDA (81). En 2000, les affections cancéreuses étaient à l'origine de 28% des décès recensés chez les sujets VIH+ et les décès par cancer du col représentaient 1% des ces affections (80).

L'infection à HIV représente aussi un facteur de risque non négligeable de développer d'autres affections malignes, tels que cancers de la vulve, de l'anus ou du pénis dus aux HPV.

Les patientes séropositives ont donc plus de lésions cervicales à HPV, plus de lésions sévères, plus de lésions persistantes ou qui s'aggravent et plus de récurrences après traitement (81). Un suivi particulier est donc nécessaire pour ces personnes séropositives au VIH et on leur recommande un examen gynécologique complet annuel avec frottis cervical et colposcopie.

#### 2.6.2.6. Coinfection à d'autres maladies sexuellement transmissibles

Une enquête cas-témoin a montré que chez des femmes HPV positives, la présence d'anticorps contre les *Chlamydiae* était associée à un risque de cancer du col de l'utérus deux fois plus important que chez les femmes n'ayant pas ces anticorps (82).

Une autre enquête a montré qu'une infection par un virus *herpès simplex* de type 2 était aussi un cofacteur de l'infection à HPV et augmentait le risque de cancer cervical invasif. En effet parmi les femmes HPV positives, le risque de développer un cancer du col utérin est multiplié par trois chez les femmes porteuses du virus *herpès simplex* de type 2 (83).

Les infections sexuellement transmissibles fragilisent les muqueuses génitales et peuvent ainsi favoriser l'implantation des papillomavirus et le développement des cancers du col.

#### 2.6.2.7.Prédisposition génétique

La prédisposition génétique pourrait être un cofacteur important, comme dans la plupart des cancers, mais elle n'intervient probablement que dans une faible proportion de cancers du col de l'utérus.

Les gènes HLA ont été étudiés et il a été démontré que certains gènes HLA auraient un effet protecteur alors que d'autres seraient des facteurs de risque de malignité.

Des études portant sur les familles suggèrent également que le fait d'avoir une mère ou une sœur atteinte d'un cancer du col de l'utérus augmente le risque (2).

#### 2.6.2.8.Nutrition

Actuellement, aucune étude sur ce sujet n'est réellement convaincante mais la consommation élevée de légumes, d'acide folique, de vitamine A et d'antioxydants serait associée à un effet protecteur possible contre les néoplasies cervicales (84).

## 2.7. Prévention du cancer du col utérin

Le cancer du col de l'utérus est considéré comme un cancer « évitable » par la prévention.

En santé publique il existe trois niveaux de prévention : la prévention primaire, secondaire et tertiaire.

### 2.7.1. Prévention primaire

La prévention primaire se définit comme toute mesure permettant d'empêcher l'infection (action en amont). Concernant le cancer du col de l'utérus, la prévention primaire vise à empêcher l'infection à HPV et les principales stratégies de prévention primaire sont l'information, l'éducation, l'utilisation de méthodes barrière et la vaccination prophylactique.

Il semble important de promouvoir des actions de communication et d'information auprès de la population, en particulier auprès des adolescents et des jeunes adultes. Les principales sources d'information sont la télévision, les revues (particulièrement pour les femmes), Internet et les professionnels de santé. Une enquête réalisée auprès de jeunes filles d'une classe de troisième (âge moyen de 14 ans) montre que les jeunes filles ont quelques notions sur le cancer du col, le rôle du HPV et le vaccin notamment grâce aux campagnes de prévention promues par les laboratoires commercialisant le vaccin, à la télévision (85).

L'éducation concerne essentiellement la promotion des comportements sexuels sécuritaires (report du début de l'activité sexuelle, réduction du nombre de partenaires sexuels) avec notamment la protection des rapports avec le préservatif même si celui-ci n'est pas

totalemment efficace dans la transmission de cette infection. La stratégie de prévention primaire concerne aussi la formation des professionnels de santé qui ont souvent eux-mêmes des lacunes au niveau de leurs connaissances sur l'infection HPV, particulièrement ceux qui ne sont pas gynécologues.

### 2.7.2.Prévention secondaire

La prévention secondaire consiste en toute mesure visant à détecter l'infection le plus tôt possible. Elle repose sur le dépistage précoce des lésions et sur une prise en charge adéquate des patientes présentant des lésions précancéreuses du col afin d'éviter l'évolution vers un stade cancéreux. Il est bien connu maintenant que le développement du cancer du col est précédé par le développement de lésions précancéreuses et qu'il faut du temps pour que ces lésions deviennent cancéreuses. C'est pourquoi le dépistage du cancer du col semble intéressant dans la mesure où le cancer peut être dépisté à temps et que les lésions précancéreuses peuvent être soignées. Actuellement, les recommandations de dépistage en France sont d'effectuer un frottis tous les 3 ans après deux frottis normaux à un an d'intervalle.

Pour un dépistage optimal de ces lésions, l'amélioration de la performance des tests de détection et l'élargissement des services vers les populations non rejointes par les services actuels sont nécessaires.

### 2.7.3.Prévention tertiaire

La prévention tertiaire renvoie à toute mesure visant à traiter l'infection pour l'enrayer afin d'éviter la transmission et les complications. Elle repose sur le développement des antiviraux et le développement de vaccins thérapeutiques pour éviter la transmission de l'infection et le traitement (exérèse) des lésions précancéreuses afin d'éviter les complications comprenant le développement du cancer.

# 3. Dépistage et prise en charge du cancer du col de l'utérus

## 3.1. Etat des lieux du dépistage en France

### 3.1.1. Intérêts et objectifs du dépistage

Le dépistage a pour objectif de diagnostiquer une maladie avant l'apparition de signes cliniques évidents et contrairement au diagnostic clinique, il s'adresse donc à des patientes asymptomatiques. Pour le cas du cancer du col de l'utérus, l'objectif du dépistage est de détecter les lésions précancéreuses qui, en l'absence de traitement, peuvent évoluer jusqu'au stade cancer.

Le cancer du col de l'utérus est un bon candidat au dépistage d'après les dix critères nécessaires à la mise en place d'un programme de dépistage qui ont été définis par Wilson et Jungner en 1968 (86) (tableau VI). En effet, il constitue une menace évitable pour la santé publique, l'histoire de la maladie est bien connue et passe par plusieurs stades précancéreux dépistables, il existe des tests de dépistage acceptables par la population et des tests de diagnostic ainsi que différentes stratégies de traitement disponibles (87).

**Tableau VI.** Critères OMS pour le dépistage systématique d'une maladie (88).

Critères OMS
Représente un problème important de santé
Traitement accepté pour les personnes atteintes de la maladie
Facilités de diagnostic et de traitement
Reconnaissance possibles des formes latentes ou pauci-symptomatiques
Coût du cas diagnostiqué raisonnable
Applicable dans le système de santé en vigueur
Test efficace disponible
Test acceptable pour la population
Histoire naturelle de la maladie connue (notamment progression latence vers symptômes)
Accord sur les indications de traitement

La prévalence du cancer cervical à travers le monde est étroitement liée à l'existence d'une politique de dépistage des lésions précancéreuses dans la région considérée. En Finlande où le dépistage est organisé, l'incidence est de 4.4/100 000, alors que dans les pays où il n'existe pas de dépistage, comme en Inde ou en Colombie, l'incidence est respectivement de 99/100 000 et 77/100 000 (12).

L'efficacité du dépistage repose sur la fiabilité du test utilisé et sur la capacité à atteindre la plus grande proportion de femmes à risque.

### 3.1.2. Test utilisé

Un bon test de dépistage doit être précis, reproductible, bon marché, facile à réaliser et à interpréter, acceptable et sans danger.

Le test de dépistage de référence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus repose sur un examen cytologique : le frottis cervico-utérin (FCU).

Cette méthode de dépistage a largement fait preuve de son efficacité en France : en 20 ans, elle a permis de réduire de 30% l'incidence du cancer du col de l'utérus et de 48% sa mortalité (64).

### 3.1.3. Groupes cibles et fréquence du dépistage

Les décisions concernant le choix des groupes d'âge cibles et la fréquence du dépistage sont généralement prises au niveau national en tenant compte de la prévalence, de l'incidence des ressources et infrastructures existantes et des facteurs associés (VIH).

Il faut tenir compte du fait que l'infection par HPV est fréquente chez les jeunes femmes mais est souvent passagère, que seul un petit pourcentage des infections vont aboutir au cancer, qu'il faut entre 10 et 20 ans pour progresser d'un stade précancéreux jusqu'au cancer et que ce cancer du col est rare chez les femmes de moins de 30 ans.

Ainsi, il a été conclu par l'OMS que les nouveaux programmes de dépistage devaient d'abord cibler les femmes de plus de 30 ans avant de s'adresser aux femmes plus jeunes et ne devaient pas intégrer les femmes de moins de 25 ans dans leurs populations cibles (89).

Chez les femmes de 25 à 49 ans, le dépistage annuel n'est pas conseillé sachant qu'un dépistage tous les trois ans est pratiquement aussi efficace qu'un dépistage annuel. On peut donc envisager un dépistage tous les trois ans si les ressources le permettent. Si les femmes ne peuvent bénéficier qu'une seule fois dans leur vie d'un dépistage, ce sera de préférence entre 35 et 45 ans.

Pour les femmes de plus de 50 ans, un dépistage tous les cinq ans suffit et il n'est pas nécessaire chez les femmes de plus de 65 ans si les deux frottis précédents ont été négatifs.

### 3.1.4. Politiques de dépistage en France

Le dépistage organisé a été conçu par les autorités de santé sur la base d'études scientifiques en vue de réaliser un objectif de santé publique. Il est proposé systématiquement à tous les individus d'une population cible et est mis en œuvre selon des modalités précisément définies. Les recommandations internationales (OMS, CIRC, UE) sont unanimes concernant la mise en place du dépistage organisé du cancer du col.

En dépit des recommandations européennes, seulement sept pays européens avaient un programme national de dépistage organisé en 2004 (Finlande, Royaume-Uni depuis 1988, Danemark, Suède, Islande, Pays-Bas et Norvège) (90). Sa mise en place a permis de diminuer jusqu'à 80% l'incidence et la mortalité de ce cancer dans certains pays nordiques.

Le dépistage organisé du cancer du col par frottis cervico-utérin a été recommandé, en France, dès 1990, lors de la conférence de consensus de Lille et en 2003, par le Conseil de l'Union européenne. La politique de dépistage (test, âge cible et fréquence du dépistage) de la France se situe dans les normes européennes mais, à part des expériences pilotes de programme de dépistage organisé dans quatre départements, le dépistage est essentiellement individuel. En France, le dépistage reste donc individuel et il est actuellement recommandé aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un frottis tous les 3 ans après deux frottis normaux à un an d'intervalle. Ces recommandations s'appuient sur la conférence de consensus de Lille de 1990, sur les recommandations de la Haute Autorité

de Santé (HAS) de 2004 et sur des publications successives de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).

#### 3.1.4.1. Le dépistage individuel en France

Le dépistage opportuniste, aussi appelé individuel ou spontané, s'adresse surtout aux femmes qui sollicitent des soins pour d'autres motifs et qui se font conseiller le dépistage lors d'une consultation ou qui le demande elles-mêmes.

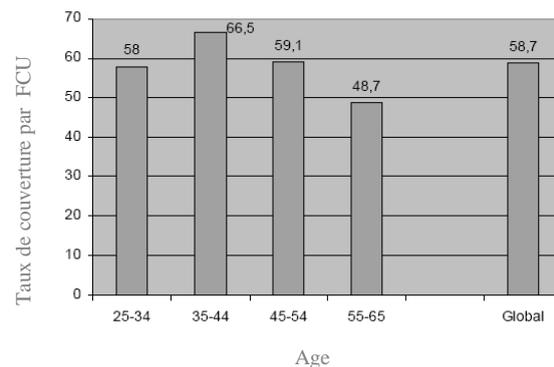
L'incitation au dépistage vient le plus souvent du gynécologue à l'occasion d'une consultation faite dans le cadre d'un suivi de contraception, d'une grossesse ou de la ménopause ou dans le cadre de la prise en charge d'une pathologie ou d'un trouble fonctionnel.

Pour les femmes non suivies régulièrement par un gynécologue, d'autres acteurs interviennent dans cette incitation : le médecin généraliste, le médecin du travail, les médias.

Si le dépistage individuel est une pratique bien développée en France avec environ 6000000 frottis par an, il reste inégalitaire. Ainsi, on remarque une population « sous-dépistée » et « sur-dépistée ».

Le nombre annuel de frottis réalisés en médecine libérale est donné par la liquidation des actes de l'assurance-maladie correspondants. Il est important de noter que ce volume de frottis remboursés ne correspond pas au volume de frottis de dépistage effectués puisqu'il n'est pas possible de distinguer les frottis de dépistage des frottis de contrôle. Selon les

données de la Caisse Nationale d'Assurance-Maladie des travailleurs salariés, le taux d'activité moyen annuel des frottis en 2005 était de 30,1 pour 100 femmes (âgées de 25 à 65 ans). Ce volume correspondrait à une couverture, c'est-à-dire la proportion de femmes ayant réalisé un frottis cervico-utérin (FCU) sur trois ans, de 90,2% si les femmes ne faisaient qu'un seul frottis de dépistage tous les trois ans. En pratique, certaines femmes en font plus souvent, d'autres jamais ou trop rarement (figure 17) (91).



**Figure 17.** Taux de couverture par frottis cervico-utérin chez les femmes de 25 à 65 ans, période 2003-2005 (65)

On remarque une baisse de l'activité à partir de 50 ans sûrement due en partie à la diminution des consultations chez le gynécologue après la ménopause.

On observe que l'activité frottis des départements dotés d'un programme de dépistage organisé est supérieure à l'activité moyenne de l'ensemble du territoire.

#### 3.1.4.2. Le dépistage organisé pour quatre départements pilotes

A ce jour, il n'existe pas de programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France.

Cependant depuis les années 90, cinq départements ont mis en place un dépistage organisé du cancer du col utérin (tableau VII). L'organisation comprend une structure de gestion chargée de la coordination au niveau local. En l'absence de cahier des charges national au moment de leur lancement, chaque structure de gestion a adopté une organisation différente (mode d'invitations, recueils des frottis, tranches d'âges...).

Depuis 2006, un cahier des charges du dépistage organisé a été établi par la Direction Générale de la Santé (DGS) (92). Il doit permettre l'harmonisation de l'organisation du dépistage dans les départements pilotes en cours d'activité et servir de guide aux futures expérimentations.

Les programmes de dépistage organisé ont un impact supérieur au dépistage individuel parce qu'ils permettent d'atteindre une participation plus importante et améliorent l'équité d'accès et la probabilité de toucher des femmes à risque plus élevé. L'association alsacienne Eve a atteint une couverture de 86% en 2005.

**Tableau VII.** Les 5 départements ayant mis en place un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (65).

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

L'invitation au dépistage est définie comme un courrier individuel, envoyé régulièrement aux femmes du département. La prise en charge est définie comme un courrier personnalisé permettant une gratuité immédiate de l'acte de frottis.

En Isère, où une invitation avec prise en charge est proposée, l'activité frottis est significativement plus élevée que dans le Bas-Rhin, où le programme prévoit une invitation sans prise en charge et que dans le Doubs, où il n'y a ni invitation ni prise en charge (91). Le Doubs a arrêté son programme depuis fin 2004 en raison de problèmes organisationnels.

Ces quatre départements « pilotes » sont aujourd'hui rejoints par neuf autres départements (Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme, Cher, Indre-et-Loire, Maine-et-Loire, La Réunion, Val de Marne). En effet, le 10 juin 2010, lors du lancement de la première campagne nationale de mobilisation contre le cancer du col, le directeur général de la santé Didier Houssin a annoncé qu'actuellement un programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus était expérimenté dans 13 départements (93).

Dans ces sites expérimentaux, sont associés des actions de dépistage (invitation par courrier des femmes n'ayant pas fait de frottis depuis trois ans, relance des femmes ne donnant pas suite à l'annonce d'une anomalie sur leur frottis...), des actions de prévention (campagne en faveur de la vaccination...) et d'éducation à la santé (information des jeunes filles...).

Ces programmes expérimentaux doivent permettre de toucher les femmes vulnérables socialement, peu accessibles à la prévention. Ils concernent au total plus de 2 millions de femmes, a précisé Dominique Maraninchi, président de l'Institut national du cancer (63, 93).

## 3.2. Test de référence : le frottis cervico-utérin

Le frottis cervico-utérin (FCU) est un examen médical simple, destiné à prélever des cellules provenant du col de l'utérus et de les étaler sur une lame de verre afin de permettre leur examen au microscope.

Chaque année en France, environ 6 millions de frottis sont pratiqués dans le cadre d'un dépistage individuel du cancer du col (94).

### 3.2.1. Réalisation de l'examen

Selon la réglementation actuelle, le prélèvement du frottis est un acte médical qui doit être réalisé par un médecin ou une sage-femme dans le cadre des consultations de la protection maternelle infantile (95). Ce sont les gynécologues qui effectuent la majorité des frottis (90%).

Le frottis dure moins de cinq minutes, il est indolore et peut être fait en ambulatoire dans n'importe quelle salle d'examen suffisamment équipée. L'examen se déroule sur une table gynécologique (avec étrières) à l'aide d'un spéculum qui permet d'écarter les parois vaginales pour accéder au col de l'utérus qui se trouve au fond du vagin.

Le frottis consiste à racler la surface du col à l'aide d'une brosse ou d'une spatule, en particulier dans la zone où se développent les anomalies : la zone de transformation. La bonne qualité du frottis se juge donc à la présence dans le prélèvement des trois sortes de cellules, celles du revêtement malpighien, celles du revêtement glandulaire et celles de la zone de transformation.

Les performances de la cytologie sont opérateur-dépendantes, c'est à dire dépendantes tant du préleveur que du lecteur (54). La qualité de prélèvement est aussi essentielle que la qualité de lecture.

Lorsqu'il est réalisé dans de bonnes conditions, comme c'est le cas dans les pays développés, le frottis permet de détecter jusqu'à 84% (89) des lésions précancéreuses et cancéreuses.

Deux méthodes de dépistage des lésions par frottis sont disponibles : la technique de Papanicolaou dite conventionnelle et la technique en milieu liquide, également appelée « en couche mince ».

### 3.2.2. Cytologie conventionnelle

Après avoir prélevé les cellules à la surface du col, le médecin étale le prélèvement sur une lame de verre en fine couche homogène et fixe immédiatement les cellules à l'aide d'une plaque de verre ou d'un spray fixateur. Il faut éviter un étalement trop épais qui rendra la lecture des frottis difficile. De même, la présence de nombreux globules rouges ou de cellules inflammatoires réduit la qualité du frottis. L'étalement sur la lame est la manœuvre la plus délicate de la confection des frottis.

La lame est ensuite envoyée au laboratoire de cytologie pour être colorée et examinée au microscope.

### 3.2.3.Cytologie en milieu liquide

Cette méthode de cytologie en milieu liquide (LBC) est en fait un perfectionnement de la cytologie conventionnelle. Introduite en 1990, cette méthode est de plus en plus utilisée dans les pays aux ressources élevées.

Les conditions de prélèvement restent les mêmes, seule la fixation et l'étalement sur une lame ne sont plus réalisés par le préleveur. Au lieu d'étaler et de fixer les cellules sur la lame de verre, le prestataire de soins introduit directement la brosse qui a servi au prélèvement dans un flacon contenant un liquide fixateur. Il envoie ainsi l'échantillon au laboratoire qui se chargera de préparer le frottis.

Cette méthode de LBC présente l'avantage d'obtenir moins de frottis non satisfaisants par rapport à la méthode conventionnelle. En effet, cette méthode permet :

- Une optimisation du recueil du prélèvement en transférant théoriquement la totalité des cellules prélevées,
- Une fixation immédiate du matériel cellulaire obtenu,
- L'augmentation du confort et de la rapidité de lecture des préparations cytologiques où le chevauchement des cellules est considérablement réduit (frottis en couche mince).

Cette technique permet également le recours à des procédés de lecture automatisée, limitant en théorie les erreurs d'interprétation humaine et permettant l'analyse rapide d'un plus grand nombre d'échantillons.

Deux systèmes sont reconnus par la Food and Drug Administration (FDA): Thinprep® et Autocyte® prep (96). Une étude française de 2001 a comparé l'efficacité de la cytologie conventionnelle par rapport à la cytologie en milieu liquide « Thin Prep ». Ainsi la méthode Thin Prep, qui a reçu l'approbation de la FDA en 1996, a montré une plus grande performance que le frottis conventionnel : une augmentation significative de la détection des lésions intraépithéliales de bas grade et de haut grade ainsi qu'une augmentation significative des prélèvements satisfaisants (97).

Les coûts de cette technologie comprennent le prix de l'automate et le prix par test des consommables. L'inconvénient de cette méthode est donc son coût élevé. Mais en contrepartie, il faut prendre en considération le bénéfice de l'augmentation significative de l'efficacité et de la justesse de la méthode : moins de patientes reconvoquées pour prélèvements inadéquats et maintien d'un dépistage tous les trois ans grâce à la baisse significative des faux négatifs.

En plus d'améliorer la qualité des frottis, cette méthode rend possible la réalisation ultérieure du test HPV à partir du résidu du matériel cellulaire suspendu initialement dans le milieu liquide. Ainsi, il n'est pas nécessaire de reconvoquer la patiente si un test HPV est nécessaire.

### 3.2.4. Interprétation et Résultats

L'interprétation des frottis se fait au laboratoire par des techniciens qualifiés, sous la supervision d'un pathologiste à qui incombe la responsabilité finale du compte-rendu des résultats. Une bonne interprétation est essentielle pour la qualité du dépistage. C'est

pourquoi, les cytotechniciens doivent lire un minimum de 3000 lames par an pour entretenir leurs compétences et ne doivent pas travailler plus de cinq heures par jour au microscope pour éviter la fatigue. De plus, il existe un système d'assurance qualité qui consiste en la réexamination rapide de tous les frottis négatifs ou la réexamination complète de 10% au hasard des frottis déclarés négatifs, par un autre technicien (89).

La lecture du frottis ne peut se faire que si le frottis est jugé interprétable par le pathologiste. En dehors des problèmes matériels usuels (pas d'étalement ou lame brisée ou non étiquetée), un frottis est jugé non interprétable si l'un des critères suivants est présent :

- couverture de moins de 10 % de la lame par des cellules malpighiennes ;
- toute situation où plus de 70 % des cellules épithéliales ne sont pas interprétables parce que masquées par du sang, une inflammation, des superpositions cellulaires, des contaminations ou des artefacts.

L'absence de cellules de type endocervical doit être signalée dans le compte rendu, mais ne constitue pas à elle seule un critère de non-interprétabilité. Le clinicien reste le seul juge de la nécessité de répéter le frottis. L'évaluation de la qualité du frottis (satisfaisant, satisfaisant mais limité, insatisfaisant selon la classification Bethesda) est un élément essentiel du rapport cytologique.

Les résultats du frottis sont classés selon le système Bethesda de 2001, le seul recommandé en France.

### 3.2.5. Efficacité des frottis

Le test de Papanicolaou est considéré comme étant un test très spécifique mais de sensibilité modérée. Ainsi, grâce à sa spécificité le dépistage cytologique identifie une proportion importante de femmes qui ne manifestent pas de lésions de haut grade ou cancer. Cependant, sa sensibilité modérée (environ 60%) fait qu'il identifie seulement une proportion relativement modeste de femmes présentant des lésions de haut-grade ou le cancer. Ainsi, les frottis faux-négatifs, c'est-à-dire les frottis classés négatifs alors qu'une lésion est présente, représentent 20 à 30% des cas.

De plus, les frottis conventionnels lus sur lame après fixation sont inadéquats dans 8 % des cas. Donc, pour pallier au manque de sensibilité et à la lecture difficile des frottis conventionnels, la cytologie cervicale en couche mince a été développée mais l'apport de cette technique reste controversé.

Les partisans de la technique en milieu liquide constatent une meilleure détection des cellules atypiques, une diminution des faux négatifs et des frottis impropres à la lecture, une sensibilité et une spécificité plus grandes, et une meilleure distinction entre lésions de bas et de haut grade (98). Cependant, la différence de qualité entre ces deux méthodes est moins évidente lorsque le frottis traditionnel est correctement prélevé, étalé et fixé. Donc, pour de nombreux auteurs, la cytologie en milieu liquide réduit le nombre de frottis ininterprétables mais le gain en sensibilité n'est pas significatif (99).

Pour la technique en milieu liquide, il se pose aussi le problème du surcoût évalué à plusieurs euros par rapport au frottis conventionnel. Pour les uns, la diminution du nombre de frottis défectueux et la supériorité des techniques en milieu liquide justifierait cet

accroissement de coût ; pour d'autres, cet accroissement pourrait être consacré à impliquer davantage de femmes dans les campagnes de dépistage, à diminuer les intervalles de temps entre les contrôles cytologiques, à améliorer le système conventionnel et à financer les tests HPV (100).

La supériorité d'une technique par rapport à l'autre est donc très discutée mais le manque de sensibilité reste le gros problème de la cytologie, que ce soit la cytologie conventionnelle ou en milieu liquide. Cette sensibilité cytologique est de plus âge-dépendante, meilleure après 50 ans (79,3%) que chez les femmes plus jeunes (59,6%) alors que le pic d'incidence des CIN2 est actuellement à moins de 35 ans et celui du cancer à 41 ans (101).

Donc en parallèle de ces méthodes de dépistage afin de pallier au manque de sensibilité de la cytologie, des techniques d'identification de l'infection à HPV (test HPV) se sont développées et prennent de plus en plus place dans la politique de dépistage du cancer du col de l'utérus.

### 3.2.6. Alternative dans les Pays en Voie de Développement : les méthodes visuelles

On continue d'étudier la possibilité d'utiliser comme tests de dépistage l'examen visuel du col. Les femmes positives pour ces tests pourraient alors être orientées vers une

colposcopie de façon à s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une CIN de haut grade ou d'un cancer invasif.

Il existe deux méthodes : l'inspection visuelle avec l'acide acétique (IVA) et l'inspection visuelle avec le soluté de Lugol (IVL).

Ces tests visuels consistent à inspecter le col, sans grossissement optique, après l'avoir badigeonné d'acide acétique ou de soluté de Lugol. Les lésions précancéreuses et cancéreuses deviennent alors visibles. Ces deux tests présentent l'avantage d'être rapides, indolores, ils ne nécessitent aucun prélèvement et les résultats sont immédiats. La caractéristique du résultat immédiat amène à une nouvelle approche diagnostique et thérapeutique, l'approche « dépister-et-traiter ». Cette approche consiste à prendre une décision thérapeutique uniquement d'après les résultats du dépistage, sans passer par un test diagnostique. Dans la mesure où cette approche permet de réduire le nombre de “perdus de vue” pendant le suivi, elle pourrait avoir un réel impact sur l'efficacité des programmes de lutte contre le cancer du col.

Dans la mesure où ils ne nécessitent aucun service de laboratoire, ils constituent des alternatives prometteuses à la cytologie dans les pays aux ressources limitées. De plus, ce sont des techniques simples pouvant être enseignés aux infirmières, aux sages-femmes ou autres agents de santé. En effet, une formation d'IVA peut être assurée en cinq à dix jours. Cependant, les tests visuels ont l'inconvénient d'avoir une faible valeur prédictive positive. Ils sont donc positifs chez de nombreuses femmes qui n'ont pas de lésions cervicales précancéreuses ou cancéreuses, ce qui entraîne des diagnostics et des traitements superflus

et provoque une anxiété inutile. De plus, les tests visuels ne sont pas fiables chez les femmes ménopausées, car la zone de remaniement s'est alors très souvent retirée dans le canal endocervical et n'est donc plus visible.

### 3.3. Place du test HPV

L'association des génotypes HPV à haut risque oncogénique et du cancer du col de l'utérus est aujourd'hui bien établie et c'est cette force d'association de près de 100% entre l'infection HPV et le cancer du col qui rend légitime la recherche du génome viral comme méthode de dépistage des lésions préinvasives. Compte tenu du fait que les HPV ne poussent pas dans les milieux de cultures classiques et que la sérologie les concernant est très limitée et ne permet pas de faire la différence entre une infection passée ou récente, le diagnostic d'une infection par HPV est basée sur la détection de leur acide nucléique (ADN et ARN). Ce diagnostic d'infection est réalisé par des techniques de biologie moléculaire qui permettent de détecter, quantifier ou génotyper le ou les HPV présents. Schématiquement, les techniques de biologie moléculaire actuellement applicables en routine au laboratoire sont réalisées en 3 ou 4 temps (extraction, +/- amplification, hybridation, révélation), à partir d'un prélèvement effectué au niveau de la zone de jonction endocol-exocol.

#### 3.3.1. Détection qualitative du génome HPV

Il faut différencier les tests de détection des HPV (informant sur la présence ou l'absence d'HPV) des tests de génotypage (caractérisation précise du ou des génotypes). Les

techniques de détection ont considérablement évolué ces 25 dernières années mais, actuellement, en routine, seules les techniques de PCR et d'hybridation moléculaire *in vitro* sont communément employées.

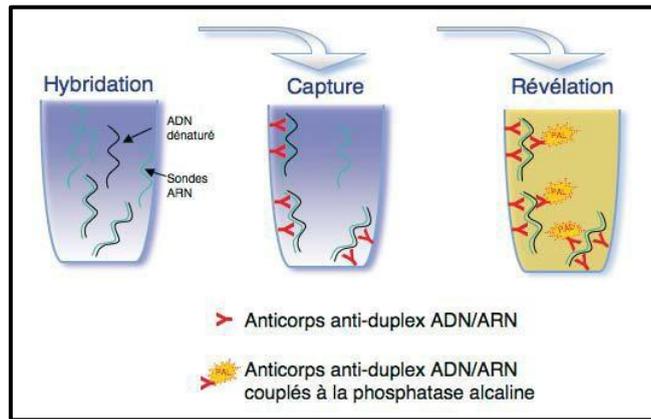
### 3.3.1.1. Hybridation en phase liquide

Aussi appelée Hybrid Capture (HC), cette méthode est simple, rapide, reproductible et donc applicable en routine à de grandes séries.

L'ADN des cellules du frottis est dénaturé au contact de la soude, puis hybridé avec un mélange de sondes ARN spécifiques pour donner des molécules hybrides ADN/ARN (figure 18). Les hybrides formés sont transférés dans une microplaque et capturés par des anticorps anti-ADN/ARN qui recouvrent les parois de la microplaque. D'autres anticorps anti ADN/ARN conjugués à la phosphatase alcaline vont réagir avec les hybrides immobilisés sur les parois. En présence d'un substrat chimioluminescent, la phosphatase alcaline déclenche une émission de lumière détectée par un luminomètre. La radiation lumineuse qui est émise est mesurée en unités RLU (Relative Light Unit). Une intensité RLU égale ou supérieure à la valeur du seuil critique indique la présence de séquences d'ADN HPV dans l'échantillon (figure). Cette valeur seuil critique représente la quantité minimale de virus conférant un facteur de risque pour la patiente (72, 87, 102, 103).

Le rendu du résultat est qualitatif :

- test positif : présence d'HPV recherchés
- test négatif : absence d'HPV recherchés



**Figure 18.** Hybridation en phase liquide

Le test Hybrid Capture 2® (HC2) est commercialisé depuis 1998 par la firme Digene (87). Le test HC 2® marqué CE, a obtenu l'agrément AFSSAPS et l'agrément FDA depuis plusieurs années. C'est le test HPV le plus largement étudié et validé en association avec le frottis dans les études cliniques. Le test HC2® est réalisé à partir d'un prélèvement fait au niveau de la zone de jonction endocol-exocol, soit par une cytobrosse dédiée pour la recherche d'ADN des HPV, soit à partir du culot cellulaire résiduel d'un frottis fait en milieu liquide. Ce test peut détecter 18 types d'HPV regroupés en deux mélanges de sonde :

- Un mélange de 13 types potentiellement oncogènes ou à haut risque : HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58,59 et 68
- Un mélange de 5 types non oncogènes ou à bas risque : 6, 11, 42, 43 et 44

Cette technique d'hybridation en phase liquide présente l'avantage d'être en partie automatisable et de permettre l'analyse d'un nombre important d'échantillons de façon simultanée. Elle est de ce fait particulièrement adaptée aux études en série.

Elle permet aussi une analyse semi-quantitative de la charge virale mais elle ne permet pas de génotyper spécifiquement l'HPV isolé à partir des cellules infectées.

Il existe une autre méthode d'hybridation utilisée actuellement appelée hybridation *in situ*. Cette méthode ne nécessite pas d'extraction préalable, elle est réalisée *in situ* c'est à dire directement sur des suspensions cellulaires ou sur des coupes histologiques. Cela permet de localiser au sein du tissu le site de l'infection virale. En revanche, cette technique manque de sensibilité (87).

### 3.3.1.2.PCR

A l'heure actuelle, la technique d'amplification en chaîne de séquences d'ADN par la polymérase (Polymerase Chain Reaction ou PCR) est la méthode la plus sensible (elle nécessite 10 à 100 copies d'ADN dans le prélèvement pour être positive) pour mettre en évidence l'HPV au niveau des prélèvements génitaux.

La technique de PCR permet d'amplifier *in vitro* un fragment d'ADN. L'amplification est réalisée par cycles successifs comportant trois étapes (102):

- La première étape de dénaturation consiste à séparer les deux brins d'ADN.
- La deuxième étape est une étape d'hybridation avec des sondes oligonucléotidiques spécifiques appelées amorces.
- La troisième étape est l'élongation des brins, à partir des amorces, par une ADN polymérase thermorésistante (par exemple la Taq Polymérase).

Chaque cycle, formé de ces trois étapes, est répété 30 à 40 fois, amplifiant ainsi exponentiellement la cible et produisant théoriquement plusieurs millions de copies à partir d'une seule molécule d'ADN, ce qui résout le problème de la faible quantité d'ADN viral présente dans les échantillons biologiques. Plusieurs types d'amorces peuvent être utilisés : soit des amorces consensus, soit des amorces spécifiques des génotypes les plus fréquents. Les amorces consensus sont choisies au sein des régions communes et très conservées des génomes d'HPV et permettent l'amplification de la grande majorité des génotypes anogénitaux. Les amorces les plus utilisées sont les amorces consensus GP5+/6+ et MY11/09, toutes deux localisées dans la région L1 qui est la région la plus conservée du génome viral et qui est assez éloignée de la région E2 étant le point de cassure le plus fréquent en cas d'intégration. Les produits d'amplification sont ensuite déposés sur une membrane ou sur les parois des puits d'une microplaque puis hybridés avec des sondes. Les hybrides sont en général mis en évidence par une méthode immuno-enzymatique (87, 102)

Les produits d'amplification obtenus peuvent faire l'objet soit d'une détection globale pour un pool d'HPV, comme c'est le cas pour le test Amplicor® HPV, soit d'une détection spécifique de type, c'est-à-dire un génotypage. L'identification du génotype précis d'HPV s'effectue dans un second temps à partir du produit de la PCR, comme expliqué dans le paragraphe suivant.

Le test Amplicor® HPV (Roche Diagnostics) disponible en Europe depuis Avril 2004 (87), permet la détection qualitative de treize HPV à haut risque et représente une alternative au test Hybrid Capture® 2 car il détecte les mêmes génotypes mais avec une sensibilité plus importante.

Pour augmenter la sensibilité de la PCR, on peut utiliser 2 couples d'amorces et réaliser 2 PCR successives. Cette technique appelée PCR nichée ou nested est réalisée en deux étapes successives, avec deux couples d'amorce différents, le second liant des séquences situées à l'intérieur du premier amplicon.

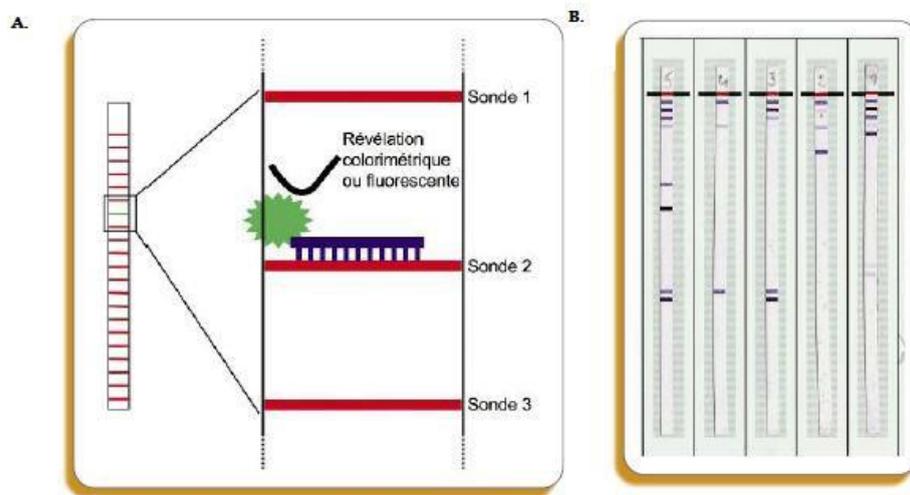
La très grande sensibilité et spécificité de la PCR en font une méthode de choix pour le diagnostic des infections à HPV.

### 3.3.1.3. Techniques avec génotypage

L'enjeu du génotypage est de pouvoir identifier les HPV individuellement. En pratique, il s'agit de détecter le génome de ces virus à l'aide de techniques de biologie moléculaire. Ces techniques doivent être très spécifiques pour discriminer les différents types de papillomavirus et il est important que la technique soit capable de détecter chaque type avec une sensibilité identique pour éviter l'identification préférentielle d'un type par rapport à l'autre. Différentes méthodes de génotypage peuvent être utilisées. On peut faire une PCR spécifique de type, dans ce cas il faut réaliser autant de PCR que de types d'HPV que l'on souhaite identifier. Sinon, on peut faire une PCR par amorce consensus, permettant ainsi d'amplifier plusieurs types d'HPV simultanément dans une seule réaction puis faire une étape d'identification des types amplifiés (104). Cette étape d'identification peut se faire :

- Par séquençage, mais cette méthode s'avère pas très sensible, en particulier en cas d'infections multiples.

- Par hybridation, à l'aide de sondes spécifiques de types d'HPV qui sont généralement immobilisées sur un support solide à type de billes (génotypage par la technique Luminex), de bandelettes (génotypage par hybridation inverse sur bandelette) (figure 19) ou de puces (génotypage par puce à ADN). Les produits de PCR sont alors hybridés avec les sondes et les hybrides sont révélés par des réactions enzymatiques ou à l'aide de fluorophores (87, 104).



**Figure 19.** Schéma du principe de l'hybridation inverse sur bandelette. **A.** Les amplicons (en bleu) obtenus après PCR consensus sont hybridés sur des sondes (en rouge). Les produits hybridés sont ensuite révélés à l'aide d'un système enzymatique ou fluorescence (en vert). **B.** L'interprétation des signaux d'hybridation permet d'identifier les génotypes présents (104).

Sur le plan analytique, la performance des différentes techniques de génotypage est difficile à apprécier mais il n'est pas rare d'observer des divergences, en particulier dans les cas d'infections multiples. Si la performance du test de génotypage dépend des amorces

et des sondes utilisées, la qualité du prélèvement, la nature du milieu de recueil des cellules, les techniques d'extraction d'ADN utilisées, les protocoles d'amplification et les modes d'interprétation des résultats sont autant de paramètres qui peuvent contribuer aux différences observées. En particulier, il est décrit que certains couples d'amorces amplifient des types d'HPV de façon préférentielle (104).

Pour l'instant, le génotypage est essentiellement utilisé dans le cadre de l'épidémiologie moléculaire. Son utilisation en routine, dans le cadre du dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, nécessite encore des travaux qui devront valider les techniques de génotypage disponibles ou à venir aussi bien sur le plan le analytique que clinique (104).

#### 3.3.1.4. Nouvelles techniques utilisant l'ARN

Les méthodes de détection actuellement utilisées pour la surveillance du cancer du col de l'utérus utilisent le plus souvent une détection de l'ADN viral, qui ne permet pas d'évaluer de façon optimale le pouvoir oncogène du virus. Des tests développés récemment permettent de détecter directement l'expression des facteurs de risque oncogéniques, grâce à la détection des ARNm des protéines E6 et E7. Ces technologies moléculaires sont de types NASBA (*Nucleic Acid Sequence Based Assay*), TMA (*Transcription Mediated Amplification*), RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*), ou encore RT-PCR en temps réel. Actuellement, deux kits HPV ARN existent. Le test NucliSENS EasyQ<sup>®</sup> HPV (Biomérieux), qui a été mis au point initialement par la société Norchip (Norvège) sous le nom PreTect HPV Proofer<sup>®</sup>, permet de détecter les ARNm E6/E7 de 5

HPV séparément (types 16, 18, 31, 33 et 45). Ce test en microplaques est basé sur la synergie de deux technologies : le système d'amplification NASBA isotherme (permettant l'amplification de molécules ARN simple brin) combiné à la détection en temps réel des ARN cibles via des sondes fluorescentes de types Beacon (s'hybridant aux molécules simple brin) (85)(105). Ces deux technologies constituent un test rapide, très spécifique et facile à utiliser. Le second système, le plus récent, est le kit APTIMA® HPV Assay de la société Gen Probe (Etats-Unis) permettant la détection globale de quatorze types d'ARNm E6/E7 sans les différencier en utilisant la technique TMA (87).

### 3.3.2.Détection quantitative du génome HPV

L'utilisation de la PCR en temps réel pour la détection des HPV a été essentiellement consacrée à des objectifs de quantification pour mesurer la charge virale. La quantification de l'ADN viral pourrait constituer un facteur prédictif d'évolution des lésions précancéreuses mais l'apport de ce paramètre quantitatif en tant que facteur pronostic reste encore néanmoins à évaluer.

Le principe d'amplification utilisé par la PCR en temps réel est le même que celui de la PCR conventionnelle, c'est le système de détection des produits d'amplification qui est différent ; on ajoute au couple d'amorces un marqueur fluorescent du matériel amplifié. La détection et la quantification simultanées de l'ADN cible sont possibles grâce à la mesure « en temps réel » de l'émission de fluorescence.

L'intensité de cette fluorescence est proportionnelle à la quantité d'amplicons synthétisés et donc au nombre de cibles (génome HPV) présentes initialement dans le prélèvement.

L'analyse de la pente de la courbe de mesure de la fluorescence, au tout début de la phase exponentielle, permet la quantification de cet ADN par rapport à une gamme étalon (87, 103, 106, 107).

### 3.3.1.Efficacité des tests

La sensibilité des tests actuels de détection des HPV pour dépister les CIN varie entre 65,2 % et 100 % pour les PCR et entre 68,1 % et 100 % pour le test HC II. La majorité des études démontrent des sensibilités d'environ 85-95 % pour les deux tests. La valeur prédictive négative est de 92,2 % à 100 % (PCR) et de 94 % à 100 % (HC II). Ainsi, une femme ayant un résultat négatif a un risque quasi nul de développer un cancer du col de l'utérus dans les années suivantes.

S'il est clair que le test de détection des HPV améliore la sensibilité et présente une très bonne valeur prédictive négative, son point faible est sa spécificité qui est en général moindre que celle de la cytologie (23). Le manque de spécificité est important à prendre en considération car cela peut conduire à un nombre important de femmes sans lésions qui auront un test HPV positif et donc à des sur-diagnostic et des traitements inutiles chez des femmes jeunes.

Contrairement au FCU, ces techniques biologiques ne sont que peu dépendantes du site de prélèvement au niveau du tractus génital et également peu dépendantes du préleveur puisqu'il existe des auto-prélèvements qui sont presque aussi efficaces.

Nom du test	DEPISTAGE		GENOTYPAGE							
	Hybrid Capture 2	Amplicor	Méthodes détectant l'ADN					Méthodes détectant l'ARNm		
			INNO-LIPA HPV Genotyping	Linear Array HPV Genotyping test	Digene HPV V Genotyping RH Test	CLART HPV V2	Papillocheck HPV V-screening	NucliSENS EasyQ HPV	APTIMA HPV Assay	
Laboratoire	Qiagen	Roche Diagnostics	Innogenetics	Roche Diagnostics	Qiagen	Genomica	Greiner Bio-one	Biomérieux	Gen Probe	
Principe	Hybridation en phase liquide avec sondes d'ARN Révélation par chimioluminescence	PCR avec amorces PGMY09/PGMY11 (165pb) puis hybridation sur microplaque Révélation colorimétrique	PCR avec amorce SPF10 (70pb) puis hybridation sur bandelette Révélation colorimétrique	PCR avec amorce PGMY 09/11 (170pb) puis hybridation sur bandelette Révélation colorimétrique	PCR avec amorces GP 5+/GP 6+ puis hybridation sur bandelettes	PCR (amorce de 450pb) puis hybridation sur puce Révélation colorimétrique	PCR (amorce de 350pb) puis hybridation sur puce Révélation par fluorescence	Amplification NASBA des ARN cibles et hybridation avec sondes fluorescentes ( <i>molecular beacon</i> ) spécifiques	Amplification TMA et détection des amplicon au moyen de sondes spécifiques d'ADN chimioluminescentes	
Région cible	Génome entier	Région L1	Région L1	Région L1	Région L1	Région L1	Région E1	E6/E7	E6/E7	
Génotypes détectés	<b>13 HPV HR</b> 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68 5 HPV BR 6,11,42,43,44	<b>13 HPV HR</b> 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68	<b>28 types HPV (18 HR, 7 BR, 3 NC)</b> 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82,26,53,66 6,11,40,43,44,54,70,69,71,74	<b>37 types HPV (13 HR, 24 BR)</b> 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68 6,11,26,40,42,53,54,55,61,62,64,66,67,69,70,71,72,73,81,83,84,8,IS3,9,CP 6108	<b>18 HPV HR</b> 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68 26,53,66,73,82	<b>35 types HPV (18 HR, 17 BR)</b> ) 16,18,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68,70,73,82 6,11,26,40,42,43,44,54,56,61,62,71,72,81,83,84,8	<b>24 types HPV (18 HR, 6 BR)</b> 16,18,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68,70,73,82 6,11,40,42,43,44	<b>5 HPV HR</b> 16,18,31,33,35	<b>14 HPV HR</b> 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68	
Avantages	Méthode simple, rapide (4 heures), reproductible	Sensibilité plus importante que HC2 car l'amplification par PCR permet de bons résultats même si faible quantité d'ADN viral dans le prélèvement	Permettent d'identifier des génotypes précisément Permettent de savoir si il ya une infection multiple Permettent de savoir si l'infection à un génotype est persistante					Permet de détecter l'activité oncogénique et non pas seulement la présence de l'ADN		
Inconvénients	Ne permet pas le génotypage donc pas d'identification précise des génotypes		Coût plus élevé que pour le dépistage d'un pool d'HPV					Pas de génotypage. Les types d'HPV sont détectés sans identification		

Figure 20. Résumé des tests HPV disponibles

HPV HR= HPV à haut risque + HPV probablement à haut risque  
 HPV BR=HPV à bas risque HPV NC=HPV Non classés

### 3.3.2. Indications

Ces tests sont disponibles en France, mais à ce jour uniquement remboursés pour le triage des frottis ASC-US. Jusqu'en 2009, la cotation biologique dans cette indication était B180 ce qui représentait un coût de 48,60 euros puis elle a été révisée à la baisse début 2009 à B140 (108, 109).

Le test HPV est recommandé actuellement en dépistage primaire que dans le cadre d'études pilotes. Cependant, les conclusions de l'ANAES soulignent les perspectives prometteuses de l'association d'un test HPV au frottis mais en insistant sur la nécessité de plusieurs pré-requis indispensables comme notamment une évaluation coût-bénéfice, des études comparatives, un algorithme de prise en charge, la mise en place d'un contrôle de qualité, la formation des professionnels et l'information des patientes.

#### 3.3.2.1. Triage des anomalies mineures

Le résultat d'un frottis libellé ASC-US est toujours contrariant pour le clinicien car la correspondance histologique est très variable, allant du col normal aux lésions les plus graves. En effet, un frottis ASC-US peut révéler à l'examen colposcopique aussi bien des banales modifications inflammatoires du col, que des CIN ou qu'un cancer. Le problème de ces frottis est qu'ils représentent 150 000 frottis par an et dans 10% à 20% des cas ils correspondent à des lésions de haut grade et même exceptionnellement à des cancers invasifs (110). C'est pourquoi un triage de ces frottis équivoques par un test HPV a été mis en place, afin d'orienter le diagnostic.

Ce test est donc utilisable et remboursé depuis 2004 en France uniquement pour trier les frottis évocateurs d'ASC-US, qui se révèlent HPV à haut risque positifs dans 50 % des cas (111).

Actuellement, après le résultat d'un frottis ASC-US il y a trois possibilités :

- Colposcopie immédiate, méthode standard qui présente une bonne sensibilité mais une faible spécificité qui est génératrice de biopsies et de traitements inutiles.
- Le frottis de contrôle après 3 à 6 mois qui expose à un retard inacceptable dans les exceptionnelles lésions invasives.
- Le typage viral.

On admet que l'absence d'HPV chez une femme qui présente des frottis avec atypies mineures est corrélée à 99,5 % à l'absence de lésion sous-jacente ; la valeur prédictive négative du test HPV est donc une information déterminante pour totalement rassurer ces patientes sans besoin d'examen complémentaires. A l'inverse, la présence d'HPV à risque est fortement corrélée à des lésions significatives du col utérin, puisque l'on admet que la sensibilité du test à reconnaître une CIN de haut grade est supérieure à 90 %. Dans cette indication, le test HPV lève ainsi les ambiguïtés générées par la reproductibilité variable couramment observée sur les atypies mineures pour les techniques de frottis et de colposcopie. De plus, l'avantage majeur de cette possibilité est que la recherche de l'ADN peut se faire sans reconvoquer la patiente quand on utilise la cytologie en phase liquide.

Il n'existe pas, actuellement, de triage pour les frottis de type LSIL car la prévalence HPV dans ce cadre est très forte (> 95 %). Cependant, un triage des frottis LSIL pourrait s'avérer intéressant chez des femmes de plus de 35-40 ans car le taux de positivité d'HPV

à haut risque chuterait alors à environ 50 % et l'on pourrait donc parler de triage LSIL (comme pour les ASC-US) chez des femmes plus âgées. Dans ce cas, un frottis LSIL HPV négatif rassurerait les patientes et devrait entraîner un frottis répété à un an ; s'il restait HPV négatif, la patiente serait revue dans le cadre de l'algorithme classique (112).

En revanche il n'y a pas de place au test HPV chez les patientes ayant un frottis ASC-H, HSIL et les cancers, la règle étant de pratiquer une colposcopie immédiate.

### 3.3.2.2. Test HPV en dépistage primaire

Deux politiques de dépistage intégrant le test HPV en dépistage primaire ont été proposées :

- Le dépistage dit combiné qui associe le FCU et le test HPV
- Le test HPV en première intention avec un triage par FCU des tests viraux positifs

Ces politiques de dépistage permettraient d'allier la haute sensibilité du test HPV à la très bonne spécificité de la cytologie. Ainsi, la sensibilité du dépistage conventionnel par frottis augmente de 25 à 30%, ramenant la sensibilité de détection à près de 100%. Le test HPV n'est pas envisagé seul à cause de sa faible spécificité ce qui pourrait entraîner des résultats positifs chez des femmes ne présentant pas de lésions.

#### ➤ *Dépistage primaire combiné*

Ce dépistage primaire combiné est validé aux États-Unis par la FDA depuis 2003 (113), mais il ne l'est pas encore en Europe. Cependant, certaines équipes françaises, entre autres, l'expérimentent déjà depuis une dizaine d'années.

L'avantage de cette association du dépistage viral à la cytologie classique est qu'elle améliore encore la sensibilité qui devient proche de 100%.

Un des problèmes soulevés est que l'infection virale par un HPV à haut risque est particulièrement présente chez les femmes jeunes mais que la majorité d'entre elles vont se débarrasser de ce virus en six à huit mois. Chez ces patientes, le test HPV aurait donc peu d'intérêt car il serait souvent positif alors que le risque de développer des lésions malignes n'est pas forcément présent. Vu le grand nombre d'infections transitoires chez les femmes jeunes, le test viral n'aurait donc un intérêt dans le dépistage primaire qu'à partir d'un certain âge, permettant par là de sélectionner les femmes présentant un portage persistant du virus et étant de ce fait à risque de cancer.

Certains auteurs démontrent l'efficacité du test viral à partir de 30 ans mais cette notion d'âge limite, en dessous duquel le test HPV ne sera pas utile, est remise en cause dans de nombreuses études dans lesquelles les classes d'âge de 25 (en considérant la précocité des rapports sexuels) à 65 ans pourraient bénéficier du test viral (114, 115).

Pour d'autres auteurs, il y aurait intérêt à coupler le typage viral au frottis au delà de 35 ans, ce qui permettrait :

- de réduire les faux négatifs du dépistage en réalisant une colposcopie chez les femmes frottis négatifs, HPV oncogène positif,
- de sélectionner une population à haut risque ; femmes frottis négatif, HPV oncogène positif et colposcopie normale, où le dépistage devrait être poursuivi de façon rapprochée,

- de sélectionner une population à bas risque : frottis normal, HPV oncogène négatif où le dépistage pourrait être considérablement espacé et, arrêté à partir de 65 ans.

Ainsi, la combinaison d'un test cytologique et d'un test HPV systématique dans le dépistage du cancer du col utérin augmente certes la sensibilité à quasiment 100 %, mais elle n'est sans doute pas la solution la plus économique dans les programmes de dépistage (opportuniste ou organisé). C'est probablement pourquoi, à ce jour, aucun pays d'Europe n'a recommandé cette option de dépistage combiné (101, 116, 117)

Cependant, si les deux tests employés augmentent le coût au départ, l'excellente valeur prédictive d'un test HPV négatif (c'est à dire la forte probabilité que HPV ne soit pas présent lorsque le test est négatif) peut permettre d'espacer l'intervalle de dépistage pour les femmes présentant des frottis normaux HPV négatifs, car leur risque de développer une CIN3 est moindre que celui des femmes à frottis normaux sans statut HPV connu. Des intervalles de dépistage sécuritaires de 3 à 5 ans sont les plus fréquemment proposés mais sont encore discutés. Ces intervalles amélioreraient le coût/efficacité de ce protocole de dépistage (43).

➤ *Test HPV puis triage par frottis*

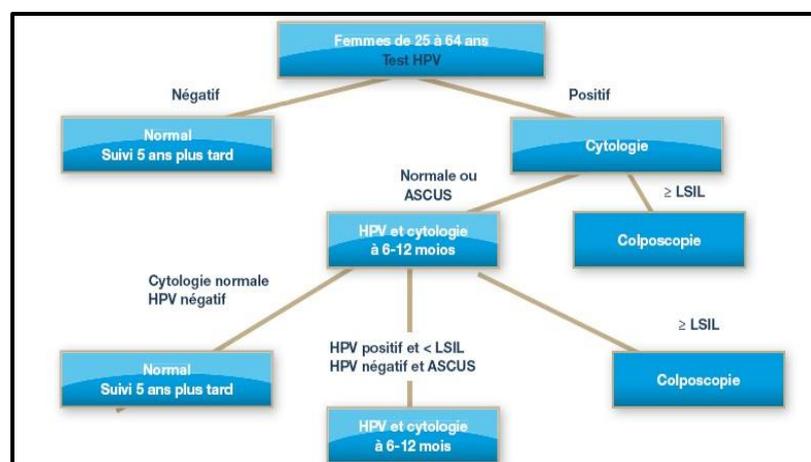
Lors d'un dépistage, le test doit être sensible afin de détecter une maladie prévalente (cancer ou précurseurs), le but étant de stratifier la population en termes de risque, sachant qu'il existe un grand nombre d'infections cervicales transitoires.

L'intérêt de cette méthode est donc d'utiliser le test le plus sensible en situation de dépistage primaire puis de sélectionner les patientes positives par la réalisation d'un test

plus spécifique. Ainsi, le test HPV étant très sensible, il permettrait de sélectionner toutes les patientes porteuses d'HPV alors considérées comme patientes à risque. Par la suite, le triage des cas positifs par un examen cytologique permettrait d'éviter la colposcopie aux patientes ne présentant pas de lésions ce qui améliorerait le manque de spécificité du test HPV.

L'emploi de la cytologie en milieu liquide pour la réalisation d'un test HPV, permet alors la réalisation secondaire du test cytologique chez les femmes ayant un test HPV à haut risque positif, sans reconvoque des patientes. L'âge du début de dépistage HPV est proposé à partir de 25 ans ou vers 30-35 ans, en tous cas environ 10 ans après les premiers rapports sexuels pour un coût/efficacité optimum

En pratique, pour cette méthode de dépistage, les patientes HPV à haut risque positives à frottis anormaux seraient adressées en colposcopie et celles à frottis normaux suivies sur le plan cytologique (figure 21).



**Figure 21.** Proposition d'algorithme pour un test HPV de première intention en dépistage primaire, suivi d'un frottis de seconde intention chez les femmes HPV positives (43).

L'idée de pouvoir identifier par un test simple et reproductible les femmes non exposées au facteur de risque majeur que sont les papillomavirus et qui représentent 90 % d'entre elles après l'âge de 30 ans est intéressante.

### 3.3.2.3. Suivi post-thérapeutique CIN2 ou 3

De nombreux praticiens convaincus de l'utilité du test HPV, le proposent comme le recommande le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) dans le suivi post-thérapeutique des CIN 2-3 où il permet sereinement de remettre dans un suivi de routine trois femmes sur quatre et donc de diminuer considérablement le coût du suivi (118). Cette dernière utilisation ne relève à ce jour d'aucune prise en charge par les assurances.

Une demande de validation et de remboursement a été déposée en 2007 pour le suivi des patientes traitées pour une lésion de type CIN2. Les recommandations des experts internationaux proposent un test HPV à 6 mois environ après conisation (ablation chirurgicale d'une portion du col utérin) en raison de la plus grande sensibilité du test HPV par rapport à un examen cytologique répété plusieurs fois, afin d'exclure toute récurrence de la lésion. Un test HPV à haut risque négatif à 6 mois après le traitement permet donc de ralentir le suivi de cette patiente qui peut retourner à un protocole de dépistage classique.

### 3.3.3. Apports du test HPV

Tout d'abord, le principal avantage du dépistage par ces tests HPV est le nombre restreint de faux négatifs. En effet, le test HPV offre une excellente sensibilité et une valeur prédictive négative quasi parfaite mettant les patientes à l'abri d'une lésion méconnue.

De plus, l'absence de détection d'un HPV permet de définir un groupe de femmes qui a un faible risque de développer une lésion précancéreuse du col et ainsi permet d'espacer l'intervalle de dépistage pour cette population.

L'utilisation du test HPV, en première intention, en tant que nouveau procédé de dépistage primaire du cancer du col est à l'étude depuis plusieurs années et a fait l'objet d'expérimentations dans plusieurs pays européens. L'objectif est de repérer les femmes chez lesquelles les HPV sont persistants et qui sont donc susceptibles de développer des anomalies. Les études ont montré que cette modalité de dépistage pourrait détecter un plus grand nombre de lésions que le frottis mais uniquement chez les femmes de plus de 30 ou 35 ans. Chez les plus jeunes, l'infection par les HPV est trop fréquente et la détecter n'a pas de signification pathologique (63).

En France, des expérimentations vont être prochainement lancées pour étudier les conditions de cette utilisation du test HPV. Un autre intérêt de ce test réside dans le fait qu'il peut être proposé sous la forme d'auto-prélèvements vaginaux auprès des femmes refusant de consulter un médecin pour réaliser l'examen gynécologique. L'auto-prélèvement peut se faire à domicile et doit ensuite être envoyé par la poste au laboratoire. En cas de prélèvement positif, il est nécessaire de consulter son médecin ou gynécologue

pour un frottis. Deux projets expérimentaux, l'un à Marseille, l'autre en Indre-et-Loire, testent actuellement cette modalité (63).

### 3.4. Limites et optimisation du dépistage

Si la fréquence du cancer du col utérin a diminué de façon significative depuis 25 ans, elle n'a en revanche pas beaucoup varié ces dernières années. Selon les chiffres de l'INVS, il y en avait 3295 en 2000 et 3068 en 2005 : c'est une baisse de 1,1% alors que les objectifs du plan cancer seraient une baisse annuelle de 2,5% (119).

La situation française en matière de dépistage du cancer du col de l'utérus n'est pas suffisante. Le cancer invasif persiste pour plusieurs raisons illustrées par une étude nationale portant sur 524 cas de cancers invasifs observés en 2006 (soit 15 % des cancers observés annuellement en France) (99):

- absence de dépistage : 24 % des patientes n'avaient jamais eu de frottis.
- recommandations non suivies : 43 % avaient des frottis irréguliers avec un intervalle toujours supérieur à 3 ans.
- limites de l'outil de dépistage : 27 % avaient un frottis rendu normal dans les 3 ans précédant le diagnostic.
- manque d'organisation du dépistage : 3 % n'avaient pas été revues après un frottis anormal.

– suivi insuffisant des états précancéreux traités : 3 % présentaient un cancer invasif malgré le traitement d'un CIN.

Les principales explications de ce dépistage insuffisant semblent donc être d'une part, le manque de couverture de la population à dépister qui est grandement lié au caractère non organisé du dépistage et d'autre part, à l'imperfection du FCU en tant que test de dépistage en regard de son taux de faux-négatifs.

### 3.4.1. Couverture insuffisante

Le nombre annuel de frottis effectués est suffisant pour couvrir 100% de la population à dépister alors qu'en fait cette couverture n'atteint pas les 60%. En effet, quatre femmes sur dix ne sont pas ou pas assez dépistées, trois femmes sur dix sont trop souvent dépistées et seules trois femmes sur dix bénéficient d'un dépistage conforme aux recommandations (120).

Cela est la conséquence de la politique de dépistage dit « opportuniste » qui prévaut actuellement en France. Ainsi, les femmes non éduquées, non informées ou non consommatrices de soins médicaux ne sont pas ou mal dépistées dans notre pays.

Une enquête de l'INVS en 2005 a recensé l'opinion des femmes échappant au dépistage. Ainsi, les femmes qui n'ont pas effectué de frottis (jamais ou il y a plus de 3 ans) disent ne pas avoir eu le temps (27%) ou disent ne ressentir aucun symptôme (17%). Pour celles n'ayant jamais effectué de frottis, 18% ne se sentent pas concernées à leur âge (elles sont

pourtant majoritairement âgées de 20 à 34 ans) et pour celles qui n'ont pas effectué de frottis dans les trois ans, 16% le relient au fait de ne plus aller chez le gynécologue.

Il est important de renforcer la pratique du dépistage notamment en le proposant systématiquement à celles qui y échappent et surtout en rappelant son intérêt aux femmes. En effet, il est nécessaire de rappeler aux femmes le « pourquoi du frottis ». En ayant intégré, au fil des années, le réflexe du frottis, les patientes en ont parfois perdu les objectifs (« que recherche-t-on ? »).

Les pays où la couverture de dépistage atteint ou même dépasse les 90% sont tous depuis de nombreuses années passés au dépistage organisé et les chiffres d'incidence et de mortalité de ce cancer en sont notablement diminués. De même, pour les départements pilotes du dépistage organisé, une augmentation de la couverture a été observée. Alors que la couverture France entière sur trois ans était de 53,6% pour la période 1998-2000, elle était dans le Bas-Rhin de 82% (121). Dans cette campagne de dépistage alsacienne (campagne EVE), le gain de participation a été particulièrement net chez les femmes de plus de 50 ans (+10%). La campagne EVE est un succès en termes de participation des patientes, d'assurance qualité et de diminution d'incidence du cancer avec un taux de couverture de 86% sur cinq ans après dix ans d'existence (49, 122). Un tel modèle d'organisation pourrait être généralisé à l'ensemble des régions de France.

Il est donc clair que la première urgence pour l'optimisation est l'extension du dépistage à toute la population, ce qui n'est envisageable qu'avec l'instauration d'un dépistage organisé. Cette organisation du dépistage qui ne coûtera pas plus ou pas beaucoup plus, permettra d'éviter de nombreux cancers invasifs dont la prise en charge est très onéreuse pour la société et générateur d'une mortalité certes réduite mais d'une importante

morbidité séquellaire chez des femmes souvent jeunes et parfois encore désireuses de procréer et d'avoir une vie de femme ainsi qu'une sexualité normale.

Les recommandations Européennes sont pourtant aujourd'hui très claires : « Halte au dépistage opportuniste et place au dépistage organisé » (123).

### 3.4.2. Manque de sensibilité du dépistage

Certes, si la couverture de dépistage insuffisante de la population est une cause de développement du cancer, le manque de sensibilité de la méthode de dépistage en constitue une autre.

En effet on remarque que dans 1/3 des cas un cancer se développe chez des femmes dépistées selon les recommandations. Cela démontre bien que l'organisation du dépistage, qui permettrait une considérable amélioration des chiffres épidémiologiques, ne pourra pas faire disparaître la pathologie si elle n'est pas associée à une amélioration de la méthode de dépistage.

La sensibilité nettement supérieure du test HPV par rapport au frottis cervical (cytologie conventionnelle ou en milieu liquide) laisse présager d'un changement de stratégie dans le dépistage du HPV en France. Si actuellement le test HPV n'est prescrit que sur un frottis positif, la politique de dépistage pourrait par exemple s'orienter vers un test HPV en dépistage primaire avec ou non un frottis cervical. Cependant, cette stratégie du test systématique est freinée par l'aspect financier, un frottis étant actuellement beaucoup

moins cher qu'un test HPV. Mais l'offre industrielle pour le dépistage du HPV s'étend, ce qui permettra peut être de faire baisser le prix des tests.

L'introduction du test HPV en dépistage primaire représente donc une voie d'avenir dans le dépistage qui est appelé à être modifié pour de meilleurs résultats, mais qui va sûrement aussi être modifié avec l'arrivée récente de la vaccination. En effet, le test de dépistage à proposer aux femmes vaccinées qui auront l'âge d'être dépistées dans quelques années est une priorité à évaluer dans la perspective d'une diminution des frottis anormaux dans cette population.

Il est important de rappeler que malgré une efficacité proche de 100%, cette prévention primaire par la vaccination ne fera pas disparaître à elle seule le cancer du col, puisque environ 30% de ces cancers sont dus à des génotypes non inclus dans le vaccin et il est donc évident qu'il faudra poursuivre la prévention secondaire.

### 3.5. Prise en charge des frottis anormaux

#### 3.5.1. Diagnostic des frottis anormaux

Chaque année en France, 6 millions de frottis du col de l'utérus sont pratiqués dans le cadre d'un dépistage individuel du cancer du col et environ 4% de ces frottis sont anormaux (94).

Le suivi des frottis anormaux est très important et demande un diagnostic complémentaire. En effet si le frottis permet de détecter les cellules anormales, il s'agit uniquement d'un test de dépistage et non de diagnostic.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) a publié ses recommandations sur la conduite à tenir devant un frottis anormal en 1998 puis celles-ci ont été actualisées en 2002 (111) (annexe 3)

### 3.5.2. Les différents outils diagnostiques

#### 3.5.2.1. La colposcopie

La colposcopie a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie (52).

L'appareil utilisé, le colposcope, est un microscope binoculaire stéréoscopique de faible grossissement doté d'une puissante source de lumière.

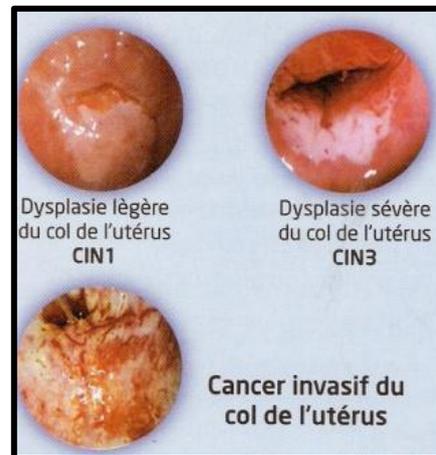
La colposcopie est peu performante lorsqu'elle est utilisée comme outil diagnostique. En revanche, elle est indispensable pour diriger les biopsies et par conséquent aboutir au diagnostic histologique.

#### ➤ *Principe de l'examen*

La colposcopie comporte trois étapes successives qui consistent à examiner l'aspect de l'épithélium cervical après application de sérum physiologique, puis d'acide acétique à 5%, et d'une solution de Lugol.

L'acide acétique provoque une coagulation des protéines or les lésions néoplasiques présentent de fortes quantités de protéines. Cette réaction de coagulation entraîne une

coloration blanchâtre des lésions, qui contraste avec la coloration rosâtre de l'épithélium cervical normal environnant (52) (figure 22).

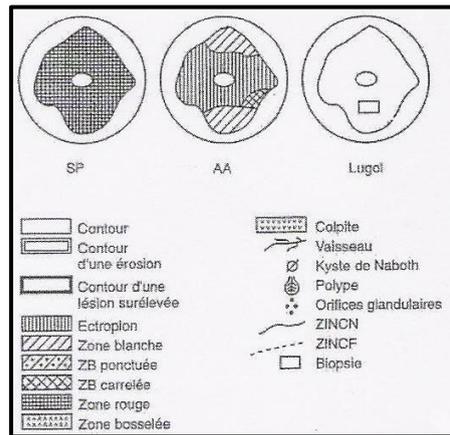


**Figure 22.** Aspects colposcopiques du col après application d'acide acétique (124).

L'application de la solution de Lugol, aussi appelé test de Schiller, entraîne une coloration brunâtre par fixation du Lugol sur l'épithélium normal riche en glycogène. Les régions touchées par une néoplasie intra-épithéliale ou un cancer invasif sont déficientes en glycogène et apparaissent alors d'une couleur jaune moutarde ou safran.

L'étude du col peut s'avérer difficile après l'application des solutions d'acide acétique et de Lugol, d'où la nécessité d'appliquer au préalable une solution de sérum physiologique.

Le compte rendu doit comporter un schéma avec les lésions et l'emplacement des biopsies (figure 23).



**Figure 23.** Exemple de compte-rendu de colposcopie (125)

➤ *Indications*

Il existe un certain nombre d'indications pour cet examen, dont les plus fréquentes sont les tests de dépistage positifs. Le plus souvent, on conseille une colposcopie aux femmes présentant une cytologie anormale du col, généralement décelée à l'occasion d'un frottis cytologique de dépistage.

Utilisée comme outil de diagnostic chez les patientes dont le test de dépistage est positif, la colposcopie a une sensibilité élevée (autour de 85%) et une spécificité d'environ 70% (126).

3.5.2.2. La biopsie cervicale dirigée

La biopsie c'est le prélèvement d'un fragment de tissu en vue d'un examen des cellules au microscope. Pour réaliser le prélèvement de tissu, la pince à biopsie est dirigée sous contrôle colposcopique vers la région ciblée. La biopsie est faite sur la partie la plus

suspecte de la lésion et doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion purement intra-épithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma.

Cet acte est généralement indolore s'il est pratiqué de manière efficace avec une pince à biopsie suffisamment coupante. La biopsie qui vient d'être obtenue doit être aussitôt placée dans un récipient étiqueté contenant 10% de formol et envoyée au laboratoire pour un diagnostic histologique précis des régions anormales (caractère précancéreux ou cancéreux, degré de gravité et étendue) de façon à adapter le traitement à chaque cas (52).

Dans la plupart des cas, le diagnostic va donc se faire à partir du trépied cytologie, colposcopie et biopsie. Le rôle de chaque examen est bien défini dans cette stratégie de dépistage : la cytologie alerte, la colposcopie localise et la biopsie affirme.

### 3.5.2.3. Le curetage endocervical

L'objectif du curetage endocervical (CEC) est de rechercher une lésion inaccessible à la biopsie sous colposcopie. Il ne permet pas d'éliminer une lésion invasive avec certitude car le prélèvement est superficiel. Par conséquent, un CEC négatif ne constitue en aucune façon une preuve catégorique de l'absence de néoplasie dans le canal endocervical.

Le curetage consiste à gratter délicatement la surface du canal endocervical à l'aide d'une curette endocervicale pour récupérer des cellules. L'échantillon cellulaire obtenu est ensuite envoyé au laboratoire pour être examiné.

Il existe trois circonstances dans lesquelles on est amené à pratiquer un curetage endocervical. Tout d'abord, quand l'examen colposcopique de l'exocol n'a révélé aucune

anomalie bien que la femme ait été orientée vers une colposcopie à cause d'une cytologie anormale. Deuxièmement, si la cytologie de la patiente orientée vers une colposcopie suggère la présence éventuelle d'une lésion glandulaire. En effet, une lésion glandulaire se développe généralement à partir de l'épithélium cylindrique dans le canal endocervical, donc dans ce cas il faut faire le curetage indépendamment des résultats de l'examen colposcopique. Troisièmement, si la colposcopie n'est pas jugée satisfaisante parce que la zone de remaniement est intériorisée et donc non visible dans sa totalité (52).

Le CEC étant susceptible d'entraîner des complications pendant la grossesse, il est formellement déconseillé chez la femme enceinte.

### 3.5.3. Prise en charge thérapeutique des CIN

La méthode thérapeutique utilisée est envisagée en fonction du trépied diagnostic : cytologie-colposcopie-histologie. La stratégie thérapeutique doit tenir compte de l'âge de la patiente, de la situation de la zone de jonction, de la concordance ou non des trois éléments de la triade diagnostique.

Il existe deux méthodes de traitement, soit par ablation (destruction des tissus anormaux sous l'effet de la chaleur ou du froid) soit par exérèse (excision chirurgicale des tissus anormaux). Le principal inconvénient des méthodes de destruction des tissus réside dans le fait qu'elles ne permettent pas d'obtenir un échantillon tissulaire pour l'examen et la confirmation histologique de la lésion, à moins qu'une biopsie ait été prélevée avant de procéder au traitement.

En France, l'ablation par laser ou autre procédé destructeur sont peu utilisés. On leur préfère l'exérèse de la lésion qui permet de garder une pièce opératoire analysable en coupes sériées. La conisation est le plus souvent réalisée à l'anse diathermique mais elle peut aussi être effectuée au bistouri ou au laser (90).

Quelle que soit la technique utilisée, le geste de résection doit être pratiqué sous contrôle colposcopique par un colposcopiste entraîné afin de tenter de réaliser une résection « sur mesure ». En effet, le geste de résection doit être adapté à la taille réelle de la lésion afin de retirer, si possible, que la lésion afin de ne pas compromettre la fertilité ultérieure des patientes, souvent jeunes. Quant à l'hystérectomie, il s'agit d'une intervention chirurgicale lourde, parfois associée à graves complications (infections, hémorragies, lésions aux organes voisins), et qui ne peut donc être utilisée pour traiter des lésions précancéreuses, sauf s'il existe d'autres raisons justifiant l'ablation de l'utérus.

#### 3.5.3.1. Traitements par destruction

##### ➤ *Cryothérapie*

La cryothérapie est une méthode qui utilise le froid pour geler les cellules anormales. Elle est réalisée à l'aide d'une sonde cryogénique. La source de froid est un gaz réfrigérant liquide (CO<sub>2</sub> ou N<sub>2</sub>O) contenu dans un réservoir transportable. Cette méthode est souvent considérée comme la plus pratique dans les pays pauvres car elle est simple, peu coûteuse et ne nécessite pas d'électricité.

La cryothérapie est efficace à environ 90% pour le traitement des lésions de haut grade, à douze mois après le traitement.

En revanche cette méthode a un taux de guérison plus faible pour les lésions plus larges (plus larges que la sonde utilisée ou occupant, en moyenne, plus de 75% de la surface du col de l'utérus) et pour les lésions qui s'étendent dans le canal cervical.

Cette option de traitement est généralement bien acceptée par les femmes. Des douleurs ou des crampes peuvent être ressenties pendant le traitement ou deux à trois jours après. Les pertes vaginales aqueuses abondantes, pouvant durer jusqu'à quatre semaines, constituent l'effet secondaire le plus fréquemment rencontré de la cryothérapie. La cicatrisation a lieu au cours des six premières semaines suivant la cryothérapie

➤ *Electrocoagulation et vaporisation laser*

La technique d'électrocoagulation repose sur la fulguration des lésions par le passage d'un courant à haute fréquence. Cette technique est rapide mais la cicatrisation est lente, douloureuse, et le risque de récurrence est important.

La vaporisation laser est une technique de destruction tissulaire obtenue à l'aide d'un faisceau lumineux monochromatique infrarouge de forte densité d'énergie. Le principe est de coaguler les vaisseaux sous-jacents et ainsi d'entraîner la nécrose de la lésion.

### 3.5.3.2. Traitement par exérèse : conisations

La conisation consiste en l'ablation d'un cône tissulaire constitué du col utérin et du canal endocervical. L'ablation peut se faire à l'aide d'un bistouri (conisation à froid) mais le procédé le plus utilisé est la résection à l'anse diathermique (R.A.D.).

➤ *Résection à l'anse diathermique*

Des méthodes de traitement par exérèse telles que la RAD ont l'avantage de fournir des spécimens pour diagnostic histologique, permettant de réduire les possibilités de ne pas diagnostiquer un cancer invasif ou de ne pas éliminer toutes les cellules précancéreuses. De plus, cette méthode permet de traiter des lésions étendues au canal endocervical.

La RAD, parfois connue sous le nom de « résection de la zone de transformation par une large anse », consiste à retirer les régions anormales du col à l'aide d'une fine anse métallique chauffée sous l'effet d'un courant électrique. La RAD permet d'éliminer avec succès les lésions précancéreuses dans plus de 90% des cas.

La RAD est associée à un taux un peu plus élevé de complications et d'effets secondaires tels que les saignements et les douleurs post-opératoires.

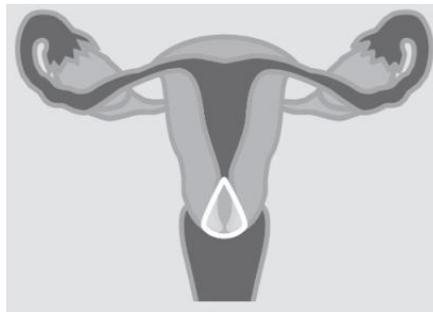
La cryothérapie et la résection à l'anse diathermique (RAD) sont les deux techniques recommandées pour traiter les lésions précancéreuses en ambulatoire. L'efficacité des deux techniques est comparable mais le coût de la cryothérapie reste tout de même nettement inférieur à celui de la RAD (52, 127).

En résumé, la cryothérapie est plus simple et moins coûteuse mais la RAD constitue le traitement de choix, si la lésion est trop étendue par rapport à la surface de la sonde cryogénique, si elle est située dans le canal endocervical ou s'il faut un échantillon tissulaire pour l'histologie.

➤ *Conisation à froid*

La conisation consiste à retirer du col une région en forme de cône comprenant l'exocol et l'endocol grâce à un bistouri froid ou à un laser (figure 24).

On a recours à la conisation à froid quand les critères d'admissibilité pour la cryothérapie et la RAD ne sont pas remplis. Cette intervention chirurgicale assez lourde qui consiste à retirer une importante région du col à l'aide d'un scalpel, est généralement réalisée sous anesthésie générale ou régionale (spinale ou épidurale) et nécessite donc une hospitalisation.



**Figure 24.** Région du col retirée par conisation (126)

L'étendue de la conisation dépendra de la taille de la lésion et de la probabilité de trouver un cancer invasif. Il faut également tenir compte du désir d'enfant de la patiente, car cette intervention peut parfois provoquer une sténose ou une incompetence cervicale. Le tissu excisé est ensuite envoyé au laboratoire de pathologie pour établir le diagnostic histologique et vérifier que tout le tissu anormal a bien été enlevé.

Elle dure moins d'une heure et la patiente peut généralement sortir de l'hôpital le jour même ou le lendemain.

### 3.5.4.Prise en charge thérapeutique des cancers du col

Le traitement du cancer du col varie selon les patientes, en fonction du stade de la tumeur, de l'âge de la patiente, de l'existence d'autres pathologies.

Le taux de guérison du cancer invasif du col dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic et de la disposition d'un traitement. L'issue d'un cancer du col non traité est presque toujours fatale.

Dès le diagnostic, la prise en charge, du fait de sa complexité, doit être pluridisciplinaire et réalisée par une équipe spécialisée. Il existe plusieurs méthodes thérapeutiques qui peuvent être combinées selon la décision de l'équipe médico-chirurgicale.

En 2007, 2900 nouvelles patientes sont rentrées en ALD (Affection Longue Durée) pour un cancer invasif du col utérin (63). La prise en charge de ces femmes a récemment fait l'objet d'un guide ALD destiné aux médecins traitants, réalisé par la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National du Cancer (INCa) (128). La chirurgie carcinologique gynécologique, la radiothérapie et la chimiothérapie doivent aujourd'hui être réalisées au sein d'établissements disposant d'une autorisation pour l'activité de soins « traitement du cancer ».

#### 3.5.4.1.Méthodes thérapeutiques

Le traitement du cancer du col repose essentiellement sur la chirurgie ou la radiothérapie et parfois même sur une combinaison des deux. La chimiothérapie n'est pas utilisée comme traitement de première ligne, mais elle peut être utilisée parallèlement à la radiothérapie.

La chirurgie curative vise à enlever la tumeur primaire et toutes ses extensions en une seule opération. L'importance de l'intervention dépendra du stade clinique de la tumeur et de ce que voit le chirurgien au fur et à mesure qu'il opère.

➤ *Chirurgie*

L'hystérectomie radicale et la lymphadénectomie pelvienne (ablation des ganglions lymphatiques de la région pelvienne) sont les principales méthodes chirurgicales, même si l'hystérectomie simple et la trachélectomie sont indiquées dans certains cas particuliers. Ce genre d'intervention nécessite une hospitalisation d'environ 7 à 10 jours, mais il faut compter entre 6 et 12 semaines pour un complet rétablissement.

La trachélectomie simple consiste à ôter le col de l'utérus. La trachélectomie radicale (également désignée sous le terme de trachélectomie élargie) consiste à retirer non seulement le col, mais aussi le paramètre (tissu fibro-cellulaire qui s'étend entre les bords latéraux du col utérin et la paroi pelvienne latérale droite et gauche) et la partie supérieure du vagin.

L'hystérectomie consiste à enlever l'utérus. Lors de l'hystérectomie simple, on procède à l'ablation de la totalité de l'utérus, y compris du col. Il n'est pas forcément nécessaire de réaliser l'ablation des ovaires et des trompes de Fallope. En revanche, dans le cas d'une hystérectomie radicale, on procède à l'ablation de l'utérus, des tissus environnants et de la partie supérieure du vagin.

### ➤ *Radiothérapie*

Il existe deux grandes catégories de radiothérapie selon le positionnement de la source d'irradiation par rapport au patient :

- téléthérapie : source d'irradiation éloignée du patient ;
- curiethérapie : petites sources radioactives placées dans les cavités corporelles.

Les traitements curatifs du cancer du col reposent généralement sur une combinaison de téléthérapie pelvienne et de curiethérapie intravaginale.

La curiethérapie consiste à placer une source radioactive au contact direct de la tumeur dans la cavité utérine et le vagin. Cette opération est réalisée sous anesthésie générale.

### ➤ *Chimiothérapie*

La chimiothérapie n'est pas utilisée comme traitement de première ligne du cancer du col.

Elle est généralement combinée avec la chirurgie ou la radiothérapie pour traiter les tumeurs bourgeonnantes. Le cisplatine est le produit le plus fréquemment utilisé.

#### 3.5.4.2. Traitement en fonction du stade

Lorsque le cancer est confiné au col, l'intervention peut se limiter, chez la femme jeune désirant encore des enfants, à une simple conisation sous couvert d'une surveillance attentive.

Dans le cadre d'un traitement standard du cancer du col, on pourra avoir recours soit à la chirurgie, soit à la radiothérapie, soit à une combinaison des deux. Les stades précoces des cancers du col (stade I et IIA) peuvent être traités par l'une ou l'autre de ces méthodes.

Cependant, pour ces cancers de stade précoce, la chirurgie est souvent le traitement de

choix car l'hospitalisation dure moins de 2 semaines, l'extension du cancer peut être immédiatement évaluée et la tumeur complètement retirée, les fonctions ovariennes sont préservées (ce qui est particulièrement important pour les patientes non ménopausées) et le fonctionnement, l'élasticité et la lubrification du vagin sont préservés. Les taux de survie à 5 ans avec la chirurgie sont similaires à ceux obtenus avec la radiothérapie, sauf qu'il faut 6 semaines pour administrer une radiothérapie et qu'il n'est pas possible d'évaluer l'étendue totale de la tumeur. Par ailleurs, les séquelles de la radiothérapie telles que fibrose (perte de l'élasticité), sécheresse et sténose (raccourcissement et rétrécissement) vaginales peuvent rendre l'acte sexuel douloureux.

Par contre, la radiothérapie constitue le traitement de choix lorsque la maladie s'est étendue au-delà du col et des culs de sac vaginaux, et que la chirurgie dans ce cas n'est plus efficace. Le traitement du cancer du col par radiothérapie peut parfois combiner une radiothérapie externe (pour traiter le pelvis dans sa totalité) et une irradiation intracavitaire (dirigée sur le col). L'irradiation intracavitaire doublée d'une radiothérapie externe est associée à un meilleur contrôle de la maladie et à une meilleure survie, comparé au seul traitement par radiothérapie externe dans le cas d'un cancer localement avancé de stade IIB et III

#### 3.5.4.3. Pronostic et survie

En moyenne, la survie à 5 ans varie entre 60 et 99% pour les stades précoces du cancer du col utérin mais demeure inférieur à 50% pour les stades tardifs. Les taux de survie en fonction du stade du cancer du col utérin sont présentés en annexe 4 .

Il existe plusieurs facteurs influant sur le pronostic (129) :

- stade clinique de la maladie au moment du diagnostic : principal prédicteur de survie à long terme quand l'accès au traitement est garanti ;
- âge : déclin du taux de survie avec l'âge. Le pronostic est plus favorable chez les femmes les plus jeunes (15-44 ans) avec une survie relative estimée à 82% que chez les plus âgées (38% chez les femmes de 75 ans et plus) (130) ;
- état des ganglions ;
- état de santé général, statut nutritionnel, anémie ;
- degré d'immunodéficience.

## 4. La vaccination HPV

Récemment encore, la prévention contre le cancer du col de l'utérus était uniquement fondée sur le dépistage des lésions cervicales précancéreuses par frottis cervico-utérin.

Nous disposons maintenant d'une nouvelle approche préventive : la vaccination contre les papillomavirus. En France, deux vaccins prophylactiques dirigés contre certains papillomavirus humains ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. Des politiques de vaccination ont été mises en place dans l'ensemble des pays européens suivant des protocoles quelque peu différents.

### 4.1. Histoire et principe de la vaccination

Les vaccins anti-HPV mis sur la marché sont des vaccins prophylactiques, c'est-à-dire qu'ils sont indiqués dans la prévention des infections à HPV donc dans la prévention des dysplasies et du cancer du col de l'utérus.

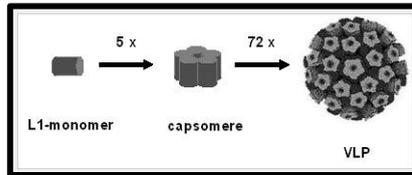
Comme pour d'autres vaccins prophylactiques, l'objectif principal des vaccins anti-HPV est de générer des taux importants d'anticorps capables de neutraliser l'inoculum viral.

### 4.1.1.Histoire de la vaccination HPV

Le développement de vaccins prophylactiques HPV s'est longtemps heurté à divers problèmes techniques. Le cycle viral du papillomavirus étant strictement lié à la différenciation des cellules épithéliales, il est donc difficile de produire ce virus en culture et ainsi d'envisager l'élaboration de vaccins atténués ou tués. De plus, les vaccins vivants atténués auraient contenu des gènes viraux potentiellement oncogènes ce qui aurait interdit leur utilisation à titre préventif chez les individus en bonne santé.

Pour produire ce vaccin, l'attention s'est alors tournée vers la protéine L1, protéine majeure de capsid, qui porte les épitopes conformationnels responsables de l'induction d'anticorps neutralisants. Les premières tentatives visant à produire cette protéine à partir de bactéries ont échoué : la protéine purifiée était le plus souvent produite sous une mauvaise conformation et n'induisait pas une production suffisante d'anticorps neutralisants dans les modèles animaux.

La réalisation de vaccins préventifs anti-HPV a été possible seulement à partir des années 1990 avec la découverte des pseudoparticules virales (VLP : *Virus Like Particles*). On a observé que la protéine L1 avait la capacité spontanée de s'auto agencer dans les cellules eucaryotes pour former une enveloppe sphérique tout à fait semblable à celle du virus (figure 25). Ces pseudoparticules virales ressemblent donc au virus sans contenir son matériel génétique. De ce fait, une fois inoculées, elles ne provoquent pas la maladie mais en revanche, suscitent une réaction immunitaire en trompant le système immunitaire qui les reconnaît comme des virus. C'est de cette innovation importante basée sur la production des VLP qu'est né le principe de vaccination contre les papillomavirus.

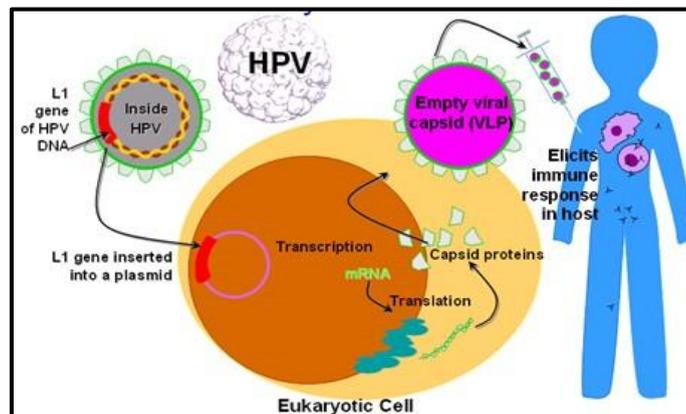


**Figure 25.** Transformation de la protéine L1 en VLP (131)

## 4.1.2. Principe et mécanisme d'action du vaccin

### 4.1.2.1. Fabrication des VLP (pseudo particules virales)

Il s'agit donc de produire une capside entière composée de l'assemblage de la protéine majeure L1 de l'enveloppe virale des HPV. Les VLP sont produites par génie génétique *in vitro* : on introduit le gène L1 dans différentes cellules eucaryotes (insectes, levures...) (figure 26). Le Gardasil® est produit sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*), le Cervarix® sur cellules d'insectes (système baculovirus).

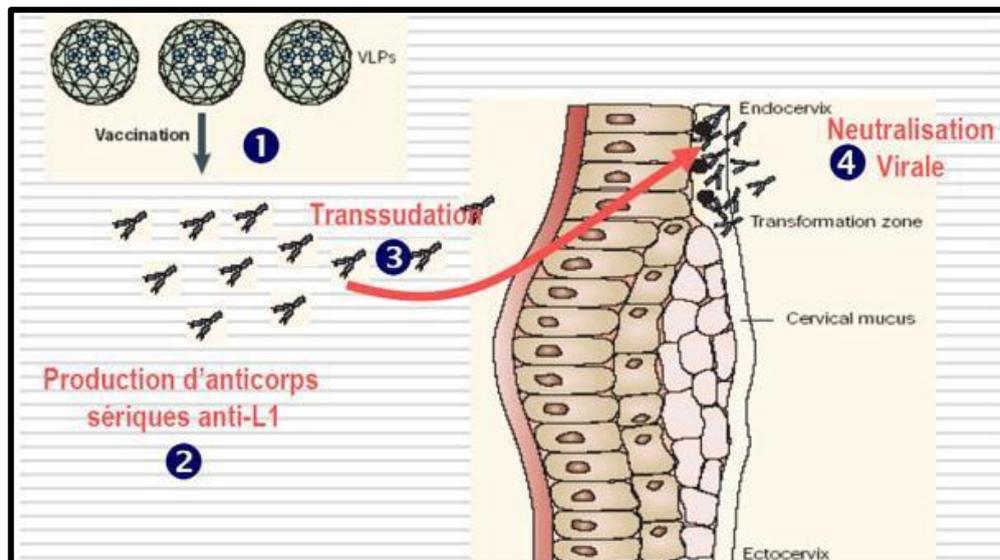


**Figure 26.** Synthèse des VLP (132)

#### 4.1.2.2. Mécanisme d'action du vaccin

Le but de ces vaccins prophylactiques est de produire des titres élevés d'anticorps qui pourraient neutraliser les particules virales avant leur entrée dans l'épithélium épidermoïde de la zone de transformation du col utérin, prévenant ainsi l'acquisition d'une infection à HPV. Ces anticorps sont produits en réponse à l'injection des VLP contenus dans le vaccin et sont donc dirigés contre la protéine L1 du virus.

La vaccination se faisant par voie parentérale, les anticorps sériques vont atteindre la muqueuse vaginale par transsudation (figure 27), afin de neutraliser les virus introduits localement lors de rapports sexuels. S'il y a alors contamination par un HPV, le virus va pénétrer au niveau de la cavité vaginale et les anticorps neutralisants vont aller se fixer sur les déterminants L1 de la capsid virale et ainsi empêcher l'infection des cellules basales par le virus.



**Figure 27.** Mode d'action du vaccin anti HPV (133)

L'immunité conférée par les VLP est systématique et très élevée, beaucoup plus intense que celle induite par une infection naturelle.

#### 4.1.2.3. Spécificité de type

Les anticorps produits sont spécifiques du type d'HPV. Heureusement, 70% des cancers sont induits par deux types (HPV16 et 18) ce qui permet d'avoir un fort taux de protection en développant un vaccin protégeant contre deux types. C'est donc principalement contre ces 2 génotypes que l'effort de recherche a porté.

En plus d'être responsables d'environ 70% des cancers du col de l'utérus, les HPV de types 16 et 18 sont estimés responsables d'environ 80% des adénocarcinomes in situ (AIS), 45-70% des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), 25% des dysplasies de bas grade du col de l'utérus (CIN 1) et environ 70% des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et du vagin (VaIN 2/3) (46).

Si les génotypes d'HPV 16 et 18 sont fréquemment à l'origine des lésions du col, il existe tout de même une part non négligeable de lésions dues à des génotypes différents. Dans ce cas, on pourrait se demander pourquoi ne pas accroître le nombre de génotypes dans le vaccin. En effet, augmenter le nombre de VLP différentes dans le vaccin permettrait d'augmenter le taux de couverture théorique. Par exemple, en associant les HPV 16, 18, 31 et 45 on obtiendrait une couverture théorique contre 80% des cancers du col ou en associant les HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 56 on aurait une couverture contre 88% des cancers du col (134). Mais la difficulté et le coût sont deux facteurs limitant sans compter

la difficulté d'évaluer le pouvoir protecteur vis-à-vis de génotypes relativement peu fréquents.

De plus, la répartition des génotypes varie selon les pays. En effet, si les HPV 16 et 18 sont les plus fréquemment retrouvés quelque soit la zone géographique considérée, les autres génotypes dits à haut risque les plus courants (31,33,45,52,58) se répartissent inégalement selon les régions, avec une prédominance du génotype 31 en Amérique centrale et du Sud, du génotype 33 en Europe et en Amérique du Nord, du génotype 45 en Asie et en Afrique (30).

Un des points importants en recherche et développement sur les vaccins est donc le nombre de types viraux à inclure comme agents immunogènes. Les études épidémiologiques disponibles sont assez convaincantes pour attribuer à chaque type viral la proportion des cancers du col dont ils sont responsables. Cependant, l'impact potentiel de la vaccination HPV est complexe à définir car les génotypes diffèrent selon les pays, selon les lésions concernées et plus le nombre de génotypes est important dans un vaccin plus on risque de voir l'efficacité de la réponse immunitaire diminuer par génotype.

Ainsi, deux options vaccinales ont été choisies : un vaccin bivalent (type 16 et 18) ciblant la protection contre le cancer du col puisque les HPV 16 et 18 sont responsables de 70% des cancers du col et un vaccin quadrivalent (types 6,11,16 et 18) permettant de protéger à la fois contre le cancer du col et contre les condylomes acuminés sachant que les HPV 6 et 11 sont impliqués dans environ 90% des condylomes et 10% des dysplasies de bas grade du col de l'utérus (134).

Même si la réponse immunitaire est fortement corrélée au type d'HPV, certains auteurs rapportent qu'une immunisation croisée est possible avec des types viraux phylogénétiquement proches des types 16 et 18 comme par exemple les types 31 et 45.

## 4.2. Présentation générale des deux vaccins disponibles

Deux vaccins anti-HPV (figure 28), tous deux basés sur le même principe de fabrication par VLP, ont été développés récemment. Ainsi, le vaccin quadrivalent Gardasil des laboratoires Sanofi Pasteur MSD a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne en septembre 2006 et a été commercialisé en France le 23 novembre 2006. Le vaccin bivalent Cervarix a lui obtenu son AMM européenne un an plus tard, en septembre 2007, et a été commercialisé en France le 17 mars 2008 par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK).



**Figure 28.** Les deux vaccins anti-HPV disponibles sur le marché

### 4.2.1.Composition

Les substances actives sont des protéines non infectieuses hautement purifiées de chaque type du Papillomavirus Humain (6, 11, 16 et 18). La teneur en VLP1 diffère selon les types HPV et les vaccins (tableau VIII).

Les adjuvants sont des composants qui augmentent la réponse immunitaire. Leur utilisation a pour but d'améliorer l'immunogénicité de l'antigène administré et ainsi de réduire la quantité d'antigène par dose vaccinale ou le nombre d'injections assurant une immunité protectrice.

**Tableau VIII.** Caractéristiques principales des deux vaccins.

	<b>Gardasil</b>	<b>Cervarix</b>
<b>Caractéristiques</b>	Vaccin quadrivalent	Vaccin bivalent
	HPV 6, 11, 16 et 18	HPV 16 et 18
<b>Système d'expression</b>	Levures ( <i>S. cerevisiae</i> )	Cellules d'insectes infectées par baculovirus
<b>Composition, teneur en VLP1</b>	20 µg HPV 6	
	40 µg HPV 11	
	40 µg HPV 16	20 µg HPV 16
	20 µg HPV 18	20 µg HPV 18
<b>Adjuvant</b>	Sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (225 µg)	ASO4 (500 µg d'hydroxyde d'aluminium + 50 µg de lipide A détoxifié)
<b>Dose et voie d'administration</b>	0,5 ml en intramusculaire	0,5 ml en intramusculaire
<b>Schéma vaccinal</b>	0, 2, 6 mois	0, 1, 6 mois

Gardasil® est indiqué pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), des cancers du col de l'utérus et des verrues génitales externes dus aux Papillomavirus Humains (HPV) de type 6, 11, 16 et 18.

L'indication pour la prévention des lésions précancéreuses du vagin (VaIN 2/3) dues aux papillomavirus humain de types 16 et 18, a été obtenue plus tard par une extension de l'autorisation de mise sur le marché en juillet 2008.

Cervarix est indiqué pour la prévention des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade (CIN de grade 2 et 3) et du cancer du col de l'utérus dus aux Papillomavirus Humains de type 16 et 18.

Cervarix est destiné aux jeunes filles et femmes à partir de l'âge de 10 ans et le Gardasil à partir de 9 ans. En France, la vaccination a lieu plus tard mais il existe des pays qui vaccinent les filles à partir de ces âges (135).

### 4.2.3. Posologie

Comme résumé dans le tableau, les deux vaccins s'administrent en trois doses avec un schéma d'injection différent : 0, 2, 6 mois pour le Gardasil et 0, 1, 6 mois pour le Cervarix.

Pour le Gardasil, il est notifié dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (135) que si un autre schéma de vaccination s'avère nécessaire, la deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an.

La personne à vacciner doit recevoir les trois doses du schéma vaccinal sinon elle pourrait ne pas être totalement protégée. Si le schéma vaccinal a été interrompu, il n'est pas nécessaire de recommencer la série des trois doses mais les doses de vaccin restantes doivent être administrées en se conformant le plus possible au calendrier recommandé (136).

Gardasil et Cervarix peuvent être administrés en même temps qu'un vaccin hépatite B ou un vaccin combiné de rappel diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire), poliomyélitique (inactivé), à un site d'injection différent pendant la même visite (135, 137).

#### 4.2.4.Effets indésirables

Comme tous les vaccins et les médicaments, Gardasil et Cervarix peuvent provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

##### 4.2.4.1.Effets indésirables mentionnés dans le Résumé des caractéristiques du produit

La tolérance de ces vaccins au cours des essais a été bonne. Les réactions les plus fréquentes sont la douleur, la rougeur et l'œdème au site d'injection notées pour 86% des injections du vaccin quadrivalent contre 77% des injections de l'adjuvant seul, et après 94% des injections du vaccin bivalent contre 88% pour l'adjuvant seul. Les réactions générales les plus fréquentes sont des céphalées, des syndromes gastro-intestinaux, de la fièvre et une fatigue d'intensité légère à modérée. Elles sont présentes dans des proportions similaires pour le vaccin ou l'adjuvant seul : 69% des sujets pour le vaccin quadrivalent,

86% pour le vaccin bivalent (138-140). Aucun risque particulier grave n'a été signalé, ni durant la phase de développement de Gardasil ni durant celle de Cervarix.

Les effets indésirables inscrits dans les notices (141, 142) des deux vaccins sont répertoriés dans le tableau IX selon leur fréquence d'observation après administration.

**Tableau IX.** Effets indésirables des vaccins selon leur fréquence de survenue.

	<b>Gardasil</b>	<b>Cervarix</b>
Très fréquent (plus de 1 patient sur 10)	Douleur, gonflement et rougeur au point d'injection Fièvre	Douleur, rougeur, gonflement au point d'injection Céphalées, myalgies
Fréquent (plus de 1 patient sur 100)	Ecchymose, démangeaisons au point d'injection Douleurs des membres	Fièvre, troubles gastro-intestinaux Arthralgie, urticaire
Peu fréquent (> 1/1000 et < 1/100) et rarement (moins de 1/1000)	Urticaire Bronchospasme	Induration au point d'injection, paresthésie locale Sensation vertigineuse Infection des voies respiratoires supérieures

Lors de l'administration concomitante de Gardasil® avec un vaccin combiné de rappel diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomyélitique pendant la même visite, il y a eu plus de maux de tête et de gonflements au site d'injection (135).

Les deux vaccins présentent peu de contre-indications. Il ne faut pas utiliser un de ces deux vaccins si la personne est allergique à l'une des substances contenues dans le vaccin, si elle a déjà développé une réaction d'hypersensibilité à la dose précédente du vaccin ou si la personne présente une maladie avec une fièvre élevée. Cependant une fièvre modérée ou

une infection des voies respiratoires supérieures (par exemple un rhume) ne suffit pas à elle seule à retarder la vaccination.

Les deux vaccins anti-HPV ne sont pas conseillés pendant la grossesse par manque d'études donc, si possible, il faut retarder la vaccination après l'accouchement. Si l'on découvre qu'une femme est enceinte après le début de la série vaccinale, les doses restantes doivent être reportées après la fin de la grossesse. Durant les études de phase III du Gardasil, 1 115 participantes sont devenues enceintes dans le groupe vacciné et 1 151 dans le groupe placebo (143). La grossesse était un critère d'exclusion pour les participantes aux essais, mais ces femmes sont devenues enceintes pendant l'étude. La proportion d'avortement spontané a été semblable dans les deux groupes et des anomalies congénitales ont été relevées chez 15 cas du groupe vacciné et 16 cas du groupe placebo. Aucun cas n'a été associé au vaccin, ces taux d'anomalies congénitales étant les mêmes que dans les registres de surveillance de la population générale.

Par contre pendant l'allaitement, le RCP de Gardasil mentionne qu'il est possible de se faire vacciner alors que le RCP de Cervarix dit que le vaccin ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques éventuels.

#### 4.2.4.2. Effets indésirables après mise sur le marché et pharmacovigilance

En complément du plan de gestion des risques européen existant pour les deux vaccins (144, 145), l'Afssaps a mis en place un plan national de gestion des risques pour le Gardasil (146). Son but est de détecter et étudier tout signalement d'effets indésirables nouveaux dans les conditions réelles d'utilisation de ce vaccin. Ce plan comprend une

surveillance nationale renforcée de pharmacovigilance ainsi qu'un registre des grossesses, confiés respectivement aux Centres Régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux et Lyon.

Par ailleurs, l'Afssaps réalise, en collaboration avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), un suivi des 3,7 millions d'adolescentes et de jeunes filles âgées de 14 à 23 ans pour comparer l'apparition de manifestations auto-immunes chez les populations vaccinées et non-vaccinées.

➤ *Bilan en 2008*

Le bilan arrêté à la fin du mois de juin 2008 (147) montre qu'environ 1,4 million de doses ont été délivrées, 800 000 jeunes filles ou jeunes femmes ont été vaccinées. Parmi elles, on estime que 400 000 jeunes filles ont reçu une seule dose, 200 000 deux doses et 200 000 autres ont reçu les trois doses. Par ailleurs, selon une étude réalisée auprès d'un panel de médecins, 94% des prescriptions sont réalisées aux âges recommandés (14-23 ans). La majorité d'entre elles concernent essentiellement des rattrapages entre 15 et 23 ans, et peu d'adolescentes âgées de 14 ans (jusqu'à 14% des vaccinées). Les principales données de pharmacovigilance sont les suivantes :

- Environ 700 notifications ont été recueillies et analysées. Près de 86% d'entre elles concernent des effets indésirables connus bénins et transitoires avec une prédominance de réactions au site d'injection (douleur), fièvre, syncopes vasovagales. Quelques cas d'urticaire et de lymphadénopathies ont été également rapportés ;

- Les effets indésirables graves ayant nécessité une hospitalisation concernent majoritairement des réactions attendues (syndromes fébriles, arthromyalgies, syncopes), toutes d'évolution favorable ;
- Quelques cas de maladies auto-immunes (démýélinisations aiguës centrales, arthrites et thrombopénies), souvent peu documentés, ont été signalés mais ne permettent pas d'établir un lien de causalité ; leur nombre reste très inférieur au nombre attendu en l'absence de vaccination ;
- Aucun effet indésirable pour la trentaine de cas d'exposition à Gardasil® au cours ou un mois avant une grossesse n'a été rapporté durant la période d'analyse.

Ces données ne modifient pas le profil de sécurité d'emploi du Gardasil® tel qu'il a été défini au moment de son autorisation de mise sur le marché.

L'Afssaps rappelle qu'en janvier dernier, l'Agence européenne du médicament (EMA) a confirmé qu'aucun lien de causalité n'avait été établi entre les deux cas européens de mort subite inexplicée et la vaccination par Gardasil®. A ce jour, aucun décès n'a été rapporté en France.

De plus, en mai 2008, l'EMA a décidé de modifier le résumé des caractéristiques du produit pour notamment inclure le risque de syndrome de Guillain-Barré, à la suite de cas signalés majoritairement aux Etats-Unis et sans qu'aucun lien de causalité n'ait été défini. A ce jour, aucun cas similaire n'a été rapporté en France.

#### ➤ *Bilan en 2009*

Un bilan à la fin du mois de mai 2009 (148) montre qu'environ 2,7 millions de doses de Gardasil® ont été délivrées. On estime qu'environ 1,1 million de jeunes filles ou jeunes

femmes ont été vaccinées. Parmi elles, 60% ont reçu trois doses, 20% deux doses et 20% une dose. La majorité des prescriptions sont réalisées chez des jeunes filles âgées de 15 à 23 ans. On peut cependant constater que les prescriptions réalisées chez les adolescentes âgées de 14 ans ont augmenté depuis juillet 2008 (de 14% à 21% des vaccinées).

Les principales données de pharmacovigilance sont les suivantes :

- Plus de 1300 notifications ont été recueillies et analysées. Comparativement au bilan communiqué par l’Afssaps en juillet 2008, la proportion et la nature des effets indésirables restent similaires.
- L’analyse des cas supplémentaires d’effets indésirables graves ayant conduit à une hospitalisation ne diffère pas de celle des cas précédemment notifiés dans le cadre du bilan précédent. Les réactions attendues de type syndromes fébriles, arthromyalgies, syncopes prédominent.
- Le nombre de manifestations auto-immunes recueillies (démýélinisations aiguës centrales, arthrites, lupus érythémateux systémique, thyroïdite, diabète insulino-dépendant et thrombopénies) reste faible et inférieur à celui observé dans la population générale sur la base des données d’incidence et de prévalence disponibles. L’analyse de chaque cas déclaré n’a pas permis d’établir un lien de causalité entre la vaccination et les complications observées.
- Aucun signal particulier n’a été identifié pour plus de 70 cas d’exposition à Gardasil<sup>®</sup> au cours ou un mois avant une grossesse.

En février 2009, deux cas de syncope et d’état de mal épileptique (perte de connaissance associée à des convulsions prolongées et répétées) ont été rapportés en Espagne chez deux

adolescentes âgées de 14 et 15 ans, vaccinées avec le lot NH52670 de Gardasil®. Pour ces deux adolescentes, les effets indésirables sont apparus dans l'heure suivant l'administration de la deuxième dose de vaccin. Par mesure de précaution, l'Agence espagnole du médicament a suspendu temporairement la distribution et a procédé au rappel du marché espagnol de ce lot de vaccin. Aucun effet indésirable n'avait été rapporté lors de l'administration de la première dose vaccinale, et l'évolution a été favorable chez ces deux patientes. Le Comité des médicaments humains (CHMP) et le Groupe de Travail de Pharmacovigilance Européen (PhVWP) poursuivent actuellement les investigations auprès du laboratoire. Néanmoins, à l'issue de l'évaluation des données disponibles, l'Agence Européenne du Médicament considère comme improbable l'association entre la vaccination avec Gardasil® et les effets observés. Elle recommande ainsi la poursuite de la vaccination selon le calendrier vaccinal en vigueur dans chaque Etat Membre.

A la suite du signalement d'événements indésirables inattendus, notamment aux Etats-Unis, en Australie et en Espagne, l'Agence européenne du médicament en lien avec les agences nationales a successivement examiné le risque d'apparition de réactions anaphylactiques – risque déjà mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit - de syncopes associées à des mouvements tonico-cloniques et de pathologies démyélinisantes du système nerveux central au cours de l'administration de Gardasil®. A l'issue de ces analyses, l'EMA a recommandé de modifier le résumé des caractéristiques du produit de ce vaccin et d'y inclure le seul risque de « syncopes parfois accompagnées de mouvements tonico-cloniques ». Dans ce cadre, afin de prévenir la survenue des syncopes, l'Afssaps souhaite rappeler que les personnes vaccinées par Gardasil doivent être suivies avec attention durant les 15 minutes suivant son administration.

Enfin, au début de l'été, la Food and Drug Administration (FDA) a fait état de cas d'événements thrombo-emboliques (phlébite, embolie pulmonaire) pour lesquels l'association avec le vaccin Gardasil® ne peut être considérée comme établie en raison de la présence d'au-moins un facteur de risque coexistant (contraception, tabac, obésité,...) dans 90% des cas. L'évaluation récente de ce point par l'EMA a conduit aux mêmes conclusions que la FDA. A l'heure actuelle, aucun signal n'a été identifié en France concernant les événements thromboemboliques.

Compte-tenu de l'ensemble des données disponibles à ce jour, l'AFSSAPS considère que le rapport bénéfices-risques de ce vaccin reste favorable.

#### 4.2.5.Coût

Gardasil et Cervarix ont reçu un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil Supérieur d'hygiène Publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains. Cette décision a été prise le 9 mars 2007, le Gardasil étant déjà disponible en pharmacie depuis fin novembre 2006.

Les deux vaccins sont remboursés à 65% par la Sécurité Sociale dans le cadre de leur indication, le reste du prix étant à la charge du patient ou des mutuelles complémentaires. Une dose de vaccin Gardasil coûte 135,59 euros et une dose de vaccin Cervarix coûte 111,82 euros (149).

## 4.3. Résultats des essais cliniques

### 4.3.1. Efficacité

Compte tenu de l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus, une efficacité sur la prévention de ce cancer n'a pas encore pu être mise en évidence en raison du recul insuffisant dont on dispose. Cependant, cet effet est attendu du fait du potentiel évolutif des lésions cervicales de haut grade vers l'envahissement et de l'efficacité démontrée du vaccin sur celles-ci. L'efficacité de la vaccination sur la diminution des cancers du col ne sera observable que d'ici 15 à 20 ans.

Comme le critère principal de jugement ne peut pas être le cancer du col utérin en raison de la durée trop prolongée d'observation qui serait nécessaire, les néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 2/3 et les adénocarcinomes *in situ* ont été utilisés comme marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus. En effet, les lésions précancéreuses se développent en général moins de 5 ans après une infection par HPV (136).

#### 4.3.1.1. Gardasil

L'efficacité de Gardasil chez les femmes de 16 à 26 ans a été évaluée au cours de 4 études cliniques contrôlées contre placebo, en double aveugle, randomisées, de phase II et III incluant au total 20 541 femmes.

L'évaluation de l'efficacité du vaccin a été réalisée dans différentes populations :

- Population *per protocole* : population non infectée à l'inclusion par un ou plusieurs types de papillomavirus ciblés par le vaccin et pendant les sept mois suivants la première injection, ayant reçu les trois injections. Cette population est le reflet de la population « idéale », c'est-à-dire des adolescentes non infectées par les HPV contenus dans le vaccin jusqu'à la fin de leur schéma vaccinal complet.
- Population en intention de traiter :
  - Population MITT2 (Modified Intention To Treat) : femmes non infectées à l'inclusion par un ou plusieurs types de papillomavirus ciblés par le vaccin et ayant reçu au moins une dose du vaccin. Cette population est considérée comme étant le reflet des adolescentes naïves des HPV contenus dans le vaccin au début du schéma vaccinal.
  - Population MITT3 : femmes infectées ou non à l'inclusion par un ou plusieurs types de papillomavirus inclus dans le vaccin et ayant reçu au moins une injection. Cette population est le reflet de la population « générale ».

Les résultats des différentes études en per protocole sont présentés en annexe 5 (143, 150).

En résumé, l'analyse combinée (association des quatre études 005, 007, 013, 015) des résultats en per protocole a montré que l'efficacité vaccinale a été (143):

- 100% en termes de réduction du risque relatif de survenue des dysplasies cervicales de haut grade CIN 2/3 et adénocarcinomes in situ (AIS) dus aux papillomavirus 16 ou 18,

- 100% en termes de réduction du risque relatif de survenue des dysplasies de haut grade de la vulve VIN 2/3 dues aux papillomavirus de type 6, 11,16 ou 18
- 98,9% en termes de réduction du risque relatif de survenue des condylomes acuminés dus aux papillomavirus de types 6, 11,16 ou 18.

Les résultats de l'analyse combinée dans la population MITT2 en intention de traiter,

l'efficacité vaccinale a été de (143):

- 98,8% en termes de réduction du risque relatif de survenue des dysplasies cervicales de haut grade CIN 2/3 et adénocarcinomes in situ (AIS) dus aux papillomavirus 16 ou 18
- 100 % en termes de réduction du risque relatif de survenue des dysplasies de haut grade de la vulve VIN 2/3 dues aux papillomavirus de type 6, 11,16 ou 18
- 93,4% en termes de réduction du risque relatif de survenue des condylomes acuminés dus aux papillomavirus de types 6, 11, 16 ou 18.
- 93,7% en termes de prévention des CIN de tous grades (1, 2, 3) ou des AIS dus aux HPV de types 6, 11, 16, 18.

Pour la population en intention de traiter MITT3, l'analyse combinée a montré que les résultats en termes d'efficacité vaccinale ont été inférieurs à ceux obtenus dans l'analyse combinée en per protocole (143):

- 39% dans la prévention des CIN2/3 ou AIS
- 68,1% dans la prévention des VIN2/3 dus aux HPV 6, 11, 16,18
- 68,5% dans la prévention des condylomes acuminés

D'après ces études, le vaccin Gardasil est donc un vaccin prophylactique très efficace dans les populations non infectées à l'inclusion, notamment dans les populations per protocole où les patientes restent naïves jusqu'à la fin des trois doses vaccinales.

#### 4.3.1.2.Cervarix

L'efficacité du vaccin bivalent pour la prévention des CIN 2 liées aux types d'HPV vaccinaux a été évaluée au cours d'une étude de phase III versus un vaccin anti-hépatite A jouant le rôle d'un placebo. Ces analyses ont été effectuées sur la base d'une intention de traiter modifiée, c'est-à-dire qu'elles ont porté sur des femmes qui avaient reçu au moins une dose de vaccin et qui étaient au départ non exposées aux types 16 et 18. Cette population correspond à la population MITT2 pour le Gardasil. Les résultats (151) sont présentés dans le tableau en annexe 5, ainsi que les résultats de deux autres études portant sur le vaccin bivalent.

Si les résultats de l'étude versus vaccin hépatite A sont significatifs pour les données concernant les CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 ou 18 et pour les données concernant les CIN 2 ou plus liés à un HPV 16, ils ne sont pas significatifs pour les CIN 2 ou plus liés à un HPV 18. Cependant, après des analyses, il a été considéré que dans 3 cas (2 dans le groupe vaccin et dans le groupe placebo), il était peu probable que l'HPV 16 ou 18 soit la cause des lésions observées. En excluant ces 3 cas, l'efficacité vaccinale est de 100% pour les CIN 2 ou plus liés à HPV 16 ou 18 et de 100% pour les CIN 2 ou plus liés à HPV 16 mais est non statistiquement significative vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 18,

traduisant vraisemblablement un manque de puissance de l'étude concernant l'HPV 18 (152).

#### 4.3.1.3. Absence d'efficacité thérapeutique

D'après les études, le taux de protection est moins important chez les patientes ayant une activité sexuelle, du fait de la fréquence des infections à HPV latentes préalables à la vaccination chez ces patientes. En effet, les études en intention de traiter montrent bien une efficacité inférieure, soulignant le caractère prophylactique et non thérapeutique du vaccin. L'impact du vaccin a aussi été évalué sur trois groupes de femmes (153):

-séropositive/PCR négative pour les HPV 6, 11, 16 et 18, soit des femmes qui ont été infectées, ont développé une réponse immunitaire et se sont débarrassées de leurs HPV

-séropositive/PCR positive pour les HPV 6, 11, 16 et 18, soit des femmes qui ont une infection persistante malgré une réponse immunitaire

-séronégative/PCR positive pour les HPV 6, 11, 16 et 18, soit des femmes qui viennent d'être infectées et n'ont pas eu le temps de développer une réponse immunitaire

L'efficacité vaccinale n'a pu être établie dans ces trois groupes. Par contre, une analyse en sous-groupe réalisée a posteriori montre que les femmes qui étaient déjà infectées avant la vaccination par un type d'HPV du vaccin ont été protégées contre les lésions dues aux autres types vaccinaux du vaccin (143).

L'efficacité de ces vaccins est donc uniquement prophylactique, l'immunité conférée empêchant la pénétration du virus mais n'ayant aucun impact sur une infection HPV 16 ou 18 déjà installée.

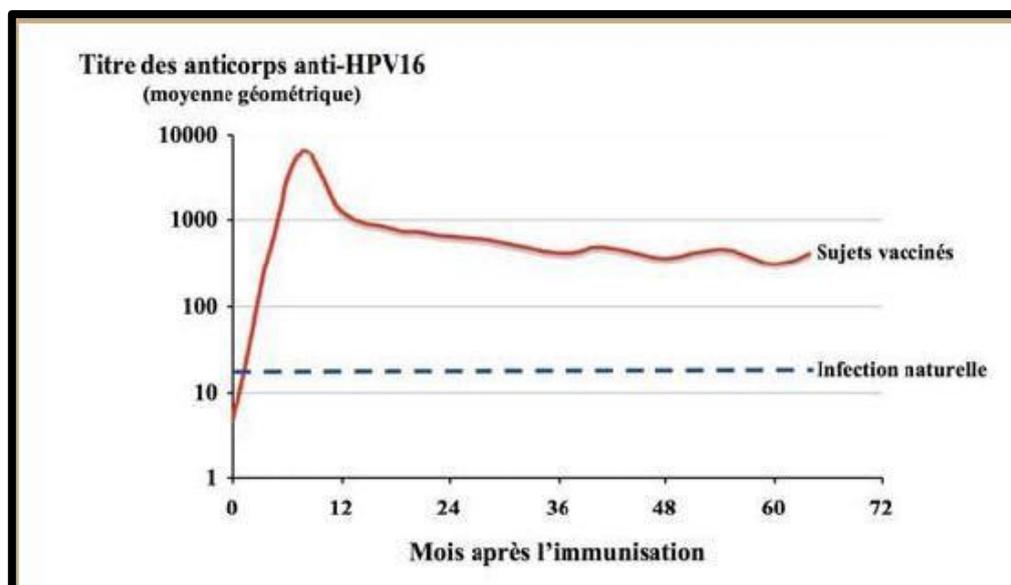
### 4.3.2. Immunogénicité

Au total, selon une analyse combinée chez les sujets ayant reçu Gardasil : 99,9% ont développé des anticorps contre HPV 6 ; 99,8% ont développé des anticorps contre HPV 11 ; 99,8% ont développé des anticorps contre HPV 16 et 99,6% ont développé des anticorps contre HPV 18. Une étude clinique (protocole 016) a comparé l'immunogénicité de Gardasil chez des garçons et des filles de 10 à 15 ans à celle des jeunes femmes de 16 à 26 ans. Cette étude a permis d'observer que l'immunogénicité était liée à l'âge : les titres d'anticorps au 7<sup>ème</sup> mois étaient significativement plus élevés chez les sujets âgés de moins de 12 ans (143).

Après vaccination par le Gardasil, les titres d'anticorps atteignent un pic sept mois après la première dose puis décroissent rapidement pour atteindre un plateau à 24 mois. Des données sur le suivi à cinq ans ont montré que les titres atteints à 24 mois restaient stables jusqu'à 60 mois pour les quatre types d'HPV (154).

Pour le vaccin bivalent Cervarix, les titres d'anticorps anti-HPV 16 observés sont environ 100 fois plus élevés après vaccination qu'après une infection naturelle de type 16, et de 20 à 100 fois plus élevés pour le type 18. Les titres d'anticorps atteignent leur maximum un mois après la troisième injection puis ils déclinent rapidement pendant les 24 mois suivants

et plus lentement ensuite ; ces anticorps persistent au moins 5 ans à un titre supérieur à celui qui est observé lors d'une infection naturelle (figure 29) (45).



**Figure 29.** Persistance des anticorps anti-HPV 16 après vaccination (45, 155).

Les concentrations plasmatiques des anticorps anti-HPV 16 et 18 après vaccination quadrivalente ont été évaluées par immunoessai et quantifiées en unités arbitraires (milli-Merck, unité par ml ou mMU/ml). Pour le vaccin bivalent, les concentrations de ces anticorps ont été évaluées par la technique ELISA et quantifiées en unités arbitraires (unité par ml ou EU/ml). Les méthodes de calculs de concentrations d'anticorps n'étant pas les mêmes, il est difficile de comparer les deux vaccins. De plus, on ne sait pas actuellement quel est le titre seuil d'anticorps capables de conférer une protection contre les lésions cancéreuses. En tout cas, pour les deux vaccins, la réponse immunitaire est importante et bien plus élevée qu'après une infection naturelle à HPV.

### 4.3.3. Pourquoi un vaccin bivalent ?

On peut légitimement se demander l'intérêt d'un vaccin bivalent face à un vaccin quadrivalent, mais selon le laboratoire GSK, l'efficacité du Cervarix serait supérieure à celle du Gardasil. Le vaccin bivalent utilise un adjuvant original, l'ASO4 qui aurait la particularité de stabiliser les pseudoparticules virales au cours du stockage et d'induire un pic de titre d'anticorps avec de plus faibles doses d'antigènes. Par ailleurs, à concentration égale, la réponse humorale induite par l'adjuvant serait plus importante et plus durable que la formulation au seul sel d'aluminium (156). De plus, un taux intéressant de protection croisée envers d'autres types de HPV serait lié à l'adjuvant (157).

Cependant, même si le taux d'anticorps conféré par le vaccin bivalent est supérieur à celui conféré par son concurrent, ce n'est pas une preuve d'efficacité supérieure car actuellement on ne connaît pas le taux d'anticorps corrélé à l'efficacité de la protection vaccinale. Cela signifie que ce n'est pas parce que la réponse immunitaire conférée par le vaccin est plus importante que l'efficacité sur la prévention des lésions sera meilleure.

Si l'efficacité du vaccin Cervarix était prouvée meilleure que celle du Gardasil, le problème serait déplacé avec la question inverse: quel est l'intérêt d'un vaccin quadrivalent moins efficace sur la prévention des lésions cancéreuses ? A cette question, la réponse serait simple car le Gardasil protège également contre les condylomes acuminés, ces lésions qui, bien que non cancéreuses, posent de sérieux problèmes du fait de leur caractère fortement récurrent en dépit d'un traitement bien conduit et de leur contagiosité, sans parler de leur impact psychologique.

#### 4.3.4. Avis de la commission de transparence

Les conclusions de la Commission de transparence ont attribuées au Gardasil® un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) modérée de niveau 3.

Les conclusions de la Commission de Transparence ont été appuyées sur le fait que le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, que le vaccin à un intérêt de Santé Publique, qu'il n'existe pas d'alternative vaccinale, qu'il n'existe pas de moyen de dépistage des dysplasies vulvaires et qu'il n'existe pas de moyen de prévention des verrues génitales externes. Si il est attendu de Gardasil ® un impact important sur la réduction de la morbidité à court terme, la Commission de transparence estime que la transposabilité des données n'est pas assurée à long terme étant donné que :

- 30 % des cancers du col de l'utérus sont liés à d'autres types d'HPV oncogènes que ceux contenus dans le vaccin et donc que si les femmes vaccinées se faisaient moins dépister, un risque d'augmentation de l'incidence et de la mortalité de ces cancers ne pourrait être écarté.

- la durée de la protection vaccinale n'est pas encore connue au-delà de 5 ans.

Le Cervarix, lui, a obtenu un service médical rendu important dans l'indication de l'AMM, bien que la Commission de la Transparence considère que le niveau de preuve dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus dues aux papillomavirus humains de génotype 18 ne soit pas optimal et que, par ailleurs, ce vaccin ait des indications thérapeutiques plus réduites que l'alternative vaccinale. Contrairement au vaccin Gardasil, Cervarix n'est pas indiqué dans la prévention des lésions vulvaires précancéreuses de grade

2 ou plus (VIN 2 ou plus) et, de par sa composition, il n'est pas indiqué dans la prévention des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN). De ce fait, la Commission considère que le vaccin Cervarix n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au vaccin Gardasil (tableau X).

**Tableau X.** Résumé de l'avis de la Commission de Transparence

	<b>GARDASIL</b>	<b>CERVARIX</b>
<b>SMR</b>	Important	Important
<b>ASMR</b>	Niveau III (modéré)	Niveau V (pas d'amélioration)

## 4.4. Stratégies vaccinales et définition des populations cibles

### 4.4.1. Population cible

#### 4.4.1.1. Adolescentes

Selon les essais cliniques effectués pour les deux vaccins, deux facteurs sont en faveur de la vaccination des jeunes filles plutôt que des femmes adultes. Tout d'abord, il a été observé dans plusieurs études que l'âge influençait l'importance de l'immunogénicité.

En 2006, une étude portant sur le vaccin quadrivalent a comparé l'immunogénicité dans les jeunes tranches d'âge (10 à 15 ans) par rapport aux femmes de 16 à 23 ans. Quelque soit

l'âge, une séroconversion était obtenue mais le taux d'anticorps était 1,7 à 2 fois plus élevé chez les jeunes filles de 10 à 15 ans que chez les jeunes femmes de 16 à 23 ans. Pour le vaccin bivalent, une étude en 2007 a montré qu'au septième mois les taux d'anticorps étaient deux fois moins élevés chez les femmes de 26 à 45 ans et trois fois moins élevés chez les femmes de 46 à 55 ans que chez les jeunes femmes de 15 à 25 ans (158).

Même si la réponse immunitaire obtenue par la vaccination reste toujours supérieure à celle obtenue par une infection naturelle, elle est augmentée chez les jeunes filles justifiant ainsi la vaccination des adolescentes. De plus, le deuxième facteur évoqué concerne les antécédents d'infections à HPV. En effet, sur l'analyse en intention de traiter du Gardasil évoquée précédemment concernant toutes les patientes, qu'elles aient été ou non préalablement exposées aux HPV oncogènes, le vaccin ne permet de prévenir que 39% des néoplasies intra-épithéliales du col utérin. L'efficacité du vaccin semble meilleure si la personne vaccinée n'a jamais été en contact avec le virus, soulignant l'intérêt de vacciner tôt, avant le début des rapports sexuels.

#### 4.4.1.2.Femmes adultes

Même si le pic d'incidence de l'infection à HPV se situe à des âges jeunes, ces infections sont toujours présentes chez les femmes adultes plus âgées. L'activité sexuelle ne s'éteint pas après 25 ans, pas plus que les changements de partenaires. Ainsi, en Angleterre, 10,9% des femmes âgées de 33 à 44 ans ont un partenaire sexuel nouveau depuis moins d'un an (159). De plus, chez ces femmes adultes, le taux de persistance virale paraît plus long que chez les plus jeunes femmes, augmentant le risque de complications dysplasiques et cancérologiques.

Cependant, plus les femmes ont un âge avancé, plus il y a de chances qu'elles aient déjà contracté une infection à HPV par les types 16 et 18. Or, les études d'efficacité ont montré que chez les femmes déjà infectées, le vaccin n'a aucune efficacité et ne permet pas une diminution des lésions à HPV. Si on considère qu'environ 70% des femmes rencontrent le virus HPV au cours de leur vie, qu'en général l'infection est fréquente lors des premiers rapports sexuels et que ce sont les HPV 16 et 18 les plus rencontrés, il apparaît clair que les bénéfices de la vaccination seraient faibles pour des femmes âgées de plus de 25 ans. La tentation pourrait être de vacciner tout le monde sans discernement, mais ceci constituerait une dépense énorme et des bénéfices pour peu de femmes.

#### 4.4.1.3. Vacciner les hommes

La vaccination des garçons pourrait avoir un double intérêt. D'une part, elle pourrait participer indirectement au contrôle des infections HPV et des maladies génitales de leur(s) partenaire(s). D'autre part elle permettrait de diminuer la fréquence des verrues anogénitales et des cancers masculins dus aux HPV.

##### ➤ *Pour protéger les femmes*

Chez les hommes, le portage des papillomavirus est le plus souvent asymptomatique faisant d'eux des vecteurs de l'infection. Il semblerait alors judicieux de les inclure dans un programme de vaccination, mais actuellement aucune étude n'a démontré que la vaccination des hommes réduirait l'incidence du cancer du col chez la femme (30). Bien que vacciner les garçons ait certainement un impact dans la limitation de la maladie, vacciner les deux sexes nécessiterait des ressources financières plus importantes et il faudrait bien entendu démontrer le rapport coût/bénéfice de cette approche. Il paraît plus

judicieux de concentrer les ressources pour une plus large couverture vaccinale des jeunes filles plutôt que de vacciner tous azimuts garçons et filles (48).

➤ *Pour se protéger eux-même*

Chez les hommes, l'infection à HPV est souvent asymptomatique et les manifestations cliniques majeures sont des condylomes vénériens. Le cancer du pénis ainsi que le cancer anal restent des pathologies rares et ne sont pas toujours corrélés à la présence d'HPV oncogènes (28). Hommes et femmes sont donc très inégaux face aux pathologies malignes induites par les papillomavirus. Il n'est donc pas certain que pour la seule prévention des condylomes, la balance cout/bénéfice soit favorable à la vaccination des hommes.

Cependant, les condylomes anogénitaux étant des lésions particulièrement difficiles à traiter, récidivantes et ayant un impact psychologique important, certains pays recommandent le Gardasil chez les hommes. Ainsi, une nouvelle indication du Gardasil visant à prévenir les verrues génitales chez les hommes âgés de 9 à 26 ans a été approuvée aux Etats-Unis par la FDA le 16 octobre 2009 (160). Une étude américaine en per protocole portant sur 4065 jeunes hommes a montré que le vaccin quadrivalent était efficace pour réduire le nombre de verrues génitales dues aux HPV contenus dans le vaccin chez les hommes âgés de 16 à 26 ans et a démontré que le vaccin était bien toléré chez ces hommes (161). En plus des Etats-Unis, d'autres pays tels que le Canada ou encore l'Autriche recommandent aussi ce vaccin chez les hommes (162, 163).

#### 4.4.1.4. Vacciner les patients immunodéprimés

Quant aux sujets immunodéprimés (sujets VIH+ ou recevant un traitement immunosuppresseur), particulièrement exposés au développement de cancer, leur vaccination pourrait être intéressante, mais on manque de données sur leur réponse post-vaccinale (30). Comme avec les autres vaccins, une réponse immunitaire satisfaisante peut ne pas être obtenue chez ces sujets. Bien que l'immunogénicité et l'efficacité de ces vaccins puissent être réduites chez les femmes infectées par le VIH, l'avantage potentiel de la vaccination dans ce groupe est particulièrement important en raison de leur risque accru de maladies liées au HPV, y compris le cancer du col.

Une étude portant sur 120 enfants infectés par le VIH, âgés de 7 à 11 ans a été menée aux Etats-Unis en 2008. Plus de 99,5% d'entre eux ont présenté des anticorps contre les types 6, 11, 16 et 18 après avoir été vaccinés contre le vaccin quadrivalent. Les titres moyens géométriques des anticorps dirigés contre les quatre types d'HPV ont été plus bas chez les enfants infectés par le VIH que chez les témoins non infectés ayant le même âge, mais ces différences n'ont été statistiquement significatives que pour les types 6 et 18 (136).

#### 4.4.2. Point sur les recommandations en France

Comme dans d'autres pays, des recommandations nationales ont été prises pour la France selon les données épidémiologiques, socioéconomique et culturelles, selon les politiques de prévention et surtout selon le comportement sexuel des Français, élément capital de la décision vaccinale. Ce qui est bon comme programme de vaccination pour un pays, ne l'est

pas forcément pour le reste du monde c'est pourquoi des recommandations doivent être appliquées sur le plan national.

#### 4.4.2.1.Stratégie de vaccination

Définies dans les avis du 5 décembre 2006 et du 9 mars 2007 du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France et rappelées dans l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) du 14 décembre 2007 (164-166), les recommandations vaccinales contre les papillomavirus sont les suivantes :

- la vaccination des jeunes filles de 14 ans, avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV ;
- la vaccination de rattrapage proposée 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.

Cet âge de 14 ans plus tardif que celui retenu par les Etats-Unis ou d'autres pays est justifié par l'âge des premiers rapports sexuels en France. L'âge médian déclaré au 1<sup>er</sup> rapport sexuel chez les femmes est de 17,2 ans, cependant, beaucoup de françaises ont des rapports sexuels plus jeunes soit 3% avant 15 ans et 9% avant 16 ans (164). Sachant que l'infection à HPV s'acquiert surtout au début de la vie sexuelle, il apparaît logique de vacciner les jeunes filles françaises vers l'âge de 14 ans.

La vaccination n'est pas recommandée chez les femmes ayant débuté leur vie sexuelle depuis plus d'un an car l'infection étant très fréquente, ces femmes peuvent déjà avoir été

infectées par le virus. Or, lorsqu'une femme a déjà été infectée par des génotypes contenus dans le vaccin, la vaccination n'a aucune efficacité sur cette infection en cours et ne renforce pas non plus les défenses naturelles contre ces virus. Le vaccin n'est donc pas efficace.

#### 4.4.2.2. Le Haut Conseil de la Santé Publique recommande le Gardasil

Dans l'avis du 14 décembre 2007, le HCSP, dans l'état actuel des connaissances, recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent (6,11, 16, 18) par rapport au vaccin bivalent (16, 18) en raison :

- de l'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN),
- de l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus),
- d'une efficacité non formellement démontrée, bien que vraisemblable, du vaccin bivalent sur les CIN 2 ou plus liés au génotype 18,
- de l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04.

#### 4.4.2.3. Incertitudes du Haut Conseil de la Santé Publique

Si le HCSP recommande le Gardasil, il se demande tout de même si le Cervarix n'aurait pas certains avantages sur le pionnier de la vaccination HPV. Le HCSP constate que les

données actuelles sont trop limitées pour savoir si l'absence de protection vis-à-vis des génotypes 6 et 11 pourrait être compensée par une longue durée de protection et/ou une protection croisée vis-à-vis d'autres HPV oncogènes.

Il confirme la demande du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, dans son avis du 9 mars 2007, de mener des études d'impact en santé publique, et demande que des études de tolérance à long terme de l'adjuvant AS04 soient menées, notamment en France.

Le HCSP se laisse libre de pouvoir reconsidérer son avis en fonction de nouvelles données portant notamment sur les points évoqués ci-dessus.

#### 4.4.3.Recommandations dans le monde

La plupart des pays qui ont homologué ces vaccins recommandent de les utiliser chez les filles âgées de 10 à 14 ans. Certains programmes nationaux recommandent également une vaccination de rattrapage temporaire chez les adolescentes plus âgées et les jeunes femmes de préférence avant le début de leur activité sexuelle. Au Canada, les autorités pensent que les femmes de 14 à 26 ans tireraient des bienfaits du vaccin contre HPV, même si elles sont déjà sexuellement actives car elles peuvent ne pas encore être atteintes d'une infection à HPV et il est fort peu probable qu'elles aient été infectées par les quatre types d'HPV contenus dans le vaccin. Les recommandations de certains pays sont résumées dans le tableau XI (162, 163, 167-170)

**Tableau XI.** Age de la vaccination dans d'autres pays.

<b>Pays</b>	<b>Population cible</b>	<b>Population de rattrapage</b>
<b>USA</b>	11 à 12 ans	13 à 26 ans
<b>Canada</b>	9 à 13 ans	14 à 26 ans même si vie sexuelle commencée et si antécédents d'infection
<b>Royaume-Uni</b>	12 à 13 ans	jusqu' 18 ans
<b>Italie</b>	12 ans	
<b>Espagne</b>	11 à 14 ans	
<b>Suisse</b>	11 à 14 ans	15 à 19 ans
<b>Allemagne</b>	12 à 17 ans	
<b>Danemark</b>	12 ans	13 à 15 ans
<b>Belgique</b>	10 à 13 ans	14 à 15 ans
<b>Norvège</b>	11 à 12 ans	13 à 16 ans
<b>Australie</b>	12 ans	13 à 16 ans

Ces recommandations, différentes selon les pays, sont en partie basées sur l'observation du comportement sexuel de la population concernée. Ainsi, aux Etats-Unis, une étude a montré que 7,4% des étudiants avaient commencé leur vie sexuelle avant 13 ans (171). Au Canada, une enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes a révélé que 1,1% des filles interrogées, âgées de 15 à 19 ans, ont eu leur première relation sexuelle à 12 ans et 3,3% à 13 ans (163). Selon ces sources, et sachant que l'infection à HPV s'acquiert très précocement après le début des premiers rapports sexuels, il apparaît logique que plus la population féminine commence tôt sa vie sexuelle, plus il faut recommander le vaccin à des âges précoces.

Dans certains pays, il existe des programmes de vaccination HPV dans le cadre scolaire. Ainsi, en Norvège, le vaccin Gardasil est proposé à toutes les collégiennes en classe de 5<sup>ème</sup> (172) (Annexe 6). C'est l'Australie qui a été un des premiers pays à mettre en place un programme organisé de vaccination dans toutes les écoles, dès avril 2007. Le fait d'introduire la vaccination dans les écoles a permis d'atteindre une couverture vaccinale

importante. En effet, fin 2007, la couverture vaccinale en Australie dépassait les 70% concernant les jeunes filles entre 12 et 18 ans alors qu'en France elle atteignait à peine les 30% (173).

Les recommandations selon les pays diffèrent aussi par leur choix entre les deux vaccins disponibles. Dans la plupart des pays, les deux vaccins sont commercialisés et le choix de l'un ou l'autre est laissé à l'initiative des médecins ou alors suit les recommandations nationales. Par exemple en Norvège, c'est avec le Gardasil que les autorités ont choisi de vacciner les jeunes filles à l'école. D'autres pays comme le Japon commercialisent qu'un seul vaccin et c'est le Cervarix qui a été approuvé par le ministère japonais de la santé. En ce qui concerne les Etats-Unis, le vaccin Cervarix a été approuvé seulement en 2009, alors que le pays commercialisait déjà le Gardasil depuis trois ans.

Les recommandations pour la vaccination HPV diffèrent donc à travers les pays que ce soit dans l'âge de la population cible, dans la stratégie vaccinale, dans la prise en charge financière ou dans le choix du vaccin recommandé.

## 4.5. Impact de la vaccination sur la population

### 4.5.1. Bénéfices attendus

#### 4.5.1.1. Analyse selon le modèle de Markov

Le modèle de Markov permet de simuler l'histoire naturelle de l'infection HPV et du cancer du col de l'utérus. Une analyse française (174) basée sur ce principe a été conduite afin d'estimer le nombre de cas évités par la vaccination quadrivalente et le nombre de

sujets à vacciner pour éviter un cas de ces différentes lésions. Cette analyse a été basée sur des données épidémiologiques françaises issues de quatre études de génotypage HPV (175-178). Ces études d'épidémiologie appelées EDiTH rapportent une prévalence globale des HPV 6, 11, 16 et 18 de 82% dans les cancers invasifs du col de l'utérus, 64% dans les CIN2/3, 34% dans les lésions de bas grade et 83% dans les condylomes acuminés externes de la femme.

Dans l'analyse les auteurs ont considéré une efficacité vaccinale de 100% sur la survenue des lésions associées aux génotypes 6, 11, 16 et 18 ainsi qu'une protection à vie du vaccin. Le modèle utilisé est basé sur une vaccination des jeunes filles de 14 sans tenir compte du rattrapage. Afin de ne pas surestimer l'impact de la vaccination, il était important de distinguer les mono-infections des co-infections à HPV. En effet, il serait possible d'avoir une surestimation en considérant qu'un génotype à haut risque (par exemple, HPV16) représente l'agent causal d'une lésion dans laquelle il est détecté en présence d'un autre génotype à haut risque. Ainsi, la prise en compte des mono-infections seules permet donc d'évaluer l'impact minimal attendu, la prise en compte des infections globales permettant d'estimer l'impact vaccinal maximal. Les résultats de cette analyse ne tiennent pas compte de la possible protection croisée contre des génotypes non contenus dans le vaccin et ne prend pas en compte la vaccination de rattrapage des jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans.

➤ *Nombre de sujets à vacciner pour éviter un cas*

En considérant une couverture vaccinale des jeunes filles de 14 ans de 100% et en considérant respectivement les prévalences des HPV 6, 11, 16 et 18 observés dans les études EDiTH, les résultats indiquent que 130 à 150 sujets doivent être vaccinés afin d'éviter un cas de cancer invasif. Le nombre de sujets à vacciner pour éviter un type de

lésion diminue très largement en fonction de la sévérité des lésions considérées. Ainsi, seulement 17 à 25 sujets vaccinés sont nécessaires pour éviter une CIN 2/3 et 13 à 20 pour éviter un cas de condylome acuminé. Une étude conduite au Canada (179), rapporte des nombres de sujets nécessaires à vacciner pour éviter un cas de condylome ou de lésions précancéreuses similaires mais rapporte un nombre de sujets à vacciner deux fois supérieur pour éviter un cas de cancer invasif (279 au lieu de 130). Cependant, la comparaison entre plusieurs études du nombre de sujets à vacciner est hasardeuse compte tenu des différents contextes épidémiologiques et du nombre important d'hypothèses retenues dans les modèles.

➤ *Nombre de cas évités par la vaccination*

Cette analyse utilisant le modèle de Markov basée sur la prévalence des différents génotypes observée dans les études EDiTH, a également permis d'estimer le nombre de cas évités par la vaccination quadrivalente en comparant les stratégies « dépistage seul » versus « dépistage plus vaccination ». Le calcul du nombre de cas évités a été calculé ici en considérant une couverture vaccinale de 80% sur une cohorte de 370 000 filles de 14 ans. Ainsi, le nombre de cas résiduels de cancers invasifs estimé dans une stratégie de dépistage seul est de 3464 contre 969 seulement si l'on ajoute au dépistage la vaccination de 80% des jeunes filles de 14 ans. Ceci représente 2495 cas évités par la vaccination couplée au dépistage et donc une réduction du nombre de cas de 72%. De même, 17 985 (54%) cas de CIN 2/3, 8004 cas de CIN1 (27%) et 22531 cas de condylomes (65%) pourraient être évités par la vaccination. Les résultats énumérés ci-dessus sont estimés en considérant les prévalences des quatre génotypes dans les co-infections aussi (impact vaccinal maximal).

Ainsi, les résultats sont un peu inférieurs si l'on considère les mono-infections seulement, c'est à dire les résultats représentant l'impact vaccinal minimal.

#### 4.5.1.2. Analyse du groupe de travail sur la vaccination HPV

Une modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage et de l'introduction de la vaccination contre les HPV a été réalisée par un groupe de travail sur la vaccination HPV, mandaté par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) et le Comité Technique des Vaccinations (CTV). Ils ont évalué quatre stratégies (49) : dépistage individuel seul, dépistage individuel plus vaccination, dépistage organisé selon le modèle alsacien (convocation des patientes n'ayant pas fait de frottis depuis trois ans) et enfin dépistage organisé plus vaccination. Les hypothèses concernant la vaccination étaient un peu différentes de celles de l'étude vue précédemment (HPV 16 et 18 responsables de 75% des cancers du col, efficacité du vaccin contre ces génotypes de 95%, pas nécessité de rappels...). Les résultats montrent que :

- ✓ Par rapport à la situation actuelle dans laquelle prévaut le dépistage individuel, l'organisation du dépistage (par un système de convocations) du cancer du col augmenterait le nombre de lésions précancéreuses diagnostiquées mais réduirait le nombre de cancers diagnostiqués (-16,1%) et de décès liés à ces cancers (-19,5%).
- ✓ Pour un taux de couverture vaccinale de 30%, la vaccination des adolescentes, sans organisation du dépistage, aurait un impact épidémiologique limité.
- ✓ Pour un taux de couverture vaccinale de 80%, la vaccination des adolescentes de 14 ans, sans organisation du dépistage, aurait un impact important sur le nombre de

lésions précancéreuses (-29,8%) et son impact sur les cancers et les décès serait proche de celui de l'organisation du dépistage (respectivement -21,9% et -16,3%).

- ✓ La mise en œuvre simultanée de la vaccination avec une couverture de 80% de la population cible ainsi que l'organisation du dépistage, permettrait de limiter le nombre de lésions précancéreuses diagnostiquées avec l'organisation du dépistage et de diminuer de 34,3% l'incidence du cancer. Cette réduction de 34,3% est plus de deux fois supérieure à celle attendue de la mise en œuvre de la seule organisation du dépistage (16,1%).

Cette modélisation a donc conclu sur la base de ratios coût-efficacité qu'il vaut mieux prioriser l'organisation du dépistage que de vacciner, mais que l'introduction de la vaccination a un impact épidémiologique significatif en complément du dépistage. Ce rapport a montré que seules les couvertures vaccinales d'au moins 80% permettraient une réduction significative du nombre de lésions précancéreuses, de cancers et de décès liés aux HPV.

En conclusion, les données de ces deux études soulignent l'intérêt considérable de l'introduction de la vaccination avec une couverture vaccinale importante notamment si cette vaccination reste couplée à la stratégie actuelle de dépistage et encore plus si elle est couplée à une stratégie de dépistage organisé.

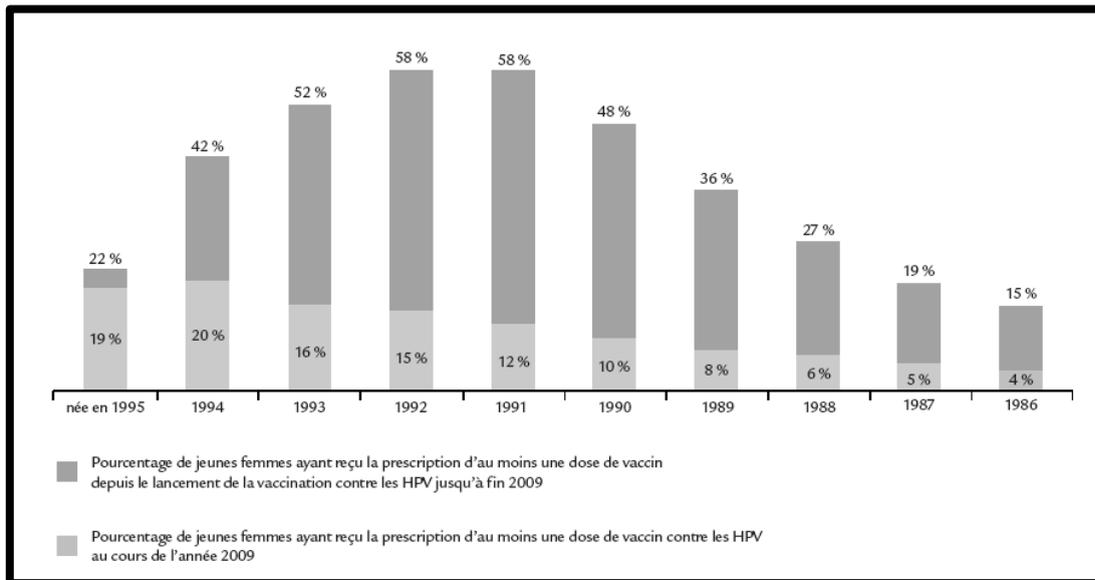
## 4.5.2. Couverture vaccinale actuelle

La couverture vaccinale actuelle ne semble pas être aussi élevée que celle attendue de 80%. De plus, les vaccinations semblent plus concerner les populations dites « de rattrapage » que la population cible des jeunes filles de 14 ans.

Plusieurs sources nous permettent d'estimer la couverture vaccinale des filles âgées de 14 à 23 ans. Tout d'abord selon les données du régime général de l'Assurance maladie (63), près de 1,2 million de jeunes filles de 14 à 23 ans ont bénéficié fin 2009 du remboursement d'au moins une dose du vaccin quadrivalent remboursé depuis juillet 2007. Selon l'Assurance maladie, la plupart des jeunes filles commencent à se faire vacciner entre 15 et 17 ans.

L'étude de l'Institut de veille sanitaire (InVS) qui repose sur les données de remboursement de l'Assurance maladie (63), a permis d'estimer la couverture vaccinale des jeunes filles âgées de 14 à 17 ans en 2008. Ainsi, 38% d'entre elles avaient débuté leur vaccination, c'est-à-dire avaient reçu au moins une dose de vaccin, et 23% étaient complètement vaccinées, c'est-à-dire avaient reçu le schéma vaccinal complet.

L'enquête de l'observatoire épidémiologique Thalès repose, elle, sur les données de prescription des médecins libéraux (63). Elle permet d'estimer la couverture vaccinale à fin 2009 des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans ayant reçu au moins une dose de vaccin. Ces données ne portent donc pas sur un schéma vaccinal complet. Sur le graphique correspondant à cette enquête (figure 30), on peut observer que les classes d'âge les plus mobilisées par le vaccin, avec plus de 50% de couverture vaccinale, sont nées entre 1991 et 1993 et ont donc entre 16 et 18 ans.



**Figure 30.** Pourcentage de femmes par âge ayant reçu la prescription d'au moins une dose de vaccin (cumul depuis le lancement jusqu'à fin 2009) (63).

Une enquête sur les connaissances des lycéens en Alpes-Maritimes parue dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) en mars 2010 (180), a révélé des taux de couverture vaccinale faibles parmi les 338 lycéennes interrogées dont l'âge moyen était de 16,3 ans. En effet, les carnets de santé de ces jeunes filles montraient que seulement 25,1% des filles avaient reçu au moins une dose vaccinale. Les auteurs de l'étude ont estimé qu'une possible sous-notification était possible dans les carnets de santé ce qui élèverait la couverture vaccinale à 32,2%, chiffre se rapprochant des taux connus sur le plan national avec une couverture de 31% en 2008 pour les 15 ans, selon Thalès (180).

L'âge moyen lors de la première dose était de 15,6 ans. Ainsi, parmi ces 85 filles vaccinées, une seule avait reçu sa première dose vaccinale avant l'âge de 14 ans, 24 à l'âge de 14 ans et 60 à partir de l'âge de 15 ans. Parmi ces 85 élèves, 14 étaient en cours de

vaccination c'est-à-dire n'avait pas fini leur schéma vaccinal. Sur les élèves restantes ayant, selon les délais entre deux doses, finis leur schéma vaccinal, seulement 66,2% avaient reçu les trois doses et 83,1% avaient eu deux doses. Le délai moyen entre chaque dose a été respecté par rapport aux recommandations françaises.

Les données de ces échantillons semblent refléter une couverture vaccinale faible dans la population féminine concernée, et selon ces données il apparaît important d'insister sur la réalisation de la troisième dose, estimée indispensable pour obtenir une protection durable, ainsi que sur la réalisation de la vaccination avant le début des rapports sexuels.

Cette faible couverture vaccinale semble lié à un défaut d'acceptabilité du vaccin par la population française, sûrement lié à un manque d'information sur le vaccin et surtout sur la pathologie HPV/cancer du col de l'utérus.

### 4.5.3. Acceptabilité du vaccin

Idéalement, la vaccination devrait être effectuée à la préadolescence, avant l'âge des premiers rapports sexuels. Cependant, la réalisation de cette stratégie est soustendue à sa faisabilité et à l'acceptabilité du vaccin non seulement par les préadolescentes, population difficile à sensibiliser, mais surtout par leurs parents.

#### 4.5.3.1. Sensibilisation des adolescentes

Les systèmes d'information sur le cancer du col de l'utérus que ce soit des brochures (figure 31), des spots publicitaires, des sites internet semblent avoir un rôle important dans l'acceptabilité du vaccin par les adolescentes. Dans une étude anglaise menée en 2009,

seulement 6% des étudiantes disaient avoir entendu parler des HPV et après avoir lu une brochure d'information sur la pathologie et le cheminement jusqu'au cancer du col, 97% de ces étudiantes ont dit que la vaccination serait très bien pour les protéger contre les HPV et contre le cancer du col (94%)(181).



**Figure 31.** Brochures sur la prévention du cancer du col de l'utérus

Une thèse traitant de l'acceptabilité du vaccin dans la région nantaise (182) a enquêté sur la source des informations sur le vaccin pour les jeunes filles de moins de 25 ans. Ainsi, 60% des jeunes filles ont entendu parler de ce vaccin dans les médias alors que seulement 16% en ont été informées par leur médecin. Les jeunes filles semblent donc être plus sensibilisées par les médias que par le corps médical.

Il est difficile de sensibiliser des jeunes filles à propos d'un vaccin contre un cancer, maladie qui paraît éloignée des préoccupations des filles de cet âge là. C'est pourquoi il est important de rappeler l'histoire de la maladie, avec l'évolution de l'infection par un virus jusqu'au cancer et insister sur le fait que cette infection s'acquiert lors des rapports sexuels et surtout au début de la vie sexuelle, c'est-à-dire à peu près à leurs âges. En effet, si les adolescentes connaissent maintenant le vaccin contre le papillomavirus et contre le cancer du col de l'utérus grâce aux nombreuses publicités des laboratoires, en revanche, elles sont moins renseignées sur le fait que cette infection par HPV est une IST. D'ailleurs, selon certains auteurs(87), le fait d'insister sur la prévention d'une IST par la vaccination plutôt

que la prévention d'un cancer, semble avoir plus d'impact auprès des ados. D'après une enquête menée auprès des adolescentes par le laboratoire GSK (183), 61% des jeunes filles interrogées ne se sentent pas à risque de contracter les virus HPV, responsables du cancer du col de l'utérus. Seul un tiers des jeunes filles considère être dans l'âge le plus risqué, la majorité déclarant que ce sont leurs aînées les plus concernées. Seules 7% des adolescentes de 14 ans font explicitement le lien entre HPV et cancer du col de l'utérus. Les jeunes filles ont les éléments d'un puzzle avec quelques connaissances sur le cancer du col de l'utérus, la prévention, le dépistage, mais l'ensemble reste confus et elles ne savent pas comment assembler les pièces. D'après cette enquête de GSK, 58% des jeunes femmes se considèrent mal informées sur le cancer du col.

L'Institut national du cancer lance un programme de mobilisation pour la prévention contre le cancer du col de l'utérus en 2010. Celui-ci inclus, entre-autres, des missions d'informations en direction des jeunes filles concernées par l'intermédiaire de sites internet, brochures, et une action ciblée sur les jeunes filles de 14 ans a même été lancée sur Facebook (184).

#### 4.5.3.2.Sensibilisation des parents

A un âge où les adolescentes ne vont pas encore forcément seules chez les médecins, ce sont les parents qui restent « maîtres » des décisions concernant leur santé. Chez les parents, le sujet de la vaccination HPV peut s'avérer délicat. Evoquer avec eux la prévention d'une IST et du cancer du col, peut faire naître des difficultés, notamment celle de projeter la vie sexuelle de leur enfant. D'autres pensent que leur fille n'est pas

concernée par cette vaccination car n'envisagent pas la vie sexuelle de leur enfant dans un avenir proche.

Outre la difficulté d'avoir peur d'inciter l'enfant à avoir des relations sexuelles, les parents sont aussi inquiets face aux effets indésirables potentiels d'une vaccination. Suites aux controverses sur le vaccin de l'hépatite B dans les années 90, la population est plus méfiante vis-à-vis des vaccins et a peur de la survenue de maladies auto-immunes.

Il est difficile pour les parents d'envisager la vaccination de leur fille par un vaccin dont ils ont peu d'informations, que ce soit sur ses effets secondaires ou sur son efficacité. Dans l'enquête sur la population nantaise (182), les jeunes filles ne se faisant pas vacciner avaient donné comme motif de refus : la peur des effets secondaires, le manque de recul ainsi que le refus des parents. C'est pourquoi il paraît important d'informer les parents, tout aussi bien, voir plus que les adolescentes, dans la mesure où ce sont eux les décisionnaires de la vaccination pour leur enfant. Dans le cadre du programme de mobilisation pour la prévention du cancer du col, l'Institut national du cancer a mis en ligne sur son site un espace destiné aux mères de jeunes filles concernées par la vaccination et a élaboré un dépliant d'information sous la forme de questions/réponses qui sera diffusé notamment dans les pharmacies (184).

## 4.6. Questions en suspens

### 4.6.1. Impact de la vaccination sur la prévention secondaire

#### 4.6.1.1. Quelle stratégie de dépistage adopter à l'ère vaccinale ?

Selon la plupart des experts, le dépistage cytologique du cancer du col devra être maintenu pour plusieurs raisons.

La première est que, actuellement, les vaccins disponibles ne protègent pas à 100% contre le cancer du col de l'utérus. Si on ajoute les probables réactions croisées aux génotypes 16 et 18, ils protègent contre tout au plus 80% des cancers du col.

La deuxième raison pour maintenir les programmes de dépistage est que, parce qu'il s'agit de vaccins prophylactiques, les femmes préalablement infectées par HPV avant la vaccination ne seront pas protégées.

De plus, il faudrait que la couverture vaccinale soit complète. Or toute la population ne sera pas vaccinée. Il faudra, en effet, du temps pour que la vaccination soit complètement acceptée par le grand public et les professionnels de santé surtout que c'est une vaccination dont les effets attendus n'arriveront pas de suite. En effet, la diminution d'incidence du cancer cervical ne sera pas observée dans la population globale avant que le groupe vacciné ne devienne dominant dans la tranche d'âge à risque de développer un cancer du col.

Une autre raison pour le maintien des programmes de dépistage est que la durée de protection induite par la vaccination est encore inconnue et qu'il est possible que des injections répétées soient nécessaires pour maintenir la protection.

Le dépistage devra donc rester présent à l'ère vaccinale car même en considérant une couverture vaccinale à 100% des jeunes filles de 14 ans avec une immunité conférée par le vaccin qui soit à vie, il restera toujours des génotypes HPV oncogènes non concernés par cette protection et des jeunes filles ayant déjà eu des rapports sexuels avant 14 ans et donc ayant probablement été infectées par HPV. La vaccination contre les infections à papillomavirus ne se substitue donc pas au dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin, mais vient renforcer les mesures de prévention.

Si le dépistage reste présent, il est par contre possible que les programmes de dépistage ne doivent augmenter l'intervalle de temps entre deux frottis successifs et/ou retarder l'âge du premier frottis afin de garder un rapport coût/efficacité satisfaisant. De plus, la vaccination contre le virus HPV pourrait changer les modalités de dépistage car en diminuant la prévalence des lésions précancéreuses et des cancers, la valeur prédictive négative des frottis va être encore plus réduite. D'autre part, du fait de la réduction du nombre des frottis suspects ou pathologiques, les anatomopathologistes et cytologistes auront moins d'expérience pour reconnaître les anomalies d'où une éventuelle réduction de la sensibilité des programmes de dépistages. On peut imaginer que cette réduction soit telle qu'elle remette en cause, à terme, le dépistage cytologique.

A mesure que de plus en plus de femmes recevront le vaccin, les programmes de dépistage pourront donc être modifiés, que ce soit du point de vue du type de test employé ou de la fréquence de ces tests de dépistage.

#### 4.6.1.2. Peur d'une diminution de la prévention secondaire

Une autre conséquence potentielle de la vaccination anti-HPV est que l'assiduité au dépistage cytologique ne diminue chez les femmes vaccinées en raison de la protection supposée induite par la vaccination. Le risque serait alors toujours le même en passant à côté de cancers dus à d'autres types d'HPV oncogènes ou de passer à côté d'un cancer du col développé chez une jeune fille vaccinée mais déjà infectée lors de la vaccination.

Cette peur est mentionnée dans les recommandations vaccinales du HCSP qui insiste sur le fait que la vaccination ne remplace pas le dépistage, et que celui-ci est à prioriser par rapport à la vaccination et à optimiser dans l'optique d'un dépistage organisé sur tout le territoire, avec des actions de formation, d'information pour les professionnels, et de communication pour la population, y compris de la part des firmes, qui, en même temps que la promotion de leur vaccin (en rappelant bien que celui-ci n'est pas actif contre tous les HPV), doivent aussi promouvoir le dépistage.

Il est évident que le vaccin ne remet pas en cause la nécessité d'un dépistage systématique des lésions qui doit être poursuivi, et suivant une périodicité qui actuellement doit être la même pour les sujets vaccinés que pour les sujets non-vaccinés.

#### 4.6.2. Possibilité d'une réaction croisée ?

La "protection croisée" caractérise une protection additionnelle apportée par un vaccin contre des types viraux non directement ciblés par le vaccin. Les études in vitro avec des HPV à haut risque suggèrent que la réponse immune aux VLP est principalement

spécifique de type, bien qu'il existe des épitopes induisant la production d'anticorps qui peuvent neutraliser des types proches. En effet, il existe des types d'HPV qui sont phylogénétiquement proches ; les HPV 31, 33, 35, 52 sont proches d'HPV 16 (classe alpha 9) alors que les HPV 39, 45, 59 sont proches d'HPV 18 (classe alpha 7) (162).

Pour le vaccin bivalent, l'hypothèse d'une protection croisée à d'autres types d'HPV a été soulevée dans les premières études. Ce vaccin dirigé contre HPV 16 et 18 a montré qu'il prévenait aussi les infections à HPV 45 avec une efficacité de 94% et les infections à HPV 31 avec une efficacité de 55% (162). Ces résultats ont été confirmés avec le grand essai randomisé évaluant l'incidence des infections persistantes selon le génotype à six et douze mois (185). En plus des génotypes 45 et 31, le vaccin a montré une efficacité envers le type 52. En effet, dans cette étude, le vaccin bivalent prévenait les infections persistantes à six mois induites par HPV 45, 31 et 52 avec une efficacité respective de 60%, 36% et 32%. Le laboratoire GSK attribue ces réactions de protection croisée à l'adjuvant ASO4, les génotypes 16 et 18 conférant ainsi une protection contre les génotypes 16, 18, 31, 45 et 52. Le taux de couverture réel avoisinerait alors les 80% au lieu de 70%, si ces réactions de protection croisée se confirmaient (134).

Avec le vaccin Gardasil, une protection croisée contre les lésions de haut grade associées à dix types d'HPV oncogéniques non contenus dans le vaccin a été démontrée et plus particulièrement envers le type 31 (50).

En résumé, la bivalence 16/18 devrait permettre à priori de prévenir 70% des cancers du col mais il est possible que ce chiffre soit sous-estimé au vu de résultats récents qui

suggèrent la possibilité d'une immunisation croisée vis-vis de génotypes apparentés, principalement HPV 31 et 45.

Dans de nombreuses études, une immunisation croisée a donc été observée contre certains génotypes non contenus dans le vaccin, mais il n'y a pas de données suffisantes pour conclure à une efficacité clinique sur la prévention des lésions associées à ces virus. En conséquence les femmes vaccinées, au même titre que celles qui ne le sont pas, doivent poursuivre leur dépistage par frottis, dans l'hypothèse où elles contracteraient un génotype oncogène autre que 16 ou 18.

### 4.6.3. Evolutions des génotypes

La Commission de Transparence notifie dans son rendu d'évaluation sur le service médical rendu qu'il est possible que la sélection d'autres types d'HPV oncogènes actuellement minoritaires constitue un des futurs effets néfastes de la vaccination. D'autres auteurs s'interrogent, eux, sur l'apparition de types mutants en présence des anticorps vaccinaux.

#### 4.6.3.1. Emergence d'autres types à haut risque

La réponse anti-HPV étant essentiellement spécifique de type, la protection croisée semble limitée aux types les plus proches de ceux qui sont inclus dans le vaccin. Il existe une possibilité théorique que la disparition des types à haut risque les plus fréquents (16 et 18) par la vaccination conduise à l'émergence de lésions de haut grade et cancers causés par des types de papillomavirus qui ne sont pas inclus dans le vaccin. En effet, 15 à 20 types d'HPV sont associés au développement d'un cancer du col de l'utérus et la vaccination ne

devrait protéger totalement ou partiellement que contre quatre ou cinq des types à haut risque. Une telle éventualité ne pourrait se réaliser que s'il existait une compétition entre papillomavirus lors d'infections naturelles. Or, plusieurs études ont montré cette absence de compétition naturelle (186, 187) . De plus, la démonstration d'une protection croisée entre types proches limite aussi les possibilités d'un remplacement de types dans le cancer du col de l'utérus.

#### 4.6.3.2.Apparition de mutants

La possibilité d'apparition de mutants en présence d'anticorps vaccinaux a déjà été avancée, ces mutants pouvant constituer de nouvelles souches qui ne seraient pas éliminés par vaccination. Toutefois, les papillomavirus se répliquant en utilisant les polymérase cellulaires de l'hôte, seul est observé un taux extrêmement faible de mutations, qui peut expliquer que pour l'instant, toutes les souches d'HPV 16 appartiennent au même génotype (50) .

#### 4.6.4.Efficacité du vaccin à long terme

On manque de recul pour évaluer la durée de protection faite par le vaccin. Les travaux menés auprès de cohortes de jeunes femmes vaccinées montrent, avec un recul de 9 ans actuellement, que la protection est maintenue si le schéma initial a bien été respecté (184). Cependant, il reste des incertitudes quant à l'adéquation entre le titre d'anticorps sériques induits par la vaccination et la protection locale au niveau de la muqueuse utérine, des incertitudes persistent sur le seuil de protection des anticorps, la cinétique des anticorps au cours du temps et la protection après disparition des anticorps. Ainsi, la durée de protection

n'est pas clairement connue et si des injections de rappel sont nécessaires, elles modifieront le rapport coût/efficacité de la stratégie vaccinale.

Seul un suivi prolongé des sujets vaccinés permettra de connaître la durée de l'immunité et de savoir si les schémas vaccinaux proposés sont suffisants ou si une ou des injections de rappel s'avèrent nécessaires.

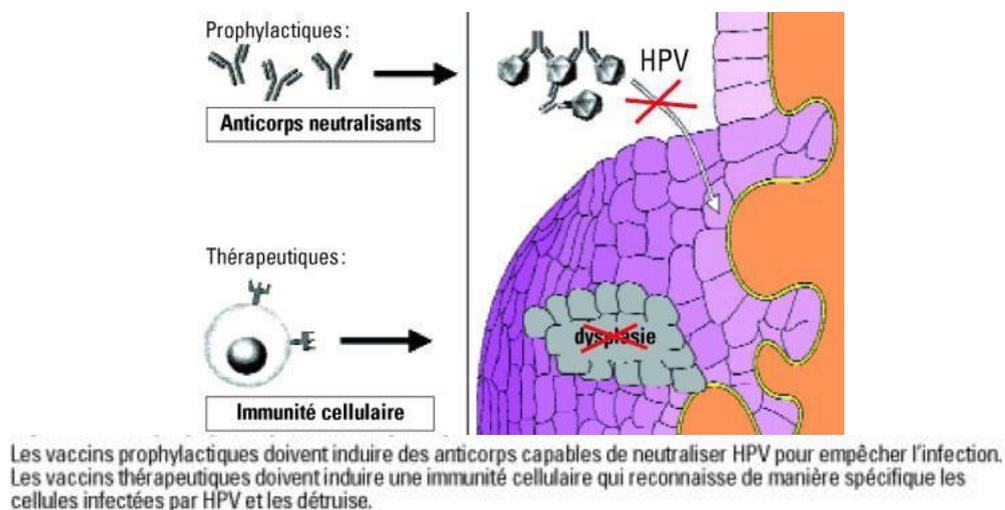
Les données disponibles ne permettent pas d'estimer s'il existe un titre seuil de protection. Toutefois, les résultats actuels d'immunogénicité et d'efficacité montrent qu'une injection de rappel n'est pas nécessaire avant 5 ans. Les prévisions basées sur les courbes de décroissance des anticorps après vaccination, suggèrent qu'un rappel ne pourrait être nécessaire qu'une dizaine d'années, voir plus, après la première injection, tout du moins pour le type 16 (45).

#### 4.6.5. Avenir d'un vaccin thérapeutique ?

Les vaccins thérapeutiques sont encore aux stades d'essais cliniques. Alors que le vaccin prophylactique vise à protéger préventivement l'individu contre l'infection en lui faisant produire des anticorps tournés contre le virus HPV, le vaccin thérapeutique, lui, consiste à augmenter les réponses immunitaires de l'individu contre une infection déjà en place (figure 32).

Le vaccin thérapeutique serait administré une fois que l'infection a déjà eu lieu, voire même au stade de tumeur. Il s'agit alors de générer des cellules du système immunitaire qui seront capables de détruire les kératinocytes anormaux et ainsi d'éliminer les lésions. Il

s'agit d'un vaccin dont le bénéfice attendu est d'apporter une nouvelle thérapeutique pour les personnes atteintes d'une dysplasie ou d'un cancer du col de l'utérus (immunothérapie).



**Figure 32.** Différence entre vaccination prophylactique et thérapeutique

Ils sont formés à partir de peptides libres, de protéines ou de bactéries recombinantes, de plasmides ADN ou de cellules dendritiques sensibilisées par des antigènes viraux. Les principales études évaluant l'efficacité vaccinale chez les femmes ayant une lésion intra-épithéliale de haut grade ont montré des réponses cliniques variables dépassant rarement 50% de réponses cliniques totales sur les lésions (157). Ces études ont été réalisées sur des petites cohortes allant de 18 à 86 femmes atteintes de lésions de haut grade (annexe).

Les essais sur la vaccination thérapeutique continuent à se mettre en place en Europe et aux Etats-Unis avec un degré d'avancement variable selon les équipes. Si ces résultats sont confirmés, voire améliorés par des adjuvants, les vaccins thérapeutiques pourraient représenter une alternative à la conisation pour traiter les lésions intra-épithéliales de haut grade, évitant ainsi les récurrences après conisation et évitant ainsi un traitement risquant de compromettre la fertilité et l'avenir obstétrical des jeunes femmes.

# ANNEXES

## Annexe 1. Système de Bethesda 2001

### QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT

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

### INTERPRÉTATION/RÉSULTAT

- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (*Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy*).

S'il y a lieu, préciser :

- présence de micro-organismes : *Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex ;
  - autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.
- Anomalies des cellules malpighiennes :
    - atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) ;
    - lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koilocytes/dysplasie légère/CIN 1 ;
    - lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) ;
    - carcinome malpighien.
  - Anomalies des cellules glandulaires :
    - atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre précision (*Not Other Specified*) ;
    - atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (*Not Other Specified*) ;
    - adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS) ;
    - adénocarcinome.
  - Autres (liste non limitative) :
    - cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.

Notes et recommandations concises, formulées en termes de suggestions, et si possible accompagnées de références.

Site Internet : <<http://bethesda2001.cancer.gov>>

## Annexe 2. Classification de FIGO (52)

### Stade I

Le carcinome de Stade I est strictement limité au col utérin. On ne doit pas prendre en compte l'extension au corps utérin. Le diagnostic à la fois des Stades IA.1 et IA.2 doit être fait à partir de l'examen microscopique d'un prélèvement tissulaire, de préférence un cône qui englobe la lésion entière.

Stade IA: Cancer invasif identifié par examen microscopique uniquement. L'invasion est limitée à l'invasion stromale mesurée ne dépassant pas 5 mm en profondeur et 7 mm en largeur.

Stade IA.1 : l'invasion mesurée dans le stroma ne dépasse pas 3 mm en profondeur et 7 mm en largeur.

Stade IA.2 : L'invasion mesurée dans le stroma est comprise entre 3 et 5 mm en profondeur et ne dépasse pas 7 mm en largeur.

Stade IB : Soit les lésions cliniques sont limitées au col, soit les lésions infracliniques sont plus importantes que dans le Stade IA. Toute lésion macroscopiquement visible même avec une invasion superficielle est classée cancer de Stade IB.

Stade IB1 : Lésions cliniques de taille ne dépassant pas 4 cm.

Stade IB2 : Lésions cliniques de taille supérieure à 4 cm.

### Stade II

Le carcinome de Stade II s'étend au-delà du col, mais sans atteindre les parois péhénnes. Il affecte le vagin, mais pas au-delà de ses deux tiers supérieurs.

Stade IIA : Pas d'atteinte paramétriale, de, de. L'invasion touche les deux tiers supérieurs du vagin.

Stade IIB : Atteinte paramétriale, de, de, mais la paroi pelvienne n'est pas touchée.

### Stade III

Le carcinome de Stade III s'est étendu à la paroi péhénne. A l'examen rectal, il n'existe pas de zone non envahie par le cancer entre la tumeur et la paroi péhénne. La tumeur touche le tiers inférieur du vagin. Tous les carcinomes provoquant une hydronéphrose ou un rein muet, sont des cancers de Stade III.

Stade IIIA : Pas d'extension à la paroi péhénne, mais atteinte du tiers inférieur du vagin.

Stade IIIB : Extension à la paroi pelvienne, hydronéphrose ou rein muet.

### Stade IV

Le carcinome de Stade IV s'est étendu au-delà du petit bassin ou a envahi la muqueuse de la vessie et/ou du rectum.

Stade IVA : Extension de la tumeur aux organes péhénns adjacents.

Stade IVB : Extension aux organes distants.

Il est impossible d'évaluer cliniquement l'extension d'un cancer du col au corps utérin. On ne doit donc pas prendre en compte l'extension au corps utérin.

## Annexe 3. Prise en charge des frottis anormaux selon les

### recommandations de l'ANAES 2002

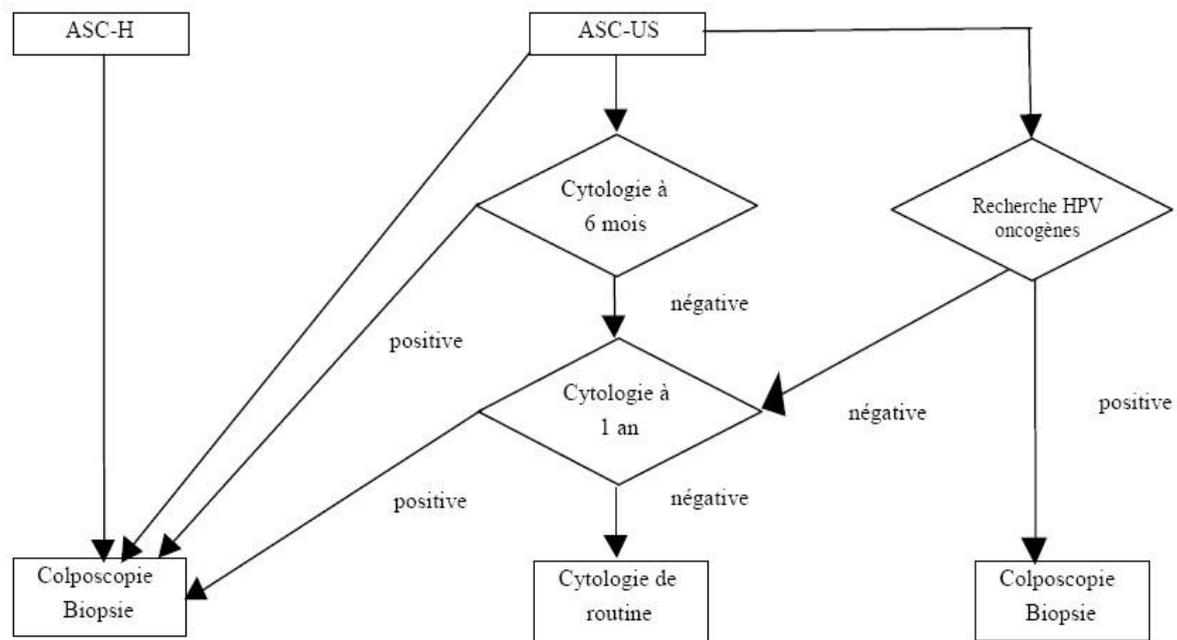
(111)

#### Conduite diagnostique devant un frottis anormal du col de l'utérus

- Conduite diagnostique en cas de frottis avec atypie des cellules malpighiennes

Un frottis ASC-H correspond dans 40% des cas à une lésion histologique de type CIN 2, CIN 3, exceptionnellement à un cancer invasif. C'est pourquoi devant ce type de frottis, on recommande une colposcopie d'emblée.

Par contre, un frottis ASC-US correspond seulement dans 5 à 10% des cas à une lésion histologique de type CIN 2, CIN 3 et exceptionnellement à un cancer invasif.

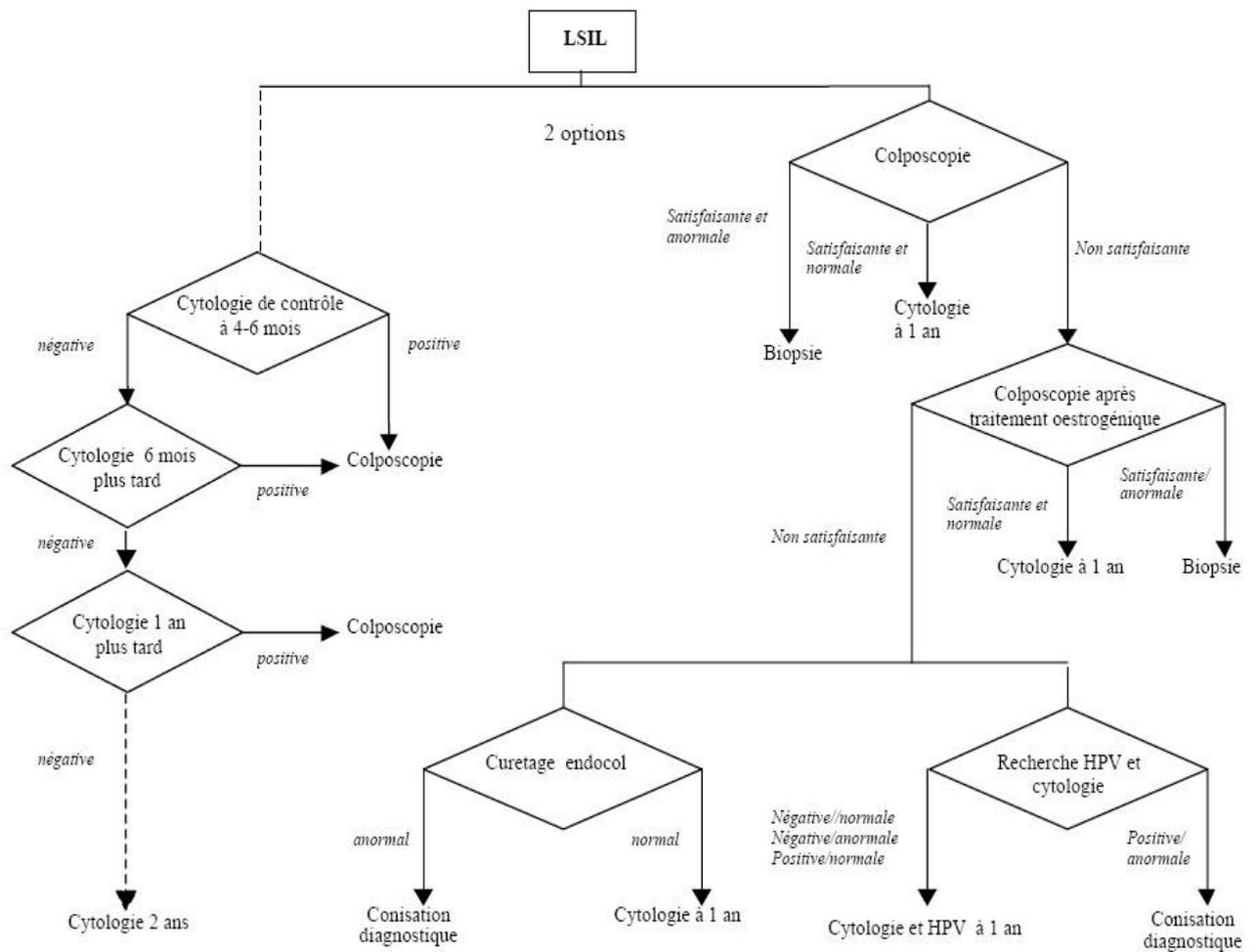


Prise en charge des atypies des cellules malpighiennes ASC.

- Conduite diagnostique en cas de frottis LSIL

Environ 2% des frottis conventionnels aboutissent à un diagnostic de LSIL, dont plus de la moitié régressent spontanément. Les autres persistent ou parfois progressent vers des HSIL et des cancers invasifs.

Pour la prise en charge des frottis LSIL, deux options sont possibles (figure x).



Prise en charge des LSIL.

- Conduite diagnostic en cas de frottis avec HSIL

Après un frottis montrant une HSIL, il est nécessaire de faire un examen colposcopique d'emblée. En effet, il est dangereux de refaire un second frottis de contrôle plus tard à cause du risque de méconnaître une lésion plus grave et de la laisser évoluer vers l'invasion.

Si la colposcopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales chez ces patientes à haut risque, une exérèse à visée diagnostique est indiquée.

- Conduite diagnostique en cas de frottis avec anomalies des cellules glandulaires

Quelles que soient les anomalies des cellules glandulaires, une colposcopie avec biopsie et/ou un curetage de l'endocol est recommandé.

Si ces examens sont normaux, il est recommandé de refaire un frottis à 6 mois en cas d'atypies des cellules glandulaires. Si les anomalies sont de type AIS ou adénocarcinome, une conisation diagnostique associée à un curetage de l'endomètre est recommandée.

La place du test HPV est insuffisamment documentée dans la prise en charge des atypies des cellules glandulaires.

- Conduite diagnostique en cas de frottis anormal dans certaines situations.

*Chez la femme enceinte.* L'évaluation des anomalies cytologiques des femmes enceintes par une simple répétition des frottis apparaît insuffisante en raison de la trop faible

concordance cyto-histologique. Il est donc nécessaire de réaliser une colposcopie et une biopsie qui permettent d'ailleurs dans la grande majorité des cas de différer le traitement après l'accouchement pour le réaliser dans de meilleures conditions.

Chez les patientes avec un CIN confirmé par la biopsie, un contrôle cyto-colposcopique est recommandé à 6-7 mois de grossesse. Une nouvelle biopsie dirigée est justifiée en cas d'aggravation du résultat cytologique ou de l'aspect colposcopique.

La conisation est exceptionnellement nécessaire pendant la grossesse : elle est indiquée au cours du premier ou du deuxième trimestre, en cas de discordance colpo-cytohistologique, quand on ne peut éliminer avec certitude un cancer invasif.

*Après la ménopause.* La colposcopie après une préparation oestrogénique de 7 à 10 jours est l'examen de référence

Si la colposcopie n'est pas satisfaisante du fait d'une sténose de l'orifice cervical ou d'une zone de jonction endocervicale non visible, une conisation diagnostique est indiquée

*Patientes séropositives pour le VIH.* Compte tenu de la fréquence des CIN chez les femmes séropositives pour le VIH et de la corrélation imparfaite entre histologie et cytologie, il faut recommander une colposcopie systématique devant toute anomalie cytologique chez les femmes VIH positives.

L'état actuel des connaissances ne permet pas de faire de recommandations particulières quant à la recherche du virus HPV pour le dépistage des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade chez les patientes séropositives pour le VIH.

## **Conduite thérapeutique**

### ❖ Conduite thérapeutique devant une lésion de bas grade

En cas de discordance entre un des éléments diagnostiques (frottis, colposcopie, biopsie), si le frottis et/ou la colposcopie sont en faveur d'une lésion plus sévère, un traitement par exérèse, quelle qu'en soit la méthode, est nécessaire afin d'obtenir la certitude du diagnostic histologique.

De même, en cas de jonction squamo-cylindrique non ou seulement partiellement visible, un traitement par exérèse, quelle qu'en soit la méthode, est nécessaire pour obtenir la certitude du diagnostic histologique.

Si les éléments diagnostiques (frottis, colposcopie, biopsie) sont concordants et si la jonction squamo-cylindrique est totalement visible, la décision thérapeutique est à prendre avec la patiente, qui est informée des avantages et des inconvénients des options thérapeutiques. Le choix de la décision se fait entre : un traitement immédiat qui peut consister en une destruction en utilisant préférentiellement la vaporisation laser OU une surveillance qui consiste en un frottis et une colposcopie à 6 mois éventuellement avec une biopsie. En effet, la surveillance par frottis peut être suffisante en raison du risque de régression spontanée, surtout chez la femme jeune. Trois situations sont alors possibles :

- si les examens sont normaux (disparition des lésions) : surveillance avec un contrôle cyto-colposcopique à 1 an,
- s'il y a une aggravation de un ou plusieurs éléments du trépied diagnostique (cytologie-colposcopie-biopsie) : exérèse, quelle qu'en soit la méthode,
- s'il y a une persistance des anomalies sans aggravation des éléments du trépied diagnostique : surveillance avec un contrôle cyto-colpo-histologique tous les 6 mois pendant 1 an supplémentaire avec les mêmes options. Après 18 mois de persistance des anomalies une destruction ou une exérèse, quelle qu'en soit la méthode, peut être proposée.

❖ Conduite thérapeutique devant une lésion de haut grade

Les lésions de CIN 2 et 3 doivent toujours être traitées.

L'examen colposcopique est indispensable pour le choix de la méthode ; il doit préciser le siège et la taille de la lésion et l'importance de la zone de transformation.

Le choix de la méthode thérapeutique doit prendre en compte le désir de grossesse de la patiente et sa compliance pour la surveillance post-thérapeutique.

Les méthodes de résection (conisation) sont habituellement indiquées. La hauteur de la conisation sera guidée par l'examen colposcopique. Chez la jeune femme nullipare, la hauteur de la résection cervicale doit être la plus réduite possible mais avec des limites saines.

Les méthodes de destruction (vaporisation laser ou cryothérapie) peuvent être proposées à une femme désirant une grossesse et qui acceptera un suivi régulier, si les conditions suivantes sont respectées : lésions de petite taille, de siège uniquement exocervical, totalement visibles à la colposcopie.

En cas de grossesse établie ou suspectée, il ne faut pas traiter les lésions précancéreuses. On demandera à la femme de revenir 12 semaines après l'accouchement pour des examens plus approfondis. En revanche, s'il y a la moindre suspicion d'un cancer invasif, il faut immédiatement adresser la patiente à un spécialiste.

#### ❖ Suivi post-traitement des CIN

Les modalités de surveillance post-thérapeutique des lésions CIN doivent tenir compte de la sensibilité imparfaite du frottis et de la colposcopie postopératoires, et du risque d'abandon de la surveillance (qui augmente avec le recul postopératoire, passant de 7-11 % à 6 mois à plus de 20 % après 2 ans) (111).

Habituellement, une surveillance régulière peut être proposée avec un premier contrôle entre 3 et 6 mois. Compte tenu de la sensibilité imparfaite de la cytologie, cette surveillance devrait associer la colposcopie au frottis utérin avec des biopsies dirigées et/ou un curetage endocervical selon l'aspect colposcopique et la situation de la jonction squamo-cylindrique.

Les examens normaux méritent d'être répétés dans un délai de 6 mois à 1 an, avant d'envisager une surveillance cytologique annuelle.

À l'inverse, en cas d'anomalies, le traitement des lésions résiduelles confirmées par l'histologie devrait dépendre de leur sévérité et de leur situation sur le col. L'expectative ou un traitement destructeur est possible pour les lésions CIN de bas grade entièrement visibles à la colposcopie. Une nouvelle exérèse est nécessaire pour les lésions CIN de haut grade et les lésions non complètement visibles à la colposcopie.

❖ Prise en charge thérapeutique des carcinomes malpighiens micro-invasifs

Le diagnostic de carcinome micro-invasif, même s'il peut être évoqué sur une simple biopsie, doit être porté sur l'étude histologique d'une pièce de conisation.

Dans un carcinome malpighien micro-invasif du col dont l'invasion est inférieure ou égale à 3 mm sans embole lymphatique ou vasculaire, une conisation en zone saine est une modalité thérapeutique suffisante.

La décision thérapeutique est à prendre avec la patiente, selon le désir de maternité ultérieure et selon le risque opératoire accepté.

La surveillance post-thérapeutique est identique à celle que l'on pratique lors du traitement des cancers du col invasifs.

❖ Prise en charge des adénomes in situ

Le diagnostic doit être établi par une conisation, un curetage de l'endocol et de l'endomètre.

La conisation peut être thérapeutique sous réserve de conditions qui doivent être toutes remplies :

- patiente désirant avoir d'autres grossesses ;
- technique de traitement de la pièce avec coupes semi-sérialisées ;
- patiente acceptant et comprenant la nécessité d'un suivi régulier et rapproché (1 an) avec frottis et curetage endocervical ;
- patiente informée du risque de rechutes et des méthodes de surveillance peu sensibles.

Si ces conditions ne sont pas remplies, une hystérectomie simple est proposée à la patiente sachant que l'hystérectomie est recommandée après obtention de la ou des grossesses désirées.

La résection à l'anse diathermique n'est pas un traitement efficace des adénocarcinomes in situ du col utérin.

## Annexe 4. Vue d'ensemble du pronostic du cancer du col de l'utérus en fonction des stades FIGO (129)

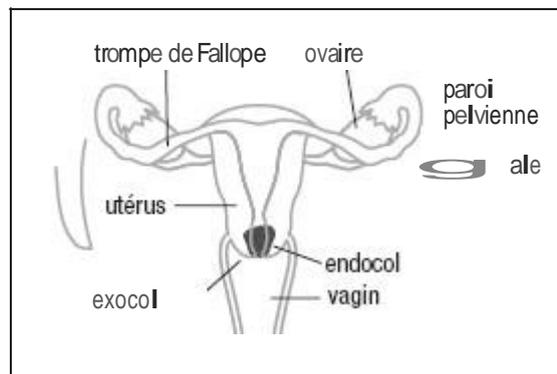
*Stade 0: Carcinome in situ, néoplasie cervicale intraépithéliale de Grade III.*

Cette lésion n'est pas considérée comme un cancer invasif, dans la mesure où elle n'a pas traversé la membrane basale.

*Stade 1: Carcinome limité au col de l'utérus. L'extension au corps utérin n'est pas prise en compte.*

- IA : Carcinome microinvasif, strictement limité au col de l'utérus. Diagnostic microscopique uniquement ; cliniquement invisible (infradinique).
  - Stage IA1 : invasion stromale ne dépassant pas 3 mm de profondeur et 7 mm en largeur.  
Survie à 5 ans avec un traitement optimal : -98%.
  - Stage IA2 : invasion stromale comprise entre 3 et 5 mm de profondeur et ne dépassant pas 7 mm en largeur.  
Survie à 5 ans avec un traitement optimal : -95%.
- IB : Carcinome strictement limité au col de l'utérus et cliniquement visible ; ou lésion microscopique plus importante que dans le stade IA2 (Figure 6.1).
  - 1B1 : Lésion clinique de moins de 4 cm.  
Survie à 5 ans avec un traitement optimal : -85%.
  - 1B2 : Lésion clinique de plus de 4 cm.  
Survie à 5 ans avec un traitement optimal : -75%.

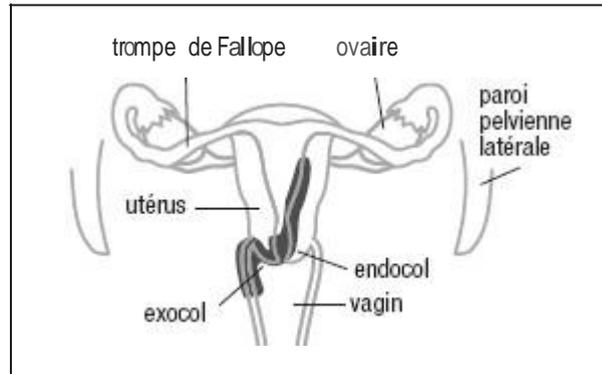
Figure 6.1 cancer du col de stade IB



*Stade II: Carcinome s'étendant au-delà du col de l'utérus, mais sans atteindre la paroi pelvienne, ni le tiers inférieur du vagin.*

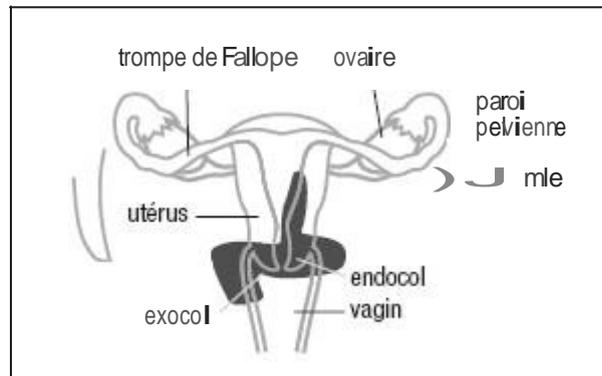
- **IIA** : Extension au-delà du col, notamment aux deux tiers supérieurs du vagin, mais sans atteindre les tissus entourant l'utérus (paramètres) (Figure 6.2).  
SuiVie à 5 ans avec un traitement optimal : -75%.

Figure 6.2 cancer du col de stade IIA



- **IIB** : Extension au-delà du col, avec invasion des paramètres, mais la paroi pelvienne et le tiers inférieur du vagin ne sont pas touchés (Figure 6.3).  
SuiVie à 5 ans avec un traitement optimal : -65%.

Figure 6.3 cancer du col de stade IIB

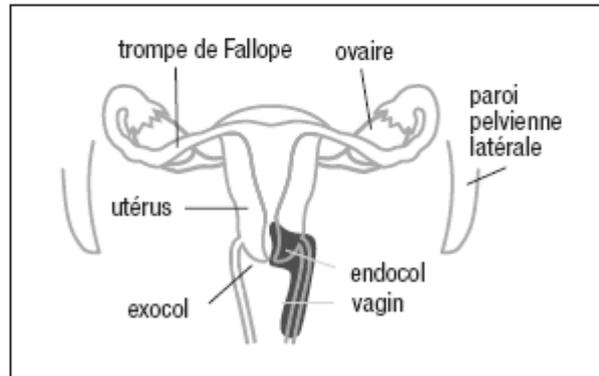


*Stade III : La tumeur s'étend au tiers inférieur du vagin ou à la paroi pelvienne, ou provoque une hydronéphrose ou un rein muet (non fonctionnement du rein).*

- **IIIA** : Invasion du tiers inférieur du vagin, sans extension à la paroi pelvienne (Figure 6.4).

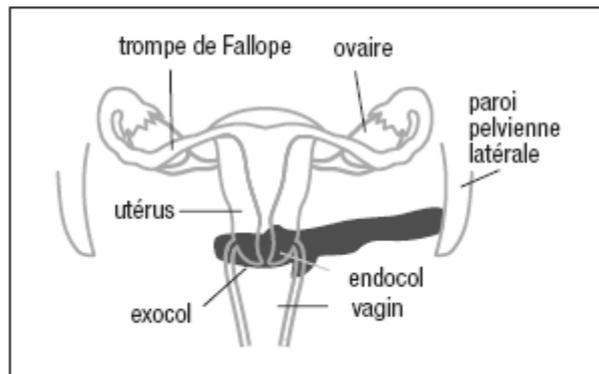
Survie à 5 ans avec un traitement optimal : ~30%.

Figure 6.4 Cancer du col de stade IIIA



- **IIIB** : Extension à la paroi pelvienne ou hydronéphrose ou rein muet (Figure 6.5).  
Survie à 5 ans avec un traitement optimal : ~30%.

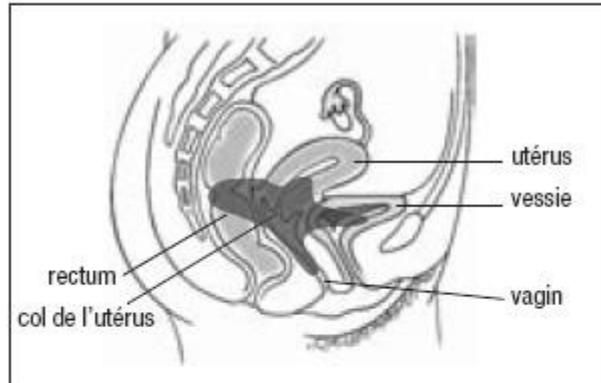
Figure 6.5 Cancer du col de stade IIIB



*Stade IV : Dissémination du cancer.*

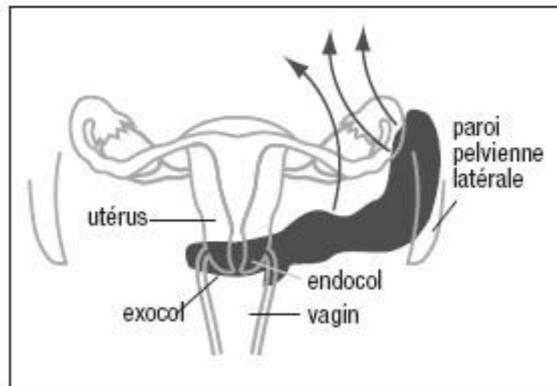
- **IVA** : Extension à la muqueuse de la vessie et du rectum (Figure 6.6).  
Survie à 5 ans avec un traitement optimal : ~10%.

Figure 6.6 Cancer du col de stade IVA



- **IVB** : Extension aux organes distants : ganglions lymphatiques extra-pelviens, reins, os, poumons, foie et cerveau (Figure 6.7).  
Survie à 5 ans avec un traitement optimal : <5%.

Figure 6.7 Cancer du col de stade IVB

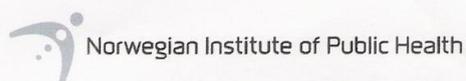


## Annexe 5. Résultats de quelques essais cliniques portant sur la vaccination

Financier de l'étude	Merck			
Etude	Etude 005	Etude 007	Etude 013 ou FURURE I	Etude 015 ou FURURE II
Type de vaccin	vaccin monovalent (40µg VLP HPV 16)	vaccin quadrivalent	vaccin quadrivalent	vaccin quadrivalent
Comparateur	versus placebo	versus placebo	versus placebo	versus placebo
Phase de l'étude	phase II	phase II	phase III	phase III
Type de population étudiée	per protocol			
Age de la population féminine étudiée	16 à 23 ans	16 à 23 ans	16 à 23 ans	16 à 26 ans
Nombre de femmes dans l'étude	2 409	1 158	5 455	12 167
Durée moyenne du suivi	44 mois	36 mois	27 mois	24 mois
Résultats	Efficacité contre la survenue des infections persistantes au HPV 16 : 100%	Efficacité contre la survenue de: dysplasies de tout grade, AIS : 100% condylomes : 100%	Efficacité contre la survenue de : dysplasies de tout grade, AIS : 100% lésions et dysplasies vulvaires : 100% condylomes : 100%	Efficacité contre la survenue de : dysplasies, AIS : 100% lésions vulvaires : 100% condylomes : 98,3%

Financier de l'étude	GSK			
Etude	Etude Villa et al ref 137	Etude HPV 001	Etude HPV 007 = suivi de HPV 001 pendant 5 ans	Etude HPV 008 ou PATRICIA
Type de vaccin	vaccin quadrivalent	vaccin bivalent	vaccin bivalent	vaccin bivalent
Comparateur	versus placebo	versus placebo	versus placebo	versus vaccin Hépatite A (Havrix)
Phase de l'étude	phase III	phase II	phase II	phase III
Type de population étudiée	per protocole	intention de traiter modifiée		
Age de la population féminine étudiée	16 à 23 ans	15 à 25 ans	15 à 25 ans	15 à 25 ANS
Nombre de femmes dans l'étude	552	1 113	776	18 644
Durée moyenne du suivi	5 ans	18 mois	4,5 ans	14,8 mois
Résultats	Efficacité dans la prévention des infections persistantes aux HPV présents dans le vaccin : 96% Efficacité dans la prévention des lésions cervicales supérieures ou égales aux CIN 1 : 100%	Efficacité dans la prévention des infections incidentes dues à HPV: 16/18 : 91,6% 16 : 100% 18: 72,3% Efficacité dans la prévention des infections persistantes (6 mois) : 16/18: 95,1% 16: 93,9% 18: 100%	Efficacité dans la prévention des infections incidentes dues à HPV: 16/18 : 96,7% 16 : 95,5% 18: 100% Efficacité dans la prévention des infections persistantes (12 mois) : 16/18: 100% 16: 100% 18: 100% Lésions cervicales (sup ou égales à CIN1) viro-induites: 100%	Efficacité contre la survenue de dysplasies de stade 2 ou plus associées aux HPV: 16 et/ou 18: 90,4% 16: 93,3% 18: 83,3%

## **Annexe 6. Formulaire de consentement des parents pour la vaccination des adolescentes norvégiennes en classe de 5<sup>ème</sup>**



Norwegian Institute of Public Health

À l'attention des élèves et parents d'élèves

### **Période de vaccination pour la prévention du cancer du col de l'utérus (vaccin anti-HPV)**

En concordance avec les recommandations du programme national de vaccination des enfants, le vaccin contre le papillomavirus humain (en anglais Human Papillomavirus - HPV) est proposé aux jeunes filles en classe de 5<sup>ème</sup>.

C'est le vaccin anti-HPV (Gardasil) qui est utilisé dans le programme de vaccination. Il protège contre les HPV 16 et 18 qui sont deux virus cancérogènes. Ces virus provoquent 70% des cas de cancer du col de l'utérus en Norvège. Ce vaccin protège en outre contre les verrues génitales causées par les HPV 6 et 11.

Le vaccin est administré en trois doses sur une période d'un an.

Toutes les personnes qui reçoivent ce formulaire doivent aussi avoir reçu la brochure d'information sur le vaccin anti-HPV dans le programme de vaccination des enfants édité par l'Institut National de la Santé Publique. L'infirmière de votre école pourra vous donner plus d'informations sur le cancer du col de l'utérus et le vaccin anti-HPV. Vous pouvez également consulter les pages Internet de l'Institut National de la Santé Publique : [www.fhi.no/hpv-vaksine](http://www.fhi.no/hpv-vaksine).

Comme tous les autres vaccins du programme de vaccination des enfants, ceci est une offre facultative. Les jeunes filles doivent être bien informées sur le vaccin et les parents doivent accorder de l'importance à leur opinion.

La première dose du vaccin anti-HPV est planifiée pour le:

Date : \_\_\_\_\_ Heure : \_\_\_\_\_ Lieu : \_\_\_\_\_

La deuxième dose est normalement administrée deux mois après la première, et la dernière dose environ six mois après la première dose. Votre infirmière vous dira plus précisément quand les deux dernières doses seront administrées.

Je / nous désirons que mon / notre enfant  Soit vaccinée avec le vaccin anti-HPV

Ne soit pas vaccinée avec le vaccin anti-HPV

Nom de l'élève : \_\_\_\_\_

Signature du/des parent(s) : \_\_\_\_\_

## Annexe 7. Etudes sur la vaccination thérapeutique

**Tableau 6** Caractéristiques et résultats des essais de vaccination thérapeutique sur les lésions intraépithéliales de haut grade.  
**Table 6** Characteristics and results of trials of therapeutic vaccination on high grade squamous intraepithelial lesions.

Étude	Muderspach [32]	Einstein [35]	Frazer [36]	Brun [37]	Garcia [38]	Garcia [39]
Type de vaccin	Peptidique	CoVal Hsp E7	Protéine de fusion	MVA E6E7 IL2	MVA E2	ZYC 101a
Virus impliqué	E7 HPV 16	E7 HPV 16	E6 E7 HPV 16	E6 E7 HPV 16	E2 HPV	E6 E7 HPV 16/18
Laboratoire	—	Nventa	CSL	Transgene	Lemery	ZYCOS
Patientes randomisées (n)	18	58	23	21	34	86
Voie d'administration	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Intra-utérine	Intramusculaire
Calendrier vaccinal	0-3-6-9	0-4-8	0-3-6	0-1-2	0-1-2-3-4-5	0-3-6
Durée du suivi (mois)	1	6	0,5	6	3	6
Méthode d'évaluation	Conisation	Conisation	Biopsie	Colpo et frottis	Conisation	Conisation
Réponse clinique [n, (%)]	Totale 3 (17) Partielle 6 (33)	Totale 13 (23) Partielle 32 (55)	Totale 1 (4) 23 (100)	Totale 10 (48) 10 (48)	Totale 20 (59) Partielle 3 (9)	Totale 37 (43) 16 (47)
Réponse virologique [n, (%)]	12 (67)	—	—	—	16 (47)	—

E2, E6, E7 : oncoprotéines E2, E6 et E7 du papillomavirus humain (HPV); Hsp : protéine de fusion ; MVA : modified virus Ankara ; IL2 : interleukine 2.

[35] Einstein MH, Kadish AS, Burk RD, Kim MY, Wadler S, Streicher H, et al. Heat shock fusion protein-based immunotherapy for treatment of cervical intraepithelial neoplasia III. *Gynecol Oncol* 2007;106:453-60.

[36] Frazer IH, Quinn M, Nicklin JL, Tan J, Perrin LC, Ng P, et al. Phase 1 study of HPV16-specific immunotherapy with E6E7 fusion protein and ISCOMATRIX® adjuvant in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Vaccine* 2004;22:172-81.

[37] Brun JL, Bory JP, Levéque J, Mathevet P, Rautic P, Baldauf JJ, et al. Twelve month follow-up data of the HPV16 CIN2/3 women having responded to Transgene's therapeutic vaccine TG4001. In: Proceedings of the 23rd international papillomavirus conference and clinical workshop. Prague, 2006. p. 66.

[38] Garcia-Hernandez E, Contreras ML, Padilla S, Guzman CC, et al. Regression of papitoma high-grade lesions (CIN2 and CIN3) is stimulated by therapeutic vaccination with MVA E2 recombinant vaccine. *Cancer Gene Ther* 2006;13:592-7.

[39] Garcia F, Petry KU, Muderspach L, Gold MA, Braly P, Crum CP, et al. ZYC101a for treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2004;103:317-26.

[40] Trimble CL, Planatadosi S, Gravitt P, Romnett B, Pizer E, Elko A, et al. Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11:4717-23.

[32] Muderspach L, Wilczynski S, Roman L, Bade L, Felix J, Small LA, et al. A phase I trial of a human papillomavirus (HPV) peptide vaccine for women with high-grade cervical and vulvar intraepithelial neoplasia who are HPV16 positive. *Clin Cancer Res* 2000;6:3406-16.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Stanley M, Loury D, Frazer I. Chapter 12: prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*.2006;24 (suppl 3):S106-13.
2. Denis F, Hanz S, Alain S. Clairance, persistance et récidence de l'infection à papillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 ; 36 :430-40.
3. Mougin C, Humbley O, Gay C, Riethmuller D. Papillomavirus humains, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1999; 29: 13-20.
4. Agius G. Infection à papillomavirus du cancer du col de l'utérus. Communication personnelle. 2006.
5. Schlegel R. Papillomaviruses and human cancer. *Semin Virol*.1990;1:297-306.
6. Segondy M. Classification des papillomavirus (HPV). *La Revue Francophone des Laboratoires*.2008;405:23-5.
7. De Villiers E, Fauquet C, Broker T, Bernard H, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*.2004;324:17-27.
8. Simon P, Noel J. L'infection du col utérin par le papillomavirus humain. *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*.2007;22:1-5.
9. Bosch F, Manos M, Munoz N, Sherman M, Jansen A, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87: 796-802.

10. Dunne E, Unger E, Sternberg M, Mcquilan G, Swan D, Patel S, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007;297(8):813-19.
11. ENS.Jolly S, Pinon P, Ottmann M, A C. La famille des Papillomaviridae : tropisme cellulaire et cycle de réplication. [http://biologie.enslyon.fr/ressources/virologie/papillomaviridae/XML/db/bio/viro/metadata/XML/db/bio/viro/metadata/LOM\\_V05\\_3C1\\_Papilloma\\_Replic\\_Tropisme.b.xml](http://biologie.enslyon.fr/ressources/virologie/papillomaviridae/XML/db/bio/viro/metadata/XML/db/bio/viro/metadata/LOM_V05_3C1_Papilloma_Replic_Tropisme.b.xml), consulté le 23 juin 2010.
12. Mougin C, Dalstein V. Epidémiologie, histoire naturelle et détection des infections à HPV. *Biotribune*.2004;9:16-8.
13. Douvier S. HPV : Les vaccinations. <http://www.femmeetenfant.net/pages/fichiers/congres/gilly/samedi/hpv-vaccinations.pdf>, consulté le 8 septembre 2010.
14. Mougin C, Nicolier M, Decrion-Barthod A. HPV et cancers:mécanismes de l'oncogénèse. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2008;405:35-42.
15. Park J, Hwang E, Park S. Physical status and expression of HPV genes in cervicil cancers. *Gynecol Oncol*.1997;65:121-9.
16. 123bio.net.Les papillomavirus et la régulation de la transcription. <http://www.123bio.net/revues/ibouallaga/12.html>, consulté le 27 aout 2009.
17. We live in interesting times.The Cell Cycle, Apoptosis, Cancer and Chemo drug overview.<http://liveonearth.livejournal.com/612978.html>, consulté le 22 juin 2010.
18. Mathevet P. Papillomavirus humains et lésions précancéreuses du col utérin:implication de p53, Rb, cycline D1, PCNA, R-EGF, ras. [Th D Med]. :Lyon 1;2002.

19. ENS. Delloye C, Gautier E, Ottmann M, Corbin A. Oncogénèse médiée par les Papillomavirus. [http://biologie.ens-lyon.fr/ressources/virologie/papillomaviridae/XML/db/bio/viro/metadata/LOM\\_V05\\_3D1\\_Papilloma\\_Oncogenese.b.xml](http://biologie.ens-lyon.fr/ressources/virologie/papillomaviridae/XML/db/bio/viro/metadata/LOM_V05_3D1_Papilloma_Oncogenese.b.xml), consulté le 5 août 2009.
20. Euvrard S, Chardonnet Y, Faure M. Les lésions cutanéomuqueuses non génitales liées aux papillomavirus humains. In: Blanc B. Les infections génitales à papilloma virus (H.P.V). Paris; Arnette: 1990.
21. Meyer T, Arndt R, Christophers E, Nindl I, Stockfleth E. Importance of human papillomaviruses for the development of skin cancer. *Cancer Detect Prev.* 2001;25:533-47.
22. Laurent R, Meynadier J, Souteyrand P, Roujeau J, Bedane C. Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Tumeurs à papillomavirus humains. *Ann Dermatol Venereol.* 2002;129(2):S137-42.
23. Akom E, Venne S. L'infection au virus du papillome humain (VPH). Recension des écrits et consultation d'experts dans une perspective de santé publique. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2002.
24. Douvier S, Dalac S. Infections à papillomavirus. EMC-Maladies Infectieuses. 2004;1:235-61.
25. Muñoz N, Jacquard A. Quelles données épidémiologiques sont nécessaires pour la mise en place de la vaccination contre le papillomavirus humain?. *Presse Med.* 2008;37:1377-90.
26. Coissard C. Etude du rôle des papillomavirus humains dans la cancérogénèse des voies aéro-digestives supérieures. [Th D Med]: Reims; 2006.
27. Parkin D, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006;24(suppl 3):S3-S25.

28. Munoz N, Castlellsagué X, Berrington de Gonzales A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006; 24S3: S1-10.
29. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics 2002*. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
30. Hantz S, Alain S, Denis F. Vaccins anti-papillomavirus et prévention du col de l'utérus. *Press Med*. 2005 ;34 :745-53.
31. Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C. Papillomavirus humain: comment ai-je attrapé ça ? *Gynecol Obstét Fertil*. 2010;38:199-204.
32. Winer R, Lee S, Hughes J, Adam D, Kiviat N, Koutsky L. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157:218-26.
33. Moscicki A. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolescent Health*. 2005;37:S3-9.
34. Winer R, Hughes J, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat N, Holmes K, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006;354:2645-54.
35. Worda C, Huber A, Hudelist G, Schatten C, Leipold H, Czerwenka K, et al. Prevalence of cervical and intrauterine human Papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. *J Soc Gynecol Investig*. 2005;12:440-4.
36. Riethmuller D, Mougin C. *Transmission maternofoetale des human Papillomavirus*. Paris: Vigot; 2008.

37. Detournay B, Granados-Canal D, El-Hasnaouil A. Estimation de l'incidence des infections à papillomavirus en France. *Gynecol Obstet Fertil.*2009;37:125-30.
38. Riethmuller D, Schaal J, Mouglin C. Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynecol Obstét Fertil.*2002;30:139-46.
39. Aaron A, Tobian A, Serwadda D, Quinn T. La circoncision protège également contre l'herpès et le HPV. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2009;413:19.
40. Castellsagué X, Bosch F, Muñoz N, Meijer C, Shah K, De Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002;346:1105-12.
41. Insinga R, Dasbach E, Elbasha E, Liaw K, Barr E. Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:709-15.
42. Kanodia S, Fahey L, Kast W. Mechanisms used by papillomavirus to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets.* 2007;7:79-89.
43. Clavel C, Dalstein V, Birembaut P. Stratégies de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus : cytologie ou test HPV ?. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2008;405:57-65.
44. Morice P, Castaigne D. *Cancer du col utérin.* Paris: Masson; 2005.
45. Coursaget P, Touzé A. Immunité anti HPV et vaccination. *Revue francophone des laboratoires.*2008;405:67-72.

46. Emile C. Infection à papillomavirus (HPV), cancer de l'utérus et vaccination. *Option bio.*2009;417:10-1.
47. Da Silva M, Velders M, Nieland J, Schiller J, Nickoloff B, Kast W. Physical interaction of human papillomavirus virus-like particles with immune cells. *Int Immunol.*2001;13:633-41.
48. Monsonog J. Prévention du cancer du col utérin (II) : vaccination HPV prophylactique, connaissances actuelles, modalités pratiques et nouveaux enjeux. *Press Med.* 2007;36:640-66.
49. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Comité technique des vaccinations. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. [http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/dossiers/cshpf/r\\_mt\\_230307\\_papillomavirus.pdf](http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/dossiers/cshpf/r_mt_230307_papillomavirus.pdf), consulté le 4 août 2009.
50. Mougin C, Bourgault-Villada I, Coursaget P. Vaccination anti-HPV pour la prévention du cancer du col de l'utérus. *Press Med.* 2009;38:1750-68.
51. OMS. Chapitre 2 : Anatomie du pelvis féminin et histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. In:la lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques essentielles. Genève; OMS:2007.p27-44.
52. Sellors J, Sankaranarayanan R. Colposcopie et Traitement de la neoplasie cervicale intraepitheliale. Manuel l'usage des debutants. Lyon; IARC press: 2003-2004.
53. Ostor A. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia:a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12:186-92.

54. Boulanger J, Fauvet R, Urrutiaguer S, Drean Y, Sevestre H, Ganry O, et al. Histoire cytologique des cancers du col utérin diagnostiqués en France en 2006. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007;35:764-71.
55. Gompel C. Chapitre 5: Evolution des idées concernant la classification des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. In : Gompel, C. *Dépistage du cancer du col utérin.* Paris; Maloine : 2005.p27-35.
56. Reagan J, Seidemann I, Saeacusa Y. Cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*1953;6(2):224-34.
57. Richart R. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obset Gyn.* 1968; 5: 748-84.
58. Tavassoli F, Devilee P. *Tumours of the breast and female genital organs.* Lyon; IARC Press: 2003.
59. OMS. Chapitre1:Contexte général. In:la lutte contre le cancer du col de l'utérus. *Guide des pratiques essentielles.* Genève; OMS:2007.p15-26. Genève.
60. IARC. *Globocan 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008.* <http://globocan.iarc.fr/>, consulté le 30 juin 2010.
61. OMS. *Preventing chronic diseases : a vital investment.* Genève.2005.
62. Castlellsagué X, De Sanjosé S, Aguado T, Bruni L, Muñoz J, Bosch F, et al. HPV and Cervical Cancer in the World 2007 Report. *Vaccine.*2007;25(suppl3):C1-88.
63. Institut National du Cancer. *Le cancer du col de l'utérus en France : état des lieux 2010.* Boulogne-Billancourt : INCa; 2010.

64. Exbrayat C. Col de l'utérus. In: Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Esteve J. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Paris; Francim, HCL, Inserm, InVS: 2003.p 107-12.
65. Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances. Saint-Maurice; INVS:2007.
66. ACCP. Prévention du cancer cervical. Aide-mémoire. Facteurs de risque du cancer du col utérin : connaissances actuelles.2004. [www.alliance-cxca.org](http://www.alliance-cxca.org), consulté le 26 juillet 2009.
67. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55:544-65.
68. Riethmuller D, Guerrini J, Aubin F. Lésions prénéoplasiques et néoplasiques associées à l'infection par papillomavirus humains.*Bull Acad Natle Méd.* 2007;191(3):601-10.
69. Khan M, Castle P, Lorincz A, Wacholder S, Sherman M, Scott D, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1072-9.
70. Illades-Aguilar B, Alarcón-Romero L, Antonio-Véjar V, Zamudio-López N, Sales-Linares N, Flores-Alfaro E, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus types in cervical cancer, squamous intraepithelial lesions, and with no intraepithelial lesions in women from Southern Mexico. *Gynecol Oncol.* 2010;117:191-6.
71. ROSSIER M. Clinical follow up of women infected by single HPV 16 type or multiple HPV types, including HPV 16 type ; different risk group. Papillomavirus conference & Clinical Workshop. 2006:3-7.

72. Noël J, Bucella D, Fayt I, Romero-Munoz M, Simon P. Intérêt de la recherche des séquences virales HPV dans le dépistage du cancer du col utérin. *Ann Pathol.* 2006;26:389-96.
73. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, al e. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:485-90.
74. IARC Working Group. Attributable Causes of cancer in France in the Year 2000. IARC Press.2007;3:29.
75. Institut National du Cancer. La situation du cancer en France en 2009. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr), consulté le 3 septembre 2009.
76. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.*2002;359(9312):1093-101.
77. International Collaboration of Epidemiological studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,543 women with cervical cancer and 33,542 women without cervical cancer from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer.*2006; 119: 1108-24.
78. Monsonogo J. Role des cofacteurs dans la carcinogénèse viro-induite des épithéliums malpighiens des voies génitales basses.*Gynecologie.* 1988;39:435-44.
79. Dal Maso L, Serraino D, Franceschi S. Epidemiology of HIV-associated malignancies in developed and developing countries. *Eur J Cancer.* 2001;37:1188-201.

80. Bonnet F, Morlat P. Cancers et infections par le VIH : quelles associations? La revue de médecine interne.2006;27:227-35.
81. Berrébi A, Badiou W, Duclusaud A. Fréquence, persistance et récurrence des lésions à HPV du col utérin chez les patientes séropositives pour le VIH. Gynécologie, obstétrique et fertilité.2008;36:521-4.
82. Smith J, Munoz N. Evidence for *Chlamydia trachomatis* as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. J Infect Dis.2002; 185: 324-31.
83. Smith J, Herrero R. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. J Natl Cancer Inst. 2002; 94: 1604-13.
84. Garcia-Closas R, Castellsague X, Bosch X, Gonzalez C. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis : a review of recent evidence. Int J Cancer.2005;117:629-37.
85. Mandin L. Perception de la vaccination contre le Papillomavirus Humain : une enquête chez des adolescentes en classe de 3<sup>ème</sup>. [Th D Med]: Nantes; 2009.
86. Wilson J, Jungner G. The principles and practice of screening for disease. Geneva; World Health Organisation:1968. .
87. Monsonogo J. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Paris; Springer: 2007.
88. Sogni P. Dépistage de l'hémochromatose vers un dépistage systématique? [http://www.bmlweb.org/cochin\\_02\\_03.htm#14](http://www.bmlweb.org/cochin_02_03.htm#14), consulté le 8 septembre 2010.

89. OMS. Chapitre 4 : Dépistage du cancer du col de l'utérus. In: la lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques essentielles. Genève; OMS:2007.p81-112.
90. INCa. Etat des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr), consulté le 20 octobre 2009.
91. Rousseau A, Bohet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Evaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. BEH. 2002;19:81-3.
92. DGS. Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. [http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/cancer\\_uterus/cctp.pdf](http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/cancer_uterus/cctp.pdf), consulté le 20 octobre 2009.
93. Le Progrès. Cancer du col de l'utérus: le dépistage organisé testé en Haute-Loire. <http://www.leprogres.fr/fr/videos/sports/article/3290210/undefined>, consulté le 22 juillet 2010.
94. Bergeron C, Cohet C, Bouee S, Lorans C, Remy V. Coût de la prise en charge des frottis anormaux et des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus en France. Bull Epidemiol Hebd. 2007;1:4-6.
95. Décret n°80-987 du 3 décembre 1980, (JO 9 décembre 1980).
96. Rédaction de la RMG.Recommandations techniques pour des frottis de col satisfaisants. La Revue de Médecine Générale 2002;196:360-3.
97. Monsonogo J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, et al. Cytologie en phase liquide dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin: une étude multi-centrique. Gynecol Obstét Fertil. 2001;29:799-807.

98. Gompel C. Chapitre 7: Recommandations pour une pratique clinique appropriée concernant le frottis du col de l'utérus. In : Gompel, C. Dépistage du cancer du col utérin. Paris; Maloine: 2005.
99. CNGOF. Conclusions sur les recommandations pour la pratique clinique lors des 31<sup>e</sup> journées nationales 2007. [http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/rpc\\_prev-K-col2007.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/rpc_prev-K-col2007.pdf), consulté le 20 octobre 2009.
100. Broadstock M. Liquid-based cytology - An alternative international view. *Cytopathology*. 2001;12:141-3.
101. Riethmuller D, Ramanah R, Pretet J, Mougin C. Intégration du test HPV dans le dépistage primaire ?. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2008;37S:S139-51.
102. ANAES. Evaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HPV\\_%20rap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HPV_%20rap.pdf), consulté le 10 septembre 2010.
103. Agius G, Plouzeau C. Diagnostic virologique de l'infection à papillomavirus humains du col de l'utérus. *Ann Pathol*. 2006;26:1S92-1S97.
104. Pretet J, Riethmuller D, Mougin C. Réflexions en gynécologie-obstétrique : de l'HPV au cancer du col. *JBH santé*. 2010;3:5-8. <http://www.jbhsante.com/uploads/RGO%2011.pdf>, consulté le 10 septembre 2010.
105. Hantz S, Alain S, Denis F. Diagnostic des infections à papillomavirus : état des lieux et perspectives. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 2010; 1(13):20-32.

106. Molijn A, Kleter B, Quint W, Van Doorn L. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol.* 2005;32(suppl):43-51.
107. Ollier L, Giordanengo V. Méthodes de détection et d'identification des HPV. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2008;405:51-5.
108. BIOMNIS. Récapitulatif des modifications intervenues entre l'édition 2008/2009 et 2009/2010 du guide des analyses Biomnis triées par paramètre. [www.biomnis.com](http://www.biomnis.com), consulté le 15 novembre 2010.
109. Legifrance. Décision du 5 décembre 2008 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. *JORF n°0006* du 8 janvier 2009 page 486 texte n° 15. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020046728>, consulté le 15 novembre 2010. .
110. Descamps P, Baldauf J, Bonnier P. Dépistage des cancers gynécologiques et mammaires. Paris; Masson: 2004.
111. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal - actualisation 2002. <http://www.has-sante.fr>, consulté le 17 juillet 2009.
112. Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer.* . 2007; 43: 476-80.
113. Wright T, Schiffman M, Solomon D, Cox J, Garcia F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* 2004; 103: 304-9.

114. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla-Palma P, Del Mistro A, De Marco L, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:547-55.
115. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet.* 2003;362:1871-6.
116. Wiener H, Klinkhamer P, Schenck U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology.* 2007; 18: 67-78.
117. Holmes J, Hemmett L, Garfield S. The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer. A review of recent modelling studies. *Eur J Health Econ.* 2005; 6: 30-7.
118. Mergui J, Polena V, David-Montefiore E, Uzan S. Recommandations pour la surveillance des patientes traitées pour des lésions de haut grade du col utérin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008;37:S121-30.
119. Garnier A. Lutte contre le cancer du col utérin. Perspectives à l'échelle nationale. Communications aux 31<sup>e</sup> journées de la Société française de coloscopie et pathologie cervico-vaginale. Paris; 2009.
120. Haguenoer K, Rusch E, Lansac J. Dépister ou prévenir le cancer du col ?. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008;37:1-2.
121. Boulanger J. Faut-il modifier le dépistage du cancer du col utérin?. *Gyn Obstet Fertil.* 2009;37:669-0.

122. Fender M, Schott J, Baldauf J, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à sept ans et perspectives. *Press Med.* 2003;32:1545-51.
123. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf J, Da Silva D, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part1. *Cytopathology.* 2008;19:342-54.
124. Prévention du cancer du col de l'utérus. Où en est-on aujourd'hui? Impact pharmacien. 2008; édition spéciale (décembre).
125. Monsonogo J. Infections à papillomavirus - Etat des connaissances, pratique et prévention vaccinale. Paris; Springer: 2006.
126. OMS. Chapitre 5 : Diagnostic et prise en charge des lésions précancéreuses du col de l'utérus. In: la lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques essentielles. Genève; OMS:2007.p135-57.
127. ACCP. Prévention du cancer cervical. Aide-mémoire. Traiter les lésions cervicales précancéreuses. [www.alliance-cxca.org](http://www.alliance-cxca.org), consulté le 12 octobre 2009.
128. Institut National du Cancer et HAS. Guide ALD n°30 "Cancer invasif du col utérin". [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald\\_30\\_gm\\_col\\_uterin\\_web\\_2010-02-12\\_09-57-34\\_599.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_col_uterin_web_2010-02-12_09-57-34_599.pdf), consulté le 22 juillet 2010.
129. OMS. Chapitre 6 : Prise en charge du cancer invasif du col de l'utérus. In: la lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques essentielles. Genève; OMS:2007.p179-206.

130. Survie des patients atteints de cancer en France, étude des registres du réseau Francim. France:Springer-Verlag; 2007.
131. Universität Konstanz. Prof. Dr. rer. nat. Peter Öhlschläger. Research : Development of therapeutic cancer vaccines. <http://www.uni-konstanz.de/FuF/Bio/oehlschlaeger/research.html>, consulté le 30 octobre 2009.
132. ENS. Delloye C, Gautier E. Fabrication d'un vaccin VLP. <http://accres.inrp.fr/accres/ressources/sante/reponse-immunitaire/comprendre/pageaccueilvaccins/vaccins-anti-hpv/FabricationVaccinVLP-ENS.jpg/view>, consulté le 30 juin 2010.
133. Leveque J. Cancers Gynécologiques : dépistage et prévention. [http://www.med.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20061024075421jlevequeK\\_GynEco\\_-\\_PrEvent%B0-Dpt.\\_LEVEQUE.pdf](http://www.med.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20061024075421jlevequeK_GynEco_-_PrEvent%B0-Dpt._LEVEQUE.pdf), consulté le 2 novembre 2009.
134. Hantz S, Alain S, Denis F. Vaccins prophylactiques antipapillomavirus : enjeux et perspectives. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006;34:647-55.
135. Sanofi pasteur MSD. Gardasil, Résumé des Caractéristiques Produit. [http://www.datavax.com/pdf/products/GARDASIL\\_RCP\\_-\\_12.05.2010\\_clean.pdf](http://www.datavax.com/pdf/products/GARDASIL_RCP_-_12.05.2010_clean.pdf), consulté le 25 juillet 2010.
136. OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2009; 15: 118-131.
137. GSK. Cervarix, Mentions légales complètes. [http://www.gsk.fr/gsk/medicament/mention\\_legale/mention\\_legale\\_Cervarix.html](http://www.gsk.fr/gsk/medicament/mention_legale/mention_legale_Cervarix.html), consulté le 25 juin 2010.
138. Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Ault K, Giuliano A, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in young women : a

randomised double-blind placebo-controlled multi-centre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-8.

139. Harper D, Franco E, Wheeler C, Ferris D, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1757-65.

140. Koutsky L, Harper D. Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine.* 2006;24:S114-21.

141. Sanofi pasteur MSD. Gardasil, notice : information de l'utilisateur.  
[http://www.datavax.com/pdf/products/GARDASIL\\_\\_NOTICE\\_-\\_12.05.2010\\_clean.pdf](http://www.datavax.com/pdf/products/GARDASIL__NOTICE_-_12.05.2010_clean.pdf), consulté le 27 juin 2010.

142. GSK. Cervarix, notice : information de l'utilisateur.  
<http://www.gsk.fr/gsk/medicament/notice/cervarix.pdf>, consulté le 25 juin 2010.

143. HAS. Avis de la Commission de transparence, Gardasil, 18 avril 2007.

144. Afssaps. Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique GARDASIL. 2008. [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Gardasil-R-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Gardasil-R-Point-d-information/(language)/fre-FR), consulté le 8 juillet 2010.

145. Afssaps. Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique CERVARIX. 2008. [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/fdb07e16d1a207fe353dfbe629d933e3.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/fdb07e16d1a207fe353dfbe629d933e3.pdf), consulté le 8 juillet 2010.

146. AFSSAPS. Gardasil® - Mise en place d'un plan national de gestion des risques.  
<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Gardasil-R-Mise-en->

place-d-un-plan-national-de-gestion-des-risques/(language)/fre-FR, consulté le 27 juin 2010.

147. AFSSAPS. Gardasil® : premier bilan de la surveillance des risques en France. [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Gardasil-R-premier-bilan-de-la-surveillance-des-risques-en-France/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Gardasil-R-premier-bilan-de-la-surveillance-des-risques-en-France/(language)/fre-FR), consulté le 27 juin 2010.

148. AFSSAPS. Gardasil® : Second bilan du plan de gestion des risques européen et national. [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Gardasil-R-Second-bilan-du-plan-de-gestion-des-risques-europeen-et-national/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Gardasil-R-Second-bilan-du-plan-de-gestion-des-risques-europeen-et-national/(language)/fre-FR), consulté le 27 juin 2010.

149. L'Assurance maladie. Prévention du cancer du col de l'utérus. <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/vous-former-et-vous-informer/prevention-prise-en-charge-par-l-assurance-maladie/prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus/la-vaccination-hpv.php>, consulté le 13 juillet.

150. Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Paavonen J, Iversen O, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95:1459-66.

151. HAS. Avis de la Commission de transparence, Cervarix, 5 mars 2008.

152. Avis du Haut conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent, séance du 14 décembre 2007. *Bull Epidemiol Hebd*. 2008; 16-17: 139-144.

153. Conseil supérieur d'hygiène publique de France, Comité technique des vaccinations. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. [http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/r\\_mt\\_230307\\_papillomavirus.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/r_mt_230307_papillomavirus.pdf), consulté le 22 juin 2010.

154. Olsson S, Villa L, Costa R. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine. *Vaccine*. 2007;25:4931-9.
155. Keam S, Harper D. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, ASO4 adjuvanted, adsorbed) (Cervarix). *Drugs*. 2008;68:359-72.
156. Giannini S, Hannon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MLP/aluminium salt combinaison (ASO4) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 2006;24:5937-49.
157. Brun J, Riethmuller D. Vaccination prophylactique et thérapeutique contre le papillomavirus humain. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2007;36:631-41.
158. Block S, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti K, Marchant C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118:2135-45.
159. Simon P, Poppe W. Place de la vaccination antipapillomavirus après 25 ans. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2008;37:748-52.
160. Food and Drugs Administration. October 16, 2009 Approval Letter - Gardasil. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm186991.htm>, consulté le 26 juillet 2010.
161. Palefsky J, for the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial team. Efficacy of Gardasil in men aged 16-26 years naïve to vaccine HPV types at baseline: the latest data. In: Program and abstracts of the *European Research Organization on Genital Infection and*

*Neoplasia* (Abstract TC 4-2).

[http://www.eurogin.com/2010/EUROGIN2010\\_Abstracts.pdf](http://www.eurogin.com/2010/EUROGIN2010_Abstracts.pdf), consulté le 26 juillet 2010.

162. Brun J. Vaccination contre le papillomavirus humain. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008;37S: S155-66.

163. Agence de santé publique du Canada. Relevé des Maladies Transmissibles au Canada. Déclaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07pdf/acs33-02.pdf>, consulté le 26 juillet 2010.

164. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18, séance du 5 décembre 2006. *Bull Epidemiol Hebd.* 2007;31-32:281-2. [http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31\\_32/beh\\_31\\_32\\_2007.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf), consulté le 29 juin 2010.

165. 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, séance du 9 mars 2007. *Bull Epidemiol Hebd.* 2007;31-32:284-6. [http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31\\_32/beh\\_31\\_32\\_2007.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf), consulté le 29 juin 2010.

166. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent, séance du 14 décembre 2007. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20071214\\_papillomavirus.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20071214_papillomavirus.pdf), consulté le 29 juin 2010.

167. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, Groupe de travail vaccination HPV. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV). Directives et recommandations. Berne: Office fédéral de la santé publique; 2008. .

168. Mares Bermudez J, Van Esso Arbolave D, Aristegui Fernandez J, Ruiz Contreras J, Gonzales Hachero J, Merino moina M, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociacion Espanola de Pediatria: recomendaciones 2010. *Anales de Pediatria*. 2010;68:63-9.
169. European Cervical Cancer Association. HPV vaccination across Europe. [http://www.ecca.info/fileadmin/user\\_upload/HPV\\_Vaccination/ECCA\\_HP\\_Vaccination\\_April\\_2009.pdf](http://www.ecca.info/fileadmin/user_upload/HPV_Vaccination/ECCA_HP_Vaccination_April_2009.pdf), consulté le 26 juillet 2010.
170. Mortensen G. Drivers and barriers to acceptance of human-papillomavirus vaccination among young women: a qualitative and quantitative study. *BMC Public Health*. <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2458-10-68.pdf>, consulté le 20 juin 2010.
171. Silbermann B, Launay O. Prévention des infections à papillomavirus et du zona. *Medecine/Sciences*. 2007;23:423-5.
172. Norwegian Institute of Public Health. Information aux enfants et aux parents. Le vaccin anti-HPV dans le programme de vaccination des enfants - une offre aux jeunes filles en classe de 5ème. <http://www.fhi.no/dav/58a7a653e1.pdf>, consulté le 25 juillet 2010.
173. Castaing N. Vaccin quadrivalent HPV : mise en évidence des premiers bénéfices en population. [http://congres.impact-sante.fr/gynecologie/pdf/Presentation\\_Castaing\\_14h15.pdf](http://congres.impact-sante.fr/gynecologie/pdf/Presentation_Castaing_14h15.pdf), consulté le 15 septembre 2010.
174. Riethmuller D, Pretet J, Denis F, Aubin F, Pradat P, Clavel C, et al. Modélisation de l'impact de la vaccination HPV quadrivalente en France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2009;38:389-95.
175. Pretet J, Jacquard A, Carcopino X, Charlot J, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDiTH study. *Int J Cancer*. 2008;122:428-32.

176. Pretet J, Jacquard A, Carcopino X, Monnier-benoit S, Averous G, Soubeyrand B, et al. Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDiTH study. *Int J Cancer*. 2008;122:424-7.
177. Pretet J, Jacquard A, Saunier M, Clavel C, Dachez R, Gondry J, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN 2/3 and invasive cancer: the EDiTH III study. *Gynecol Oncol*. 2008; 110:179-84.
178. Aubin F, Pretet J, Jacquard A, Saunier M, Carcopino X, Jaroud F, et al. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a large French national study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis*. 2008;47:610-5.
179. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily M. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. *Canadian Medical Association Journal*. 2007;177:464-8.
180. Lerais I, Durant M, Gardella F, Hofliger P, Pradier C, Giordanengo V, et al. Enquête sur les connaissances, opinions et comportements des lycéens autour des Human Papilloma Virus (HPV), France, Alpes-Maritimes, 2009. *Bull Epidemiol Hebd*. 2010;11:97-101.
181. Marlow L, Waller J, Evans R, Wardle J. Predictors of interest in HPV vaccination : a study of British adolescents. *Vaccine*. 2009;27:2483-8.
182. Ringard A. 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. Th D Pharm, Nantes; 2008.
183. GSK. Dossier de presse. Utérus, MST, frottis, cancer du col...que savent les jeunes filles? Plus de 500 adolescentes de 14 à 23 ans répondent...Présentation de la campagne d'information grand public du vaccin Cervarix.

[http://www.gsk.fr/gsk/mediasgp/2008/juillet\\_%20enquetecancerducol.pdf](http://www.gsk.fr/gsk/mediasgp/2008/juillet_%20enquetecancerducol.pdf), consulté le 25 juillet 2010.

184. Institut National du Cancer. Prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus: lancement de la campagne de mobilisation- juin 2010. <http://www.e-cancer.fr/la-presse/communiqués-de-presse/4359-communiqué-de-presse-du-10-juin-2010>, consulté le 23 juillet 2010.

185. Paavonen J, Jenkins D, Bosch F, Naud P, Salmeron J, Wheeler C, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with human papillomavirus type 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369:2161-70.

186. Trottier H, Mahmud S, Costa M, Sobrinho J, Duarte-franco E, Rohan T, et al. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1274-80.

187. Mendez F, Munoz N, Posso H, Molano M, Moreno V, Van den Brule A, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis*. 2005;192:1158-65.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1  
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les  
thèses; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

**RAPPILLARD Audrey**  
**Les papillomavirus et le cancer du col de l'utérus**  
Th. D. Pharm., Lyon 1, 2010, 218p.

## **RESUME**

Les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont reconnues comme parmi les plus fréquentes des infections sexuellement transmissibles. Tandis que la plupart des infections à HPV sont inapparentes et transitoires, une infection génitale persistante par certains génotypes viraux peut conduire au développement du cancer du col de l'utérus. Ce cancer est, en fréquence, le deuxième cancer de la femme âgée de moins de 50 ans et représente donc une préoccupation actuelle de santé publique.

Le cancer du col de l'utérus est précédé par l'apparition de lésions précancéreuses qui se développent suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène. Il faut généralement entre 10 à 20 ans pour que les lésions précancéreuses évoluent en cancer invasif ce qui fait du cancer du col une maladie relativement facile à prévenir et justifie donc son dépistage. A ce jour, le test recommandé pour le dépistage est le frottis cervico-utérin tous les trois ans, cependant il est souvent mal suivi et l'on passe à côté de lésions précancéreuses. Les tests HPV, remboursés aujourd'hui dans une unique indication, sont actuellement à l'étude et pourraient à terme compléter le dépistage par frottis ou le remplacer.

L'importance de deux génotypes, HPV16 et 18, responsables de la plupart des cancers du col a permis d'envisager la prévention du cancer cervical par la vaccination. Dernièrement, deux vaccins prophylactiques sont apparus sur le marché : Gardasil® de Sanofi Pasteur MSD et Cervarix® de GlaxoSmithKline. Malgré une importante communication publicitaire à la suite de l'arrivée sur le marché de ces deux vaccins, la couverture vaccinale reste faible et de nombreuses questions restent en suspens à leur sujet.

## **MOTS CLES**

Papillomavirus  
Cancer du col de l'utérus  
Dépistage  
Vaccination

## **JURY**

Pr MORFIN Florence (PU-PH, laboratoire de virologie)  
Dr LE-BAIL-CARVAL Karine (PH, service de gynécologie)  
Dr FAURE Anne-Camille (Biologiste, laboratoire de virologie)  
Dr MEKKI Yahia (PH, laboratoire de virologie)

## **DATE DE SOUTENANCE**

Jeudi 16 Décembre 2010

## **ADRESSE DE L'AUTEUR**

4, allée du viaduc – 69290 Grezieu la varenne

