

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 20 mars 2014
Par Mlle Delecourt Adeline**

**Place de la vaccination dans la prévention du
cancer du col de l'utérus**

Membres du jury :

Président : Mr Dine, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie Lille

Assesseurs: Mr Hermann, Maitre de conférences, Faculté de Pharmacie Lille

Mme Goffard, Maitre de conférences, Faculté de Pharmacie Lille

Membre extérieur : Mme Orgaert Sandrine, Pharmacien titulaire, Aubry



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Patrick PELAYO
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Monique CAPRON
Professeur Salem KACET
Madame Stéphanie DAMAREY
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Damien CUNY
Assesseurs : Mme Nadine ROGER
Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie

Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÀ	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



**Université Lille 2
Droit et Santé**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Monsieur Dine, je suis touchée de l'honneur que vous me faites de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je tiens tout particulièrement à vous remercier, **Monsieur Hermann**, pour votre disponibilité, pour vos conseils et votre aide, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Sincères remerciements.

Madame Goffard, je vous remercie de l'intérêt porté à ce travail, soyez assurée de ma grande reconnaissance.

Madame Orgaert, une émotion toute particulière pour ta présence ce jour. Je te remercie sincèrement d'être à mes côtés.

Je remercie également mon entourage,

A ma famille, à mes amis,

Je souhaite les remercier de m'avoir encouragée, accompagnée et soutenue tout au long de mon cursus.

A la pharmacie **Dantoing**, je remercie toute l'équipe de la pharmacie pour leur grande pédagogie et leur humanité, je leur en suis reconnaissante.

LISTE DES SIGLES UTILISES	10
INTRODUCTION.....	12
PARTIE A LE CANCER DU COL DE L'UTERUS.....	13
I- EPIDEMIOLOGIE.....	13
A- Incidence et mortalité	13
B- Le taux de couverture	16
C- Prévalence de l'infection	17
II- ANATOMOPATHOLOGIE:.....	18
A- Anatomie de l'utérus	18
B- Epithélium	19
a) Epithélium pavimenteux stratifié non kératinisé	20
b) Epithélium cylindrique	21
c) La jonction pavimento-cylindrique	21
III- FACTEURS DE RISQUE.....	22
A- Infections à HPV	22
B- Co-infections	22
C- La parité.....	23
D- La contraception orale	23
E- L'âge du premier rapport sexuel	23
F- Facteurs endogènes	24
IV- CANCER DU COL L'UTERUS :	24
A- Carcinome épidermoïde	24
a) Les néoplasies intra-épithéliales :	24
b) Le cancer micro-invasif	26
c) Le cancer invasif.....	26
B- L'adénocarcinome	27
V- LES SIGNES CLINIQUES.....	28
VI- LE DEPISTAGE :	28
A- Le frottis cervical :	28
a) La cytologie conventionnelle :	29
b) La cytologie en milieu liquide :	29
c) Cytologie conventionnelle versus cytologie en milieu liquide :	30
B- Classification cytologique	30
a) La classification de Papanicolaou :	31
b) La classification de Bethesda, TBS (The Bethesda System)	31
1- Les lésions intra-épithéliales de bas grade	32
2- Les lésions intra-épithéliales de haut grade :	32
3- Conclusion	33
C- Le test HPV, un nouvel outil de dépistage	33
a) Dépistage combiné FCU- test HPV	34
b) Dépistage viral en première intention	34
D- La prise en charge des néoplasies.....	35
a) ACS-H (Atypical squamous cells cannot exclude HSIL)	35
b) ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance)	35
c) L-SIL (low grade squamous intra-epithelial lesion)	35
d) H-SIL (High grade squamous intraepithelial lesion)	36
VII- LE DIAGNOSTIC :	36
A- La colposcopie :	36

a)	Sans préparation	37
b)	Après badigeonnage d'acide acétique	37
c)	Après badigeonnage au Lugol	37
B-	La biopsie	38
C-	La classification de FIGO	38
VIII-	TRAITEMENT :	40
A-	Traitements des stades précoces :	40
a)	Traitements des stades IA1 et IA2	40
1-	La prise en charge des stades IA1	40
2-	La prise en charge des stades IA2	40
b)	Traitements de stades IB1.....	41
c)	Traitements des stades IIA1	41
B-	Traitements de cancers volumineux de stade I et II	41
C-	Traitements des stades III et IV	43
a)	Traitements des stades III et IVA.....	43
b)	Traitements du stade IVB.....	43
IX-	LE SUIVI POST-THERAPEUTIQUE.....	43
PARTIE 2 LE PAPILLOMAVIRUS		45
I-	CARACTERISTIQUES DU VIRUS	45
A-	Phylogénétique et classification	45
a)	Phylogénèse	45
b)	Classification	46
B-	Structure :	46
C-	Les protéines oncogènes.....	48
II-	LA TRANSMISSION	49
III-	LESIONS ET CANCERS ASSOCIES A L'INFECTION PAR UN PAPILLOMAVIRUS :	50
A-	Lésions ano-génitales :	50
a)	Les verrues génitales ou condylomes :	50
1-	Description.....	50
2-	Traitements	51
b)	Autres néoplasies anogénitales, exemple du cancer du pénis.....	51
B-	Les lésions de l'oro-pharynx : cancers des voies aérodigestives supérieures	52
C-	Lésions cutanées.....	53
IV-	HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION, CYCLE DE MULTIPLICATION VIRAL.....	55
A-	Entrée cellulaire.....	55
B-	La réplication virale	57
C-	La libération du virus	58
V-	MECANISME D'ONCOGENESE	59
VI-	LA REACTION DU SYSTEME IMMUNITAIRE	59
A-	Immunité innée.....	59
B-	Immunité adaptative	60
C-	Immunité muqueuse	61
D-	Immunité anti-HPV	61
E-	Echappement des HPV oncogènes au contrôle immunitaire	63
PARTIE 3 LA VACCINATION, METHODE PREVENTIVE		64
I-	LA VACCINATION.....	64
A-	Les vaccins	65

a) Gardasil®	66
b) Cervarix®	66
c) Pharmacovigilance	67
B- Réponse immunitaire et mémoire vaccinale	68
II- ETUDES CLINIQUES	70
A- Efficacité vaccinale	70
a) Anticorps neutralisants	71
b) Efficacité sur les CIN	74
c) La protection croisée	77
B- Sécurité et effets indésirables	78
III- LA VACCINATION ANTI-PAPILLOMAVIRUS, UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE	79
A- Dans les pays développés	79
B- Dans les pays en voie de développement	80
C- Autre population, autres cancers	80
CONCLUSION	82
ANNEXE.....	84
BIBLIOGRAPHIE	86

Liste des sigles utilisés

5-FU: 5- Fluoro-uracile

Ac: Anticorps

ADN: Acide désoxyribonucléique

AIN: Néoplasie intra-épithéliale anale

ASC-H: Cellules malpighiennes atypiques ne pouvant exclure une lésion de haut grade

ASC-US: Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée

CGIN: Néoplasie intra-épithéliale glandulaire cervicale

CIN: Néoplasie intra-épithéliale cervicale

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilités

CPA: Cellules présentatrices d'antigènes

FCU: Frottis cervico-utérin

FDA: Food Drug Administration

FdUMP: 5 Fluoro deoxyurdine 5' monophosphate

GAVI: Alliance Mondiale pour les vaccins et l'immunisation

HAS: Haute Autorité de Santé

HCSP: Haut Conseil de la Santé Publique

HIV: Virus de l'Immunodéficience Humaine

HPV: Human PapillomaVirus

HR-HPV: Human PapillomaVirus de Haut Grade

HSIL: Lésion de haut grade
HSPG: Heparan Sulfate ProteoGlycan
HSV: Herpes Simplex Virus
IDH: Indice de développement Humain
Ig: Immunoglobuline
IRM: Imagerie par resonance magnétique
IST: Infection sexuellement transmissible
ITT: Intention To Treat
LCR: Long Control Region
LMIEBG: Lésions malpighiennes intra-épthéliales de bas grade
LR-HPV: Human PapillomaVirus de Bas Grade
LSIL: Lésion de bas grade
MAMP: Microbe Associated molecular pattern
MPL: MonoPhosphoryl Lipid A
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCR: Polymerase Chain Reaction
PPE: Per Protocol Efficacy
PRR: Pattern Recognition Receptor
TBS: The Bethesda System
TLR: Toll Like Receptor
TVC: Total Vaccinated Cohort
VLP: Virus Like Particule

Introduction

La prévention dans le cancer du col de l'utérus reste un enjeu important de santé publique. C'est le deuxième cancer le plus meurtrier dans le monde, derrière le cancer du sein. La méthode de dépistage par frottis a déjà permis de prévenir un nombre important de cancer, cependant l'incidence de celui-ci reste importante notamment dans les pays en voie de développement. Le virus incriminé est le papillomavirus, cette infection sexuellement transmissible est très fréquente chez les jeunes femmes au début de leur activité sexuelle. Dans la majorité des cas, l'infection aboutit à la clairance du virus, c'est-à-dire à son élimination. Cependant l'infection peut persister et cette persistance, notamment des types oncogènes de papillomavirus 16 et 18, est considérée comme un facteur de risque majeur d'évolution vers une forme maligne des lésions. Ces types oncogènes 16 et 18 sont responsables de près de 70% dans cancers du col de l'utérus. Cette corrélation claire entre papillomavirus et cancer a abouti au développement de vaccins dirigés contre ces types oncogènes. Ce sont des vaccins composés de pseudo particules virales, mimant la capsid virale, très immunogènes, qui vont permettre de protéger un individu en cas d'infection. Deux vaccins prophylactiques ont ainsi été introduits dans de nombreux pays comme stratégie de prévention primaire, le premier ciblant les types 16, 18, 6 et 11, le second ciblant les types 16 et 18. L'objectif de ce travail sera donc de positionner la vaccination dans la stratégie de prévention du cancer du col de l'utérus et d'évaluer, par une revue de la littérature, l'efficacité de la protection vaccinale. Les questions soulevées par l'actualité récente seront également évoquées, notamment la tolérance du vaccin et l'apparition d'effet indésirable grave, par rapport au bénéfice engendrée par la vaccination.

Partie A Le cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie d'origine infectieuse à évolution lente. Le pathogène incriminé est le papillomavirus humain ou HPV, la relation entre HPV et cancer du col de l'utérus est clairement décrite. La transmission du virus se fait par voie sexuelle et la persistance de cette infection est un facteur de risque important dans le développement de la pathologie.

L'évolution lente de la maladie et la présence de lésions précancéreuses permettent un dépistage à des stades précoces. Il existe un dépistage primaire correspondant à la vaccination, il intervient avant l'infection, et le dépistage secondaire, reposant sur le frottis cervico-utérin ou FCU, qui analyse la présence de cellules anormales au niveau du col de l'utérus.

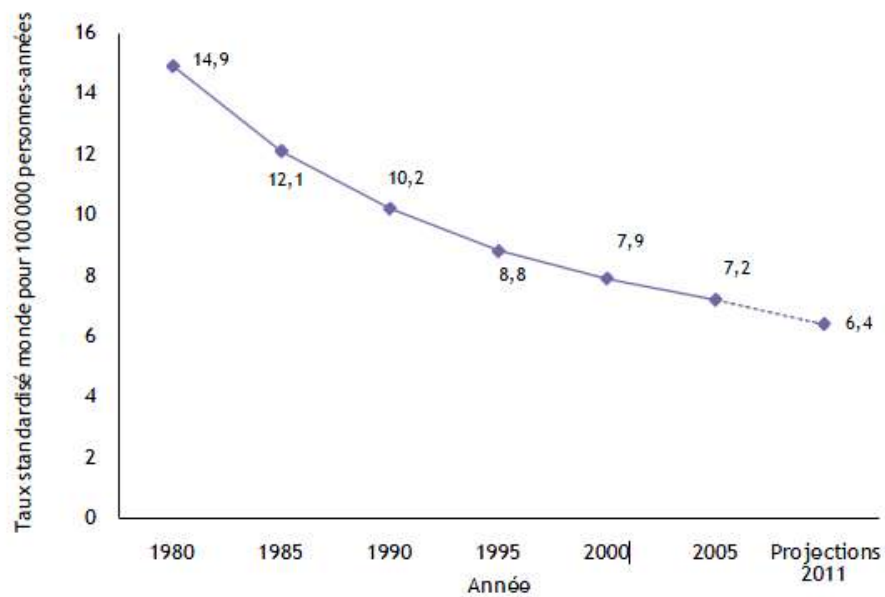
Le cancer du col de l'utérus présente un intérêt de santé publique important puisqu'il peut être détecté précocement grâce aux méthodes de dépistage disponible.

I- Epidémiologie

A- Incidence et mortalité

En 2005, il y a eu dans le monde 500 000 cas de cancer du col de l'utérus et 260 000 décès, ce qui fait du cancer du col de l'utérus le deuxième cancer le plus meurtrier chez la femme dans le monde après le cancer du sein. On observe un gradient de population touchée fonction de l'IDH (indice de développement humain). En effet, les pays industrialisés voient l'incidence et la mortalité de ce cancer diminuer alors que les pays en voie de développement ont encore une incidence et une mortalité de la maladie élevés. L'Amérique latine et les Caraïbes, l'Afrique Subsaharienne, la Mélanésie, le sud de l'Asie centrale et l'Asie du sud font partis des régions du monde où l'incidence du cancer est la plus importante.¹

En France, en 2011, 2810 nouveaux cas ont été estimés ce qui représente 0.8% des cancers incidents. Le cancer du col de l'utérus se place donc, de par sa fréquence, au 12^{ème} rang des cancers chez la femme. Les projections estiment un taux d'incidence en 2011 à 6.4 pour 100 000 personnes-années.²

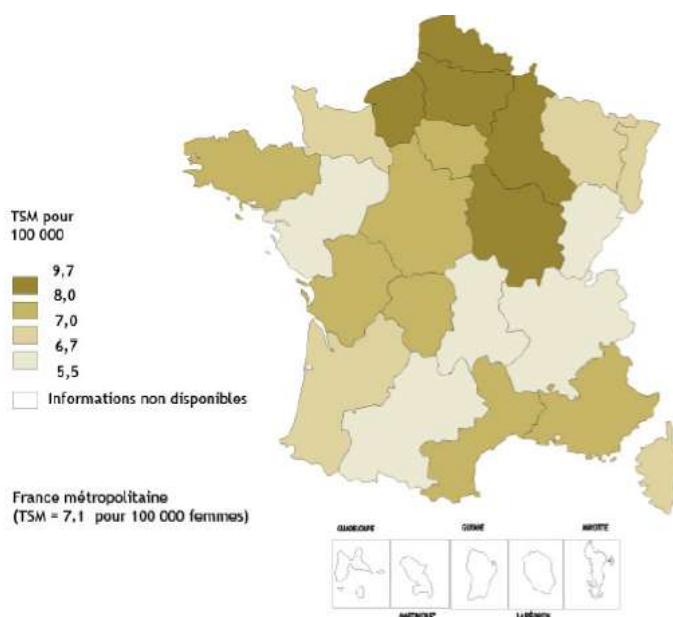


Sources : période 1980 à 1985 [Belot A, 2008] ; période 1990 à 2011 [HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2011]

Traitement : INCa 2011

Figure 1 : Evolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) du cancer du col de l'utérus de 1980 à 2005. Projections pour l'année 2011. [InVs]

Certaines données épidémiologiques montrent des différences d'incidence en fonction des régions françaises. Les taux régionaux d'incidence standardisé à la population mondiale estimés en 2005 varient entre 5.5 (Pays de la Loire) et 9.7 (Haute Normandie).



* Pour les DOM, seules des données d'incidence observée, sur la période 1998-2002, sont disponibles et uniquement pour la Martinique.

Source : HCL/InVS/ INCa/Francim/Inserm

Infographie : INCa 2011

Figure 2 : Taux de standardisation à la population mondiale (TSM) d'incidence du cancer du col utérin à l'échelle régionale en France métropolitaine et dans les DOM* en 2005.

Entre 1980 et 2000, l'incidence a régulièrement baissé d'environ 2.9% chaque année, mais cette baisse a été plus faible entre 2000 et 2005 (1.8%).³ Le dépistage est essentiellement opportuniste en France mais pour diminuer d'avantage l'incidence du cancer, l'utilisation d'une vaccination prophylactique est recommandée chez les jeunes filles à partir de 9 ans. La mise en place de ce dépistage primaire est encore trop récent (2007) pour avoir des données épidémiologiques sur l'impact du vaccin dans le développement du cancer du col de l'utérus.

Du point de vue de la mortalité en France, environ 1000 décès ont été estimés en 2011, ce qui représente 0.7% de l'ensemble des décès par cancer, tous sexes confondus. Le taux de mortalité standardisé estimé en 2011 était de 1.7 pour 100 000 femmes.

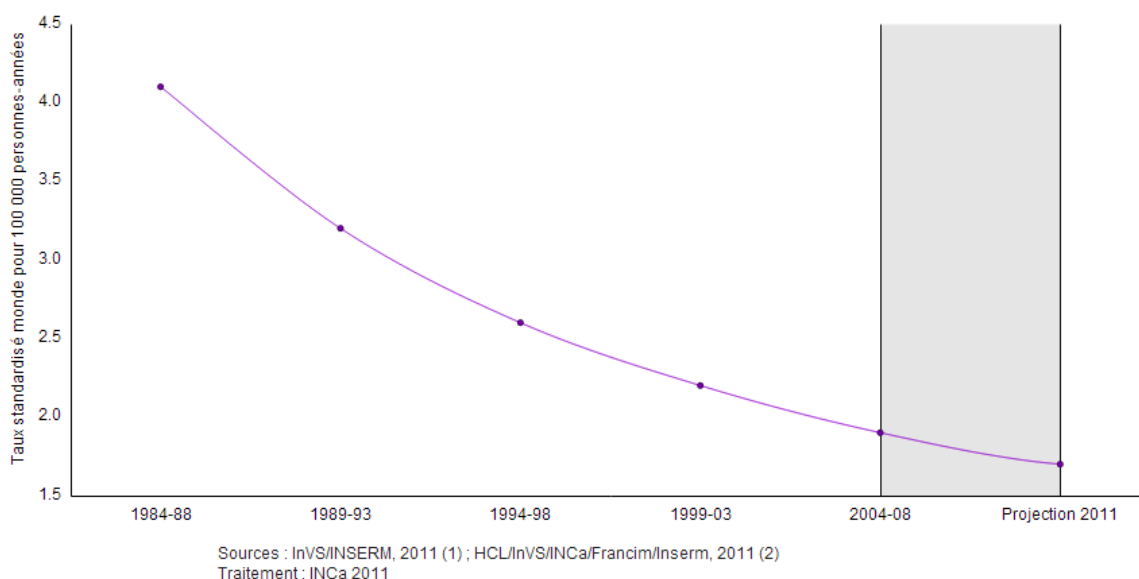


Figure 3 : Evolution de la mortalité observée (taux standardisé monde) par cancer du col de l’utérus entre 1984-1988 et 2004-2008. Projections pour l’année 2011. [InVS]

Ce graphique montre une réduction de moitié de la mortalité passant de 4.1 pour 100 000 entre 1984-1988 à 1.9 pour 100 000 en 2004-2008.

B- Le taux de couverture

Le cancer du col de l’utérus est un cancer de la femme jeune, avant 65 ans, avec un pic de fréquence autour de 40 ans, d’où la nécessité d’un dépistage précoce, en France l’âge moyen au diagnostic en 2005 était de 53 ans. De plus c’est un cancer à évolution lente ce qui permet le dépistage en amont de lésions précancéreuses. Le dépistage en France reste cependant opportuniste mais de nombreuses autorités de santé, notamment la Haute Autorité de Santé (HAS), recommande l’organisation d’un dépistage organisé comme pour le cancer du sein ou le cancer colorectal. Les données de remboursement des actes de l’Assurance Maladie vont dans ce sens aussi puisqu’elles estiment un taux global de couverture par frottis cervico utérin à 56.6% chez les femmes âgées entre 25 et 65 ans avec des différences de couverture en fonction de l’âge et du milieu socio-économique. Ces inégalités pourraient être limitées avec un programme de dépistage organisé.

Le facteur de risque majeur reconnu du cancer du col de l’utérus est l’infection persistante du Papillomavirus humain, notamment lorsqu’il s’agit de type oncogène. La

prévalence de l'infection n'est cependant pas uniforme au sein de la population mondiale.

C- Prévalence de l'infection

Une étude du Lancet 2007⁴, a estimé à 10.4% la prévalence des infections à HPV, c'est-à-dire qu'à un moment « t » 10.4% des femmes du monde se révèlent positives pour l'ADN du papillomavirus du col. La prévalence est plus importante dans les pays en voie de développement avec 15.5% contre 10% dans les pays développés. De plus, la prévalence était plus élevée chez les femmes de moins de 25 ans (19.5%), elle diminue ensuite rapidement avec l'âge ce qui traduit le caractère transitoire de l'infection. Cependant un second pic est observé chez les femmes de plus de 44 ans sauf en Asie. Les raisons de cette augmentation ne sont pas encore clairement établies.

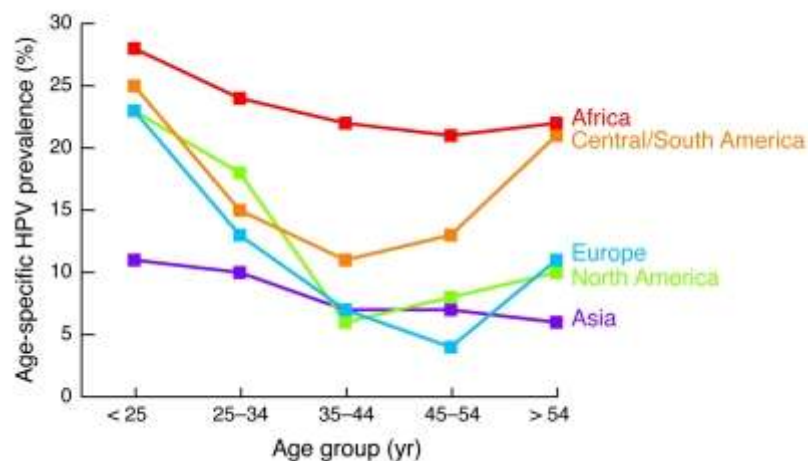


Figure 4 : Prévalence de l'HPV par âge chez des femmes ayant une cytologie négative dans cinq régions du monde.

A partir des 48 études qui ont fourni des informations spécifiques chez les femmes ayant une cytologie normale, les cinq types les plus couramment rencontrés sont l'HPV 16 (2.5%), l'HPV 18 (0.9%), l'HPV 31 (0.7%), l'HPV 58 (0.6%) et l'HPV 52 (0.6%).⁵

De manière identique, une étude réalisée en Italie au cours d'un programme de dépistage, montrait une prévalence globale de l'HPV à 8.8%. Les types à haut risque ont été retrouvés chez 7.1 % des femmes, l'HPV 16 était le plus fréquent (32.8%)⁶.

Les différences d'incidence de la maladie et de prévalence de l'infection à l'HPV montrent qu'il y a encore des efforts à faire en matière de dépistage et de prévention. Le

cancer du col de l'utérus peut être dépisté précocement par frottis, et engagé une prise en charge médicale efficace. De plus l'existence d'une vaccination contre les types de papillomavirus les plus oncogènes (HPV 16 et 18) tend elle aussi vers une réduction de cette incidence.

II- Anatomopathologie:

A- Anatomie de l'utérus

L'appareil reproducteur féminin

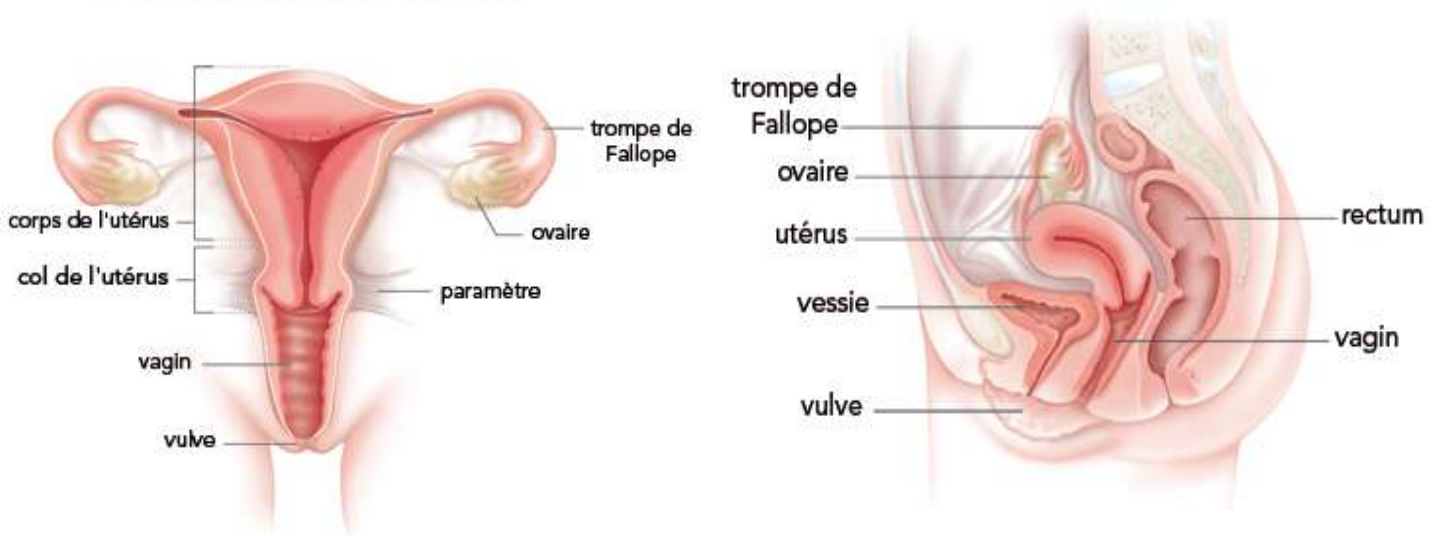


Figure 5 : Anatomie du système reproducteur féminin, ESMO ; B appareil reproducteur féminin, vue de profil, e-cancer⁷

L'utérus est un organe génital interne centro-pelvien, situé en arrière de la vessie, en avant du rectum, en dessous de l'intestin grêle et au dessus du vagin. Il a globalement la forme d'une poire, il mesure environ 8 cm de longueur et 4 cm de largeur. La partie supérieure de l'utérus est appelée corps de l'utérus, il est relié dans sa partie postérieure aux trompes de Fallope, elles mêmes attachées aux ovaires. Le col utérin se situe dans la partie inférieure de l'utérus et est séparé du corps par l'isthme. L'utérus est fixé latéralement par une structure tissulaire cellulofibreuse appelée paramètre.

Le col utérin est lui aussi divisé en 2 parties :

- La partie vaginale qui est en continuité avec le vagin, on peut le voir à l'examen gynécologique et il est palpable au toucher vaginal.
- La partie supravaginale

Il est de forme cylindrique et mesure de 3 à 4 cm de longueur pour 2.5 cm de diamètre, ces dimensions et la forme du col varient en fonction de l'âge de la femme, de sa parité

et de son statut hormonal. La partie vaginale du col s'ouvre sur le vagin par l'orifice externe. La partie du col qui s'étend à l'extérieur de l'orifice est appelé exocol alors que la partie du col située à l'intérieur de l'orifice externe est appelée endocol.

B- Epithélium

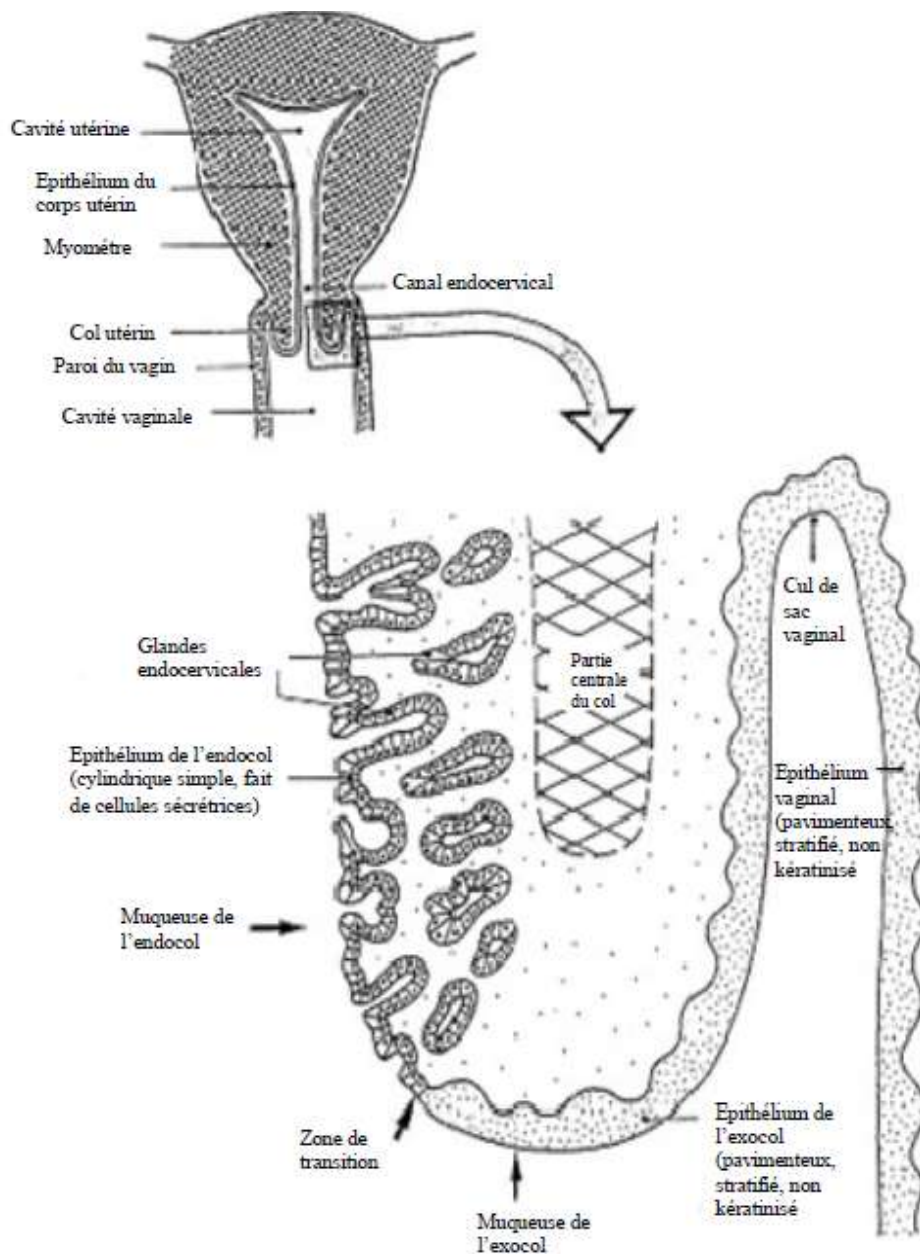


Figure 6 : Structure du col de l'utérus, (chups.jussieu.fr)

Une vision précise de l'histologie du col de l'utérus est indispensable pour comprendre et interpréter les résultats de biologie, les coloscopies et techniques de dépistage, dans le but de traiter au mieux les lésions cancéreuses. (Figure 6)

Le stroma du col est constitué d'un tissu fibromusculaire dense à travers lequel circulent les réseaux vasculaires, lymphatiques et nerveux.

Le col est tapissé par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé et par un épithélium cylindrique, la rencontre de ces deux épithéliums se faisant au niveau de la jonction pavimento-cylindrique.

a) Epithélium pavimenteux stratifié non kératinisé

L'épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé, appelé aussi épithélium malpighien, recouvre l'exocol. Cet épithélium est en continuité avec celui du vagin, il est stratifié ce qui lui permet de résister aux attaques extérieures (bactériennes...). L'architecture histologique peut être divisée en 3 couches distinctes :

- Une couche inférieure constituée d'une assise unique de cellules basales rondes, fixée à la membrane basale séparant l'épithélium du stroma. Les cellules basales se divisent et mûrissent pour former une couche intermédiaire de cellules.
- Une couche de cellules polygonales (couche intermédiaire).
- Une couche superficielle de cellules aplaties dites pavimenteuses.

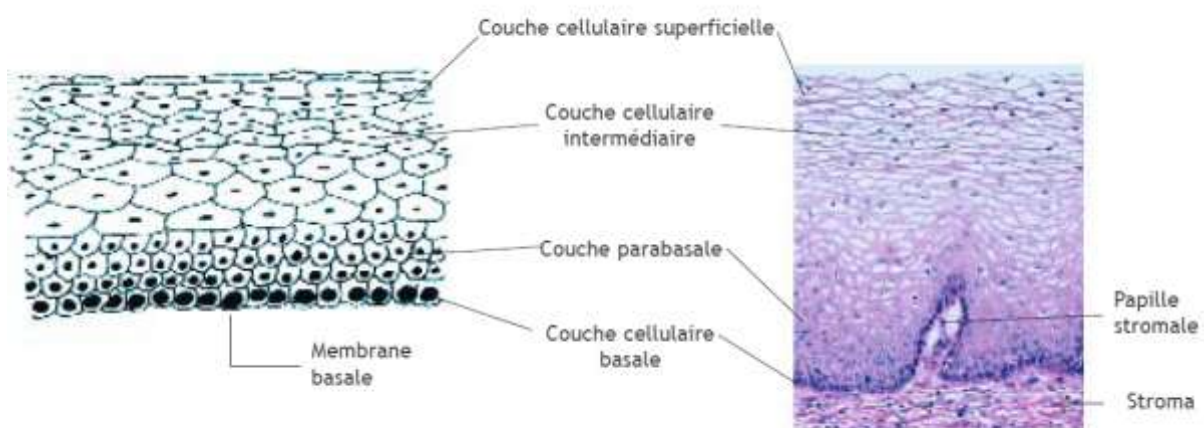


Figure 7 : Représentation schématique et histologique d'un épithélium pavimenteux, (iarc.fr, Bases anatomiques et pathologiques, consultation nov 2012)

Le cytoplasme des cellules des couches superficielles et intermédiaires est riche en glycogène. Cette présence de glycogène est utilisée dans le test de Schiller, la coloration au Lugol utilisée dans ce test marque les cellules riches en glycogène, ainsi un épithélium dysplasique ayant une glycogénéation incomplète rejettera la solution de Lugol.

b) Epithélium cylindrique

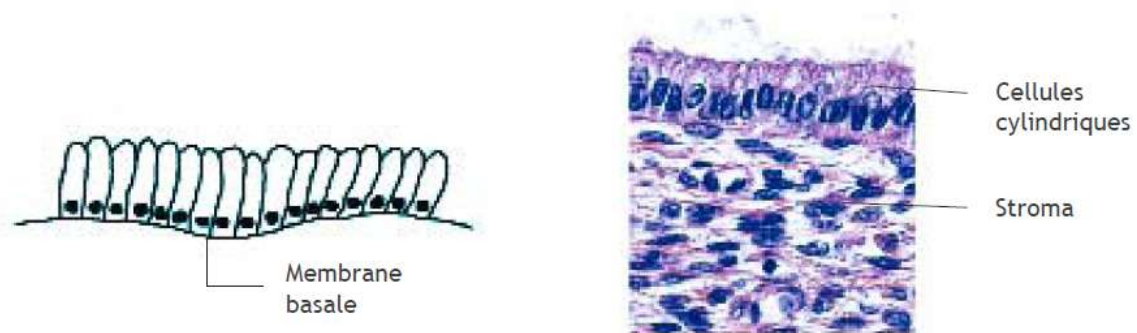


Figure 8 : Représentation schématique et histologique d'un épithélium cylindrique, *iarc.fr*

L'épithélium cylindrique, aussi appelé épithélium glandulaire, tapisse l'endocol au sein du canal endocervical. Il est constitué d'une couche unique de cellules sécrétant de la mucine mais il ne constitue pas une surface lisse car il s'invagine dans le stroma pour former des cryptes endocervicales appelées aussi glandes endocervicales. Cette couche de cellules uniques rend l'épithélium cylindrique très fin, la vascularisation du stroma est donc plus visible et l'épithélium apparaît plus rouge vif à l'examen visuel.

Cet épithélium ne subit pas de mitoses ni de glycogénéation, il ne change donc pas de couleur avec une solution de Lugol.

c) La jonction pavimento-cylindrique

La jonction pavimento-cylindrique correspond à la zone où se rencontre les deux épithéliums malpighien et glandulaire. C'est une ligne droite caractérisée par un changement de niveau abrupte, en effet l'épaisseur des deux épithéliums est différente.

Sa localisation change au cours de la vie de la femme, différents facteurs interviennent comme l'âge, le statut hormonal, la contraception orale et les grossesses.

Au début de l'enfance, au moment de la prépuberté, la jonction pavimento-cylindrique se situe à proximité de l'orifice externe.

Ensuite pendant la période de reproduction et la puberté, sous influence hormonale (estrogènes) le canal endocervical s'allonge ce qui provoque une éversion sur l'exocol de l'épithélium cylindrique. Cet épithélium cylindrique se trouve exposé à l'environnement acide du vagin, celui-ci va donc être remplacé par un épithélium pavimenteux c'est ce que l'on appelle la métaplasie. La métaplasie pavimenteuse est un processus normal physiologique mais cette zone est aussi le siège de transformations anormales à l'origine du cancer du col de l'utérus. En effet le développement de cet épithélium métaplasique immature peut prendre deux voies distinctes. Il peut dans un premier temps évoluer favorablement vers un épithélium métaplasique mature qui ressemblera à l'épithélium pavimenteux originel. Mais il peut aussi évoluer vers un épithélium dysplasique notamment lors d'une infection persistante à HPV, les cellules deviendront atypiques avec des anomalies nucléaires et cytoplasmiques.

III- Facteurs de risque

A- Infections à HPV

Le lien entre le développement d'un cancer et une infection persistante au papillomavirus est clairement décrit. La plupart des études menées sur le sujet estiment à 99.8% la présence d'ADN de papillomavirus dans les cancers du col de l'utérus⁸. Les types d'HPV les plus souvent incriminés sont les HPV-16 et HPV-18 qui ont un potentiel oncogène important.

Heureusement, la majorité des femmes infectées par un papillomavirus ne vont pas développer de cancers, seulement une faible proportion évoluera vers une lésion intra-épithéliale voire vers un cancer.

L'infection au papillomavirus est nécessaire à l'évolution vers une néoplasie cervicale mais elle n'est pas suffisante, il convient donc de penser que d'autres facteurs environnementaux interviennent.

B- Co-infections

Une co-infection par d'autres agents sexuellement transmissibles, comme le HSV-2 (Herpès simplex virus) ou Chlamydia trachomatis, peut augmenter le risque de développer un cancer du col de l'utérus.[12] Les raisons de cette évolution ne sont pas

clairement établies mais elle pourrait être médiée à l'induction de réponses inflammatoires lors de l'infection.

De même les femmes HIV positives (Human Immunodeficiency Virus), sont elles aussi à risque, d'ailleurs la présence d'un cancer du col utérin fait partie des critères de la maladie SIDA.

C- La parité

Le risque de développer un cancer du col de l'utérus augmente avec le nombre de grossesses. Le risque est environ 4 fois plus important pour une femme ayant eu au moins sept grossesses par rapport à une femme nullipare⁹. L'hypothèse émise pour expliquer ce lien, serait un maintien de la zone de transformation sur l'exocol et donc un risque plus important d'infection par le papillomavirus. De plus, les bouleversements hormonaux de la grossesse modèleraient la réponse immunitaire face à une infection à HPV.

D- La contraception orale

La prise de contraceptif oral pendant plus de 5 ans multiplierait le risque de cancer du col de l'utérus par 3, par rapport à des femmes qui n'aurait jamais pris de contraception.¹⁰ De nombreuses analyses concluent à une relation claire entre l'utilisation de contraceptifs oraux et le cancer du col de l'utérus. Une récente méta analyse reposant sur 24 études épidémiologiques (52000 femmes) [11], montre que le risque relatif augmente avec la durée d'utilisation de la pilule, donnant un risque relatif de 1.9 pour une prise d'au moins 5 ans , et un risque doublé, en cas de prise supérieure à 11.1 ans. En revanche, le risque diminue après l'arrêt car 10 ans après l'arrêt du contraceptif le risque est revenu au niveau des non-utilisatrices.¹¹

Cependant dans les pays en voie de développement, cela ne doit pas aboutir à une modification des stratégies de plannings familiaux mais plutôt à une réévaluation des méthodes de dépistage et de prévention.¹² Le résultat de ces études suggère ainsi d'inclure les femmes sous contraceptif au long court dans des programmes de dépistage réguliers.¹³

E- L'âge du premier rapport sexuel

Les jeunes femmes sont plus à mêmes de développer un cancer si l'exposition au virus se fait rapidement. Les mécanismes biologiques, y compris l'immaturation du col utérin, la production inadéquate de glaire cervicale protectrice et une augmentation de l'ectopie cervicale, peuvent rendre les jeunes femmes et adolescentes plus vulnérables à une infection par HPV.

F- Facteurs endogènes

Les facteurs endogènes correspondent à certains facteurs génétiques en rapport notamment avec le groupe de gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CHM) humain qui code, pour les protéines présentatrices d'antigènes de surface, le système HLA.¹⁴ Cependant des différences peuvent varier en fonction de l'ethnie ou de l'exposition à d'autres facteurs de risque.

Ainsi les facteurs endogènes favorisent la persistance de l'infection et donc majorent l'évolution de lésions vers un cancer invasif, d'autant plus si d'autres facteurs de risque environnementaux sont présents (par exemple la contraception orale ou le tabagisme).

IV- Cancer du col l'utérus :

Pour des raisons qui sont encore inconnues, le développement du cancer du col de l'utérus se fait au niveau de la zone de transformation suite à une infection persistante à un papillomavirus. La présence d'un type oncogène d'HPV est une cause nécessaire au développement du cancer du col de l'utérus.¹⁵

On observe deux types de cancers du col utérin¹⁶ :

- Le carcinome épidermoïde (malpighien) représentant 90% des cancers du col.
- L'adénocarcinome représentant 10% des cancers.

A- Carcinome épidermoïde

a) Les néoplasies intra-épithéliales :

Le principal facteur de risque de dysplasies cervicales est donc l'infection au papillomavirus. Les dysplasies cervicales sont des néoplasies intra-épithéliales, c'est-à-dire des lésions précancéreuses. Leur dépistage est possible grâce au frottis cervical (FCV). Différentes classifications se sont succédées, celle de l'OMS en 1952, celle de Richart en 1968 puis celle de Bethesda 2001. La première classification distingue quatre groupes lésionnels : les dysplasies légères, modérées, sévères et le carcinome in situ. Ensuite, Richart, a introduit la notion de néoplasies intra-épithéliales (CIN) divisées en 3 grades, de 1 à 3. Puis, la plus récente, la classification cytologique de Bethesda caractérisée par deux groupes pathologiques : la lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL) et la lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL).¹⁷

Les néoplasies intra-épithéliales sont classées en trois groupes en fonction de la hauteur d'atteinte de l'épithélium. La cytologie permet, elle, de dépister les lésions précancéreuses selon le système de Bethesda.

Classification de Bethesda	Classification de Richart	Classification de l'OMS	Hauteur d'atteinte de l'épithélium
LSIL	CIN 1	Dysplasie légère	Anomalies localisées au tiers supérieur
HSIL	CIN 2	Dysplasie modérée	Anomalies atteignant les 2/3 de l'épithélium
	CIN 3	Dysplasie sévère	Anomalies situées sur toute la hauteur de l'épithélium
Cancer invasif			Invasion au delà de la membrane basale

Tableau 1 : Classification des dysplasies

Par rapport à un épithélium normal, une CIN est caractérisée par des modifications architecturales et des troubles de la différenciation associés à des anomalies cytologiques. La différence se fera au niveau de la topographie et de l'intensité des anomalies. Les CIN de type 1 concerneront uniquement le tiers supérieur de l'épithélium, les CIN de type 2 s'étendront de la moitié du revêtement jusqu'au deux tiers, quant aux CIN de type 3 elles représenteront la totalité de l'épithélium.(9)

Pour chacune des CIN, il existe un risque de progression vers un cancer invasif cependant ce risque reste proportionnel au grade. En effet, seulement 10 à 15 % des CIN de type 1 non traitées évolueront vers une CIN de type 2 ou 3, ce qui signifie que la majorité des ces néoplasies seront éliminées naturellement (9). Seulement 1% des CIN 1 évolueront vers un cancer invasif. Par contre les CIN de type 3 ont un risque beaucoup plus important de progresser dans les 12 mois vers un cancer invasif de l'ordre de 0.2 à 4%¹⁸

La durée de progression est très variable, pour les CIN de haut grade, la durée d'évolution vers l'invasion peut aller de 2 à 20 ans. Durant cette période la patiente est asymptomatique, ce qui signifie qu'en l'absence d'un dépistage régulier la pathologie évolue lentement.

Grade	Régression %	Persistance%	Progression vers CIN 3 %	Progression vers l'invasion %
CIN 1	57	32	11	1
CIN 2	43	35	22	5
CIN 3	32	<56	-	>12

Tableau 2 : Progression ou régression naturelle des CIN selon l'ANAES (2004, Evaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humain dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus).

Le taux de progression d'une néoplasie vers un cancer invasif augmente donc avec leur sévérité. Le taux de régression, quant à lui, diminue en fonction de la sévérité des lésions.

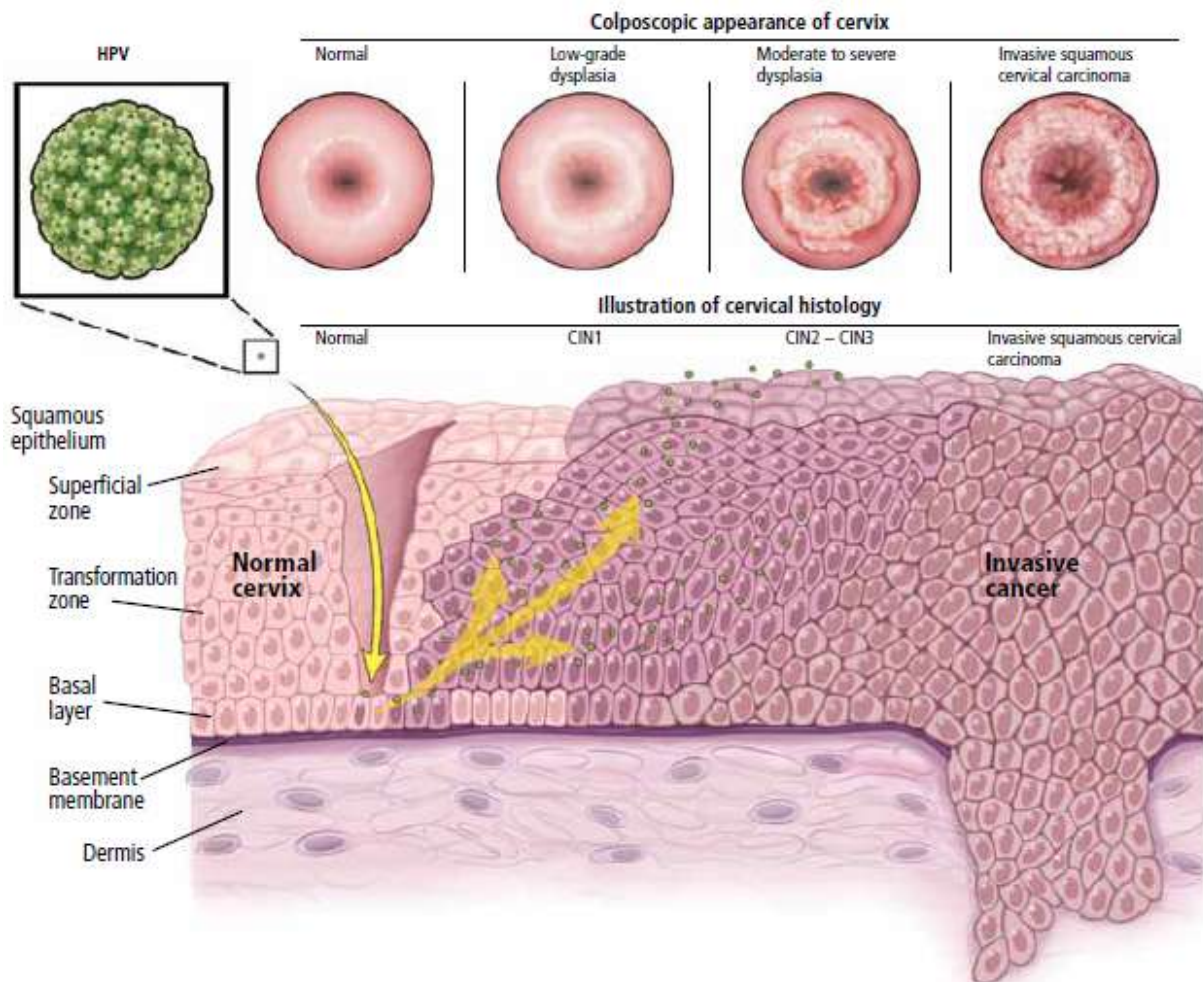
L'effet cytopathogène caractéristique d'une infection à papillomavirus est la présence de koilocytes dans les couches superficielles ou intermédiaires. C'est une cellule qui présente un noyau œdémateux, une chromatine irrégulière, et une vacuole intra cytoplasmique périnucléaire refoulant le cytoplasme vers l'extérieur. La présence d'une telle cellule est quasiment un signe pathognomonique.

b) Le cancer micro-invasif

Dans le carcinome micro-invasif, on observe une rupture de la membrane basale, avec un envahissement du stroma par les cellules malignes. Mais cet envahissement reste limité et ne dépasse pas les 5 mm de profondeur. Le potentiel métastatique de ce carcinome reste limité.

c) Le cancer invasif

L'étape ultime de la carcinogénèse est le cancer invasif, les cellules tumorales ont passées la membrane basale et envahissent progressivement le stroma. En l'absence d'un dépistage efficace, c'est généralement à ce stade que les patientes voient apparaître les premiers symptômes tels que des saignements.



Precancerous lesions of the cervix—ranging from low-grade dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia grade 1 [CIN1]) to moderate dysplasia (CIN2) to severe dysplasia (CIN3)—can lead to the development of invasive cervical cancer.

Figure 9 : Evolution des lésions précancéreuses. [8]

B- L'adénocarcinome

L'adénocarcinome est plus rarement retrouvé, il représente 10 à 20 % des cancers invasifs. Il atteint l'épithélium glandulaire mais la description histologique est plus difficile. Un classement a été établi, la dysplasie glandulaire correspondant à une CGIN 1 ou 2 (cervical intraépithelial glandular neoplasia) et l'adénocarcinome in situ à une CGIN 3. L'infection à HPV 18 est également incriminée dans la genèse de ces lésions, mais il n'a jamais été observé de koilocytes. En effet l'épithélium glandulaire ne comprend qu'une seule couche de cellules ce qui empêche une expression cytopathogène lié à l'HPV.

V- Les signes cliniques

Les signes cliniques les plus habituels du cancer invasif sont les métrorragies provoquées par les rapports sexuels et les leucorrhées purulentes, malodorantes, parfois striées de sang. Les métrorragies peuvent également se présenter sous la forme de saignements intermenstruels anormaux.

D'autres symptômes, comme les douleurs pelviennes, les troubles urinaires, les troubles rectaux ou une thrombose des membres inférieurs, ne se voient que dans les formes avancées.

Une majorité de patientes restent donc asymptomatiques, même dans certaines formes avancées. L'intérêt d'un dépistage régulier est donc indispensable pour prévenir l'apparition de dysplasies, généralement silencieuses d'un point de vue clinique.¹⁹

VI- Le dépistage :

Un dépistage précoce permet de détecter les lésions pré-cancéreuses et d'éviter ainsi leur évolution vers un cancer invasif, c'est un mode de prévention secondaire.

A- Le frottis cervical :

Historiquement, c'est en 1920 que Papanicolaou et Babes ont introduit l'idée d'utiliser des cellules du col de l'utérus pour identifier les femmes à risque de développer un cancer invasif. Cette technique a depuis été réactualisée mais elle est toutefois encore utilisée dans les pays en voie de développement. La classification de Papanicolaou, cytologie conventionnelle, tend toutefois aujourd'hui à être abandonnée au profit d'autres techniques comme la cytologie en base liquide.

Réalisation du frottis de dépistage.

Le frottis cervical doit être réalisé sur un col bien exposé, sans rapport sexuel ou toilette interne depuis 48H, à distance des règles, d'une infection ou d'un traitement local. Le but de ce test de dépistage est de prélever des cellules au niveau de la zone de transformation où naissent la plupart des néoplasies cervicales.

a) La cytologie conventionnelle :

Deux lames seront réalisées. La première correspond à l'analyse de l'exocol, le médecin utilise une spatule d'Ayre. Le prélèvement est réalisé de manière à balayer la totalité de l'orifice cervical, entre l'épithélium cylindrique (plus rouge macroscopiquement) et l'épithélium malpighien plus pale (rose comme le vagin). Le prélèvement est ensuite étalé sur une lame en couche mince, d'un seul mouvement, et est ensuite fixé immédiatement. La deuxième lame constitue le prélèvement de l'endocol pour analyser des cellules endocervicales, on utilisera soit un coton ou une brosse d'endocol adaptée.

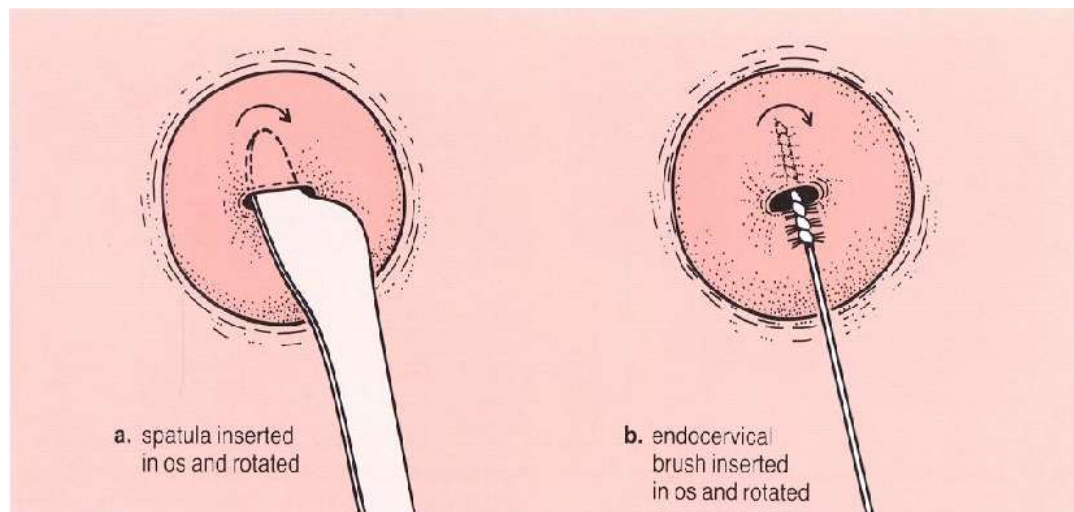


Figure 10 : la technique de prélèvement ; a) prélèvement sur l'exocol avec la spatule de Ayre b) prélèvement avec une brosse d'endocol ²⁰

Les lames seront ensuite colorées puis observées au microscope.

Cependant cette méthode conventionnelle est actuellement remise en question puisqu'il y a un risque important de faux négatifs. De plus, une lame ne comporte que 18 % en moyenne de cellules prélevées.²¹

b) La cytologie en milieu liquide :

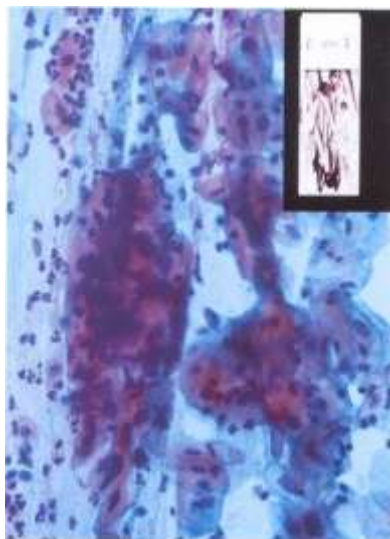
Pour cette technique, une seule brosse est utilisée mais sa forme permet de réaliser le prélèvement de l'exocol et de l'endocol en même temps. Ensuite plutôt que d'étaler sur une lame, la brosse de prélèvement est introduite dans un liquide de conservation. La technique de recueil en milieu liquide permet donc une observation avec un étalement en couche mince et l'élimination d'une partie des cellules inflammatoires, des cellules de nécrose et des hématies.

c) Cytologie conventionnelle versus cytologie en milieu liquide :

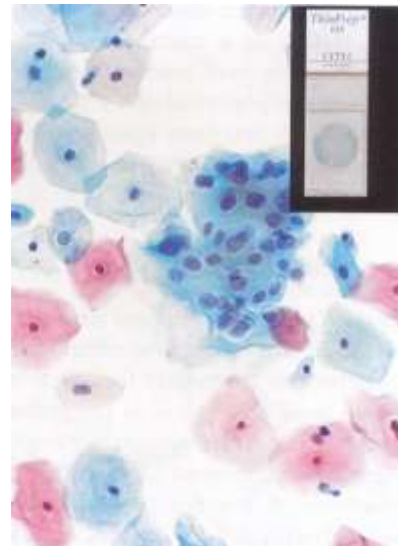
Même si dans les plupart des pays développés, la cytologie en milieu liquide remplace de plus en plus la cytologie conventionnelle, des études donnent des résultats en termes de sensibilité et de spécificité peu différentes entre les deux méthodes.^{22 23}

Selon la HAS, par rapport à la cytologie conventionnelle, le frottis en milieu liquide n'améliore pas de manière nette les performances du test.

En conclusion, aucune recommandation n'estime le frottis en milieu liquide supérieur au frottis conventionnel dans le dépistage des CIN2+ en termes de fiabilité. Cependant le frottis en milieu liquide, du point de vue de l'interprétation, est plus rapide et de qualité supérieure, de plus il est possible de réaliser des tests de biologie moléculaire sur les prélèvements. Par conséquent en Europe, les deux tests sont recommandés, le paramètre qui pourrait intervenir serait le facteur économique (coût du test).



Frottis conventionnel



Frottis en milieu liquide

Figure 11 : Comparaison frottis conventionnel et frottis en milieu liquide [20]

B- Classification cytologique

Il existe deux classifications différentes : la classification de Papanicolaou et la classification de Bethesda.

La classification de Papanicolaou n'est maintenant plus utilisée et c'est celle de Bethesda qui est utilisée.

a) La classification de Papanicolaou :

Le système de Papanicolaou proposait un classement en 5 catégories :

Classe I : absence de cellules anormales.

Classe II : cytologie atypique sans signes évidents de malignité

Classe III : cytologie conclusive mais non suggestive de malignité

Classe IV : cytologie très suggestive de malignité

Classe V : cytologie conclusive de malignité.

Ce système était clair et simple d'utilisation, cependant avec l'avancée des connaissances, il est devenu insuffisant. Le système actuellement largement utilisé est le système de Bethesda.

b) La classification de Bethesda, TBS (The Bethesda System)

Le but de cette classification est d'uniformiser la terminologie cytologique, pour réduire ainsi le risque d'erreur. Ce système classe les lésions en deux groupes et ne fait pas intervenir de notions histologiques, l'analyse est purement cytologique.

Le système de Bethesda 2001 est le seul recommandé pour formuler le compte rendu cytologique et pour juger du caractère interprétable du frottis, il s'applique quelque soit la technique du frottis.

Le TBS, prend en compte le type de prélèvement (conventionnel, milieu liquide), la qualité du prélèvement (satisfaisante ou non). Le frottis en milieu liquide réduit le nombre de frottis non interprétable car il est de qualité supérieure.

Le système de Bethesda permet de classer les interprétations de résultats (Annexe 1) :

- Absence de lésions intra-épithéliales ou malignes
- Anomalies des cellules épithéliales (malpighiennes et glandulaires)

	Libellé
Cellules malpighiennes atypiques	Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US)
	Cellules malpighiennes atypiques sans pouvoir exclure une LMIEHG (ASC-H)
Lésions malpighiennes intra épithéliales de bas grade (LMIEBG) incluant HPV/dysplasie légère/ CIN1	Lésions malpighienne intra épithéliale de bas grade (LMIEBG)
Lésions malpighiennes intra épithéliale de haut grade (LMIEHG) incluant dysplasies modérées et sévères CIS/ CIN2 et CIN3	LMIEHG
	LMIEHG avec des éléments faisant suspecter une invasion
Carcinome épidermoïde	Carcinome épidermoïde

Tableau 3 : Les anomalies des cellules malpighiennes intéressant le col de l'utérus

La prise en charge est déterminée en fonction des anomalies retrouvées sur le frottis.

1- Les lésions intra-épithéliales de bas grade

Les modifications cytologiques associées aux lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade concernent essentiellement les cellules malpighiennes intermédiaires et superficielles ; et correspondent principalement à des anomalies nucléaires. Les modifications sont de 4 types. La première correspond à une augmentation de la taille des noyaux des cellules intermédiaires et superficielles. La seconde correspond à la présence de koilocytes, critère pathognomonique d'une infection au papillomavirus. Le koilocyte est une cellule avec un noyau hyperchromatique, entouré d'un halo cytoplasmique. La présence d'un noyau hyperchromatique est indispensable puisque cela permet d'écarter les infections à *Trichomona*, *Gardanella vaginalis* ou à *Candida*. Le troisième type correspond à la présence de cellules miniatures, nucléés avec un noyau hyperchromatique. Le quatrième, très rarement représenté, correspond à la présence de cellules malpighiennes parabasales.

2- Les lésions intra-épithéliales de haut grade :

Les HSIL présentent moins d'anomalies cytoplasmiques dues au HPV que les LSIL. Par contre elles présentent des anomalies nucléaires propres avec des noyaux ayant des contours très irréguliers. Les cellules anormales de ces lésions sont de plus petite taille, certainement du à une perte de maturation, et proviennent des couches parabasales. On peut noter aussi la présence de koilocytes correspondant dans la majorité des cas à une CIN2.

Cependant, la distinction entre une CIN de type 2 et une CIN de type 3, ne peut se faire qu'après un examen histologique de diagnostic.

Après un diagnostic cytologique présumé d'HSIL, il est recommandé d'effectuer une biopsie sous contrôle colposcopique pour une confirmation histologique avant traitement.

3- Conclusion

L'analyse cytologique du frottis permet donc de détecter précocement des lésions précancéreuses. Le FCU, test cytologique de dépistage, apparu il y a une cinquantaine d'années, a permis de faire chuter l'incidence et la mortalité du cancer du col. Le cancer du col est donc un candidat idéal au dépistage et un enjeu de santé publique. De plus environ la moitié des cancers diagnostiqués font suite à un défaut de dépistage par frottis.

Il est donc recommander, par la HAS, d'effectuer chez les femmes entre 25 et 65 ans, un dépistage tous les 3 ans après 2 FCU négatifs à un an d'intervalle. De plus un seul frottis peut manquer de sensibilité, c'est la **répétition des frottis** qui permet de pallier ce manque de sensibilité et garantir une efficacité de dépistage compte tenu de l'histoire naturelle de la pathologie marquée par une évolution lente.²⁴

Le dépistage, en France, est majoritairement spontané, il ne fait pas partie de programme de dépistage organisé sauf dans 5 départements qui depuis 1990 ont mis en place un programme local de dépistage (le Bas-Rhin, le Doubs, l'Isère, le Haut Rhin et la Martinique).

Quelques données sur le dépistage en France en 2010
✓ 17,5 millions de femmes concernées par ce dépistage entre 25 et 65 ans
✓ Plus de 6 millions de FCU réalisés chaque année
✓ Une couverture sous-optimale avec 51,6% des femmes sous dépistées et 40,6% des femmes sur-dépistées.

C- Le test HPV, un nouvel outil de dépistage

Aujourd'hui, le cancer du col de l'utérus a clairement était décrit comme étant un cancer viro-induit, et que le Papillomavirus Humain est un agent nécessaire mais non suffisant à son développement. Cette association entre HPV et cancer du col de l'utérus rend légitime la recherche du génome viral comme méthode de dépistage des lésions précancéreuses.²⁵

Actuellement, le seul test disponible concerne la recherche et le typage de l'ADN viral.

La mise en évidence de l'ADN viral peut être réalisée par l'utilisation de la PCR (polymerase chain reaction) ou par des techniques de biologie moléculaire (Hybrid Capture 2^R).

L'avantage d'un tel test est qu'il n'est pas dépendant du site de prélèvement au niveau du tractus génital, ni du préleveur ce qui pourrait rendre faisable un auto-prélèvement.

En matière de dépistage, deux politiques existent :

- Le dépistage combiné FCU- test HPV
- Le test HPV en première intention avec triage par FCU des tests viraux positifs.

a) Dépistage combiné FCU- test HPV

Le dépistage primaire combiné est validé aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) en 2003, mais pas encore en Europe.

Le problème soulevé par ce dépistage est la pertinence de réalisation du test en fonction de l'âge. En effet la plupart des jeunes femmes sont HPV positives au début de leur activité sexuelle, hors la majorité d'entre elles vont éliminer naturellement le virus. Ce test n'aurait donc un intérêt que s'il était réalisé sur des femmes à partir de 30 ans²⁶, pour révéler le portage persistant de l'infection à risque de cancer.

De nombreuses études révèlent un taux très faible de faux négatifs par cette association cytologie- virologie, ce qui pourrait entraîner une augmentation de l'intervalle entre deux dépistages. Cependant, cette association pose un problème de coût, en particulier dans le cadre d'un programme organisé.

b) Dépistage viral en première intention

Cette méthode s'appuie sur la grande sensibilité du test viral qui permet d'éviter les faux négatifs. Chez toutes les femmes présentant un test viral positif, on réalise une analyse cytologique à partir du prélèvement cellulaire en phase liquide. Grâce à sa spécificité, la cytologie va « corriger » les faux positifs du test viral. L'association d'un test viral positif et d'une cytologie positive, entrainerait la réalisation d'une colposcopie.

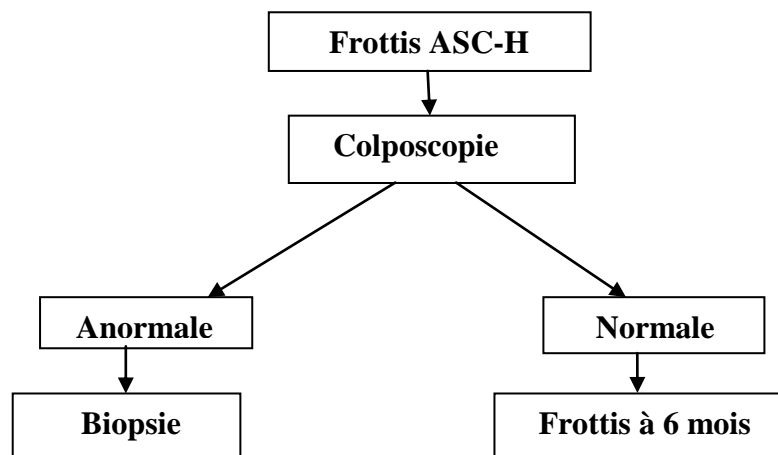
L'avancée des recherches permet de proposer de nouvelles méthodes de dépistage. L'Italie a proposé en 2007, un programme de dépistage organisé gouvernemental basé sur le test HPV avec un triage cytologique des tests HPV positifs.

D- La prise en charge des néoplasies

La HAS recommande une prise en charge spécifique en fonction du type de lésions suite à un frottis anormal :

a) ACS-H (Atypical squamous cells cannot exclude HSIL)

Face à une lésion ASC-H, la prise en charge sera une colposcopie qui sera suivie d'une biopsie en cas d'anormalités ou d'un frottis de contrôle à 6 mois si la colposcopie reste normale.(23)

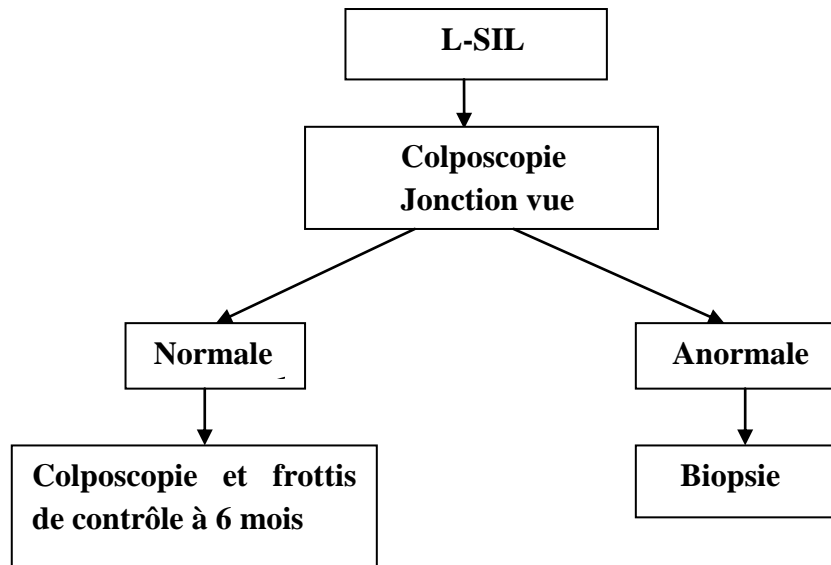


b) ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance)

La prise en charge de ces lésions tient compte de la présence d'ADN viral. En effet après avoir mis sur lame et détecter cette lésion, il est possible d'utiliser le prélèvement pour réaliser une détection d'ADN viral. Si le prélèvement est ADN positif, la prise en charge est identique à celle d'une ASC-H avec une colposcopie. Par contre en cas d'ADN négatif, un contrôle par frottis à un an est suffisant.(23)

c) L-SIL (low grade squamous intra-epithelial lesion)

La détection d'une lésion de type L-SIL justifie la réalisation d'une colposcopie avec observation de la zone de jonction. Si la jonction est vue, on retrouve le même schéma que précédemment avec biopsie ou colposcopie et frottis de contrôle à 6 mois. Si la zone de jonction n'est pas vue, ceci est considéré comme facteur de risque d'évolution, une biopsie sera donc réalisée.(23)



d) H-SIL (High grade squamous intraepithelial lesion)

C'est une lésion de haut grade qui nécessite la réalisation d'une colposcopia d'emblée.²⁷ Puis une biopsie sera réalisée avec un traitement par conisation.

La mise en évidence d'une lésion par un frottis, conduit à des examens complémentaires à visée diagnostique tels que la colposcopia et la biopsie.

VII- Le diagnostic :

Tout frottis anormal doit conduire à la réalisation d'une colposcopia permettant de mettre en évidence des anomalies histologiques nécessaires au diagnostic.

A- La colposcopia :

La colposcopia est pratiquée lorsqu'un frottis est anormal, elle permet d'apporter une description plus précise du type de lésions. C'est un examen qui est pratiqué sous loupe binoculaire afin d'obtenir une image agrandie du col de l'utérus, l'image ainsi obtenue correspond donc à la visualisation du tissu conjonctif. La colposcopia permet de préciser la topographie, de localiser la zone de jonction pavimento-cylindrique et de repérer les signes colposcopiques de gravité pour permettre la réalisation d'une biopsie dirigée sur les zones les plus suspectes.

Différents contrôles peuvent être réalisés :

a) Sans préparation

Le col peut être examiné sans préparation, il apparaît alors rose. Des zones blanches peuvent apparaître spontanément, une zone rouge est généralement perçue au niveau de l'orifice externe.

b) Après badigeonnage d'acide acétique

L'acide acétique va produire un blanchiment des cellules de l'épithélium malpighien. Cette réaction est due à la coagulation des protéines, c'est une réaction acidophile. Lorsque les cellules sont normales on n'observe pas de blanchiment. La jonction pavimento-cylindrique peut être identifiée, si elle est clairement visible, la coloscopie est dite concluante.

c) Après badigeonnage au Lugol

C'est ce que l'on appelle le test de Schiller, l'iode colore les cellules qui contiennent du glycogène, c'est le cas des cellules de l'épithélium malpighien. Par contre les cellules dysplasiques, dépourvus de glycogène, n'absorbent pas l'iode. Cette zone dysplasique est dite iodonégative.

Cet examen permet donc de repérer les zones à risque et ainsi orienter les biopsies sur ces zones suspectes.

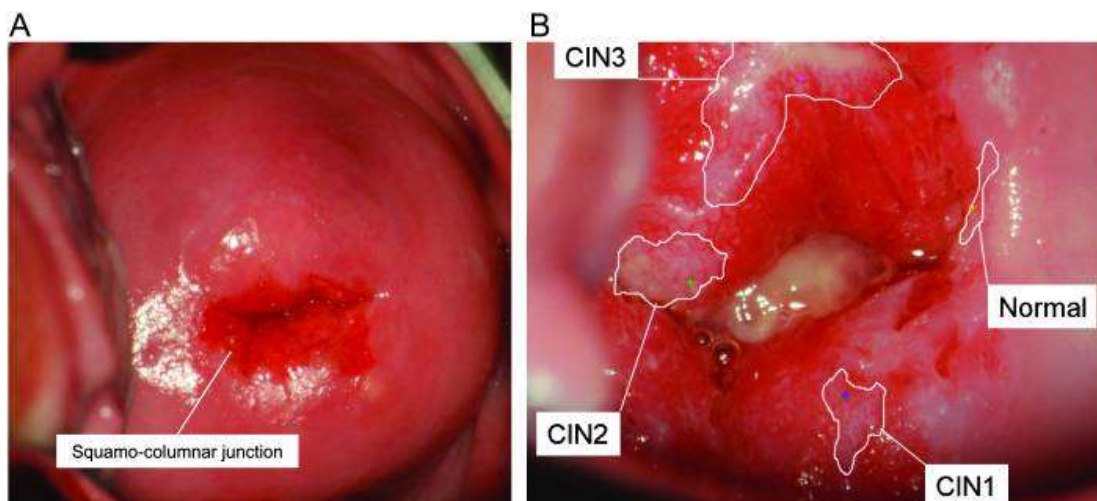


Figure 12 : image colposcopique présentant en A une zone de jonction saine, en B présence de CIN de différents stades.

B- La biopsie

La biopsie sous colposcopie permet alors un examen histologique de l'épithélium malpighien et glandulaire. Cet examen permet de confirmer la présence ou l'absence de lésions précancéreuses ou CIN, de déterminer le stade du cancer et d'adapter ainsi la stratégie de prise en charge.

La détermination du stade s'appuie aussi sur des examens complémentaires. L'IRM (imagerie par résonance magnétique) pelvienne est l'examen de référence puisqu'il permet de préciser les dimensions de la tumeur et l'extension de la tumeur aux organes voisins.

C- La classification de FIGO

Cette classification est une référence anatomo-clinique permettant de poser une indication thérapeutique.

Cancer pré invasif			
<i>Stade 0</i>	Cancer in situ, carcinome intra-épithélial		
Cancer invasif			
<i>Stade I</i>	Cancer strictement limité au col utérin		
	Stade IA	Cancer préclinique, c'est-à-dire uniquement diagnostiqué par microscopie	
		IA1	Lésions avec profondeur d'invasion ≤ 3 mm et ne dépassant pas 7 mm en superficie
		IA2	Lésions avec profondeur > 3 mm mais < 5 mm L'extension horizontale ne doit pas dépasser 7 mm
	Stade IB	Lésions invasive > 5 mm	
		IB1	Lésions ≤ 4 cm
		IB2	Lésions > 4 cm
<i>Stade II</i>	Lésions étendues au-delà du col, sans atteindre la cavité pelvienne		
	Stade IIA	Pas d'infiltration visible des paramètres	
		IIA1	Lésions ≤ 4 cm
		IIA2	Lésions > 4 cm
	Stade IIB	Infiltration visible des paramètres	
<i>Stade III</i>	Cancer étendu à la paroi pelvienne		
	Stade IIIA	Extension du 1/3 inférieur du vagin, sans atteinte de la paroi pelvienne	
	Stade IIIB	Extension à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou dysfonctionnement rénal	
<i>Stade IV</i>	Cancer étendu au-delà du pelvis réel ou envahissant cliniquement la muqueuse de la vessie ou du rectum		
	Stade IVA	Extension de la tumeur aux organes voisins	
	Stade IVB	Extension à des organes éloignés	

Tableau 4 Classification de FIGO de 2009

VIII-Traitement :

Pour le traitement du cancer invasif, il existe trois possibilités de traitement : la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés en fonction du stade de la maladie et des choix de la patiente par exemple un désir de grossesse.

Le traitement va permettre de ralentir le développement de la tumeur ou des métastases voire de les supprimer, de réduire le risque de récurrence et de traiter les symptômes engendrés par la maladie.

A- Traitements des stades précoces :

Les cancers précoces sont définis par les stades IA1, IA2 et IB1 de la classification de FIGO, c'est-à-dire des cancers de moins de 4 cm limité au col utérin. Le cancer précoce du col est de bon pronostic, le défi majeur étant de limiter la morbidité des traitements, et si possible de conserver la fertilité tout en maintenant de bons résultats carcinologiques.²⁸

a) Traitements des stades IA1 et IA2

Le traitement débute généralement par une conisation, une fois que le bilan clinique avec biopsie ait été effectué. La conisation doit être réalisée en berges saines sur toutes les limites (cervicale, endocervicale et profonde) afin de permettre l'étude de la totalité de la lésion. C'est un geste chirurgical qui consiste à retirer la partie du col de l'utérus située autour de l'orifice cervical au moyen d'un laser ou d'un bistouri froid. C'est une procédure ambulatoire dont la morbidité per-opératoire est minime et qui permet de préserver la fertilité.

Un certain nombre de facteurs pronostiques sont évalués comme la profondeur d'invasion, l'extension en surface, les emboles, permettant d'établir le stade FIGO.

1- La prise en charge des stades IA1

Le traitement de référence de ces cancers est donc la conisation en berge saine ou éventuellement l'hystérectomie, c'est-à-dire l'ablation chirurgicale de l'utérus. Le choix entre l'une ou l'autre des procédures dépend de l'âge de la patiente et de son désir de grossesse futur.

2- La prise en charge des stades IA2

La stratégie thérapeutique classiquement proposée est l'hystérectomie, ou conisation suivant le désir de grossesse.

Pour une lésion IA2 avec embolies (métastatiques), on propose de retirer les ganglions lymphatiques, lymphadénectomie pelvienne, avec une hystérectomie élargie (ou trachélectomie élargie en cas de désir de grossesse). La trachélectomie est une chirurgie dite conservatrice car le chirurgien ne retire que le col de l'utérus, elle est dite élargie lorsque les ganglions lymphatiques sont aussi retirés.

b) Traitements de stades IB1

Pour les stades IB1, il n'y a pas de standard défini, il existe trois options. (28)

- ✓ Irradiation exclusive, mais elle est réalisée uniquement lorsque le traitement chirurgical est contre-indiqué.
- ✓ La chirurgie exclusive par colpo-hystérectomie élargie après curage pelvien. Cette chirurgie consiste à retirer l'utérus, le tiers supérieur du vagin et les paramètres.
- ✓ Le traitement radiochirurgical qui associe une curiethérapie à une colpo-hystérectomie élargie. La curiethérapie est une technique de radiothérapie mise au point à l'Institut Curie où la source radioactive scellée est posée à l'intérieur ou à proximité de la zone à traiter. L'utilisation de ces fortes doses de radiation permet de réduire la taille de la tumeur avant de procéder à l'ablation chirurgicale.

c) Traitements des stades IIA1

C'est un stade de bon pronostic puisqu'il a une taille inférieure à 4 cm. Le traitement standard est l'association d'une radiothérapie à une chirurgie, chacun de ces protocoles pouvant être utilisé isolément en fonction de la maladie et de la patiente. Trois options sont disponibles, elles sont décrites précédemment dans les traitements du stade IB1.

B- Traitements de cancers volumineux de stade I et II

Le cancer volumineux du col de l'utérus est défini par une taille supérieure à 4 cm, c'est-à-dire les stades IB2, IIA2 et IIB. Un cancer volumineux est un facteur de mauvais pronostic puisqu'il rend les techniques d'exérèse chirurgicale plus difficile, de plus on observe une augmentation du risque de métastase et du taux de récurrence.²⁹

Les techniques chirurgicales étant plus difficiles, le traitement de référence de ces cancers volumineux est la radiochimiothérapie concomitante. Elle associe une chimiothérapie, une radiothérapie externe et une curiethérapie. Cette synergie entre la

radiothérapie et la chimiothérapie permet de diminuer le risque de décès de 30 à 50% par rapport à une radiothérapie utilisée seule³⁰.

Il existe plusieurs options de chimiothérapie :

- ✓ Cisplatine hebdomadaire à 40mg/m².
- ✓ Cisplatine-5 fluorouracile : Cisplatine 50 à 75 mg/m² à J1 associé à une perfusion en 96h à 4000mg/m² de J2 à J5, ce protocole est réalisé toutes les 3 à 4 semaines. Cependant l'utilisation d'une perfusion intra-veineuse prolongée de 5-FU n'aurait pas démontré une amélioration statistique significative dans la prise en charge selon Lanciano and al.³¹

Le cysplatine

Le cisplatine est un composé à base de platine découvert par le physicien Barnett Rosenberg. Dans ces recherches sur l'impact d'un champ magnétique envers la croissance des bactéries, il a remarqué que les bactéries cessées de se diviser lorsqu'elles étaient exposées à un champ magnétique, en particulier lorsqu'il utilisait des électrodes de platine. Un essai sur un modèle de tumeur sera donc réalisé en 1969.

Le cisplatine est un agent alkylant qui va se fixer sur les bases puriques de l'ADN induisant ainsi une modification de conformation du brin d'ADN. Cette modification aura pour conséquence une inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN en ARN, ayant pour effet la mort cellulaire.

Comme tout anticancéreux, le cisplatine n'est pas dénué de toxicité. Il peut être responsable d'une néphrotoxicité, quasi constante, et d'une ototoxicité qui dépend plus de la dose cumulée.

Le 5 FU

Le 5 FU est un anti métabolique c'est-à-dire qu'il bloque une voie métabolique. L'uracyl est un précurseur de la thymine, intervenant dans la synthèse de l'ADN, via la thymidilate synthétase (une enzyme). Le métabolisme du 5FU implique une réduction du 5 fluorodeoxyuridine 5'monophosphate (FdUMP) qui se lie à la thymidilate synthétase et bloque cette enzyme de manière irréversible, empêchant la formation de thymine à partir d'uracyl.

Cet anti métabolique présente une toxicité et peut être responsable de pathologies cutanées, de troubles cardiaques importants ou hématologiques.

C- Traitements des stades III et IV

a) Traitements des stades III et IVA

La norme thérapeutique dans le cancer du col de stade III et IVA est l'utilisation de la radiothérapie primaire, consistant en une irradiation pelvienne externe, suivie d'une curiethérapie endocavitaire³². Le traitement devra être aussi court que possible et sans interruption, pour éviter ainsi une aggravation clinique. (32)

Une radiochimiothérapie concomitante pourra aussi éventuellement être réalisée, ce protocole apporte un bénéfice sur la survie et sur l'amélioration du contrôle local de la maladie mais un effet modeste sur les métastases. Ce traitement a cependant un effet plus discret sur ces stades avancés que sur les cancers de stade II.

Une colpohystérectomie peut être envisagée après le traitement initial, mais elle ne sera réalisée que dans quelques cas. Elle ne fait pas partie du traitement standard à ces stades.

b) Traitements du stade IVB

C'est un stade de mauvais pronostic avec extension extra-pelvienne, le principal objectif du traitement est la prolongation de la survie tout en maintenant une bonne qualité de vie. Le traitement tiendra compte du profil d'extension de la maladie et des plaintes cliniques, il repose sur une chimiothérapie et/ou une radiothérapie le plus souvent externe. Les protocoles de polychimiothérapies ne présentent pas de bénéfices significatifs, ils entraînent beaucoup d'effets indésirables pour des soins palliatifs.(32)

IX- Le suivi post-thérapeutique

L'objectif de ce suivi est essentiellement de détecter d'éventuelles récurrences locales (symptomatiques ou non) ou à distance. Il permet aussi d'organiser les soins de supports nécessaires visant à améliorer la qualité de vie du patient. Ces supports de soins interviennent au niveau physique, psychologique et social, ils tiennent compte des séquelles éventuelles du traitement : fatigue, douleur...

C'est le médecin traitant qui coordonne le suivi en collaboration avec le gynécologue, le chirurgien et les spécialistes ayant suivi la patiente. Ce suivi se fait au départ tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement.³³

Lors d'une chirurgie conservatrice (trachélectomie, conisation), un frottis est recommandé tous les 6 mois puis annuellement. Du fait d'une difficulté d'interprétation, il n'est pas recommandé en cas de traitement par radiothérapie.

Une vigilance particulière sera observée pour les femmes en âge de procréer désirant une grossesse car celle-ci sera considérée comme à risque. De plus en raison du cerclage isthmique, qui maintient le col de l'utérus artificiellement fermé, associé à la trachélectomie, l'accouchement se fera impérativement par césarienne.[33]

Le taux de survie

Le cancer du col de l'utérus est un cancer de pronostic dit « intermédiaire » avec une survie relative estimée à 89% à 1 an et 70% à 5 ans. Un facteur important impliqué dans la survie relative est l'âge, en effet elle est de 82% à 5 ans chez une femme de 15 à 44 ans et de 38% à 5 ans chez les femmes de 75 ans et plus.³⁴

Le taux de survie relatif varie aussi en fonction du stade de la maladie au diagnostic : il est de 91.5% au stade local, 57.7% au stade régional et 17.2% au stade métastatique [34]. Ces données renforcent l'intérêt d'un diagnostic précoce des lésions précancéreuses.

Il est à noter aussi que le taux de survie relatif en France se situe au dessus de la moyenne européenne.

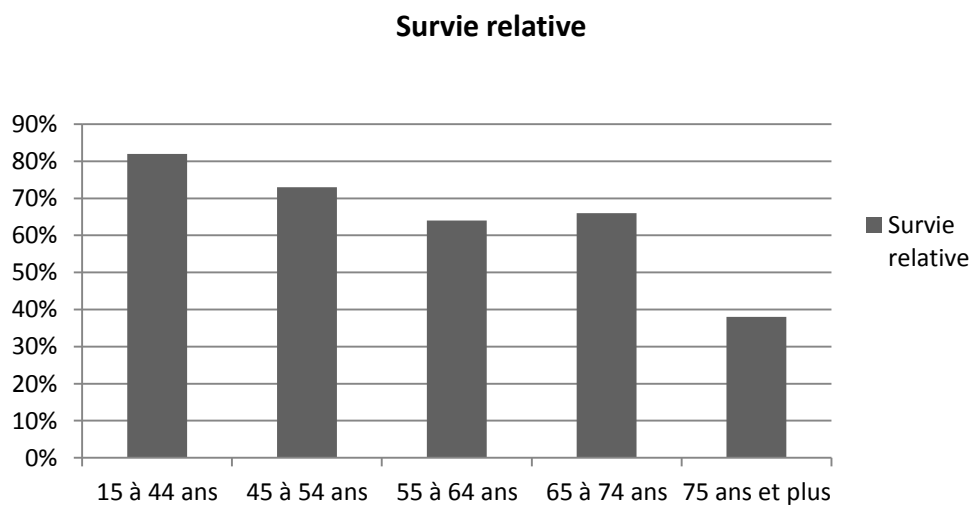


Figure 13 : Survie relative (% [IC95%]) à 5 ans du cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge [34]

Partie 2 Le Papillomavirus

Le Papillomavirus humain est un facteur de risque important du cancer du col de l'utérus. Pratiquement 100% des cancers invasifs du col de l'utérus sont positifs en ADN d'HPV. La découverte de cette relation entre Papillomavirus et développement du cancer du col de l'utérus a d'ailleurs valu au Professeur allemand Harald zur Hausen le prix Nobel de physiologie ou médecine en 2008.

Les Papillomavirus sont responsables chez l'homme d'un grand nombre de lésions au niveau de la peau et des muqueuses, ce sont donc des virus épithéliotropes. Au cours de ces vingt dernières années, pas moins de 120 génotypes de virus ont été identifiés. Ces génotypes peuvent être classés en fonction de leur localisation et en fonction de leur potentiel oncogène. Au niveau de la peau, les génotypes 1, 2 et 4 sont responsables de l'apparition de verrues alors que les génotypes 5, 8 et 9 sont incriminés dans l'épidermodysplasie verruciforme. Au niveau ano-génitale, on distingue les génotypes dits à haut risque des génotypes à bas risque. Les génotypes à haut risque (HR-HPV), en particulier les HPV 16 et HPV 18, sont impliqués dans la carcinogénèse du col utérin, HPV 16 est le plus fréquemment rencontré suivi par HPV 18, ensemble ces deux types sont responsables de 70% des cancers du col de l'utérus dans le monde³⁵. Les HPV 6 et 11 sont responsables de l'apparition de condylomes, ils sont dits à bas risque (LR-HPV).

L'infection par un Papillomavirus est très fréquente, surtout chez les sujets jeunes, elle fait partie des IST (infections sexuellement transmissibles) très communément rencontrée. Heureusement, la plupart des sujets vont éliminer ce virus de manière naturelle ; dans quelques cas seulement, l'infection persistante d'un HPV peut évoluer vers un cancer invasif.

I- Caractéristiques du virus

A- Phylogénétique et classification

a) Phylogénèse

Initialement les Papillomavirus étaient regroupés avec les Polyomavirus dans la famille des Papovaviridae. De par leurs différences, ils appartiennent maintenant à des familles distinctes, les Papillomaviridae et les Polyomaviridae.

Les Papillomavirus sont classés en genres, espèces et types en fonction de leur homologie de séquences génomiques.

La famille des Papillomaviridae est divisée en une douzaine de genres désignés par une lettre grecque. Chaque genre est divisé en espèces, elles mêmes divisées en types. On

considère que des virus appartiennent à des types distincts si leur génome présente plus de 10% de différences, cette diversité génomique a permis d'individualiser plus d'une centaine de génotypes.

b) Classification

Cette classification permet de les différencier en fonction de leur tropisme, de leurs propriétés biologiques et de leur potentiel oncogène³⁶. Les manifestations cliniques dépendent du type d'HPV. Les deux genres les plus fréquemment rencontrés au niveau clinique sont les alpha-papillomavirus et les beta-papillomavirus.

Genre	Types	Localisation	Manifestations cliniques
<i>Alpha</i>	6, 11, 30, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 62, 64, 67, 69-72, 74	Muqueuse anogénitale, laryngée	Condylomes acuminés Papillome laryngé, CIN
	16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 43-45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 79-82, 84-87	Muqueuse anogénitale	Condylome, CIN Carcinome du col utérin, Papulose Bowénoïde
	30, 57	Muqueuse ORL	Cancer laryngé
<i>Beta</i>	2, 4, 26, 29	Mains Membres	Verrues vulgaires
	3, 10, 23, 27, 28, 29, 49	Face Mains Membres	Verrues planes
	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19 à 25, 36, 46, 47, 50	Cutané Mains Membres Tronc	Epidermodysplasie verruciforme (EV)

Tableau 5 : Manifestations cliniques des principaux HPV.³⁷

B- Structure :

Ce sont de petits virus nus d'environ 45 à 55nm de diamètre, non enveloppés, composés de 72 capsomères constituant une nucléocapside icosaédrique. La nucléocapside est composée de deux protéines : une protéine majeure de 54000 Da et d'une mineure de 43 à 53000 Da.

Leur génome correspond à une molécule circulaire d'ADN à double brin d'environ 8000 paires de base dont seul un brin est codant.

Le génome comporte trois régions : 2 régions codantes (E et L) et une région non codante de régulation (URR ou LCR)

La région E comprend plusieurs cadres de lecture appelés ORF, de E1 à E7. Cette région code pour des protéines non structurales impliquées dans la régulation, la transcription et la transformation cellulaire. Chaque cadre de lecture a une fonction particulière.

Gènes	Fonctions
E1	Réplication de l'ADN viral
E2	Réplication et régulation de la transcription
E4	Maturation des virions, encapsidation du génome
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine p53
E7	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine du rétinoblastome pRb
L1	Protéine majeure de capsid
L2	Protéine mineure de capsid
LCR	Zone nécessaire dans la réplication et dans le contrôle de l'expression des gènes du virus

Tableau 6 : Détail des fonctions des protéines du papillomavirus

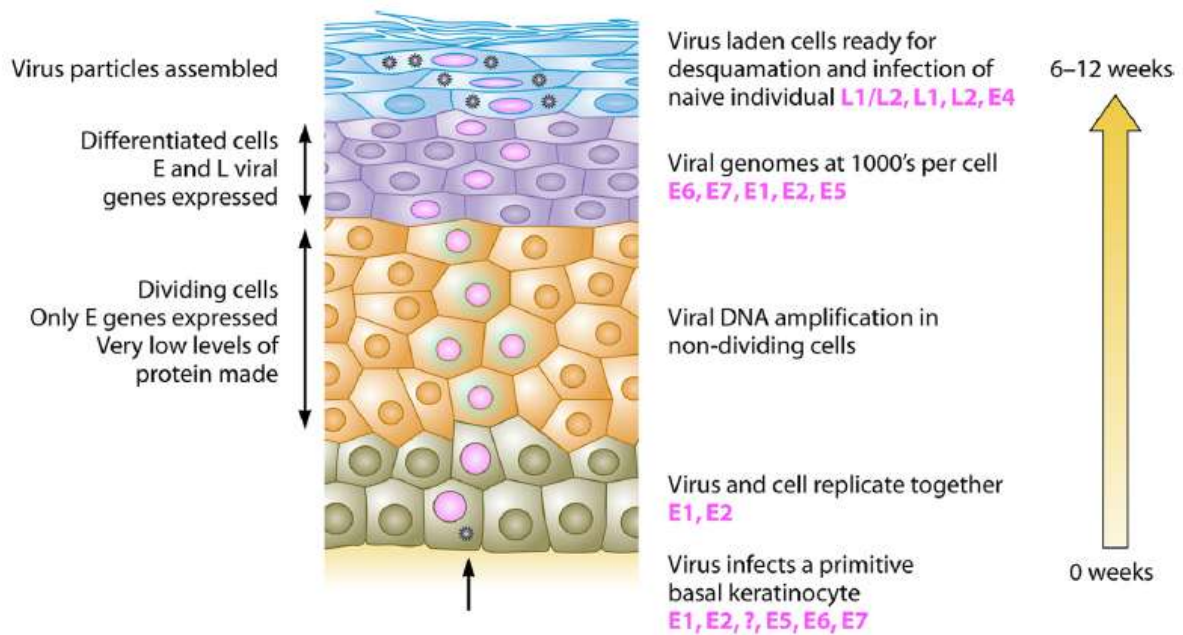


Figure 14 : Expression des gènes du papillomavirus au sein d'un épithélium infecté³⁸

Les gènes d'HPV sont désignés par les lettres E et L en fonction de leur expression dans les étapes de différenciation. E1, E2, E5, E6, E7 sont exprimées au début de la différenciation alors que L1 et L2 sont exprimées dans les phases tardives. Le génome est maintenu au niveau de la couche basale de l'épithélium où l'infection est établie. Les protéines précoces sont exprimées à un bas niveau pour maintenir le génome (ce qui soulève la possibilité d'un état latent) et la prolifération cellulaire. Comme les cellules basales épithéliales, le cycle du virus passe par des étapes d'amplification de génome, d'assemblage et de libération du virus avec un décalage concomitant d'expression des gènes tardifs, notamment L1 et L2. En effet la protéine L1 est une protéine majeure de capsidie et la protéine L2 sert de lien à l'ADN plasmatique [38].

C- Les protéines oncogènes

Les oncoprotéines E6 et E7 sont responsables de l'immortalisation cellulaire. Par un contrôle de l'apoptose, elles vont entrainer des perturbations du cycle cellulaire. Les différents types d'HPV sont caractérisés par des variations génotypiques des séquences ADN de E6 et E7. Ce sont ces différences qui permettent d'établir le caractère oncogénique d'un type d'HPV, par exemple la protéine E7 de l'HPV 16 et plus oncogénique que la celle de l'HPV 6.³⁹

L'oncoprotéine E6 aura essentiellement une action au niveau de la protéine p53 (via la voie de l'ubiquitine et du protéasome). La protéine p53 a une fonction de régulation du cycle cellulaire, elle peut provoquer un arrêt du cycle cellulaire permettant une réparation des lésions de l'ADN. Si les dommages sont trop importants, la protéine p53 induit la mort cellulaire programmée, ou apoptose, évitant ainsi la propagation des dommages de l'ADN aux générations suivantes de cellules.

L'oncoprotéine E7 agit sur la protéine du rétinoblastome (pRb) en l'inhibant. Or la protéine du rétinoblastome a un rôle clef dans le contrôle du cycle cellulaire. La formation du complexe E7-pRb induit la libération du facteur de transcription E2F qui va favoriser la division cellulaire.

L'action conjointe de ces deux protéines oncogènes entre donc dans le mécanisme de carcinogénèse en inhibant les réparations des dommages de l'ADN et en favorisant la division cellulaire des cellules.

II- La transmission

La voie classique de transmission du papillomavirus est la voie génitale, c'est l'infection la plus fréquemment rencontrée dans les infections sexuellement transmissibles (IST). La contamination a lieu très tôt, ce sont les jeunes femmes qui sont le plus souvent contaminées. Les femmes acquièrent l'HPV lors de relations sexuelles avec un partenaire infecté, la prévalence est donc importante autour du premier rapport, lorsque l'exposition est élevée en l'absence d'immunité. Pourtant l'utilisation de préservatifs ne protégerait que partiellement puisque la transmission ne se fait pas uniquement durant le rapport, mais résulte d'un contact peau à peau. Les données disponibles suggèrent que l'utilisation de préservatifs offre une certaine protection vis-à-vis de pathologies associées, même s'ils n'empêchent pas l'infection primaire par un papillomavirus.⁴⁰

Mais ce sont des virus nus, donc très résistants, qui pourront également être transmis via l'eau, le linge souillé, des objets souillés.

Une contamination verticale au cours de l'accouchement est aussi décrite, l'enfant pouvant alors présenter une papillomatose laryngée, conjonctivale ou anogénitale.⁴¹

III- Lésions et cancers associés à l'infection par un papillomavirus :

Les papillomavirus sont des virus épithéliotropes ce qui signifie qu'ils génèrent des infections productives au niveau de l'épithélium stratifié de la peau, de la cavité buccale, et du tractus ano-génitale. L'infection des cellules épithéliales basales déclenche le cycle du virus, qui est lié à la différenciation des cellules infectées.⁴²

La majorité des lésions décrites suite à une infection à un papillomavirus sont localisées au niveau du col de l'utérus ou au niveau génital par des verrues ou condylomes. Cependant d'autres localisations sont décrites notamment chez l'homme avec une proportion importante de cancer du pénis, du cancer anal. Mais aussi des manifestations au niveau ORL sous forme de verrues ou de cancer de l'oropharynx.

A- Lésions ano-génitales :

a) Les verrues génitales ou condylomes :

1- Description

Les condylomes acuminés ou verrues génitales sont des manifestations cutanéomuqueuses associées à une infection par un Papillomavirus Humain. Ce sont généralement les HPV 6 et 11 qui sont incriminés puisqu'ils sont responsables de plus de 90% des condylomes acuminés.⁴³ Cependant, certains patients sont infectés en même temps par un type oncogène (HPV 16 ou 18) et peuvent donc développer une néoplasie anogénitale intra-épithéliale voir un cancer du col utérin⁴⁴. Les verrues génitales sont retrouvées chez 1% des adultes sexuellement actifs, hommes ou femmes, âgés entre 15 et 49 ans.⁴⁵

Les verrues sont généralement asymptomatiques mais en fonction de leur localisation anatomique et de leur taille, elles peuvent être douloureuses et prurigineuses. Le diagnostic de ces verrues génitales est essentiellement visuel mais elles peuvent faire l'objet de biopsies dans certains cas (lésion atypique, diagnostic incertain...). La recherche d'ADN d'HPV n'est pas recommandée puisque cela ne changera pas la prise en charge thérapeutique. Cependant il faut rappeler que ces lésions sont contagieuses et qu'il est donc préférable d'utiliser un préservatif en cas de rapport sexuel.

2- Traitements

L'objectif du traitement est de détruire le condylome pour des raisons esthétiques mais aussi pour diminuer la transmission. Par ailleurs il faut garder à l'esprit qu'il existe un pourcentage non négligeable de récurrence, l'efficacité du traitement pouvant varier de 20 à 80%.

➤ **La podophyllotoxine, Condyline®**

C'est un extrait purifié de racines de Podophyllum qui inhibe la division mitotique et induit la nécrose des condylomes, en bloquant la formation de microtubules du fuseau durant la métaphase. L'application est réalisée 2 fois par jour pendant 3 jours, après un arrêt de 4 jours, le traitement peut être reconduit pendant 5 semaines au maximum en fonction des résultats.

➤ **L'imiquimod, Aldara®**

Cette molécule agit comme un modificateur de la réponse immunitaire, sans activité antivirale directe. L'imiquimod est un ligand des TLR (Toll Like Receptor) 7 et 8 ce qui lui confère des propriétés anti virales, cela permet de générer la synthèse d'IFN α , de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL6) et d'autres médiateurs comme des facteurs de croissance favorisant l'activation de cellules présentatrices d'antigènes. L'imiquimod se présente sous forme de crème à 5%, l'application doit se faire de 3 à 5 fois par semaine. Une fois l'application réalisée, il faut laisser agir pendant 6 à 10 h (application le soir de préférence) puis nettoyer la peau.

➤ **Les traitements chirurgicaux**

Il existe différentes techniques chirurgicales dont l'électrocoagulation ou l'utilisation du laser CO₂. Ces protocoles se font sous anesthésie locale ou générale dans les formes étendues.

➤ **La cryothérapie**

Elle induit une nécrose de l'épiderme et du derme par thrombose des petits vaisseaux dermiques. La méthode repose sur l'utilisation de l'azote liquide par un médecin une fois par semaine. Ce protocole a l'avantage d'être peu coûteux mais il provoque des brûlures importantes pendant et après la séance.

b) Autres néoplasies anogénitales, exemple du cancer du pénis

Le papillomavirus humain ne se limite pas au col de l'utérus mais peut également provoquer des lésions au niveau de la vulve, du vagin, du pénis et au niveau anal. L'incidence de ces cancers reste cependant inférieure à celle du col de l'utérus

Localisation	Nombre total	%	Cancer induit par HPV
Col de l'utérus	492800	100	492800
Pénis	26300	40	10500
Vulve, vagin	4000	40	16000
Anus	30400	90	27400

Tableau 6 : Pourcentage de cancer induit par HPV ⁴⁶

Le cancer invasif du pénis est un cancer rare qui représente moins de 0.5% des cancers chez l'homme dans le monde.⁴⁷ Dans 40% des tumeurs du pénis une infection par HPV a été attribuée. L'ADN d'HPV est détecté dans 14% à 100% des carcinomes invasifs du pénis. Ce sont également des types oncogènes qui sont le plus souvent retrouvés, le plus fréquent étant l'HPV-16, puis HPV-18.⁴⁸

L'infection par un papillomavirus a donc été mise en évidence mais d'autres facteurs de risque rentrent en compte comme l'âge, le phimosis, les catégories socio-économiques défavorisées, le tabagisme.

Les méthodes de prévention actuelles ne concernent que l'amélioration des conditions d'hygiène. Cependant, tout comme dans la prévention du cancer du col de l'utérus, une approche similaire par la vaccination pourrait être envisagée dans la prévention de ces cancers anogénitaux aussi bien chez l'homme que chez la femme.

B- Les lésions de l'oro-pharynx : cancers des voies aérodigestives supérieures

Le cancer des voies aéro-digestives supérieures regroupent les cavités orales, nasales, le nasopharynx, l'oropharynx, l'hypopharynx et le larynx. C'est le 6^{ème} cancer dans le monde, il touche essentiellement les sujets jeunes entre 40 et 55 ans.

Les facteurs de risques majoritaires clairement établis sont la consommation de tabac et l'alcool⁴⁹. Mais depuis quelques années, l'infection par un papillomavirus humain est aussi imputée dans le développement de ces cancers. L'association entre HPV et carcinome épidermoïde à différentes localisations, y compris la cavité buccale, a été décrite pour la première fois par Syrjänen and al. 1983 ; cette étude suggère l'implication du virus dans le développement de lésions.⁵⁰

La prévalence du papillomavirus diffère en fonction des sites anatomiques. Elle est significativement plus importante au niveau de l'oropharynx, 35.6%, qu'au niveau de la

cavité orale ou du pharynx.^{51 52} De plus de nombreuses études démontrent la carcinogénicité de l'HPV-16 dans des cancers des VADS. [50]

Les signes cliniques révélateurs dépendent de la localisation de la tumeur : dysphagie, dysphonie, gênes laryngées. La présence d'une adénopathie cervicale sur un terrain alcoolo-tabagique justifie d'un examen ORL complet et peut être révélateur d'un cancer des VADS.

C- Lésions cutanées

Le papillomavirus est l'agent pathogène le plus fréquemment rencontré dans les pathologies cutanées infectieuses. Les lésions engendrées sont le plus souvent bénignes mais elles peuvent évoluer vers un carcinome épidermoïde. Nous distinguons différents types de lésions.⁵³

Verrues vulgaires communes

Elles sont généralement causées par les HPVs 1, 2 et 4. Elles sont retrouvées principalement sur les mains et les doigts, caractérisées par la présence de petites papules en forme de dômes avec une surface kératosique et verruqueuse. D'autres localisations peuvent être décrites comme sur les coudes, les genoux ou le visage. [53]



Figure 14 : Verrues vulgaires sur un doigt⁵⁴

Verrues plantaires

Elles apparaissent essentiellement sur la plante des pieds, au niveau des points d'appui, et sont retrouvées le plus fréquemment chez les enfants. Deux types d'HPV sont associés à ces lésions : HPV 1 et 4.

HPV 1 donne des lésions présentant une élévation kératosique entourée par une zone hyperkératosique douloureuse. La présence de petits points noirs sur la surface, représentant une thrombose capillaire, est utilisée comme critère diagnostique.[53]



Figure 15 : Verrues plantaires en mosaïques[54]

Verrues planes

Ces verrues sont associées à une infection par l'HPV 3 et 10. Retrouvées principalement chez les enfants, elles sont présentes sur le visage, le dos des mains et les mollets. Elles sont multiples et se composent de papules avec un sommet plat, elles sont de couleurs marrons très clair ce qui simule la couleur normale de la peau.

Les lésions régressent spontanément avec un prurit et une inflammation locale.[53]



Figure 16 : Verrues planes sur une barbe[54]

Epidermodysplasie verruciforme

C'est une maladie autosomale récessive conférant une sensibilité anormale à certains HPV cutanés : HPV 5 et HPV 8. Les lésions cutanées sont polymorphes de types macules ou verrues planes. L'évolution vers le carcinome épidermoïde est fréquente.⁵⁵

IV- Histoire naturelle de l'infection, cycle de multiplication viral

Les cellules cibles de l'infection se situent au niveau de la zone de jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol. Le virus accède à ces cellules au moyen de microlésions chimiques ou mécaniques. Le parcours d'une particule virale depuis la surface cellulaire jusqu'à l'intégration nucléaire comporte plusieurs étapes. La capsid du virus a un rôle important dans l'établissement de l'infection virale.

A- Entrée cellulaire

Les mécanismes d'entrée cellulaire ne sont pas clairement encore établis, plusieurs hypothèses ont été soulevées.

La pénétration du virus requiert la présence d'une micro lésion au niveau de l'épithélium stratifié, permettant au virus d'avoir accès à la lame basale.⁵⁶

Il apparaît que les virions se lient dans un premier temps à la membrane basale avant d'être en contact avec la surface cellulaire des kératinocytes. Une fois internalisé, le virus va se multiplier en utilisant l'état de différenciation du kératinocyte.

L'interaction entre le kératinocyte et le virus est initiée par la liaison de particules virales à des récepteurs de surface. Le récepteur suggéré au niveau de la membrane basale est l'héparane sulfate (HSPG), glucosaminoglycane fréquemment rencontré et impliqué dans de nombreux processus biologiques y compris pour une infection virale.^{57, 58}

Cependant, la liaison simple à un seul récepteur ne semble pas suffisante pour permettre la pénétration du virus au niveau des kératinocytes, ce qui suppose l'existence d'un récepteur secondaire ou co-récepteur distinct du récepteur primaire. De plus il semblerait que l'action de ces deux récepteurs ne soit pas isolée mais que l'interaction avec HSPG induirait une modification conformationnelle au niveau de la capsid permettant la fixation du récepteur secondaire.[58]

Plusieurs études suggèrent en effet une liaison primaire par la protéine majeure de capsid L1 à HSPG qui faciliterait le clivage de la protéine L2 au niveau de son extrémité N-terminale par une furine protéase. L'exposition de cette région de clivage est la conséquence d'une fixation préalable à HSPG. Après ce clivage, un changement supplémentaire de conformation peut exposer le site de liaison pour le récepteur secondaire, ou en diminuant l'affinité du récepteur primaire entraînant un relais par le récepteur secondaire.[58]

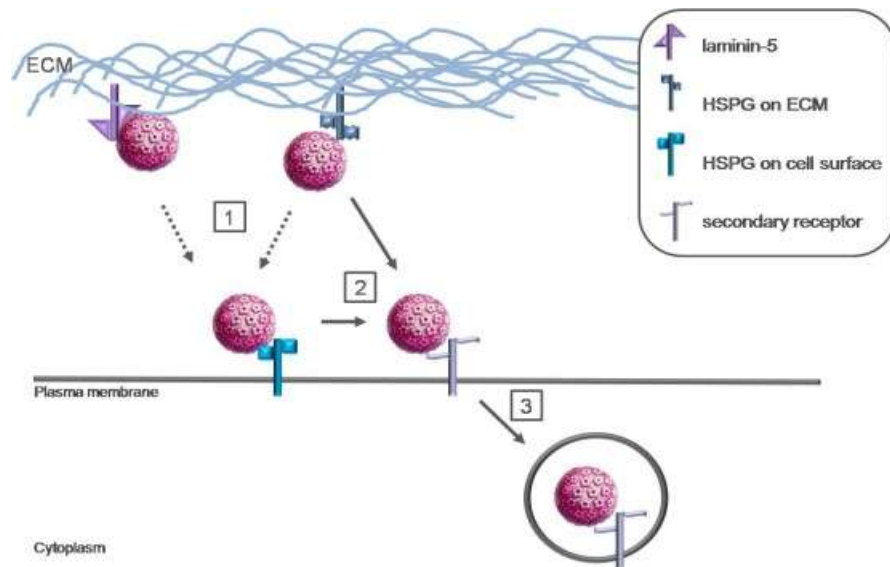


Figure 17 : Modèle d'interaction entre la capside du Papillomavirus humain et la matrice extra cellulaire ou la surface cellulaire. [58]

Une fois que le virus se situe au niveau de la membrane cellulaire, il devra être internalisé pour établir l'infection. Les mécanismes d'internalisation ne sont pas encore clairement détaillés. L'infection nécessite un mécanisme d'endocytose qui se produit lentement sur une période de plusieurs heures. On distingue la voie d'endocytose dépendante de la clathrine, l'endocytose cavéolaire ou une voie indépendante des deux précédentes et qui impliquent les tétraspanines.⁵⁹ Ces différences dans le mécanisme d'entrée peuvent être le résultat de stratégies différentes en fonction des types d'HPV. Actuellement ces voies ont été décrites pour différents types de papillomavirus, certains mécanismes sont contradictoires et toujours sujet de débats scientifiques. [59]

De même les mécanismes de transport jusqu'au noyau ne sont pas clairement décrits. Les vésicules de trafic se déplaceraient le long de microtubules, ce transport cytoplasmique utiliserait un complexe protéique moteur.⁶⁰

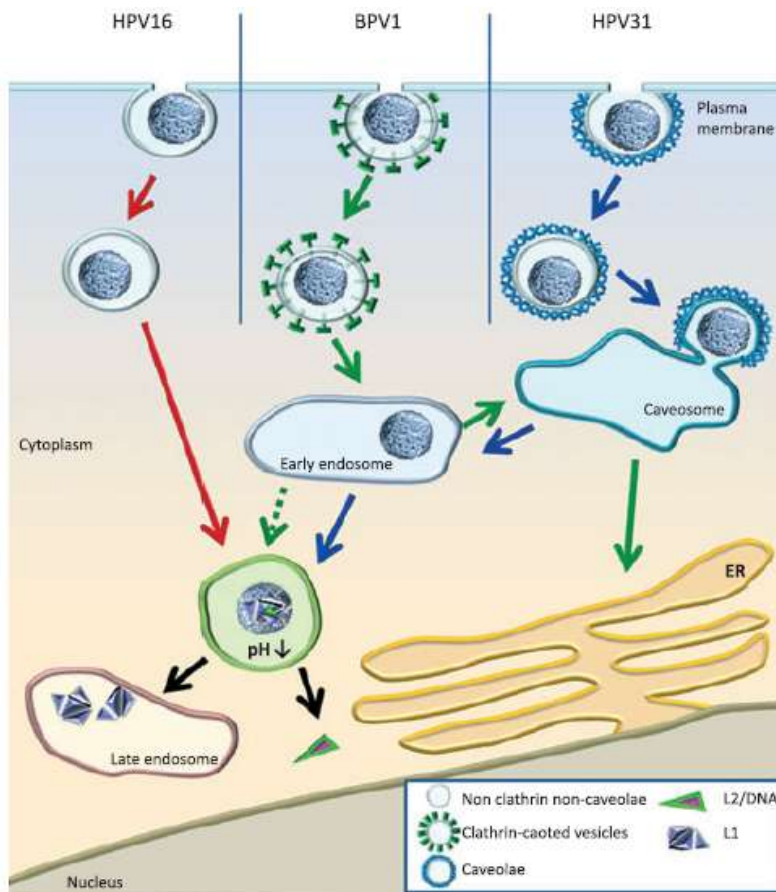


Figure 18 : Proposition de mécanisme d'endocytose [60]. Le virus HPV 16 utilise une voie indépendante de l'endocytose dépendant de la clathrine (BPV1) ou de l'endocytose cavéolaire (HPV 31).

B- La réplication virale

Les premières étapes de la réplication virale se déroulent au niveau des cellules basales de l'épithélium. Cette phase initiale permet une réplication d'ADN viral sous forme épisomale, c'est-à-dire indépendante de l'ADN de la cellule hôte. Cette première étape fait intervenir la transcription de protéines virales précoces de réplication, E1 et E2⁶¹. En effet l'entrée du virus au niveau du noyau est suivie par l'activation du promoteur précoce p97 en amont des régions de régulation, qui initie l'expression des protéines précoces E1 et E2. La protéine E2 régule la transcription virale et possède de nombreux sites de liaison dans le LCR viral (Long Control Region). E2 peut aussi recruter la protéine virale E1, une hélicase, qui se fixe sur un motif de liaison spécifique E1 nécessaire à la réplication virale. L'utilisation d'une hélicase d'ADN viral distincte de l'hélicase de la réplication cellulaire permettrait à la réplication de l'ADN viral d'être déconnectée de la réplication de l'ADN cellulaire pendant l'établissement du génome et la réplication. [56] Cette étape permet de maintenir le nombre de copie du génome à un faible niveau de l'ordre de 50 à 100 copies par cellule.

Dans les couches intermédiaires de l'épithélium, le promoteur tardif p670 est régulé positivement, la réplication des protéines E1, E2, E4 et E5 est ainsi augmentée permettant l'amplification du génome. Deux protéines ont un rôle primordial dans cette phase, ce sont les oncoprotéines E6 et E7. Celles-ci permettent non seulement de promouvoir la prolifération cellulaire mais aussi d'amplifier le génome.

La protéine E7 favorise la libération d'E2F, un facteur de transcription, du complexe pRb-E2F, permettant la transcription des gènes responsables de la progression du cycle cellulaire. De plus dans les types d'HPV à haut risque, p107 et p130, impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, sont aussi dégradés par la protéine E7.

Quant à la protéine E6, elle induit une dégradation de la protéine p53 via la voie de l'ubiquitine et du protéasome.

Les protéines E6 et E7 ont donc un nombre de substrats cellulaires très importants, mais ces substrats peuvent différer en fonction du type d'HPV dans lequel elles sont étudiées. Par leur activité, ces deux oncoprotéines, inhibiteurs de suppresseurs de tumeurs, explique leur implication dans le développement de néoplasies cervicales.

Dans cette phase interviennent aussi les protéines E4 et E5, la protéine E5 permet comme les autres d'amplifier le génome mais aussi d'améliorer le signal de croissance EGF, facteur de croissance épidermique.[56]

C- La libération du virus

Dans cette dernière étape du cycle viral, ce sont les protéines de capsid qui interviennent. La maturation du virus se produit dans les couches les plus superficielles de l'épithélium, la dissémination du virus a donc lieu une fois que les cellules se lysent et desquament.

La fin du cycle implique l'expression des protéines tardives, L2 et L1 qui permettent l'encapsidation du génome du virus et la formation de nouveaux virions [62]. L1 est la protéine majeure de capsid, elle représente près de 80% des protéines tardives, en effet elle possède la capacité de s'assembler spontanément, propriété qui sera utilisée pour les vaccins.

La maturation du virus induit une perte de la phosphorylation oxydative mitochondriale entraînant une accumulation progressive de ponts disulfures entre les protéines L1 rendant les virions infectieux extrêmement stables.[56]

De plus, bien que n'étant pas définie avec précision, la protéine E4 est également retrouvée abondamment dans les couches superficielles car elle contribue à la libération des virions infectieux. Elle assemble des fibres amyloïdes qui perturbent la structure

normale de la kératine et compromet ainsi l'assemblage normal de la couche cornée.[56-61]

La production de virions varie selon l'épithélium infecté, elle sera par exemple importante dans le cas de verrues plantaires et variables dans les lésions du col de l'utérus (infection clinique ou latente).

V- Mécanisme d'oncogénèse

Cependant cette infection virale ne suffit pas à développer des cellules malignes, il existe d'autres mécanismes impliqués dans l'oncogénèse.

La transformation des cellules infectées nécessite l'intégration de l'ADN viral dans la cellule hôte, c'est un processus tardif qui requiert une infection persistante. Ce phénomène a été observé dans les plupart des cancers invasifs et dans la grande majorité des lésions de haut grade, de plus ce sont essentiellement les HPV de haut risque, HPV 16 et 18, qui sont concernés.

Le développement de ces cellules malignes fait suite à une rupture du cadre de lecture E2, la protéine E2 nouvellement produite est ainsi altérée et ne limite plus l'expression des protéines oncogènes E6 et E7. Cette dérégulation conduit à une immortalisation, une instabilité génétique et une croissance anormale des cellules.⁶²

La compréhension d'une telle relation entre la carcinogénèse du col utérin et les types d'HPV à haut risque ont permis de développer de nouvelles thérapies ciblées sur les oncoprotéines E6 et E7.

VI- La réaction du système immunitaire

Lors d'une infection naturelle, les virus pénètrent les cellules basales à la faveur d'une brèche ou micro traumatisme, et sont libérés lors de la desquamation des kératinocytes. Les AGs viraux sont donc peu exposés au système immunitaire.

Pour reconnaître et combattre les agents infectieux, le système immunitaire utilise une immunité innée et adaptative.

A- Immunité innée

L'immunité innée détecte le pathogène et agit en première ligne, ce système est capable d'induire une réponse rapide, héréditaire contre une large variété de pathogènes. Le marqueur clef de l'immunité innée est le développement d'une inflammation locale qui induit la migration de cellules phagocytaires (neutrophiles, macrophages, monocytes), de cellules natural killer et de cellules dendritiques par extravasation et chimiotactisme ainsi que la libération de molécules solubles (interférons).⁶³

Le système immunitaire peut répondre à une infection grâce à la détection de l'envahisseur. Ces détecteurs sont appelés récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR, pattern recognition receptors) car ils reconnaissent des motifs moléculaires particuliers appelés motifs moléculaires associés aux pathogènes (MAMPs, microbes associated molecular patterns). Le grand groupe de récepteurs correspond aux récepteurs Toll like (TLRs, Toll like receptors) exprimés par les cellules dendritiques et les macrophages. Les macrophages activés sécrètent des cytokines et les cellules dendritiques initient la réponse immunitaire adaptative en présentant les antigènes aux lymphocytes T.(63)

B- Immunité adaptative

L'immunité adaptative est quand à elle, plus longue à se mettre en route mais permet d'avoir une réponse immunitaire présentant une spécificité antigénique et une mémoire immunitaire.

L'infection entraîne la production de cellules effectrices spécifiques et de cellules mémoires permettant une réponse plus rapide et plus vigoureuse lors d'un second contact avec l'antigène.

Une réponse immune repose sur deux groupes cellulaires : les lymphocytes T CD4, les lymphocytes T CD8 et les lymphocytes B. Ils reconnaissent l'antigène réduit sous forme de courts peptides liés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), présentés à la surface cellulaire via un récepteur spécifique. Les cellules T CD4⁺ reconnaissent un antigène présenté par le CMH de classe 2, et les cellules T CD8⁺ reconnaissant un antigène présenté par le CMH de classe 1. Les lymphocytes T CD4 jouent un rôle central dans la réponse immunitaire humorale et à médiation cellulaire.

Les cellules T CD4⁺ forment deux sous-populations caractérisées par des profils différents de cytokines sécrétées. La population TH1 sécrète de l'IL2, IFN γ et du TNF α , elle est responsable des fonctions de médiation cellulaire telle que l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, des macrophages et des cellules Natural Killer. La population Th2 sécrète IL-4, IL-5, IL6 et IL10, elle intervient dans l'activation des cellules B.

Les lymphocytes B naïfs et matures vont rencontrer un antigène grâce à son anticorps membranaire. Cette liaison provoque la division rapide de la cellule, les cellules qui en résultent se différencient en cellules B mémoire et en cellules B effectrices appelées aussi plasmocytes. Les plasmocytes vont ainsi produire une grande quantité d'anticorps ayant une affinité spécifique pour l'antigène.(63)

C- Immunité muqueuse

La fonction principale de l'immunité muqueuse et du tractus génital féminin est de constituer une première barrière physiologique contre l'agression de pathogènes. Les cellules épithéliales des voies génitales sont des cellules immunologiquement actives qui expriment les récepteurs Toll-like, récepteurs de l'immunité innée, et conditionnent la réponse des cellules dendritiques, qui initient la réponse adaptative. Ces cellules épithéliales sécrètent également des cytokines, des chimiokines et des peptides anti microbiens qui attirent des cellules immunitaires et combattent l'infection.

Les défenses immunitaires de la muqueuse génitale comprennent l'immunité adaptative humorale, à immunoglobulines produites localement que l'on nomme S-IgA (Immunoglobuline A sécrétoire) et IgG (Immunoglobuline G).

La production d'IgA est une caractéristique majeure de l'immunité muqueuse, cependant ces IgA sont moins présentes que les IgG au niveau génital⁶⁴. Ces immunoglobulines arrivent au niveau de la muqueuse génitale par transudation depuis le plasma. Ce taux d'Ig est très dépendant de l'imprégnation hormonal en raison de l'expression de récepteurs de transport.

Le système immunitaire local muqueux repose donc sur une composante sécrétoire, grâce aux IgA sécrétoires et à la production locale d'IgG, mais aussi une composante systémique, grâce aux IgG sériques synthétisées en quantité plus importante qu'au niveau muqueux. Cette propriété est utilisée lors de la vaccination pour obtenir des IgG sériques et des IgG muqueuses.

D- Immunité anti-HPV

L'immunité dirigée contre les divers HPV suit des règles communes et permettent de distinguer :

- Les réponses immunes qui protègent contre l'infection et les ré-infections, sont basées sur l'induction d'anticorps neutralisants dirigés contre les protéines structurales L1 et L2(68)
- Les réponses immunes protégeant contre l'extension des lésions existantes et leur transformation, médiées par l'immunité cellulaire, sont dirigées non pas contre les protéines de structure mais contre les protéines précoces du virus. (68)

Rôle des anticorps anti- capsid virale

L'immunité dite humorale repose donc sur les lymphocytes B. Ces cellules produisent des anticorps spécifiques, dirigés contre la protéine majeure de capsid L1, et reconnaissent des déterminants antigéniques conformationnels liés à la structure de cette

protéine. Ces anticorps sont dits neutralisants car ils éliminent les papillomavirus présents à la surface du col de l'utérus. (66)

Cependant ces anticorps sont synthétisés très tardivement, entre 6 et 12 mois après une infection, ils ont donc une activité faible et leur détection permet de dire qu'il y a ou qu'il y a eu une infection⁶⁵. Leur pic est d'intensité faible du fait de l'absence de virémie au cours de l'infection.

Rôle de la réponse immune cellulaire

La régression de la maladie est liée à l'infiltration de cellules T au niveau de la lésion. L'initiation de la réponse immunitaire à médiation cellulaire est dépendante de la présentation d'antigènes aux lymphocytes T par des cellules dendritiques incluant les cellules de Langerhans. Les lymphocytes T activés vont ainsi pouvoir infiltrer les épithéliums infectés.⁶⁶

Les lymphocytes CD4+ jouent un rôle important dans la clairance du virus, ils sont majoritairement présents dans les lésions régressives et les lésions de bas grade et moins présents dans les lésions persistantes et évolutives. Dans les lésions régressives, la tendance est à l'augmentation du rapport lymphocytes CD4 sur lymphocytes CD8, alors que l'effet inverse est observé dans les lésions évolutives. (66)

Les HPV sont des virus non lytiques, ils sont éliminés grâce à la production de cytokines Th1 (IFN γ , TNF α , IL-2) impliquée dans l'activation des lymphocytes CD8 cytotoxiques (cytotoxicité directe), mais aussi par l'activation de l'apoptose des cellules infectées via le récepteur FAS.

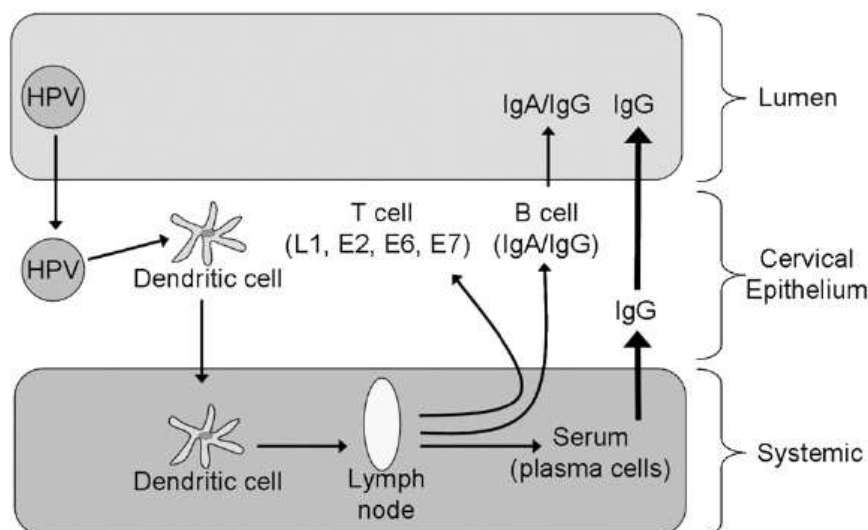


Figure 19 : Schéma récapitulatif simplifié de la réponse immunologique suite à une infection par HPV⁶⁷

E- Echappement des HPV oncogènes au contrôle immunitaire

Chez certaines personnes, les HPV oncogènes échappent au système immunitaire comme en témoignent les infections persistantes ou récidivantes, et induisent la progression des lésions vers des formes précancéreuses et cancéreuses⁶⁸

Plusieurs mécanismes d'action sont incriminés dont une faible virémie et un déficit de l'initiation de réponse immunitaire.

Les lésions précancéreuses ou cancéreuses présentent un déficit en cellules de Langerhans qui pourrait être à l'origine d'un défaut d'initiation de la réponse immunitaire. Le défaut de lyse cellulaire, relayé par les HPV, s'accompagne alors d'une absence de réaction inflammatoire et de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires locales, contribuant à une diminution d'activation lymphocytaire. Les mécanismes d'évasion du système immunitaire sont également basés sur un défaut d'orientation Th-1, Th-2 lors des infections, sur une diminution des cellules de Langerhans et sur la modification des niveaux d'expression du CMH. (68)

Une persistance de l'infection peut ainsi contribuer à une dérégulation de l'expression des protéines oncogènes E6 et E7 des types d'HPV à haut risque. Sans activation de la réponse immunitaire à médiation cellulaire, le risque d'évoluer vers une lésion invasive est plus important.

Partie 3 La vaccination, méthode préventive

Historiquement les premiers essais de vaccination ont été développés par Edward Jenner et Louis Pasteur. Depuis le travail de ces pionniers, de nombreux vaccins ont vu le jour permettant d'éradiquer notamment la variole, grand fléau de l'humanité. L'étude et le développement de vaccins sont longs, difficiles et coûteux, ils nécessitent une évaluation stricte et rigoureuse. Ces vaccins seront administrés chez des sujets en bonne santé impliquant une évaluation objective du rapport « bénéfice-risque ».

Le système immunitaire repose sur deux grandes lignes de défense, l'immunité innée et l'immunité adaptative, propriétés utilisées dans la vaccination.

L'activité des vaccins met en jeu une immunisation active qui aboutit à une immunité protectrice et une mémoire immunitaire de manière à éliminer un pathogène suite à une exposition.

Le but de la vaccination anti papillomavirus est de réduire l'incidence des lésions génitales à HPV et des lésions précancéreuses en administrant précocement des particules mimant le virus mais dénuées de matériel génétique. C'est un vaccin qui ne fait pas parti du calendrier vaccinal obligatoire mais qui est recommandé par les autorités de santé publique.

Deux vaccins sont actuellement disponibles, Gardasil®, vaccin quadrivalent, et Cervarix®, vaccin bivalent.

I- La vaccination

Le dépistage par frottis, méthode de prévention secondaire, a prouvé son efficacité depuis sa mise en place avec une diminution importante de la fréquence du cancer du col. Associé au traitement précoce des lésions précancéreuses, prévention tertiaire, la mortalité a considérablement diminué. Cependant dans les pays en voie de développement, pour lesquels l'accès à de tels services de dépistage reste difficile, la fréquence des cancers est toujours importante.

Le développement d'un vaccin prophylactique contre le papillomavirus, prévention primaire, permettrait donc de compléter le dépistage par frottis et ainsi d'optimiser les actions de protection contre la maladie.

A- Les vaccins

Le vaccin prophylactique développé a pour objectif d'induire une production d'anticorps neutralisants dirigés contre le papillomavirus avant une primo-infection et d'une mémoire immunitaire permettant d'éliminer le virus plus rapidement.

La conception de ces vaccins repose sur la propriété d'auto-assemblage de la protéine de capsid L1. L'introduction du gène de la protéine L1 au sein de cellules eucaryotes aboutit à la production de pseudo particules virales ou VLP, ayant un fort potentiel immunogène mais non infectieux car dénués de matériel génétique. Ces cellules eucaryotes sont différentes pour chaque vaccin, des cellules d'insectes infectés par des Baculovirus sont utilisées pour le Cervarix® alors que pour le Gardasil ce sont des levures *Saccharomyces cerevisiae*.

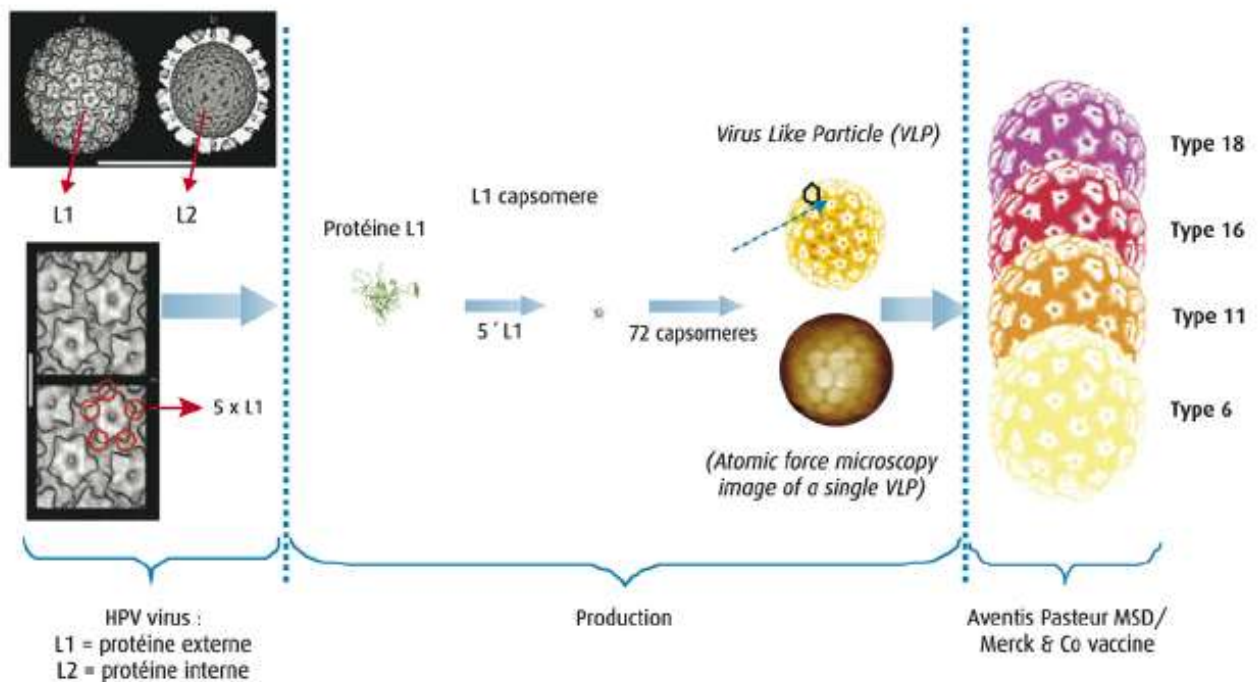


Figure 20 : Conception de VLP, vaccin Gardasil®⁶⁹

Les deux vaccins disponibles présentent une composition différente dont dépend leur indication thérapeutique.

a) Gardasil®

Le vaccin Gardasil est un vaccin recombinant qui utilise les VLP L1 des HPV 16, 18, 6, 11. Ces VLPs sont obtenus par des cellules de levures grâce à la technologie de l'ADN recombinant, adsorbées sur un adjuvant, le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe. L'adjuvant associé au principe actif permet de potentialiser la réponse immunitaire.

Il est indiqué à partir de 9 ans pour la prévention :

- Des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV)
- Des verrues génitales (condylomes acuminés) dus à des types HPV spécifiques

L'indication thérapeutique a récemment fait l'objet d'une réévaluation en préconisant une vaccination plus précoce. Les recommandations du HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique) élargissent la population cible de la vaccination anti papillomavirus aux jeunes filles de 11 à 14 ans et restreint cette population chez les jeunes femmes en limitant l'âge à 20 ans (rattrapage de 15 à 19 ans).⁷⁰

Le schéma vaccinal repose sur l'injection de 3 doses de vaccin, à 0, 2 et 6 mois (respectant ainsi un intervalle de deux mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle de quatre mois entre le deuxième et la dernière injection).

b) Cervarix®

Le vaccin Cervarix est un vaccin recombinant bivalent constitué par les VLP L1 des types HPV 16 et 18. Les protéines L1 sous forme de pseudo particules virales non infectieuses produites par la technique de l'ADN recombinant avec un système d'expression utilisant le baculovirus. Ces protéines sont adsorbées sur un adjuvant, l'hydroxyde d'aluminium hydraté.

Il est indiqué pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humain (HPV) à partir de l'âge de 9 ans.

Les recommandations thérapeutiques vues pour le vaccin Gardasil sont identiques.

Le schéma vaccinal repose lui aussi sur trois injections, à 0, 1, 6 mois (respectant ainsi un intervalle d'un mois entre la première et la deuxième injection et un intervalle de cinq mois entre la deuxième et la troisième injection).

	Gardasil Vaccin quadrivalent	Cervarix Vaccin bivalent
Industrie pharmaceutique	Merck	GlaxoSmithKline
Quantité de protéines L1 par dose	Type 6 : 20µg Type 11 : 40µg Type 16 : 40µg Type 18 : 20µg	Type 16 : 20µg Type 18 : 20µg
Adjuvant	Sulfate d'hydrophosphate d'aluminium (225µg)	ASO4 (500µg d'hydroxyde d'aluminium + 50µg de lipide A détoxifié)
Dose et voie d'administration	0.5 mL Voie intramusculaire	0.5mL Voie intramusculaire

Tableau 7 : Comparaison de la composition des vaccins papillomavirus⁷¹

c) Pharmacovigilance

Les vaccins anti-papillomavirus font l'objet d'une surveillance particulière sur la survenue d'effets indésirables. Depuis leur commercialisation, ils sont soumis à un plan de gestion de risque européen et national visant à recueillir tous les effets indésirables liés à la vaccination notamment la survenue de manifestations auto-immunes.

Au niveau national, jusque fin décembre 2010, 4 millions de doses de vaccins ont été délivrées et 1700 notifications ont été signalées. Après analyse, le profil de sécurité de ces vaccins a été jugé satisfaisant, les résultats ne montrent pas d'association significative entre la vaccination et l'apparition de maladies auto-immunes.^{72, 73}

Les effets indésirables rencontrés sont : [72]

- Des réactions locales au niveau du site d'injection présentant un caractère bénin et transitoire
- Des saignements ou ecchymoses
- Des effets indésirables graves comme un syndrome fébrile, des céphalées ou une syncope, des convulsions ayant nécessité une hospitalisation présentent une évolution favorable dans la majorité des cas
- Nombre de manifestations auto-immunes recueillies (arthrite, démyélinisation aigue centrale, lupus érythémateux systémique, thyroïdite, diabète insulino-dépendant, thrombopénies...) sont inférieurs à celui attendu dans la population générale, sur la base des données d'incidence et de prévalence disponibles [72]. Ces maladies peuvent survenir en l'absence de vaccination.

Ces données se confirment au niveau mondial, provenant notamment des Etats-Unis, du Japon et de l'Australie. Avec plus de 175 millions de doses délivrées dans le monde, le Comité de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) se montre rassurant concernant l'innocuité des produits disponibles.⁷⁴ Ce comité continue de récolter des données d'innocuité, surtout dans les pays et les régions où le vaccin est en cours d'introduction [74], ou comme en Australie où le programme de vaccination s'est étendu depuis le 1^{er} février 2013 aux hommes.

B- Réponse immunitaire et mémoire vaccinale

Le principe de la vaccination est de protéger les femmes contre une infection par papillomavirus, et plus particulièrement contre les types oncogènes d'HPV responsables du développement de cancer du col de l'utérus (HPV 16 et 18).

Cette protection doit être d'autant plus efficace que le risque d'infection persiste tout au long de la vie sexuelle, d'où l'importance d'une protection immunitaire sur le long terme. Les vaccins permettant une protection sur le long court sont des vaccins qui induisent une mémoire immunitaire. Les cellules immunitaires ont une durée de vie longue et peuvent, lors de la réexposition de l'antigène, induire une réponse immunitaire très vigoureuse capable de stopper l'infection.

Les VLPs contenus dans les vaccins induisent une production d'anticorps neutralisants spécifiques de type. Ces anticorps produits sont différents de ceux obtenus après une infection, la réponse immunitaire est dépendante des caractéristiques des VLPs. Les VLPs sont très immunogènes et permettent une production importante d'Ac qui reste élevée au cours du temps, la quantité d'Ag est plus importante et les capsides virales sont directement exposées au système immunitaire.⁷⁵

De plus la réponse immunitaire est dépendante du mode de présentation de l'Ag. Lors d'une infection, les Ags viraux sont présents au niveau de la muqueuse génitale, ils accèdent donc difficilement au système lymphatique. Lors d'une vaccination, l'injection se fait en intramusculaire permettant un accès immédiat au système vasculaire et lymphatique, l'injection provoque une inflammation locale induisant une rencontre rapide avec les cellules dendritiques.⁷⁶

Chez la jeune femme non infectée par le virus (correspondant au VLP du vaccin), avant les premiers rapports, la production d'anticorps neutralisants est importante. Les mécanismes de protection locaux sont efficaces grâce à la présence d'IgG au niveau de la muqueuse génitale d'origine sérique ayant transudés. En cas d'infection, les Acs présents vont se fixer sur la capsid virale et bloquer l'infection. Cette barrière immunologique est d'autant plus importante si la vaccination est réalisée précocement.

Par contre si la jeune femme est déjà infectée, la vaccination ne permet pas d'accélérer la clairance virale, elle n'a pas d'effet thérapeutique.

La mémoire immunitaire repose sur l'activation de la réponse adaptative. Les cellules B mémoires sont essentielles, leur développement met en jeu les cellules dendritiques et les cellules T helper naïves. Les cellules T helper vont activer les cellules B et permettre la formation de plasmocytes, une autre partie des cellules B activées donneront des cellules B mémoires caractérisées par la production d'anticorps sur le long terme. Lors d'un second contact avec l'antigène (lors d'un rappel vaccinal) les cellules B sont sélectionnées en fonction de leur affinité pour l'antigène, et produisent une quantité d'anticorps importante et rapide. Les anticorps produits par cette réponse immunitaire anamnésique ont une affinité plus importante pour l'antigène que ceux produits par les cellules B activées lors de la première réponse immunitaire [76]

La formulation du vaccin est étudiée de manière à potentialiser l'activité du système immunitaire, les adjuvants présents dans les vaccins permettent d'augmenter l'amplitude et la durabilité de la réponse vaccinale. Ils permettent également de réduire la quantité d'antigènes vaccinaux utilisés.

Dans un premier temps, ils activent les TLRs indispensables au déclenchement de la réponse immunitaire innée. Puis en fonction des propriétés de chaque adjuvant, on obtient une réponse spécifique.

L'hydroxyphosphate d'aluminium, présent dans le Gardasil®, oriente la différenciation vers des cellules Th2 qui facilitent l'activation de lymphocytes B mémoires et de plasmocytes.⁷⁷

Les sels d'aluminium pourraient aussi induire l'activation de la caspase 1 permettant le clivage et la libération des cytokines IL-1 β , IL-18 et IL-33. L'activation de la caspase 1 pourrait être due à l'implication de l'inflasomme NLRP3.

La cytotoxicité des sels d'aluminium conduit à la production de motifs moléculaires de danger tels que l'acide urique. Cet acide urique est phagocyté par les cellules et permet la libération de cathepsin B qui agit sur l'efflux de potassium de la cellule. Cet environnement permet l'activation de l'inflasomme NLRP3 qui active à son tour la caspase 1 (Figure 21). Celle-ci réalise un clivage protéolytique de la pro-IL-1 β , pro-IL-38 et pro-IL-33 en IL-1 β , IL-38 et IL-33 ainsi libérées. Ces interleukines peuvent alors activer les lymphocytes T Helper de type 2.

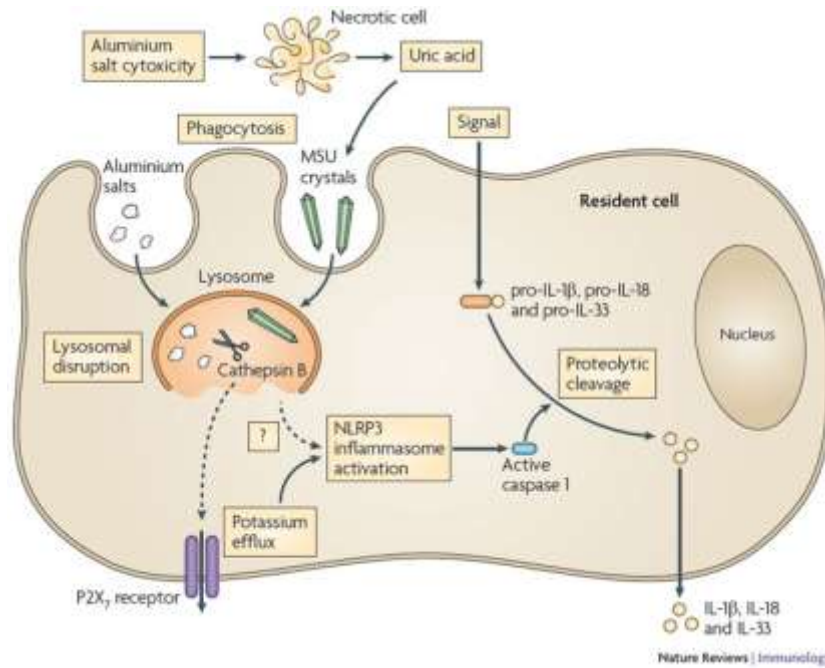


Figure 21 : Activation de l'inflasome NLRP3 par les sels d'aluminium⁷⁸

L'adjuvant phospholipidique, tel que MPL (monophosphoryl lipid A) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, le ASO₄, contenu dans le vaccin Cervarix®, active le TLR4 ce qui induit la production de cytokines pro inflammatoires comme le TNF α et IL6, qui stimulent à leur tour les CPA. En complément, le MPL induit une différenciation Th1.[77]

II- Etudes cliniques

Les études réalisées sur les vaccins anti-papillomavirus visent à déterminer leur efficacité sur les types d'HPV oncogènes et à s'assurer de leur sécurité d'emploi. Les deux questions que nous sommes donc amenés à nous poser sont, la vaccination est-elle efficace ? La sécurité d'emploi de ces vaccins est-elle satisfaisante ?

A- Efficacité vaccinale

L'ensemble des données disponibles dans la littérature suggèrent le rôle primordial des anticorps neutralisants contre les types d'HPV 16 et 18. De plus la vaccination anti-papillomavirus permet une certaine protection croisée contre des types d'HPV non présents dans le vaccin mais qui pourraient être responsables d'un certain nombre de cas de cancer du col de l'utérus.

a) Anticorps neutralisants

La détermination du taux d'anticorps post vaccination permet d'estimer dans un premier temps l'immunogénicité des vaccins. L'évaluation de la synthèse de ces anticorps permet aussi d'évaluer le schéma vaccinal, notamment la nécessité de réaliser plusieurs rappels.

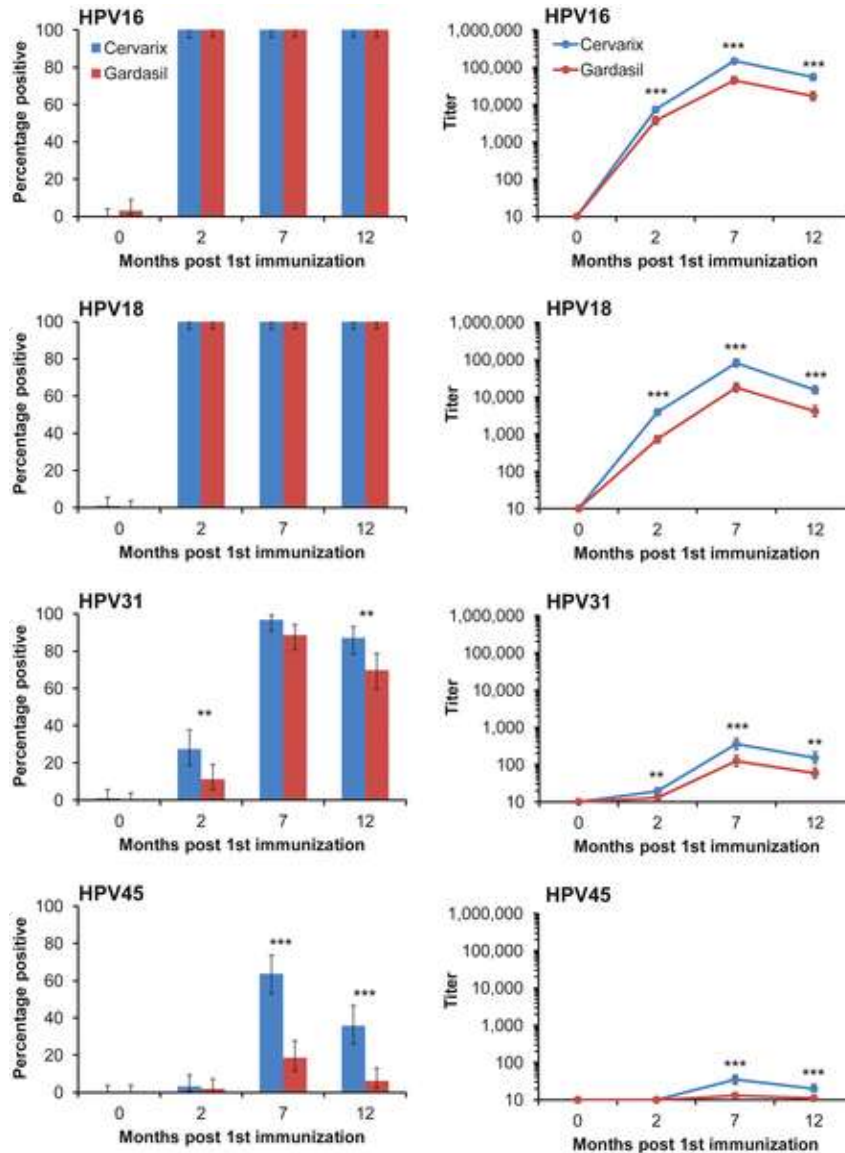


Figure 22 : Anticorps neutralisants observés au cours d'une étude.⁷⁹

Cette étude a été réalisée en Angleterre sur 198 jeunes filles de 12 à 15 ans, qui ont reçu 3 doses vaccinales de Cervarix® (n=96) ou Gardasil® (n=102). Au cours du suivi, des prélèvements sanguins ont été réalisés, à M0, M2 (1 mois après la première injection), M7 (1 mois après la deuxième injection), et M12 (6 mois après la dernière injection).

Pour chacun des vaccins, des taux importants d'anticorps ont été mis en évidence contre HPV 16 et 18, cependant ces taux étaient plus importants pour les Acs anti HPV 16 que HPV 18. Cette réponse était aussi plus importante dans le bras Cervarix® que dans le bras Gardasil® de l'étude, et ceux jusqu'au terme des 12 mois d'observation.

Les types HPV 31 et 45 sont des types oncogènes mais non présents dans le vaccin, la synthèse d'anticorps contre ces types est beaucoup plus faible que pour HPV16 et 18. [79]

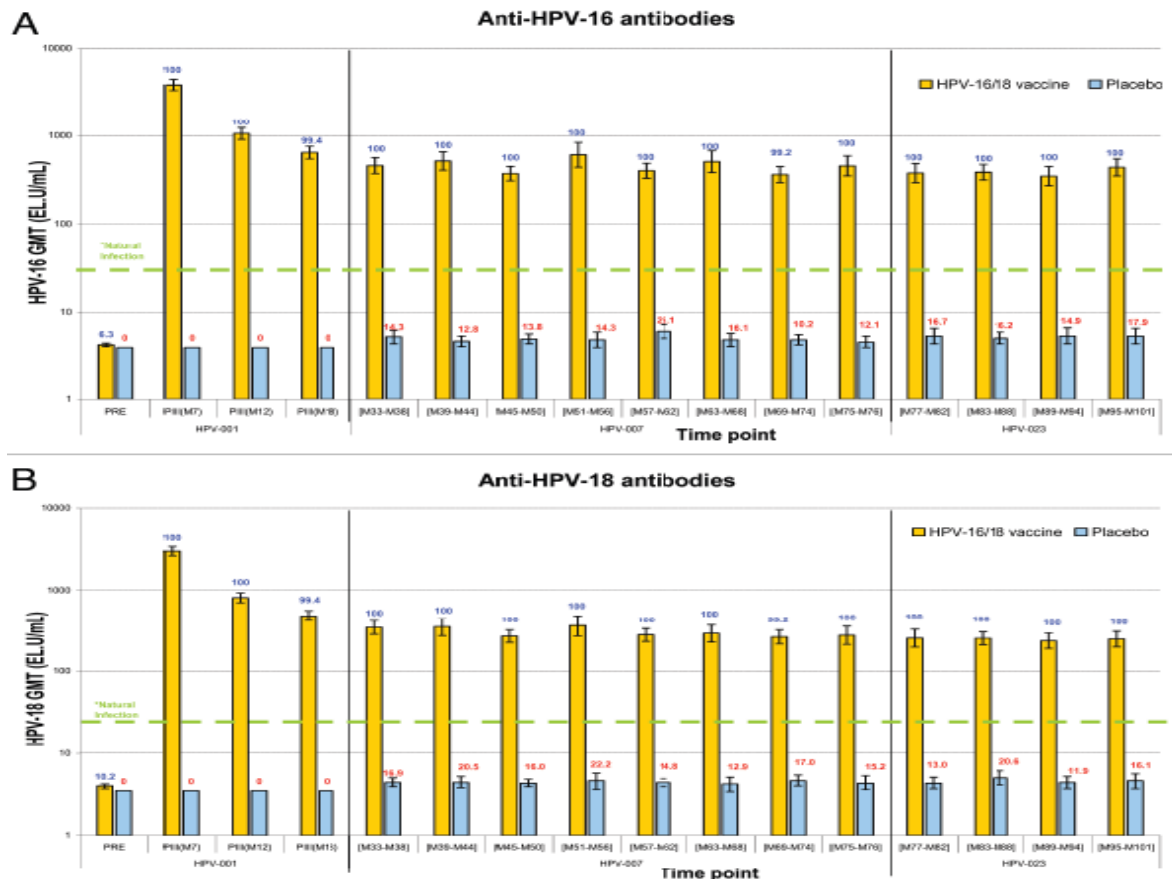


Figure 23 : Immunogénicité du vaccin Cervarix 8.4 ans post vaccination.

A : taux d'Acs anti HPV16, B : taux d'Acs anti HPV 18 mesurés par ELISA. L'étude réalisée correspond au troisième tiers du graphique. La ligne verte détermine le taux moyen d'anticorps synthétisé après une infection naturelle, les colonnes bleues correspondent au taux d'anticorps sécrétés avec le placebo et les colonnes jaunes, le taux d'anticorps suite à une vaccination par le Cervarix®.[80]

Le vaccin Cervarix® a prouvé son efficacité par la génération d'un taux d'anticorps neutralisants important. Une récente étude a établi un suivi de l'efficacité et de l'immunogénicité sur 8.4 ans de jeunes filles vaccinées (Figure 23). Ce suivi sur le long cours permet d'avoir un aperçu de l'évolution de la réponse immunitaire.

Cette étude HPV023 comprenait 463 participants originaires du Brésil. Les résultats montraient une efficacité importante de la vaccination au bout de 8.4 ans, aucune infection due à un HPV 16 ou 18 n'est retrouvée dans la population vaccinée contrairement à la population placebo dans laquelle on dénombre 5 cas. Parallèlement des prélèvements sanguins ont été effectués pour déterminer le taux d'anticorps neutralisants contre les types d'HPV 16 et 18, ce taux restait élevé 8.4 ans après la vaccination.⁸⁰

De la même manière, le vaccin Gardasil® a fait l'objet d'études évaluant son immunogénicité. Cette étude publiée en 2008, évalue entre autres la séroconversion des participantes vaccinées avec le vaccin quadrivalent.⁸¹

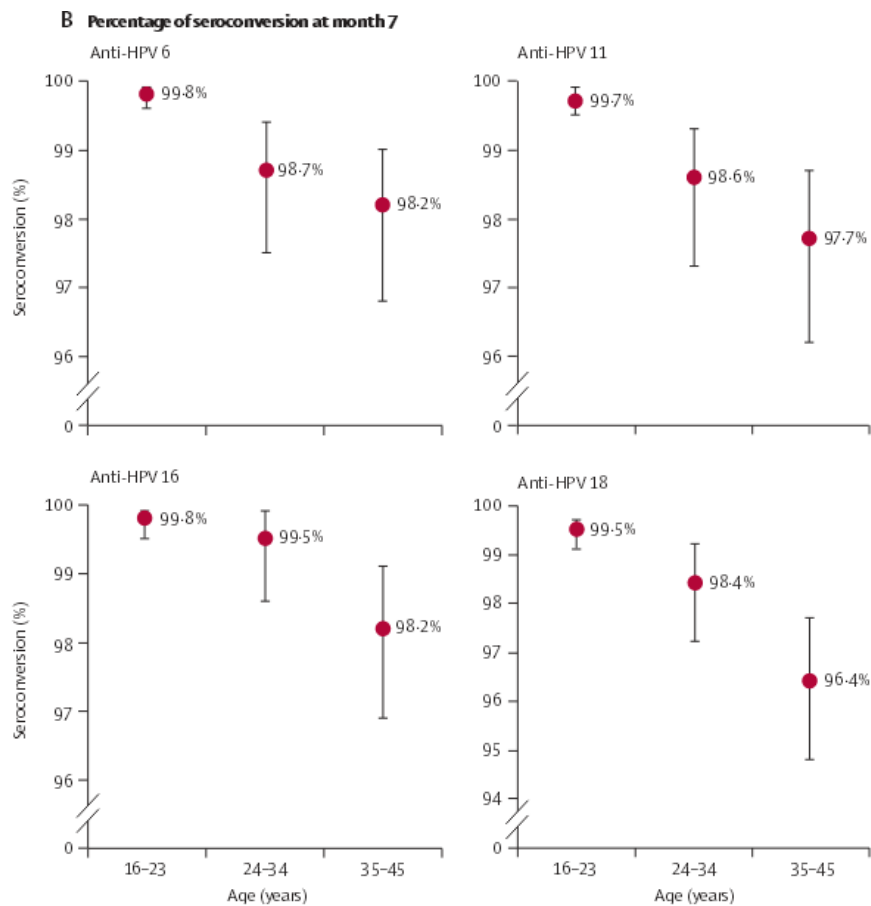


Figure 22 : Pourcentage de séroconservation à M7 [81]

Les données d'immunogénicité (figure 22) proviennent d'une population per protocole (N=1631), ayant reçu les trois doses vaccinales, séronégatives à J1, âgées de 16 à 45 ans. Des prélèvements sanguins ont été réalisés, notamment à M7 où le titre d'anticorps est le plus important. Un pourcentage de séroconversion pour ces participantes a pu être réalisé en tenant compte de leur tranche d'âge.

Pour chacun des types HPV du vaccin, 96% à 99% des participantes étaient séroconverties, c'est-à-dire qu'elles avaient produits des anticorps contre ces types. La population âgée de 35 à 45 ans présentait un pourcentage plus faible que les autres tranches d'âge, et le type 18 d'HPV montrait également un pourcentage réduit par rapport aux autres types.

Les données actuelles de la littérature depuis la commercialisation des vaccins anti-papillomavirus prouvent leur forte immunogénicité, surtout pour le HPV 16 et sur une population jeune. Ces études réalisées sur plusieurs années permettent également d'apprécier la protection vaccinale sur le long court. Elles permettent aussi de montrer la nécessité du rappel vaccinal qui augmente considérablement la synthèse d'anticorps, surtout lors de l'injection de la seconde dose vaccinale.

Cependant d'un point de vue clinique, il est nécessaire d'évaluer l'impact de ces vaccins sur les néoplasies intra-épithéliales et le cancer invasif du col de l'utérus.

b) Efficacité sur les CIN

L'efficacité du vaccin anti papillomavirus contre le cancer invasif du col de l'utérus ne peut pas être actuellement démontrée puisque le délai moyen d'apparition d'un tel cancer après une infection est d'environ 15 ans. Cependant l'efficacité de ce vaccin peut être évaluée sur les lésions cervicales de haut grade (CIN2/3) qui font suite à une infection mais qui précèdent le stade de cancer invasif du col de l'utérus.

End point	Sex of individuals	Age of individuals (years)	Vaccine	Trial requirement	Efficacy (95%CI)
CINIII	Female	15-25	Cervarix	ITT-naive	100%(90.5-100)
CINIII	Female	15-26	Gardasil	ITT naive	100% (85.5-100)
Genital warts	Female	15-26	Gardasil	ITT naive	96.4% (91.4-98.9)
AIN	Male	16-26	Gardasil	PPE	77.5% (39.6-93.3)
Genital warts	Male	16-26	Gardasil	PPE	89.4% (65.5-97.9)

Tableau 7 : Efficacité des vaccins à partir de VLP⁸²

Ce tableau regroupe les résultats de plusieurs analyses réalisées sur les deux vaccins Gardasil® et Cervarix®. Il met en évidence l'efficacité de la vaccination sur différentes

pathologies, les CIN III (néoplasies cervicales de haut grade), les verrues génitales (*Genital warts*) et les AIN (néoplasies intra épithéliales anales). Deux sous populations sont retrouvées, les ITT- naïves (*Intention To Treat-naive*) regroupent les participants qui reçoivent au moins une dose de vaccin et qui ont été testés négativement pour l'ADN de 14 types d'HPV génitaux à l'entrée de l'étude. Les PPE (*Per Protocol Efficacy*) correspondent aux participants qui reçoivent les trois doses de vaccins et qui ont été testées négativement pour l'ADN des types d'HPV retrouvés dans le vaccin mais également pour les Acs sériques contre ces types, jusqu'à ce que le programme de vaccination ait été achevé.

L'efficacité de la vaccination sur les CIN III est estimée à 100%, indépendamment du vaccin utilisé. Ces résultats sont obtenus sur une population de jeunes filles, de 16 à 26 ans, 4 ans après la vaccination.

L'impact de la vaccination prophylactique sur les maladies génitales induites par le papillomavirus a été notamment confirmé par deux études de plus grande ampleur.

PATRICIA (The Papilloma Trial against Cancer In young Adults) évalue l'efficacité du vaccin Cervarix® sur les CIN3 dans une étude randomisée, réalisée en double aveugle sur une durée de 4 ans. Cette analyse met en évidence une efficacité importante sur les lésions CIN3 d'autant plus importante si la population vaccinée est jeune.⁸³

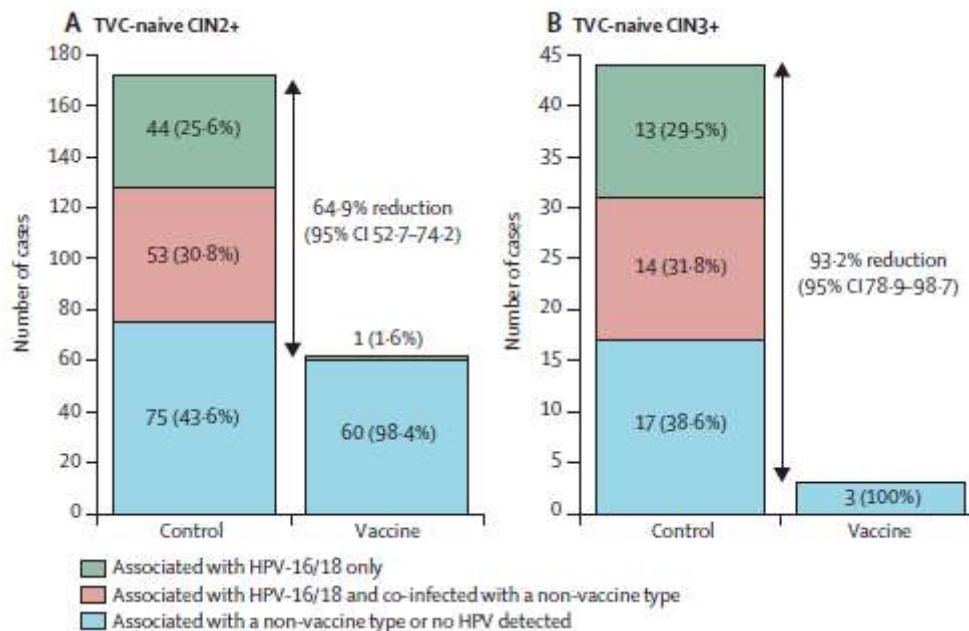


Figure 23 : Nombre de cas de CIN2+ et CIN3+ sur la population TVC-naïve vaccinée par Cervarix® [83]

Les femmes comprises dans le bras TVC-naïve sont celles qui ne présentaient pas d'ADN pour 14 types oncogéniques d'HPV, séronégatives pour HPV16 et HPV 18 et

ayant une cytologie négative au mois 0 de l'étude. Le terme CIN2+ est défini par les CIN2, CIN3, adénocarcinome et cancer invasif du col de l'utérus ; CIN3+ est défini par les CIN3, adénocarcinome et cancer invasif du col utérin. L'analyse des CIN3+ est donc plus révélatrice de l'évolution maligne d'une lésion.

On observe une réduction de 64.9% des lésions CIN2+ sur la population vaccinée par rapport à la population placebo, de la même manière une réduction de 93.2% des lésions CIN3+ dans le bras « vaccination » par rapport au bras « placebo ».[83]

Dans cette étude, une vaccination par Cervarix® montre une protection de 100% sur les lésions CIN3+ dues à HPV 16 ou 18 et une efficacité vaccinale de 93.2% sur les CIN3+ indépendamment du type d'HPV incriminé dans la lésion. La vaccination n'est donc pas efficace sur l'ensemble des lésions précancéreuses mais contribue à la protection d'une proportion très importante de celles-ci.

FUTURE II (Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical disease), étude randomisée réalisée en double aveugle avec le vaccin Gardasil® sur 3.6 ans, démontre une réduction de 100% du risque de développement de CIN3 associée au HPV16/18 au niveau du col de l'utérus sur une population naïve, âgée de 16 à 26 ans.⁸⁴

L'âge de la vaccination est un critère décisif dans l'évaluation de l'efficacité vaccinale. Dans une étude suédoise réalisée sur 124 000 jeunes filles, l'efficacité vaccinale du vaccin quadrivalent était de 76% chez les participantes ayant reçues les trois doses vaccinales dont la première avant leur 20 ans, cette efficacité s'élevait à 93% lorsque la vaccination était réalisée chez des participantes de moins de 14 ans.⁸⁵ Pour obtenir une protection vaccinale optimale, une administration précoce est donc recommandée.

L'âge de la vaccination est donc déterminant, en effet une vaccination précoce permettrait d'obtenir une efficacité maximale sur le développement du cancer invasif du col de l'utérus. De plus, l'efficacité apparente sur les lésions précancéreuses, même de haut grade, fait de la vaccination une méthode primordiale dans le programme de dépistage de ce cancer. Le vaccin diminue l'incidence des lésions précancéreuses mais pour le moment les données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus post vaccination ne sont pas clairement détaillées.

Un recul plus important est donc nécessaire pour établir un lien entre vaccination et diminution de l'incidence du cancer du col de l'utérus.

c) La protection croisée

Parmi la quarantaine de types HPV infectant la sphère anogénitale, quinze représentent un génotype oncogène. HPV 16 et 18 sont responsables de 70% des cancers du col de l'utérus, alors que les autres types, incluant HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, sont impliqués dans 30% des cancers du col utérin. HPV 31 et 45 semblent être fréquemment rencontrés puisqu'ils représentent 10% des cancers du col utérin, de même HPV 16, 18, 45 sont responsables de 90% des adénocarcinomes.

La protection croisée correspond à la capacité de prévenir une infection contre un type oncogène non contenu dans le vaccin. Le mécanisme physiologique n'est pas encore clairement élucidé mais il semblerait qu'il repose sur une relation phylogénétique entre ces types HPV.

HPV 16, 18, 31 et 45 appartiennent au genre α papillomavirus, qui est classé en espèce puis en type. HPV 16 et 31 font parti de l'espèce $\alpha 9$ et HPV 18 et 45 à l'espèce $\alpha 7$. Ces types HPV appartenant à la même espèce sont ainsi reliés phylogénétiquement entre eux, l'homologie se base sur la séquence d'acide aminé de la protéine de structure L1. HPV 31 partage ainsi 83% d'homologie avec le type 16 et HPV 45, 88% d'homologie avec HPV18.⁸⁶

La vaccination par Cervarix® ou Gardasil® semblerait induire une protection croisée contre les types HPV31 et HPV45. La réponse humorale pour ces types oncogènes reste cependant bien inférieure à celle observée pour HPV16/18, leur taux d'anticorps est à la limite de la détection.

Chez les femmes âgées de 18 à 26 ans, la séroconversion pour chaque vaccin est proche de 100%, ce pourcentage décline chez les femmes plus âgées. [86] Cette séroconversion est cependant à relativiser au vue du taux d'anticorps généré.

Parmi ces deux vaccins, le vaccin bivalent apparait comme celui présentant une protection croisée plus importante par rapport au vaccin quadrivalent. Le regroupement des données de l'étude PATRICIA et FUTURE I/II, établit une efficacité vaccinale contre HPV 31 et 45 plus forte avec ce vaccin bivalent.

Sur les infections persistantes dues à HPV31, l'efficacité vaccinale du vaccin bivalent est à 77.1% comparé à 46.2% pour le vaccin quadrivalent. Et pour ces infections dues à HPV45, le vaccin bivalent est à 79% contre 7.8% pour le vaccin quadrivalent.⁸⁷

Le vaccin bivalent semble ainsi être plus efficace sur les types 31 et 45 que le vaccin quadrivalent, cependant la différence entre les deux n'est pas significative. D'autres études, notamment sur la protection à long terme, sont nécessaires.

B- Sécurité et effets indésirables

Les études détaillées précédemment permettent de mettre en évidence une efficacité importante de la vaccination sur les lésions précancéreuses. Le profil de sécurité de ces vaccins est également primordial dans l'évaluation de la stratégie de prévention.

Les vaccins se présentent sous la forme d'injection à réaliser en intramusculaire, les effets indésirables locaux peuvent donc être rencontrés suite à cette injection. Des réactions locales à titre de rougeurs, de démangeaisons ou de douleurs sont les plus fréquemment rencontrés.

La douleur à l'injection est présente dans 83 à 93.4% des cas dans un groupe « vaccin » et dans 75.4 à 97.2% dans un groupe « placebo ». [88] Ces rapports sont basés sur une surveillance des participantes jusqu'à 30 jours après l'injection.

Deux études citées précédemment, PATRICIA et FUTURE I/II, révèlent les effets indésirables détectés après une vaccination. Les effets indésirables sérieux relatifs à l'injection étaient définis par la survenue de bronchospasme, de gastro-entérite, de céphalées ou d'hypertension et avaient nécessité une consultation médicale.

Etudes	Vaccin		Placebo		Facteur de risque (indice de confiance 95%)
	Sujets	Total	Sujets	Total	
FUTURE II	3	6019	2	6031	1.50
PATRICIA	11	9319	6	9325	1.83

Tableau 8 : Nombre de cas d'effets indésirables sérieux après une injection de vaccin⁸⁸

En ce qui concerne ces effets indésirables sérieux, les deux vaccins sont bien tolérés avec un facteur de risque un peu plus important pour le vaccin Cervarix® (étude PATRICIA).

Cependant ce sont les effets indésirables plus graves, notamment les maladies auto-immunes ou maladies chroniques, qui font l'objet d'une surveillance particulière. De manière générale, la survenue de telles maladies est épisodique mais leur fréquence reste indéterminée. La différence de fréquence est par ailleurs considérée comme non significative entre la population vaccinée et la population placebo, c'est-à-dire que ces événements graves ne sont pas rencontrés plus fréquemment dans une population vaccinée.

La tolérance a d'abord été évaluée dans des études préliminaires puis sur des plus grandes cohortes de patients. Il n'a pas été mis en évidence d'effet indésirable grave, ni d'événement majeur dû à la vaccination, les données disponibles sont rassurantes après cinq années de suivie.

III- La vaccination anti-papillomavirus, un enjeu de santé publique

Les points importants à retenir sur la vaccination anti papillomavirus :

- Ils sont impliqués dans la protection des lésions précancéreuses dues aux HPV16/18.
- Une couverture vaccinale optimale proche de 100% ne pourrait protéger que contre 70% des cancers du col de l'utérus.
- Ils n'ont pas d'efficacité thérapeutique.
- Ils sont bien tolérés.

A- Dans les pays développés

Ces conclusions montrent que la vaccination est un moyen non négligeable de prévention de ces lésions précancéreuses, cependant l'efficacité dépend d'une couverture vaccinale optimale. De même, le FCU doit venir compléter la vaccination agissant ainsi en synergie pour la prévention des cancers du col utérin. Le Haut Conseil de Santé Publique a par ailleurs récemment souhaité que tous les moyens organisationnels soient mis en œuvre pour atteindre une couverture vaccinale importante à trois doses dans la population cible des jeunes filles âgées de 14 ans. En particulier les jeunes filles issues d'un milieu socio-économique défavorisé, pour lesquelles le dépistage régulier du cancer du col de l'utérus n'est pas réalisé. De plus l'impact de la vaccination serait d'autant meilleur si celle-ci concernait les femmes qui n'adhèrent pas au programme de dépistage.

Le vaccin anti papillomavirus ne fait pas partie des vaccins obligatoires ce jour et reste donc une vaccination opportuniste. Dans certains pays, comme en Angleterre ou en Australie, la vaccination est réalisée suivant un programme de vaccination nationale.

L'impact psychologique est à prendre en compte, le papillomavirus fait référence à une pathologie sexuellement transmissible qui est difficile à évoquer chez des jeunes filles de 9 à 14 ans. La vaccination est alors mieux acceptée si elle permet de protéger contre le cancer du col de l'utérus plutôt que contre une IST.

De même, évoquer la vaccination et le papillomavirus permettrait également de sensibiliser la mère et la jeune fille sur la nécessité du dépistage régulier entre 25 et 65 ans. Cette première approche pourrait également être un moyen d'éducation à la sexualité et aux problèmes liés aux IST.

Ces différents points de vue mettent en évidence la nécessité d'un dialogue préalable entre les parents et les professionnels de santé. Le pharmacien d'officine peut d'ailleurs être confronté à ce genre de situation dans laquelle on lui demandera de prendre une position sur l'efficacité de la vaccination et sa non dangerosité, il pourra dans ce cas évoquer la nécessité du dépistage. Il est probable aussi que les jeunes filles vaccinées seraient celles qui adhèreraient ultérieurement au dépistage. Pour aider les professionnels de santé à transmettre ce type d'information, il existe des brochures complètes destinées aux jeunes filles et à leurs parents.

B- Dans les pays en voie de développement

En France, et comme dans d'autres pays développés, la vaccination agit en synergie avec le dépistage. Mais il faut reconsidérer cette vaccination dans les pays pauvres pour lesquels l'accès au dépistage ou aux traitements reste limité voire inexistant. La vaccination prend alors toute son importance puisqu'elle représente pratiquement la seule méthode de protection disponible. Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus meurtrier dans le monde, avec 275 000 morts par an dont plus de 85% dans les pays en voie de développement.

Le frein à un tel programme de vaccination reste le prix. L'Alliance Mondiale pour les vaccins et l'immunisation (GAVI) a annoncé cette année, que le Ghana, le Laos, Madagascar, le Malawi, le Niger, la Sierra Leone et la Tanzanie allaient bénéficier d'un programme de vaccination grâce à une baisse des prix des vaccins (moins de 5 dollars) accordé par les laboratoires Merck et GlaxoSmithKline.

Ces pays suivront l'exemple du Rwanda qui a initié la vaccination en milieu scolaire des jeunes filles en CM2 et celles absentes, avec trois doses vaccinales. Le Rwanda obtient ainsi une couverture vaccinale voisine des 93%, cette initiative a été possible grâce à un « partenariat communautaire public-privé » avec le laboratoire Merck.⁸⁹

C- Autre population, autres cancers

La première question que l'on peut se poser est l'intérêt de la vaccination chez les jeunes garçons, en prévention des cancers anaux par exemple. Un programme de vaccination a d'ailleurs été initié en Australie en février 2013 pour cette raison. Cependant il n'y a pas de données précises dans la littérature permettant d'établir un lien concret sur la prévention de ces cancers.

De la même manière, les cancers de l'oropharynx peuvent être dus à une infection par un papillomavirus. Mais les vaccins disponibles n'ont pas prouvé leur efficacité sur de tels cancers.

Le cancer de l'oropharynx, le cancer anal ou le cancer du pénis pourraient être les cibles de la vaccination anti-papillomavirus mais pour le moment aucune étude n'a démontré leur efficacité dans de telles indications.

Conclusion

L'arrivée de ces deux vaccins présente un intérêt majeur en santé publique dans le domaine de la prévention et de la protection contre le cancer. Ce sont des vaccins qui ont prouvé leur immunogénicité, leur très bonne tolérance dans la population générale et leur protection contre les lésions précancéreuses de haut grade. La mise en évidence de leur efficacité sur le cancer du col de l'utérus nécessitera des études complémentaires sur plusieurs années compte tenu de la durée d'évolution de la maladie sur une vingtaine d'années. De plus, du fait de leur introduction récente, il n'y a pas suffisamment de données sur la protection à long terme et la nécessité éventuelle de rappels vaccinaux.

Cependant plusieurs questions peuvent être posées, notamment la possibilité d'une augmentation de l'incidence des cancers du col de l'utérus dus à d'autres types oncogènes autres que les types 16 et 18 ciblés par la vaccination, ou une découverte plus tardive (en terme d'âge) si la protection sur long court n'est pas optimale. D'un point de vue plus individuel, cette vaccination ne va-t-elle pas diminuer l'adhésion au programme de dépistage ? L'inquiétude générée par ces questions est justifiée mais peut être palliée par, dans un premier temps l'incitation au dépistage organisé qui agit en synergie avec la vaccination, et grâce au dialogue avec les professionnels de santé.

De manière générale, en France, la couverture vaccinale reste faible, elle devrait atteindre idéalement 80% pour la vaccination anti papillomavirus afin d'obtenir une réelle action sur l'incidence du cancer. Dans cette optique, le HCSP a lancé une réflexion sur la stratégie vaccinale 2012-2017 avec une simplification et une meilleure lisibilité du calendrier vaccinal mais aussi pour aider à fluidifier l'accès aux données de vaccination. C'est bien entendu le médecin traitant qui serait au cœur de cette action mais avec l'implication potentielle, à titre complémentaire du pharmacien d'officine. Cette réflexion se fait sur l'ensemble des vaccins disponibles y compris les vaccins anti papillomavirus. Dans ce cadre, le pharmacien pourrait compléter ses actions de renseignements et de prévention par la réalisation de l'acte vaccinal, pour certains vaccins et sur une population ciblée. La vaccination anti papillomavirus pourrait faire partie de ces vaccins réalisables en officine.

L'activité du pharmacien se limite pour le moment à renseigner les patients, à relayer l'information véhiculée par les campagnes de vaccination et à inciter une population cible à se faire vacciner. Notre rôle est donc de communiquer une information médicale, par le biais éventuel de plaquettes informatives, sur la dangerosité de ce virus qui peut être contracté très jeune et contre lequel il existe des moyens de prévention. Il est aussi de préciser et de contrôler les intervalles de temps entre les différents rappels vaccinaux.

En conclusion, l'introduction de cette vaccination devrait apporter des progrès significatifs dans la prévention du cancer. Trente ans après la vaccination contre l'hépatite B, le vaccin anti papillomavirus est le deuxième vaccin protégeant contre un cancer disponible.

Annexe



Système de Bethesda 2001

Type de prélèvement

- Frottis conventionnel avec nombre de lames réalisées
- Frottis par recueil des cellules en milieu liquide (préciser la nature du liquide ou le nom de la technique)

Qualité du prélèvement

- Satisfaisant pour l'évaluation des anomalies épithéliales. Indiquer la présence ou l'absence de cellules endocervicales et/ou de cellules de la zone de transformation/jonction
- Non satisfaisant pour l'évaluation

Catégorie globale

1. Négatif pour une lésion intra épithéliale ou maligne (ou absence de cellules anormales en faveur d'une lésion pré néoplasique ou d'une lésion maligne)
2. Autre
3. Anomalies des cellules épithéliales

Interprétation des résultats

1. Absence de lésion intra épithéliale ou maligne

Quand il n'existe aucune altération cellulaire évidente de néoplasie, le mentionner dans le chapitre catégorie globale ci-dessus et/ou dans le paragraphe « Interprétation/Résultats » du compte rendu. Si présence de micro-organismes ou de modifications cellulaires non néoplasiques, utiliser la terminologie suivante :

	Libellé
Micro-organismes	Trichomonas vaginalis Eléments mycéliens dont la morphologie est compatible avec <i>Candida albicans</i> Modification de la flore suggérant une vaginose bactérienne Bactéries dont la morphologie est compatible avec <i>Actinomyces</i> Modifications cellulaires compatibles avec le virus <i>Herpes simplex</i>
Modifications cellulaires non néoplasiques	Modifications cellulaires réactionnelles associées à une inflammation (incluant la réparation simple), à une irradiation ou à un dispositif contraceptif intra-utérin. Cellules glandulaires après hystérectomie totale Atrophie

2. Autre : cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus

3. Anomalies des cellules épithéliales

3.1. Anomalies des cellules malpighiennes

	Libellé
Cellules malpighiennes atypiques	cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée = (ASC-US) cellules malpighiennes atypiques sans pouvoir exclure une LMIEHG = (ASC-H)
Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LMIEBG) incluant HPV/dysplasie légère/ CIN1	lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LMIEBG)
Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (LMIEHG) incluant dysplasies modérée et sévère CIS/CIN2 et CIN3	lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (LMIEHG) lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (LMIEHG) avec des éléments faisant suspecter une invasion
Carcinome épidermoïde	carcinome épidermoïde

3.2. Anomalies des cellules glandulaires

	Libellé
Cellules glandulaires atypiques SAP	cellules endocervicales atypiques SAP cellules endométriales atypiques SAP cellules glandulaires atypiques SAP
Cellules glandulaires atypiques en faveur d'une néoplasie	cellules endocervicales atypiques en faveur d'une néoplasie, cellules glandulaires atypiques en faveur d'une néoplasie
Adénocarcinome endocervical in situ	adénocarcinome endocervical in situ
Adénocarcinome	adénocarcinome endocervical adénocarcinome endométrial adénocarcinome extra - utérin

Suggestions (optionnel)

Des suggestions concises et conformes aux recommandations concernant le suivi des patientes peuvent être proposées (les références peuvent être mentionnées).

Si contrôle par une technique de lecture automatisée, indiquer laquelle et ses résultats.

Si tests complémentaires, donner une brève description de la méthode et expliciter les résultats en les corrélant au résultat du frottis cervico-utérin de telle sorte qu'ils soient facilement compréhensibles pour le clinicien.

Bibliographie

- ¹ Weekly epidemiological record, World Health Organisation 2009, 1 15: 117-132
- ² ©La situation du cancer en France en 2011, INCa
- ³ Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union, European Journal of cancer 2009, 45: 2685-2708
- ⁴ Schiffman and al., Human Papillomavirus and cervical cancer, Lancet 2007, 890-907.
- ⁵ De Sanjosé S. and al., Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis, Lancet 2007; 7: 453-9
- ⁶ Ronco and al., Prevalence of human papillomavirus infection in women in turin, Italy, European Journal of Cancer 2005; 41: 297-305
- ⁷ Cancer info, le Cancer du col de l'utérus, consultation le 01/10/2012 (e-cancer.fr)
- ⁸ Jin XW and al., Cervical cancer screening, Cleaveland clinic journal of medicine, 2011: 737-747
- ⁹ Munoz N and al., Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study, Lancet 2002, 1093-1101
- ¹⁰ Faridi et al., Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer, Virology Journal 2011, 8:269
- ¹¹ Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies, Lancet 2007, 370: 1609-1621
- ¹² F. Xavier Bosch and al, The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer, International Journal of Gynecology and Obstetrics 2006, 94: S8-S21
- ¹³ Moreno and al., Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus: the IARC multicentric case control study, Lancet 2002, 359: 1085-1092
- ¹⁴ Nicolas Duport, Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus, Etat des connaissances, INVs 2007
- ¹⁵ Mark Schiffman and al, Human papillomavirus and cervical cancer, Lancet 2007, 370: 890-907
- ¹⁶ Revue francophone des laboratoires – septembre-octobre 2008 - N°405

- ¹⁷ Histoire naturelle des lésions précurseurs du cancer du col utérin, *Gynécologie obstétrique et fertilité* 2008, 36 : 650-655
- ¹⁸ Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2011, 25: 605–615
- ¹⁹ Pr Baldauf, Tumeurs du col uterin, *Cancérologie clinique onco-hématologie*, Faculté de médecine de strasbourg
- ²⁰ Pr Ph Simon, L'infection par papillomavirus évolution spontanée, prévention..., ULB Hopital Erasme
- ²¹ G. Boutet. Examen gynécologique, *EMC - Gynécologie* 2010,1-26
- ²² Davey E and al, Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review, *Lancet* 2006, 367 : 122-132
- ²³ Arbyn M. and al., Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis, *Obstetrics and Gynecology* 2008, 111:167-177
- ²⁴ Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus, comité technique des vaccinations, conseil supérieur d'hygiène publique de France, 2007
- ²⁵ Riethmuller and al, Intégration du test HPV dans le dépistage primaire ?, *Journal de gynecologie obstétrique et Biologie de la reproduction* 2008 ; 37 :139-151
- ²⁶ Cuzick and al., Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study, *Lancet* 2003, 362 : 1871-1876
- ²⁷ Conditions de réalisation de la détection des HPV, note de cadrage, HAS, juin 2012
- ²⁸ Uzan and al, Traitement des cancers du col de stade précoce, *EMC* 2010
- ²⁹ C. Ferrer and al, Traitement des cancers volumineux du col utérin de stade I et II, *EMC* 2007
- ³⁰ Green JA and al, Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis, *Lancet* 2001, 358: 781-786
- ³¹ Lanciano and al., Randomized Comparison of Weekly Cisplatin or Protracted Venous Infusion of Fluorouracil in Combination With Pelvic Radiation in Advanced Cervix Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study, *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23: 8289-8295

- ³² Benedetti Panici and al, Traitements du cancer du col utérin des stades III et IV, EMC 2002.
- ³³ Guide-Affection longue durée. Cancer invasif du col utérin, janvier 2010, HAS
- ³⁴ Institut de veille sanitaire, Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus, Etat des connaissances, Actualisation 2008
- ³⁵ Bosch FX, et al., Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia, Vaccine 2008, 26(Suppl 10) : K1–K16
- ³⁶ Monsonogo J., Infections à Papillomavirus : Etats des connaissances, pratique et prévention vaccinale, 2006
- ³⁷ Douvier S. and Dalac S., Infections à Papillomavirus, ENC-Maladies Infectieuses 2004, 1 : 235-261
- ³⁸ Stanley Margaret A., Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus, Clinical Microbiology Reviews 2012, 25: 215-222
- ³⁹ Human papillomavirus and oral infections:an update, Journal of Cancer research an Therapeutics 2011, 7: 120-127
- ⁴⁰ Kevin A.Ault, Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection in the female genital tract, Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecologic 2005, 2006: 1-5
- ⁴¹ Riethmuller and al, Epidemiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus, Gynecologie Obstétrique et Fertilité 2002, 30 : 139-146
- ⁴² Chelimo and al., Risk factors for and prevention og human papillomavirus (HPV), genital warts and cervical cancer, Journal of Infection 2013, 66 : 207-217
- ⁴³ J. Monsonégo and al., Incidence, prise en charge et coût des condylomes acuminés anogénitaux consultant leur gynécologue en France, Gynecologie Obstétrique et Fertilité 2007, 35 : 107-113
- ⁴⁴ The management of anal warts, BMJ 2000, 321: 910-911
- ⁴⁵ Stanley A., Female Genital warts : Global Trends and Treatment, Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecologic 2001, 9(3): 149-154
- ⁴⁶ Parkin DM, The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002, Int J Cancer 2006, 118: 3030-3044

- ⁴⁷ D.M. Parkin, F. Bray, Chapter 2: The Burden of HPV-related cancer, *Vaccine* 2006, 24S3: S3/11-S3/25
- ⁴⁸ GM. Anic, Genital HPV infection and related lesions in men, *Preventive medicine* (2001); 53:S36-S41
- ⁴⁹ Heard and al., Séminaire National Programme d'Actions Intégrées de Recherche sur les cancers des Voies Aéro-Digestives Supérieures (PAIR-VADS), 9 novembre 2010
- ⁵⁰ Mannarini and al., Human Papilloma Virus (HPV) in head and neck region: review of literature, *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2009, 29:119-126
- ⁵¹ Kreimer and al., Human Papillomaviruses Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005,14: 467-475
- ⁵² J. Lacau St Guily and al., Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France-The EDiTH VI study, *Journal Of Clinical Virology* 2011; 51: 100-104
- ⁵³ J.C. Cardose and al., Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: a review, *Acta Dermatovenerol* 2011, 3: 145-54
- ⁵⁴ Douvier and al., Infection à Papillomavirus, *EMC- Maladies Infectieuses* 2004, 1 : 235-261
- ⁵⁵ Segony, Papillomavirus et cancer, *Revue francophone des Laboratoires* 2013, 57-66
- ⁵⁶ J. Doorbar et al, The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses, *Vaccine* 30S 2012; F55– F70
- ⁵⁷ John T. Schiller and al., Current understanding of the mechanism of HPV infection, *Gynecologic Oncology* 2010, 118: S12-S17
- ⁵⁸ Horwath and al., Mechanisms of entry by human papillomaviruses: an overview, *Virology Journal* 2010, 7:11
- ⁵⁹ Letian and al., Cellular receptor binding and entry of human papillomavirus, *Virology Journal* 2010, 7:2
- ⁶⁰ Martin Sapp and Malgorzata Bienkowska-Haba, Viral entry mechanisms: human papillomavirus and a long journey from extracellular matrix to the nucleus, *FEBS Journal* 276 2009, 7206:7216
- ⁶¹ Graham, Human papillomavirus : gene expression, regulation and prospects for novel diagnostics methods and antiviral therapies, *Future Microbiology* 2010, 5(10):1493-1506

- ⁶² Mougin and al., HPV et cancers: mécanisme de l'oncogenèse, Revue francophone des laboratoires 2008, 35-42
- ⁶³ Thomas J. Kindt, Immunologie, Dunog 6ème edition
- ⁶⁴ Naz and al., Female genital tract immunity distinct immunological challenges for vaccine development, Journal of Reproductive Immunology 2012, 93:1-8
- ⁶⁵ Stanley and al., Human papillomavirus vaccines- Immune responses, Vaccine 2012, 30: 83-87
- ⁶⁶ Hibma, The immune response to papillomavirus during infection persistence and regression, The Open Virology Journal 2012, 6: 241-48
- ⁶⁷ Stanley Margaret, Immunobiology of HPV and HPV vaccines, Gynecology Oncology 2008, 109: S15-S21
- ⁶⁸ Groupe de travail sur la vaccination contre les Papillomavirus 2007, Comité Technique des Vaccinations
- ⁶⁹ Joseph Monsonego, Prevention du cancer du col utérin (II) : vaccination HPV prophylactique, connaissances actuelles, modalités pratique et nouveaux enjeux, Gynécologie 2007, 640-666
- ⁷⁰ Commission de la Transparence, Gardasil suspension injectable, vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbé), 20 mars 2013
- ⁷¹ Direction générale de la Santé, Guide des vaccinations Edition 2012, Inpes
- ⁷² Dépistage et prévention du col de l'utérus, HAS, juin 2013
- ⁷³ Commission nationale de pharmacovigilance du 22 novembre 2011, Bilan du suivi de pharmacovigilance des vaccins anti-HPV, Afssaps
- ⁷⁴ Weekly epidemiological record, World Health Organisation 19 july 2013, 29: 301-312
- ⁷⁵ Luciano Mariani and al., HPV vaccine: an overview of immune response, clinical protection, and new approaches for the future, Journal of translational medicine 2010, 8: 105
- ⁷⁶ Stanley, Potential mechanisms for HPV vaccine-induced long-term protection, Gynecologic Oncology 2010, 118: S2-S7
- ⁷⁷ Haut Conseil de la Santé Publique, Aluminium et vaccins, rapport 11 juillet 2013
- ⁷⁸ Marrack and al., Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium, Nature Reviews Immunology 2009, 9: 287-293

- ⁷⁹ Eve Draper and al., A Randomized, Observer-Blinded Immunogenicity Trial of Cervarix® and Gardasil® Human Papillomavirus Vaccines in 12-15 Year Old Girls, PLoS ONE 2013, 8
- ⁸⁰ Cecilia M. Roteli-Martins, Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV 16/18 AS04 adjuvant, Human vaccines and immunotherapeutics 2012, 8: 390-397
- ⁸¹ Muñoz and al., Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial, Lancet 2009, 373: 1949-1657
- ⁸² John T. Schiller and Douglas R. Lowy, Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines, Nature Reviews 2012; 10: 681-692
- ⁸³ Lehtinen and al., Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial, Lancet oncology 2012, 13: 89-99
- ⁸⁴ Muñoz and al., Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women, JNCI 2010, 102:325-339
- ⁸⁵ Leval and al., Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness: A Swedish National Cohort Study, Journal of the National Cancer Institute 2013, 105: 469-474
- ⁸⁶ Einstein and al., Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18-45 years, Human Vaccines 2011, 7: 1359-1373
- ⁸⁷ Malagon and al., Cross protective efficacy of two human papillomaviruses vaccines: a systematic review and meta-analysis, Lancet Infectious Disease 2012, 12: 781-789
- ⁸⁸ Beibei Lu and al, Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systemic review and meta-analysis, BMC Infectious Disease 2011, 11:13
- ⁸⁹ Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé, Volume 90, Numéro 8, aout 2012 : 557-632



DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ... *DELECOURT Adeline*

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 20 / 03 / 2014 à 18 h. 15. Amphithéâtre ou salle :

Avis du conseiller de thèse:

Nom : *H. B. M. A. M.*

Prénom : *Emmanuel*

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : *29/01/2014*

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : *D. N. E.*

Prénom : *Thierry*

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : *12/2/2014*

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable



Le Doyen

L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Nom : Delecourt Adeline

Place de la vaccination dans la prévention du cancer du col de l'utérus

Mots-clés : cancer du col de l'utérus- papillomavirus- vaccination- pseudo particules virales (VLP)- anticorps- dépistage- prévention

Résumé :

Certains cancers sont associés ou causés par des virus, c'est le cas du papillomavirus pour le cancer du col de l'utérus. Parmi les 120 types de papillomavirus connus, deux types sont particulièrement impliqués dans le développement de lésions pré-cancéreuses et de cancers, ce sont les types 16 et 18 responsables de près de 70% des cancers du col de l'utérus. C'est une infection sexuellement transmissible fréquemment rencontrée au début de l'activité sexuelle qui est généralement éliminée naturellement par les défenses immunitaires du sujet. Cependant, la persistance de l'infection est un facteur majeur d'évolution vers une forme maligne des lésions. Des méthodes de prévention existent, notamment le dépistage par frottis mais aussi la vaccination introduite plus récemment. Deux vaccins sont disponibles, le Gardasil® et le Cervarix®, ils sont composés de pseudo particules virales qui vont mimer la structure de la capsid du virus. La réponse immunitaire engendrée par l'injection de ce vaccin va permettre d'éliminer le virus lors d'une infection future et ainsi de prévenir certaines pathologies de la sphère ano-génitale.

Membres du jury :

Président : Mr Dine, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie Lille

Assesseurs : Mr Hermann, Maitre de conférences, Faculté de Pharmacie Lille

Mme Goffard, Maitre de conférences, Faculté de Pharmacie Lille

Membre extérieur : Mme Orgaert, Pharmacien titulaire, Aubry