

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

**Soutenue publiquement le 18 janvier 2019
Par Mlle Justine Gourdin**

**12 ans après la commercialisation des deux vaccins anti-HPV
Gardasil® et Cervarix®, où en sommes-nous dans la prévention du
cancer du col de l'utérus ?**

Membres du jury:

Président :

Mr CARNOY Christophe, Maître de Conférence, Immunologie

Directeur, conseiller de thèse :

Mr BERTIN Benjamin, Maître de Conférence, Immunologie

Assesseurs :

Dr DINE Thierry, Praticien Hospitalier, Pharmacie clinique

Dr AVOT Constance, Responsable Qualité Produit, Bioprojet



Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président:	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services:	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie 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 Carnoy, 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 à vous remercier, **Monsieur Bertin**, pour m'avoir encadré tout au long de ma thèse, pour votre disponibilité et votre aide. Sincères remerciements.

Monsieur Dine, je vous remercie de l'intérêt porté à ce travail, soyez assurée de ma reconnaissance.

Constance Avot, je t'ai demandé de faire partie de mon jury suite à tes connaissances sur la vaccination et je te remercie d'avoir accepté.

Je remercie également **ma famille**, pour tout l'amour, le soutien et l'attention qu'ils me portent. Merci de m'avoir encouragée tout au long de mon parcours.

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

Merci à mes **amies de promotion**, en particulier, Camille, Charlotte, Constance, Elise C, Elise V, Madeline, Mathilde et Pauline, pour leur présence, leur écoute et tous ces excellents moments passés ensemble depuis la deuxième année.

Merci à **Arnaud** pour ta relecture.

I.	LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS.....	11
A)	CLASSIFICATION.....	11
B)	STRUCTURE.....	12
D)	LES MODES DE TRANSMISSION.....	15
E)	PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION	16
F)	ÉVOLUTION DE L'INFECTION	18
G)	REPONSE IMMUNITAIRE A L'INFECTION PAR LE HPV	19
II.	LE CANCER DU COL DE L'UTERUS.....	21
A)	ANATOMIE DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR FEMININ	21
B)	LE COL DE L'UTERUS.....	22
C)	L'INFECTION PERSISTANTE	24
D)	LA CARCINOGENESE	25
E)	LES ONCOGENES VIRAUX.....	25
F)	LES LESIONS	27
G)	LES STADES DU CANCER DU COL DE L'UTERUS	29
H)	ÉPIDEMIOLOGIE.....	31
III.	DEPISTAGE ET PRISE EN CHARGE	36
A)	LES MOYENS DU DEPISTAGE	36
B)	LE DEPISTAGE EN FRANCE	39
C)	LE DEPISTAGE AU ROYAUME-UNI	41
D)	LES TRAITEMENTS CURATIFS	42
IV.	LES VACCINS ANTI-HPV	44
A)	INDICATION	44
B)	COMPOSITION	45
C)	MECANISME D'ACTION.....	45
D)	EFFICACITE DANS LES ESSAIS CLINIQUES	46
E)	TOLERANCE.....	53
F)	CONSERVATION.....	53
G)	COUVERTURE VACCINALE	53
H)	MOYENS D'AMELIORATION DE LA COUVERTURE VACCINALE	58
I)	EFFICACITE EN VIE REELLE	61
J)	LA VACCINATION CHEZ LES HOMMES	68

LISTE DES SIGLES UTILISES

ADN	Acide désoxyribonucléique
Afssaps	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AIN	Néoplasie intra-épithéliale anale
AIS	Adénocarcinome in situ
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASC-H	Cellules malpighiennes atypiques ne pouvant exclure une lésion de haut grade
ASC-US	Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée
CIN	Néoplasie intra-épithéliale cervicale
CMU	Couverture Maladie Universelle
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
DOM	Département d'Outre-Mer
ECAD	Conisation à l'anse diathermique
GSK	Glaxo Smith Kline
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HLA	Human leukocyte antigen
HPV	Human Papilloma Virus
HR	Haut risque
HSR	Homme ayant des relations sexuelles avec des hommes
HSIL	Lésion de haut grade
IC	Intervalle de confiance
InVS	Institut national de Veille Sanitaire
IST	Infection Sexuellement Transmissible
ITT	Intention de traiter
LCR	Long Control Region
LSIL	Lésion de bas grade
MGT	Moyennes Géométriques des Titres
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
PP	Per Protocol
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RR	Risque Relatif
TVC	Total Vaccinated Cohort
VLP	Virus Like Particul

INTRODUCTION

Les papillomavirus humains (HPV), responsables des lésions pouvant entraîner le cancer du col de l'utérus, constituent un enjeu majeur de santé publique. Il est le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme, dans le monde, après les cancers du sein, colorectal et du poumon. Le dépistage par frottis a déjà permis de réduire un nombre important de cancer mais son taux d'incidence reste important, surtout dans les pays en voie de développement.

Deux vaccins sont commercialisés depuis environ 12 ans, mais la couverture vaccinale de la France reste malheureusement très basse, cela est notamment dû aux réticences de la population française concernant la vaccination d'une manière générale.

Ces deux vaccins sont-ils réellement efficaces et bien tolérés ?

Comment les autorités de santé peuvent-elles améliorer la couverture vaccinale ?

Nous comparerons la situation de la France à celle du Royaume-Uni, où la couverture vaccinale est importante. Ainsi, des études de vraies vies ont pu y être menées par les laboratoires GSK et Sanofi pour examiner l'efficacité et la tolérance dans la vie réelle.

Enfin, faut-il vacciner les garçons ?

Après réalisations d'études cliniques, certains pays ont commencé la vaccination.

I. Les papillomavirus humains

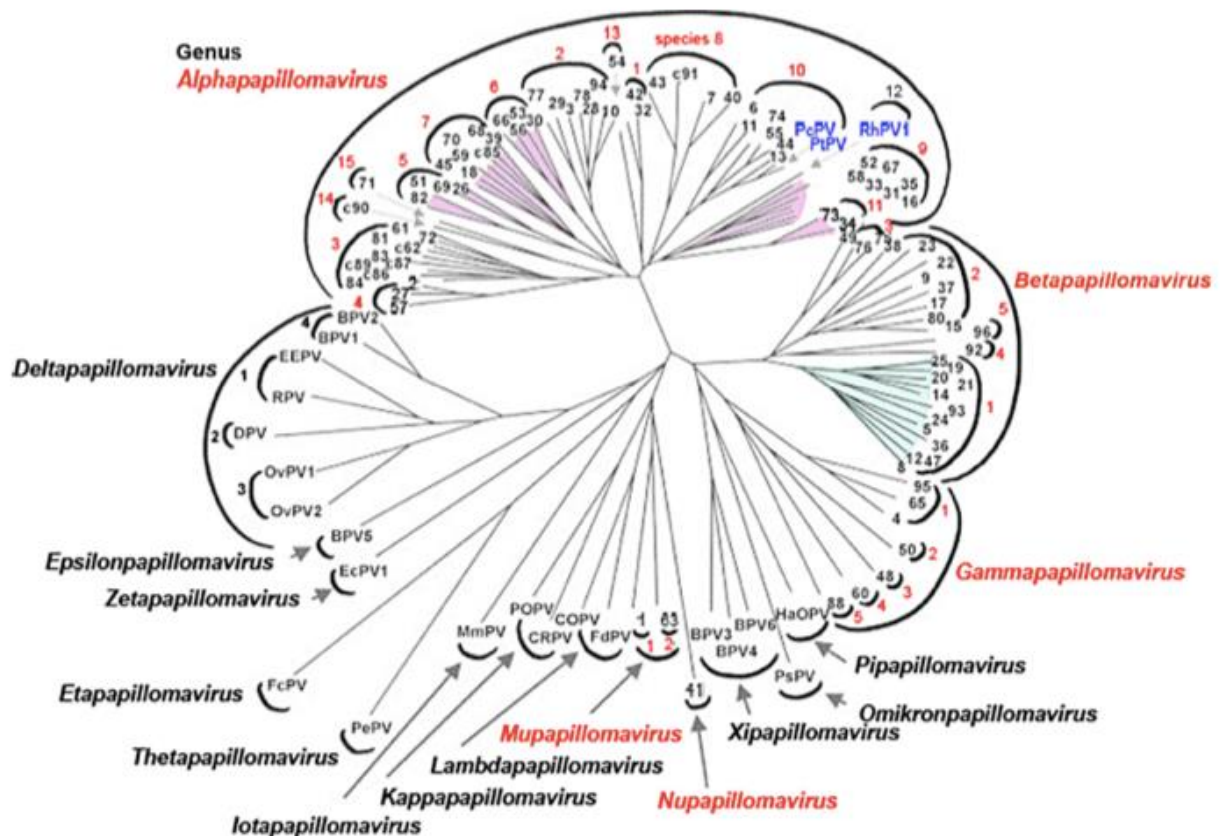
Le papillomavirus humain (HPV) est la cause la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles dans le monde. (1) Le risque majeur lié aux HPV oncogènes est le développement d'un cancer invasif du col de l'utérus, surtout en l'absence de dépistage. (2)

A) Classification

La classification des virus est fondée sur l'étude phylogénétique, regroupant les virus par famille. Les papillomavirus humains font partie de la famille des *Papillomaviridae*, (3) ils sont impliqués dans les proliférations cutanéomuqueuses bénignes mais aussi malignes. (4)

Dans l'espèce humaine, il y a environ 150 à 200 types viraux qui ont été recensés. La famille des *Papillomaviridae* est divisée en environ 12 genres désignés par une lettre grecque (α , β , etc). De même, chaque genre est divisé en espèce qui est désignée par un chiffre et enfin les virus sont désignés par type, par exemple : HPV 18. (3)

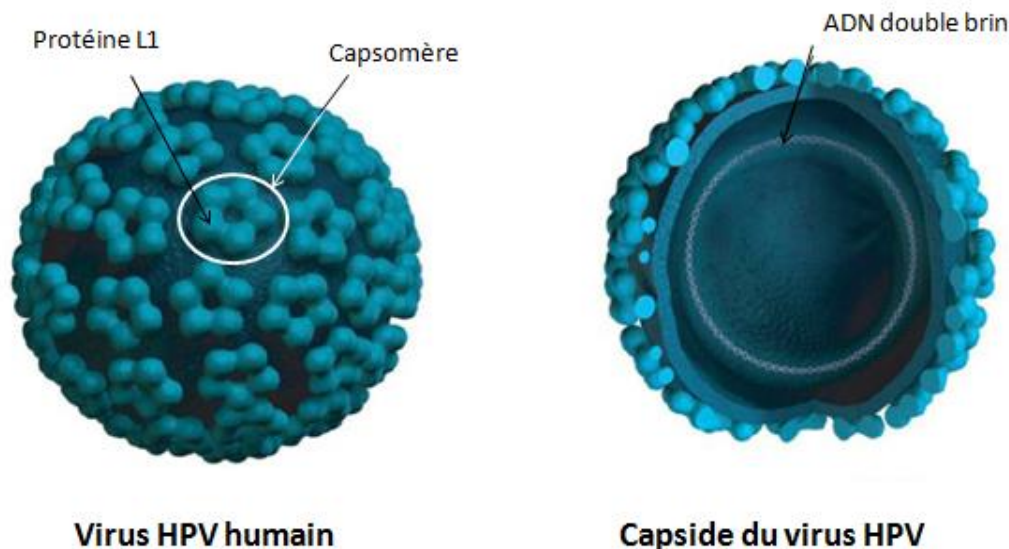
Les HPV pouvant entraîner des lésions du col de l'utérus, appartiennent au groupe α .



Arbre phylogénétique des HPV (3)

B) Structure

Les HPV sont des virus nus, c'est-à-dire sans enveloppe. Leur taille est petite, entre 45 et 55 nm de diamètre. La capside, de symétrie icosaédrique est constituée de 72 capsomères, eux même formés de protéines L1 majoritairement et de protéines L2.



Structure du papillomavirus humain (5)

Le génome est constitué d'une molécule d'ADN double brin. Sur le brin codant se trouvent deux régions E et L. La région E (Early) code les protéines non structurales E1 à E8. Celles-ci ont différents rôles :

- E1 est impliquée dans la réplication de l'ADN viral
- E2 est impliquée dans la régulation de la réplication et de la transcription
- E4 est impliquée dans la maturation et le relargage des particules virales
- E5 est impliquée dans la stimulation de la prolifération cellulaire
- E6 et E7 sont des protéines directement impliquées dans l'oncogenèse (5-8)

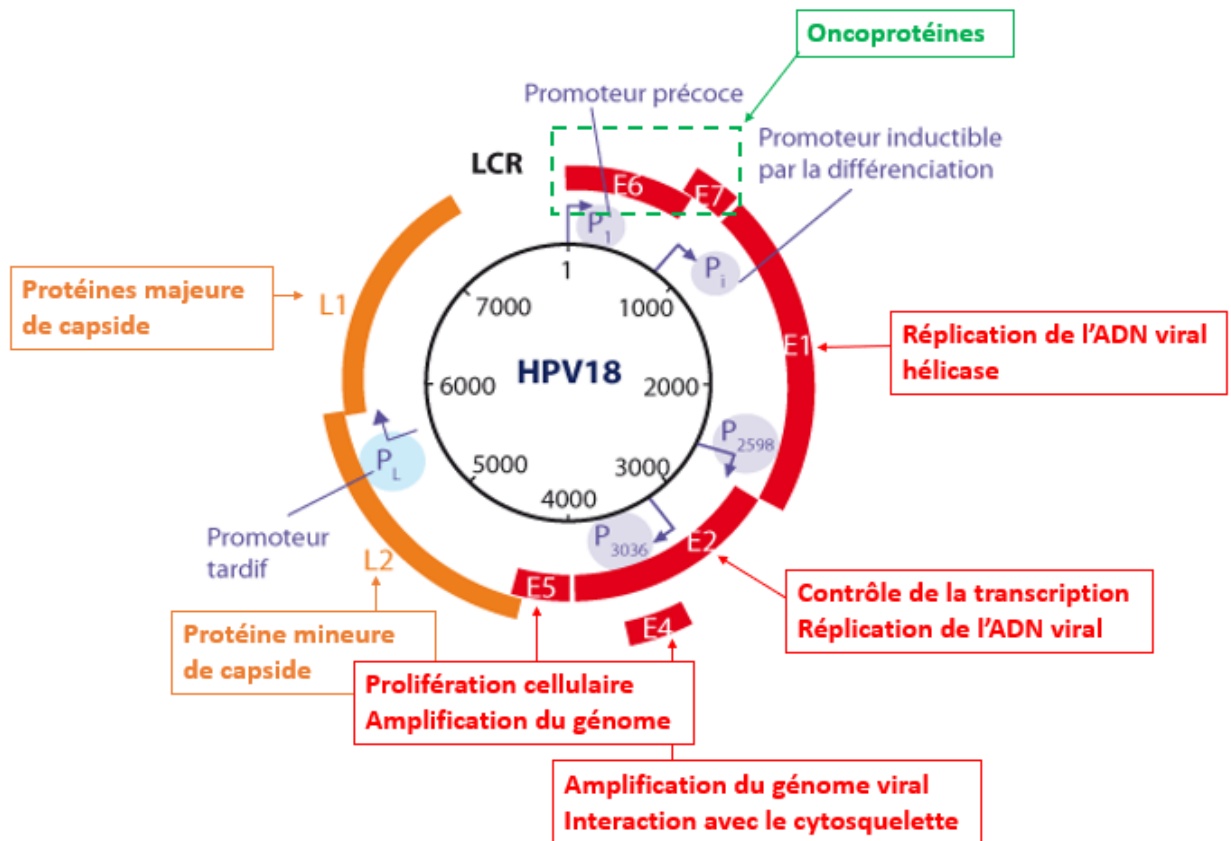
E3 et E8 n'ont pas de fonctions connues.

La région L (Late) code les protéines de capside : L1 et L2. (9)

L1 est une protéine de structure de la capside. Son rôle est indispensable à la formation des particules virales qui se lie au récepteur de la cellule cible. C'est une protéine qui est source d'antigènes et qui permet le développement de tests sérologiques ELISA et la production de vaccins.

L2 est également une protéine de structure de la capside, mais elle est présente en moins grande quantité.

LCR est la région non codante. Elle contient une zone de fixation des protéines virales issues de l'expression des gènes précoces E1 et E2 qui interviennent dans l'expression des gènes tardifs L1 et L2.



Représentation du génome circulaire de l'HPV 18 (10)

C) Pathogénicité

Les HPV ont un tropisme épithélial, c'est-à-dire pour la peau et les muqueuses. En fonction de type viral impliqué, l'infection sera localisée à certains types d'endroits et la lésion sera différente. Vous trouverez ci-dessous les différents types de lésions cutanéomuqueuses ainsi que les génotypes viraux qui leur sont associés.

Localisation de l'infection	Lésions	Types viraux impliqués
Peau	Verrues plantaires Epidermodysplasies	1, 2, 3, 4, 7, 10, 57, 60, 63 27 et 49 chez les patients immunodéprimés 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20 à 25, 36, 46, 47, 50
Muqueuse génitale	Carcinome du col utérin Lésions dysplasiques Condylomes acuminés Tumeur de Buschke-Loewenstein Maladie de Bowen	16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 6, 11, 30, 40, 42, à 56 à 58, 61, 62, 66 6, 11 6, 11, 54 16, 34
Muqueuse oro-pharyngée	Hyperplasie épithéliale focale Papillomatose orale floride	13, 32 6, 11, 16
Muqueuse laryngée	Papillomes laryngés	6, 11, 32

Distribution des types d'HPV selon leur tropisme (11)

Dans cette thèse, nous nous intéresserons uniquement aux HPV oncogènes. En effet les HPV non oncogènes ne sont jamais à l'origine du cancer du col de l'utérus, ils sont surtout à l'origine de condylomes acuminés, verrues génitales dans 90% des cas. (12) Les plus répandus sont les HPV 6 et 11, nous en reparlerons par la suite dans le chapitre vaccination.

Les HPV oncogènes, c'est à dire ceux pouvant engendrer le cancer du col de l'utérus sont les HPV 16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Ils sont classés « haut risque oncogène » dans la classification des HPV ano-génitaux. (11)

Ils n'engendrent pas uniquement le cancer du col de l'utérus mais d'autres cancers notamment anal à 90 %, mais aussi vulvo-vaginal, du pénis, de la bouche, de l'oropharynx.

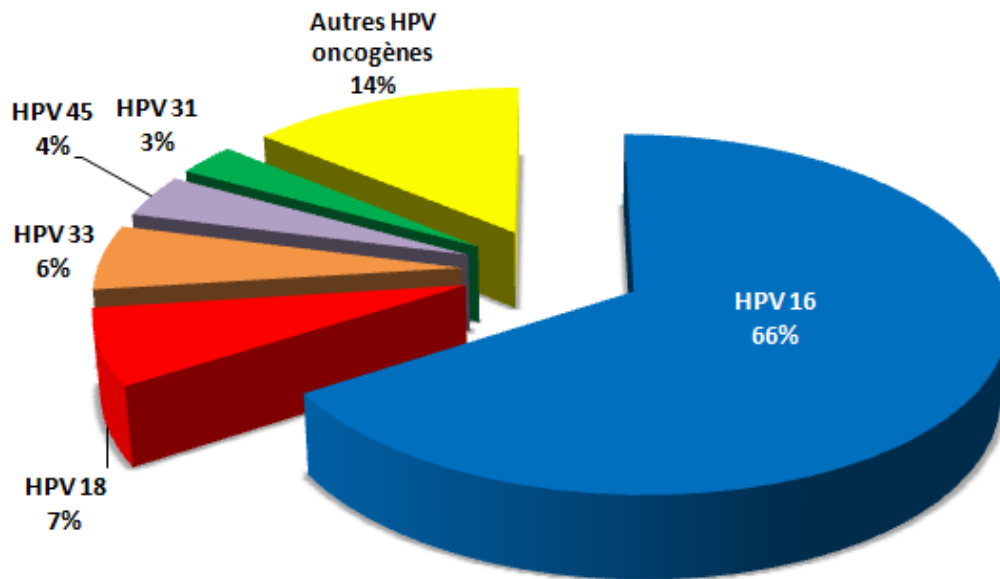
Le cancer oropharyngé lié au HPV est le cancer dont l'incidence croît le plus rapidement au Royaume-Uni, et il deviendra bientôt plus fréquent que le cancer du col utérin aux Etats-Unis. (13)

Cancers	Sexe	Association aux HPV (%)	Place des HPV 16 et 18 (%)
Col de l'utérus	F	99,7	70
Anal	H, F	90	92
Vulvo-vaginal	F	40	80
Pénis	H	40	63
Bouche	H, F	3	95
Oropharynx	H, F	12	89
Tous cancers	H, F	5	72

Fréquence des cancers attribuables aux HPV et à certains génotypes (14)

On estime que 99.7% de tous les cancers du col de l'utérus à travers le monde sont liés à une infection par HPV oncogènes. (15)

La répartition des HPV oncogènes dans les lésions pouvant entraîner un cancer du col est la suivante : les HPV 16 et 18 représentent 73 % des cas de cancer du col de l'utérus dans le monde. Quant aux HPV 33, 45, 31, ils représentent respectivement 6, 4, et 3% des cas de cancer du col. Ainsi 86% des cancers du col sont dus aux HPV 16,18, 31, 33 et 45. (16)



Répartition des HPV oncogènes impliqués dans le cancer du col de l'utérus en Europe

D) Les modes de transmission

L'infection au papillomavirus humain est une infection désormais banale. On estime que 70 % des femmes sexuellement actives seront exposées aux HPV à un moment donné de leur vie, dont plus de 30 % dans l'année suivant les premiers rapports. (17) Le portage d'HPV est donc très fréquent chez les jeunes femmes, on estime que 32 % des femmes de 18 à 35 ans sont porteuses d'HPV et que 8 % d'entre elles ont des HPV oncogènes. (18)

La transmission des HPV oncogènes se fait essentiellement par contact cutanéomuqueux notamment entre les muqueuses génitales. Les rapports oraux et anaux sont également concernés. (19-20)

Les HPV se retrouvent essentiellement au contact de la muqueuse cervicale à l'occasion d'une relation sexuelle avec un partenaire qui est infecté. Ils vont accéder aux cellules basales de l'épithélium par les microlésions, produites lors de l'acte sexuel. Celles-ci se localisent au niveau de la zone de transformation du col utérin : la zone de jonction entre l'endocol et l'exocol. Cette zone de jonction a pour particularité d'être fragile et donc sensible aux infections HPV. (21)

Ainsi, tout acte sexuel même sans pénétration est associé à un risque d'infection par les HPV. L'utilisation du préservatif ne protège pas complètement de la contamination par HPV, le virus pouvant se trouver sur toute la zone ano-génitale non protégée. Cependant, d'après une étude réalisée en 2006, l'utilisation du préservatif permet de réduire de 70% l'incidence de l'infection. (22-23)

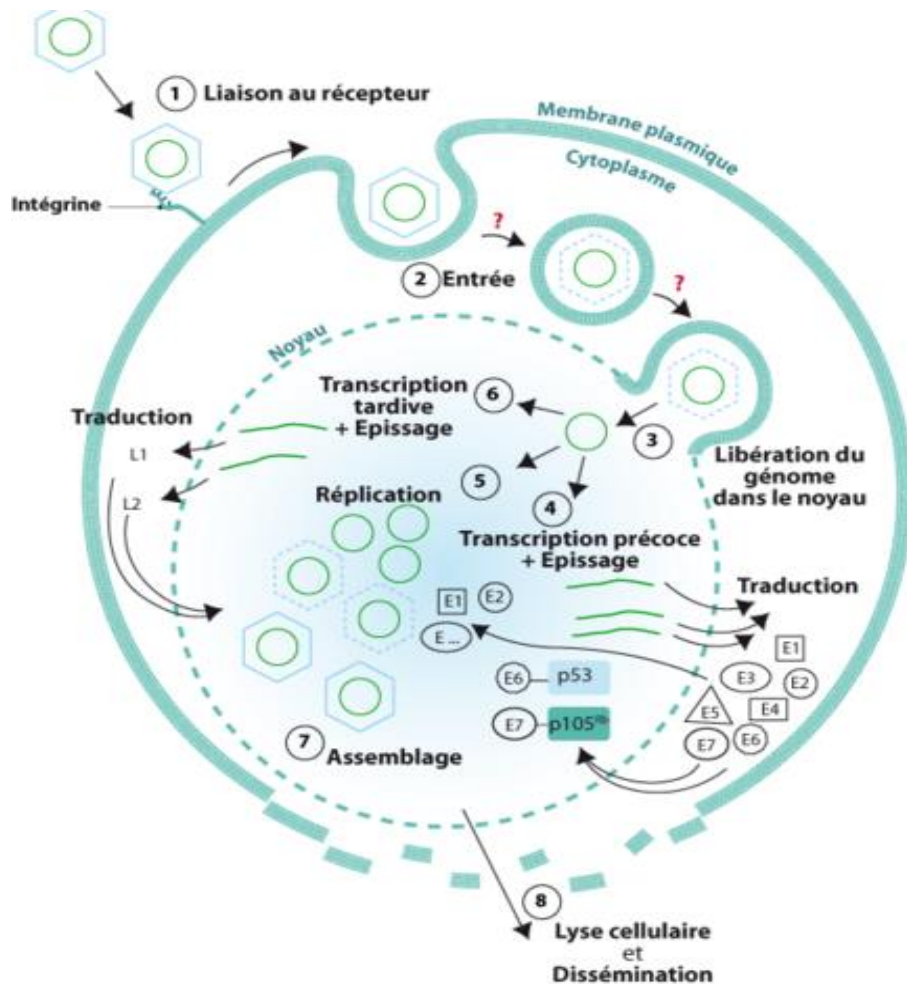
La contamination mère-enfant est essentiellement périnatale. Cette contamination n'est possible que si l'infection à HPV est active chez la mère.

Pendant l'accouchement, le taux moyen de transmission est de 7 %. Celui-ci augmente en cas d'infection par les HPV oncogènes 16 et 18. Il atteint alors près de 40 %.

Après l'accouchement, la transmission au nourrisson est possible par contact. (19)

E) Physiopathologie de l'infection

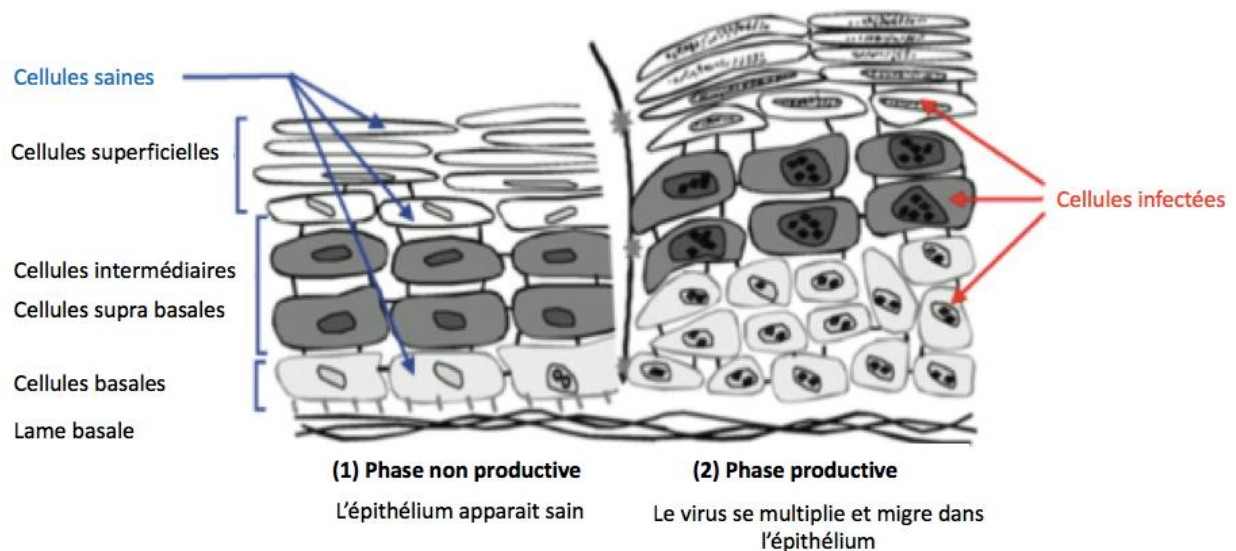
Le papillomavirus va se lier au récepteur de la cellule hôte (étape 1) et y entrer (étape 2). Il va perdre sa capside et l'ADN viral sera libéré dans la cellule (étape 3). L'ADN viral va utiliser la machinerie cellulaire pour se répliquer et synthétiser des protéines de capside (étapes 4 à 6). Les particules virales, ADN et capside vont s'assembler et vont libérer des virions qui iront contaminer d'autres cellules. (étape 7). Enfin, la cellule hôte meurt, c'est la lyse cellulaire. (étape 8)



Les étapes essentielles du cycle viral du papillomavirus (24)

Afin d'étudier l'infection, il faut prendre en compte le fait que le papillomavirus peut avoir 3 modes d'infections possibles. En effet, le cycle viral des HPV est lié au programme de différenciation des cellules infectées, cela implique l'existence d'une coordination entre l'expression des gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium.

- **Infection latente ou phase non productive** : Le virus pénètre au niveau des cellules basales de l'épithélium sans aucune expression des gènes dans les cellules de l'épithélium.
- **Infection productive ou phase productive** : Le virus se réplique sans s'intégrer au génome de la cellule infectée, sous l'influence de facteurs endogènes et exogènes. Cette phase est caractérisée par l'expression des gènes viraux tardifs L1 et L2 dans les cellules superficielles et intermédiaires de l'épithélium infecté. Cela entraîne la production de particules virales complètes dans les cellules superficielles et la diffusion du virus.
- **Infection transformante** : Elle se produit simultanément ou après une infection aiguë productive dans les couches basales. L'expression des gènes viraux E6 et E7 conduisent à des anomalies qui persistent et peuvent entraîner un cancer invasif. Le génome viral des HPV à haut risque oncogène s'intègre alors au génome de la cellule infectée, contrairement aux HPV à bas risque. (24)



Le cycle de réplication virale en phase non productive et productive (25)

F) Évolution de l'infection

La majorité des infections sont asymptomatiques et ont des incubations longues.

On estime que 70% des infections virales disparaîtront spontanément à un an et 90 % à trois ans grâce à la clairance virale, c'est-à-dire l'élimination du virus par l'organisme de manière naturelle. La clairance du papillomavirus survient quand ces réponses immunitaires innées et acquises sont capables d'éliminer le virus au niveau des muqueuses. (26)

L'infection à HPV oncogène entraîne des anomalies du col de l'utérus, si l'infection est persistante celles-ci peuvent devenir des lésions précancéreuses, et évoluer vers un cancer invasif. (27)

Il n'existe pas de définition consensuelle de la persistance, généralement elle est définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle. (28)

L'apparition d'anomalies cytologiques est principalement due à une altération de la réponse immunitaire de l'hôte. En effet, une réponse immunitaire efficace conduit à l'élimination du virus voir à la régression des lésions de bas grade. (29)

Certains facteurs peuvent favoriser la persistance de l'infection : l'âge avancé, l'immunodépression, la charge virale importante, le tabac, un groupe HLA particulier, la présence d'une autre IST et la production inadaptée de mucus cervical.

Le tabac diminue l'efficacité du système immunitaire en modifiant à la fois les réponses des lymphocytes B et celles des lymphocytes T. (30)

Les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel à l'âge de 16 ans ou avant présentent un risque plus élevé de développer l'infection que celles qui ont leur premier rapport à partir de l'âge de 20 ans, ceci pourrait être expliqué par la sensibilité du col utérin. De plus, les femmes ayant eu au moins 10 partenaires ont un risque trois fois plus élevé de développer le cancer que celles n'en n'ayant eu qu'un seul. (31)

G) Réponse immunitaire à l'infection par le HPV

Le taux de régression dû à la clairance virale laisse supposer une immunité efficace. (32-36)

Lorsqu'un individu est infecté par le HPV, son système immunitaire va produire des anticorps neutralisants qui vont s'opposer à la pénétration du virus dans les cellules cibles et une réponse immunitaire cellulaire va se mettre en place, celle-ci s'oppose donc à l'extension des lésions existantes. (37)

Lorsque le HPV pénètre, il va être pris en charge par les cellules de Langerhans. Ce sont les principales cellules impliquées dans l'immunité de la muqueuse génitale. Dotées d'une faible activité phagocytaire, elles vont jouer le rôle de cellules présentatrices d'antigène (CPA), ce qui entraînera la production de lymphocytes B et T, CD4 et CD8. (38)

1) Réponse humorale

Elle se définit par la production d'anticorps dirigés contre les protéines L1 et L2 de l'HPV et vont empêcher la pénétration du virus dans les cellules cibles. Les anticorps sont produits par les lymphocytes B. On dit qu'ils sont neutralisants car ils neutralisent à la surface et éliminent les éventuels HPV. (37)

Les anticorps anti-HPV seront produits 6 à 12 mois après une infection persistante et seulement $\frac{3}{4}$ des femmes vont en synthétiser. Ils peuvent persister 10 à 20 ans mais en faible quantité. Cette faible réponse humorale est en partie expliquée par l'absence de virémie car le virus ne circule pas dans le sang, il est directement pris en charge par les cellules de Langerhans. (34)

Ainsi les anticorps responsables de la réponse humorale, n'ont pas d'impact sur l'évolution des lésions et peu d'impact sur une nouvelle réinfection par le même virus.

2) Réponse cellulaire

Elle a pour objectif de s'opposer à l'extension des lésions existantes et à leur transformation. Elle est dirigée contre les protéines précoces du virus.

Lors de l'infection, les cellules de Langerhans de l'épithélium malpighien internalisent le virus, puis le transporte aux ganglions drainants où elles vont présenter les antigènes viraux aux lymphocytes T.

Les lymphocytes T CD8 vont détruire les kératinocytes infectés.

Cette réaction immunitaire va permettre la régression des lésions, notamment celles contenant des lymphocytes T et macrophage. Cela explique que les individus atteints par le VIH développent plus facilement des cancers que ceux non atteints.

3) Échappement à la réponse immunitaire

L'échappement à la réponse immunitaire engendre les infections persistantes et l'évolution des lésions en lésions précancéreuses.

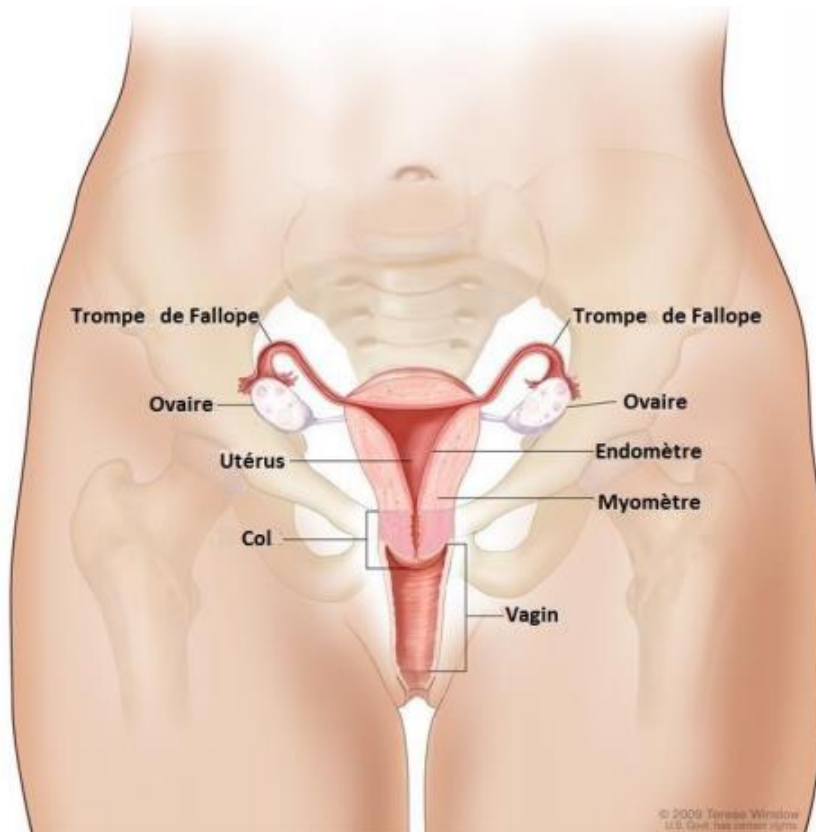
Les causes de cet échappement sont les suivantes et semblent liées (34, 36, 39) :

- la faible production virale

- l'absence de lyse cellulaire, n'entraînant pas de réaction inflammatoire, ni de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, engendrant un défaut d'activation lymphocytaire
- la production de particules virales uniquement dans les couches superficielles de l'épithélium
- un déficit de l'initiation de la réponse immunitaire par des mécanismes de défaut de présentation des antigènes viraux

II. Le cancer du col de l'utérus

A) Anatomie de l'appareil reproducteur féminin



Anatomie du système reproducteur féminin (40)

- **Les ovaires** au nombre de deux, produisent des ovules et sécrètent les hormones sexuelles féminines.
- **Les trompes de Fallope** au nombre de deux, alignées en face de chaque ovaire ; elles transportent les ovules des ovaires à l'utérus. La fécondation a lieu dans l'une des deux trompes où se déroule la rencontre entre l'ovule et le spermatozoïde.
- **L'utérus** est un organe musculaire creux situé en avant du rectum et en arrière de la vessie. Il a la forme et la taille d'une poire et il héberge ainsi que nourrit le fœtus qui s'y développe. Sa taille augmente de trois à six fois pendant la grossesse.
- **Le vagin** est une cavité tapissée par un épithélium qui se continue au niveau de la vulve et du col de l'utérus. Il permet l'évacuation des menstrues (règles). Il reçoit le sperme du pénis pendant les rapports sexuels. Il sert de canal à travers lequel, le bébé venant de l'utérus passe pendant le travail.

B) Le col de l'utérus

1) Ses fonctions

Il a pour fonction de maintenir le fœtus à l'intérieur de l'utérus ainsi que de préserver le corps de la femme de l'infection. Il se dilate pendant l'accouchement afin de permettre la sortie du bébé par le vagin. Enfin, Il est tapissé par un épithélium pluristratifié. C'est le site privilégié de développement de l'infection à HPV oncogène

Le col de l'utérus est un composant essentiel de l'appareil reproducteur féminin. Les caractéristiques du col sont les suivantes :

- Il est de forme cylindrique ou conique
- Il mesure 3 à 4 cm de long pour 2,5 cm de diamètre
- Ses dimensions et sa forme varient en fonction de l'âge de la femme, de sa parité et de son statut menstruel

Il constitue la jonction étroite entre l'utérus et le vagin.

Le col de l'utérus comporte différentes zones : l'endocol et l'exocol.

2) L'endocol

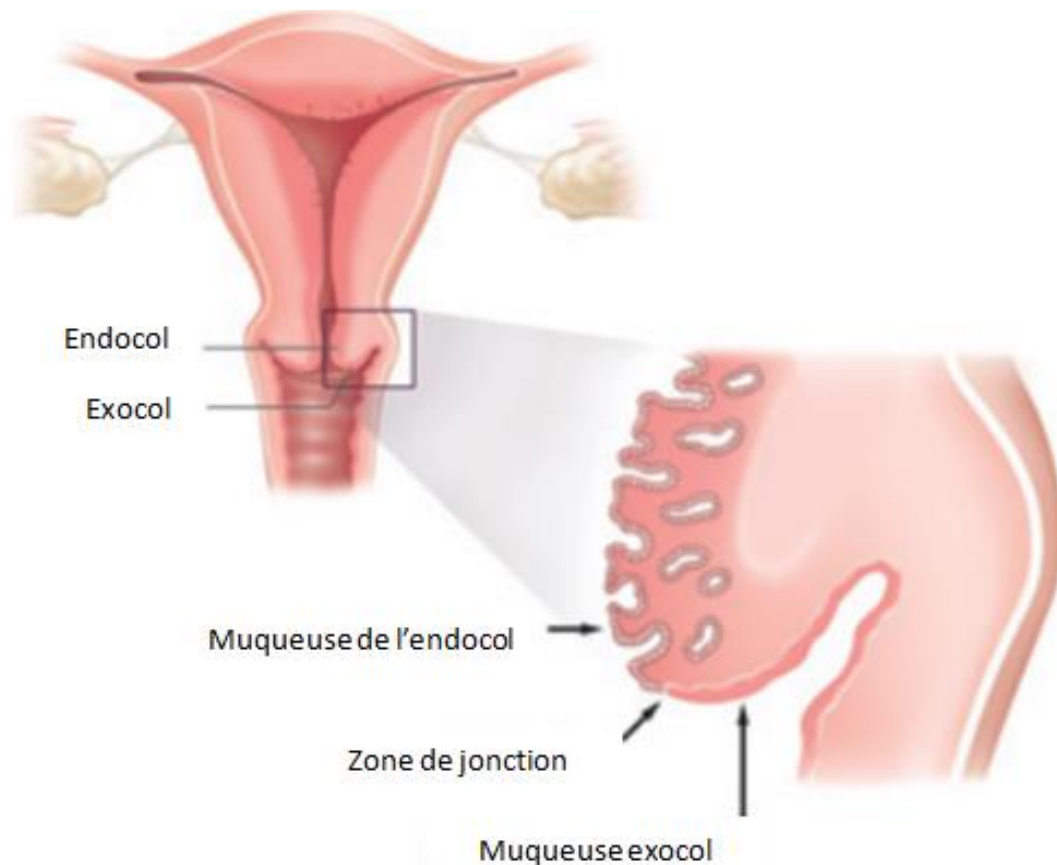
L'endocol constitue le passage situé entre l'orifice cervical externe et la cavité utérine. Son épithélium est glandulaire, c'est-à-dire qu'il est constitué d'une seule couche de cellules cylindriques. Cet épithélium va sécréter du mucus cervical. (41,42)

Le col de l'utérus est protégé grâce à deux types de barrière :

- une barrière physique : la muqueuse moite et gluante qui va piéger les bactéries et les virus
- une barrière chimique : les bactéries et virus vont être détruits par les substances chimiques présentes dans le mucus.

3) L'exocol

L'exocol est localisé à la surface externe du col de l'utérus, orientée du côté du vagin. Son épithélium est pavimenteux, c'est-à-dire constitué de plusieurs couches de cellules roses, aplaties et stratifiées. La couche la plus profonde va produire des cellules pour remplacer les cellules mortes situées sur la couche superficielle. Il y a donc maturation progressive des cellules à partir de la membrane basale jusqu'à la surface où les cellules desquament. (41, 42)



Le col de l'utérus et sa muqueuse (43)

4) La zone de transformation

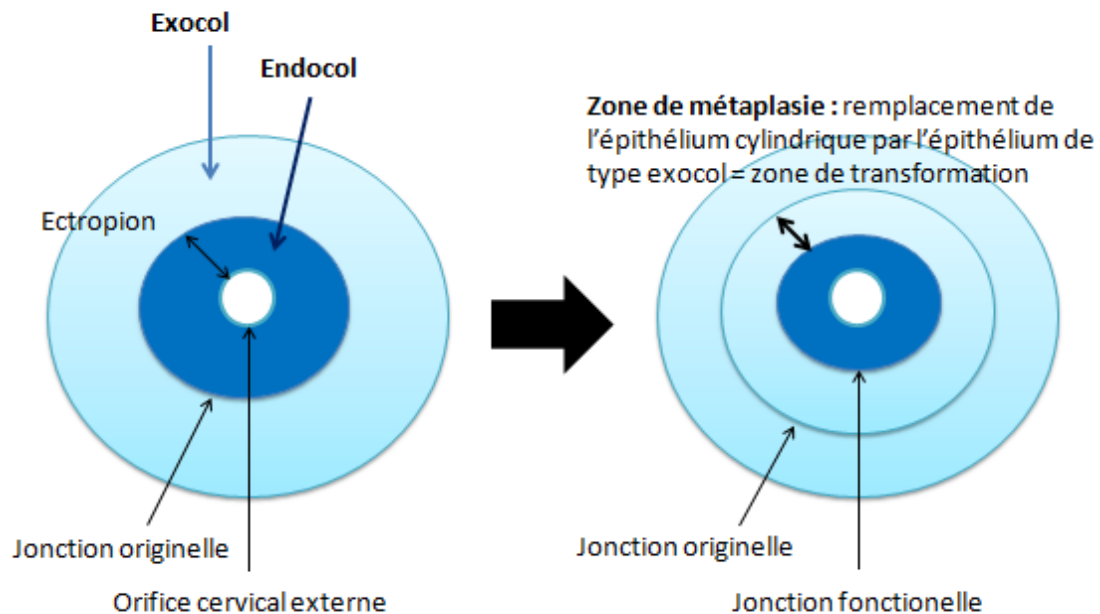
Avant la puberté, la jonction pavimento-cylindrique originelle, entre l'épithélium de type exocol et l'épithélium de type endocol, se situe au niveau de l'orifice cervical externe.

Après la puberté, les organes génitaux féminins se développent sous l'influence des œstrogènes. Le col gonfle, s'élargit et le canal endocervical s'allonge. Il en résulte une éversion sur l'exocol de l'épithélium cylindrique tapissant la partie inférieure du canal endocervical. Ce processus est appelé **ectropion**. La jonction pavimento-cylindrique originelle est alors située sur l'exocol loin de l'orifice cervical externe. (42)

Cet épithélium cylindrique de surface, situé en dehors de l'orifice cervical externe résiste mal au pH acide du vagin et il est souvent remplacé par un épithélium épidermoïde stratifié (pavimenteux, type exocol). On appelle **métaplasie**, le remplacement d'un type d'épithélium par un autre. La jonction qui se forme entre cet épithélium stratifié nouvellement formé et l'épithélium cylindrique s'appelle la **jonction fonctionnelle**. Elle est située le plus souvent autour de l'orifice cervical externe. La zone située entre la jonction originelle et la jonction fonctionnelle correspond à la **zone de transformation**. (42, 44)

La zone de transformation est un site privilégié d'infection à HPV oncogène et le point de départ des lésions précancéreuses du col.

Ceci peut entraîner le développement d'un carcinome au niveau du col de l'utérus, appelé « carcinome épidermoïde » si la zone concernée est l'épithélium de l'exocol et « adénocarcinome » si la zone concernée est située au niveau de l'endocol. Le carcinome épidermoïde est de loin le plus fréquent des deux (environ 90 à 95% des carcinomes). (44)

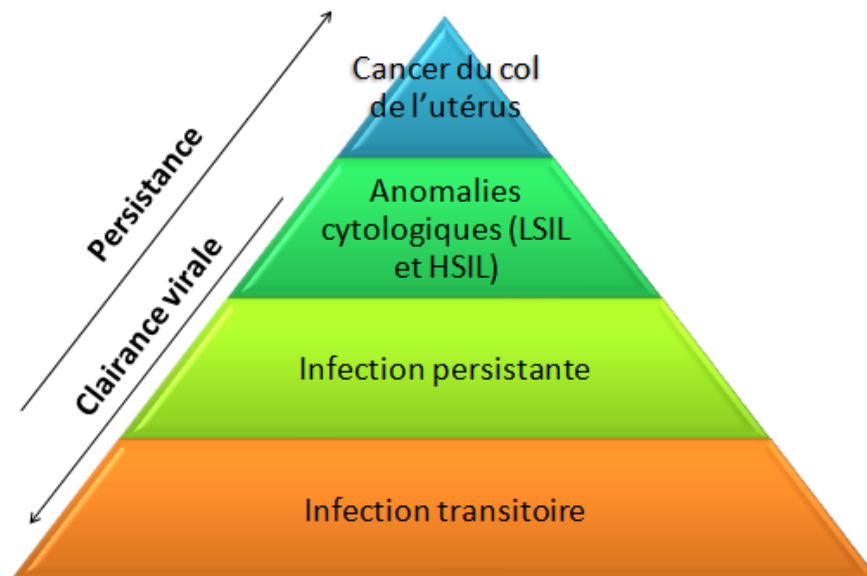


La zone de transformation en situation normale et anormale

C) L'infection persistante

C'est le caractère persistant d'une infection à HPV oncogène qui est le facteur de risque d'évolution vers le cancer invasif. Dans un faible pourcentage de cas l'infection pourra persister et conduire au développement de lésions précancéreuses voir d'un cancer invasif du col de l'utérus. Cela se produit chez les individus qui ne développent pas une réponse immunitaire adaptée. (27, 29)

Le schéma ci-dessous illustre la balance entre la clairance de l'infection par le HPV et le développement d'une infection persistante. La clairance virale est possible à tous les stades mais celle-ci devient de moins en moins probable au fur et à mesure que la sévérité des lésions augmente. Au stade de cancer, il n'y a plus de clairance virale.



Évolution de l'infection à HPV (26)

D) La carcinogenèse

La zone de transformation, localisée au niveau du col de l'utérus est le siège de la carcinogenèse. Le papillomavirus humain infecte les cellules de la couche basale de l'épithélium de la zone de transformation puis s'y réplique, avant que d'éventuelles cellules précancéreuses puis cancéreuses se développent.

Dans les cellules normales, les gènes suppresseurs de tumeurs contrôlent la croissance cellulaire et agissent pour prévenir le cancer.

Les deux gènes suppresseurs de tumeurs qui sont le plus affectés par les HPV oncogènes sont le p53 et le pRB. Ces deux gènes codent respectivement pour les protéines p53 et pRB qui sont des suppresseurs tumoraux :

- p53 régule la réplication de l'ADN et la prolifération cellulaire, contrôle l'autodestruction des cellules et constitue la cible la plus commune des altérations génétiques dans les cancers humains.
- pRB a un rôle de mécanisme de contrôle du cycle cellulaire et régule le fonctionnement cellulaire. (45, 46)

Dans le cas du développement du cancer du col de l'utérus, l'intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte entraîne l'inactivation de ces protéines « suppresseurs tumoraux », ce qui a pour effet de déréguler le cycle de croissance cellulaire, conduisant à une croissance cellulaire anarchique, caractéristique de tout processus tumoral. (46)

E) Les oncogènes viraux

Les gènes de la région précoce E6 et E7 sont des oncogènes qui affectent la division cellulaire.

L'oncoprotéine E6 favorise la dégradation de la protéine p53, empêchant ainsi le blocage du cycle cellulaire et l'apoptose cellulaire. L'oncoprotéine E7 interagit avec la protéine pRB, provoquant sa dégradation.

L'action des oncogènes du HPV sur les suppresseurs de tumeur de la cellule hôte provoque une division incontrôlée de cette dernière secondaire à la réplication,

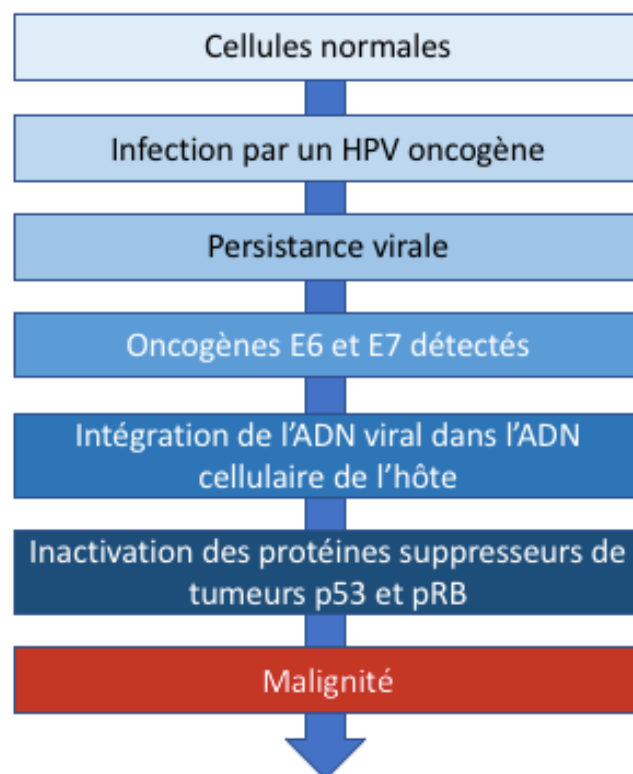
également incontrôlée, de l'ADN. Ces cellules hôtes peuvent devenir éventuellement des cellules cancéreuses. (47)

E6 va se lier à la protéine p53 de l'hôte, ce qui entrainera la dégradation de cette celle-ci. Cela va bloquer l'apoptose des cellules qui ont subi des mutations. (48)

La protéine suppresseur de tumeur p53 est ciblée par la protéine E6 du HPV oncogène et est dégradée dans la cellule. Il n'y a plus d'arrêt du cycle cellulaire pour permettre la réparation de l'ADN et l'apoptose cellulaire si l'ADN n'a pas pu être réparé. Cela engendre une réplication incontrôlée de l'ADN.

E7 va se lier à la protéine pRB de l'hôte et va altérer la fonction de contrôle de la prolifération cellulaire, de manière à ce que l'hôte ne puisse plus contrôler la division cellulaire. (49)

Le schéma ci-dessous résume la progression de l'HPV oncogène vers la persistance virale puis la malignité. L'HPV provoque ainsi une altération dans le fonctionnement normale de la cellule entrainant une croissance cellulaire incontrôlée et la malignité. Cela correspondra sur le frottis à des anomalies cytologiques dues aux lésions.



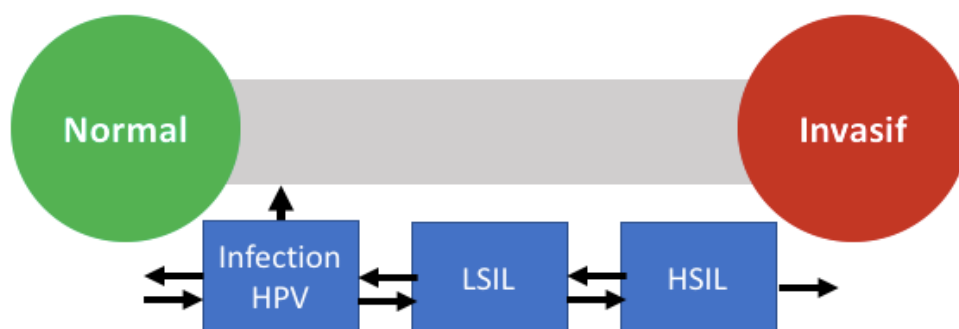
Processus d'évolution de l'infection par un HPV oncogène

F) Les lésions

Il existe deux types de lésions selon la classification cytologique issue de la lecture du frottis :

- **LSIL** : Low grade Squamous Intra-épithélial Lésion, correspond aux lésions de bas grade.
- **HSIL** : High grade Squamous Intra-épithélial Lésion, correspond aux lésions de haut grade.

Le schéma ci-dessous représente les différentes étapes d'évolution vers le cancer invasif du col de l'utérus.



Évolution du stade normal au cancer invasif du col de l'utérus

Le développement du cancer du col de l'utérus est un processus continu et lent. La progression de la maladie se fait sur des années et implique une transformation lente des lésions de bas de grade vers les lésions de haut grade au niveau de l'épithélium malpighien du col de l'utérus.

Il y a également d'autres facteurs mais ils sont considérés comme cofacteurs et pour lesquels le niveau de risque associé d'évolution vers le cancer invasif du col de l'utérus est très largement inférieur au premier, par exemple le tabac et l'immunodépression. (50, 51)

1) Les classifications cytologique et histologique

Trois terminologies internationales sont utilisées pour décrire la progression des anomalies cellulaires : le système Bethesda et le système de classification de Richart et de l'OMS.

a) Le système Bethesda

Ce système est mis en place depuis 2001. Il est le seul recommandé pour formuler le compte rendu cytologique. Il s'applique quel que soit la technique du frottis.

Système de Bethesda
Normale
ASC (ASC-US ou ASC-H)
LSIL
HSIL
Cancer cervical invasif

ASC signifie atypie des cellules malpighiennes. Il existe les termes ASC-US et ASC-H. ASC-US signifie que l'atypie des cellules malpighiennes est de signification indéterminée. Quant au terme ASC-H, il correspond à une atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliales de haut grade. L'évolution correspond aux lésions de bas et de haut grade vu précédemment. (52)

b) Les systèmes Richart et OMS

Richart	OMS
Normale	Normales
Manifestations inflammatoires	Manifestations inflammatoires
CIN I	Dysplasie légère
CIN II	Dysplasie modérée
CIN III	Dysplasie sévère
	Carcinome in situ
Cancer cervical invasif	Cancer cervical invasif

Ces deux systèmes s'appliquent à la méthode de la biopsie, ils font partie des classifications histologiques.

La classification histologique de Richart décrit les CIN (« Néoplasie cervicale intra-épithéliale ») en 3 stades de gravité croissante : CIN I, CIN II et CIN III.

- **Le stade CIN I** correspond aux lésions de bas grade. Celles-ci occupent le tiers inférieur de l'épithélium. On peut observer la présence de koïlocytes, c'est-à-dire la formation de cavités dans les cellules épithéliales.
- **Le stade CIN II** correspond aux lésions de grade intermédiaire, les lésions occupent les deux tiers inférieurs de l'épithélium.
- **Le stade CIN III** correspond aux lésions de haut grade, dans ce cas, tout l'épithélium est concerné par la lésion. C'est le stade du carcinome in situ, il précède le cancer invasif du col de l'utérus. (52)

La classification de l'OMS utilise les termes de dysplasies légères à sévères puis carcinome in situ. Le terme dysplasie est un processus pathologique entraînant la survenue d'anomalies cellulaires au niveau de l'épithélium malpighien. Celui-ci survient lors du processus de développement de cancer.

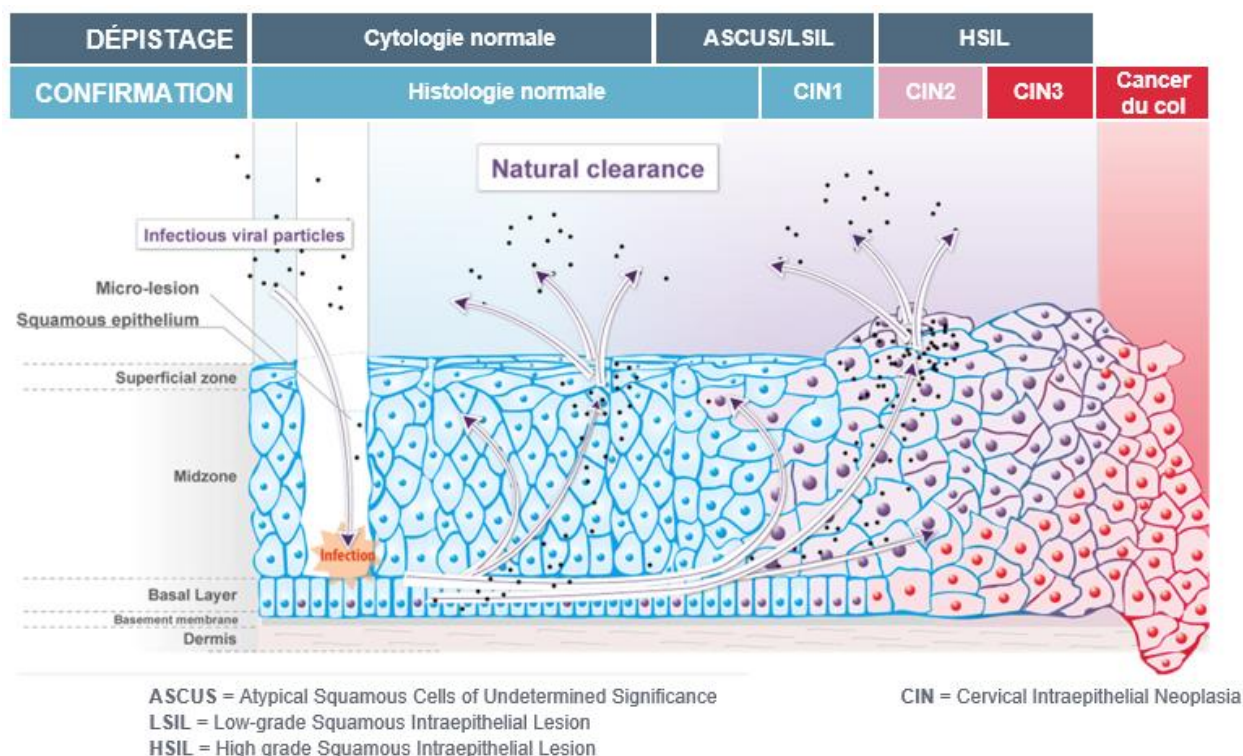
La phase du cancer invasif du col de l'utérus est caractérisée par la présence de cellules localisées sur toute l'épaisseur de l'épithélium et l'envahissement du tissu sous-jacent. La membrane basale sera franchie. Ainsi les cellules anormales vont pouvoir se propager vers d'autres organes, soit par la voie sanguine soit lymphatique.

2) Correspondance entre les deux classifications

La correspondance entre la classification cytologique et histologique est la suivante :

- les lésions de bas grade (LSIL) correspondent aux dysplasies légères et aux CIN I
- les lésions de haut grade (HSIL) correspondent aux dysplasies modérées, sévères et carcinome in situ ainsi qu'aux CIN II et III (53)

Le schéma ci-dessous montre les correspondances entre les deux classifications et illustre également l'évolution de l'infection jusqu'au cancer du col au niveau cellulaire.

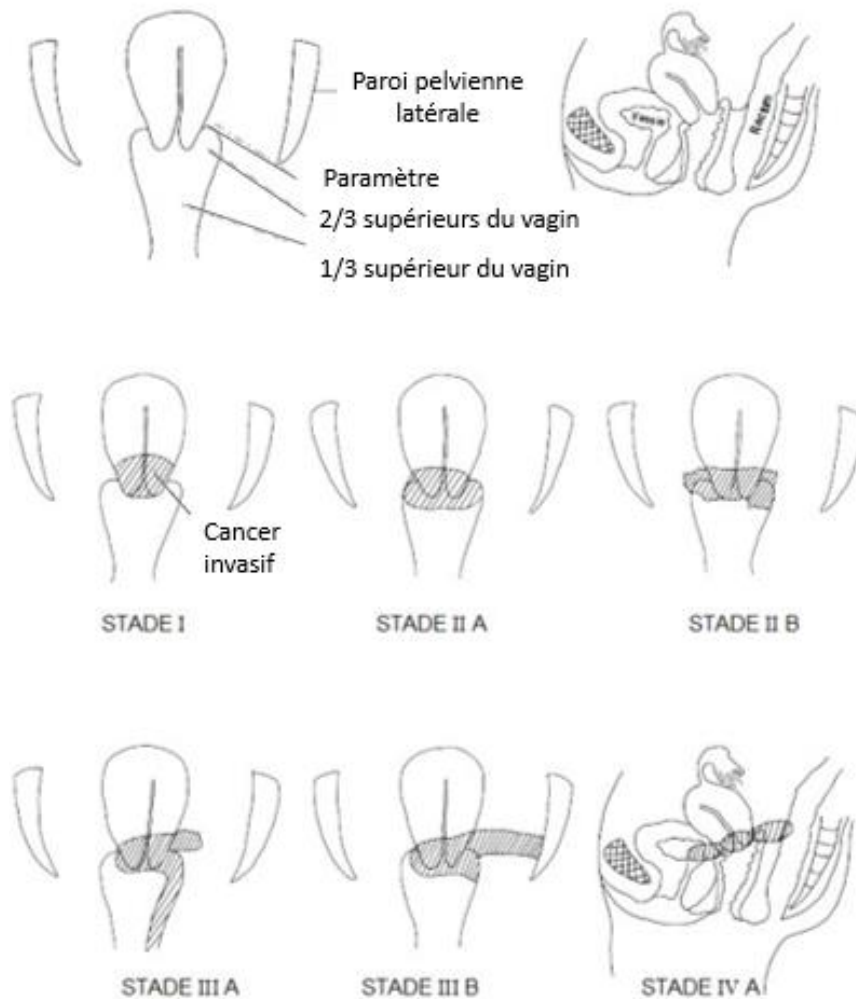


Évolution du papillomavirus humain : des lésions au cancer du col de l'utérus

G) Les stades du cancer du col de l'utérus

Il existe différents stades du cancer invasif.

Lors du stade 1, le carcinome est présent au niveau du col de l'utérus. Ensuite, lors du stade 2, il va s'étendre au-delà du col de l'utérus vers le vagin. Puis, il va s'étendre aux parois pelviennes (stade 3), enfin il peut s'étendre vers la vessie, le rectum ou vers d'autres organes du corps. Au stade 1, le pronostic de survie est de 90%, au stade 4, celui-ci n'est plus que de 15%.



Représentation des différents stades cliniques du cancer invasif du col de l'utérus (44)

L'infection, par les HPV oncogènes, peut aussi entraîner un adénocarcinome du col de l'utérus mais cela est peu fréquent, environ 10% des cas de cancer du col. Un adénocarcinome est une tumeur rare et difficile à détecter par frottis car celles-ci restent localisées au niveau de l'endocol.

Dans 80% des adénocarcinomes du col de l'utérus, le papillomavirus humain est mis en cause. (54)

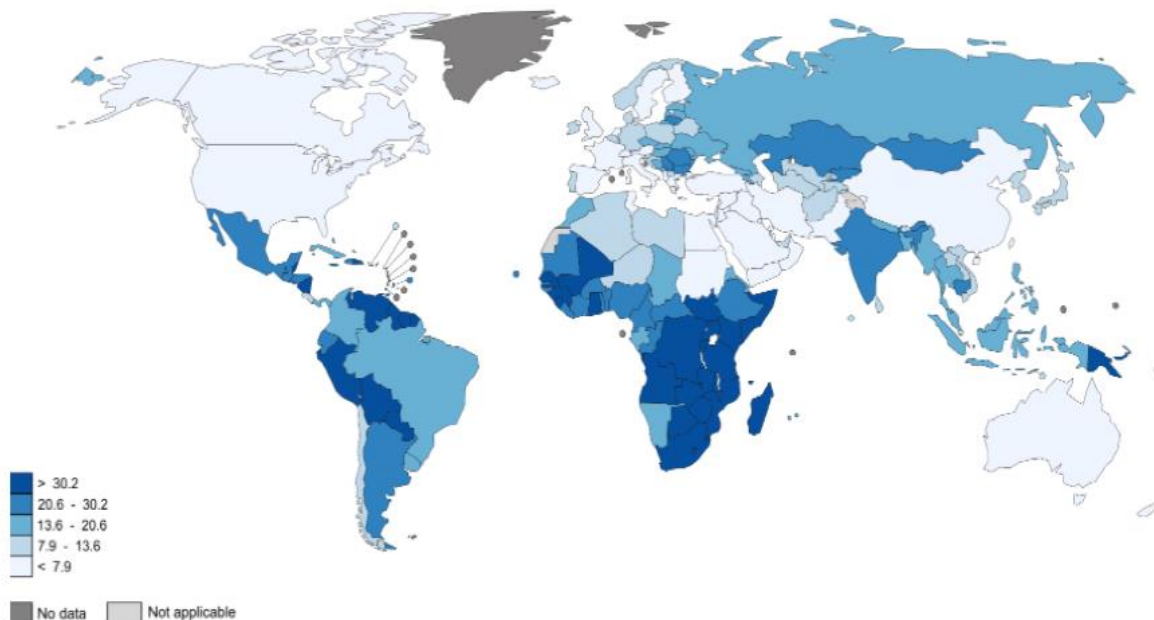
H) Épidémiologie

1) Dans le monde

a) Taux d'incidence et de mortalité

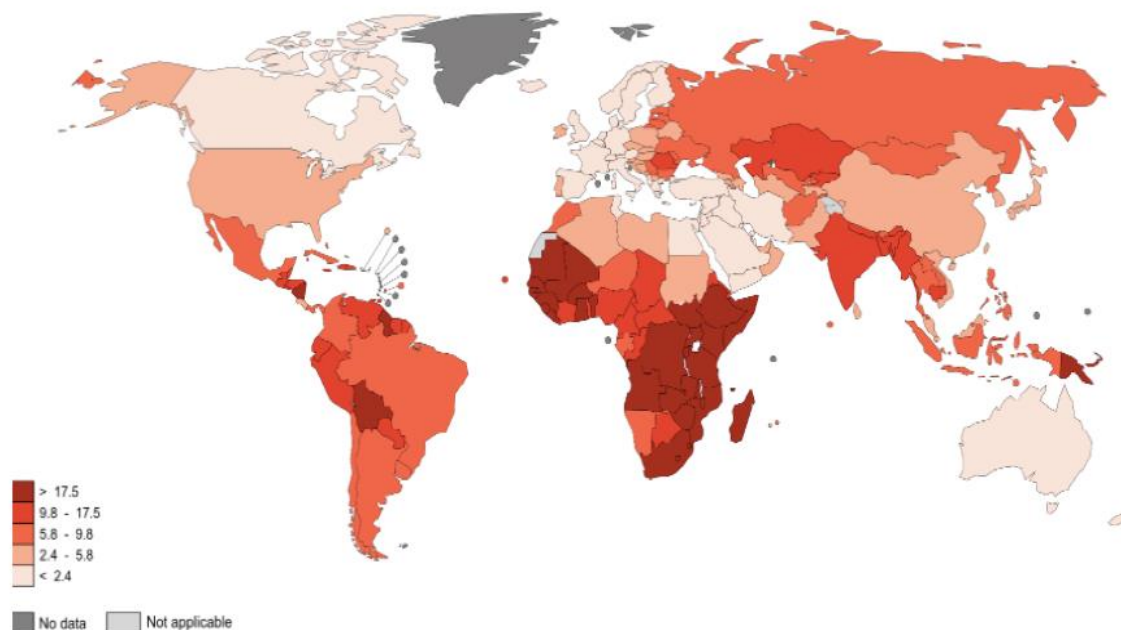
Avec 570 000 nouveaux cas en 2018, le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme après les cancers du sein, colorectal et du poumon. Sa mortalité était estimée à 266 000 cas en 2012, dont environ 95 % dans les pays en développement, où il est la première cause de mortalité, par cancer, dans la population féminine.

On observe une grande inégalité de répartition de l'incidence entre les pays développés et en développement. L'Afrique Sub-saharienne, l'Amérique du sud, les Caraïbes, l'Asie méridionale et du Sud-Est ont les taux d'incidence les plus importants. Contrairement aux pays de l'Europe (à l'exception de quelques pays de l'Europe de l'est) à l'Amérique du Nord et au Japon, qui ont les taux d'incidence les plus faibles.



Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus en 2012 dans le monde (55)

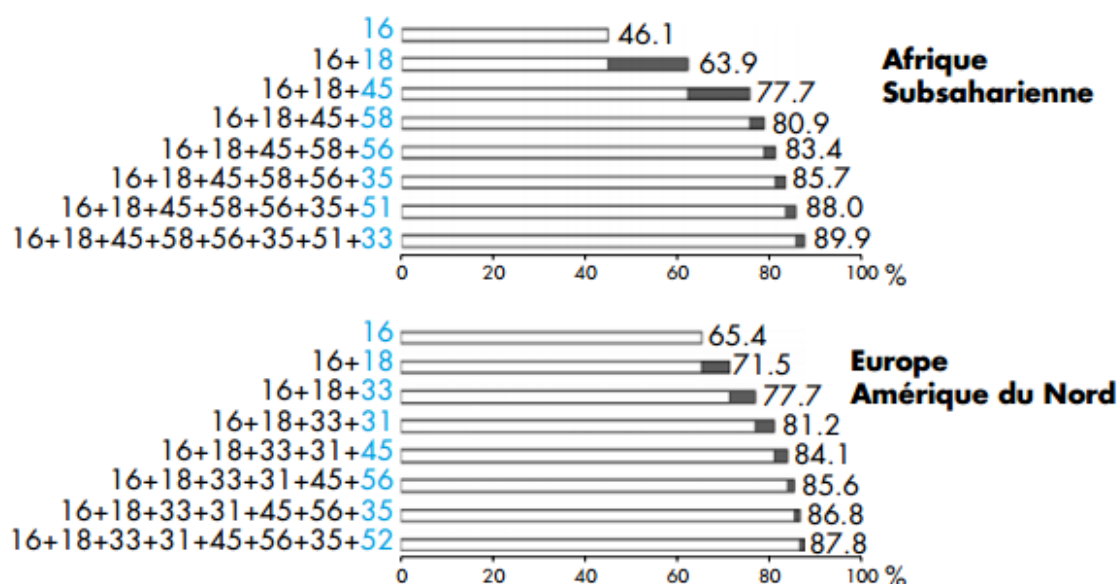
Concernant la mortalité liée au cancer du col de l'utérus, la répartition est identique à l'incidence. La seule différence que l'on puisse noter est que les taux sont plus bas. Ces variations d'incidence et de mortalité selon les régions du monde sont liées principalement aux différences d'accès au dépistage par frottis.



Taux de mortalité du cancer du col de l'utérus en 2012 dans le monde (55)

b) HPV oncogènes impliqués

Dans le monde, la répartition des HPV oncogènes dans les différents types de cancer n'est pas la même. On observe une hétérogénéité notamment entre l'Afrique Subsaharienne et l'Europe associée avec l'Amérique du Nord. Cependant, le génotype 16 reste dominant avec une implication de 46,1 % en Afrique Subsaharienne et de 65,4 % en Europe et Amérique du Nord dans les différents types de cancer. En revanche, les HPV 31 et 33 que l'on retrouve fréquemment en France ne sont pas présents ou très peu en Afrique Subsaharienne. Inversement pour les génotypes 58 et 56.



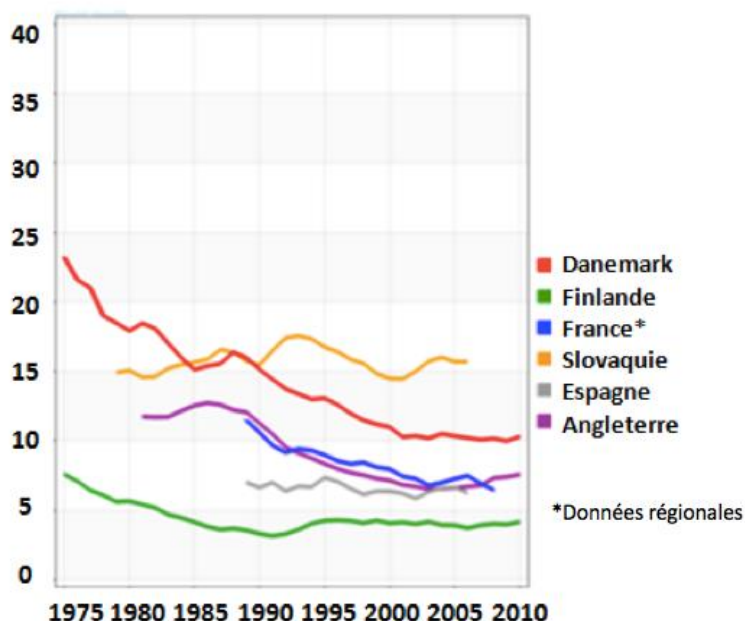
Répartition géographique des HPV oncogènes (14, 56)

2) En Europe

En 2012, environ 67 000 cas de cancer de col ont été diagnostiqués en Europe. Il y a eu environ 28 000 décès.

Avec près de 58 400 nouveaux cas, le cancer du col de l'utérus est le huitième cancer le plus fréquent chez la femme en Europe. Il est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes âgées de 15 à 44 ans. (57)

La situation est différente selon les pays de l'Europe. Les pays de l'Est comme la Slovaquie, la Roumanie ou encore la Slovaquie sur le graphique, ont des taux d'incidence plus élevés que les pays de l'Ouest comme la Finlande. (58)



Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus (pour 100 000) dans les différents pays d'Europe (58)

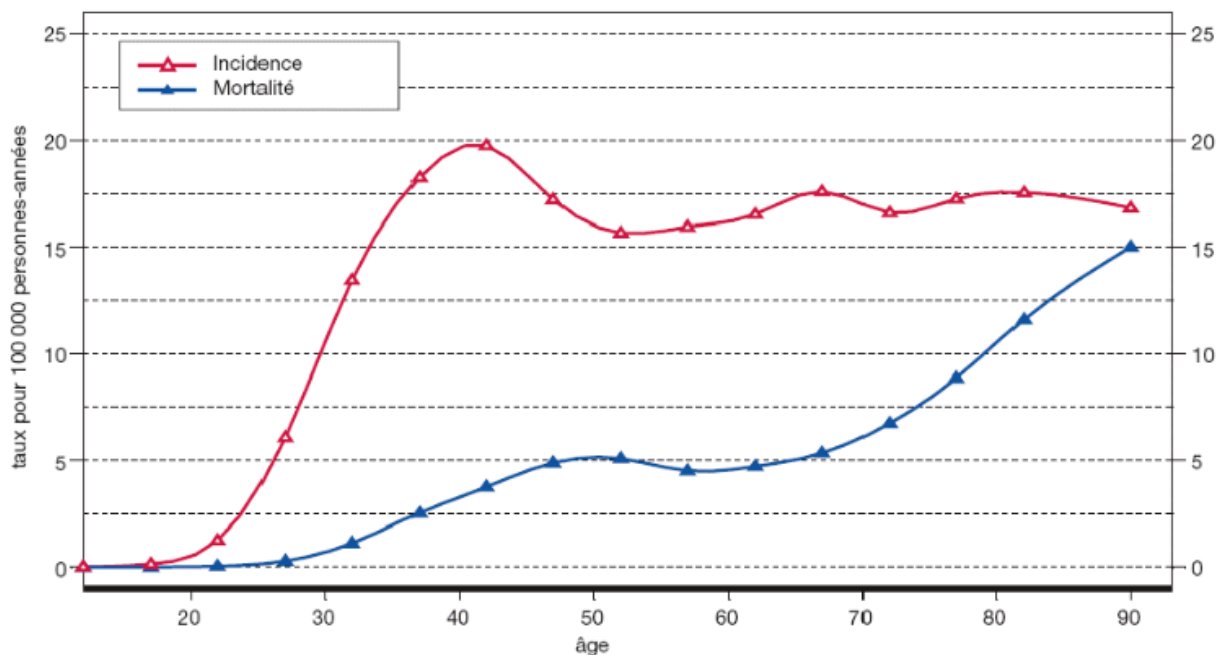
Quant à la mortalité, il est la 7^{ème} cause de décès par cancer des femmes en Europe.

a) En France

En France, le cancer du col de l'utérus est le dixième cancer le plus fréquent. Chaque année, malgré le dépistage, environ 3 000 cancers du col de l'utérus sont diagnostiqués et 1 100 décès dus à ce cancer surviennent. Il est le 11^{ème} cancer en termes d'incidence et le 10^{ème} en termes de mortalité.

Le graphique ci-dessous représente le nombre de nouveaux cas diagnostiqués et le nombre de décès en France métropolitaine. On observe qu'il y a des nouveaux cas diagnostiqués dès 20-29 ans et que cela augmente jusqu'à l'âge de 40-49 ans où on observe un pic. Au total, il y a eu 3 028 cas diagnostiqués en 2012. Concernant les décès, la moyenne d'âge est de 66 ans.

La survie nette des patientes diagnostiquées entre 1989 et 2004 est de 87% à un an, 66% à 5 ans et 59% à 10 ans. (59, 60)



Incidence et mortalité du cancer du col de l'utérus selon l'âge en France en 2000

b) **Au Royaume-Uni**

Au Royaume-Uni, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes âgées de moins de 35 ans. (61)

Il est le 12^{ème} cancer le plus fréquent chez les femmes, ce qui représente environ 2% de tous les nouveaux cas de cancer chez les femmes.

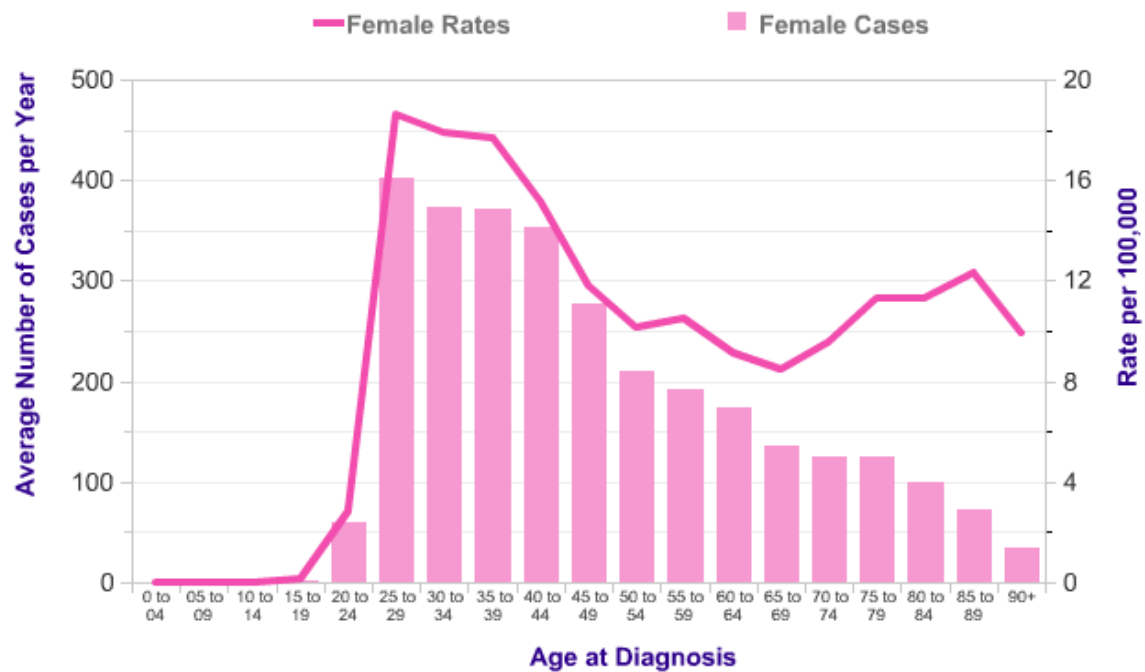
En 2012, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués était de 3 044. Le taux d'incidence est de 9 nouveaux cas de cancer du col utérin pour 100 000 femmes au Royaume-Uni.

	Angleterre	Pays de Galles	Ecosse	Irlande du Nord	Royaume-Uni
Nombre de nouveaux cas	2 517	149	379	81	3126
Taux incidence	9,1	9,5	13,7	8,6	9,5

Nombre de nouveaux cas et taux d'incidence pour 100 000 personnes chez les femmes au Royaume-Uni en 2015 (62)

L'incidence du cancer du col de l'utérus, au Royaume-Uni, est fortement liée à l'âge. Les premiers cancers sont diagnostiqués à l'âge de 19 ans avec un pic chez les femmes âgées de 25 à 29 ans. Un deuxième pic est observé chez les femmes de 85 à 89 ans.

Entre 2010 et 2012, 78 % des cas de cancer du col ont été diagnostiqués chez des 25-64 ans, et 11 % des cas ont été diagnostiqués chez les femmes de 75 ans et plus.



Nombre de nouveaux cas par an, le taux pour 100 000 personnes ainsi que l'âge au moment du diagnostic (62)

III. Dépistage et prise en charge

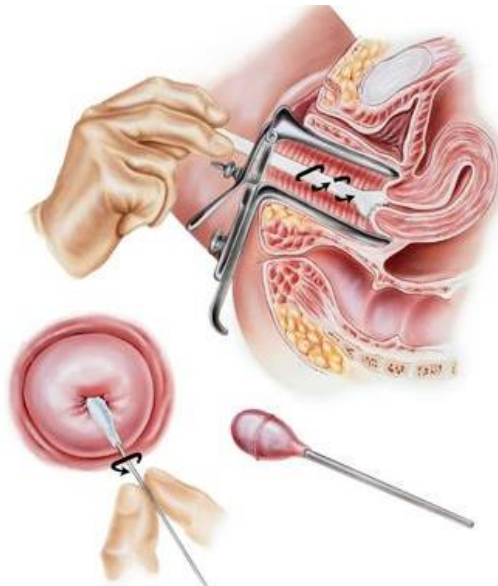
A) Les moyens du dépistage

Le but du dépistage est de détecter des modifications précancéreuses chez toutes les femmes pouvant avoir un risque de cancer du col utérin, dont la plupart ne présenteront aucun symptôme. Si les modifications précancéreuses ne sont pas traitées, elles pourront alors évoluer en cancer.

Il existe plusieurs examens pour dépister le cancer du col de l'utérus. Le frottis de Papanicolaou est le seul qui a été utilisé à de grandes échelles et qui a démontré qu'il peut réduire l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus. (63)

1) Le frottis de Papanicolaou

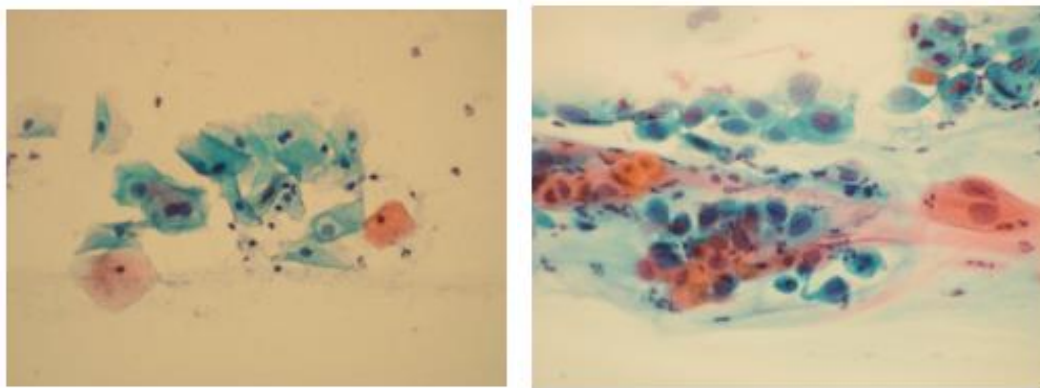
Le frottis de Papanicolaou également appelé test PAP ou cytologie vaginale, est un test de dépistage simple et sans douleur. Il consiste à prélever un écouvillon au niveau du col de l'utérus grâce à une spatule ou une petite brosse.



Technique pour réaliser un frottis du col de l'utérus

Ces cellules vont être examinées au microscope. Selon leur aspect, le col sera soit « normal », soit il présentera des anomalies correspondant à des lésions appelées dysplasie, soit un cancer du col de l'utérus. Si des anomalies sont trouvées, la patiente sera alors contactée rapidement pour d'autres examens.

Le frottis de Papanicolaou été inventé par le docteur Georges Nicholas Papanicolaou. C'est un test performant, de nombreux médecins le considèrent comme le meilleur outil de dépistage du cancer du col utérin, même si sa fiabilité n'est pas de 100 %. (64)



Observation au microscope de lames de frottis du col de l'utérus.

Sur la lame de gauche, nous pouvons observer une infection du col utérin par un HPV, sur celle de droite, une dysplasie de haut grade du col utérin. (65)

Le système de Bethesda doit être utilisé pour formuler les résultats du frottis. Dans le tableau ci-dessous se trouvent les différents résultats de frottis possibles avec leur signification et les examens complémentaires à effectuer. (66)

Résultat	Signification	Examens complémentaires
Frottis normal	Absence de cellules anormales	Aucun
Frottis ininterprétable	Le prélèvement est "parasité " par une infection, une inflammation, trop de sang, ou il ne comporte pas comme il le devrait un échantillon cellulaire complet recueilli sur différentes parties du col.	Nouveau frottis
ASC-US	Les cellules sont bénignes ou dysplasiques.	Nouveau frottis dans six mois ou Test HPV ou Colposcopie
ASC-H	Les cellules ne sont pas clairement anormales, mais possibilité de lésion plus avancée	Colposcopie
LSIL	Dysplasie légère et/ou présence de condylome.	Nouveau frottis dans quatre à six mois ou Colposcopie
HSIL	Dysplasie modérée à sévère	Nouveau frottis dans quatre à six mois, ou Colposcopie

2) Le test HPV

La HAS recommande l'utilisation du test HPV exclusivement dans le cadre d'un frottis de dépistage de type ASC-US. Ceux-ci représentent environ 150 000 frottis sur les six millions de frottis annuels en France.

Il s'agit d'un examen de biologie moléculaire reposant sur la mise en évidence d'ADN viral dans les cellules infectées. Lorsque ce test est positif, un HPV oncogène est présent.

Ce test peut être réalisé à partir de deux types de prélèvements :

- soit via une petite brosse, effectué après avoir reçu un résultat de frottis pathologique
- soit directement effectué par le laboratoire sur un frottis s'il a été fait selon la technique de « milieu liquide » ou « couche mince ».

En 2002, l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, aujourd'hui faisant partie de la HAS, Haute Autorité de Santé) a évalué deux méthodes permettant de détecter le type d'HPV oncogènes : la PCR (amplification en chaîne par la polymérase) et à l'Hybrid Capture® 2. Suite à son évaluation, l'ANES précise que :

- la PCR et Hybrid Capture 2 sont les meilleures techniques pour détecter l'ADN des HPV génitaux et donc déterminer le type d'HPV oncogène
- le résultat de la recherche des HPV oncogènes décrira uniquement la présence ou l'absence d'HPV. (66)

L'absence d'HPV oncogènes exclut, avec une quasi-certitude, l'existence de lésions. Ainsi, il ne sera pas nécessaire de réaliser d'autres examens. Au contraire, la présence d'HPV oncogènes justifie la réalisation d'une colposcopie. (67)

3) La colposcopie

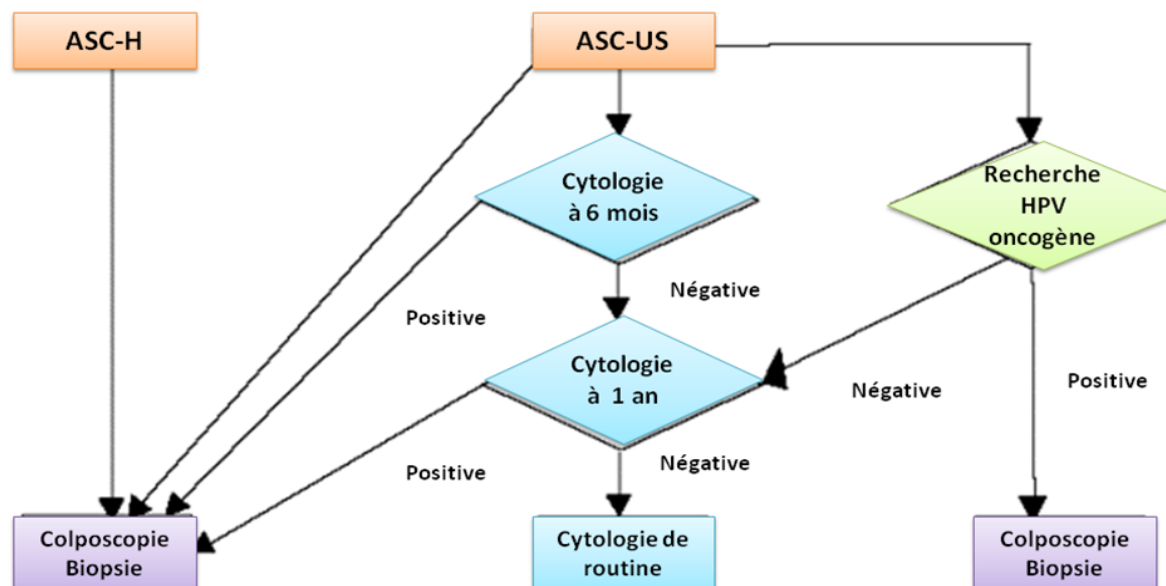
La colposcopie a pour but de détecter les anomalies au niveau de la muqueuse du col de l'utérus. Elle permet de rechercher de façon plus détaillée des lésions anormales en surface mais aussi en profondeur. Pour cela, à l'aide d'un microscope binoculaire et après avoir utilisé des colorants (solution d'acide acétique et de lugol), le professionnel de santé va examiner le col de l'utérus. Cet examen est indolore.

En fonction de l'aspect du col, le professionnel de santé pourra effectuer lors de cet examen, une ou des biopsies afin de confirmer le diagnostic. Il s'agit de prélèvements de fragments de muqueuse qui recouvre le col. Les biopsies ne sont pas douloureuses mais peuvent provoquer des légers saignements.

Lorsqu'une cytologie est anormale et qu'une colposcopie est réalisée et considérée comme normale, il est nécessaire d'effectuer un nouveau frottis trois à six mois après. Si celui-ci est toujours positif et évoque une lésion de haut grade, une conisation est indispensable, même si la colposcopie est normale. (68)

La colposcopie est indiquée dans les cas suivants :

- un frottis anormal évocateur d'une lésion de haut ou bas grade ou de type ASC-US avec un test HPV positif pour les HPV oncogènes
- des anomalies sur la vulve évoquant une infection à HPV
- des tests HPV positifs persistants
- un col d'aspect anormal
- pour retirer la tumeur du col de l'utérus lors d'une opération chirurgicale
- pour vérifier l'absence de lésions, lors de la surveillance, après le traitement (69)



Le dépistage des cellules ASC-H et ASC-US (66)

B) Le dépistage en France

1) Recommandation et couverture

Selon les recommandations de l'ANAES, le dépistage concerne toutes les femmes entre 25 et 65 ans.

L'objectif du dépistage est de détecter précocement, grâce au frottis, des cellules anormales qui peuvent correspondre à des véritables lésions précancéreuses.

Chaque année en France, 31 000 lésions précancéreuses ou cancéreuses sont dépistées sur 235 000 prélèvements anormaux. On estime que 90 % des cancers du col de l'utérus pourraient être évités grâce au dépistage.

Le frottis est recommandé tous les trois ans après deux frottis cervico-utérin négatifs à un an d'intervalle. (64)

Chaque année, en France, six millions de frottis sont réalisés dans le cadre du dépistage individuel. (70)

Le tableau, ci-dessous, réalisé à partir des données de la HAS, montre l'évolution du taux de couverture du frottis cervico-utérin chez les femmes âgées de 25 à 65 ans. Le taux de couverture est d'environ 57 % entre 2006 et 2008.

Période	Population étudiée	Nombre de femmes dépistées	Taux de couverture
2003 - 2005	122 447	70 966	58 %
2004 - 2006	123 218	71 415	58 %
2005 - 2007	123 894	71 443	57,7 %
2006 - 2008	126 450	71 568	56,6 %

Évolution du taux de couverture par frottis utérin chez les femmes de 25 à 65 ans en France (France métropolitaine et DOM)

Si l'on regarde, selon les classes d'âges, le taux de couverture est seulement de 45,7 % chez les jeunes femmes de 20 à 24 ans. Il augmente aux alentours de 60 % chez les femmes âgées de 25 à 65 ans puis diminue pour atteindre 34,9 % chez les femmes de 65 à 69 ans.

Classe d'âge	Population étudiée	Nombre de femmes dépistées	Taux de couverture
20 – 24 ans	11 290	5 165	45,7 %
25 – 29 ans	16 144	9 529	59 %
30 – 34 ans	17 770	10 934	61,5 %
35 – 39 ans	18 421	11 380	61,8 %
40 – 44 ans	17 909	10 906	60,9 %
45 – 49 ans	16 639	9 754	58,6 %
50 – 54 ans	15 735	8 239	52,4 %
55 – 59 ans	14 917	7 055	47,3 %
60 – 64 ans	10 769	4516	41,9 %
65 – 69 ans	5 283	1 845	34,9 %

Taux de couverture par frottis cervico-utérin selon la classe d'âge en France de 2006 à 2008 (70)

Il existe des inégalités sociales dans le dépistage du cancer du col de l'utérus. Les femmes ayant de faibles revenus, bénéficiant de la CMU ou ayant un niveau d'étude bas (inférieur au baccalauréat) sont souvent moins dépistées. (71)

Ainsi, pour augmenter ce dépistage et réduire les inégalités, l'arrêté du 3 février 2010 a prévu la réalisation systématique d'un frottis cervico-utérin à toutes les femmes enceintes lors du premier examen prénatal. (72)

En France, le dépistage est individuel, spontané et non organisé. Il n'existe pas, à ce jour, de programme national de dépistage organisé, à l'image des programmes de dépistage du cancer colorectal ou du sein.

Le dépistage a permis de diminuer de moitié en 20 ans le nombre de décès par cancer invasif du col de l'utérus. Les taux d'incidence et de mortalité tendent cependant à stagner, malgré les efforts pour augmenter le dépistage. (73)

2) Le dépistage organisé

Depuis les années 90, les départements de l'Isère, du Haut-Rhin et Bas-Rhin et de la Martinique ont mis en place un dépistage dit "organisé" du cancer du col de l'utérus

Chaque structure a mis en place une organisation spécifique :

- L'Alsace (Haut-Rhin et Bas-Rhin) invite les femmes de 25 à 65 ans qui n'ont pas fait de frottis dans les trois dernières années. Tous les résultats des frottis sont recueillis par la structure.
- L'Isère invite les femmes de 50 à 74 ans tous les deux ans. Seuls les résultats faisant partie du dépistage organisé sont recueillis.
- La Martinique invite les femmes de 25 à 65 ans, tous les trois ans. Les jeunes femmes de 20 à 24 ans peuvent également bénéficier de frottis dans le cadre du dépistage organisé. La structure recueille les résultats de tous les frottis et des examens de suivi réalisés dans le cadre du dépistage organisé.

Les résultats de ces différents programmes ont été analysés. Une seule tranche d'âge a été comparée, celle des femmes âgées de 50 à 65 ans, c'est la seule tranche d'âge commune aux quatre départements.

Les indicateurs d'impact (le taux de couverture et de participation) ont démontré que, même si la participation au dépistage organisé était assez faible, le programme a permis une nette augmentation de la couverture de dépistage, notamment dans les départements métropolitains. Cette contribution, plus forte pour les tranches d'âge jeunes, maintient le taux de couverture à un niveau élevé après l'âge de 50 ans en Alsace et en Isère alors que la moyenne nationale chute après cet âge. Cela pourrait signifier que le programme de dépistage organisé recrute parmi les femmes qui ne font pas ou plus de frottis.

Au final, les résultats des analyses montrent que les structures de gestion du dépistage du cancer du col de l'utérus ont un rôle important à jouer pour augmenter le taux de couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus mais aussi pour aider à la surveillance de l'évolution des lésions précancéreuses et cancéreuses, notamment en raison de la mise sur le marché des deux vaccins anti-HPV : Cervarix® et Gardasil®.

Dans son rapport, l'InVS (l'Institut national de Veille Sanitaire) a émis une recommandation au niveau national. L'organisation du dépistage pratiquée en Alsace apparaît comme la référence à suivre car elle permet d'étudier et d'assurer un suivi de l'ensemble des frottis réalisés. De plus, elle cible les femmes qui n'ont pas fait de frottis depuis trois ans. (74)

C) Le dépistage au Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, les femmes âgées de 20 à 64 ans bénéficient tous les trois à cinq ans d'un dépistage du cancer de col de l'utérus. (75)

Le programme de dépistage comprend plusieurs actions.

Tout d'abord, ce programme comporte un système d'invitations et des rappels en cas de non-réponses. Si les femmes ne souhaitent plus recevoir d'appels, elles doivent alors écrire et le justifier. Le but de cela est d'associer le dépistage à un comportement « correct ».

Les femmes à risques, c'est-à-dire sexuellement actives, ne sont plus les seules à être ciblées, toutes les femmes de 20 à 64 ans sont concernées par la campagne de dépistage sont concernées.

La fréquence des frottis est augmentée, l'intervalle d'années passe de cinq ans à trois ans.

Le dépistage s'ancre plus dans les mentalités qu'auparavant même si certaines voient cela comme un devoir ou comme une « violation du droit de la femme ».

Actuellement, le programme national « NHS Cervical Screening » réalise le dépistage chaque année de 3,4 millions de femmes au Royaume-Uni. Mais le taux de couverture du frottis cervico-utérin a diminué entre 2002 et 2007, passant de 81,6 % à 79,2 % en particulier chez les jeunes femmes, ce qui est préoccupant.

D) Les traitements curatifs

1) Traitements des lésions

Les traitements consistent à enlever les lésions avant qu'elles n'évoluent en cancer. Ils sont assez simples et peuvent être réalisés sans hospitalisations. Il existe différentes méthodes en fonction du grade des lésions.

a) Les lésions CIN I

Lorsqu'une femme présente des lésions CIN I, soit elle sera uniquement surveillée, soit le médecin détruira les lésions par vaporisation laser ou par cryothérapie, (destruction par congélation). Il peut également les enlever soit par une exérèse au laser, soit le plus souvent à l'anse diathermique. Cela consiste à enlever la lésion à l'aide d'une petite anse métallique chauffée par le passage du courant électrique. Les traitements qui détruisent les lésions sont réalisés sans anesthésie, contrairement à l'exérèse.

b) Les lésions CIN II et CIN III

Lorsqu'une femme présente des lésions CIN II ou CIN III, les lésions seront systématiquement traitées, en général par une conisation. C'est une opération chirurgicale qui consiste à enlever une partie du col de l'utérus. Elle est réalisée sous anesthésie locale ou générale et selon différentes techniques :

- au bistouri assez rare
- au laser, peu utilisée car l'opération est longue
- à l'anse diathermique appelée ECAD (Électro Conisation à l'Anse Diathermique), la plus utilisée
- à la pointe fine électrique, appelé SWETZ (Straight Wire Excision of Transformation Zone)

Si la patiente souhaite avoir des enfants, la portion du col retirée sera la plus réduite possible.

Quelle que soit la lésion, une surveillance est indispensable après le traitement car l'efficacité de la conisation n'est pas de 100 %. (76)

La conisation est une intervention plutôt fréquente et qui comporte peu de risques. Le principal risque est l'hémorragie, en effet, le saignement peut apparaître dès les premières heures et ce, pendant les 15 jours suivant l'opération chirurgicale. Si le saignement continue, la patiente doit consulter son médecin. Afin de réduire ce saignement, une compresse vaginale peut être mise en place. L'hémorragie peut entraîner une nouvelle intervention chirurgicale, mais cela reste rare.

La conisation n'entraîne pas de douleurs post-opératoires.

En revanche, elle a des conséquences obstétricales. Sachant qu'aujourd'hui, la première grossesse arrive de plus en plus tard chez les femmes, les patientes ayant des antécédents de conisation doivent faire l'objet d'attentions particulières durant le suivi de la grossesse. Les gynécologues sont d'ailleurs préoccupés par cela. Il se passe environ 20,5 mois seulement en moyenne entre la conisation et le premier accouchement.

Elle peut engendrer divers risques obstétricaux : l'accouchement prématuré, un poids de naissance en dessous de la moyenne ou encore le col qui reste béant.

L'accouchement prématuré est le risque le plus fréquent, qui augmente les risques de maladies, de blessure ou d'handicap chez les nourrissons.

La conisation peut également avoir des conséquences pendant la durée de la grossesse. (77, 78)

Plus tard, une sténose, c'est-à-dire un rétrécissement du col, peut survenir. L'écoulement des règles ne pourra pas se faire normalement et il sera plus difficile d'effectuer la surveillance du col. Elle nécessitera une dilation et rarement, une intervention. Elle peut provoquer des difficultés d'ouverture du col au moment de l'accouchement mais cela est rare. (79)

Le taux de risque de récurrence après une conisation est compris entre 3 et 30 %. (80)
En moyenne, les lésions récidivent environ 14 mois après l'opération. Cependant, des cas ont été observés avec une réapparition après deux mois au plus tôt et 37 mois au plus tard. (81)

2) Traitements du cancer du col de l'utérus

Il existe différentes prises en charges pour traiter le cancer invasif du col de l'utérus. Son choix dépendra du stade du cancer, de la taille de la tumeur, du désir de la femme d'avoir des enfants et de l'âge de la femme.

Selon l'évolution du cancer, les traitements ont plusieurs buts :

- guérir du cancer en détruisant la tumeur et les autres cellules cancéreuses présentes
- stopper l'évolution de la tumeur
- traiter les symptômes afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

a) La chirurgie

Elle permet d'enlever la tumeur. Son étendue va dépendre de l'extension du cancer. Les cancers précoces et les cancers micro-invasifs sont traités par cette méthode. Si la femme souhaite garder la possibilité d'avoir un enfant, une chirurgie conservatrice sera envisagée, elle consiste à n'enlever que le col de l'utérus.

b) La radiothérapie

Les cellules cancéreuses vont être détruites par les rayons. Soit il s'agira d'une radiothérapie externe utilisant un appareil spécial, l'accélérateur linéaire de particules qui permet de diriger les rayons vers la tumeur et certains tissus voisins, en traversant la peau, soit d'une curiethérapie, qui consiste à placer des sources radioactives sous forme de billes ou de petits fils qui seront directement au contact de la tumeur.

c) La chimiothérapie

Elle utilise des médicaments anticancéreux administrés par perfusion. Dans certains cas, la radiothérapie est associée à la chimiothérapie. Si les traitements induisent une ménopause artificielle, il peut être proposé un traitement hormonal. (82)

IV. Les vaccins anti-HPV

A) Indication

L'objectif de la vaccination anti-HPV est de prévenir l'infection à un HPV oncogène, et bien sûr la survenue de lésions précancéreuses et du cancer de col.

La stratégie optimale est d'associer le dépistage des lésions à la vaccination préventive anti-HPV.

Actuellement, il existe deux vaccins en France : Gardasil®, commercialisé par Sanofi Pasteur-MSD depuis 2006 et Cervarix® commercialisé par GSK depuis 2008. L'indication de ces vaccins est de prévenir l'infection par les HPV oncogènes et donc le développement des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Ces vaccins vont activer le système immunitaire à l'origine de la production d'anticorps neutralisants dirigés spécifiquement contre les HPV 16 et 18.

Gardasil® protège également des HPV 6 et 11 non oncogènes, qui entraînent des condylomes acuminés ou verrues génitales, d'où son appellation « vaccin quadrivalent ». Cervarix® est quant à lui nommé « vaccin bivalent ». (83, 84)

En France, ces vaccins ne sont pas obligatoires mais sont recommandés par les autorités de santé.

Selon le calendrier des vaccinations et recommandations de 2018, Gardasil® doit être administré en deux doses à six mois d'intervalle chez les jeunes filles de 11 à 13 ans révolus et doit être administré en trois doses (M0, M2, M6) dans le cadre du rattrapage jusqu'à 19 ans révolus.

Cervarix® doit être administré en deux doses à six mois d'intervalle chez les jeunes filles de 11 à 14 ans révolus et doit être administré en trois doses (M0, M1, M6) dans le cadre du rattrapage jusqu'à 19 ans révolus.

Les recommandations sont les suivantes dans le cas où une flexibilité est nécessaire :

- dans le cadre du schéma à deux doses : la seconde dose peut être administrée entre 5 et 13 mois après la première dose.
- dans le cadre du rattrapage : La seconde dose peut être administrée entre 1 et 2,5 mois après la première dose et la troisième dose entre 5 et 12 mois après la première dose.

Concernant les patients immunodéprimés, la vaccination anti-HPV est recommandée chez les garçons et les filles aux mêmes âges que la population générale avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus. Chez les patients candidats à une transplantation d'organe solide, la vaccination peut débuter dès l'âge de 9 ans. (85)

La raison du schéma à deux doses pour Gardasil® est que l'immunogénicité (titre en anticorps au 7^{ème} mois après la première dose de vaccin) était plus élevée chez les filles âgées de 9 à 15 ans par rapport à celle chez les 16 à 26 ans, avec un profil de tolérance comparable. (83)

Pour Cervarix®, l'immunogénicité est plus élevée chez les filles de 9 ans par rapport à celle chez les 15 à 25 ans avec un profil de tolérance comparable. (84)

En juin 2015, Gardasil 9® a reçu son autorisation de mise sur le marché de la part de l'EMA pour une administration en 3 doses, puis en avril 2016 en 2 doses. C'est un vaccin nonavalent, il protège contre les affections causées par les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. Il a les mêmes indications que Gardasil®. L'efficacité clinique de

Gardasil 9® contre les infections persistantes et les maladies dues aux HPV de type 6, 11, 16 ou 18 est considérée comme comparable à celle de Gardasil®. (86)

Selon le calendrier des vaccinations et recommandations de 2018, Gardasil 9® doit être administré en deux doses espacées de 6 à 13 mois chez les jeunes filles de 11 à 14 ans et doit être administré en trois doses (M0, M2, M6) dans le cadre du rattrapage jusque 19 ans révolus.

Il est précisé pour les HSH (Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes) que le Gardasil 9® et le Gardasil doivent être administré en trois doses selon le schéma M0, M2 et M6 jusque l'âge de 26 ans révolus. (85)

Depuis septembre 2018, il est commercialisé en France.

B) Composition

Le tableau ci-dessous détaille la composition des deux vaccins pour une dose de 0,5 ml.

Cervarix®	Gardasil®
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 1620 µg	Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 620 µg
Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 18.....20 µg	Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 11 40 µg
Ces deux protéines sont associées à l'adjuvant ASO4 contenant :	Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16 40 µg
O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)350 µg	Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 1820 µg
Elles ont été adsorbées sur l'hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)3) : 0,5 milligrammes Al3+.	Elles ont été adsorbées sur du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al: 225 microgrammes) comme adjuvant.

C) Mécanisme d'action

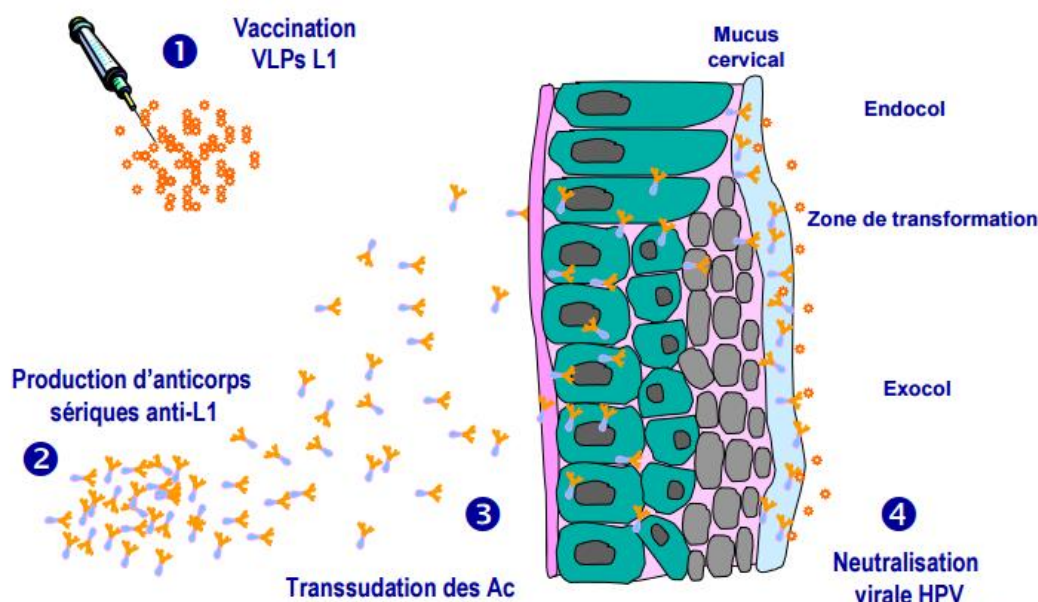
Cervarix® et Gardasil® sont préparés à partir de pseudo-particules virales, VLP (Virus Like Particules). Ces VLP sont des protéines entièrement produites in vitro. Elles contiennent la protéine de capsid L1 auto-assemblée qui va prendre les mêmes tailles et conformations dans l'espace que la particule virale. Les VLP ne contiennent pas de matériel génétique, elles n'ont pas de pouvoir infectieux ni oncogènes mais sont très immunogènes. (83, 84)

Le schéma ci-dessous explique le mécanisme de la vaccination.

Lorsque le vaccin sera injecté au niveau intramusculaire, dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale de la cuisse (étape 1), les VLP vont induire la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la capsid virale (étape 2). Ces anticorps vont avoir un titre sérique extrêmement élevé après vaccination, environ de 80 à 200 fois le taux d'anticorps naturels obtenus après une infection.

Les anticorps vont passer dans la circulation sanguine et transsuder ensuite dans les sécrétions génitales (étape 3) pour tapisser la muqueuse et neutraliser les virions en se fixant dessus (étape 4). Cela empêchera leur pénétration dans les cellules de l'épithélium cervical.

La neutralisation des virions est spécifique des VLP, Cervarix® contient les VLP des HPV 16 et 18 et donc protégera contre les HPV 16 et 18. De même Gardasil® pour les HPV 6, 11, 16 et 18.



Mécanisme de la vaccination par les vaccins anti-HPV (87)

D) Efficacité dans les essais cliniques

Le but des essais cliniques est d'évaluer l'efficacité des vaccins sur les condylomes pour Gardasil® et sur les lésions précancéreuses pour Gardasil® et Cervarix® ainsi que la tolérance des deux vaccins.

1) Immunogénicité

L'immunogénicité des vaccins anti-HPV est très bonne. L'ensemble de sujets vaccinés n'ayant jamais été infectés par les HPV spécifiques au vaccin, développe des anticorps, en particulier, pour les HPV 16 et 18. (88 à 93)

L'article de Coursaget P. compare les titres des anticorps anti-VLP après vaccination et après une infection naturelle. Ses données proviennent de différentes études cliniques. Les titres moyens géométriques observés après vaccination contre le HPV 16 varient de 1 500 à plus de 5 000. (94)

Références	Vaccins	Titre moyen géométrique* un mois après l'injection de rappel contre les capsides de type**			
		HPV 6	HPV 11	HPV 16	HPV 18
Mao et al (93)	HPV 16			1 519	
Poland et al (95)	HPV 16			1790 (66)	
	Infection naturelle			27	
Villa et al (96)	HPV 6, 11, 16 et 18	582 (11)	697 (7)	3 892 (105)	801 (19)
	Infection naturelle	55	94	37	42
Harper et al (89, 97)	HPV 16 et 18			5 334 (148)	3 364 (130)
	Infection naturelle			36	26

Titres des anticorps anti-VLP après vaccination et infection naturelle (94)

* Les titres pour Gardasil® sont calculés en mMerckU/ml et pour Cervarix® en mU/ml

** Les rapports entre les titres obtenus par immunisation et par infection naturelle sont mentionnés entre parenthèses en italique

Les titres de Gardasil® et Cervarix® n'étant pas équivalents, les taux ne peuvent être comparés entre eux. Cependant lorsque l'on compare avec le titre moyen géométrique observé dans le groupe témoin chez les sujets infectés naturellement, le titre d'anticorps pour l'HPV 16 est de 66 à 148 fois plus élevé après vaccination. (94) De même pour l'HPV 18, il est de 19 à 130 fois plus élevé.

Les anticorps vaccinaux sont neutralisants. Ils ont été détectés chez des souris ou des lapins immunisés avec des VLP d'HPV 11 et d'HPV 16 et chez des sujets vaccinés. (98 à 100)

En fonction des tests utilisés et de leur sensibilité, la proportion de sujets développant des anticorps neutralisants est variable ainsi que leur titre. En utilisant les tests les plus sensibles, des anticorps neutralisants sont détectés chez près de 100 % des sujets vaccinés. (91, 95, 99, 101)

Les résultats d'immunogénicité, soit avec des VLP des HPV de types 6, 11, 16 et 18 soit avec un vaccin expérimental contenant des VLP de HPV chez des sujets ayant déjà des anticorps, prouvent que les vaccins induisent chez eux une réponse anamnétique. (88, 95) C'est à dire une réaction immunitaire secondaire plus intense et spécifique liée à l'existence d'une mémoire immunologique.

Après la troisième injection de vaccin, les titres en anticorps sont 1,1 à 2,4 fois plus élevés chez les sujets ayant déjà des anticorps avant la vaccination que chez les séronégatifs. En revanche, la réponse anti-HPV 18, est plus faible chez les sujets ayant des anticorps avant la vaccination. (89)

D'après plusieurs études cliniques, les anticorps persistent au moins quatre à cinq ans à un titre supérieur à celui qui est observé après une infection naturelle. (89, 93, 96)

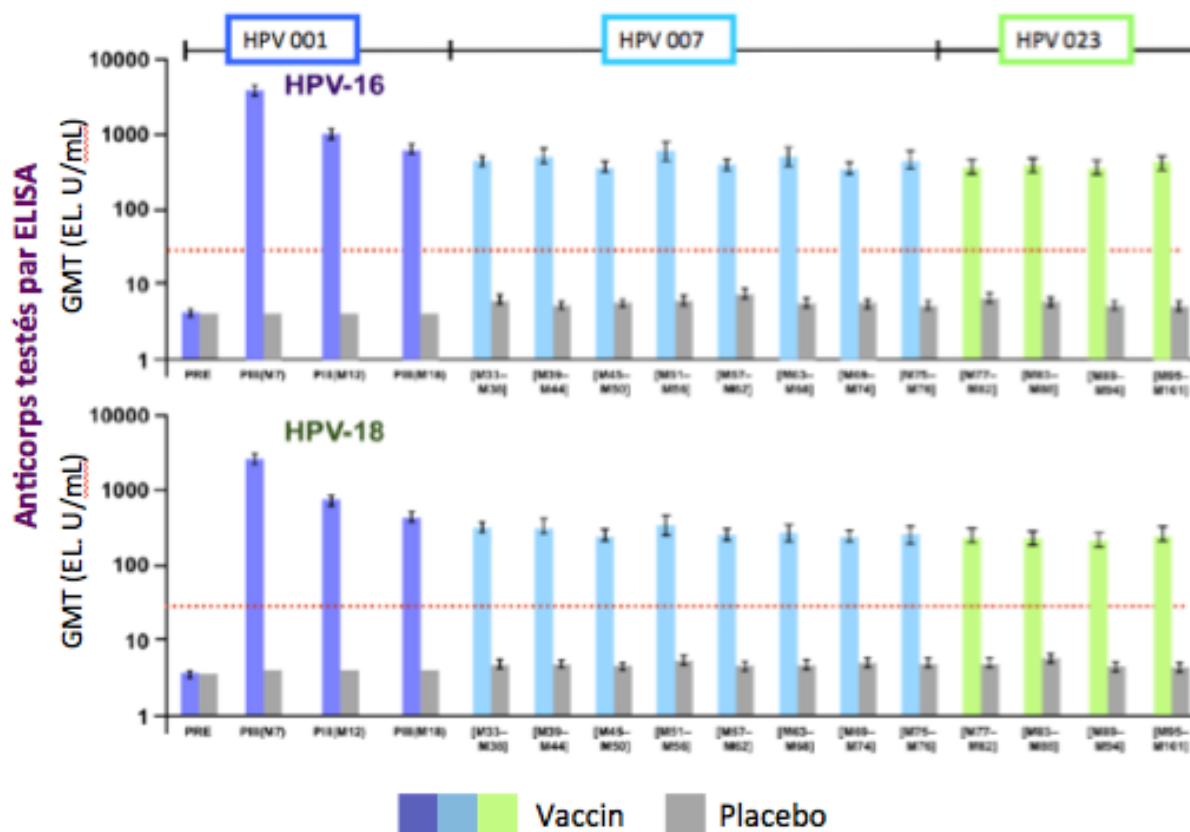
L'étude de Villa et al. indique que, 36 mois après la vaccination, les titres d'anticorps anti-HPV 18 sont environ deux fois supérieurs à ceux observés après une infection naturelle et 17 fois en ce qui concerne les anticorps anti-HPV 16. (96)

Le vaccin Cervarix® a prouvé son efficacité par la production d'un taux d'anticorps neutralisants important. L'étude de Roteli-Martins et al. a établi un suivi de l'efficacité et de l'immunogénicité sur 8,4 ans chez des jeunes filles vaccinées. Ce suivi permet d'avoir un aperçu de l'évolution de la réponse immunitaire sur une longue période. (102)

L'étude HPV 023 (suivi et sous-groupe des études 001 et 007) a inclus 436 femmes (Cervarix® N=223, placebo N=213). Elles ont été suivies jusqu'à 8,9 ans en moyenne après la première dose.

La réponse immunitaire a été évaluée jusqu'à 101 mois (8,4 ans), 100% des femmes (IC 95% : [95,8 ; 100]) sont restées séropositives vis-à-vis des HPV 16 et HPV 18 selon le test ELISA. Les MGT (Moyennes Géométriques des Titres) pour HPV 16 et HPV 18 étaient au moins 10 fois supérieures aux MGT observées chez les femmes qui avaient éliminé une infection naturelle par HPV. (84)

Sur les graphiques ci-dessous, la ligne en pointillée rouge représente le taux moyen d'anticorps synthétisé après une infection naturelle.



Immunogénicité après vaccination par Cervarix® (102)

A la fin de cette étude, il n'y a eu aucun cas d'infection et de lésions histopathologiques associées à l'HPV 16 ou à l'HPV 18 dans le groupe ayant reçu Cervarix®. Dans le groupe placebo, il y a eu quatre cas d'infection persistante à six mois et un cas d'infection persistante à 12 mois.

2) Efficacité sur les CIN

a) Gardasil®

Méthodologie

L'efficacité en prévention a été évaluée au cours de quatre études cliniques contrôlées randomisées en double aveugle versus placebo, chez des femmes âgées de 16 à 26 ans. Il y a eu deux études de phase II (études 005 et 007) et deux études de phase III (études 013 et 015). Les femmes étaient originaires de différents continents (Europe, Amérique du Nord et Amérique Latine).

Le critère principal pour évaluer l'efficacité était la survenue des condylomes et des lésions précancéreuses. Les femmes étaient réparties en deux populations :

- **la population per-protocole (PP)** inclut les femmes n'ayant jamais été infecté par les HPV 6, 11, 16 et 18 avant leur première dose de vaccin et un mois après la troisième dose, ayant reçu le schéma vaccinal complet et ayant eu moins de cinq partenaires sexuels.
- **la population en intention de traiter (ITT)** inclut les femmes quel que soit leur statut HPV et qui ont au moins reçu une dose de vaccin.

Phase II

L'étude 005 avait pour objectif de tester le vaccin contenant uniquement les VLP de type 16. Le critère principal était d'évaluer la réduction du risque de survenue des infections persistantes dues aux HPV 16 suite à la vaccination par rapport à un placebo. La définition de l'infection persistante est la présence, ici de l'HPV 16 sur deux prélèvements cervicaux-utérins à au moins un an d'intervalle.

2 392 femmes ont été incluses, elles faisaient partie de la population per-protocole. L'étude a duré 3,5 ans.

Cet essai a montré une efficacité de 100 %. Dans le groupe vacciné, aucune femme n'a été infectée par un HPV de type 16. Dans le groupe ayant reçu un placebo, 12 femmes sur 750 ont été infectées par l'HPV 16.

L'étude 007 avait pour objectif de déterminer les quantités d'antigènes idéales pour chacune des quatre valences du vaccin.

Il n'y a que les femmes qui n'étaient pas infectées par les HPV 6, 11, 16 et 18 qui ont été retenues pour les 1 158 femmes incluses.

Cet essai a montré une efficacité de 100 % sur les lésions CIN II et CIN III associées aux HPV 16 et 18. (83)

Phase III

L'étude 013 (ou FUTURE I) a pour objectif d'évaluer l'efficacité de Gardasil® en prévention de la survenue :

- des dysplasies soit du col de l'utérus CIN I, II, III, soit AIS ou alors du cancer de col de l'utérus dus à l'infection des HPV 6, 11, 16 et/ou 18.
- des dysplasies de la vulve et du vagin, des cancers vulvaires ou des verrues génitales dus aux HPV 6, 11, 16, 18.

L'étude clinique est contrôlée, randomisée en double aveugle versus placebo. 5 455 femmes âgées de 16 à 23 ans ont été incluses. Elles ont reçu 3 injections et ont été suivies en moyenne pendant 27 mois.

L'étude 015 (ou FUTURE II) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de Gardasil® en prévention de la survenue des dysplasies de haut grade CIN II, CIN III ou AIS lié aux HPV 16 et/ou 18.

L'étude clinique est contrôlée, randomisée en double aveugle versus placebo. 12 167 femmes âgées de 16 à 26 ans ont été incluses. Elles ont reçu 3 injections et ont été suivies en moyenne pendant 24 mois.

Cet essai a montré une diminution de 44% des dysplasies du col de l'utérus de haut grade liées à HPV 16 ou 18 (83 cas de CIN II, III ou AIS dans le groupe Gardasil® versus 148 dans le groupe placebo) (103, 104)

Résultats

L'analyse combinée des résultats des quatre études décrit ci-dessus en per protocole a montré une efficacité vaccinale de 98,2% en prévention des CIN II, III ou des AIS associés aux HPV 16 et 18 :

- Deux cas de CIN III sur les 8 493 femmes incluses dans le groupe Gardasil®.
- 112 cas de CIN II, III ou AIS sur les 8 464 femmes dans le groupe placebo.

L'analyse a ensuite été conduite en intention de traiter. Cette population se rapproche de la population générale : à l'inclusion, 21% des participantes présentaient une infection à HPV et 12% une anomalie cytologique sur le frottis. (105)

L'analyse combinée des quatre études montre une efficacité de 51,8% par rapport à la prévention des CIN II, III ou AIS dus aux HPV 16 et 18 :

- 146 cas de CIN II, III ou AIS sur les 9 836 femmes incluses dans le groupe Gardasil®.
- 303 cas de CIN II, III ou AIS sur les 9 903 femmes dans le groupe placebo. (106)

Afin de déterminer l'effet de Gardasil® sur le nombre total de dysplasies du col de l'utérus de haut grade dans la population per protocole, le laboratoire Merck a réalisé des analyses par sous-groupe.

Le sous-groupe, appelé R-MITT2, est le reflet des adolescentes n'ayant jamais eu de rapport sexuel, naïves vis-à-vis des HPV spécifiques du vaccin. Les critères d'inclusion sont une sérologie et une PCR négatives pour les HPV spécifiques du vaccin et un frottis normal. Elles ont cependant été contaminées pendant l'étude.

L'analyse combinée des quatre études avec des résultats intermédiaires des études 013 et 015 (ou FUTURE I et II) à deux ans a montré une efficacité vaccinale de 37,9% en prévention des CIN II, III ou des AIS quel que soit le type d'HPV :

- 59 cas de CIN II, III ou AIS sur les 5 638 femmes incluses dans le groupe Gardasil®
- 96 cas de CIN II, III ou AIS sur les 5 701 femmes dans le groupe placebo

Pour la population en intention de traiter, dans les résultats à trois ans de l'étude 013 (ou FUTURE I), l'efficacité pour la prévention des CIN II quel que soit le type d'HPV n'est que de 13% :

- 102 cas sur les 2 723 femmes dans le groupe Gardasil®
- 116 cas sur les 2 732 femmes dans le groupe placebo

Elle est de -9% pour les CIN III :

- 79 cas sur 2 723 femmes dans le groupe Gardasil®

- 72 cas sur 2 732 femmes dans le groupe placebo (107, 108)

Dans les résultats à trois ans de l'étude 015 (ou FUTURE II), les dysplasies de haut grade ne diminuent que de 17% versus placebo indépendamment des types d'HPV :

- 219 lésions sur les 6 087 femmes dans le groupe Gardasil®
- 266 lésions sur les 6 080 femmes dans le groupe placebo (103, 104)

L'analyse combinée des quatre études montre une efficacité vaccinale sur les CIN II, III ou AIS dus aux HPV 16 et 18 chez les jeunes femmes n'ayant jamais contracté d'infection au(x) HPV. Ainsi l'efficacité est attendue chez les filles n'ayant jamais eu de relations sexuelles.

b) Cervarix®

Méthodologie

L'efficacité de Cervarix® a été évaluée au cours d'une étude internationale de phase III (étude PATRICIA ou HPV 008). Celle-ci a été menée en double aveugle, contrôlée, le placebo a été remplacé par un vaccin anti-hépatite A, elle a inclus 18 644 femmes âgées de 15 à 25 ans. (109)

L'objectif était d'évaluer Cervarix® sur la prévention des dysplasies du col de l'utérus CIN II, III ou AIS dues aux HPV 16 et/ou 18 avec un schéma en trois doses (M0, M1, M6).

Trois types de population ont été étudiés :

- la **population ATP** inclut tous les sujets ayant reçu trois doses de vaccin, ayant une cytologie normale ou de bas grade à M0, une sérologie négative pour HPV 16 et 18 à M0 et un statut ADN négatif à M0 et M6 pour les HPV 16 et 18.
- la **population TVC** inclut tous les sujets vaccinés qui ont reçu au moins une dose de vaccin quels que soient leur statut ADN HPV, leur cytologie et leur statut sérologique à l'inclusion.
- la **population TVC naïves** inclut tous les sujets vaccinés qui ont reçu au moins une dose de vaccin et qui à l'inclusion, avaient une cytologie normale, un test ADN HPV négatif pour les 14 types d'HPV oncogènes et qui étaient séronégatifs vis-à-vis d'HPV 16 et HPV 18.

Résultats

L'analyse de fin d'étude a été réalisée après un suivi moyen de 44 mois après la première dose.

L'efficacité vaccinale contre les lésions CIN II+, associées aux HPV 16 et 18 est de :

- 94,9 % dans la cohorte ATP (IC à 95 % : 87,7 – 98,4)
 - o 5 cas sur les 7 338 femmes dans le groupe Cervarix®
 - o 97 cas sur les 7 305 femmes dans le groupe contrôle
- 99% dans la cohorte TVC Naïve (IC à 95% : 94,2 – 100)
 - o 1 cas sur les 5 466 femmes dans le groupe Cervarix®
 - o 97 cas sur les 5 452 femmes dans le groupe contrôle

L'efficacité vaccinale contre les lésions CIN II+ quel que soit le type d'HPV oncogène est de :

- 93,2 % dans la population TVC naïve (IC à 95 % : 78,9 - 98,7)
 - o 3 cas sur 5 466 dans le groupe Cervarix®
 - o 44 cas sur 5 452 dans le groupe contrôle
- 45,6 % dans la population TVC (IC à 95 % : 28,8 - 58,7)
 - o 86 cas sur 8694 dans le groupe Cervarix®
 - o 158 cas sur 8708 dans le groupe contrôle

L'efficacité vaccinale contre les lésions CIN II+ associées aux autres types d'HPV à haut risque, dans la population TVC-naïve est de :

- 89,4 % pour le HPV 31 (IC à 95 % : 65,5 – 97,9)
 - o 3 cas sur 5 456 dans le groupe Cervarix®
 - o 28 cas sur 5 452 dans le groupe contrôle
- 82,3 % pour le HPV 33 (IC à 95 % : 53,4 - 94,7)
 - o 5 cas sur 5 456 dans le groupe Cervarix®
 - o 28 cas sur 5 452 dans le groupe contrôle
- 100 % pour le HPV 45 (IC à 95 % : 41,7 - 100)
 - o 0 cas sur 5 456 dans le groupe Cervarix®
 - o 8 cas sur 5 452 dans le groupe contrôle

En ce qui concerne l'impact sur les conisations, dans la population TVC-naïves, Cervarix® a permis une réduction de :

- 70,2 % sur les procédures d'excision cervicale (incluant les conisations à l'anse diathermique ou au bistouri et les procédures au laser) (IC à 95% : 53,8 - 79,3)
 - o 43 cas sur 5 466 dans le groupe Cervarix®
 - o 143 cas sur 5 452 dans le groupe contrôle
- 29 % sur les colposcopies (IC à 95% : 53,8 – 79,3)
 - o 672 cas sur 5 466 dans le groupe Cervarix®
 - o 933 cas sur 5 452 dans le groupe contrôle (84)

3) Recommandation préférentielle en faveur de Gardasil®

Gardasil® a bénéficié en décembre 2007 d'une recommandation préférentielle par rapport à Cervarix® par les éléments suivants :

- Absence de prévention par Cervarix®, des lésions dues aux HPV 6 et 11
- Absence de démonstration d'efficacité de Cervarix® sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus
- Efficacité non formellement démontrée même si vraisemblable de Cervarix® sur les lésions CIN 2 ou plus liés au génotype 18
- Insuffisance de données quant à la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04

Cette recommandation préférentielle a été levée fin 2010. D'après l'avis du HCSP du 17 décembre 2010 relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans :

- les deux vaccins ont un effet protecteur contre les lésions CIN2+ liées aux HPV 16 et 18

- Gardasil® a montré une efficacité dans la prévention des lésions dues aux HPV 6 et 11 et des lésions vulvaires et vaginales précancéreuses de grade 2 ou plus.
- les données de tolérance de l'ASO4, l'adjuvant de Cervarix® sont satisfaisantes.

Les données disponibles de Cervarix® sont en faveur d'une plus grande capacité du vaccin bivalent à induire une protection croisée vis-à-vis de certains autres types d'HPV oncogènes que les HPV 16 et 18. (110)

E) Tolérance

D'après les RCP de Cervarix® et Gardasil®, les effets indésirables très fréquemment ($\geq 1/10$) observés sont la douleur et le gonflement au point d'injection et les céphalées. Ceux rencontrés fréquemment ($\geq 1/100$ à $< 1/100$) sont des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales), de la fièvre, des douleurs aux extrémités. Dans les effets peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), on retrouve des sensations vertigineuses, une infection des voies respiratoires supérieures, des autres réactions au site d'injection comme une induration ou une paresthésie locale.

Les RCP mentionnent également des effets indésirables post-commercialisation. Il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable car ils ont été notifiés de manière spontanée : adénopathie, réactions allergiques (incluant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes), œdème de Quincke, syncope ou réaction vasovagale à l'injection, parfois accompagnées de mouvements tonico-cloniques, encéphalomyélite aiguë disséminée, syndrome de Guillain-Barré... (83, 84)

F) Conservation

Cervarix® et Gardasil® sont disponibles sous forme de suspension stérile dans des flacons en verre ou en seringues pré-remplies à usage unique. Ils doivent être conservés entre 2° et 8° C et ne doivent pas être congelés. L'injection doit se faire au niveau intramusculaire. (83, 84)

G) Couverture vaccinale

1) Situation en France

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains fait actuellement l'objet de nombreuses polémiques très médiatisées. Ainsi, en France, la couverture vaccinale est très faible pour un schéma complet, et celle-ci est en baisse depuis 2010. Cette faible couverture ne permet donc pas de bénéficier de l'efficacité constatée dans les autres pays. (111)

Entre 2007 et 2012, la vaccination avec trois doses ciblait les jeunes filles âgées de 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 23 ans. Depuis 2012, les recommandations ont évolué et la vaccination cible les jeunes filles entre 11 et 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus. (112)

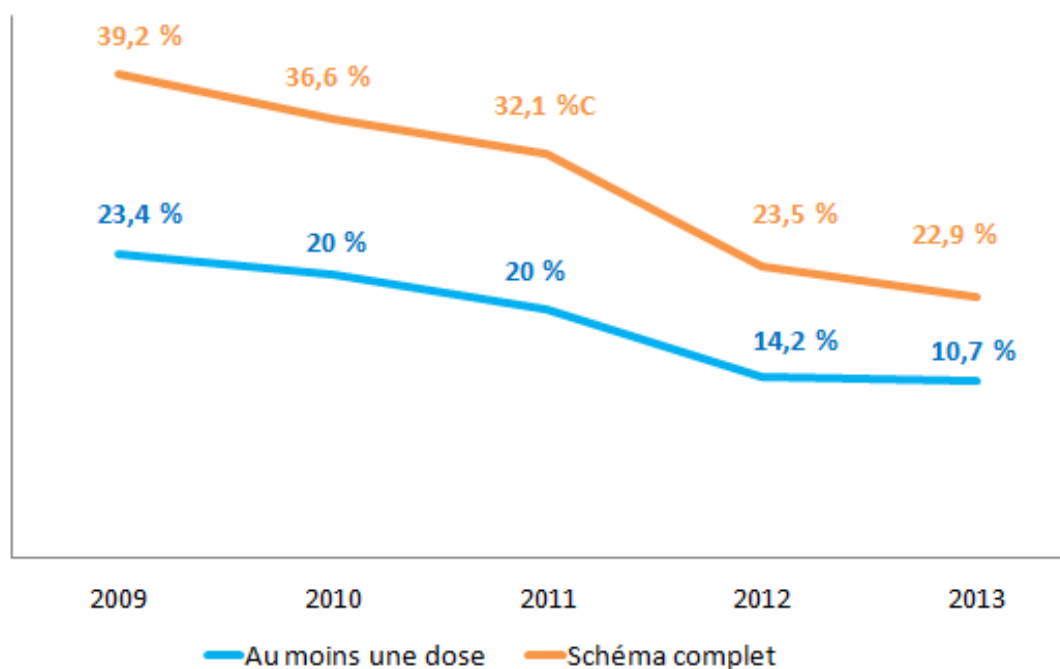
Depuis 2014, il est recommandé un schéma à deux doses pour les jeunes filles entre 11 et 14 ans, et trois doses pour les 15 à 19 ans. (113, 114)

L'enquête « Vaccinoscopie » a permis de récupérer, chaque année, depuis 2009, des données récentes sur la vaccination anti-HPV et son évolution. Les données portent sur un échantillon d'adolescentes de 14-15 ans. La dernière vague de cette enquête s'est déroulée entre septembre et novembre 2013.

La couverture vaccinale est bien en dessous de l'objectif fixé par la loi de santé publique, c'est-à-dire 60 %. Seulement 14% des jeunes filles de l'âge de 15 ans ont reçu un schéma vaccinal complet en 3 doses.

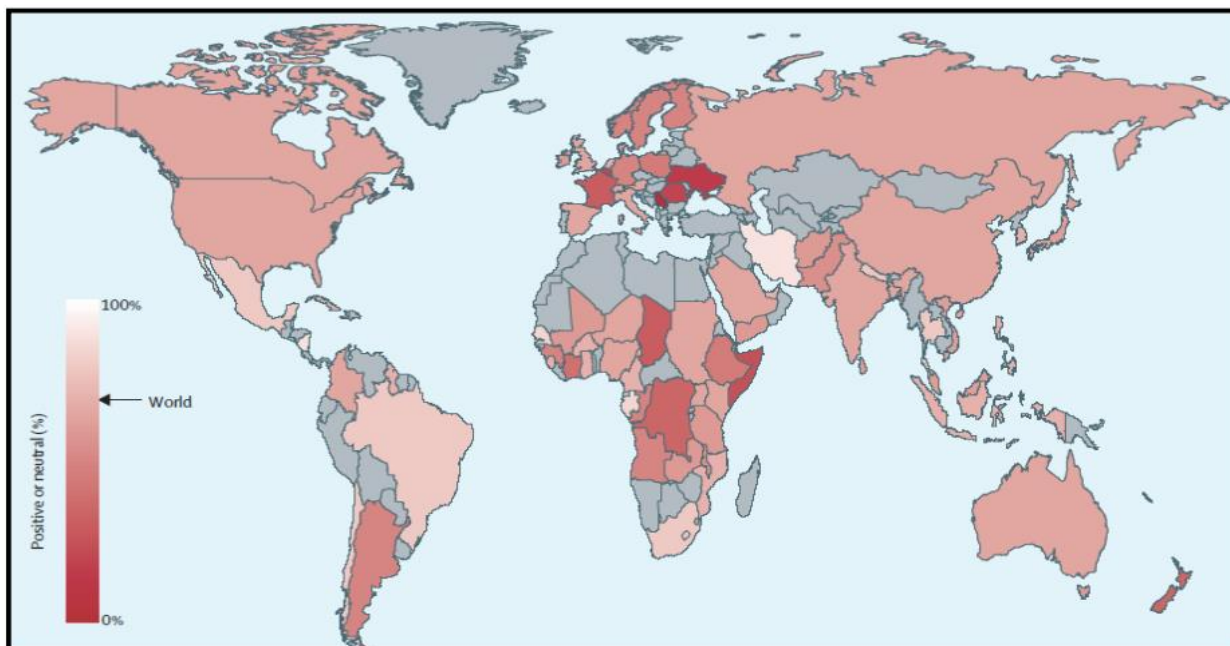
Lorsque l'on regarde la dynamique d'évolution, nous pouvons voir que la couverture ne cesse de baisser de 2009 à 2013 : 16 points en moins pour les adolescentes de 14-15 ans qui ont reçu au moins une dose et 13 points en moins pour celles ayant reçu le schéma complet.

En 2013, en France, moins d'un quart des adolescentes de 14-15 ans ont reçu au moins une dose et seulement 1 adolescente sur 10 a reçu le schéma complet. (115)



Couverture vaccinale des vaccins anti-HPV en France de 2009 à 2013

Les raisons de cette mauvaise couverture vaccinale sont la mauvaise opinion des français sur les vaccins anti-HPV mais aussi sur la vaccination au sens plus large. La France est l'un des pays dans le monde où la proportion de messages négatifs sur la vaccination est l'une des plus élevées.



Proportion de messages sur la vaccination classés comme positifs, négatifs ou neutres, selon le pays (115, 116)

Dans les années 90, il y a plusieurs controverses sur la vaccination anti-hépatite B, dues à la notification de cas d'épisodes démyélinisant chez des sujets récemment vaccinés, la vaccination en milieu scolaire a été suspendue. En 2012, la couverture vaccinale des adolescents français pour le schéma complet contre l'hépatite B était de 32% alors qu'en Allemagne, celle-ci était de 75% et aux Etats-Unis de 87%. (117)

Puis dans les années 2000, en Europe et en France, la vaccination anti-HPV fait l'objet de polémiques récurrentes qui ont été largement médiatisées :

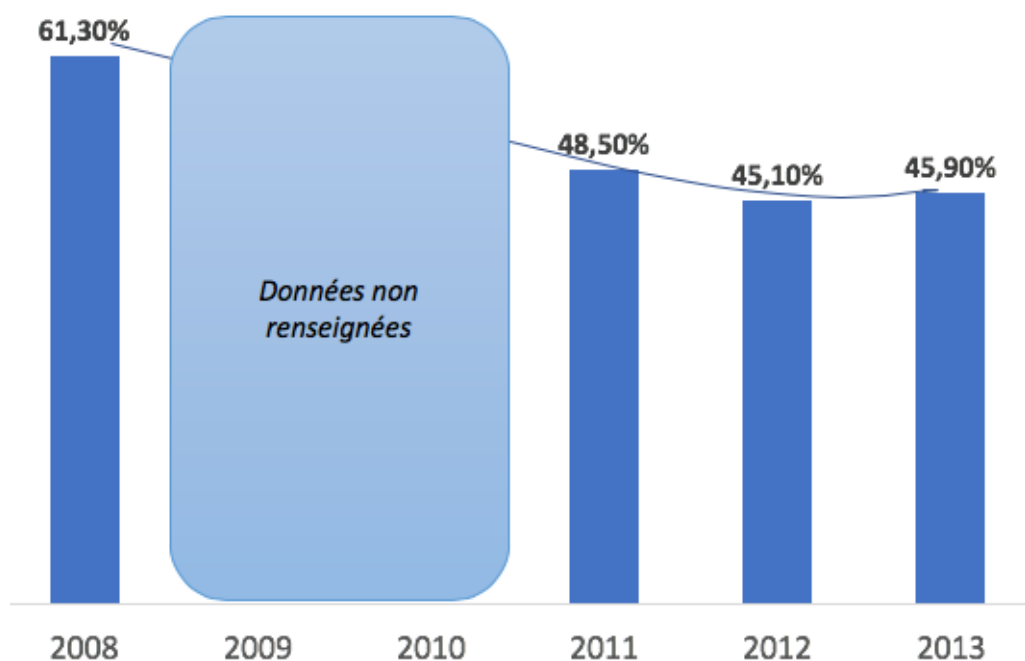
- En 2008 et 2009, trois jeunes femmes décèdent en Allemagne, Autriche et Royaume-Uni. La cause des décès est inexplicable. (118)
- En France, dès 2011, les ligues anti-vaccins se sont fait entendre, selon elles, les vaccins sont recommandés à un âge trop précoce et il n'y a pas assez de recul sur leur utilisation.
- En juin 2011, le docteur De Chazounes, un médecin généraliste, a écrit une lettre ouverte à Xavier Bertrand, ministre de la santé à ce moment-là. Il se dit « très préoccupé par les campagnes de vaccination contre le cancer du col de l'utérus ». Selon lui, les nouveaux cas de cancer du col de l'utérus diminuent chaque année ainsi que la mortalité associée et la seule et unique mesure de prévention est le dépistage régulier du frottis. Le docteur De Chazounes a également demandé au professeur Jean-Luc Harousseau, président de la HAS, de retirer les recommandations sur le dépistage du cancer du col de l'utérus, en prétextant des confis d'intérêts. (119)
- Une jeune fille de 18 ans, Marie-Océane Bourguignon, victime de graves problèmes neurologiques, a porté plainte en novembre 2013 contre Sanofi atteinte involontaire à l'intégrité de la personne humaine. Trois mois après avoir reçu deux injections du vaccin Gardasil®, la jeune fille est prise de vertiges et de vomissements, après une hospitalisation le diagnostic de sclérose en plaque a été posé. (120)

- Début 2014, 420 médecins signent une pétition dans le but de réclamer une mission parlementaire pour évaluer « l'opportunité » de ce vaccin controversé. (121)
- En avril 2014, 25 autres plaintes ont été déposées contre Sanofi et l'agence du médicament pour « blessures involontaires, violation d'une obligation de sécurité et méconnaissance des principes de précaution ». Les pathologies évoquées sont la sclérose en plaques, le lupus, des encéphalites aiguës disséminées et des myofasciites à macrophages. (122)

Une enquête a été ouverte et a été classée sans suite en 2015. Le lien n'a pas été mis en évidence entre le vaccin et les pathologies déclarées. (123)

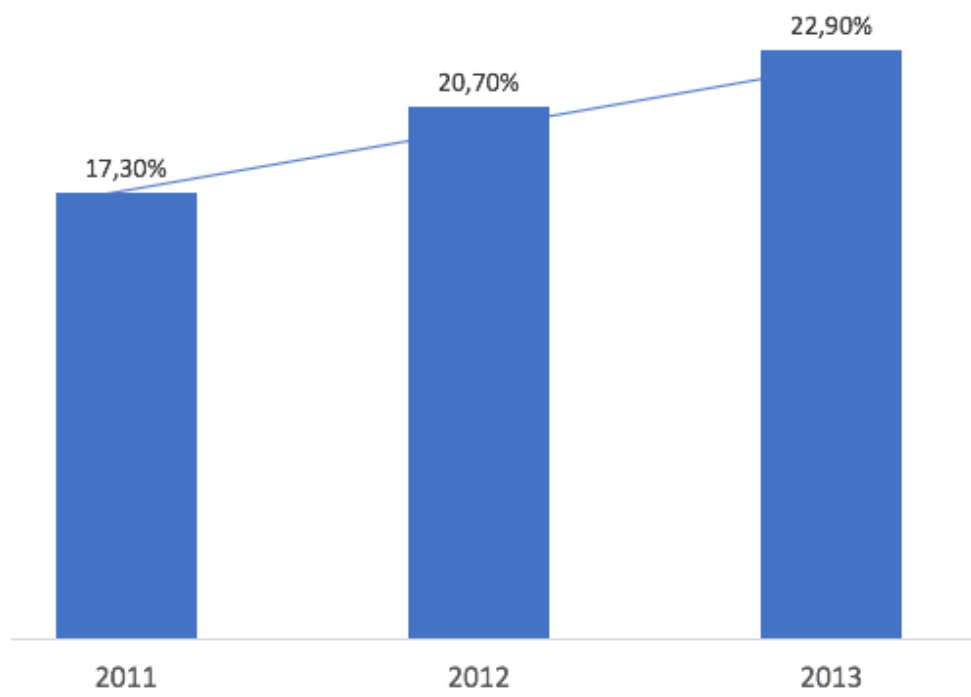
Ces polémiques ont eu un effet négatif sur l'opinion des mères et des jeunes filles, elle-même. Selon Vaccinoscopie, en France, l'opinion des mères sur l'intérêt de la vaccination HPV et leur comportement a fortement évolué au cours du temps.

Le graphique 1 montre que la proportion de mère de jeunes filles jugeant la vaccination anti-HPV indispensable a diminué de 15 points en cinq ans.



Graphique 1 : Vaccination contre le cancer du col de l'utérus jugée « Indispensable » par les mères (115)

Le graphique 2 montre que la proportion de mère ne pensant pas vacciner leurs filles a augmenté de six points en deux ans.



Graphique 2 : Réponse à la question : « Votre fille est-elle vaccinée contre le cancer du col de l'utérus ? » Evolution de la proportion de mères répondant : « Non, ET je ne pense pas le faire » (115)

2) Situation au Royaume-Uni

La situation au Royaume-Uni est très intéressante car un programme de vaccination a été mis en place.

Celui-ci a été mis en place en 2008 en milieu scolaire avec une recommandation officielle pour la vaccination des jeunes filles de 12-13 ans avec Cervarix® en trois doses et une possibilité de rattrapage avant l'âge de 18 ans. Dans le cadre de ce programme, un dépistage organisé a été mis en place, celui-ci consiste à effectuer un frottis cervico-utérin à l'âge de 20 ans puis tous les trois ans.

Le programme a initialement utilisé le vaccin bivalent, Cervarix®, puis en 2012, le vaccin quadrivalent Gardasil®.

Au Royaume-Uni, plus de 80% des enfants de 12 à 13 ans ont reçu le traitement complet. (125) La couverture dans les cohortes de rattrapage a été plus faible et plus variable (allant de 39% à 76%). (125)

Plus précisément, en Ecosse, en 2012, soit quatre années après le début de ce programme, la couverture vaccinale était de plus de 90 % dans les cohortes cibles, c'est-à-dire les jeunes filles de 12-13 ans, et de 66% dans les cohortes de rattrapages, les jeunes filles entre 14 et 18 ans. (126)

H) Moyens d'amélioration de la couverture vaccinale

1) Plan cancer 2014-2019

Le principal objectif du plan cancer de 2014 à 2019 est de faire reculer les inégalités face au cancer du col de l'utérus et de diminuer son incidence.

Les actions définies sont les suivantes :

Action 1.1 : Permettre à chaque femme de 25 à 65 ans l'accès à un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus par un programme national de dépistage organisé.

Action 1.2 : Améliorer le taux de couverture de la vaccination par le vaccin anti-papillomavirus en renforçant la mobilisation des médecins traitants et en diversifiant les accès, notamment avec gratuité, pour les jeunes filles concernées.

Le constat réalisé est le suivant : en France, la vaccination anti-HPV connaît une diminution depuis 2010 et le taux de couverture vaccinale est inférieur à 30 %. La peur des effets secondaires notamment les maladies auto-immunes et le coût sont des freins qui ont été mis en évidence.

La vaccination, lorsqu'elle est associée au frottis, permettrait d'éradiquer le cancer du col de l'utérus.

Des programmes de vaccination en milieu scolaire ont été mis en place et ont permis d'augmenter la couverture vaccinale à 80 %. Un des objectifs du plan cancer est d'étudier la possibilité de vacciner en milieu scolaire, cela permettrait d'augmenter la couverture vaccinale et peut-être d'atteindre l'objectif de 60 % d'ici 2019.

Pour cela, il est prévu :

- d'augmenter la communication envers les jeunes filles et leurs parents sur l'intérêt de la vaccination et son rapport bénéfices/risques, grâce aux relais locaux associatifs, les collectivités territoriales et les services de santé scolaire.
- d'introduire un indicateur de progrès de la vaccination anti-HPV dans les rémunérations sur objectifs de santé publique des médecins, en plus de l'indicateur existant pour le frottis du col de l'utérus.
- de promouvoir la diversification des structures de vaccination, certaines permettant un accès gratuit à la vaccination
- d'autoriser la vaccination par les infirmiers(e)s diplômé(e)s d'État.
- de réaliser des études en sciences humaines et sociales et en épidémiologie sur l'acceptabilité de la vaccination en milieu scolaire pour les jeunes filles de 11 à 14 ans.

Action 1.3 : Assurer une prise en charge adaptée chez les femmes dont une anomalie a été détectée.

Action 1.4 : Mettre en place une évaluation de la stratégie de lutte contre le cancer du col de l'utérus pour guider et réajuster les dispositifs. (127)

2) Surveillance des vaccins anti-HPV

Depuis leur mise sur le marché, les deux vaccins font l'objet d'une surveillance renforcée par les autorités françaises et européennes. Celle-ci n'a pas mis en évidence d'éléments remettant en cause la balance bénéfice-risque de ces vaccins. Notamment, il n'y a pas d'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes.

Un plan de gestion des risques a été mis en place au niveau national en complément du plan européen pour les deux vaccins.

a) Bilan de pharmacovigilance

En juillet 2011, l'Afssaps publie un premier bilan de pharmacovigilance sur le vaccin Cervarix®. Une vingtaine de cas ont été analysés, 70 % d'entre eux concernent des effets indésirables connus, bénins et transitoires. Cinq cas d'effets indésirables graves n'ont pas permis d'établir un lien direct avec le vaccin. L'Afssaps conclue que le rapport bénéfice/risques reste favorable. Elle a également publié un bilan pour le vaccin Gardasil® et arrive à la même conclusion sur le rapport bénéfice/risque. (128, 129)

b) Suivi national des effets indésirables

Un suivi national des effets indésirables est instauré et une commission nationale composée d'experts cliniciens et épidémiologistes s'est réunie en novembre 2011.

Le groupe est chargé d'analyser les éventuels cas de maladies auto-immunes.

- Le taux de notifications estimé de maladies auto-immunes pour les deux vaccins est de 2/100 000 avec une prédominance d'affections démyélinisantes (0,97/100 000 pour Gardasil®, soit un nombre de cas observés inférieur à celui attendu dans la population générale).
- L'examen des données du registre international de grossesse fait état de 2 406 cas d'exposition au Gardasil® durant la grossesse, dont 3,1% de cas en France. Le nombre de cas de malformations majeures (29), de fausses couches spontanées (83) et de mort fœtale in utero (11) est comparable au nombre de cas attendus de chacune de ces complications dans la population générale des femmes enceintes. Le taux de prématurité (12,3%) est plus élevé que celui attendu (environ 7% en France) mais ne peut être relié directement aux vaccins en l'absence de groupe de comparaison ou de prise en compte des facteurs de risque de prématurité. (130)

c) Étude nationale de survenue des maladies auto-immunes

En juillet 2014, l'ANSM et l'Assurance Maladie ont entrepris une étude spécifique sur l'incidence des maladies auto-immunes chez les jeunes filles vaccinées. Celle-ci a été réalisée à partir des bases de données de l'Assurance Maladie, sur des jeunes filles de 13 à 16 ans entre janvier 2008 et décembre 2012. 1,4 million n'avaient pas été vaccinées contre 840 000 vaccinées contre les infections à HPV.

La fréquence d'apparition de maladies auto-immunes a été comparée entre les deux groupes. 14 types de pathologies ont été étudiés dont les affections démyélinisantes du système nerveux central (incluant la sclérose en plaques) et le syndrome de Guillain-Barré.

Les résultats de l'étude sont en cohérence avec ceux de la littérature internationale et donc rassurant. Il n'y a pas de lien entre l'exposition à la vaccination anti-HPV et la survenue des 14 pathologies étudiées.

Cependant une association statistiquement significative entre l'exposition aux vaccins anti-HPV et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et le syndrome de Guillain-Barré, a été retrouvée :

- Les responsables de l'étude estiment que la très faible association statistique mise en évidence ne permet pas de conclure à un sur-risque pour cette pathologie, étant donné la faiblesse du risque de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. De plus, la littérature ne suggère pas que les vaccins puissent être des facteurs de risque pour des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
- En revanche, il est probable que les vaccins anti-HPV entraînent une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré. Celui-ci est d'ailleurs mentionné dans l'AMM de Gardasil®. Le risque d'apparition du syndrome est de un à deux cas supplémentaires pour 100 000 jeunes filles vaccinées. Le syndrome de Guillain-Barré est une atteinte des nerfs périphériques caractérisée par une faiblesse voire une paralysie progressive, débutant le plus souvent au niveau des jambes et remontant parfois jusqu'à atteindre les nerfs respiratoires voir ceux de la tête et du cou. Dans la majorité des cas, les personnes atteintes récupèrent leurs capacités physiques au bout de 6 à 12 mois.

Pour conclure sur cette étude, les résultats se révèlent rassurants quant au risque d'apparition de maladies auto-immunes associé à la vaccination anti-HPV. Le rapport bénéfice-risque reste favorable. (131)

d) Études internationales

Plusieurs études ont été réalisées :

- au Danemark et en Suède, il a été comparé 300 000 jeunes filles vaccinées à 700 000 jeunes filles non vaccinées (132)
- les travaux de Chao et al. ont surveillés la survenue de maladies auto-immunes
- l'étude clinique de Klein a évalué les traitements qui ont été administrés aux 190 000 jeunes filles ayant reçu au moins une dose de vaccin. (133)

Ces études n'ont pas mis en évidence un lien direct entre la vaccination anti-HPV et les maladies auto-immunes. Le comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'OMS a également défendu cette position en 2013 et 2014.

I) Efficacité en vie réelle

1) Cervarix®

La mise en place d'un programme de vaccination et dépistage en au Royaume-Uni a permis d'obtenir des résultats de vraie vie obtenues sur l'efficacité et la tolérance de Cervarix®.

a) Royaume-Uni

L'objectif de l'analyse de D. Mesher et al. était de calculer l'efficacité du vaccin bivalent. (125)

Pour cela, les différentes prévalences de HPV ont été comparées entre 2010-2011 et 2016 sur du matériel résiduel de prélèvements effectués pour le dépistage des chlamydias pour des jeunes femmes âgées de 16 à 24 ans.

Les calculs ont été effectués sur trois groupes d'âge (16-18 ans, 19-21 ans et 22-24 ans) et quatre périodes post-vaccination (2010-2011, 2012-2013, 2014-2015 et 2016).

Ceci a été calculé pour plusieurs groupes de HPV définis :

- les types individuels de HPV
- tout type de HPV HR (HPV Haut Risque) (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)
- les HPV HR contenu dans les vaccins (HPV 16, 18)
- les HPV 31, 33, 45
- les autres types de HPV HR (HPV 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 68)
- les autres types de HPV HR inclus dans le vaccin anti-HPV nonavalent, Gardasil 9® (HPV 31, 33, 45, 52, 58)

Des tests ADN HPV ont été effectués sur 15 459 sujets.

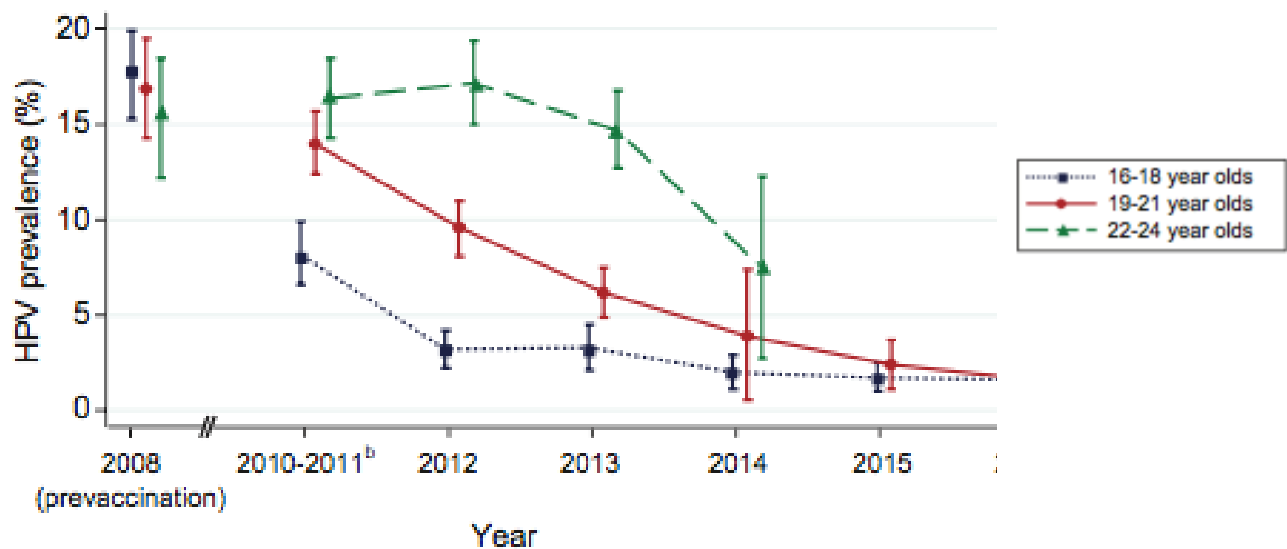
L'évolution de la prévalence des HPV spécifique au vaccin et non spécifique au fil du temps a été comparée. Chez les femmes ayant un statut vaccinal connu, l'efficacité du vaccin a été estimée.

L'efficacité des vaccins chez les sujets vaccinés âgés de moins de 15 ans était élevée, étant donné l'efficacité élevée des vaccins lors des analyses per-protocole des essais cliniques. (103, 108, 134, 135)

La moindre efficacité chez les femmes de rattrapage plus âgées est également à prévoir, étant donné le risque d'une exposition antérieure au VPH.

La prévalence des HPV 16 et/ou 18 a diminué entre 2010-2011 et 2016, passant de 8,2% à 1,6% chez les 16-18 ans et de 14,0% à 1,6% chez les 19-21 ans.

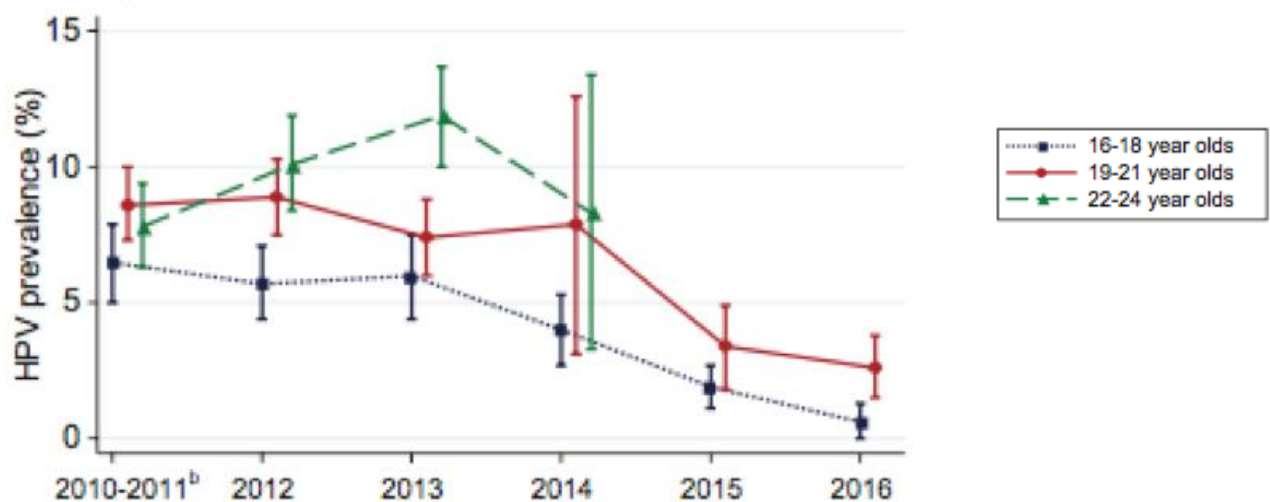
HPV16 and/or HPV18



Prévalence de l'infection par les HPV 16 et/ou 18 par année de prélèvement

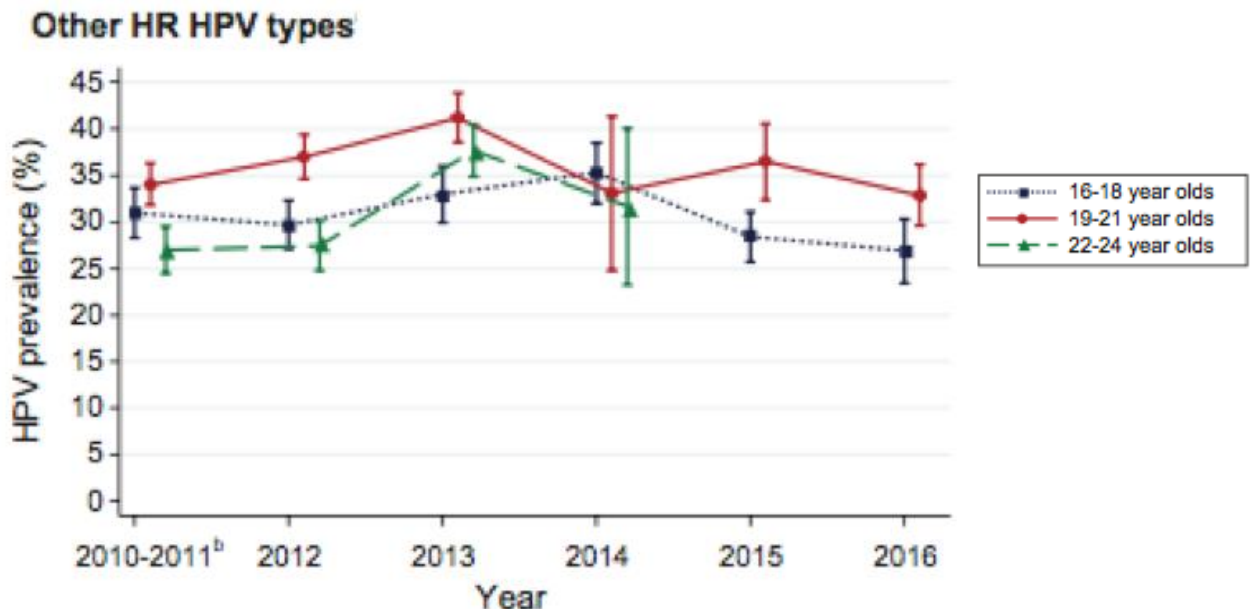
Des baisses ont également été observées pour les HPV 31, 33, 45 (6,5% à 0,6% chez les 16-18 ans et 8,6% à 2,6% chez les 19-21 ans).

HPV31, HPV33 and/or HPV45



Prévalence de l'infection par les HPV 31, 33 et/ou 45 par année de prélèvement

Concernant les autres types d'HPV HR, la prévalence n'a pas changé.



Prévalence de l'infection par les autres HPV HR par année de prélèvement

L'efficacité du vaccin contre le HPV 16 et/ou 18 était de 82,0% et pour HPV 31, 33 et/ou 45 était de 48,7% démontrant l'existence d'une protection croisée.

b) Ecosse

Deux études ont été réalisées dans le cadre du programme national de vaccination en Ecosse et du dépistage organisé.

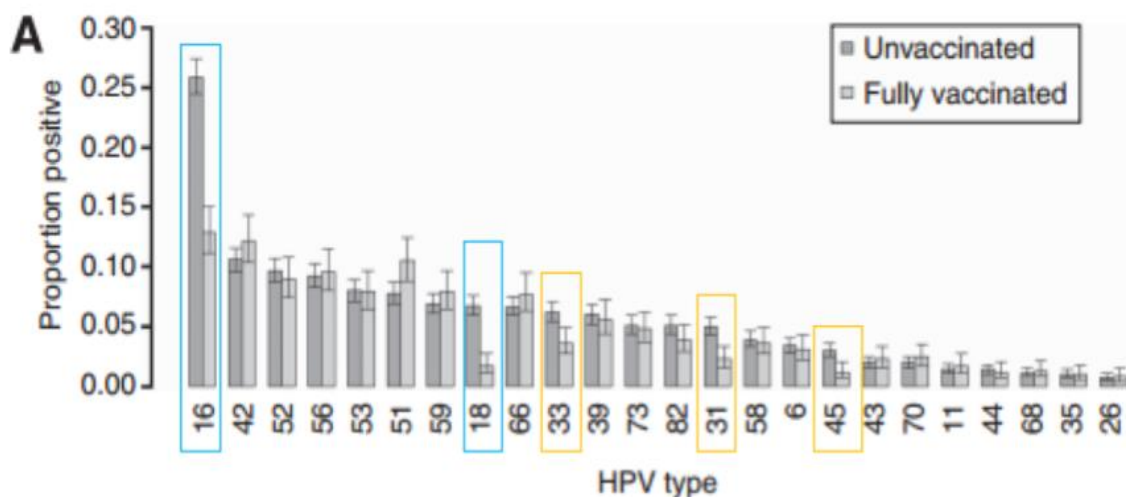
• Étude n°1

L'objectif de celle-ci était de mesurer l'impact de la vaccination en trois doses avec Cervarix® grâce au dépistage organisé, mais aussi de déterminer la prévalence des infections liées aux HPV 16 et 18, aux HPV 31, 33 et 45 et aux autres HPV oncogènes. (136)

La méthodologie était la suivante : l'étude de type transversale a comparé la prévalence des infections à HPV chez les jeunes filles de 20-21 ans vaccinées versus les jeunes filles du même âge non vaccinées, qui ont eu un frottis cervico-utérin entre 2009 et 2012.

Les résultats sont les suivants :

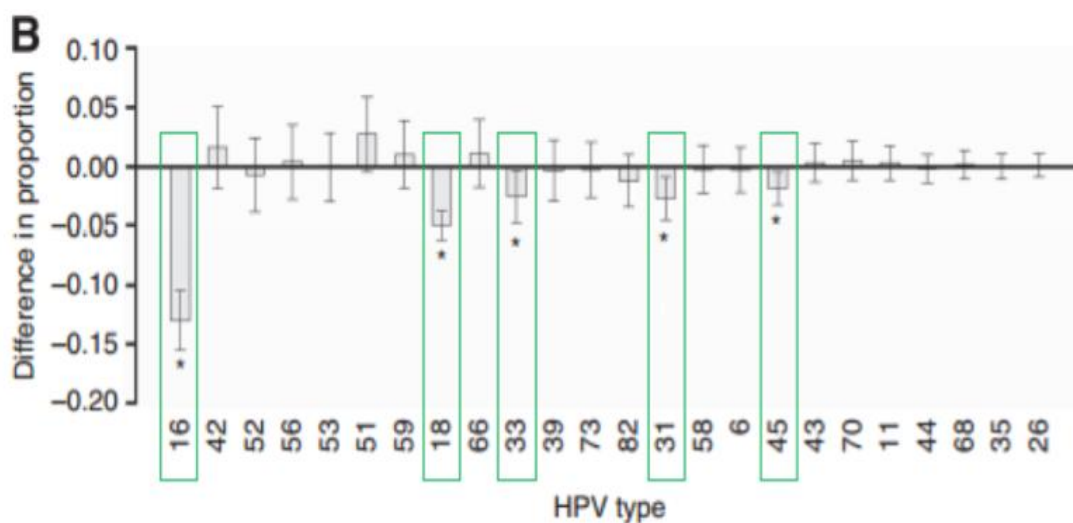
Le schéma A montre la proportion des 4 679 échantillons, qui ont été testé positif pour chaque type de HPV chez les femmes non vaccinées et complètement vaccinées (trois doses) (IC : 95%). La vaccination entraîne une réduction significative des infections aux HPV 16 et 18. Concernant les HPV 16 ou 18, le pourcentage de tests positifs chez les jeunes filles non vaccinées était de 29,8 % versus 13,6 % chez les jeunes filles complètement vaccinées. Concernant les HPV 31, 33 ou 45, on observe également une baisse de leurs prévalences : 13,1 % chez les jeunes filles non vaccinées versus 6,8 % chez les jeunes filles complètement vaccinées. Ainsi la protection croisée de Cervarix® sur les HPV 31, 33 et 45 est démontrée.



Proportion des personnes ayant un statut HPV positif en fonction du type HPV et de leur statut vaccinal

La figure B représente la différence entre la proportion de tests positifs des jeunes filles vaccinées et celle des jeunes filles non vaccinées.

La différence est statistiquement significative sur les HPV 16, 18, 31, 33 et 45. (IC : 95%, HPV 16 : $p < 0,0001$, HPV18 : $p < 0,0001$, HPV31 : $p = 0,0002$, HPV33 : $p = 0,002$ et HPV45 : $p = 0,001$).



Différence entre la proportion de tests positifs des jeunes filles vaccinées et celle des jeunes filles non vaccinées

Pour conclure, sur un total de 4 679 échantillons testés, l'étude démontre que trois doses de Cervarix® entraînent une réduction significative de la prévalence des HPV 16 et 18 et les données montrent également une protection croisée contre les HPV 31, 33 et 45.

- **Étude n°2**

La deuxième étude avait pour objectif de déterminer l'impact de la vaccination sur l'incidence des lésions précancéreuses. (61)

L'étude a duré quatre ans et a inclus 106 052 jeunes filles. Elle a comparé l'incidence des lésions précancéreuses sur des frottis réalisés chez les jeunes filles âgées de 20-21 ans vaccinées en trois doses avec Cervarix® par rapport à ceux des jeunes filles du même âge non vaccinées. Pour comparer ces incidences, les données des colposcopies de ces jeunes filles ont été analysées.

En alliant les données du programme de dépistage écossais et les données du service de colposcopie, une réduction significative de 29% des lésions CIN 1 (RR 0.71, 95% CI 0.58 - 0.87; p = 0.0008), 50% des lésions CIN 2 (RR 0.5, 95% CI 0.4 - 0.63; p 0.0001) et 55% des lésions CIN 3 (RR 0.45, 95% CI 0.35 - 0.58; p = 0.0001) est observée chez les femmes ayant reçu les trois doses comparé aux jeunes filles non vaccinées.

La conclusion de cette étude est que Cervarix® a permis une diminution de l'incidence des lésions CIN de grades 1, 2 et 3 (29 %, 50 % et 55 %, respectivement) chez les femmes âgées de 20-21, ayant reçu 3 doses.

Ces deux études de vraies vies démontrent l'efficacité de Cervarix® ainsi que son intérêt pour la réduction des lésions précancéreuses et donc des cancers du col de l'utérus. La vaccination est donc un véritable défi à relever en France pour protéger l'avenir des adolescentes.

2) Gardasil®

Concernant l'efficacité en vie réelle de Gardasil®, des résultats positifs ont été décrits dans différentes régions du monde après l'initiation des programmes de vaccination anti-HPV. (137)

L'impact du vaccin a d'abord été démontré pour les infections à HPV et les verrues génitales, qui ont une courte période d'incubation à la suite d'une exposition au HPV. (138)

Les effets sur les lésions cervicales, qui prennent plus de temps à se développer, sont maintenant documentés, notamment en Australie, où le frottis est réalisé à un âge plus précoce que dans la plupart des pays. Les taux de cancer ne devraient diminuer qu'à long terme, car la carcinogenèse peut prendre plusieurs décennies.

L'étude de Garland SM. a analysé 58 publications démontrant l'efficacité du vaccin Gardasil®. Après la mise sur le marché de celui-ci, il a été observé une diminution constante de la prévalence des infections cervicales, vaginales aux HPV 6, 11, 16 et 18, des verrues génitales, des anomalies cytologiques de grade faible et élevé, CIN2, CIN3 et AIS chez les femmes faisant partie du groupe d'âge ciblé par les programmes de vaccination. Dans les cohortes de femmes plus jeunes, des diminutions plus fortes ont été mises en évidence, cela est expliqué par la probabilité plus faible d'infection au moment de la vaccination. (139)

a) Diminution de la prévalence des infections aux HPV 16 et/ou 18

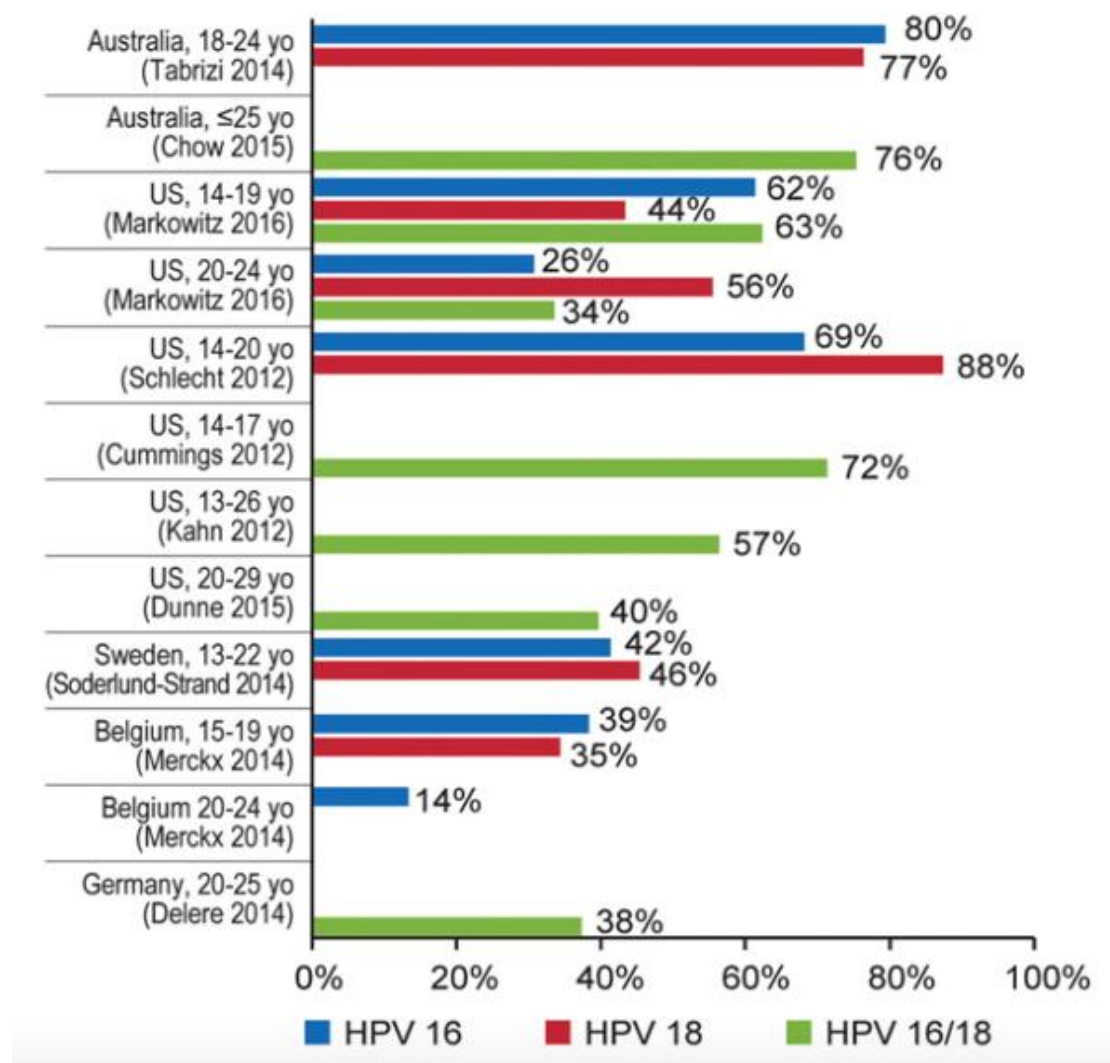
Au cours des six années suivantes, les infections aux HPV 6, 11, 16 et 18 chez les femmes australiennes âgées de 18 à 24 ans ont diminué de 86% pour celles ayant reçu les trois doses et de 76% pour celles ayant reçu au moins une dose, par rapport aux femmes non vaccinées. Aux États-Unis, des réductions similaires (89%) sur la même période, ont été rapportées, dans des échantillons représentatifs de femmes sexuellement actives âgées de 14 à 24 ans ayant reçu au moins une dose, par rapport aux femmes non vaccinées à l'époque du vaccin.

L'Australie et les Etats-Unis ont signalé une diminution de la prévalence des infections HPV chez les femmes non vaccinées à l'époque du vaccin en comparaison au moment où le vaccin n'était pas disponible, ce qui pourrait démontrer la protection de groupe (49% à 17%).

En Australie, les prévalences des infections aux HPV 16 et/ou 18 ont diminué d'environ 75% à 80% chez les femmes âgées d'au moins 25 ans par rapport à la période où le vaccin n'était pas sur le marché. Cela est comparable à plusieurs études menées auprès d'adolescentes aux Etats-Unis (62%). Parmi les femmes américaines âgées de 20 ans, des baisses de 26% à 56% ont été signalées pour les infections aux HPV 16 et 18.

Cela est similaire à certains pays européens comme la Suède (environ 35% à 45%) chez les femmes de 13 à 22 ans, l'Allemagne (38%) chez celles âgées de 20 à 25 ans et en Belgique (35 à 39%) pour la tranche 15-19 ans.

Des diminutions plus faibles (14%) ont été constatées pour la tranche 20-24 en Belgique. (139)



- Période de vaccination : non vacciné versus vacciné (au moins une dose)
- Période de vaccination : non vacciné versus vacciné (3 doses)
- Période de pré-vaccination versus vacciné (au moins une dose)

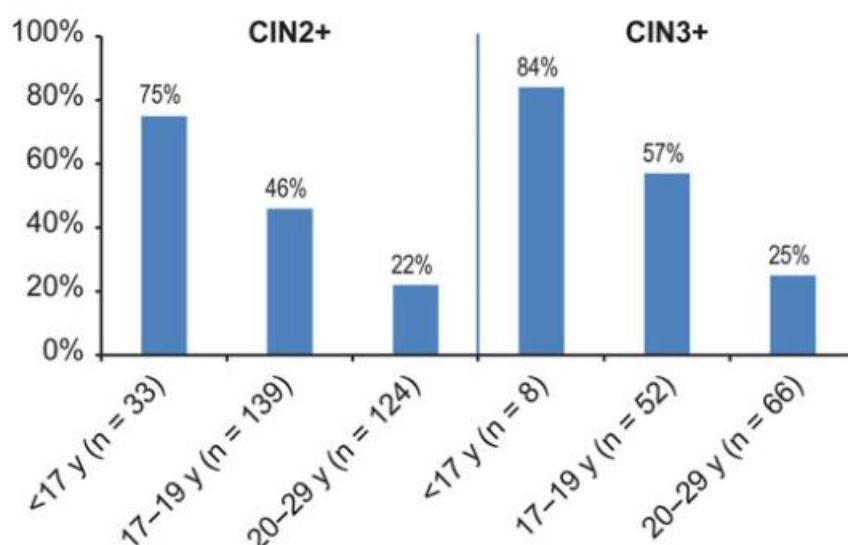
Pourcentage de réduction de la prévalence des infections aux HPV 16 et ou 18

b) Impact sur les anomalies cytologiques et histologiques

En Australie, lors des cinq premières années du programme de vaccination, des diminutions de 34% et 47% des anomalies cytologiques cervicales de bas et de haut grade ont été observées dans les cohortes de femmes vaccinées âgées de 12 à 26 ans par rapport à celles n'ayant pas été vaccinées. Les baisses les plus importantes ont été observées chez les femmes âgées de 20 à 23 ans (47 et 48%)

Au Canada, deux études portant principalement sur des anomalies cytologiques de bas grade ont montré des baisses d'environ 20% à 45% chez les femmes vaccinées par rapport aux femmes non vaccinées, âgées de 14 à 17 ans.

Pour les lésions CIN2, CIN3 et AIS, les plus fortes diminutions ont été observées dans les cohortes les plus jeunes. Dans une analyse nationale suédoise où les femmes vaccinées et non vaccinées étaient suivies en moyenne pendant 2,6 et 5,1 ans respectivement, les baisses des lésions CIN2 + et de CIN3 + chez les femmes ayant reçu le schéma complet, âgées de moins de 17 ans à la vaccination étaient respectivement de 75% et 84%, par rapport aux femmes non vaccinées et partiellement vaccinées. En revanche, parmi les femmes vaccinées âgées de 20 à 29 ans, les baisses des lésions CIN2 + et de CIN3 + ont été respectivement de 22% et 25%.



Age des femmes lors de la première dose

n = nombre de femmes vaccinées ayant des lésions dans chaque tranche d'âge

Réduction en pourcentage des lésions CIN 2+ et CIN 3+ chez les femmes ayant reçu le schéma complet par rapport aux femmes non vaccinées ou ayant reçu le schéma partiellement

En Australie, dans la ville de Victoria, une réduction similaire du risque lié à l'âge a été observée. L'étude regroupe des femmes âgées de 12 à 26 ans en 2007 qui ont reçu au moins une dose du vaccin avant leur premier dépistage du cancer du col de l'utérus. Elles ont ensuite été suivies pendant 3 ans et il a alors été observé une diminution des lésions CIN2, CIN3 et/ou AIS qui avait diminué de 39% chez les moins de 12 ans et de 5% chez les 20-23 ans par rapport aux femmes du même âge non vaccinées.

Dans une étude américaine portant sur des femmes dont l'âge moyen à la vaccination était de 22 ans et ayant reçu au moins une dose, les baisses les plus marquées ont été observées pour les lésions CIN3 et/ou AIS liés au HPV 16 et/ou 18 (45%) et pour les lésions CIN2+ (72%) par rapport aux femmes non vaccinées lorsque le diagnostic a eu lieu au moins quatre ans après la vaccination.

Une étude canadienne concernant la vaccination dans le cadre du programme en milieu scolaire a révélé une diminution de 69% des lésions CIN2+ chez les femmes de 15 à 17 ans qui ont été dépistées après la mise en œuvre du programme par rapport aux filles du même âge (qui n'y étaient pas intégrées) lors de la période de pré-vaccination. Il a aussi été mis en évidence que chez les femmes de 18 à 22 ans n'ayant pas fait parties du programme la diminution des lésions CIN2+ était <6%.

Ainsi selon l'étude de Garland SM, les données d'efficacité du vaccin Gardasil® dans la vie réelle correspond généralement aux données d'efficacité issues des essais cliniques. (137, 140)

Il a été démontré des diminutions rapides allant jusqu'à environ 90% des infections aux HPV 6, 11, 16 et 18 et des verrues génitales après l'introduction des programmes de vaccination chez de jeunes femmes en Australie, en Europe, en Amérique du Nord et en Nouvelle-Zélande.

La disponibilité de données lors de la période de pré-vaccination a permis de pouvoir faire les comparaisons et de démontrer l'impact. (141)

En Australie et aux États-Unis, une diminution de la prévalence de l'infection des HPV 6, 11, 16 et 18 et des verrues génitales est devenue évidente moins de quatre ans après la disponibilité du vaccin.

J) La vaccination chez les hommes

Chez l'homme, l'infection à HPV est très fréquente aussi. Elle peut entraîner des verrues génitales aussi souvent que les femmes et dans de rares cas, développer un cancer de l'anus, du pénis et de la sphère ORL. On estime en Europe, que la proportion des cancers chez les hommes dus aux HPV est de 0.7 % contre 4.5 % chez les femmes. (142)

En France, l'incidence du cancer anal est en progression mais il reste rare comme les cancers du pénis. Une étude récente a estimé à 1 700 le nombre de cas de cancer du canal anal lié aux HPV 16 et/ou 18 par an en Europe chez l'homme. La prévalence du cancer du canal anal est plus élevée chez les hommes homosexuels ayant un nombre important de partenaires. (143)

En revanche, les verrues ano-génitales, sont fréquentes.

La vaccination chez les femmes ne permettra de protéger les hommes par l'effet immunité de groupe que dans les zones où les taux de vaccination des femmes sont élevés ($\geq 80\%$). (144)

1) Études cliniques

a) Gardasil®

Gardasil® dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour les lésions anales précancéreuses, le cancer anal et les verrues génitales.

L'efficacité de Gardasil®, a été évaluée lors d'une étude clinique de phase III. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo. 4 055 hommes âgés 16 à 26 ans ont été inclus dans l'étude sans connaissance de leur statut par rapport à l'infection. L'efficacité contre les néoplasies intra-épithéliales anales (AIN grades 1/2/3), le cancer anal, et l'infection persistante anale a été évaluée, dans le protocole 020, dans un sous-groupe de 598 hommes (Gardasil® = 299 ; placebo = 299), qui se sont identifiés comme ayant des rapports sexuels avec des hommes (population HSH). Deux études d'immunogénicité («Bridging studies », Protocoles 016 and 018), ont également été déposées incluant de jeunes garçons âgés de 9 à 15 ans.

L'efficacité du vaccin a été démontrée sur les lésions génitales externes (90.6 %), les verrues génitales (89.3 %) et les néoplasies intra-épithéliales péniennes / périnéales / périanales (100 %). (83)

Critères d'évaluation	Gardasil®		Placebo		% Efficacité (IC à 95%)
	N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
Lésions génitales externes associées aux HPV 6/11/16/18					
Lésions génitales externes	1394	3	1404	32	90,6 (70,1-98,2)
Verrues génitales	1394	3	1404	28	89,3 (65,3-97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100 (-52,1-100)

Efficacité en prévention des lésions génitales externes liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 dans la population d'efficacité per-protocole.

Concernant la tolérance, les analyses démontrent la sécurité d'emploi chez l'homme. (83)

b) Cervarix®

Cervarix® ne protège pas contre les HPV de types 6 et 11. Aucune étude d'efficacité n'a été réalisée chez les garçons ou hommes. En revanche, son innocuité et son immunogénicité pour les hommes ont été démontrées. (84)

2) Évaluations médico-économiques

Au-delà du bénéfice attendu sur les hommes, leur vaccination permettrait de réduire la circulation du virus, mais cela engendrerait une augmentation des coûts.

Plusieurs études ont été conduites dans différents pays (États-Unis, Canada, Danemark, Autriche, Norvège, Australie et Nouvelle-Zélande), certaines portant sur des personnes exclusivement hétérosexuelles, d'autres sur des hommes ayant des

relations avec d'autres hommes et enfin sur la population en générale et celles-ci avec des stratégies de vaccination différentes.

En conclusion, ces différentes études démontrent que la vaccination étendue à la population masculine est une stratégie coût-efficace lorsque toutes les pathologies liées aux HPV sont considérées et lorsque la couverture vaccinale de la population féminine est inférieure à 40 %. (142)

Au Royaume-Uni, le coût supplémentaire de la vaccination des garçons est estimé entre 20 à 22 millions de livres sterling par an. Mais celui-ci est compensé par le coût annuel du traitement des verrues génitales (environ 58,5 millions de livres sterling), du cancer oropharyngé lié au HPV (plus 21 millions de livres sterling) et du cancer anal (environ 7 millions de livres sterling).

Il en résulterait également des avantages économiques plus importants (augmentation de la productivité et des revenus, augmentation des recettes fiscales). (144)

3) Acceptabilité

Selon les études réalisées notamment aux États-Unis, l'acceptabilité apparaît plus faible chez les garçons que les filles. Les raisons suivantes ont été mises en évidence :

- les médecins ne proposent pas forcément la vaccination.
- les familles ne sont pas assez informées des bénéfices du vaccin et des maladies engendrées par les HPV. (142)

En 2013, une revue de la littérature basée sur 301 études a été effectuée. Des facteurs associés à l'acceptabilité ont été mis en évidence :

- ayant un impact modéré : « la perception du bénéfice de la vaccination HPV, le regret éprouvé du fait de la survenue d'une infection HPV en l'absence de vaccination, l'opinion positive du partenaire estimant qu'il faut être vacciné et la recommandation des professionnels de santé »
- ayant un impact faible : « l'opinion sur l'efficacité de la vaccination, la nécessité de plusieurs injections, la peur des piqûres, la peur des effets secondaires, l'acceptabilité de l'environnement social, la perception du risque d'infection à HPV, la perception de la gravité de l'infection HPV, le nombre de partenaires sexuels, le fait d'avoir un partenaire sexuel régulier, ne pas être vacciné contre l'hépatite B, le tabagisme, les antécédents d'IST, connaître le virus HPV, avoir des connaissances pertinentes sur HPV, le coût, les barrières logistiques, le fait d'être actif et d'être caucasien. » (145)

4) Recommandations dans les autres pays

Gardasil® est recommandé chez l'homme dans quatre pays : États-Unis, Australie, Canada et Autriche.

a) États-Unis

La vaccination est recommandée chez les garçons de 11-12 ans avec un rattrapage chez les 13-21 ans. Elle est aussi recommandée chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans et chez les personnes immunodéprimées.

La couverture vaccinale chez les 13-17 ans (au moins une dose) était de 33,6 % en 2013 et de 41,7 % en 2014. Les variations sont très importantes entre les états : 23,2 % à 69 %. Pour le schéma à trois doses, la couverture vaccinale reste faible : 13,4 % en 2013 et 21,6 % en 2014. (Celles des filles du même âge sont respectivement de 36,8 % et 39,7 %).

Il existe peu de données quant à la couverture vaccinale des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes. Une estimation récente a été réalisée auprès de 3 200 hommes et met en évidence une adhésion (au moins une dose) de 4.9 %.

b) Australie

Depuis 2013, un programme national finance la vaccination des garçons âgés de 12-13 ans avec un rattrapage chez les 14-15 ans. En 2014, la couverture vaccinale à 15 ans des garçons était de 60 % pour trois doses. (73 % pour les filles du même âge)

c) Canada

Depuis 2012, Gardasil® est recommandé chez les garçons de 9 à 26 ans. En 2014, la couverture vaccinale des garçons est de 79 % (85 % chez les filles du même âge).

d) Autriche

L'Autriche est le seul pays d'Europe à recommander le vaccin chez le garçon depuis 2008.

CONCLUSION

Au cours de la dernière décennie, dans le monde, l'impact réel des deux vaccins est de plus en plus documenté et est imputable à son efficacité élevée dans les populations ciblées. L'impact le plus important a été observé dans les populations ayant reçu le vaccin avant toute exposition aux HPV. La vaccination des cohortes de rattrapage a accéléré les bénéfices observés.

Malgré cela, les maladies liées aux HPV continuent de poser des problèmes de santé publique majeurs pour les pays aussi bien en développement que ceux développés. Les couvertures vaccinales semblent être les plus basses dans les pays à faible revenu où les populations sont encore plus touchées.

Chaque année dans le monde, les HPV sont responsables de plus de 600 000 nouveaux cas de cancer, ce qui représente 10% de tous les nouveaux cancers chez les femmes. L'OMS reconnaît l'importance de la menace du cancer du col de l'utérus et d'autres maladies liées aux HPV et a réitéré sa recommandation d'inclure les vaccins anti-HPV dans les programmes nationaux de vaccination. A condition que la prévention du cancer du col de l'utérus et des maladies liées, constituent une priorité de santé publique.

L'adoption universelle de programmes de vaccins prophylactiques anti-HPV, ciblant les filles et les garçons avant le début des relations sexuelles, pourrait prévenir l'importante morbidité et mortalité imputables au HPV dans le monde.

Il a été observé une diminution significative du taux standardisé d'incidence du cancer du col de l'utérus dans les différents pays ayant pratiqué le dépistage par frottis entre la période de 1989 à 2009.

Cependant, on observe dans ces pays, dans la période post-vaccinale, une inversion de cette tendance. En effet, les registres officiels décrivent une augmentation de l'incidence des cancers invasifs du col de l'utérus trois à cinq ans après le début de la campagne vaccinale chez les groupes d'âges ayant été le plus vaccinés. Les raisons pouvant expliquer un tel changement pourraient être les suivantes : les femmes vaccinées ont négligé de faire régulièrement leurs frottis, le vaccin étant limité à une certaine souche, cela pourrait faire émerger d'autres sources d'HPV oncogènes, enfin la dernière cause pourrait être que les filles ayant été vaccinées avaient déjà eu des rapports sexuels à risque.

Ainsi, c'est le rôle des professionnels de santé, comme les gynécologues, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers de délivrer le plus d'information sur l'existence de vaccins, sur leur efficacité mais aussi sur le dépistage à réaliser tout au long de la vie malgré la vaccination.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. mt pédiatrie, vol 13, n°1, janvier-février 2010 (auteurs Hantz S, Alain S, Denis F), page 10
2. mt pédiatrie, vol 13, n°1, janvier-février 2010 (auteurs Hantz S, Alain S, Denis F), page 12
3. Virology, vol 324, juin 2014 (auteurs de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H), page 17-27
4. mt pédiatrie, vol 13, n°1, janvier-février 2010 (auteurs Alain S, Hantz S, Denis F), page 7
5. Fields Virology, 5ème édition, vol 1, 2007 (auteurs Fields BN, Knipe DM, Howley PM)
6. J Clin Virol, vol 32, n°1, mars 2005 (auteur Doorbar J), page 7-15
7. Microbiol Mol Bio Rev, vol 73, juin 2009 (auteurs Lazarczyk M, Cassonnet P, Pons C, Jacob Y, Favre M), page 348-370
8. Virology, vol 384, n°2, février 2009 (auteurs Kadaja M, Silla T, Ustav E, Ustav M), page 360-368
9. Gynecol Obstet Fertil, vol 34, juillet-août 2006 (auteurs Hantz S, Alain S, Denis), page 647-655
10. Université catholique de Louvain, initiation à la virologie, exemple du papillomavirus
www.virologie-uclouvain.fr
11. La revue Francophone des Laboratoires, vol 405, octobre 2008 (auteur Segondy M), page 23-25
12. J Natl Cancer Inst, vol 87, n°11, juin 1995 (auteurs Bosh F, Manos M, Munoz N, Sherman M, Jansen A, Peto J et al.), page 796-802
13. Cancer, vol 124, 2018 (auteurs Chaturvedi AK, Zumsteg ZS), page 2893-2896
14. Int J Cancer, vol 111, n°2, août 2004 (auteurs Munoz N, Bosch FX, Castelsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al.), page 278-285
15. J.Pathol, vol 189, n°1, septembre 1999 (auteurs Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al.), page 12-19
16. Lancet oncol, vol 11, n°11, novembre 2010 (auteurs de Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al.), page 1048-1056
17. Biotribune, vol 9, 2004 (auteurs Mougin C, Dalstein V), page 16-18
18. Communiqué de presse de l'Association Française d'Urologie, 30 août 2017 (auteur Dr Charlotte Methorst)

19. Gynecol Obstet Fertil, vol 38, n°3, janvier 2010 (auteurs Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P et al.), page 199-204
20. Th D Med, 2006 (auteur Coissard C)
21. Institut roi Albert II Cancérologie et Hématologie, 2018 (auteurs M. Luyckx, J.Squifflet)
22. Réalités en Gynécologie-Obstétrique, vol 22, 2017 (auteurs Simon P, Noel J.), page 1-5
23. Am J Epidemiol, vol 157, n°3, février 2003 (auteurs Winer RL, Lee SK, Hughes JP et al.), page 218-226
24. Immunité vaccination, les papillomavirus humains : actualisation des connaissances (auteurs : Beaudin S, Naspetti M, Montixi C)
<http://accres.ens-lyon.fr/accres/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissances-v13.pdf>
25. Ouvrage de Joseph Monsonego, Infection à papillomavirus, État de la connaissance pratiques et prévention vaccinale, 2006
26. Medecine, vol 4, n°2, février 2008, (auteurs Morcel K, Broux PL, Levêque J), page 59-64
27. J Clin Pathol, vol 55, n°4, avril 2002 (auteurs Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N et al.), page 244-265
28. J Infect Dis, vol 180, n°5, novembre 1999 (auteurs Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP et al.), page 1415-1423
29. Curr Cancer Drug Targets, vol 7, n°1, février 2007 (auteurs Kanodia S, Fahey LM, Kast WM), page 79-89
30. Gynecol Oncol, vol 98, n°1, juillet 2005 (auteurs Wright JD, Li J, Gerhard DS et al.), page 84-91
31. La revue du praticien, novembre 2006 (auteurs Dalstein V, Briolat J, Birembaut P, Clavel C), page 1857-1881
32. Cancer du col utérin, édition Masson, juin 2005 (auteurs Morice P, Castaigne)
33. Revue francophone des laboratoires, vol 38, n°405, septembre 2008 (auteurs Coursaget P, Touzé A), page 67-72
34. Option bio, vol 417, 2009 (auteur Emile C.), page 10-11
35. Int Immunol, vol 13, n°5, mai 2001 (auteurs Da Silva DM, Velders MP, Nieland JD et al.), page 633-641

36. La Presse Médicale, vol 34, n°10, juin 2005 (auteurs Hantz S, Alain S, Denis F), page 745-753
37. La Presse Médicale, vol 36, n°7-8, juillet-août 2007 (auteur Monsonego J), page 640-666
38. La Presse Médicale, vol 38, décembre 2009 (auteurs Mougin C, Bourgault-Villada I, Coursaget P), page 1750-1768
39. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus, Comité Technique des Vaccinations, Conseil supérieur d'hygiène publique de France, mars 2007 <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/1.pdf>
40. Guide pour patient : Le Cancer du col de l'utérus, 2012, Fond Anti-cancer et ESMO (European Society for Medical Oncology) <https://www.esmo.org/content/download/6674/115552/file/FR-Cancer-du-Col-Uterin-Guide-pour-les-Patients.pdf>
41. Cours de l'université de médecine de la Sorbonne, partie II, chapitre 9 <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.9.4.html>
42. Cours du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, item 147, 2010-2011 http://campus.cerimes.fr/gynecologieetobstetrique/enseignement/item147_2/site/html/cours.pdf
43. Institut National du Cancer <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Le-col-de-l-uterus>
44. Centre international de Recherche sur le Cancer, 2004 (auteurs Sellors JW, Sankaranara R)
45. Les papillomavirus et la régulation de la transcription. <http://www.123bio.net/revues/ibouallaga/12.html>
46. Th D Med, vol 1, 2002 (auteur Mathevet P) Papillomavirus humains et lésions précancéreuses du col utérin
47. Rev Med Virol, vol 19, n°2, mars 2009 (auteurs Yugawa T, Kiyono T), page 97-113
48. Nature, vol 529, n°7587, janvier 2016 (auteurs Martinez-Zapien D, Ruiz FX, Poirson J et al.), page 541-545
49. Rev Med Virol, vol 19, n°2, mars 2009 (auteurs Yugawa T, Kiyono T), page 97-113
50. Présentation Prévention et dépistage du cancer du col (auteurs CNGOF, Groupement régional du CNGOF, Oncorun, Ligue contre le cancer, ARPA, Pr Boulanger)

51. Cancer Causes Control, vol 14, n°9, novembre 2003 (auteurs Plummer M, Herrero R, Franceschi S et al.), page 805-814
52. Recommandations pour la pratique clinique, septembre 2002, ANAES
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf page 7-8
53. WHO Classification of Tumours series, vol 4, 2003 (auteurs Tavassoli FA, Devilee P)
54. Nat Rev Cancer, vol 7, n°1, janvier 2007 (auteurs Woodman CB, Collins SI, Young LS), page 11-22
55. IARC GLOBOCAN 2012 : Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
56. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, vol 14, n°2, février 2005 (auteurs Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P et al.), page 467-475
57. IARC Scientific publications, vol 10, n°164, 2014 (auteurs Forman D, Bray F, Brewster DH et al)
58. INSERM, Mortalité par cancer dans l'Union Européenne et situation de la France
<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/129/?sequence=8>
59. Vaccine, vol 25, n°3, novembre 2007 (auteurs Castlelsagué X, De Sanjosé S, Aguado T et al.), page 1-88
60. Francim, HCL, Inserm, InVS, 2003 (auteurs Exbrayat C, Remontet L, Buemi A et al.), page 107-112
61. BR J Cancer, vol 111, n°9, octobre 2014 (auteurs Pollock KG, Kavanagh K, Potts A et al.), page 1824-1830
62. Site du Cancer Research (Royaume-Uni), janvier 2018
<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/incidence#ref-0>
63. Site de l'OMS
<http://www.who.int/cancer/detection/cytologyscreen/fr/>
64. ARCAGY-GINECO, Info cancer, Cancer du col de l'utérus, le frottis de dépistage
<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-col-de-l-uterus/depistage-et-prevention/le-frottis-de-depistage.html>
65. CHU de Poitiers, Anatomie et cytologie pathologique, l'examen anatomo-pathologique
<http://www.chu-poitiers.fr/specialites/anatomie-cytologie-pathologiques/>
66. ANAES, Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal, actualisation 2002, page 11-12

67. Site du centre IENA Gynécologie Obstétrique
<http://www.igogyneco.com/activites-medicales/pathologies-gynecologiques/col-de-luterus/quest-ce-quune-colposcopie-0>
68. HAS, rapport d'évaluation technologique, conditions pré-analytiques de réalisation de la recherche du génome (ADN) des Papillomavirus Humains (HPV) oncogènes à partir de frottis cervico-utérins, octobre 2013
69. Indications actuelles de la colposcopie (auteurs Carcopino X, Boubli L), page 513
70. Rapport HAS, juillet 2010, État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France, page 26
71. Revue d'épidémiologie et de santé publique, vol 56, n°5, octobre 2008 (auteurs Duport N, D. Serra, H. Goulard, J. Bloch et al.), page 303-313
72. JO du 12.02.2010, Arrêté du 3 février 2010 relatif à la proposition de réalisation d'un frottis cervico-utérin lors du premier examen prénatal
73. Guides patients, juin 2011, les traitements du cancer invasif du col de l'utérus Juin 2011 réalisé par La ligue contre le cancer et l'Institut National du Cancer
74. INVS, données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus – 2008 (auteur Dr Nicolas Dupont)
75. Brochure, NHS cervical screening, Helping you decide, actualisation mai 2018
76. Site de l'INCA
<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Lesions-precancereuses/raitements-des-lesions-precancereuses>
77. Thèse pour le diplôme d'État de sage-femme, pronostic obstétrical après conisation, étude rétrospective réalisé au CHU d'Angers, 2000-2001, présenté et soutenu par Sophie Haas
78. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012, vol 162, 2012 (auteurs Van Hentenryck M, Noel JC, Simon P), page 16-20
79. J Obstet Gynecol Reprod Biol, vol 26, n°1, mars 1997 (auteurs Baldauf JJ, Dreyfus M, Wertz JP et al.), page 64
80. Gynecologic Oncology, vol 101, 2006 (auteurs Ueda M, Ueki K, Kanemura M et al), page 143-146
81. Gynecologic Oncology, vol 108, 2008 (auteurs Park JY, Lee K, Dong S et al.), page 549-554
82. Rapport HAS, juin 2010, Guide patient La prise en charge d'un cancer du col de l'utérus, page 4
83. RCP Gardasil®
84. RCP Cervarix®

85. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018
86. Avis et Rapports du HCSP, février 2017, place du vaccin Gardasil 9 dans la prévention des infections à papillomavirus humains
87. Leveque J. Cancers Gynécologiques : dépistage et prévention
http://www.med.univrennes1.fr/wkf/stock/RENNES20061024075421jlevequeK_GynEco_-_PrEvent%B0-Dpt._LEVEQUE.pdf
88. Vaccine, vol 24, juillet 2006 (auteurs Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al.), page 5571-5583
89. Lancet, vol 367, avril 2006, (auteurs Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al.), page 1247-1255
90. Vaccine, vol 22, août 2004 (auteurs Ault KA, Giuliano AR, Edwards RP, et al.), page 3004-3007
91. J Natl Cancer Inst, vol 93, n°4, février 2001 (auteurs Harro CD, Pang YY, Roden RB, et al.), page 284-292
92. Vaccine, vol 22, n°21-22, juillet 2004 (auteurs Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, et al.), page 2943-2952
93. Obstet Gynecol, vol 107, n°1, janvier 2006 (auteurs Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al.), page 18-27
94. Virologie, vol 10, n°5, octobre 2006 (auteurs Coursaget, Touzé A), page 353-368
95. Mayo Clin Proc, vol 80, n°5, mai 2005 (auteurs Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA, et al.), page 601-610
96. Lancet Oncol, vol 6, n°5, mai 2005 (auteurs Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al.), page 271-278.
97. Lancet, vol 364, n°9447, novembre 2004 (auteurs Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al.), page 1757-1765
98. J Gen Virol, vol 75, août 1994 (auteurs Rose RC, Reichman RC, Bonnez W), page 2075-2079
99. 20th International Papillomavirus Conference, Paris, 2002 (auteurs Bousarghin L, Combita AL, Touzé A, Debrus S, Coursaget P)
100. J Infect Dis, vol 184, n°9, novembre 2001 (auteurs Brown DR, Bryan JT, Schroeder JM, et al.), page 1183-1186
101. Virology, vol 337, n°2, juillet 2005 (auteurs Pastrana, DV, Gambhira R, Buck CB, et al.), page 365-372
102. Hum Vaccin Immunother, vol 8, n°3, mars 2012 (auteurs Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P et al), page 390-397

103. N. Engl. J. Med, vol 356, n°19, mai 2007 (FUTURE II Study Group), page 1915-1927
104. Arznei Telegram, vol 38, juin 2007, page 57-59
105. Lancet, vol 369, n°9576 (auteurs KA A, FUUTURE II Study Group), page 1861-1868
106. Site de la FDA, Clinical Review - Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant. Septembre 2008
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM094042>
107. Vaccine, vol 27, n°32, juillet 2009 (auteurs Chang Y, Brewer NT, Rinas AC et al.), page 4355-4362
108. N. Engl. J. Med. Vol 356, n°19, mai 2007 (auteurs Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al.), page 1928-1943
109. Lancet Oncol, vol 13, n°1 janvier 2012 (auteurs Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM et al.), page 89-99
110. Rapport du groupe de travail du HCSP, 21 octobre 2011, le vaccin Gardasil et la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus
111. Site de l'INCA
<http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Vaccination-anti-HPV-et-cancer-du-col-de-l-uterus>
112. Avis du HCSP du 28 septembre 2012
113. Avis du HCSP du 20 février 2014
114. Avis du HCSP du 28 mars 2014
115. Médecine et maladies infectieuses, vol 44, 2014 (auteurs Gaudelus J et al.), page 289-291
116. Lancet Infect Dis, vol 13, juillet 2013 (auteurs Larson HJ, Smith DM, Paterson P et al.), page 606-613
117. Présentation lors des 18èmes journées de pathologies infectieuse pédiatrique ambulatoire, 11 octobre 2014 (auteurs Joël Gaudelus et Alain Martinot)
118. Point d'information de l'ANSM sur le vaccin Gardasil, 25 janvier 2008
119. Lettre ouverte au ministre de la santé Xavier Bertrand, 2 juillet 2011
120. Article paru dans l'Express, le 25 novembre 2013, Gardasil : une jeune femme estime sa vie « gâchée » par le vaccin
121. Article paru dans l'Express, le 30 mars 2014, Gardasil : le vaccin contre le cancer de l'utérus critiqué par 420 médecins

122. Article paru dans l'Express, le 2 avril 2014, Gardasil : 25 nouvelles plaintes vont être déposées
123. Article paru dans l'Express, le 4 novembre 2015, l'enquête sur le vaccin du col de l'utérus, classée sans suite
124. Br J Cancer, vol 110, n°11, mai 2014 (auteurs Kavanagh K, Pollock KG, Potts A et al.), page 2804-2811
125. The Journal of Infectious Diseases, vol 218, Septembre 2018 (auteurs Mesher D, Panwar K, Thomas SL et al.), page 911-921
126. Public Health England. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Coverage in England, 2008/09 to 2013/14. A review of the full six years of the three-dose schedule
127. Plan cancer 2014 – 2019
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer.pdf
128. Afssaps Cervarix® : Premier bilan du plan de gestion des risques européen et national, juillet 2011
129. Afssaps Gardasil® : Troisième bilan du plan de gestion des risques européen et national, juillet 2011
130. Afssaps : Suivi national des effets indésirables du vaccin papillomavirus humain Gardasil®, Commission nationale de pharmacovigilance, 22 novembre 2011
131. Rapport final Cnamts/ANSM : Vaccination anti-HPV et risque de maladies auto-immunes, 13 septembre 2015
132. BMJ, vol 347, août 2013 (auteurs Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H et al.)
133. J Intern Med, vol 271, n°2, février 2012 (auteurs Chao C, Klein NP, Velicer CM et al.), page 193-203
134. Lancet, vol 369, n° 9580, juin 2007 (auteurs Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al.), pages 2161–2170
135. Nat Rev Clin Oncol, vol 10, n°7, juillet 2013 (auteurs Lehtinen M, Dillner J.), pages 400–410
136. Clinical Pharmacist, mars 2017 (auteur Cameron RL, Pollock KG)
137. Lancet Infect Dis, vol 15, n°5, mai 2015 (auteurs Drolet M, Bénard É, Boily M-C et al.), page 565–580
138. Adv Ther, vol 32, n°1, janvier 2015 (auteurs Mariani L, Vici P, Suligoi B et al.), page 10–30

139. Clinical Infectious Diseases, vol 63, n°4, mai 2016 (auteurs Garland SM, Kjaer SK, Munoz N et al.), page 519-527
140. Vaccine, vol 31, n°48, novembre 2013 (auteurs Hanquet G, Valencianob M, Simondonc F, et al.), page 5634–5642
141. BMC Medicine, vol 9, n°104, septembre 2011 (auteurs Garland SM, Brotherton JML, Condon JR, et al.)
142. Avis et rapports du HCSP du 19 février 2016, vaccination des garçons contre les infections à papillomavirus
143. BMC Cancer, vol 12, janvier 2012 (auteurs Hartwig S, Syrjanen S, Dominiak-Felden G et al), page 1-18
144. The Lancet, vol 392, septembre 2018 (auteurs : Prue G, Baker P, Graham D et al.), page 913-914
145. Sex Transm Infect, vol 89, n°7, novembre 2013 (auteurs Newman PA, et al.), page 568-573

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : Gourdin
Prénom : Justine

Titre de la thèse : 12 ans après la commercialisation des deux vaccins anti-HPV Gardasil® et Cervarix®, où en sommes-nous dans la prévention du cancer du col de l'utérus ?

Mots-clés : vaccination papillomavirus, cancer col utérus, Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, frottis cervico-utérin, dépistage

Résumé :

Les papillomavirus humains (HPV) peuvent être responsables de la formation de lésions cancéreuses au niveau du col de l'utérus. Le cancer du col de l'utérus est le 4^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde. Le frottis cervico-utérin est le meilleur outil de dépistage du cancer du col utérin. Il permet de détecter les modifications précancéreuses et de réduire l'incidence et la mortalité. Trois vaccins sont actuellement commercialisés dont deux depuis 12 ans. En France, la couverture vaccinale des vaccins anti-HPV reste basse, cela est principalement dû à la mauvaise opinion des français sur les vaccins de manière générale. La mise en place de programme de vaccination et de dépistage notamment au Royaume-Uni a permis d'obtenir des résultats de vraies vies sur l'efficacité et la tolérance des vaccins. Chez l'homme, l'infection à HPV est très fréquente aussi. Deux vaccins disposent d'une AMM pour les lésions anales, le cancer anal et les verrues génitales.

Membres du jury:

Président :

Mr CARNOY Christophe, Maître de Conférence, Immunologie

Directeur, conseiller de thèse :

Mr BERTIN Benjamin, Maître de Conférence, Immunologie

Assesseurs :

Dr DINE Thierry, Praticien Hospitalier, pharmacie clinique

Dr AVOT Constance, Responsable Qualité Produit, Bioprojet