

Place de la vaccination antipapillomavirus dans la prévention du cancer du col de l'uterus - situation à l'île de la réunion

Sophie Isautier

▶ **To cite this version:**

Sophie Isautier. Place de la vaccination antipapillomavirus dans la prévention du cancer du col de l'uterus - situation à l'île de la réunion. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01733665

HAL Id: hal-01733665

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733665

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

FACULTE DE PHARMACIE

PLACE DE LA VACCINATION ANTIPAPILLOMAVIRUS HUMAINS DANS LA PREVENTION DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

SITUATION A L'ILE DE LA REUNION

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 mars 2012

Pour l'obtention du

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Sophie ISAUTIER**

née le 03 juin 1981 à Sainte-Clotilde (974)

Membres du Jury

Président :	**Pr Chantal FINANCE**, PU-PH, Virologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine, CHU Nancy Brabois
Juges :	**Dr Raphaël DUVAL**, Maître de Conférences, Microbiologie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine **Dr Monique DURAND**, Pharmacien, Présidente du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine **Dr Clémence HERBIN**, Pharmacien, Chef de Projet Clinique - Département Oncologie , NOVARTIS PHARMA, Bâle.

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ☒	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN ☒	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Max HENRY	*87*	*Botanique, Mycologie*
Pierre LABRUDE	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Caroline GAUCHER-DI STASIO	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Frédéric JORAND	*87*	*Santé publique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Blandine MOREAU	*86*	*Pharmacognosie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV ⚿	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT ⚿	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

⚿ *En attente de nomination*

**Discipline du Conseil National des Universités :*
80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé
82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A Madame Chantal FINANCE

Professeur de Virologie, PU-PH et Doyen Honoraire de la Faculté de Pharmacie de Nancy

Je vous suis particulièrement reconnaissante de m'avoir accompagnée dans mon travail et pour la patience dont vous avez fait preuve pendant toutes ces années.

Je vous remercie pour vos conseils et critiques avisés qui ont fait de ma thèse ce qu'elle est aujourd'hui.

Merci pour votre disponibilité et votre écoute.

J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos espérances.

Je vous remercie également de l'honneur que vous me faites en présidant ce jury.

Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

A Madame Monique DURAND

Pharmacien, Présidente du Conseil régional de l'Ordre des pharmaciens de Lorraine, Nancy

Je vous remercie d'avoir aimablement accepté de juger mon travail aujourd'hui.

Soyez assurée de l'honneur que vous me faites.

A Monsieur Raphaël DUVAL

Pharmacien, Maître de Conférences en Microbiologie clinique à la Faculté de Pharmacie, Nancy

Merci pour l'intérêt que vous portez à ma thèse,

c'est un honneur que vous jugiez mon travail aujourd'hui.

Pour cela, veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

A Mademoiselle Clémence HERBIN

Pharmacien, Chef de Projet Clinique - département Oncologie, Novartis Pharma, Bâle.

Merci d'avoir accepté de juger mon travail aujourd'hui.

Merci pour tes conseils, tes encouragements qui m'ont aidée à terminer cette thèse.

J'espère que tu trouveras dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance

A Madame Jocelyne PERIN
Pharmacien, titulaire d'officine, Epernay

Merci pour votre soutien et vos encouragements pendant toutes ces années,
Merci pour la confiance que vous m'accordez.

A tous ceux que j'ai pu rencontrer lors de mes études

Merci à mes maîtres de stage et particulièrement à Madame Drapier et Madame Adechokan,
qui ont accepté de me prendre en stage venant d'une autre académie
et qui m'ont permis d'apprendre mon métier.

A mon mari, Julien

Tu m'as soutenue et supportée pendant toute la durée de l'élaboration de cette thèse
sans toi, je n'y serai jamais arrivée.
Merci pour tout, le soutien, la patience, les encouragements, les gardes de bébé,
Merci pour tout ton amour, ta foi en moi
Avec ton mon amour.

A Mon fils, Raphaël

Merci mon ange d'illuminer ma vie et de me donner cette force d'avancer.
Merci d'avoir été patient quand maman n'était pas disponible
et d'avoir supporté toutes ces nounous pour que je puisse travailler.
Je t'aime mon petit coeur.

A mon père,

Tu m'as aidé à trouver ma voie au moment où j'étais égarée.
Merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir encouragé.
Merci de m'avoir permis de faire ces études et d'arriver là où j'en suis aujourd'hui.
Tu as toujours été et sera toujours un modèle.
Avec toute mon affection.

A ma mère,

Tu as toujours cru en moi, tu m'as toujours soutenue et encouragée.
Tu es ma force et un vrai modèle de persévérance et de courage.
Merci pour tout ce qui tu m'apportes, pour ton amour infini.
Je t'aime.

A Caroline, Delphine et Ludovic, mes soeurs et mon frère,

Même si des milliers de kilomètres nous séparent,
vous savez à quel point votre affection et votre soutien sont importants.
Vous avez toujours su être là pour moi.
Cette thèse me donne enfin l'occasion de vous remercier et de vous dire combien je vous aime.

A ma grand-mère

Je me suis longtemps répétée une phrase que tu m'as dite un jour
"aide toi et le ciel t'aidera"
crois moi, elle m'aura aidée tout au long de mes études.
Merci pour toute ton affection et ton amour.
Tu sais quelle place importante tu tiens dans mon coeur.

A ma belle-famille,

Vous m'avez accueillie les bras ouverts et je vous en remercie.
Vous nous soutenez et vous m'aidez à supporter l'éloignement de ma famille.
Merci à ma belle maman qui m'a soufflée l'idée de cette thèse il y a quelques années.
Merci à mon beau papa pour tout ce qu'il fait pour nous.
Merci à Claire et Titi pour vos encouragements et votre soutien.
Avec toute mon affection.

A Florence,

Tu es ma meilleure amie depuis de très nombreuses années
et je sais que même si on n'a pas l'occasion de se voir souvent
cela ne changera jamais.
Merci pour toutes ces belles choses que nous avons partagées.

A tous mes amis de Reims, de la Réunion, du Bouthan et de la Fac : Grég, Virg, Marie, Marco, Stic, Mathieu, Delphine, Benoît, Bach-liên et les autres.

Grâce à vous, la vie est plus belle.
Je ne vous oublie pas.

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

Situation à l'île de la Réunion

Table des matières

Liste des Abréviations 22

Liste des figures, tableaux et annexes 25

INTRODUCTION 30

Partie 1 : Le cancer du col de l'utérus : situation dans le Monde, en France métropolitaine et à l'île de la Réunion 33

I. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus 34

1. Situation dans le Monde 34
2. Situation au sein de l'Union européenne : (27 États membres) 35
3. Situation en France métropolitaine 36

3.1 Survie relative du cancer du col de l'utérus 37

3.2 Organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus en France 39

3.2.1 Le dépistage individuel 39

3.2.2 Le dépistage "organisé" 41

3.2.2.1 Organisation en Alsace 42

3.2.2.2 Organisation en Isère 42

3.2.2.3 Organisation en Martinique 43

3.2.2.4 Perspectives de ces initiatives locales 43

3.2.2.5 Conclusions sur les expériences en terme de dépistage organisé 45

II. Situation à l'île de la Réunion 45

1. Présentation de l'île 46

1.1 Géographie 46

1.2 Le climat 46

1.3 Histoire 46

1.4 Economie 47
1.5 La société 48
1.5.1 La population 48
1.5.2 Démographie 48
1.6 La santé 49
1.6.1 L'offre de soins 49
1.6.2 Morbi-mortalité spécifique de l'île 50
2. Le cancer du col de l'utérus à la Réunion 51
2.1 Epidémiologie du cancer du col à la Réunion 52
2.1.1 Incidence du cancer du col de l'utérus à la Réunion 52
2.1.2 Mortalité par cancer du col de l'utérus à la Réunion 54
2.2 Le dépistage à la Réunion 56
2.2.1 Résultats épidémiologiques, ORS Réunion 2002 57
2.2.2 Les résultats de l'étude anthropologique 60
2.2.2.1 Les résultats de l'enquête 60
2.2.2.2 Typologie des comportements des réunionnaises 63
2.2.2.3 Conclusions de l'enquête anthropologique
- les limites du dépistage 66
2.3 Les facteurs de risque de cancer du col des réunionnaises 67
2.3.1 Multiplicité des partenaires 67
2.3.2 Multiparité 67
2.3.3 Précocité des rapports sexuels 67
2.3.4 Tabagisme 68
3. Conclusion : la problématique de l'île de la Réunion 68

Partie 2 : Le cancer du col de l'utérus 69

I. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus 70

1. Anatomie du pelvis féminin 71

1.1 Le vagin 71

1.2 L'utérus et le col de l'utérus 71

1.3 Les vaisseaux sanguins et lymphatiques 72

1.4 Les nerfs 72

1.5 Les Epithéliums du col de l'utérus 73

1.6 Métaplasie pavimenteuse et zone de remaniement 74

2. Rôle des papillomavirus dans le développement du cancer du col de l'utérus 74

2.1 Définition du mot *cancer* 74

2.2 Développement des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus 75

2.3 Relation entre cancer et infection à papillomavirus humain 75

2.3.1 Les papillomavirus humains HPV 76

2.3.1.1 Organisation génomique des HPV 77

2.3.1.2 Classification des HPV et tropisme viral 79

2.3.1.3 Epidémiologie des HPV 80

2.3.2 Modes de transmission du virus 82

2.3.3 Mécanisme infectieux 83

2.3.3.1 Apparition de l'infection 83

2.3.3.2 Intégration du génome viral dans la cellule basale 84

2.3.3.3 Evolution des lésions précancéreuses au cancer 86

2.3.4 Les lésions histologiques cervicales 86

2.3.5 Immunité naturelle face aux HPV et échappement 87

3. Les autres facteurs de la carcinogenèse 90

3.1 Les facteurs environnementaux ou exogènes 90

3.2 Les cofacteurs viraux 91

3.3 Les facteurs endogènes 91

3.4 Les facteurs de risque d'infection par les HPV 91

4. Conclusion 92

II. Histologie - rappels des classifications 93

1. Rappel des différentes classifications histologiques des lésions précancéreuses 93

1.1 Classification de Papanicolaou 93

1.2 Classification de l'OMS 94

1.3 Classification de Ralph-Richart 94

1.4 Système de Bethesda 95

2. Classifications des tumeurs 96

2.1 Classification F.I.G.O (Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens des carcinomes du col utérin) 96

2.2 Classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) 98

III. Diagnostic du cancer du col de l'utérus et dépistage 99

1. Les symptômes 99

2. Le diagnostic 99

2.1 Le trépied frottis-colposcopie-biopsie 100

2.1.1 Le frottis cervico-utérin ou FCU 100

2.1.1.1 En quoi consiste un dépistage correct ? 100

2.1.1.2 Technique conventionnelle de Papanicolaou 101

2.1.1.3 Techniques en milieu liquide (LBP "Liquid-Based Cytology") 102

2.1.1.4 Frottis conventionnel ou en milieu liquide ? 104

2.1.1.5 Interprétation des frottis 104

2.1.1.6 Recommandations de l'ANAES devant un frottis anormal (actualisation 2002) 104

2.1.2 La colposcopie 105

2.1.3 La biopsie cervicale dirigée 106

2.1.4 Procédures de diagnostic 106

2.1.5 Les autres méthodes diagnostiques 107

2.1.5.1 La cervicographie 107
2.1.5.2 La spéculoscopie et le polaroprobe 108
3. Les tests HPV 108
3.1 Principe et apports dans le dépistage 108
3.2 Techniques actuelles d'identification de l'infection HPV 109
3.2.1 La méthode PCR (Polymerase Chain Reaction) 109
3.2.2 La méthode par capture d'hybrides 110
3.2.3 L'hybridation *in situ* 111
3.2.4 Méthode par détection des ARNm des protéines E6 et E7 111
3.2.5 Utilisations possibles des tests HPV en dépistage 111
IV. Traitement du cancer du col de l'utérus 112
1. Le bilan d'extension 113
2. Les traitements 113
2.1 La chirurgie 114
2.2 La radiothérapie 114
2.3 La chimiothérapie 115
3. Les différentes stratégies thérapeutiques 115
3.1 Carcinome *in situ* ou stade 0 115
3.2 Stade I 115
3.3 Stades IB, II A, II B proximaux 116
3.4 Stades IIB distal, III 116
3.5 Stade IV 116
3.6 Traitement de la femme désireuse de grossesse 117
3.7 Traitement de la femme enceinte 117
4. La surveillance 118
5. Pronostic du cancer du col de l'utérus 118
V. Conclusion 119

Partie 3 : La vaccination antipapillomavirus humains 120

I. Histoire de la vaccination 122

1. Approche vaccinale 122
2. Principe général de la vaccination 123

II. Les vaccins antipapillomavirus présents sur le marché, Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) et Cervarix® (GSK) 125

1. Efficacité vaccinale 125
   1.1 GARDASIL® 125
      1.1.1 Les essais cliniques 125
         1.1.1.1 Les essais de phase II (études 005 et 007) 126
         1.1.1.2 Les essais de phase III 127
      1.1.2 Résultats des essais cliniques 128
         1.1.2.1 Efficacité sur les lésions précancéreuses liées aux HPV 16 et 18 128
         1.1.2.2 Efficacité sur les lésions de haut grade du col de l'utérus quel que soit le type d'HPV 130
         1.1.2.3 Efficacité chez les femmes ayant une infection ou une maladie due aux HPV 16 et/ou 18 à l'inclusion 132
         1.1.2.4 Impact du Gardasil® sur le recours aux conisations 132
      1.1.3 Conclusions sur l'efficacité vaccinale de Gardasil® 132
   1.2 CERVARIX® 133
      1.2.1 Les essais cliniques 133
         1.2.1.1 Etude de phase II 134
         1.2.1.2 Etude de phase III PATRICIA (étude HPV-008) 136
2. Immunogénicité des vaccins 141
   2.1 Immunogénicité de Gardasil® 141
      2.1.1 Les essais de phase I 142
      2.1.2 Les essais de phase II 143

2.2 Immunogénicité de Cervarix® 144
2.3 Gardasil® *versus* Cervarix® 145
3. Comparaisons entre les deux vaccins 146
4. Protection croisée induite par les vaccins 148
4.1 Protection croisée induite par Gardasil® 149
4.2 Protection croisée induite par Cervarix® 151
5. Notion de niche écologique et évolution des génotypes de papillomavirus humains 153
6. Tolérance des vaccins/effets indésirables 155
6.1 GARDASIL® 155
6.1.1 D'après les essais cliniques 155
6.1.1.1 Troubles généraux et anomalies liées au site d'injection 156
6.1.1.2 Affections de la peau et du tissu sous-cutané 156
6.1.2 Après la mise sur le marché 156
6.1.2.1 En France 156
6.1.2.2 Aux Etats-Unis 157
6.2 CERVARIX® 158
6.2.1 Au cours des essais cliniques 158
6.2.1.1 Les effets indésirables locaux et généraux 158
6.2.1.2 Les maladies auto-immunes 158
6.2.2 Après commercialisation 159
6.3 Conclusion 159
7. Vaccination et grossesse/allaitement 160
7.1 Gardasil® et grossesse 160
7.2 Gardasil® et allaitement 160
7.3 Cervarix® et grossesse 160
7.4 Cervarix® et allaitement 161
8. Interactions avec d'autres médicaments 161
8.1 Gardasil® et autres médicaments 161
8.1.1 Utilisation avec d'autres vaccins 161
8.1.2 Utilisation avec les contraceptifs hormonaux 162

8.2 Cervarix® et autres médicaments 162
8.2.1 Utilisation avec d'autres vaccins 162
8.2.2 Utilisation avec des contraceptifs hormonaux 162
8.2.3 Utilisation de traitements immunosuppresseurs systémiques 162
9. Conclusion 163

III. Place de la vaccination antipapillomavirus dans la prévention du cancer du col de l'utérus 164
1. Dépistage *versus* vaccination 164
1.1 Les apports et l'utilisation du test HPV en routine ? 165
1.2 Impact de la vaccination sur le dépistage du cancer du col ? 167
1.2.1 Sur la participation au dépistage 167
1.2.2 Sur l'efficience globale de la prévention 168
1.3 Conclusion 169
2. Rapport coût/bénéfice de la vaccination antiHPV en France 170
3. Recommandations officielles concernant la vaccination HPV 172
4. Situation à la Réunion 173

IV. Controverses autour de la vaccination antipapillomavirus : que lui reproche-t-on ? 173
1. Efficacité réelle du vaccin ? 174
1.1 Des résultats d'efficacité pouvant être mal interprétés ? 174
1.2 Une efficacité moindre que celle décrite par les laboratoires ? 175
1.3 Le dépistage organisé du cancer du col serait plus "rentable" et plus efficace 176
2. De possibles effets indésirables graves ? 176
3. Lobbying pharmaceutique et conflits d'intérêts ? 177
4. Une Autorisation de mise sur le marché précipitée ? 178
5. La publicité autour de la vaccination agressive et culpabilisante ? 178

CONCLUSION 180

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 183

Bibliographie 184

Webographie 195

ANNEXES 201

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AIS	Adénocarcinome *In Situ*
ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMREC	Association Martiniquaise pour la Recherche Epidémiologique en Cancérologie
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messager
AROF	Association Réunionnaise pour l'Orientation Familiale
ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance - atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée
CA 125	Carbohydrate Antigen 125, souvent appelé Cancer Antigen 125
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia - Néoplasie Cervicale Intraépithéliale
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CnamTs	Caisse nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs salariés
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens
CRCI	Commission Régionale de conciliation et d'indemnisation
CRISAP	Centre régional de regroupement informatique et statistique en anatomie et cytologie pathologique
CTV	Comité technique des vaccinations
DOM	Département d'Outre-Mer
E	Early
EDITH	Etude de la distribution des types d'HPV en France
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
EGF	Facteur de croissance épidermique

EMEA	European Medicines Agency - Agence européenne du médicament
EUROCIM	European Cancer Incidence and Mortality database - base de données européenne des registres de cancer
EUROGIN	European research on Genital Infection and Neoplasia
FCU	Frottis Cervico-Utérin
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens
FRANCIM	France-Cancer-Incidence et Mortalité - réseau des registres français de cancer
FUTURE	Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease
GSK	GlaxoSmithKline
HAS	Haute Autorité de Santé
HC2	Hybrid Capture 2
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPV	Human Papilloma Virus (papillomavirus humain)
HPV BR	Papillomavirus Humain à Bas Risque oncogène
HPV HR	Papillomavirus Humain à Haut Risque oncogène
HSIL	High grade Squamous Intraepithelial Lesion - Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade
IC	Indice de Confiance
IgA-S	Immunoglobuline de type A sécrétoire
IgG	Immunoglobuline de type G
IL-10	Interleukine 10
INSEE	Institut National de la statistique et des Etudes Economiques
InVs	Institut de Veille Sanitaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IST	Infection sexuellement transmissible
ITT	en intention de traiter
JPC	Jonction pavimento-cylindrique
L	Late

LBP	Liquid-Based Cytology - cytologie en milieu liquide
LCR	Long Control Region
LSIL	Low grade Squamous Intraepithelial Lesion - Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade
Mx	Mois x
ODLC	Office Départemental de Lutte contre le Cancer
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORF	Open Reading Frame - phase ouverte de lecture
ORS	Observatoire Régional de Santé
PATRICIA	PApilloma TRial against Cancer In young Adults
PCR	Polymerase Chain Reaction
PMI	Protection Maternelle Infantile
PPE	Per Protocol Efficacy
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RLU	Relative Luminescnce Unit
SCC	Squamous Cell Carcinoma antigen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
URML	Union Régionale des Médecins Libéraux
USA	Etats-Unis d'Amérique
VaIN	Vaginal Intraepithelial Neoplasia - néoplasie vaginale intraépithéliale
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VIN	Vulval Intraepithelial Neoplasia - néoplasie vulvaire intraépithéliale
VLP	Virus-like particles - pseudoparticules virales
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

LISTE DES FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXES

Liste des Figures

Fig. n° 1 : Fréquence du cancer du col utérin dans le monde 33

Fig. n° 2 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) - Europe (standardisation sur la population mondiale) 34

Fig. n° 3 : Tendances chronologiques des taux standardisés (monde) d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) - France 35

Fig. n° 4 : Survie relative au cancer du col de l'utérus 36

Fig. n° 5 : Taux de dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin chez les femmes de 25 à 65 ans pour la période 2004-2006 (en %) 38

Fig. n° 6 : Situation de l'île de la Réunion 43

Fig. n° 7 : Carte de l'île de la Réunion - densité de la population (1999) 44

Fig. n° 8 : Position du registre des cancers du département de la Réunion. Données 1993-1994 49

Fig. n° 9 : Taux bruts de mortalité par cancer de l'utérus (Taux pour 100 000 femmes) - La Réunion et métropole (moyenne 2001-2003) 53

Fig. n° 10 : Evolution du nombre de frottis et du taux de frottis pour 1000 femmes âgées de 20 à 65 ans 56

Fig. n° 11 : Schéma de l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus d'après J. Monsonego 68

Fig. n° 12 : Schéma de l'anatomie du pelvis féminin 69

Fig. n° 13 : Epithéliums du col de l'utérus (pavimenteux et cylindrique) et jonction pavimento-cylindrique 71

Fig. n° 14 : HPV vu au microscope électronique 74

Fig. n° 15 : Organisation du génome du HPV 16 présentant 8 phases ouvertes de lectures (E1,E2,E4,E5,E6,E7,L1,L2) 75

Fig. n° 16 : Prévalence de l’infection à HPV selon le risque oncogène (HR,HB) et l’âge de la femme (Royaume-Uni) 79
Fig. n° 17 : Schéma du mécanisme infectieux des papillomavirus humains 82
Fig. n° 18 : Schéma de l'intégration de l’ADN de l'HPV à l'intérieur de l’ADN de l'hôte 83
Fig. n° 19 : Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l’utérus 85
Fig. n° 20 : Physiopathologie de l’infection à HPV et réponse immunitaire spécifique de l’hôte 86
Fig. n° 21 : progression du grade de l’infection intraépithéliale au niveau du col de l’utérus 93
Fig. n° 22 : Histoire de la vaccination : de la découverte des HPV à la mise sur le marché du vaccin 120
Fig. n° 23 : Production des pseudoparticules virales (VLP) contenues dans les vaccins papillomavirus 122
Fig. n° 24 : Cinétique des anticorps sériques anti-HPV 16 après vaccination par VLP L1 HPV 16 selon un protocole 0-2-6 mois (Hagensee et al, 1993). 140
Fig. n° 25 : Suivi de l’immunogénicité de Cervarix jusqu’à 7,3 ans après la vaccination vis-à-vis de l’HPV 16 et 18 (Etude HPV-001/007/023) - Taux de séroconversion (% de sujets) et moyenne géométrique des concentrations en anticorps (EL.U/mL) 143
Fig. n° 26 : Spécificité de type des HPV : Arbre phylogénétique des Papillomavirus Humains 146

Liste des tableaux

Tab. I : Survies brute et relative (% [IC 95 %]) à 1, 3 et 5 ans du cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge 36

Tab. II : Modalités d'organisation des différentes structures de gestion de dépistage organisé 39

Tab. III : Nombre d'admissions en Affections de Longue Durée (ALD) pour cancer de l'utérus selon l'âge. La Réunion (moyenne 2002-2004) (ORS Réunion, 2007). 51

Tab.IV: Evolution du taux comparatif de mortalité par cancer de l'utérus. La Réunion (moyenne 2002-2004) (ORS Réunion, 2007). 53

Tab. V : Illustration de la progression du nombre de frottis à la Réunion entre 1988 et 2001 56

Tab. VI : Rôles des protéines des HPV à haut risque 77

Tab. VII : Classification F.I.G.O 95

Tab. VIII : Classification TNM 96

Tab. VIII : Analyse de l'efficacité de Gardasil® en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus dans la population PPE 126

Tab. IX : Efficacité de Gardasil® en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus dans la population ITT modifiée quel que soit leur statut HPV initial 128

Tab. X : Résultats intermédiaires d'efficacité de Cervarix® 134

Tab. XI : Résultats de l'étude 008 d'efficacité de Cervarix® 137

Tab. XII : Efficacité de Cervarix® vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade quel que soit le type d'ADN HPV dans la lésion 139

Tab. XIII : Comparaison des vaccins prophylactiques HPV quadrivalent (Gardasil®, Merck-APMSD) et bivalent (Cervarix®, GSK). Etudes d'efficacité à cinq ans. 145

Tab. XIV : Résultats pour les CIN 2/3 ou les AIS chez des sujets naïfs au type d'HPV spécifique (résultats à fin d'étude) 148

Tab. XV : Efficacité vaccinale contre les infections persistantes à 6 mois ou plus à HPV de type oncogène dans la cohorte totale vaccinée dans l'étude de phase III PATRICIA. 150

Tab. XVI : Evaluation du potentiel de Gardasil® à éviter la pathologie cervicale chez les sujets qui ont une infection persistante vraie à un type d'HPV contenu dans le vaccin avant la vaccination. 173

Liste des Annexes

Annexe I	Recommandations sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans les différents pays	200
Annexe II	Modalités d'organisation des nouvelles expérimentations de dépistage organisé	203
Annexe III	Système de Bethesda 2001	205
Annexe IV	HCSP - Avis relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans	208
Annexe V	Contre-publicité de l'URML publié dans le Monde	212
Annexe VI	HCSP - Avis relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin papillomavirus humains quadrivalent Gardasil®	213

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est toujours à l'heure actuelle un des cancers les plus fréquents dans le Monde où il occupe le deuxième rang des cancers chez la femme en terme d'incidence et le premier rang en terme de mortalité, devant le cancer du sein. Ils touchent principalement les pays dits "en voie de développement."

Alors qu'en France métropolitaine, il se situe au dixième rang des cancers féminins, à l'île de la Réunion il occupe la troisième place. Il apparaît donc comme une priorité en matière de santé publique.

Grâce à l'amélioration des conditions d'hygiène et de vie et à l'utilisation du test cytologique de dépistage, le frottis cervico-utérin (FCU), ce cancer n'a cessé de reculer ces dernières années dans les pays industrialisés. En effet, le cancer du col de l'utérus met plusieurs dizaines d'années à se développer avec apparition de lésions précurseurs curables, ce qui en font un candidat idéal pour le dépistage. Il pourrait donc devenir une maladie rare dans notre pays.

Cependant, si la mortalité due à cette pathologie a diminué de façon importante grâce au dépistage en France métropolitaine, elle reste élevée à la Réunion où une proportion non négligeable de femmes se faisant peu ou pas dépistées persiste.

Les raisons de la forte prévalence de ce cancer sur l'île ne sont pas encore totalement élucidées, mais la prévention secondaire présente des limites dans la lutte contre le cancer du col et laisse donc entrevoir les perspectives offertes par l'arrivée sur le marché des vaccins prophylactiques antipapillomavirus.

Actuellement, deux vaccins sont commercialisés et remboursés en France dans la prévention du cancer du col de l'utérus, Gardasil® et Cervarix®. Ces vaccins ont pour but de prévenir l'apparition de nouveaux cas de cancer du col liés aux papillomavirus humains 16 et 18. Ils protègent donc uniquement contre une partie des HPV responsables de cancer et ne peuvent, pour cette raison, être dissociés du dépistage par FCU. Seule l'association de ces deux modes de prévention permettra de faire diminuer la prévalence de ce cancer dans notre pays.

Il est important de rappeler que le cancer du col de l'utérus est un cancer de la femme jeune, puisqu'il touche essentiellement des femmes âgées de 20 à 50 ans avec un pic d'incidence à 40 ans et que son principal facteur de risque est une maladie sexuellement transmissible, le papillomavirus humain. Ainsi, il semble possible de réduire la mortalité liée à ce cancer en associant au dépistage la prévention des infections à HPV par la vaccination.

En revanche, les conséquences réelles de cette vaccination (efficacité, durée de protection, risques à long terme) ne seront pas connues avant de nombreuses années du fait du

développement très lent du cancer de l'utérus, c'est pourquoi de nombreuses polémiques entourent cette vaccination.

Ce travail a donc pour but, dans un premier temps de montrer quelle place occupe le cancer du col de l'utérus dans le Monde, en France métropolitaine et surtout quelle situation particulière existe à la Réunion par rapport à la métropole. Nous verrons également la place du dépistage et ses limites en terme de prévention. Puis, nous reviendrons sur la pathologie en elle-même afin de comprendre le lien existant entre virus et cancer à l'origine de la vaccination, les moyens de lutte actuels, les traitements et les conséquences du cancer du col de l'utérus. Enfin, dans un troisième temps, après avoir comparer les deux vaccins présents sur le marché, nous montrerons leur place dans la prévention du cancer du col de l'utérus, puis nous reviendrons sur les controverses qui les entourent.

Partie 1 : le cancer du col de l'utérus : situation dans le Monde, en France métropolitaine et à l’île de la Réunion

I. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est un des cancers de la femme les plus meurtriers dans le monde. Ce sont les pays les plus défavorisés qui sont les plus touchés par cette maladie. En effet, il existe un réel contraste entre les pays "riches" et les pays "pauvres" qui s'explique par le développement de stratégies de dépistage et de prises en charge thérapeutiques efficaces dans les pays industrialisés.

1. Situation dans le Monde

Le cancer du col de l'utérus fait encore près d'un quart de million de victimes par an à l'échelle mondiale.

Avec 493 000 nouveaux cas estimés en 2002 et plus de 500 000 en 2005, ce cancer est, en terme d'incidence, le deuxième cancer de la femme dans le monde.

Il est encore la première cause de mortalité par cancer chez la femme dans les pays en voie de développement. En 2005, sur les 260 000 décès qui lui sont imputables, 95 % ont eu lieu dans les pays en développement (Duport N, 2007$_a$).

L'incidence de ce cancer est très inégale selon les pays et ce en faveur des pays industrialisés.

L'Amérique centrale et l'Amérique du Sud, les Caraïbes, l'Afrique Sub-Saharienne et certaines régions d'Océanie et d'Asie sont les plus touchées et sont également parmi les régions les plus pauvres du monde. Ceci s'explique par le manque de moyens de ces pays, où le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses sont insuffisants. Ainsi, le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est estimé à 4 % dans les pays en voie de développement et est inférieur à 1 % dans les pays industrialisés.

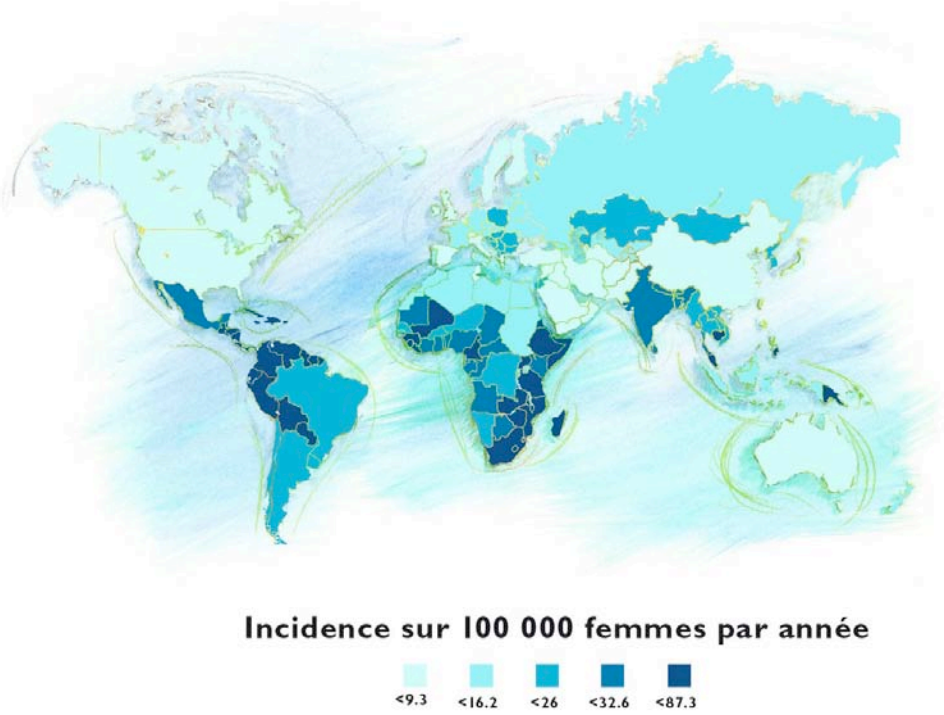


Fig. n° 1 : Fréquence du cancer du col utérin dans le monde (GlaxoSmithKline, 2007)

2. Situation au sein de l'Union européenne : (27 États membres)

En Europe, ce cancer est au neuvième rang des cancers féminins en terme d'incidence, avec 30 400 nouveaux cas en 2004 et en douzième position en ce qui concerne la mortalité (Duport N, 2007$_a$). Ceci se traduit par la mort de 13 500 femmes en 2004.

Comme au niveau mondial, la situation est hétérogène selon les pays, où les moyens de dépistage et de traitement sont très différents. On constate de fortes disparités entre l'Europe de l'Est et de l'Ouest (Arbyn et al. 2007) (annexe I).

Selon les estimations de 2004, le taux d'incidence standardisé (monde) des cancers invasifs du col utérin varie de 4,7 (en Finlande) à 18,6 (en Slovénie) pour 100 000 femmes selon les pays.

En Finlande, le dépistage est national et concerne toutes les femmes âgées de 30 à 60 ans. Il a lieu tous les cinq ans et le taux de couverture de ce dépistage est de 100 %. La prévalence de ce cancer est donc réduite.

En Slovénie, où ce cancer avait une très forte prévalence, des mesures ont été prises. Ainsi, un modèle de dépistage organisé a été mis en place et une invitation est envoyée uniquement aux femmes n'ayant pas eu de dépistage (HAS, 2010).

En Europe, on estime que quarante femmes décèdent encore chaque jour d'un cancer de l'utérus et qu'en Europe de l'Est, ce cancer est encore au troisième rang en fréquence des cancers chez la femme (Bégué et al. 2009).

En 2004, La France se situait en onzième position en termes d'incidence et en neuvième position en termes de mortalité parmi les 25 États membres de l'Union européenne (Duport N, 2007a).

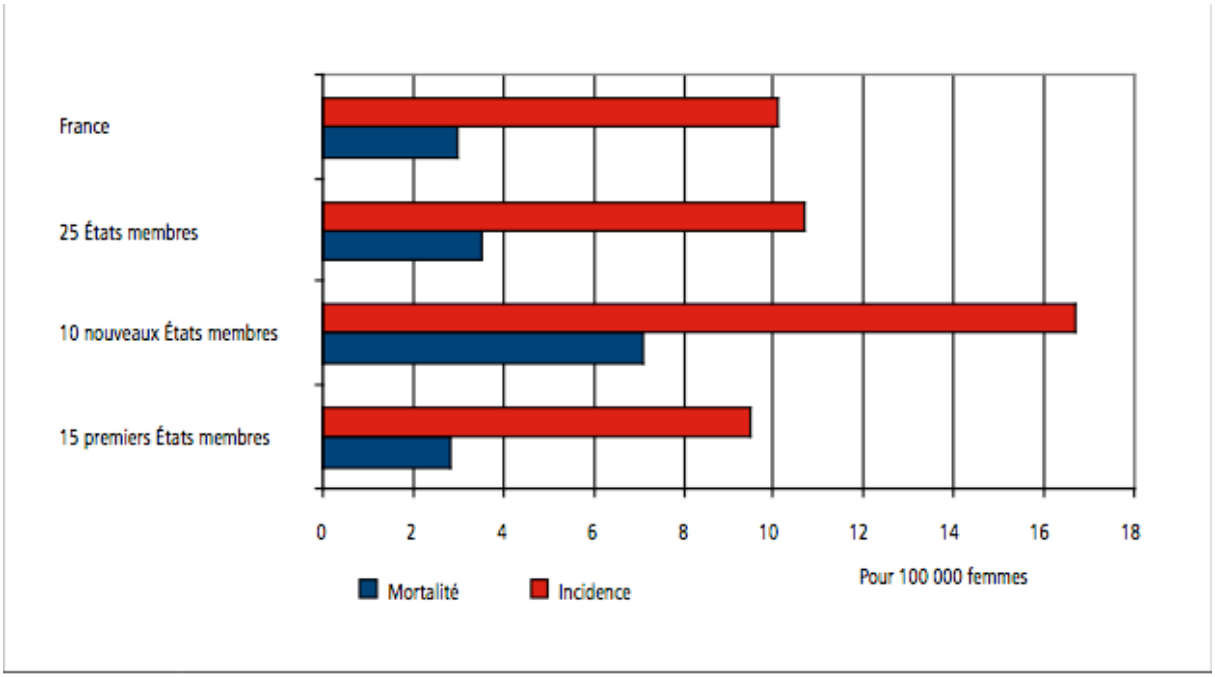


Fig. n°2 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) - Europe (standardisation sur la population mondiale) (Duport N, 2007a).

3. Situation en France métropolitaine

En France métropolitaine en 2005, le cancer du col de l'utérus occupe la dixième place des cancers chez la femme en terme d'incidence, avec 3 068 cas estimés de cancers invasifs et est le quinzième cancer le plus meurtrier chez la femme avec 1 067 décès estimés (Duport N, 2007a).

Cependant, Les taux d'incidence et de mortalité de ce cancer n'ont cessé de diminuer entre 1980 et 2005 avec, respectivement, un taux annuel moyen de décroissance de 2,9 % pour l'incidence et de 4,0 % pour la mortalité (fig. n° 3).

Toutefois, depuis 2000, la décroissance a tendance à se ralentir. En effet, entre 2000 et 2005, la décroissance moyenne annuelle du taux d'incidence était de 1,8 % et celle du taux de mortalité de 3,2 % (Duport N, 2007[a]).

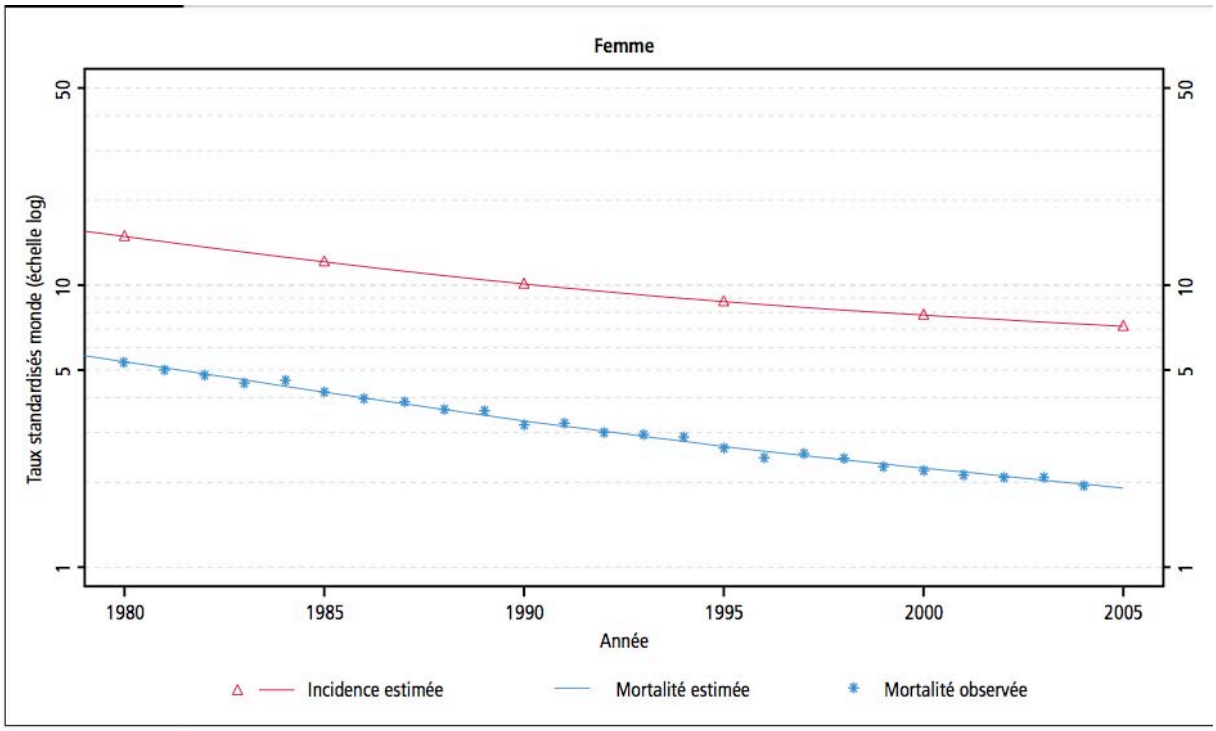


Fig. n° 3 : Tendances chronologiques des taux standardisés (monde) d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) - France (Duport N, 2008).

3.1 Survie relative du cancer du col de l'utérus

La survie relative correspond à la comparaison entre la survie observée des personnes atteintes d'un cancer et la survie "prévue" de personnes comparables dans la population générale.

En 2007, les registres du cancer du réseau Francim (Guizard et al. 2007) ont montré que le cancer du col de l'utérus est un cancer de la femme jeune. En effet, 67 % des cancers sont diagnostiqués chez des femmes de moins de 65 ans. Le pic d'incidence de ce cancer se situe à 40 ans et le pic de mortalité à 50 ans.

La survie relative du cancer du col utérin diminue rapidement les trois premières années jusqu'à 75 % et plus lentement les années suivantes jusqu'à atteindre 70 % à 5 ans.

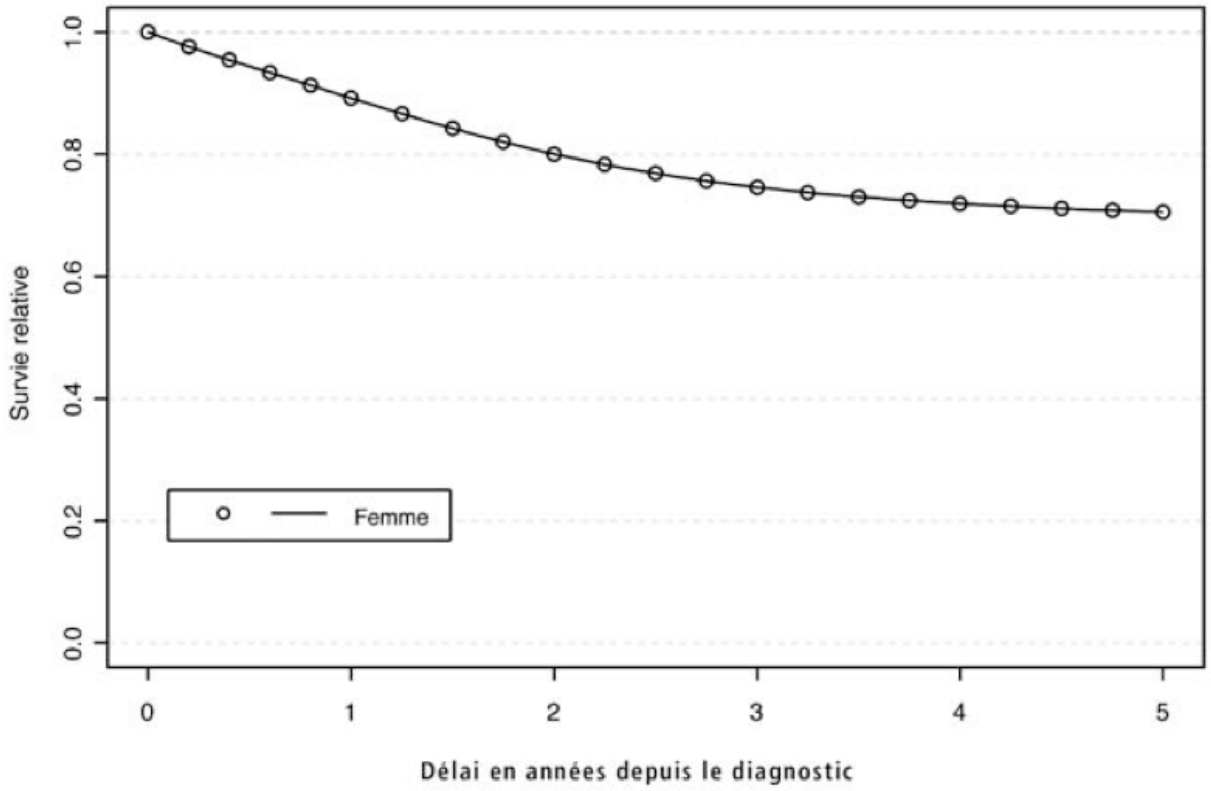


Fig. n° 4 : Survie relative du cancer du col de l'utérus (Duport N, 2008).

La survie relative était de 85 % à 3 ans et de 82 % à 5 ans chez les femmes les plus jeunes (15-44 ans). Elle diminuait ensuite avec l'âge jusqu'à atteindre 48 % à 3 ans et 38 % à 5 ans chez les femmes de 75 ans et plus (Tab. I).

Tab. I : Survies brute et relative (% [IC95 %]) à 1, 3 et 5 ans du cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge (Guizard et al. 2007)

Age (ans)	N	1 an		3 ans		5 ans	
		brute	relative	brute	relative	brute	relative
15-44	925	95 [94-96]	95 [94-96]	84 [82-87]	85 [82-87]	82 [79-84]	82 [80-85]
45-54	481	90 [88-93]	91 [88-93]	76 [72-80]	77 [73-80]	72 [68-76]	73 [69-77]
55-64	560	86 [84-88]	86 [84-88]	70 [66-73]	71 [67-74]	61 [57-65]	64 [60-67]
65-74	521	86 [83-88]	88 [85-90]	68 [64-72]	71 [67-75]	60 [56-64]	66 [61-70]
75+	445	66 [62-70]	72 [68-76]	37 [33-42]	48 [43-52]	25 [21-29]	38 [33-44]
Ensemble	2038	87 [86-88]	89 [88-90]	70 [68-72]	75 [73-76]	64 [62-66]	70 [69-72]

Enfin, il a été montré que le risque cumulé de développer un cancer du col de l'utérus avant 74 ans a considérablement diminué avec l'année de naissance, avec 3,6 % chez les femmes nées en 1910 contre 0,6 % chez les femmes nées en 1950.
On peut donc affirmer que le recours au dépistage par le FCU a permis de faire reculer le nombre de femmes atteintes de cancer du col ainsi que la mortalité, mais malgré tout, en 2005, 1 000 femmes sont mortes des suites de ce cancer en France.

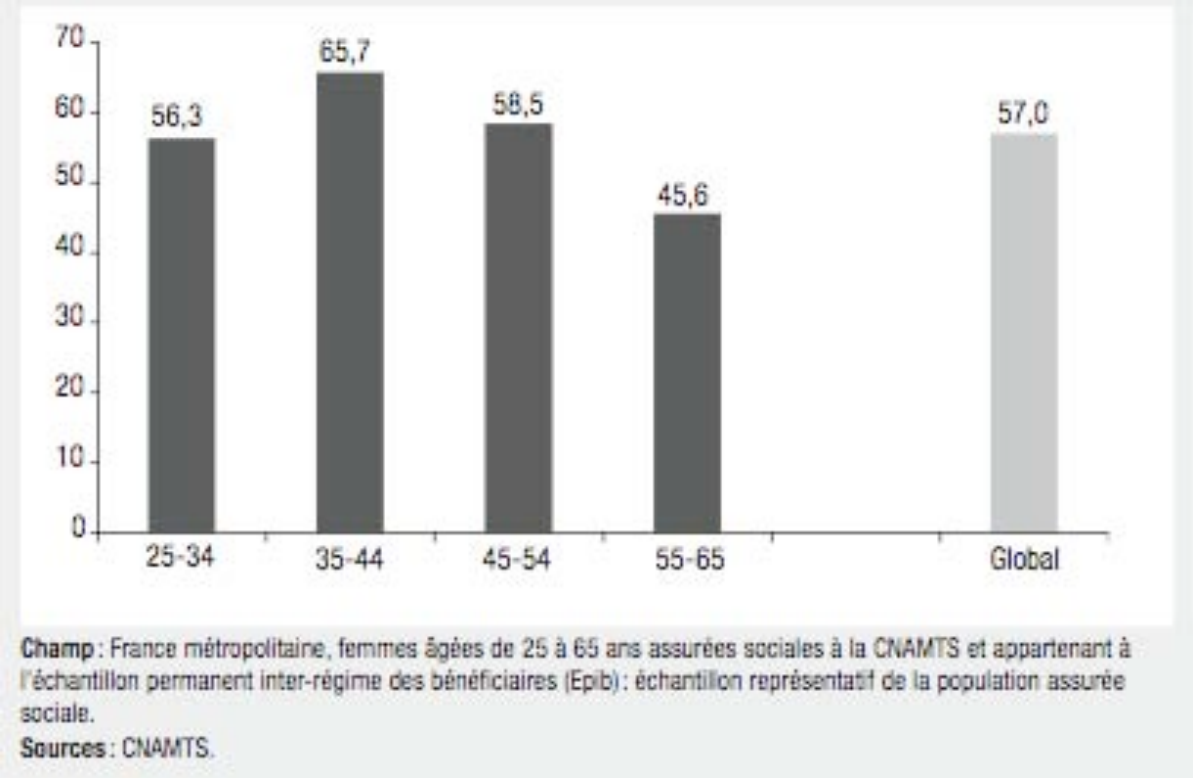
3.2 Organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus en France

A l'heure actuelle, le dépistage du cancer du col est individuel, c'est-à-dire que chaque femme décide ou non de se faire dépister.
Il est basé sur le frottis cervico-utérin qui doit être effectué selon les recommandations, à partir de l'âge de 25 ans, tous les trois ans, après avoir obtenu deux frottis normaux à un an d'intervalle.

3.2.1 Le dépistage individuel

Le dépistage individuel, également appelé dépistage "opportuniste", a permis de faire diminuer l'incidence des cancers invasifs du col de l'utérus de 45 % en 20 ans en France. En revanche, l'incidence des adénocarcinomes (≈9% des cancers du col) est restée élevée (Bégué et al.2009).
On observe néanmoins une légère baisse du taux de couverture du FCU des femmes de 25 à 65 ans en France (Institut national du Cancer, 2007). Ce dernier était de 58 % (± 0,3 %) entre 2003 et 2005 et est passé à 56,6 % (± 0,3 %) entre 2006 et 2008.
D'après une étude quantitative réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVs) de 2003 à 2005 (Duport et al. 2008), le nombre de frottis réalisés en médecine libérale et remboursés par la CnamTS étaient, respectivement, 4 546 924, 4 534 271 et 4 683 902. Ces chiffres correspondent à un taux d'activité calculé de 30,4 frottis pour 100 femmes en 2003, 29,7 en 2004 et 30,2 en 2005. Ce taux est de 29,3 en 2006 (Institut national du cancer, 2007).
D'après ces données, le taux de couverture des femmes sur trois ans seraient de 90,2 % si les femmes ne faisaient qu'un seul frottis tous les trois ans. Or, en pratique, certaines femmes se font dépister souvent, d'autres rarement et certaines jamais.

En réalité, environ 40 % des femmes en France ne font jamais de frottis et cette proportion augmente avec l'âge ; elle atteint 50 % après 55 ans et 80 % après 60 ans (Bégué et al. 2009).



Champ : France métropolitaine, femmes âgées de 25 à 65 ans assurées sociales à la CNAMTS et appartenant à l'échantillon permanent inter-régime des bénéficiaires (Epib) : échantillon représentatif de la population assurée sociale.
Sources : CNAMTS.

Fig. n° 5 : Taux de dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin chez les femmes de 25 à 65 ans pour la période 2004-2006 (en %).

Le taux de couverture diminue également en fonction du niveau socio-économique des femmes alors que le risque est augmenté au sein des populations les moins favorisées.

Pourtant, en France, le nombre de frottis réalisés par an (≈6 millions) pourrait couvrir toute la population des femmes de 25 à 65 ans (≈17 millions). L'incidence des cancers du col pourrait reculer de 10 à 30 % et la mortalité pourrait être réduite aux cas de cancers à développement rapide observés chez les femmes jeunes (20-25 ans) qui échappent au dépistage en raison de la vitesse de croissance tumorale (Bégué et al. 2009).

On constate donc qu'actuellement en France le dépistage du cancer du col est loin d'être optimal. Pour améliorer les effets du dépistage, il faut une volonté politique, un financement et une organisation adéquate. Dans cette optique, cinq départements français ont expérimenté depuis 1990 des programmes de dépistage "organisé", qui semblent faire leurs preuves.

3.2.2 Le dépistage “organisé”

On appelle dépistage organisé ou communautaire un dépistage proposé de façon systématique à une population cible dans la communauté. Celui-ci est régi par une équipe responsable de la gestion du programme et s’appuie sur une politique précise avec des tranches d’âges, des fréquences et des procédures. La participation au programme reste volontaire.

Dans les années 90, cinq départements, à savoir le Haut-Rhin, le Bas-Rhin, l’Isère, la Martinique et le Doubs, ont expérimenté la mise en place d’un dépistage organisé du cancer du col de l’utérus.
Ces initiatives locales sont alors pilotées par quatre structures de gestion (chargées de la coordination au niveau local) qui ont chacune adoptées une organisation différente.
En 2008, il n’y a plus que trois structures qui expérimentent le dépistage organisé, à savoir l’Alsace (pour le Haut-Rhin et Bas-Rhin), l’Isère et la Martinique ; le Doubs a arrêté son programme fin 2004.

Tab. II : Modalités d’organisation des différentes structures de gestion de dépistage organisé (Duport N, 2008).

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

3.2.2.1 Organisation en Alsace

En Alsace, le programme a débuté en 1994 dans le Bas-Rhin, puis s'est étendu au Haut-Rhin en 2001.
La structure de gestion en charge du déroulement du dépistage est l'association EVE (Fender et al. 2003).
Dans un premier temps, les femmes de la population cible, âgées de 25 à 65 ans, ont été sensibilisées via les médias et par les médecins à se faire dépister. Puis, des invitations nominatives ont été envoyées aux femmes de plus de 50 ans par l'Assurance maladie.
Les frottis n'ont pas été remboursés à 100 %, le ticket modérateur étant de 10 % en Alsace.
Suite à l'analyse des premiers résultats des frottis cervico-utérins obtenus dans le département, le programme a été étendu au Haut-Rhin. Celui-ci a alors été modifié et seules les femmes de 25 à 65 ans n'ayant pas effectué de FCU dans les trois ans ont été invitées à le faire par la structure de gestion. La population cible a été estimée à environ 480 000 en Alsace, soit 286 000 dans le Bas-Rhin et 194 000 dans le Haut-Rhin.

La structure de gestion a recueilli les résultats de tous les frottis de dépistage ainsi que les examens cytologiques et histologiques de suivi réalisés dans la région. En revanche, le système alsacien ne permettait pas de distinguer les frottis effectués suite à une invitation des autres frottis de dépistage, car la prise en charge était la même dans les deux cas.

3.2.2.2 Organisation en Isère

En Isère, le programme a démarré en 1991.
Ce programme est alors commun avec le dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal.
La structure de gestion, l'association ODLC (Office Départemental de Lutte contre le Cancer), invite tous les deux ans les femmes de 50 à 74 ans à se faire dépister. Le but de cette stratégie d'invitation est d'avoir une population cible déjà concernée par les autres campagnes de dépistage et de s'appuyer sur le médecin généraliste et le gynécologue pour élargir l'offre des "préleveurs de frottis." La population cible de ce dépistage est estimée à environ 142 000 femmes.

La structure de gestion a recueilli les résultats de tous les frottis et des examens de suivi réalisés dans le cadre de ce dépistage organisé (sur invitation et pris en charge à 100 %). Les résultats des autres frottis réalisés dans le département n'ont été pas recueillis.

3.2.2.3 Organisation en Martinique

En Martinique, le programme a démarré en 1991. La structure de gestion est l'association AMREC (Association Martiniquaise pour la Recherche Epidémiologique en Cancérologie).
Les femmes de 25 à 65 ans sont invitées par l'Assurance maladie à se faire dépister tous les trois ans et ce dépistage est pris en charge à 100 % sans avance de frais.
Les femmes de 20 à 24 ans ne sont pas invitées, mais peuvent bénéficier d'un frottis de dépistage (pris en charge à 100 %) sur demande d'un praticien. La population cible de ce dépistage est estimée à environ 120 000 femmes.
La structure de gestion recueille les résultats de tous les frottis et des examens de suivi réalisés dans le cadre du dépistage organisé, mais également tous les résultats des frottis du dépistage individuel traités par le laboratoire privé de la Martinique et par le service d'anatomopathologie du CHU de Fort-de-France. Elle récupère également les résultats des frottis réalisés dans le cadre du dépistage individuel si ceux-ci ont été lus par un laboratoire martiniquais. Un quart des frottis de dépistage individuel sont envoyés pour analyse en métropole.
Les frottis réalisés dans le cadre du dépistage organisé étant pris en charge à 100 %, ils peuvent être distingués de ceux du dépistage individuel.
En 2005-2006, l'AMREC a décidé de changer de stratégie et de dépister uniquement les femmes n'ayant pas participé les années précédentes. Le programme a été interrompu en 2007 et 2008, puis a repris en 2009.

3.2.2.4 Perspectives de ces initiatives locales

L'inVs a réalisé une évaluation épidémiologique des programmes "pilotes" de dépistage organisé (Duport et al. 2007$_b$) sur leurs activités des années 2003-2005.
Il apparaît que ces programmes aident à améliorer de façon significative le dépistage en métropole. La couverture du dépistage a atteint 71 % dans le Bas-Rhin chez les femmes de

25-65 ans, 68,5 % dans le Haut-Rhin et 59,4 % en Isère pour les femmes de 50 à 74 ans. Elle se maintient à un niveau élevé entre 50 et 65 ans.
En revanche, le taux de couverture du dépistage de la Martinique est de 39,2 %. Il semble que les femmes aient moins recours au dépistage dans les DOM.

Les résultats de la première évaluation épidémiologique commune de ces départements sont disponibles à l'adresse suivante : http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cancer_col_uterus%20evaluation/col_uterus.pdf (Duport et al. 2007$_b$).
Cette évaluation a montré que, malgré une participation assez faible (‹20 %), le taux de couverture est plus élevé que le taux national, en particulier en Alsace et en Isère.
La qualité des prélèvements des FCU, ainsi que la qualité de la lecture des frottis sont très bonnes aussi bien en métropole qu'en Martinique.
Le recueil des données sur la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses a permis la mise en évidence d'un contexte épidémiologique de la pathologie cervicale différent en Martinique par rapport à la métropole. La Martinique se distingue avec un pourcentage de frottis anormaux deux fois plus important et avec des taux de lésions histologiques extrêmement élevés par rapport aux départements métropolitains.

Afin de rationaliser et d'homogénéiser l'organisation des structures de gestion, une harmonisation du protocole a été faite avec un cahier des charges publié en 2005, ainsi qu'un rapport d'activité destinés aux structures de gestion.
Les structures de gestion ont un rôle majeur à jouer ; d'une part, pour augmenter le taux de couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus et d'autre part, pour contribuer à la surveillance prospective de l'évolution des lésions précancéreuses et cancéreuses, en particulier avec la mise sur le marché des vaccins antipapillomavirus.

Pour l'instant, l'Alsace apparaît comme étant le plus performant des modèles de dépistage organisé. Son organisation permet en effet d'étudier et d'assurer un suivi de l'ensemble des frottis réalisés et cible les femmes qui n'ont pas fait de frottis depuis trois ans.
Il n'apparaît, au vu du rapport coût-efficacité, pas encore envisageable d'étendre au territoire national le modèle alsacien, mais une stratégie d'invitation pour inciter les femmes n'ayant pas recours au dépistage pourrait être mise en place par l'Assurance-maladie.

3.2.2.5 Conclusions sur les expériences en terme de dépistage organisé

L'estimation du taux de couverture de dépistage a été réalisé dans les départements pilotes à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB).

En métropole, les départements bénéficiant d'un dépistage organisé ont présenté un taux de couverture sur trois ans à partir de l'EGB plus élevé que ceux ayant un dépistage individuel.

Cependant, en ramenant les données à l'offre de soins et au niveau social, la différence n'était alors pas statistiquement significative. Le dépistage organisé n'a pas montré une plus grande efficacité que le dépistage individuel vis-à-vis des personnes en situation de précarité.

En revanche, chez les femmes âgées de 50 à 65 ans, le dépistage organisé a eu un impact positif significatif.

Enfin, globalement, on estime que le dépistage organisé tend à améliorer de façon significative le taux de couverture sur cinq ans (5 %).

Actuellement, de nouvelles campagnes sont envisagées. La Réunion fait partie des départements retenus pour ces nouvelles expérimentations (Annexe II).

II.Situation à l'île de la Réunion



Fig. n° 6 : Situation de l'île de la Réunion

1. Présentation de l’île

1.1 Géographie

Située au sud-ouest de l’Océan Indien, à environ 700 km à l’est de Madagascar et à 9 200 km de Paris, l’île de la Réunion, au climat tropical, constitue, avec les îles Maurice et Rodrigues, l’archipel des Mascareignes.

Cette île montagneuse de 2 512 Km² est constituée de deux ensembles volcaniques, le piton des neiges, culminant à 3 070 m et le piton de la Fournaise.

Son environnement, sa forêt tropicale, ses massifs volcaniques et ses plantations de cannes à sucre en font une île haute en couleurs.

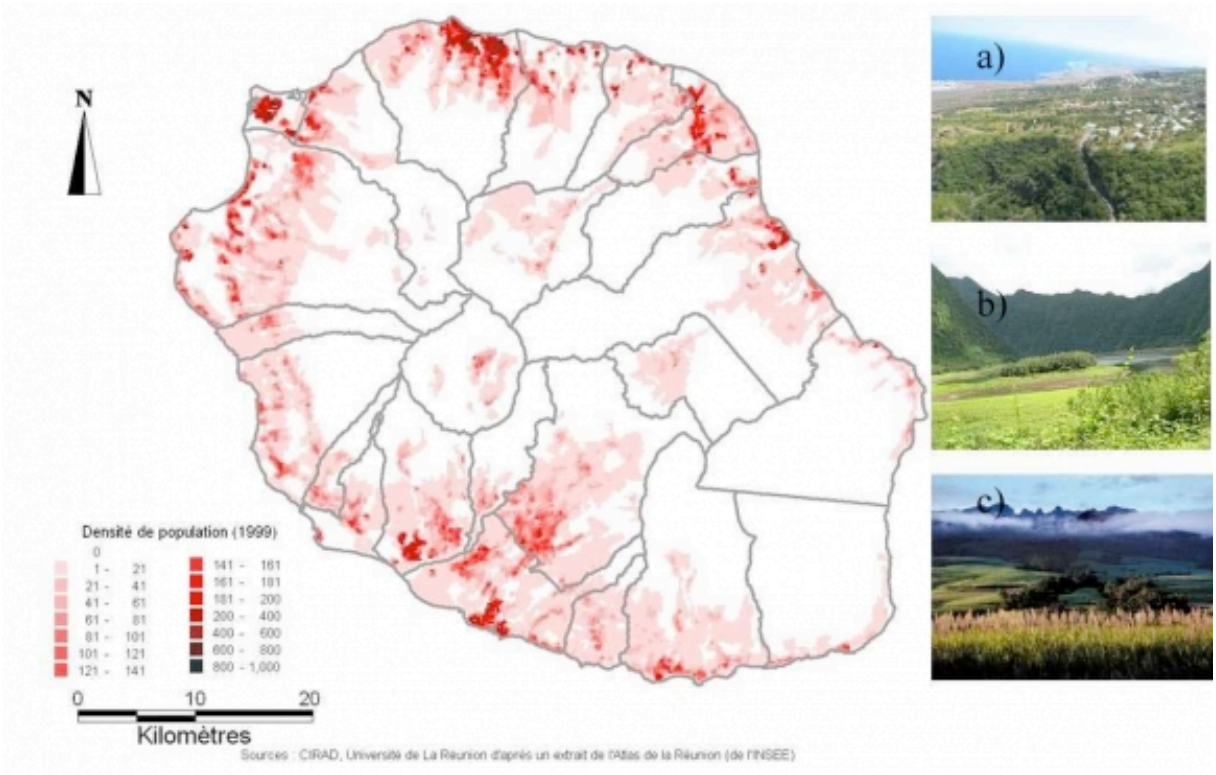


Fig. n° 7 : Carte de l’île de la Réunion - densité de la population (1999)

1.2 Le climat

Proche du tropique du Capricorne, l’île possède un climat tropical humide, marqué par l’influence des vents d’est, les Alizés.

La saison des pluies ou été austral s'étend de décembre à mars. Elle correspond à la saison des cyclones. La saison sèche ou hiver austral court de juin à octobre.
L'île est marquée par de nombreux microclimats du fait de son caractère montagneux. Ainsi, la température moyenne est de 20 °C sur le littoral et de 14 °C dans les plaines intérieures, avec des gelées nocturnes à partir de 2 000 m.

1.3 Histoire

L'île devient française en 1642 et est dénommée l'île Bourbon. Son histoire se confond alors avec celle de la Compagnie des Indes Orientales.
En 1797, elle est baptisée île de la "Réunion" par la Convention.
Enfin, le 19 mars 1946, la Réunion devient l'un des quatre départements français d'outre-mer.
Il s'agit à la fois d'une région administrative française et d'un département.
Elle compte 24 communes organisées en 5 communautés de communes.

1.4 Economie

La réunion a connu de nombreuses mutations économiques et sociales depuis la départementalisation. Elle est passée d'une société rurale à une société de services. Ainsi, le tourisme est devenu le premier secteur d'activité devant l'exploitation de la canne à sucre et sa production.
L'économie réunionnaise est une économie fortement tertiaire. Le secteur tertiaire emploie près de 85 % des salariés, dont 44 % dans les activités marchandes et 56 % dans l'administration au sens large.
L'économie réunionnaise est très dynamique. Le nombre d'emplois a augmenté de 19 % entre 1999 et 2004, mais malgré tout, le chômage demeure très élevé sur l'île (31,9 % en mai 2005) et ce en raison de la forte démographie.
Il existe de fortes disparités entre les Réunionnais avec d'un côté les salariés du secteur public, les professions libérales et les commerçants et de l'autre les chômeurs, Rmistes et emplois clandestins.
En 2008, près de 1 Réunionnais sur 10 touche le RMI et 1 sur 2 bénéficie de la CMU.

Une part non négligeable (1 sur 5) des bénéficiaires de la CMU déclare ne pas avoir recours à certains soins pour des raisons financières, notamment en ce qui concerne les soins dentaires et d'optiques. Il existe des différences significatives en fonction de la situation financière.
L'île reste largement tributaire de la métropole et de ses aides sociales.

1.5 La société

1.5.1 La population

La population réunionnaise est une population métissée issue des nombreuses vagues migratoires que son histoire a connues. On y trouve des personnes d'origine africaine et malgache, d'origine européenne (25 % de la population), indienne et de religion hindouiste, une population chinoise, des Indo-musulmans et enfin, des personnes originaires de Mayotte et des Comores.
Ce métissage précoce a probablement permis d'atténuer plus rapidement les douleurs liées à la période de l'esclavage, qui a été aboli le 20 décembre 1848 sur l'île.
Ce "meltingpot" se retrouve à la fois sur les visages, mais également dans les cultes, les religions et les croyances. Même si le catholicisme est la religion la plus pratiquée sur l'île, on retrouve à côté des églises, des mosquées, des temples hindous, des synagogues et ce, dans une parfaite harmonie. Toutes les croyances sont respectées et à la Réunion, on fête le nouvel an chinois aussi bien que la fête des lumières des indiens ou Dipavali.
La Réunion est un DOM très européanisé qui aime le progrès et adhère à son époque. C'est un mélange entre traditions et modernité. Cela se retrouve dans le langage. Le français est bien sûr la langue principale, comprise et parlée par tous, mais le créole réunionnais est la langue parlée, qui rassemble.

1.5.2 Démographie

La population de l'île est de 833 000 habitants au 1er janvier 2010 (INSEE, 2010). Il s'agit du DOM le plus peuplé. La population vit essentiellement le long des côtes, là où se concentre également l'activité économique.
L'île bénéficie d'un fort dynamisme démographique. Le taux de natalité est de 18,8 naissances pour 1 000 habitants contre 12,7 en métropole. La fécondité est plus importante à

la Réunion, notamment chez les moins de 20 ans. L'indice de fécondité est de 2,5 enfants par femme depuis l'an 2000 (Duport et al. 2007$_b$).

Avec une natalité encore forte (entre 1999 et 2004, la population a augmenté de 1,6 % en moyenne annuelle) et une faible mortalité, la population de la Réunion reste jeune et dynamique. La part des 25-60 ans est de plus de 46 %.

On note malgré tout un vieillissement de la population lié vraisemblablement à l'augmentation de la longévité.

L'espérance de vie à la Réunion en 2006 est de 80,9 ans pour les femmes réunionnaises contre 84,1 ans pour les femmes de métropole (INSEE, 2010).

1.6 La santé

1.6.1 L'offre de soins

La Réunion possède un système de soins très performant. Son plateau technique permet la prise en charge de la plupart des pathologies. C'est de loin l'île la mieux équipée de l'Océan Indien.

Au 1er janvier 2008, la Réunion dénombre 19 établissements sanitaires (INSEE 2008) :

- Quatre centres ou groupes hospitaliers
- Un centre spécialisé en psychiatrie
- Un établissement d'hospitalisation en chirurgie
- Un établissement de soins médicaux
- Six établissements de soins pluridisciplinaires
- Deux établissements de réadaptation fonctionnelle
- Un établissement de soins chirurgicaux
- Un maison de santé pour maladies mentales
- Un centre de convalescence
- Un centre postcure pour alcooliques

En 2007, la capacité d'accueil des établissements publics et privés est de 2 537 lits (sans tenir compte de la psychiatrie), dont 2 021 lits en court-séjour, 437 lits en moyen séjour et 70 lits en soins de longue durée (INSEE, 2008-2009).

Celle-ci reste inférieure à l'offre de soins en métropole.

Au 1er janvier 2008, le nombre de médecins s'élève à 2 010. On compte 1 135 médecins généralistes dont 862 libéraux et 875 spécialistes dont 431 libéraux.

L'offre de soins de proximité regroupe les médecins généralistes, les chirurgiens dentistes, les pharmaciens, les infirmiers, les kinésithérapeutes et les sages-femmes. En 2005, elle est de 41 praticiens pour 10 000 habitants (contre 40 en métropole).

En 2008, le nombre d'officines est de 247 et le nombre de laboratoires d'analyses médicales de 49.

Le nombre de gynécologues libéraux est de 36 au 1er janvier 2008.

Les centres de planifications familiale de l'Association Réunionnaise pour l'Orientation Familiale (AROF) et les centres de protection maternelle et infantile (PMI) jouent un rôle majeur dans le dépistage du cancer du col à la Réunion. Il existe neuf centres AROF sur l'île.

En revanche, l'île ne possède pas de centre régional de regroupement informatique et statistique en anatomie et cytologie pathologique (CRISAP).

Cependant, la répartition des médecins, et notamment des généralistes, reste défavorable sur l'île, en particulier dans les régions de l'Est et du Sud. En revanche, les infirmiers et les sages-femmes sont beaucoup mieux répartis, et selon certains experts locaux, pourraient être un relais important auprès de la population, surtout la plus âgée, dans l'incitation au dépistage du cancer du col utérin.

Les dépistages du cancer du sein et du cancer colorectal sont déjà organisés sur l'île, respectivement depuis 2003 et 2008.

1.6.2 Morbi-mortalité spécifique de l'île

En 2006, l'espérance de vie des Réunionnais était de 73,2 ans et des Réunionnaises de 80,9 ans. Celle-ci a augmenté de 4,4 ans entre 1990 et 2006 pour les hommes et de 2,7 ans pour les femmes (Duport et al. 2007_b). Les écarts concernant l'espérance de vie à la naissance tendent à se réduire avec la métropole.

Le taux brut de mortalité en 2006 était de 5,5 décès pour 1 000 habitants à la Réunion contre 8,4 pour 1000 en métropole. Du fait du vieillissement de la population, on estime qu'il pourrait y avoir deux fois plus de décès à l'horizon 2030 qu'à l'heure actuelle.

En revanche, la mortalité prématurée est plus élevée à la Réunion qu'en métropole. On estime que 40 % des décès arrivent prématurément. Par exemple, en 2005, il y a eu 1 660 décès de

personnes de moins de 65 ans. Cependant, on observe également depuis plusieurs années une diminution de cette mortalité prématurée et une réduction de l'écart avec la métropole.

A la Réunion, un décès sur trois est dû aux maladies cardio-circulatoires et un sur cinq aux cancers. Globalement, le taux de mortalité est plus élevé qu'en métropole quelle que soit la cause de la mort.

La population réunionnaise connaît quelques spécificités : elle est très affectée par le diabète (surmortalité 3 fois supérieure à celle de la métropole) et l'asthme (4 fois), beaucoup plus souvent mortels qu'en métropole.

On dénombre également plus d'alcoolisme (surmortalité 5 fois plus élevée pour la psychose alcoolique) et de comportements violents. En revanche, elle est moins touchée par le sida.

La Réunion est protégée contre la majorité des maladies infectieuses, mais n'est pas à l'abri de la réapparition de certains pathogènes comme avec l'épidémie de Chikungunya de 2006.

2. Le cancer du col de l'utérus à la Réunion

D'après les registres du cancer, l'incidence des cancers à la Réunion en 1993-1994, toutes localisations confondues, est plus faible que dans les autres pays disposant d'un registre du cancer (Fig. n° 8).

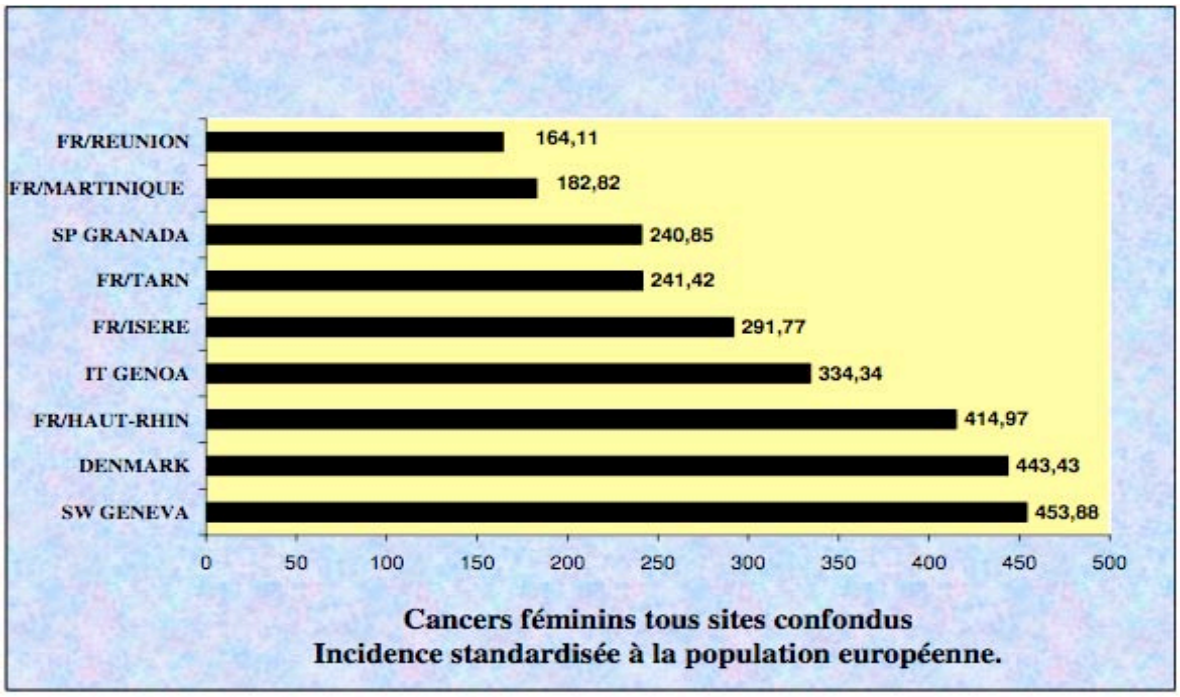


Fig. n°8 : Position du registre des cancers du département de la Réunion en comparaison aux taux d'incidence des cancers féminins, standardisés à la population européenne à partir de la base de données EUROCIM (ORS Réunion, 2002).

L'incidence des cancers reste à l'heure actuelle toujours inférieure à celle de la métropole avec plus de 1 500 nouveaux cas par an. Mais, on constate que cette incidence augmente de façon régulière avec le vieillissement de la population, la consommation d'alcool et le tabagisme notamment.
En revanche, le cancer du col de l'utérus est un des seuls cancers (avec celui des voies aérodigestives supérieures chez l'homme) qui, à la Réunion, a une incidence et une mortalité supérieures à celles de la Métropole. Le taux d'incidence standardisé (sur la population mondiale) était de 13 cas pour 100 000 femmes en 2003 à la Réunion, contre 8 cas pour 100000 femmes en métropole en 2000.

2.1 Epidémiologie du cancer du col à la Réunion

2.1.1 Incidence du cancer du col de l'utérus à la Réunion

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie fréquente à la Réunion.
Contrairement aux autres localisations de cancers, le cancer du col de l'utérus est plus fréquent sur l'île qu'en métropole. Ainsi en 1993-1994, il se situait, en termes d'incidence, à la seconde place des cancers de la femme, selon le registre départemental des cancers. Sur la même période, il se situait au septième rang des cancers féminins en métropole (Rachou et al. 2008).

D'après l'étude épidémiologique de l'ORS Réunion 2002, les cancers *in situ* et invasifs ont un taux brut d'incidence élevé avec, respectivement, 36,76 et 18,24 cas pour 100 000 femmes et par an.
Le taux d'incidence du cancer *in situ* a augmenté de 25 % entre 1996 et 2000, alors que celui du cancer invasif a diminué de 12,7 %. En revanche, le taux d'incidence annuel du cancer invasif du col (standardisé à la population mondiale) est 1,7 fois supérieur à la moyenne des taux observés dans les différents registres français sur la période 1988-1992.
L'incidence des formes *in situ* est deux fois supérieure à celle du cancer invasif (Bégué et al. 2009) : sur 395 cas de cancer du col, 264 cancers *in situ* ont été diagnostiqués contre 131 cancers invasifs.
Le cancer *in situ* est un cancer de la femme jeune. L'âge moyen est de 38,7 ans avec un taux d'incidence plus élevé entre 40 et 44 ans.

Le cancer invasif touche les femmes d'âge mûr avec un âge moyen de 53,7 ans et un pic d'incidence observé chez les femmes de 60-69 ans et de plus de 75 ans.
A la Réunion, le cancer du col touche donc majoritairement les femmes jeunes avec une prévalence des formes *in situ.*

Tab. III : Nombre d'admissions en Affections de Longue Durée (ALD) pour cancer de l'utérus selon l'âge La Réunion (moyenne 2002-2004) (ORS Réunion, 2007).

Age	**Femmes**	
	Nombre	%
< 25 ans	0	0
25-44 ans	18	22,5
45-64 ans	34	42,1
65-84 ans	25	31,7
85 ans et +	3	3,8
Total	80	100
< 65 ans	52	64,6

Source : CNAMTS, RSI, FNORS Exploitation ORS

En 2003, 80 nouveaux cas de cancers de l'utérus ont été diagnostiqués avec 56 nouveaux cas de cancers du col.
Sur la période 2002-2004, chaque année 80 femmes ont été admises en Affection Longue Durée (ALD) pour ce cancer par l'un des régimes d'assurance maladie.
A la Réunion, cette pathologie touche une population de femmes jeunes avec, dans deux cas sur trois, des nouveaux cas ou des admissions en ALD de femmes de moins de 65 ans.

L'incidence brute du cancer du col utérin était de 14,6 cas pour 100 000 femmes en 2003 (incidence standardisée sur la population mondiale de 13,0 cas pour 100 000 femmes).
Ce taux brut d'incidence augmente sensiblement avec l'âge.
Il passe de 7 cas pour 100 000 femmes âgées de 30-34 ans à 27,3 cas pour 100 000 femmes à partir de 35 ans, pour atteindre un pic chez les femmes de 80-84 ans avec 94,4 cas pour 100 000 femmes.

En revanche on constate que, depuis 1995, l'incidence du cancer du col de l'utérus a diminué à la Réunion. On note une baisse globale de 21 % entre 1995 et 2003. La tendance est également à la baisse quant à la mortalité.

2.1.2 Mortalité par cancer du col de l'utérus à la Réunion

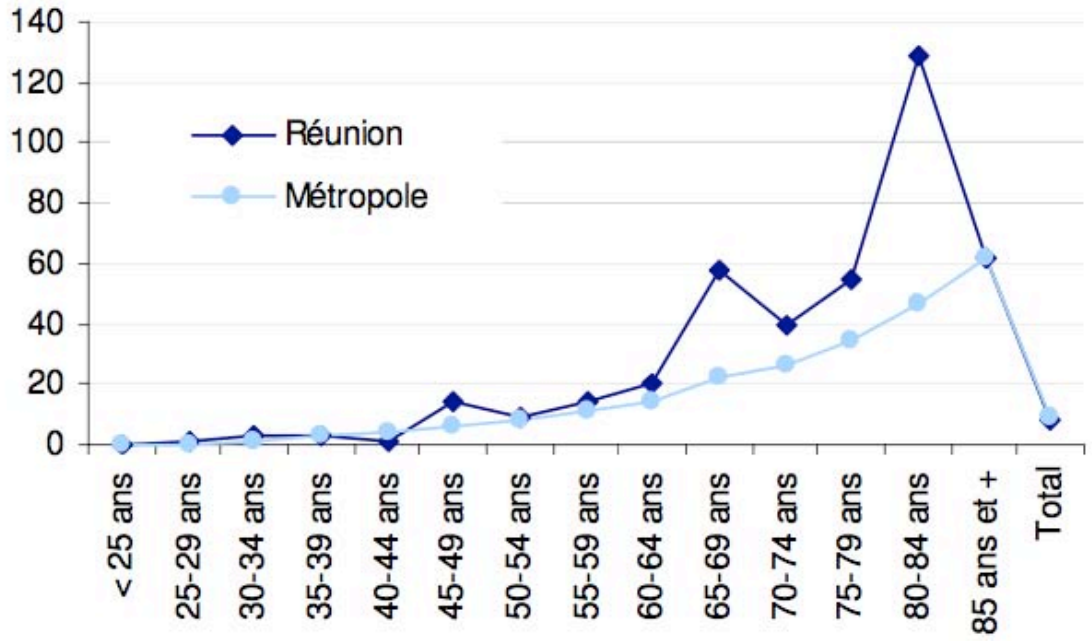
Sur la période 2001-2003, il y a eu 32 décès en moyenne chaque année sur l'île.

Le cancer du col constitue la troisième cause de mortalité par cancer chez la femme et représente 10 % des décès féminins par cancer. Six décès sur dix surviennent après 65 ans.

La mortalité régionale à la Réunion entre 2001-2003 est en diminution depuis deux décennies, comme au niveau national. Celle-ci a diminué de 39 % entre 1981-1983 à la Réunion et de 42 % en France métropolitaine.

Cependant, l'île est caractérisée par une surmortalité par cancer du col utérin avec une mortalité supérieure de 64 % à la moyenne métropolitaine.

Le taux de mortalité régional par cancers de l'utérus est de 8 décès pour 100 000 réunionnaises. Jusqu'à 65 ans, les taux locaux et nationaux sont comparables, mais au-delà de cet âge, les taux réunionnais atteignent un maximum de 129 décès pour 100 000 chez les 80-84 ans, dépassant de loin les taux nationaux.



Source : INSERM-CEPIDC, FNORS * Données lissées sur 3 ans, l'année figurant sur le graphe est l'année centrale de la période triennale.

Fig. n° 9 : Taux bruts de mortalité par cancer de l'utérus (Taux pour 100 000 femmes).La Réunion et métropole (moyenne 2001-2002). (ORS Réunion, 2007).

Cette différence importante au niveau de la mortalité, entre l'île et la métropole, vient essentiellement du moindre recours des réunionnaises au dépistage. Des campagnes de sensibilisation au dépistage ont été organisées sur l'île en 1987 et en 2000.

Tab.IV: Evolution du taux comparatif de mortalité par cancer de l'utérus La Réunion (moyenne 2002-2004) (ORS Réunion, 2007).

	1981-1983	**1988-1992**	**2001-2003**	**Evolution par rapport à 1981-1983**
Réunion	21,6	15,3	13,1	- 65 %
Métropole	13,3	11,1	7,7	- 73 %

Source : INSERM-CEPIDC, INSEE, FNORS Exploitation : ORS

2.2 Le dépistage à la Réunion

A la Réunion comme en métropole, le dépistage du cancer du col de l'utérus est spontané et donc laissé à l'initiative des femmes.

Dans la loi de décentralisation du 22 juillet 1983 relative à la répartition des compétences entre les communes, les départements, les régions et l'Etat, l'article 37 confie aux Départements la responsabilité du dépistage précoce des affections cancéreuses et la surveillance après traitement des anciens malades (Rodot C, 2002).
De ce fait, le département de la Réunion réalise donc en 1987 une première campagne de sensibilisation de la population au dépistage du cancer du col. Ses effets ont été bénéfiques mais malheureusement transitoires.
Une deuxième campagne de sensibilisation au dépistage est réalisée en 2000-2001.
Les buts de cette campagne étaient :

- D'obtenir une meilleure participation des réunionnaises au dépistage, en particulier des femmes âgées de 45 à 65 ans ;
- D'obtenir une meilleure participation des généralistes au dépistage ;
- D'obtenir la mise en place d'un contrôle qualité par les structures de cytopathologie et d'anatomopathologie ;
- D'évaluer ces objectifs et leurs résultats.

Pour se faire, trois types d'actions ont été menées.

- La sensibilisation des médecins.

Elle s'est faite via un courrier leur rappelant le problème de santé publique que représente le cancer du col à la Réunion et leur annonçant le début de la campagne. Ils ont également été invités à des séances post-universitaires délivrées par la Société de gynécologie-obstétrique. Ils ont été nombreux à suivre cette formation (environ un quart des généralistes de l'île).
Enfin, les recommandations de l'ANAES leur ont été communiquées lors de ces séances et ont également été envoyées à l'ensemble des médecins généralistes.

- La sensibilisation du grand public.

Elle a eu lieu via une grande campagne médiatique organisée en juin et septembre 2000, puis en avril 2001 par voies télévisuelle et radiophonique. Suite à cela, un prestataire externe a été mandaté en juillet 2001 pour évaluer l'impact auprès des femmes.

Une enquête auprès de 351 réunionnaises a été réalisée.

Les résultats montraient que :

- 87 % des femmes interrogées déclaraient avoir vu ou entendu la publicité, avec une proportion moins importante chez les femmes de 60-65 ans, les inactives et celles issues des foyers de catégorie socioprofessionnelle inférieure ;
- 98 % des femmes interrogées ont déclaré connaître le frottis ;
- 90 % d'entre elles disaient connaître cet examen avant la campagne publicitaire.

- La création d'un groupe de réflexion pour mettre en place un contrôle qualité des frottis. Celui-ci a bien aboutit à la mise en place d'un contrôle qualité au niveau des laboratoires d'anatomocytopathologie de l'île.

D'après les résultats de cette campagne, qui ont fait l'objet d'un doctorat en Médecine (Rodot C, 2002), deux études ont été menées en parallèle, épidémiologique et anthropologique.

2.2.1 Résultats épidémiologiques, ORS Réunion 2002

D'après les résultats de cette enquête, le nombre de frottis pratiqués a augmenté régulièrement entre 1988 et 2001.

Rapporté au nombre de femmes réunionnaises âgées de 20 à 65 ans, on constate que cette progression est légèrement plus importante que la croissance démographique des femmes de ces classes d'âge depuis 1997.

Tab. V : Illustration de la progression du nombre de frottis à la Réunion entre 1988 et 2001 (ORS Réunion, 2002).

Année	1988	1996	1997	2000	2001
Nombre de frottis pratiqués dans l'année	50 000	53 300	54 000	59 042	61 500
Taux de frottis pratiqués pour 1 000 femmes âgées de 20 à 65 ans	320,8	283,8	281,7	290,1	296,6
% d'augmentation par rapport aux données antérieures		+ 6,6 % en 8 ans soit une moyenne de 0,8 % par an	+ 1,3 % en 1 an	+ 9,3 % en 3 ans soit une moyenne de 3,1 % par an	+ 4 % en 1 an
% d'augmentation de la population des femmes de 20 à 65 ans selon les estimations de l'INSEE		+ 20,5 % en 8 ans soit une moyenne annuelle de + 2,6 %	+ 2,1 %	+ 6,1 % en 3 ans soit une moyenne annuelle de + 2 %	Non connu

Le dépistage à la Réunion est donc en progression depuis 1988. Le nombre de frottis réalisés à la Réunion augmente régulièrement et le dépistage commence à se développer chez les femmes de plus de 50 ans. Les médecins généralistes se montrent plus impliqués dans l'activité de dépistage.

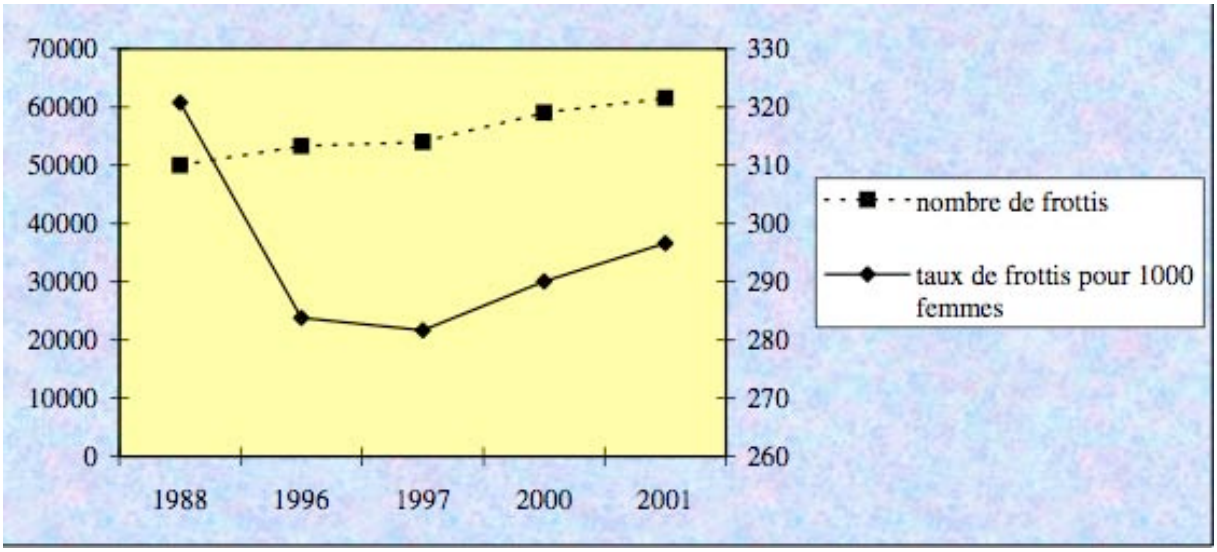


Fig. n° 10 : Evolution du nombre de frottis et du taux de frottis pour 1000 femmes âgées de 20 à 65 ans (ORS Réunion, 2002).

A la Réunion, environ 70 000 à 75 000 frottis sont réalisés annuellement.
On observe une proportion de frottis anormaux légèrement supérieure à celle de la métropole, avec 4,6 % FCU anormaux contre 3 à 3,9 % (Plaisantin G, 2008).
Les lésions les plus sévères sont également sur-représentées dans la population réunionnaise : le taux de lésions de haut grade est de 0,64 % contre seulement 0,24 % en métropole.
Le nombre de réunionnaises en âge de se faire dépister est environ de 200 000. Le nombre de frottis réalisés chaque année est, comme en métropole, théoriquement suffisant pour couvrir toute cette population, mais de la même façon, un certain nombre de femmes bénéficient de frottis trop fréquents et d'autres beaucoup trop rarement.

Quant aux modalités techniques, en 2008 un seul laboratoire est équipé pour la réalisation du test HPV utilisé dans les indications recommandées par l'ANAES.
Cependant, en cas de nécessité, les prélèvements peuvent être envoyés en métropole pour analyse.
L'enquête a également mis en évidence des différences entre les régions de l'île. Le nombre de cancer *in situ* a montré une surreprésentation des habitantes du Nord de l'île (142 %) et du Sud (118 %) et une sous-représentation des habitantes de l'Est (50 %) et de l'Ouest (73 %).
Ceci montre une carence en terme de dépistage dans l'Est de l'île, qui s'expliquerait par un nombre moins important de structures de soins dans cette région et par un nombre important d'actes journaliers par médecins ne permettant pas une bonne prise en charge et une bonne qualité du dépistage et de la prévention.

Le diagnostique du cancer du col invasif est fait à un stade plus précoce en 2000-2001 qu'en 1996-1997. Il est, actuellement dépisté, dans un tiers des cas, à un stade IIB.
Enfin, la participation des généralistes au dépistage est plus importante en 2000-2001 qu'en 1996-1997. Ils sont à l'origine du frottis dans 38 % des cas en 2000-2001 contre moins de 10 % des cas en 1996-1997.

En parallèle de cette étude épidémiologique, une étude anthropologique a été réalisée en 2002 auprès de vingt réunionnaises afin d'essayer de comprendre leurs réticences face au frottis.

2.2.2 Les résultats de l'étude anthropologique

Cette étude anthropologique (ORS Réunion, 2002) a été réalisée sous la forme d'entretiens par une enquêtrice au domicile des personnes interrogées.
Vingt femmes ont accepté de répondre aux questions et ont ainsi permis de mettre en évidence quelques profils types de réunionnaises vis-à-vis du cancer et en particulier, du cancer du col de l'utérus.

Une pré-enquête a été réalisée afin de poser les hypothèses de travail et d'établir un questionnaire type pour les entretiens. Celui-ci avait pour but de recueillir tout d'abord les caractéristiques personnelles et familiales des femmes interrogées et d'aborder quatre thèmes, à savoir :

- Leur "représentation de la maladie, du médecin traitant et leurs comportements de prévention",
- Leurs connaissances et représentations du cancer,
- Leurs connaissances et représentations du cancer du col de l'utérus,
- Leurs connaissances et attitudes face au frottis.

Les femmes interrogées étaient toutes volontaires. Elles avaient entre 41 et 69 ans. Une seule était âgée de 32 ans et était la fille d'une des femmes. Elles habitaient l'île depuis plus de 10 ans et étaient à la fois de milieux urbains et ruraux.
Ces femmes sont d'origines et de religion diverses, représentant ainsi toute la pluralité de l'île. Enfin, leur niveau socio-économique est varié.

2.2.2.1 Les résultats de l'enquête

- Relation avec le médecin traitant et comportements de prévention :

On distingue, au cours des entretiens, deux groupes de femmes.
Celles qui pratiquent régulièrement le frottis sont également celles qui sont bien suivies par leur médecin traitant. Il existe un rapport de confiance entre elles et le médecin.
L'autre groupe de femmes est réticent à la pratique du frottis et la majorité d'entre elles ne sont pas suivies par un médecin traitant. Elles n'ont pas de réelle confiance en ce dernier et

redoute même que celui-ci puisse révéler des informations les concernant à d'autres membres de leur famille, notamment leur mari. Ceci apparaît comme une particularité locale.

Au niveau du suivi gynécologique, celui-ci est majoritairement assuré par le médecin traitant du fait de la pénurie de spécialistes existante à la Réunion, en particulier dans certaines régions de l'île.
En revanche, si les femmes les plus réticentes à la pratique du frottis préfèrent un médecin femme par pudeur, le sexe du praticien n'est pas un facteur déterminant ou un obstacle à la réalisation du frottis. De la même façon, l'âge du praticien n'est pas un frein à la pratique du dépistage.

- La représentation du cancer :

Le cancer est pour les réunionnaises une maladie abstraite car longtemps asymptomatique et d'étiologie souvent inconnue. La prévention vis-à-vis d'une maladie qu'on a du mal à définir est donc encore plus délicate.
En effet, à la Réunion, il semble que la notion de "maladie" n'apparaisse que lorsque des symptômes gênants et anormaux sont ressentis.
C'est pourquoi la prévention y apparaît comme un moyen d'éviter que la maladie, dont on sent les premiers effets, ne s'aggrave et non comme un moyen de se prémunir d'une maladie.

Le cancer fait peur car il est considéré comme incurable, parfois contagieux et de cause souvent inconnue.
A la Réunion où les religions ont encore une place importante, l'idée de fatalité ou de punition divine est encore associée au cancer. Ce que la médecine ne peut expliquer trouve ses réponses dans la croyance en Dieu.
De ces entretiens ressort une certaine crainte de parler de cancer. Ces femmes craignent d'être atteintes d'un cancer simplement en l'évoquant, comme si elles allaient attirer le "mauvais oeil" sur elles.
De plus, les femmes les plus réticentes à la pratique du frottis craignent également le résultat du test. Elles ont peur d'un résultat anormal et de tout ce que cela pourrait entraîner dans leur vie (hyper-médicalisation et désorganisation de leur vie).

De même, lorsqu'une personne est atteinte d'un cancer, elle évite d'en parler aux autres de peur d'être rejetée et on évite également d'aborder le sujet de peur d'être atteinte à son tour.

Il y a donc un certain tabou autour du cancer à la Réunion et encore plus autour du cancer du col de l'utérus qui touche à la sexualité et à l'intimité.

Ainsi, une des raisons principales de la non-pratique du dépistage du cancer du col est le "non-dit" et la conduite d'évitement.

Enfin, il existe de fausses croyances populaires au sujet du cancer.

Beaucoup pense que le cancer est incurable et que sa prise en charge et le traitement ne font qu'empirer les choses. Comme le cancer est souvent découvert à un stade avancé, il arrive souvent que sa prise en charge thérapeutique aboutisse à un décès. C'est pourquoi certaines d'entre elles pensent que le traitement aggrave la maladie.

- Le cancer du col de l'utérus et les maladies dites "d'en bas :

Les femmes interrogées ont peu de connaissances des maladies touchant l'appareil génital féminin. Elles ont également du mal à évoquer le sujet du fait de leur pudeur et du rapport entre le cancer et la sexualité.

- Le frottis :

Chez les femmes les plus réticentes ayant eu un frottis, les notions de gêne, de pudeur et d'inconfort reviennent quand elles évoquent le prélèvement.

Elles sont souvent stressées, appréhendent une éventuelle douleur et encore plus un résultat anormal.

Les campagnes d'informations réalisées pour inciter à se faire dépister pour le cancer du col de l'utérus semblent avoir porté leurs fruits car la plupart des femmes interrogées dit avoir été informée de la possibilité de se faire dépister par frottis. Elles connaissent globalement bien les modalités du frottis, l'âge des femmes concernées et sa simplicité. En revanche, elles surestiment la fréquence à laquelle il doit être réalisé.

- Les réticences face au frottis :

On retrouve premièrement la pudeur. Elle est très largement évoquée par les femmes interrogées qu'elles pratiquent ou non régulièrement le dépistage.

Chez les femmes les plus réticentes, on retrouve un refus d'adhérer à la société moderne. Elles sont très traditionnelles. Elles ont peu confiance en la médecine moderne et accorde une place importante au divin. Elle associe la vie moderne à une certaine décadence et se réfugient dans leur mode de vie traditionnel.

La peur du résultat du frottis est également évoquée et est associée à la peur du cancer. Elle peut dans certains rares cas être un frein à la réalisation du dépistage.

Les fausse croyances sont également une des causes du non-recours au frottis.
Certaines associent hygiène et cancer du col et pensent donc qu'un manque d'hygiène corporelle peut être une cause de cancer. Elles l'associent donc aux femmes de "mauvaise vie" qui, pour elles, n'ont pas une bonne hygiène corporelle et de vie.
D'autres pensent à tort que la ménopause "protège" du cancer du col, tout comme le fait de ne pas avoir d'enfant.
D'autres estiment que tant qu'il n'y a pas de signes évocateurs de la maladie, c'est qu'elles ne sont pas malades.

Les résultats de ces entretiens ont permis d'établir des profils types de comportements des réunionnaises face à la prévention et au cancer du col de l'utérus.

2.2.2.2 Typologie des comportements des réunionnaises

On retrouve donc quatre types de comportements :

- Les "traditionnelles"

On y retrouve des femmes âgées de plus de 60 ans, d'origines sociales, culturelles et religieuses diverses et ayant un niveau d'études peu élevé.
Elles ne sont pas ou peu suivies par leur médecin traitant ou par un gynécologue, car ont peu confiance en la médecine moderne. Elles n'ont pas recours à la prévention que ce soit pour le cancer du col ou le cancer du sein.
Elles préfèrent les remèdes traditionnels créoles à base de tisanes médicinales curatives ou préventives.

Elles sont très ancrées dans la culture créole traditionnelle et ne croient pas à la médecine moderne. Elles ont une image traditionnelle de la santé et de la maladie, accordant une place importante à la destinée. Elles croient aux forces extérieures et à leur pouvoir et donc ne pensent pas avoir de contrôle sur leur santé. C'est pourquoi elles n'adhèrent pas aux messages de prévention.

Elles n'évoquent que rarement les cas de cancers dans leur entourage et encore moins les cas de cancers du col. Elles ne savent pas grand chose sur le cancer et ne s'y intéressent pas.

Elles ne savent pas vraiment à quoi sert le frottis. Elles le considèrent même comme inutile et c'est pour cette raison qu'elles n'y ont pas recours, car selon elles, elles n'en ont pas besoin étant en bonne santé. Tant que les symptômes ne sont pas présents, elles ne sont pas malades. La prévention n'a donc pas de sens ou sert uniquement à enrayer le début de la maladie.

Elles sont très pudiques et ne parlent pas de sexualité ou de problèmes intimes avec leur entourage. Elles ont également du mal à évoquer le sujet avec qui que ce soit.

Elles pensent que parler de cancer peut leur porter préjudice et attirer le malheur sur elles. Elles n'évoquent pas directement une origine divine mais pensent que Dieu est tout puissant et qu'elles n'ont aucun contrôle sur leur santé.

- Les "obéissantes"

Elles sont présentes dans toutes les tranches d'âge.

Souvent seules car veuves ou célibataires. Elles ont quitté l'école jeune, généralement au primaire et n'ont pas d'emploi au moment de l'enquête. Elles consultent régulièrement leur médecin traitant et sont suivies au niveau biologique. En revanche, au niveau de la prévention du cancer du col et du sein, elles ne se font pas dépister régulièrement et sont plus laxistes.

Elles sont également très pudiques et parlent peu ou pas d'intimité avec leur entourage, tout comme de cancer et encore moins de cancer du col de l'utérus.

Elles ont des principes qu'elles ne veulent pas transgresser avec des références normatives religieuses et sociales.

Elles associent les maladies de l'appareil génital féminin au sexe et ayant eu une éducation stricte, religieuse et aucune éducation sexuelle, elles sont très gênées de parler de ce qui touche à l'intimité.

Elles pensent, tout comme les "traditionnelles", que la maladie est liée au destin, à la volonté divine et qu'elles ne sont pas responsables de leur santé. En revanche, leur peur du cancer les pousse à se faire dépister, ainsi que les discours médicaux incitant à se prendre en charge.

Elles sont pleines de fausses croyances concernant le cancer. Elles pensent qu'une vie "saine et pure" les protège, tout comme le fait de n'avoir eu qu'un homme dans leur vie. Elles associent le cancer du col à une vie de "débauche" et à de nombreux partenaires sexuels.
En résumé, cette catégorie de femmes n'ont recours au dépistage que parce qu'elles se l'imposent, car elles ne se sentent pas réellement concernées par les risques liés à cette maladie.

- Les "évolutives"

Ce sont des femmes âgées d'une cinquantaine d'années qui ont un suivi médical et gynécologique régulier. La moralité et la religion sont présentes dans leur discours mais dans une moindre importance.
Pour elles, la prévention est une chose à laquelle elles adhèrent et elles pratiquent donc régulièrement les dépistages du cancer du col utérin et du sein.
Elles sont ouvertes et parlent de leurs problèmes de santé avec leur entourage. Elles acceptent également de parler de cas de cancers existants autour d'elles.
Elles distinguent comportement sexuel et cancer du col. Elles adhérent aux données modernes de plus en plus et ont tendance à s'éloigner du modèle traditionnel.

- Les "rationnelles"

Ce sont généralement des femmes jeunes, ayant un niveau d'étude plus élevé que les catégories précédentes.
Elles adhèrent à la médecine, à la définition du cancer et à son traitement.
Sensibles à la prévention, elles sont suivies régulièrement d'un point de vue gynécologique et ont confiance en leur médecin. Elles n'ont recours à la médecine traditionnelle que rarement.
Elles ne parlent ni de moralité chrétienne, ni de destinée.
Elles se font dépister régulièrement pour le cancer du col et en parlent ouvertement autour d'elles, incitant même les générations les plus réticentes à se faire contrôler.
Elles sont donc ouvertes aux messages de prévention et suivent les recommandations, notamment dans la régularité du frottis.

2.2.2.3 Conclusions de l’enquête anthropologique - les limites du dépistage

Cette enquête a permis de dresser différents portraits des femmes de la Réunion et ainsi de mieux comprendre la problématique concernant le dépistage du cancer du col de l’utérus sur l’île.

Les plus jeunes ont recours trop souvent au dépistage alors que les plus âgées ne se font que rarement dépister.

Les deux premières catégories de femmes, les “traditionnelles” et les “obéissantes”, décrivent bien la façon de penser des femmes de plus de cinquante ans. Elles ne parlent pas de leur féminité, de la ménopause, de leur corps et de la maladie. Elles ont des valeurs traditionnelles, moralisatrices avec une place importante pour Dieu et la fatalité. De plus, elles ne se sentent pas concerner par les risques liés au cancer du col car elles jugent avoir une vie saine et donc n’adhèrent pas aux principes de la prévention.

Les femmes de moins de cinquante ans, où l’on retrouve les “évolutives” et les “rationnelles” sont plus émancipées et sont en accord avec leur époque. Elles sont pour la prévention et y ont recours régulièrement.

Ces différentes perceptions du cancer du col de l’utérus expliquent en partie pourquoi ce cancer est si meurtrier à la Réunion et pourquoi le dépistage n’y est pas aussi efficace qu’en métropole.

Elles permettent également d’expliquer pourquoi les cancers du col sont dépistés à un stade avancé chez les femmes de plus de cinquante ans, car beaucoup d’entre elles attendent d’avoir un retentissement important sur leur vie avant de consulter.

Ceci montre bien les limites des programmes de santé publique qui ne sont pas toujours adaptés aux femmes auxquelles ils s’adressent.

Il faut comprendre également que la Réunion est un département dans lequel de nombreuses religions cohabitent et donc une diversité de culture, de morale et de points de vue.

Les messages d’information doivent donc tenir compte de toutes ces différences afin de toucher le plus de réunionnaises. Ils doivent également essayer de lutter contre toutes les fausses croyances.

2.3 Les facteurs de risque de cancer du col des réunionnaises

L'enquête anthropologique décrite précédemment a permis d'expliquer en partie les raisons pour lesquelles le cancer du col de l'utérus est si présent à la Réunion. Le non-recours au dépistage régulier est la raison principale des chiffres de ce cancer sur l'île, surtout chez les femmes de plus de quarante ans.

D'autres facteurs de risques, connus pour favoriser la survenue des lésions précurseurs du cancer du col utérin, sont retrouvés à la Réunion et peuvent également expliquer la plus forte prévalence de la maladie sur l'île.

2.3.1 Multiplicité des partenaires

La multiplicité des partenaires augmente le risque de contracter des papillomavirus et donc le risque de développer des lésions précancéreuses persistantes.

D'après les données obtenues en 1997 (Durolek D, 2002), le nombre moyen de partenaires des femmes et des hommes, à la Réunion, est respectivement 2 et 11.

Il y a plus d'hommes multi-partenaires sur l'île qu'en métropole (respectivement 20 et 13 %).

2.3.2 Multiparité

La grossesse agit sur la zone de remaniement entre exocol-endocol et favorise ainsi l'infection par les HPV.

A la Réunion, l'indice de fécondité est supérieur à celui de la métropole (2,4 contre 1,9).

Cependant, on note que 25 % des femmes ayant eu un cancer *in situ* et 75 % des femmes ayant développé un cancer invasif ont trois enfants ou plus, c'est-à-dire plus que la moyenne d'indice de fécondité des réunionnaises. Ainsi, le nombre moyen d'enfants pour les femmes atteintes de cancer *in situ* est de 2,8 et de 4,6 pour celles ayant un cancer invasif (Bégué et al. 2009).

2.3.3 Précocité des rapports sexuels

La précocité des rapports sexuels est considérée comme un facteur de risque de cancer du col de l'utérus. En effet, plus la fille est jeune lors des premiers rapports, plus elle est sensible aux infections par les HPV, cause de cancer.

A la Réunion en 1997, l'âge moyen du premier rapport sexuel était de 17,9 ans contre 18,1 ans en métropole chez les jeunes filles (ORS Réunion, 2002).
Il n'y a donc pas de différence significative entre la Réunion et la métropole quant à la précocité du premier rapport. Ce n'est donc pas une des raisons majeures de l'incidence plus élevée de ce cancer sur l'île.

2.3.4 Tabagisme

Le tabac est considéré comme un facteur de risque du cancer du col de l'utérus.
A la Réunion, les données du Baromètre Santé de 1999-2000 font mention de 19 % de fumeuses chez les femmes de 15 à 75 ans.
Cependant, d'après l'étude réalisée en 2000-2001 (ORS Réunion, 2002), les données correspondent à celles de la population générale et ne sont donc pas significatives.
Le tabac est bien un facteur de risque du cancer du col mais n'explique pas la différence d'incidence de ce cancer entre la Réunion et la métropole.

3. Conclusion : la problématique de l'île de la Réunion

Le cancer du col de l'utérus est en recul à la Réunion comme en métropole, mais son incidence reste élevée sur l'île et bien supérieure à la moyenne française.
Même si les raisons de ces différences d'incidence et de mortalité entre la Réunion et la métropole ne semblent pas trouver d'explications évidentes, on peut penser que certains facteurs peuvent expliquer la prévalence de ce cancer sur l'île.
Le développement sanitaire insuffisant en terme de couverture, des particularités ethniques et culturelles liées au métissage, l'usage de remèdes traditionnels surtout chez les plus de 50 ans, la précocité des premiers rapports sexuels et l'accès aux soins peuvent être responsables du moindre recours au dépistage.
Par ailleurs, le taux important de diabète, le tabagisme et l'alcoolisme sont autant de facteurs favorisant les formes graves de ce cancer.
Ainsi, malgré un niveau de vie et sanitaire élevé, les mesures actuelles de lutte contre le cancer du col restent insuffisantes à la Réunion.
Dans ce contexte, l'apparition sur le marché des vaccins antipapillomavirus montrent tout son intérêt.

Partie 2 : Le cancer du col de l’utérus

I.Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col utérin est un cancer qui se développe très lentement, sur une quinzaine d'années.

Les lésions précurseurs de cette pathologie débutent généralement à la jonction entre les muqueuses malpighiennes et glandulaires du col de l'utérus. Il est donc important de localiser cette zone en perpétuel remaniement, car elle correspond à un site privilégié d'infection par les papillomavirus.

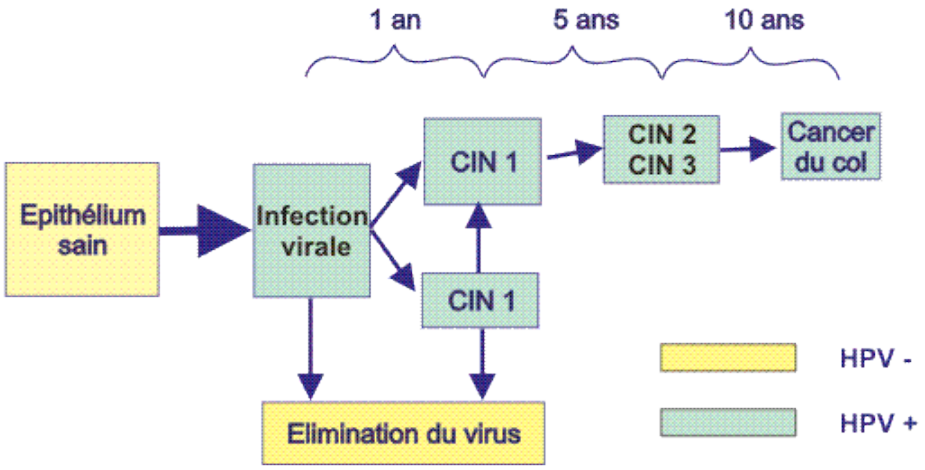


Fig. n° 11 *:* Schéma de l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (Monsonego J, 2006$_b$).

1. Anatomie du pelvis féminin

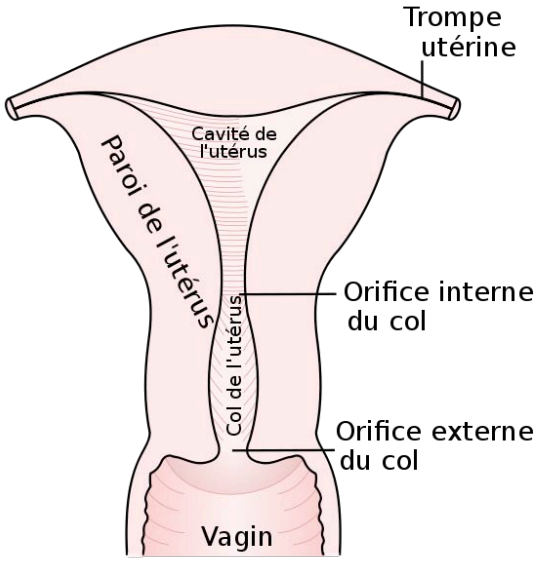


Fig. n° 12 : Schéma de l’anatomie du pelvis féminin

1.1 Le vagin

Le vagin, qui s’étend de l’intoïtus au col de l’utérus, est un conduit fibromusculaire élastique. Ces nombreux replis au niveau de sa paroi lui permettent d’augmenter de volume lors des rapports sexuels et de l’accouchement. En temps normal, ses parois sont en contact l’une contre l’autre.

L’exocol, correspondant à la partie basse du col, ressort au niveau de l’extrémité supérieure du vagin. La zone vaginale entourant l’exocol contient les culs de sacs antérieurs, postérieurs et latéraux.

1.2 L’utérus et le col de l’utérus

L’utérus, qui est un muscle lisse creux ayant une forme de poire, possède des parois épaisses. Un ensemble de structures conjonctives, à savoir les ligaments transverses (le ligament utéro-sacré et le ligament large), soutient ce muscle. Les ovaires sont, quant à eux, fixés au dos du ligament large.

La cavité utérine est tapissée d'un tissu appelé endomètre. Il s'agit d'un épithélium cylindrique (ou épithélium glandulaire). Celui-ci subit d'importants changements au cours du cycle menstruel. L'utérus mesure normalement environ 10 cm de haut.

Le col de l'utérus, constitué d'un tissu fibromusculaire dense tapissé de deux épithélium, correspond au tiers inférieur de l'utérus. Il mesure 3 cm de long pour 2,5 cm de diamètre.
L'exocol, qui correspond à la partie inférieure du col, s'avance dans le vagin. Il est visible lors d'un examen au spéculum. L'endocol, qui correspond aux deux tiers supérieurs, est situé au-dessus du vagin. Au milieu du col, on trouve le canal cervical qui traverse depuis l'orifice interne jusqu'à l'orifice externe. L'orifice externe, visible lors de l'examen au spéculum, se présente sous forme d'une petite ouverture circulaire chez les femmes nullipares. Chez les femmes ayant eu des enfants, celui-ci à l'aspect d'une fente large et irrégulière, en forme de bouche. Enfin, on peut visualiser grâce à un spéculum endocervical la portion inférieure du canal endocervical.

1.3 Les vaisseaux sanguins et lymphatiques

L'utérus et le col sont alimentés via des artères issues des artères iliaques internes et de leurs branches utérines, cervicales et vaginales. Parallèlement aux artères, on trouve les veines du col.
Du fait de la proximité entre les canaux et ganglions lymphatiques, drainant les organes pelviens, et les vaisseaux sanguins, il existe une voie de dissémination possible du cancer.
Enfin, dans les stades où le cancer est avancé, le drainage lymphatique peut parfois être bloqué par l'important volume de la tumeur et ainsi provoquer des oedèmes des membres inférieurs ou lymphoedèmes.

1.4 Les nerfs

Du fait de l'absence de terminaisons nerveuses au niveau de l'exocol, on peut effectuer des prélèvements biopsiques ou des traitements par cryothérapie sans anesthésie.
En revanche, les nombreuses terminaisons nerveuses sensitives au niveau de l'endocol le rendent sensible aux stimuli douloureux, aux blessures ou encore à l'étirement. On retrouve des réseaux de fibres nerveuses tout autour du col et au niveau du corps de l'utérus.

1.5 Les épithéliums du col de l'utérus

La surface du col est recouverte par deux épithéliums, un épithélium pavimenteux ou épithélium malpighien et un épithélium cylindrique ou épithélium glandulaire.

L'épithélium pavimenteux stratifié tapisse la plus grande partie de l'exocol et du vagin et est constitué de couches de cellules de plus en plus plates. Son aspect est opaque et de couleur rose pâle avant la ménopause. Sa couche basale, fixée à la membrane basale séparant l'épithélium du stroma fibromusculaire sous-jacent, est constituée de cellules rondes.

L'épithélium cylindrique est composé d'une seule couche de cellules hautes qui repose sur la membrane basale. Il tapisse le canal endocervical en s'étendant vers l'extérieur sur une portion variable de l'exocol.

Il est beaucoup plus mince que l'épithélium pavimenteux tapissant l'exocol. Lors de l'examen au spéculum, il a un aspect rouge brillant.

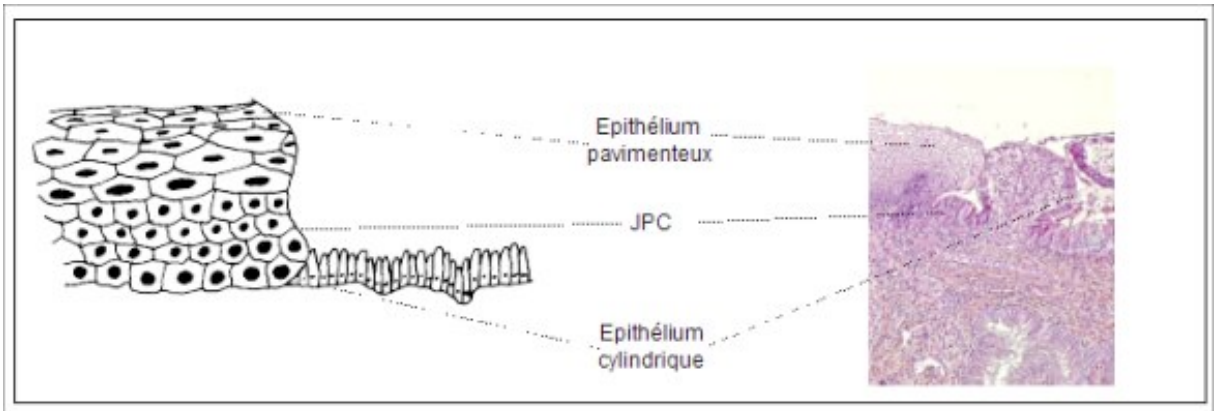


FIGURE 1.6: Jonction pavimento-cylindrique (JPC) (×10)

Fig. n° 13 : Epithéliums du col de l'utérus (pavimenteux et cylindrique) et jonction pavimento-cylindrique (Sellors et al. 2004).

La jonction pavimento-cylindrique originelle (JPC) a la forme d'une ligne droite possédant une différence de niveaux correspondant à la différence d'épaisseur entre les deux épithéliums.

En fonction de l'âge de la femme, de son statut hormonal, du traumatisme provoqué par un accouchement, de l'utilisation ou non d'une contraception orale, la localisation de cette JPC varie.

1.6 Métaplasie pavimenteuse et zone de remaniement

L'épithélium cylindrique, exposé à l'acidité vaginale, est progressivement remplacé par un épithélium pavimenteux stratifié (couche basale de cellules polygonales dérivées de réserves sub-épithéliales). Ce processus physiologique normal de remplacement de l'épithélium cylindrique par un épithélium pavimenteux est appelé métaplasie pavimenteuse. Il donne ainsi naissance à une nouvelle JPC.

A maturation, cet épithélium pavimenteux qui vient d'être formé est très proche de l'épithélium pavimenteux originel. Cependant, lors de l'examen visuel, on constate que la nouvelle JPC formée est différente de la JPC originelle.

On appelle donc zone de remaniement, la région du col située entre la JPC d'origine et la nouvelle JPC, là où a eu lieu la métaplasie pavimenteuse.

Cette zone de remaniement visible sur l'exocol s'élargit au cours de la puberté, pendant la grossesse et lors de la prise d'une contraception orale. De ce fait, cela augmente la sensibilité à l'infection par un papillomavirus humain et pourrait donc expliquer le lien entre cancer du col et rapports sexuels précoces, grossesses multiples, et à un moindre degré, l'utilisation prolongée d'une contraception orale.

Les cancers du col sont dans 90 % des cas des carcinomes cellulaires épidermoïdes qui débutent à partir de l'épithélium pavimenteux métaplasique de la zone de remaniement. Dans 10 % des cas, il s'agit d'adénocarcinomes qui débutent à partir de l'épithélium cylindrique de l'endocol.

2. Rôle des papillomavirus dans le développement du cancer du col de l'utérus

2.1 Définition du mot *cancer*

D'après la définition de l'OMS en 2006, "*Cancer* est un terme utilisé pour désigner la prolifération maligne autonome et anarchique des cellules. Une telle prolifération entraîne la formation de tumeurs qui peuvent envahir des organes voisins ou distants, en détruisant les tissus normaux et en rivalisant pour l'utilisation de l'oxygène et des nutriments".

On parle de métastases quand de petits groupes de cellules se détachent de la tumeur originelle et sont transportés par voies sanguine et lymphatique vers des sites distants, pour y former de nouvelles tumeurs similaires à la tumeur originelle."

2.2 Développement des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus

Le col de l'utérus est protégé des substances toxiques et des infections grâce à l'épithélium pavimenteux stratifié qui le recouvre.
Le renouvellement perpétuel des couches supérieures assure, dans les conditions normales, le maintien de l'intégrité de l'épithélium, et ce, grâce à la formation ordonnée et continue de nouvelles cellules dans la couche basale.
En revanche, lorsqu'il y a une infection persistante par un HPV et d'autres cofacteurs, Il arrive que les cellules pavimenteuses métaplasiques de la nouvelle JPC prennent un aspect anormal.
C'est ce qu'on appelle une lésion précancéreuse épidermoïde (dysplasie). Ces cellules vont ensuite proliférer de façon anarchique et conduire au carcinome cellulaire épidermoïde du col.

2.3 Relation entre cancer et infection à papillomavirus humain

Il a été démontré que l'infection persistante ou chronique avec un ou plusieurs types d'HPV, dits à "haut risque" ou oncogènes, est la principale cause de développement d'un carcinome cellulaire épidermoïde (OMS, 2006).

Il faut noter que le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie qui met généralement plus de quinze ans à se développer. Son évolution est lente depuis la primo-infection par un HPV HR à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection.

2.3.1 Les papillomavirus humains HPV

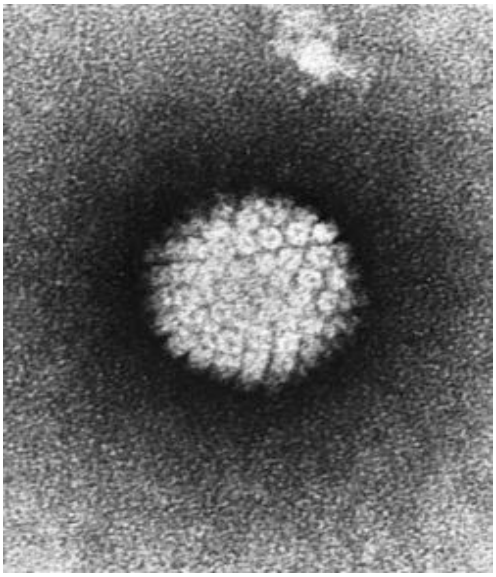


Fig. n° 14 : HPV vu au microscope électronique (Wikipedia)

Les papillomavirus humains ou HPV (Human Papilloma Virus) sont des virus nus (non enveloppés), ayant une capside à symétrie cubique constituée de 72 capsomères en structure icosaédrique, de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) appartenant à la famille des *Papillomaviridae* et surtout au genre *α-Papillomavirus* chez l'Homme (Alain et al. 2010).

Leur génome est constitué d'ADN circulaire double brin de 7 900 paires de bases environ, dont les séquences codant les protéines virales sont regroupées sur un seul brin. Ils codent 8 à 9 protéines selon le génotype (Alain et al. 2010). Le génome est enroulé autour d'histones cellulaires et forme ainsi un minichromosome. La réplication a lieu dans le noyau cellulaire.

La capside est constituée de pentons contenant une protéine majeure L1 et une protéine mineure L2. Ces protéines sont la cible des anticorps neutralisants car elles sont porteuses d'antigènes de groupe.

Grâce à leur capside, ces virus sont particulièrement résistants au froid, à la dessiccation, aux solvants organiques, aux détergents. Ils peuvent ainsi être facilement transmis soit par contact cutané ou muqueux, soit par contact avec des surfaces contaminées.

2.3.1.1 Organisation génomique des HPV

Les HPV ont une organisation génétique commune. Ils possèdent une origine de réplication et une région régulatrice LCR.

Ils possèdent une dizaine de phases ouvertes de lecture ou ORF (Open Reading Frame) portées par un seul des deux brins d'ADN, groupées en trois régions :

- La région L (Late) qui code les protéines de structure L1 et L2 composant la capside,
- La région E (Early) qui code pour des protéines non structurales E1-E7 qui sont nécessaires à la transcription et à la réplication virale,
- La dernière région, non codante, appelée LCR (Long Control Region) contient les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication et de la transcription. Elle comprend 400 à 1000 nucléotides et est très variable.

Les phases de lecture varient d'un génotype à l'autre.

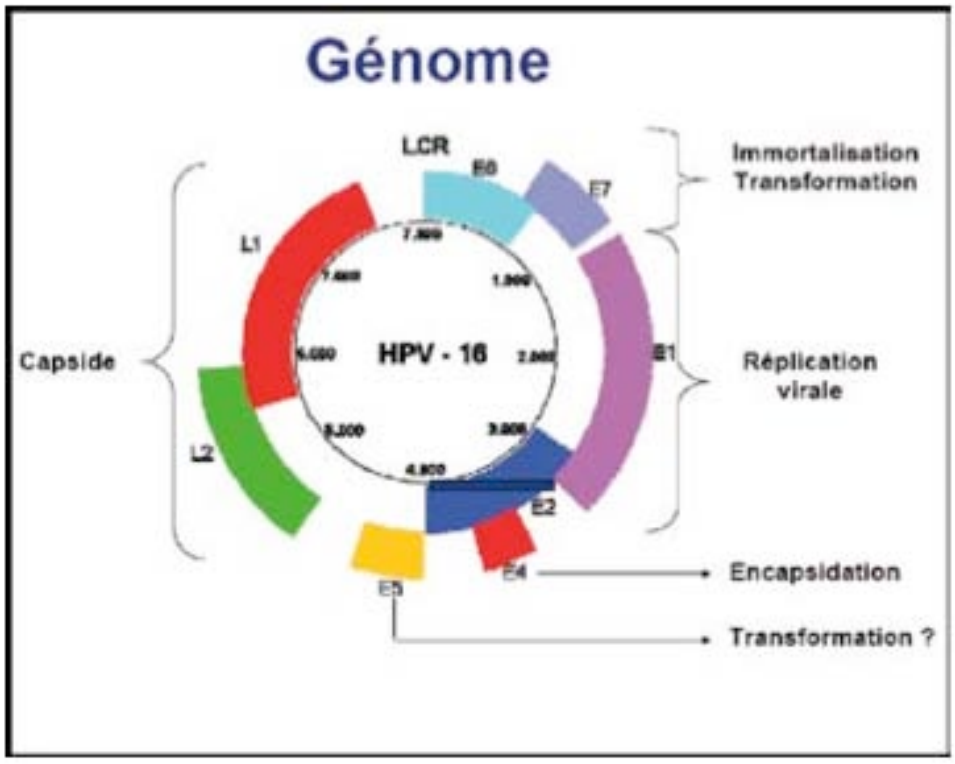


Fig. n° 15 : Organisation du génome du HPV 16 présentant huit phases ouvertes de lectures (E1,E2,E4,E5,E6,E7,L1,L2) d'après Charcosset et De Rougemont (Monsonego J, 2006$_a$).

- Les protéines virales précoces EARLY

*La protéine E1 :

E1 contrôle la réplication virale, couplée à E2.

En effet, cette protéine possède une activité hélicasique. Elle permet de séparer les deux brins d'ADN, au niveau du site d'origine de la réplication, et permet ainsi la mise en place d'un complexe d'initiation de la réplication.

En revanche, elle n'a pas d'affinité spécifique pour l'ADN et c'est son association avec la protéine E2 qui lui permet de se fixer de façon préférentielle au niveau de l'origine de la réplication.

*La protéine E2 :

E2 intervient à la fois dans la réplication et la transcription du génome des HPV.

Sa fixation au niveau de la région LCR et son interaction avec E1 permettent d'activer la réplication du génome.

E2 sous forme d'homodimère module la transcription des gènes E6/E7. Elle va réprimer la transcription des gènes précoces du fait de l'encombrement stérique qu'elle provoque.

*E5, E6 et E7 interviennent dans les processus d'immortalisation et de transformation cellulaire. Ensemble, elles permettent de faire entrer la cellule-hôte en phase S, phase qui permet la synthèse des protéines nécessaires à l'amplification du génome viral.

*E6 et E7 sont des oncoprotéines qui jouent un rôle essentiel dans la transformation cellulaire. Elles entraînent la dégradation des protéines p53 et pRb, qui sont des protéines antioncogènes majeures qui assurent la protection du génome.

- Les protéines virales tardives LATE

*L1 est la protéine majeure de capside.

Les protéines L1 peuvent s'auto-assembler en l'absence d'autres protéines virales et ainsi former des particules virales vides ressemblant à des capsides et appelées VLP (Virus Like Particles). Elles possèdent les même épitopes conformationnels que la protéine native et sont hautement immunogènes. C'est cette capacité à s'auto-assembler et cette forte immunogénicité qui vont être utilisées pour la production des vaccins HPV et dans le développement des tests ELISA.

*L2 est la protéine mineure de capside.

Elle peut se lier à l'ADN viral et le positionne correctement au sein de la capside. Elle permet donc l'assemblage du virus et la stabilisation de la capside en association avec L1.

Tab. VI : Rôle des protéines des HPV à haut risque.

Protéine	Fonction
E1	Réplication de L'ADN viral
E2	Réplication, régulation de la transcription
E3	Pas de fonction connue
E4	Maturation des virions
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine p53
E7	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome pRb
E8	Pas de fonction connue
L1	Protéine majeure de capside
L2	Protéine mineure de capside

2.3.1.2 Classification des HPV et tropisme viral

Actuellement, sur un peu plus de 200 génotypes de papillomavirus identifiés, 118 ont été totalement séquencés, parmi lesquels 96 papillomavirus humains (HPV 1 à HPV 96) et 22 papillomavirus animaux (Alain et al. 2010).

Les papillomavirus humains se distinguent en fonction de leur tropisme (cutané ou muqueux), de leurs propriétés biologiques et de leur potentiel oncogénique (bas risque ou haut risque).

Ils ont une spécificité d'hôte étroit, ainsi qu'une spécificité de tissus.

Ils sont désignés par un nombre en fonction de leur chronologie historique de découverte.

Il en existe trois grands groupes :

- Types muqueux et génitaux à potentiel cancérogène élevé : HPV-16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58...

Ex : les HPV 16, 18 ,31 ,35 sont associés aux lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

- Types muqueux et génitaux à faible potentiel cancérogène : HPV-6, 11
Ex : les HPV 6 et 11 sont responsables des lésions anogénitales bénignes telles que les papillomes et condylomes acuminés.

- Types cutanés : HPV-1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 27, 57, 60, ...
Ex : les HPV 1, 2 ou 4 sont responsables des verrues plantaires et palmaires ; les HPV 5 et 8 sont retrouvés chez les patients souffrant d'épidermodysplasie verruciforme.

Parmi les HPV à tropisme muqueux (une trentaine de génotypes), on distingue les HPV à bas risque oncogène dont la présence peut conduire au développement de lésions de bas grade (condylome ou LSIL (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion)) et les HPV à haut risque oncogène impliqués dans le développement de lésions de haut grade (HSIL (High grade Squamous Intraepithelial Lesion) ou de cancer.

2.3.1.3 Epidémiologie des HPV

Dans la plupart des cancers, de nombreux déterminants contribuent de façon indépendante à la carcinogenèse. Il a été démontré que, dans l'histoire naturelle du cancer du col utérin, il existe un agent causal majeur, à savoir le papillomavirus humain.

Dans la population générale, l'infection génitale par un HPV est, avec les infections à *Chlamydia trachomatis* et à *Trichomonas vaginalis*, une des trois principales infections sexuellement transmissibles (IST). Elle est également la première IST d'origine virale et ce, devant l'herpès génital (infection à *Herpes simplex virus* de type 2, le plus souvent).

On estime à 30 millions par an le nombre de nouvelles infections génitales par un HPV chez la femme dans le monde. Ainsi, 50 à 75 % des femmes âgées de 15 à 44 ans sont, ou ont été, exposées aux HPV.
L'infection persistante par un HPV à haut risque oncogène est considérée comme la cause principale du cancer du col utérin.

Ce virus est transmis préférentiellement par contact sexuel, souvent lors des premiers rapports.

La prévalence de l'infection à HPV à haut risque oncogène varie avec l'âge. En effet, elle est élevée avant 30 ans, puis diminue progressivement avec l'âge avec parfois un pic vers 45-49 ans (fig. n° 8).

Toutefois, selon les pays, il existe des variations de la prévalence en fonction de l'âge. En France, le pic de prévalence se situe autour de 20-24 ans (19,4 %), comme ce qui est montré aux USA et au Canada.

Ainsi, on considère que la majorité des personnes sexuellement actives ont eu au moins une infection à HPV à potentiel cancérogène élevé au cours de leur vie, surtout au cours des premières années de la vie sexuelle.

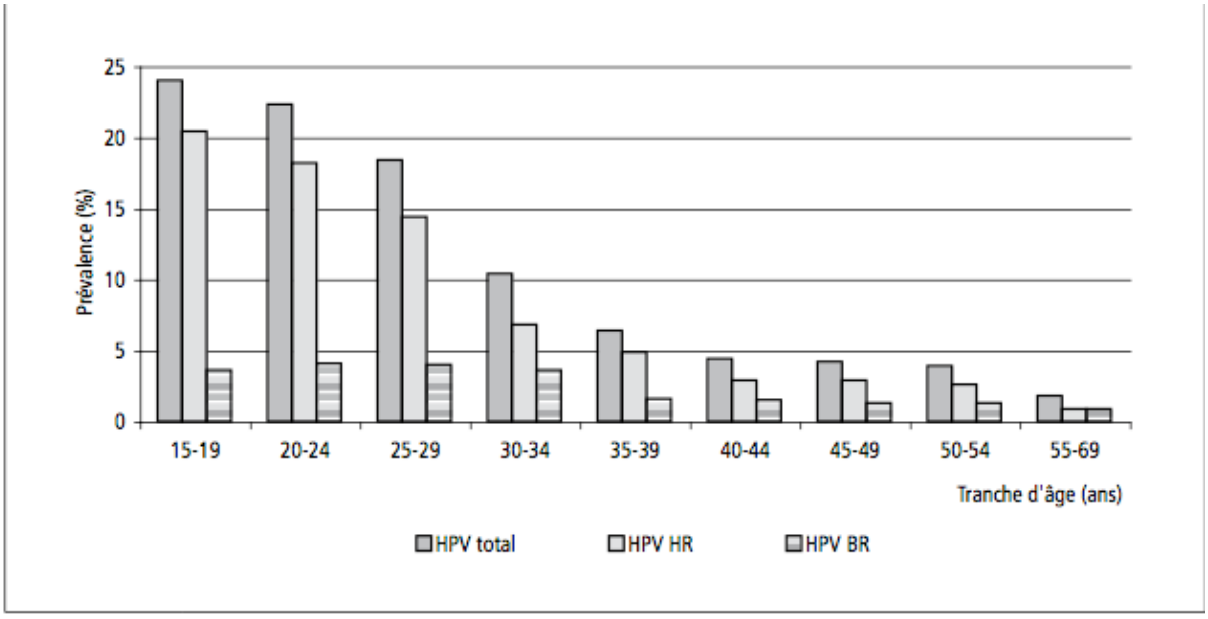


Fig. n° 16 : Prévalence de l'infection à HPV selon le risque oncogène (HR, HB) et l'âge de la femme (Royaume-Uni) d'après Petro et al. (Monsonego J, 2006a).

Parmi les 45 génotypes pouvant infecter la sphère anogénitale, 18 peuvent être considérés comme à haut risque oncogène pour le col de l'utérus et 12 de façon clairement établie (Muñoz et al. 2003 et 2006).

Enfin, il a été montré que parmi ces 12 génotypes, huit (par ordre de fréquence : 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35) sont impliqués dans quasiment 90 % des cancers du col (Muñoz et al. 2006 et Burchell et al. 2006).

Plusieurs études (Ho et al. 1998 ; Muñoz et al. 2004 ; IARC, 2005) ont montré que les génotypes 16 et 18 sont responsables de 70,7 % des cancers du col utérin, ce qui explique qu'ils aient été choisis comme cible pour les vaccins HPV.
Ce pourcentage correspond à l'estimation de la distribution mondiale des génotypes des papillomavirus humains responsables de cancers invasifs (Muñoz et al. 2004).
En France, une étude a été réalisée afin de connaître la distribution nationale des génotypes des HPV responsables de cancers invasifs du col et de CIN 2/3 (Prétet et al. 2008).
Cette étude, nommée EDITH (Etude de la Distribution des Types d'HPV en France (InVS, 2009)), a montré qu'environ 81,8 % des cancers invasifs du col de l'utérus sont attribuables aux deux génotypes d'HPV les plus fréquents, à savoir HPV 16 et 18.
Elle a également montré que les huit génotypes d'HPV les plus fréquemment rencontrés lors de cancers invasifs du col en France sont, par ordre de fréquence, les HPV 16, 18, 31, 33, 68, 45, 52 et 58 (Prétet et al. 2008).

2.3.2 Modes de transmission du virus

Le virus peut se transmettre par contact direct (voie sexuelle), par voie buccale, par auto-inoculation (grattage), mais également par contact indirect, via des objets ou surfaces contaminées. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, ce virus est très résistant en milieu extérieur.
La prévention de la transmission est donc très difficile. En effet, même les méthodes de contraception dites de barrière (préservatif par exemple) ne sont que partiellement efficaces car le virus peut être présent sur la plupart de la zone anogénitale (y compris sur des zones non protégées par le préservatif) et il peut demeurer infectieux pendant des années (Duport N, 2007_a).
Cependant, l'utilisation du préservatif permet de diminuer de façon significative la fréquence des infections cervicales et vulvo-vaginales par les HPV (Monsonego J, 2006_a ; Vaccarella et al. 2006 ; Cox JT, 2006).

2.3.3 Mécanisme infectieux

2.3.3.1 Apparition de l’infection

Les HPV pénètrent les épithéliums à la faveur de microlésions ou de traumatismes, lors de rapports sexuels par exemple, et infectent les cellules de la couche basale au niveau de la zone de remaniement. Le cycle viral peut ensuite évoluer selon différents scénarios : soit vers une infection productive avec excrétion virale, soit vers une infection latente, soit vers une intégration du génome viral conduisant aux lésions précancéreuses et au cancer. Même si les facteurs déterminant l’évolution du cycle sont méconnus, il semble que le cycle soit étroitement lié à l’état de différenciation de l’épithélium.

Lors de l’infection, le virus pénètre dans les cellules par endocytose. Le transport cytosolique se fait par les réseaux de microtubules et de filaments d’actine jusqu’au noyau. Puis, la translocation de l’ADN des HPV dans le noyau cellulaire nécessite le démantèlement de la capside virale.

La carcinogenèse du col de l’utérus liée aux HPV a toujours comme point de départ l'infection des cellules basales de la jonction endocol-exocol.

Le virus HPV infecte les cellules basales de l’épithélium cervical. Leur différenciation progressive les fait migrer vers la surface et cette différenciation est nécessaire à la reproduction intracellulaire du virus.

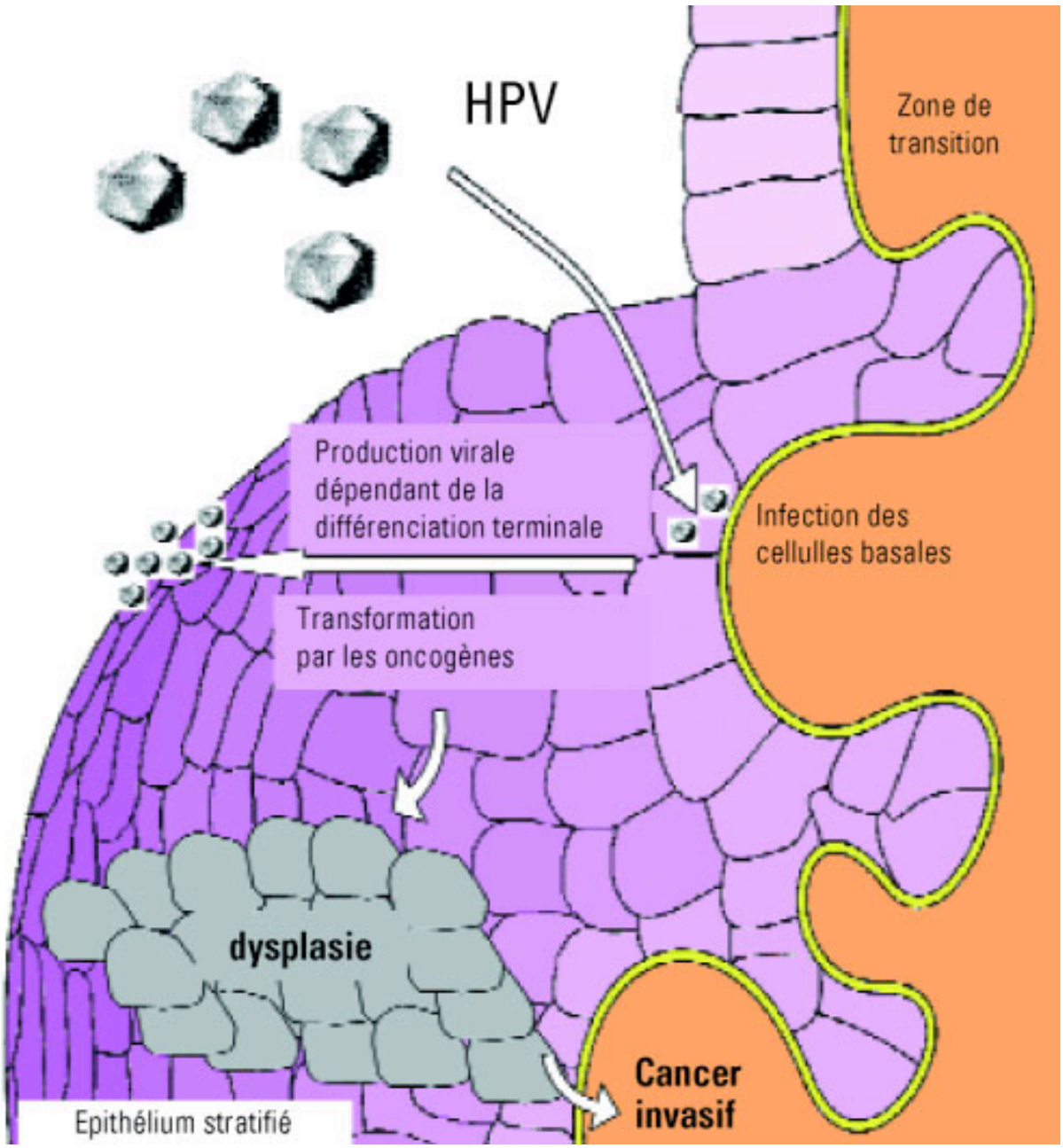


Fig. n° 17 : Schéma du mécanisme infectieux des papillomavirus humains

2.3.3.2 Intégration du génome viral dans la cellule basale

Comme nous l'avons vu précédemment, le génome de l'HPV est une double hélice d'ADN de 8 kilo bases, qui se maintient dans les cellules sous forme d'un épisome, sur un seul brin de l'ADN de l'hôte. Il existe plusieurs sites de transcription de gènes variés s'exprimant de façon précoce (Early) ou tardive (Late) lors de l'infection.

Lors de l’intégration du génome viral, l'ADN viral circulaire s'interrompt au niveau du gène E2 et s'intègre au génome de la cellule-hôte, ce qui induit une dérépression des gènes E6 et E7 de l'HPV, lesquels inactivent les protéines p53 et pRb de la cellule-hôte, protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération cellulaire et de l'apoptose.

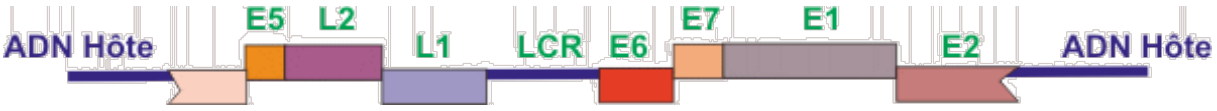


Fig. n° 18 : Schéma de l'intégration de l’ADN de l'HPV à l'intérieur de l’ADN de l'hôte. Les gènes rapides et lents sont figurés selon la dénomination classique. LCR : Long Control Region, influençant la multiplication du virus.

La protéine codée par le gène E6 se lie à la protéine p53, empêchant son activité de gardien du génome.

De même, la protéine codée par le gène E7 se lie à la protéine pRb (du rétinoblastome), empêchant son activité habituelle de régulateur de la division cellulaire.

La protéine codée par le gène E5 modifie la dégradation des récepteurs EGF après activation, entretenant ainsi la stimulation qu'ils ont engendrée.

La protéine codée par le gène E2 se fixe au niveau du segment LCR de l’ADN viral, augmentant considérablement sa transcription.

Enfin, la protéine codée par le gène E1 favorise la multiplication virale.

2.3.3.3 Evolution des lésions précancéreuses au cancer

On retrouve l'ADN de papillomavirus humain oncogène dans tous les cancers du col de l'utérus. En revanche, si la persistance de l'infection par un HPV HR est une condition nécessaire à l'apparition d'un cancer du col utérin, ce n'est pas une condition suffisante. En effet, la présence de cofacteurs endogènes et exogènes est nécessaire également.

Le développement d'un cancer du col est un processus tumoral très complexe, ayant en général plusieurs facteurs. Il résulte de plusieurs modifications au niveau de l'ADN de la cellule-hôte, ce qui permet aux cellules tumorales d'échapper au contrôle de la multiplication cellulaire.

Il faut plusieurs mutations de différents types de gènes pour voir un cancer se développer. Les gènes touchés par ces mutations sont les proto-oncogènes stimulateurs de la croissance cellulaire, les gènes suppresseurs de tumeurs qui freinent la croissance cellulaire ou encore le gène de la télomérase.

Enfin pour que les cellules cancéreuses prolifèrent, d'autres gènes sont impliqués afin d'échapper au système immunitaire, de vasculariser la tumeur solide et de permettre sa dissémination et son implantation à distance, c'est-à-dire pour voir apparaître des métastases.

2.3.4 Les lésions histologiques cervicales

L'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus passe par plusieurs stades correspondant à des lésions histologiques précancéreuses (les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN), dont certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif (IARC, 2005 ; Monsonego J, 2006_a ; Muñoz et al. 2004 ; Hantz et al. 2006).

En revanche, l'adénocarcinome, avant envahissement, n'est précédé que par une seule lésion, l'adénocarcinome *in situ.* L'histoire naturelle est moins bien connue. L'adénocarcinome *in situ* est une lésion déjà cancéreuse et fait également suite à la persistance de l'infection par un HPV à haut risque oncogène.

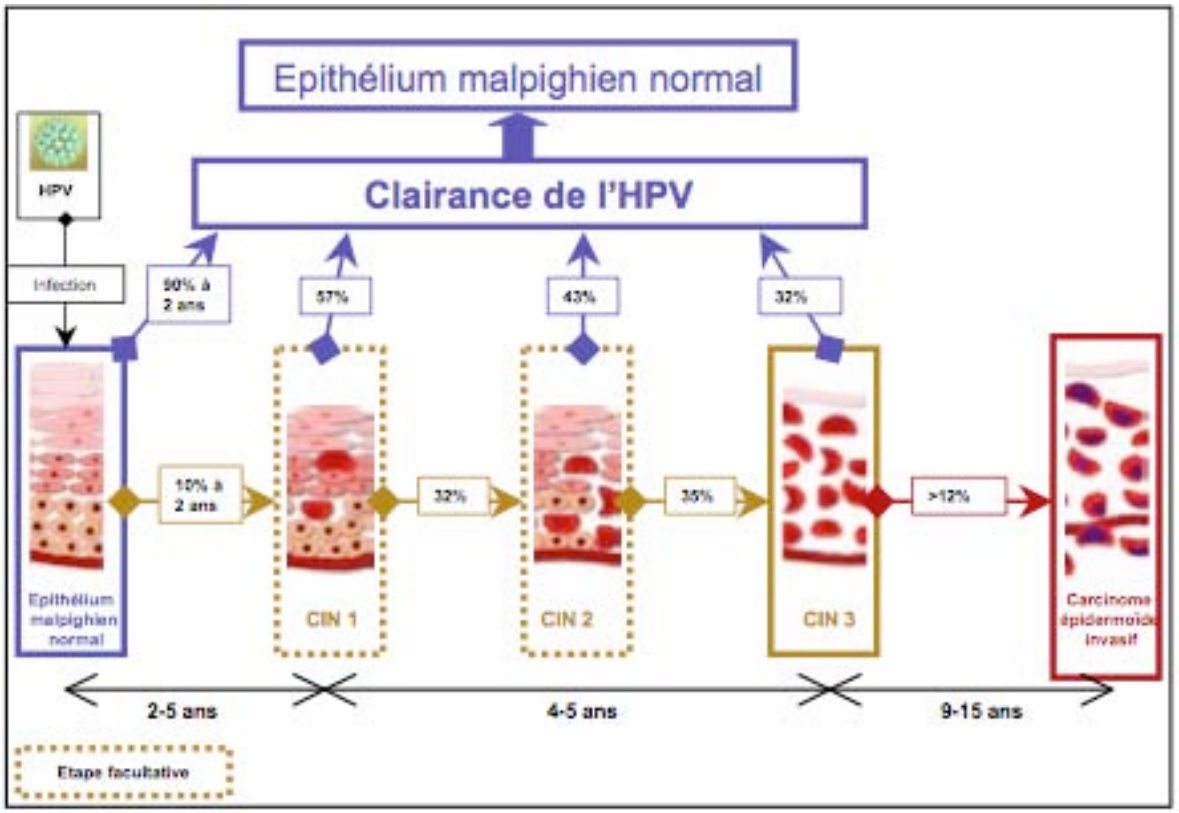


Fig. n° 19 : Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus (Duport N, 2007$_a$).

2.3.5 Immunité naturelle face aux HPV et échappement

- Immunité naturelle et notion de clairance virale.

La plupart des infections à papillomavirus évoluent dans le sens d'une clairance virale qui aboutit à la guérison spontanée de l'infection dans 90 % des cas.

En effet, face à une infection par un HPV, l'hôte développe une réponse immunitaire naturelle spécifique.

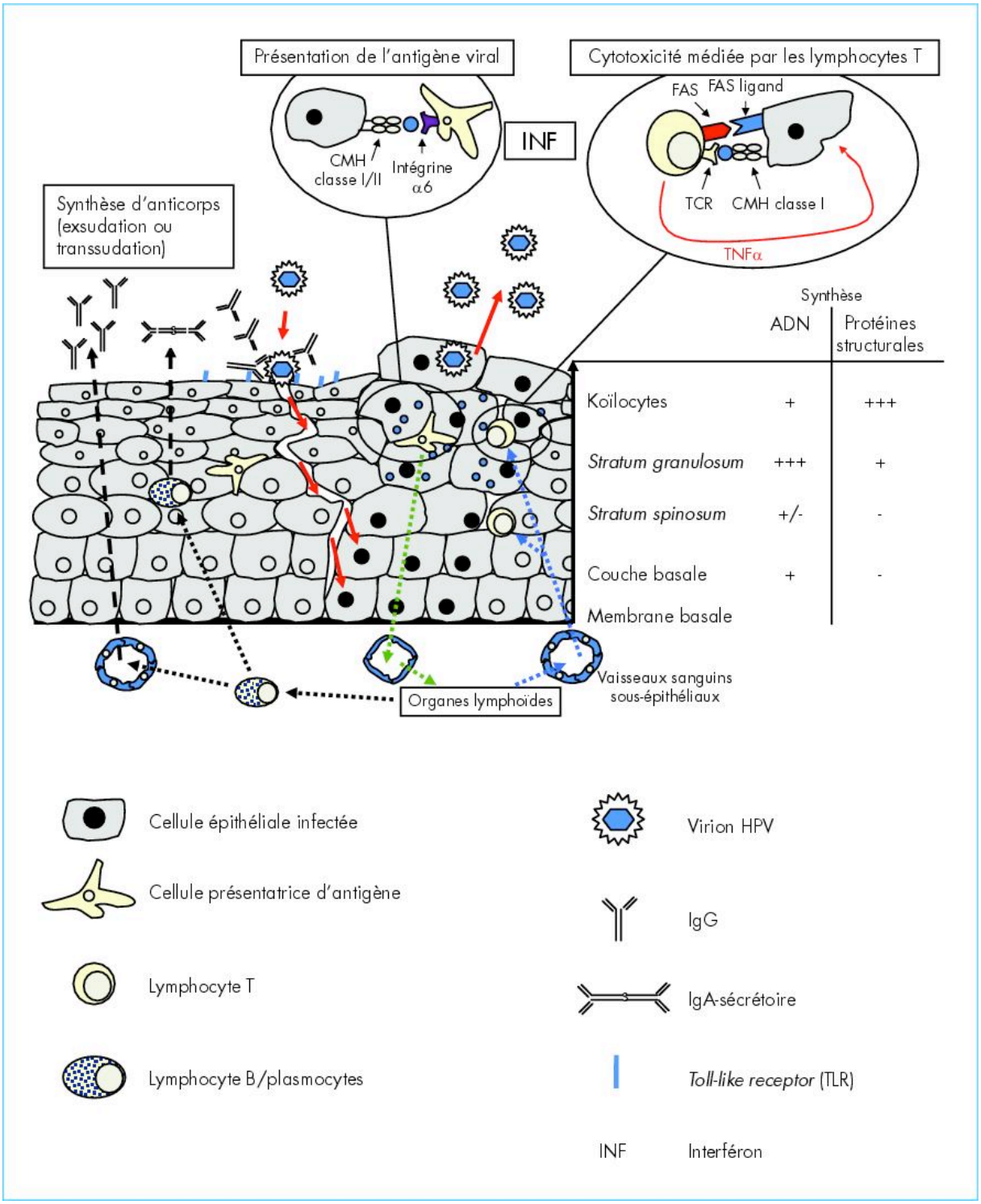


Fig. n° 20 : Physiopathologie de l'infection à HPV et réponse immunitaire spécifique de l'hôte (Alain et al. 2010).

TCR : T cell receptor, CMH classe I : complexe majeur d'histocompatibilité, Ig : immunoglobuline, TNFα : tumor necrosis factor α.

La réponse humorale, impliquant les lymphocytes B, entraîne la synthèse d'anticorps spécifiques du type de papillomavirus, dirigés contre les épitopes conformationnels portés par les protéines de capside L1 et L2 (Hantz et al. 2008).

On retrouve ces anticorps entre 4 mois et 5 ans après la première infection dans environ 50 à 80 % des cas (Hantz et al. 2008). Il y a donc un effet mémoire qui permettra une réaction rapide de l'organisme lors d'une infection ultérieure.

Cette réponse humorale se traduit par une synthèse locale d'immunoglobulines et une transsudation de ces immunoglobulines depuis le plasma, permettant de trouver *in situ* de fortes concentrations d'IgG et de faibles concentrations d'IgAs (IgA sécrétoires), associée à une synthèse locale de grandes quantités d'IL-10 (interleukine 10).

La réponse immunitaire à médiation cellulaire est plus difficile à appréhender et à mettre en évidence. Elle fait intervenir les lymphocytes T, cellules mémoires et cytotoxiques. Il semble que chez l'homme comme chez l'animal, la régression des lésions de bas grade s'accompagne d'un infiltrat de cellules T (Hantz et al. 2008).

Cette réponse immunitaire serait dirigée contre certaines protéines non structurales. "Une corrélation entre une réaction spécifique de type à l'égard de la protéine virale E7 et une régression spontanée d'une lésion intraépithéliale a été observée" (Hantz et al. 2008).

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'infection persistante à HPV oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant à l'apparition d'un cancer du col de l'utérus. En effet, moins de 5 % des femmes infectées par HPV 16 développeront un cancer du col utérin au cours de leur vie (Monsonego J, 2007).

En général, la persistance de l'infection est définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle (Monsonego J, 2007).

Le plus souvent, surtout chez les femmes de moins de 30 ans, les infections génitales par des HPV sont transitoires et les anomalies cytologiques et histologiques disparaissent.

En moyenne 70 % des infections disparaissent en 12 mois et 90 % en 24 mois (Ho et al. 1998 ; Riethmuller et al. 2002 ; Baseman et al. 2005). La clairance virale des HPV est relativement rapide et fréquente.

Il existe une probabilité de régression (allant de 32 % à 57 % en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal pour chaque lésion cervicale précancéreuse, liée à la clairance virale.

Mais il existe également une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé, y compris pour les CIN 3 (Ostor AG, 1993 ; Franco et al. 2002).

On atteste de la clairance virale par la non-détection de l'ADN viral par les tests disponibles. Cependant, à l'heure actuelle, il est impossible d'affirmer que le virus a complètement disparu ou qu'il est plutôt dans un état latent indétectable (Moscicki et al. 2006).

• Echappement immunitaire.

La réponse immunitaire naturelle aux infections par les HPV n'est pas aussi efficace que celle observée avec d'autres virus, en particulier la cytotoxicité cellulaire. Les papillomavirus ont une faible antigénicité, la plupart des protéines non structurales des HPV sont exprimées à des niveaux plus faibles que pour d'autres virus et l'infection n'entraîne ni lyse cellulaire ni inflammation. Ceci explique donc la persistance, les récidives et la progression des infections par les papillomavirus.

De plus, le tractus génital féminin est physiologiquement un mauvais site inducteur de réponses immunes. En effet, la glaire cervicale ne possède pratiquement pas d'IgAs, habituellement majoritaires au niveau des muqueuses. Il n'y a pas de cellules M ni de nodules lymphoïdes au niveau de la muqueuse, d'où un défaut de présentation des antigènes et les kératinocytes sont, quant à eux, de mauvaises cellules présentatrices d'antigène.

3. Les autres facteurs de la carcinogenèse

D'autres facteurs ont tendance à favoriser l'infection ou sont des cofacteurs de la carcinogenèse, même s'ils ont un rôle modéré dans le processus de cancérisation en comparaison de l'infection persistante à HPV HR.

3.1 Les facteurs environnementaux ou exogènes

De nombreux facteurs exogènes ont été identifiés, comme :

- L'utilisation au long court (≥ 5 ans) de contraceptifs oraux,
- Le tabagisme actif (> 15 cigarettes par jour) ou passif,
- L'existence d'autres IST, en particulier à *Herpes simplex virus* de type 2 ou à *Chlamydia trachomatis*,
- L'existence d'un déficit immunitaire acquis (infection à VIH, transplantation d'organes…)

(Wang et al. 2003 ; Baseman et al. 2005 ; Orth G, 2005 ; Cox JT, 2006).

Ils favorisent soit l'infection par un HPV HR, soit la persistance de cette infection.

Garcia-Closas R. et al. en 2005 a évoqué l'implication de facteurs nutritionnels dans la carcinogenèse du col. Le facteur nutritionnel le plus probablement impliqué semble être une concentration plasmatique élevée en homocystéine (marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folates en l'absence de tout déficit enzymatique) (Muñoz et al. 2006, Grodzki et al. 2006). A contrario, une alimentation riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le cancer du col de l'utérus (Muñoz et al. 2006).

3.2 Les cofacteurs viraux

Ils sont en rapport avec l'infection par un HPV.
En fonction du génotype impliqué dans l'infection (par exemple les génotypes 16 et 18, les plus virulents), d'une charge virale élevée (surtout pour le génotype 16), d'une infection par certains variants viraux à plus haut risque au sein d'un même génotype (par ex : HPV 16 E6-350G (Grodzki et al. 2006)), la carcinogenèse peut être favorisée (Richardson et al. 2003).

3.3 Les facteurs endogènes

Les facteurs endogènes sont propres à l'individu.
Certains facteurs génétiques favorisent la carcinogenèse. Ils sont en rapport avec les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain qui code les protéines présentatrices d'antigène de surface.
Par exemple, l'expression de l'allèle HLA-DQB1*0301 seul ou combiné avec l'allèle HLA-DRB1*0401.
Enfin, il semble que le statut hormonal lié aux grossesses ou à la ménopause soit impliqué dans le risque carcinogène, tout comme les défenses immunitaires propres à chaque individu (déficits immunitaires constitutionnels) (Baseman et al. 2005 ; IARC, 2005 ; Orth G, 2005 ; Cox JT, 2006 ; Muñoz et al. 2006).

3.4 Les facteurs de risque d'infection par les HPV

Certains facteurs favorisent le risque d'infection par les HPV.
Par exemple : l'âge lors du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, l'historique des IST et toute autre caractéristique de la vie sexuelle.

Ainsi, 40 % des infections par les HPV ont lieu dans les deux ans qui suivent le premier rapport sexuel.
En France, l'âge moyen des premiers rapports sexuels est de 17 ans, mais 18 % des filles de 15 ans ont déjà eu des relations sexuelles.
L'infection génitale peut être contractée précocement lors de jeux sexuels sans qu'il y ait nécessairement pénétration. De plus, un suivi gynécologique incomplet ou irrégulier est un facteur de risque supplémentaire.

Enfin, plusieurs études (Woodman et al. 2001 ; Kjaer et al. 2005) ont démontré qu'il existe une forte corrélation entre le développement d'une CIN suite à la persistance d'une infection HPV, l'âge de la femme (>35 ans) et le génotype viral (en particulier 16 et 18).

4. Conclusion

L'infection par les papillomavirus Humains est une des IST les plus fréquentes dans le monde. Elle est le plus souvent liée aux rapports sexuels.
Cette infection est le plus souvent transitoire et on élimine naturellement le virus dans la majorité des cas. Ce dernier devient indétectable dans 70 % des cas à un an et dans 90 % des cas à deux ans.
Cependant, un certain nombre de femmes gardera les papillomavirus latents ou quiescents durant des mois, voire des années. Elles pourront alors développer, en cas de persistance de l'infection, une lésion intraépithéliale qui, non détectée, pourrait aboutir à un cancer des années plus tard si le dépistage n'est pas réalisé ou a échoué.
Le développement de lésions précancéreuses du col témoigne d'un échappement immunitaire face aux papillomavirus.
L'infection persistante par un des huit génotypes d'HPV HR sur les 45 à tropisme génital est le facteur de risque principal de cancer du col.
Les HPV 16 et 18 sont responsables de 70,7 % des cancers invasifs dans le monde et de 81,8 % en France.
La prévalence de l'infection virale à HPV est estimée à environ 30 % chez la femme avant 30 ans.

II.Histologie - rappels des classifications

Avant d'atteindre le stade de cancer invasif, il existe des lésions précancéreuses qui peuvent être identifiées par le FCU et traitées.
Ces lésions précancéreuses sont appelées, selon les classifications histologiques, lésions intraépithéliales de bas grade ou de haut grade, dysplasies ou CIN (néoplasies cervicales intraépithéliales).
Différentes classifications ont été utilisées au cours du temps pour décrire ces lésions.

1. Rappel des différentes classifications histologiques des lésions précancéreuses

1.1 Classification de Papanicolaou

La classification de Papanicolaou est basée sur la préparation du frottis.

Elle comprend cinq classes :

- Classe I : frottis normal, très propre sans élément cellulaire d'origine extra-vaginale, signant l'absence de cellules anormales.

- Classe II : frottis normal, mais irritatif, inflammatoire et/ou avec présence de cellules extra-vaginales (endocervicales, endométriales, hématies), évocateur d'une cytologie atypique mais sans signe évident de malignité.

- Classe III : frottis suspect dont les altérations cellulaires ne permettent pas de conclure. On a donc une cytologie suggestive, mais non conclusive de malignité.

- Classe IV : frottis contenant d'authentiques cellules cancéreuses, mais peu nombreuses, correspondant à une cytologie très suggestive de malignité.

- Classe V : frottis riche en cellules cancéreuses, évoquant une cytologie conclusive de malignité.

Ce système simple, assez clair et surtout unique répondit très bien à l'attente des cliniciens. Puis, avec l'évolution des connaissances, il devint trop approximatif et fût abandonné en 1991 pour le système cytologique de Bethesda.

1.2 Classification de l'OMS

Cette classification est basée uniquement sur l'histologie. Le terme de "dysplasie" est utilisé pour décrire les différents stades qui sont des étapes consécutives d'aggravation, avec possibilité de régression dans des proportions variables selon les auteurs.

- Dysplasie légère : atteinte du tiers inférieur de la hauteur épithéliale,
- Dysplasie moyenne ou modérée : atteinte des ⅔ inférieurs de la hauteur épithéliale,
- Dysplasie sévère et carcinome *in situ :* atteinte de la totalité de la hauteur épithéliale.

Cette classification différencie le carcinome *in situ* des dysplasies sévères.
Elle fait référence au modèle histologique.

1.3 Classification de Ralph-Richart

Le terme "dysplasie" devient ici Néoplasie Cervicale Intraépithéliale (NCI ou CIN), c'est-à-dire une identité lésionnelle unique qui évolue selon trois grades, en fonction de la hauteur épithéliale impliquée par les anomalies.

- Néoplasie cervicale intraépithéliale de grade I ou CIN I : correspond à la dysplasie légère selon l'OMS,
- Néoplasie cervicale intraépithéliale de grade II ou CIN II : correspond à la dysplasie modérée,
- Néoplasie cervicale intraépithéliale de grade III ou CIN III : correspond à la dysplasie sévère ou cancer *in situ.*

Cette classification est donc très proche de celle de l'OMS et fait toujours référence au modèle histologique. En 1989, elle évolua vers le système de Bethesda, introduisant les notions de CIN de bas et de haut grade.

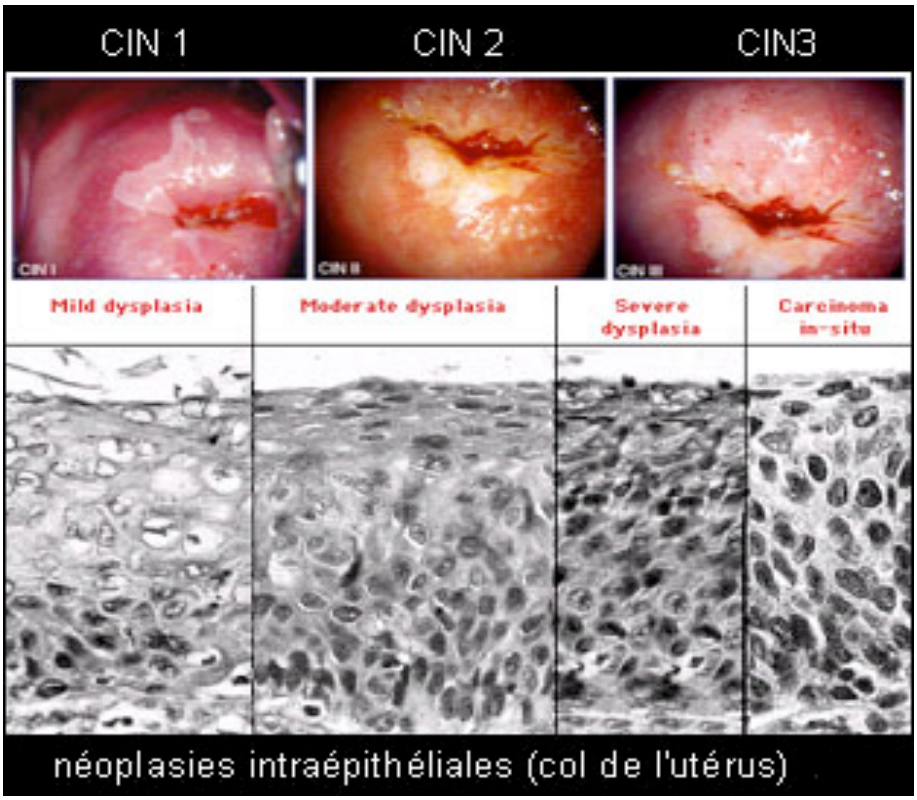


Fig. n° 21 : Progression du grade de l'infection intraépithéliale au niveau du col de l'utérus.

1.4 Système de Bethesda

Ce système est une classification cytologique des lésions du col, accompagnée de recommandations sur la qualité du frottis.

Il est universellement utilisé et a permis d'uniformiser la dénomination des anomalies cervicales. Ce système a été proposé en 1988 et est régulièrement modifié.

Il sépare les lésions en deux groupes :

- Lésions intraépithéliales de Bas Grade (LIBG ou LSIL en anglais), comprenant les dysplasies légères ou CIN I et les condylomes qui ont les mêmes caractéristiques virologiques et évolutives,
- Lésions épithéliales de Haut Grade (LIHG ou HSIL en anglais), comprenant les dysplasies modérées à sévères ou CIN II ou III.

Le système de Bethesda 2001 (annexe III) a pour objectif la standardisation de la pratique et de l'interprétation du frottis cervico-vaginal de dépistage. Ses différentes définitions permettent ainsi une meilleure harmonisation et une meilleure reproductibilité de la pratique et de l'interprétation des frottis. Il est actuellement le modèle de référence.

2. Classifications des tumeurs

2.1 Classification F.I.G.O (Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens des carcinomes du col utérin)

Elle est basée sur l'examen clinique. L'atteinte ganglionnaire est précisée à part (Tab. VII)

Tab. VII : Classification F.I.G.O

Stade	Description
0	Carcinome i*n situ*
I	Carcinome limité au col
IA	Cancer invasif identifié seulement au microscope et envahissement du stroma : profondeur maximum de 5 mm, largeur maximum de 7 mm
IA1	Invasion du stroma inférieure ou égale à 3 mm en profondeur et inférieure ou égale à 7 mm en largeur
IA2	Invasion du stroma entre 3 et 5 mm en profondeur et inférieur ou égale à 7 mm en largeur
IB	Cancer clinique limité au col visible en macroscopie ou cancer microscopique de dimension supérieure au IA
IB1	Tumeur limitée au col de moins de 4 cm
IB2	Tumeur limitée au col de plus de 4 cm
II	Cancer étendu au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin
IIA	Jusqu'au deux tiers supérieurs du vagin
IIA1	Tumeur inférieure ou égale à 4 cm
IIA2	Tumeur supérieure à 4 cm
IIB	Avec envahissement du paramètre
III	Cancer étendu jusqu’à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou présence d'une hydronéphrose
IIIA	Lésion atteignant le tiers inférieur du vagin sans atteindre la paroi pelvienne
IIIB	Lésion atteignant la paroi pelvienne et/ou présence d'une hydronéphrose
IV	Cancer étendu au-delà du petit bassin et/ou atteignant la muqueuse vésicale et/ou rectale
IVA	Lésion atteignant la vessie ou le rectum
IVB	Métastase à distance

2.2 Classification TNM de l’Union Internationale Contre le Cancer (UICC)

Une classification du stade est un code standard international par lequel les équipes de cancérologie décrivent l’extension d’un cancer. Le système TNM est le standard.

Tumeur T	Ganglion N	Métastase M
TX Tumeur primitive ne pouvant pas être évaluée T0 Pas de signe de tumeur primitive Tis Carcinome in situ (carcinome pré-invasif) T1 Carcinome cervical limité au col de l’utérus (Ne pas tenir compte des cas s’étendant au corps utérin) T1a Carcinome invasif diagnostiqué seulement par histologie. Toutes les lésions macroscopiquement visibles — même avec invasions superficielles — sont à classer T1a1 Invasion du tissu conjonctif de moins de 3.0 mm de profondeur et de 7.0 mm ou moins en diffusion horizontale T1a2 Invasion du tissu conjonctif comprise entre 3.0 mm et 5.0 mm avec une diffusion horizontale de 7.0 mm au maximum T1b Lésion cliniquement visible limitée au col ou à des lésions microscopiques supérieures à T1a2/IA2 T1b1 Lésion cliniquement visible de 4.0 cm ou moins dans sa plus grande dimension T1b2 Lésion cliniquement visible supérieure à 4 cm dans sa plus grande dimension T2 Tumeur s’étendant au-delà du col mais sans atteindre les parois pelviennes ou le tiers inférieur du vagin T2a sans infiltration du paramètre T2b avec infiltration du paramètre T3 Tumeur s’étendant à la paroi pelvienne, infiltrant le tiers inférieur du vagin, ou provoquant une hydronéphrose ou un rein muet T3a Tumeur intéressant le tiers inférieur du vagin, sans extension à la paroi pelvienne T3b Tumeur s’étendant à la paroi pelvienne ou présence d’hydronéphrose ou d’un rein muet T4 Tumeur envahissant la muqueuse vésicale ou rectale ou s’étendant au-delà du petit bassin	NX on ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux et/ou juxta-régionaux N0 Pas de signes d’envahissement des ganglions lymphatiques régionaux N1 Signes d’envahissement des ganglions lymphatiques régionaux	MX on ne dispose pas des conditions minimales requises pour apprécier la présence de métastases à distance M0 Pas de signes de métastases à distance M1 Présence de métastases à distance

III. Diagnostic du cancer du col de l'utérus et dépistage

1. Les symptômes

Les cancers du col de l'utérus sont généralement asymptomatiques et sont découverts, le plus souvent, suite à un dépistage habituel par FCU.
Les cancers *in situ* sont totalement asymptomatiques, tandis que les cancers micro-invasifs peuvent également être asymptomatiques. Cependant, ils peuvent parfois entraîner des symptômes qui pousseront la patiente à consulter.

Ces symptômes peuvent être :
- Une métrorragie provoquée, post-coïtale, c'est-à-dire un saignement génital survenant après une relation sexuelle,
- Une métrorragie spontanée, survenant en dehors de la période des règles,
- Une leucorrhée,
- Une dyspareunie, douleur lors des rapports sexuels,
- Et dans les formes plus avancées, on peut observer des douleurs, une difficulté à uriner ou de faux besoins d'aller à la selle.

2. Le diagnostic

La prévention du cancer du col repose sur le traitement des dysplasies (CIN I, CIN II, CIN III). En effet, le cancer du col utérin est une maladie qui se traite relativement bien, avec une survie relative à cinq ans de 76 %. Environ 0,3 % des femmes en activité génitale sont porteuses de dysplasies (Minier, 2000).

Le diagnostic est porté, avec une fiabilité à 95 %, par le trépied frottis-colposcopie-biopsie.
Le diagnostic est histologique, le prélèvement est réalisé par biopsie qui est elle-même guidée par un bilan colposcopique proposé après les résultats d'une cytologie évocatrice. La cytologie (FCU) est essentielle.

2.1 Le trépied frottis-colposcopie-biopsie

2.1.1 Le frottis cervico-utérin ou FCU

Le dépistage par FCU des dysplasies a permis une réduction importante de l'incidence et de la mortalité par cancer du col de l'utérus. Ce dépistage correspond à la prévention secondaire du cancer du col, c'est-à-dire à l'ensemble des mesures prises afin de diminuer la prévalence de la maladie.
Le frottis a pour but de détecter les cellules anormales pouvant correspondre à la présence d'une lésion précancéreuse et ainsi de savoir si la patiente a besoin ou non d'un suivi particulier.

2.1.1.1 En quoi consiste un dépistage correct ?

En général, les lésions précancéreuses provoquées par une infection à HPV au niveau du col ne donnent aucun signe clinique. Elles ne sont pas douloureuses et ne provoquent pas de saignement. Il n'y a donc aucun signe d'alerte qui permettent de les suspecter.
Dans de rares cas, elles sont visibles à l'examen au spéculum réalisé par le médecin.

Quand un cancer est présent, les signes peuvent être très variables en fonction de la taille, de la nature et du stade d'évolution de la tumeur :
- Ils peuvent être totalement absents, notamment au début de la maladie aux stades précédents celui de cancer invasif,
- Des douleurs et/ou des saignements spontanés peuvent exister,
- Des douleurs et/ou des saignements lors des rapports sexuels aussi.

Au stade de cancer invasif, si la tumeur est grosse et qu'elle comprime les organes voisins, des signes urinaires peuvent être présents (envie fréquente d'uriner ou difficultés à uriner), des troubles fécaux également, comme la constipation.

Cette absence de signes évocateurs prouvent l'importance du frottis et du suivi.
C'est pourquoi, en France, le FCU est recommandé à raison de deux frottis normaux à un an d'intervalle, dès l'âge de 20-25 ans, puis d'un frottis tous les trois ans et ce, jusqu'à l'âge de 65 ans (ANAES, 2002).

La détection des lésions précancéreuses par le frottis cervical et leur traitement conduit à une réduction de 91 % du risque de cancer si on suit les recommandations et que l'on se fait dépister tous les trois ans (Kjaer et al. 2005).
Les recommandations pour la pratique du frottis triennal sont basées sur les résultats de sept enquêtes réalisées à Aberdeen, Islande, Suède, Colombie britannique, Manitoba, Ostfold et Maribo (Hill et al. 2005).

Il est à noter que ce dépistage est une démarche en partie subjective qui dépend de la qualité du prélèvement, des techniques de fixation et de coloration du frottis, de la compétence et de l'expérience du cytopathologiste.

2.1.1.2 Technique conventionnelle de Papanicolaou

- Prélèvement des frottis et fixation :

Le frottis correspond à un prélèvement de cellules par grattage au niveau du col et à l'examen microscopique de celles-ci après coloration.
Le prélèvement est simple. Grâce à un spéculum, le col est visualisé et le grattage se fait à vue au niveau de la zone de jonction endocol-exocol.
Si celle-ci n'est pas visible, le médecin utilise le matériel de prélèvement adéquat (brosse) ou des techniques plus élaborées comme la dilatation de l'endocol.
Cet examen n'est pas douloureux.

Les instruments utilisés sont les spatules de Ayre et les brosses. Les brosses sont actuellement les meilleurs instruments et certains modèles permettent le prélèvement au niveau de l'endocol et le prélèvement de cellules endo- et exocervicales. Elles doivent remplacer la spatule de Ayre qui, maniée avec trop de vigueur, peut faire saigner.

Le prélèvement est ensuite étalé sur une lame porte-objet et est rapidement fixé, soit par un spray fixateur destiné à cet usage, soit en étant plongé dans l'alcool pendant 30 minutes. Puis, la lame est envoyée au laboratoire.

Il faut éviter un étalement trop épais qui rend la lecture plus difficile, voire impossible.
L'étalement est la manoeuvre la plus délicate de la confection des frottis.

• Coloration des frottis conventionnels :

Elle est faite au laboratoire par la méthode de Papanicolaou, c'est-à-dire avec de l'hématoxyline et deux colorants cytoplasmiques OG-6 et EA.

• Performances des frottis conventionnels :

Celles-ci ont été analysées par l'ANAES en 1998 (Bergeron et al. 2005).

La sensibilité varie de 32 % à 73 % si le seuil de détection est une LSIL (lésion de bas grade) et de 32 à 98 % s'il s'agit d'une HSIL (lésion de haut grade). La spécificité varie de 40 % à 83 % dans le premier cas et de 57 à 82 % dans le deuxième (Blanc B, 2005).

2.1.1.3 Techniques en milieu liquide (LBP "Liquid-Based Cytology")

• Prélèvement des frottis en milieu liquide :

Dans le cas d'un frottis en milieu liquide, les cellules sont placées en suspension dans un liquide de conservation.

Le prélèvement au niveau du col utérin se fait de la même manière que pour un frottis conventionnel avec une brosse en plastique par grattage de la jonction endocol-exocol.

La brosse est agitée ensuite dans un liquide fixateur afin de recueillir le maximum de cellules et le prélèvement est transmis au laboratoire.

Le médecin n'a donc plus à prendre en charge l'étalement des cellules sur la lame. Celui-ci est fait au laboratoire.

• Fixation et étalement des frottis en milieu liquide :

A l'heure actuelle, différents systèmes sont disponibles. Deux techniques utilisant des automates ont été validées par la Food and Drug Administration (FDA) et sont les plus utilisées : PrepStain® et ThinPrep®.

- <u>Système PrepStain® (anciennement AutoCyte®) Firme TriPath Imaging® :</u>

Le système utilise son propre liquide fixateur SurePath®, à base de méthanol.

Les cellules sont mises en suspension et débarrassées du mucus et des protéines. Le liquide est filtré et centrifugé suivant un gradient de densité qui élimine une majorité des cellules inflammatoires et des débris cellulaires.

La suspension cellulaire est déposée sur une lame porte-objet. La coloration de Papanicolaou se fait automatiquement (AutoCyte Prep System).

- Système ThinPrep® Firme Cytyc :

Le système utilise son propre fixateur PréservCyt®, à base d'alcool. Le flacon contenant les cellules est agité pour assurer une dispersion et une séparation des cellules. Ensuite, par procédé sous vide, les cellules sont recueillies sur une membrane qui est ensuite transférée sur une lame porte-objet (ThinPrep Processor). La coloration de Papanicolaou est manuelle ou automatique.

D'autres méthodes peuvent être utilisées par les laboratoires (Système Cytoscreen System®, Système turbitec®, Système Papsin®, Systèmes Cellside®, Cyto-Shuttle®, MonoPrep®).

L'étalement en couche mince qui résulte de ces techniques élimine une grande partie des cellules inflammatoires, de la nécrose et des hématies, aboutissant à "un nettoyage" de l'étalement. Cet étalement permet d'éviter la plupart des artefacts de superposition du frottis conventionnel, mais la dispersion du matériel cellulaire supprime aussi les repères visuels habituels. Un apprentissage d'au moins six mois est nécessaire pour réajuster les critères morphologiques.

- Coloration des frottis :

Après traitement du liquide suivant la technique utilisée (sédimentation, filtration ou centrifugation), la coloration des lames se fait de façon semi-automatique ou manuelle selon la coloration de Papanicolaou le plus souvent.

- Les performances des frottis en milieu liquide :

Le consensus n'est pas clairement établi quant à la supériorité par rapport au frottis conventionnel pour identifier les lésions (Blanc B, 2005).

Cependant, d'un point de vue coût-efficacité, le frottis en milieu liquide est favorable car il permet d'avoir un taux de frottis inadéquats inférieur au frottis conventionnel (1 % contre 7%, respectivement) (Kjaer et al. 2005).

2.1.1.4 Frottis conventionnel ou en milieu liquide ?

D'après les recommandations de l'ANAES de 2002 :

- "La qualité du prélèvement est essentielle pour les deux méthodes.
- Le frottis en milieu liquide réduit le nombre des frottis non interprétables.
- Le frottis en milieu liquide permet l'utilisation du matériel résiduel pour d'autres méthodes diagnostiques, en particulier la réalisation d'un test HPV.
- Les données disponibles en 2002 ne sont pas suffisantes pour privilégier le frottis en milieu liquide en termes de sensibilité et surtout de spécificité.
- Le frottis en milieu liquide est plus coûteux que le frottis conventionnel. Les aspects coût-efficacité sont inconnus en 2002. Ils doivent être considérés et nécessitent des études complémentaires."

2.1.1.5 Interprétation des frottis

Elle se fait, comme nous l'avons vu précédemment, d'après le Système de Bethesda 2001.

2.1.1.6 Recommandations de l'ANAES devant un frottis anormal (actualisation 2002)

Les résultats du frottis orientent la conduite à tenir :

- "Soit les cellules sont normales et un nouveau frottis sera à programmer en respectant le calendrier recommandé,
- Soit les cellules sont jugées anormales et un nouveau frottis de contrôle pourra être réalisé à six mois du premier ou d'autres outils diagnostiques (colposcopie, biopsie) pourront être envisagés afin de confirmer le diagnostic."

Différents outils diagnostiques peuvent être utilisés face à un frottis anormal. Il s'agit de la colposcopie, la biopsie cervicale dirigée, la microcolposcopie, le curetage endocervical et enfin l'emploi des tests de détection des HPV.

L'ANAES a émis des recommandations pour chaque situation de frottis anormal, à savoir en cas d'atypie des cellules malpighiennes indéterminée (ASC-US), en cas de LSIL, en cas de HSIL et dans certains cas particuliers comme par exemple la grossesse etc...

2.1.2 La colposcopie

Cette technique a été mise au point en 1925 par Hinselmann.
Il s'agit de l'examen clé dans le diagnostic et le traitement des dysplasies du col. La colposcopie permet d'établir une cartographie précise des lésions invisibles à l'oeil nu.
Le frottis permet de dépister, la colposcopie de localiser la lésion et l'histologie d'établir un diagnostic.
La colposcopie permet donc de confirmer ou d'infirmer l'existence d'une lésion du col suspectée par le FCU ou par l'examen clinique et surtout d'orienter la biopsie.

- Principes de la colposcopie :

Celle-ci correspond à l'examen du col à la loupe binoculaire (colposcope), qui permet d'observer de petites surfaces et les lésions de l'endocol.
Le but est d'identifier la zone de transformation et d'y repérer une lésion éventuelle.

L'examen peut être réalisé à n'importe quel moment du cycle, mais il est préférable de le faire en dehors de la période des règles, de préférence quelques jours après leur fin, pour une meilleure vision de l'endocol.
Celui-ci dure environ 5 à 10 minutes et est totalement indolore. Son inconfort est lié au stress et à la présence du spéculum dans le vagin pendant toute la durée de l'examen.
La colposcopie permet de réaliser des biopsies si nécessaire qui peuvent être douloureuses.

Elle comporte trois étapes :
- Un examen sans préparation : il se fait au coton avec ou sans sérum physiologique. Il a pour but d'observer la couleur de l'épithélium, de regarder la surface épithéliale et d'étudier son angio-architecture (recherche de la présence de vaisseaux, d'ulcérations ou d'érosions).

- Un examen à l'acide acétique à 3 ou 5 % : L'acide acétique permet de faire réagir les cellules anormales qui changent de couleur. Il les colore en blanc (coagulation des protéines, riches dans ces tissus). Il s'agit d'une étape essentielle pour explorer la limite interne de la lésion et la jonction endocol-exocol.

- Un examen au lugol : Le lugol colore en “brun” les cellules normales, riches en glycogène.
Il permet de voir les aspects inflammatoires de la muqueuse et d’apprécier les caractéristiques des bords :

- nets, évocateurs d’une dystrophie ou d’une transformation atypique de grade 1,
- flous, correspondant à une ré-épithélisation normale ou faisant partie du tableau de transformation atypique de grade 2.

Pour que la colposcopie soit de qualité “satisfaisante”, la zone de jonction endocol-exocol doit être visible dans sa totalité.
La sensibilité de la colposcopie est bonne, de l’ordre de 95 %. En revanche, sa spécificité est inférieure à 50 %. Elle permet donc de différencier un col normal d’un col anormal, mais ne permet pas un diagnostic lésionnel précis.

2.1.3 La biopsie cervicale dirigée

La dernière étape consiste à la pratique d’une biopsie du col au niveau de la lésion suspecte. On y associe parfois un curetage endocervical (peu pratiqué en Europe).
Les fragments prélevés seront analysés au microscope par un anatomocytopathologiste au laboratoire.
La biopsie doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent pour permettre de porter le diagnostic d’une lésion purement intra-épithéliale ou d’une lésion envahissant le stroma (ANAES, 2002).
Elle doit comporter un matériel interprétable, c’est-à-dire ne pas présenter de signes de thermocoagulation et être fixée rapidement pour permettre une inclusion et une coloration de bonne qualité (ANAES, 2002).

2.1.4 Procédures de diagnostic

L’examen se termine par la réalisation d’un compte-rendu sous forme de cartographie, mentionnant l’aspect et le grade des lésions selon la terminologie colposcopique, remis à la patiente et à son médecin traitant.
La conclusion définitive n’est obtenue qu’à la réception des résultats de la biopsie (7 à 10 jours après l’examen).

2.1.5 Les autres méthodes diagnostiques

2.1.5.1 La cervicographie

- Principe :

Cette technique est une alternative à la colposcopie inventée par Staff en 1981.

Elle consiste à prendre deux clichés du col utérin 30 secondes après deux applications d'acide acétique à 2 % à l'aide d'un cervicoscope (Blanc B, 2005).

Cet outil est un appareil photographique 35 mm spécifique à focale fixe, muni d'un flash annulaire.

Les films sont développés dans un laboratoire spécialisé et les clichés sont analysés par des experts en colposcopie.

- Résultats :

Quatre types de résultats sont possibles (Blanc B, 2005) :

- Négatif avec trois variantes : pas de lésion visible et jonction visible, pas de lésion visible et jonction partiellement visible, pas de lésion visible et jonction non visible ;
- Atypique du fait de lésions condylomateuses en dehors de la zone de transformation, de métaplasie immature ou d'altérations modérées atypiques ;
- Positif avec lésions mineures, majeures ou évoquant un cancer ;
- Ininterprétable pour des raisons techniques, mauvaise exposition ou mucus masquant le col.

- Avantages et inconvénients de la méthode :

Cette technique demande un investissement en matériel modéré. L'examen est rapide et ne nécessite pas de formation particulière. Le coût de l'examen est compris entre 20 et 50 $ aux Etats-Unis soit moins que celui d'une colposcopie dans ce pays.

La cervicographie permet de détecter davantage de lésions cervicales mineures que la cytologie, mais sa sensibilité est moins bonne en ce qui concerne les lésions de hauts grades, en particulier chez les femmes âgées, du fait de l'ascension de la zone de jonction.

De plus, le taux d'examens ininterprétables est élevé (4 à 28 %) et il y a une faible valeur prédictive positive. On ne peut donc utiliser cette technique en dépistage de masse.

2.1.5.2 La spéculoscopie et le polaroprobe

- Principe :

La spéculoscopie repose sur le principe d'une réflexion de la lumière fluorescente proportionnelle à l'intensité de la kératinisation et au rapport nucléocytoplasmique des cellules pavimenteuses cervicales (Blanc B, 2005).
Elle n'est performante qu'en association avec le frottis.

Le polaroprobe est une technique opto-électrique qui repose sur l'utilisation d'implusions électriques de faible voltage et d'impulsions lumineuses de fréquence variable.
Cette méthode a une très bonne sensibilité pour le cancer invasif et les lésions de haut grade.
Ces deux méthodes ne sont pas validées à ce jour et nécessitent des travaux complémentaires.

3. Les tests HPV

3.1 Principe et apports dans le dépistage

Il a été clairement établi que les HPV dits à haut risque sont responsables des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus.
Comme nous l'avons évoqué précédemment, la majorité des femmes éliminent grâce à leurs défenses immunitaires les HPV.
Malgré tout, un certain nombre de femmes gardent les HPV "latents ou quiescents" des mois, voire des années. Elles peuvent donc développer des lésions précancéreuses qui, si elles ne sont pas dépistées, peuvent conduire à un cancer des années plus tard.
Les femmes ne sont donc pas égales face à cet échappement immunitaire.
On a constaté que la majorité des infections HPV étaient transitoires chez les femmes de moins de 30 ans et plus souvent persistantes après 30 ans avec les risques évoqués.
On peut donc affirmer que la présence des HPV au niveau du col ne signifie pas qu'il y ait une lésion, car il peut s'agir d'un "portage sain", mais si cette infection persiste après 12 à 18 mois, cela est un "bon indicateur lésionnel actuel ou futur" (Blanc B, 2005).

Les papillomavirus humains étant des agents nécessaires au développement des lésions précancéreuses et cancéreuses et comme il n'existe quasiment pas de lésions significatives ou

à risque sans papillomavirus, il s'est révélé important de rechercher l'ADN de ces virus par un test biologique.

Ce test HPV utilise actuellement l'Hybrid capture®2 ou la PCR. Il est simple, reproductible et objectif.

Actuellement, l'ANAES ne recommande ce test que chez les femmes ayant un frottis équivoque (ASC-US ou atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée).

Dans cette indication, le test permet de repérer la majorité des CIN de haut grade. Il est plus sensible que la colposcopie ou que deux frottis successifs.

En association avec le FCU, le test HPV permet d'augmenter (Blanc B, 2005) :

- La valeur prédictive négative (VPN) (99 %) pour les lésions de haut grade. Ceci signifie que si le test est négatif sur un frottis (absence d'HPV), on peut affirmer en toute sécurité qu'il n'y a pas de lésions précancéreuses, ce que le test FCU seul ne permet pas.
- La sensibilité (≥ 95 % contre moins de 66 % pour le FCU seul) du frottis pour les lésions de haut grade ou précancéreuses, c'est-à-dire que si le test HPV est positif, on ne peut méconnaître une lésion précancéreuse.

Le test HPV n'est pas encore utilisé en routine dans cette association.

3.2 Techniques actuelles d'identification de l'infection à HPV

3.2.1 La méthode PCR (Polymerase Chain Reaction)

Cette méthode permet l'amplification, pour les identifier, des séquences d'ADN présentes dans le milieu. Elle est très sensible et correspond à la technique de référence pour le diagnostic de l'infection, même si elle est plus difficile à réaliser que l'Hybrid Capture®2.

Sa grande sensibilité demande une mise en oeuvre très rigoureuse pour éviter des contaminations, sources de faux positifs.

La PCR peut permettre deux types de diagnostics :

- Un diagnostic d'infection à HPV sans précision du type ou du groupe. Dans ce cas, les amorces ("primers") utilisées portent un matériel génétique commun aux différents HPV. ex : primers les plus utilisés : MY09/MY11 ; GP5+/GP6+ et SPF.
- Un diagnostic de type ou génotypage. Des primers spécifiques sont utilisés ou différentes techniques d'identification comme l'hybridation sur blot, PCR-E1A, reverse dot.

La PCR peut être pratiquée sur un matériel cellulaire frais ou conservé dans une solution de transport ou de fixation.
Il existe actuellement une version automatisée commercialisée par Roche Diagnostics (HPV amplicor®).

3.2.2 La méthode par capture d'hybrides

Cette méthode consiste à capturer sur les parois d'un micro-puits des hybrides d'ADN de virus HPV présents dans le milieu étudié et d'ARN complémentaires.
Cette technique est commercialisée sous le nom d'Hybrid Captur®2 par le laboratoire Digene.

Principe :
Les hybrides du milieu sont reconnus par des anticorps anti-hybrides. Un second anticorps couplé à une phosphatase alcaline reconnaît le premier anticorps.
La phosphatase alcaline réagit avec un substrat luminescent et la détection se fait par chimioluminescence.
L'intensité du signal luminescent correspond à l'abondance de virus dans le milieu.
On estime la charge virale en fonction de cette intensité en RLU ou Relative Luminescence Unit.
Le seuil de positivité correspond à 1 RLU soit 1 picogramme d'ADN viral par millilitre.

Digene commercialise deux types de "lots" de sondes :
- Un lot qui correspond à 5 groupes d'HPV dits à bas risque : Sonde A, groupes HPV 6, 11, 42, 43, 44.
- Un lot qui correspond à 13 groupes d'HPV dits à haut risque : Sonde B, groupes HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ,68.

Un kit permet d'évaluer par l'une des deux sondes 86 échantillons.
Le recueil des cellules au niveau du col se fait soit avec une brossette dédiée à cet usage fournie par Digene avec un milieu de transport approprié, soit avec la technique ThinPrep®.
Cette méthode n'est que partiellement automatisée.

3.2.3 L'hybridation *in situ*

Elle se fait sur des cellules isolées déposées sur des lames ou sur des coupes tissulaires à partir de prélèvements obtenus par la méthode conventionnelle ou en milieu liquide.

Principe :
Les doubles hélices d'ADN de l'échantillon sont dissociées par chauffage.
Elles sont déposées sur une préparation d'un excès d'ADN viral monocaténaire marqué.
Puis, on ré-apparie les brins d'ADN complémentaires, on rince pour éliminer les dépôts non spécifiques et enfin, on révèle la présence des brins d'ADN marqués par une réaction colorimétrique.
D'après cette méthode, si on obtient un marquage nucléaire en grains "dot", cela correspond à l'intégration du matériel viral dans le génome de l'hôte. Si on a un marquage diffus du noyau plus intense, cela correspond à une réplication virale abondante.
Cette technique est commercialisée sous le nom d'Inform®-HPV par la firme Ventana.

3.2.4 Méthode par détection des ARNm des protéines E6 et E7

Un nouveau test basé sur la détection des ARNm des oncoprotéines E6 et E7 a été développé (NucliSENS EasyQ® HPV, Biomérieux).
Cet test présenterait l'avantage de détecter directement l'activité oncogénique des HPV, mais son utilisation clinique n'est pas encore validée.

3.2.5 Utilisations possibles des tests HPV en dépistage

EUROGIN (European research Organisation on Genital Infection and Neoplasia) a publié des recommandations en 2003 sur l'utilisation des tests HPV.
Ces recommandations sont les suivantes :
- Les tests HPV pourraient être utilisés dans le cadre du dépistage primaire et en association avec le FCU.
Ce dépistage devra être débuté à l'âge de 30 ans, soit au minimum huit ans après les premiers rapports, en raison de la prévalence élevée du portage à cet âge.
On peut obtenir différents résultats :

- Cytologie normale et HPV négative : en cas de négativité des deux tests, l'excellente valeur prédictive négative (≥ 99 %) permettrait d'espacer les dépistages entre 3 et 5 ans.
- Cytologie normale et HPV positive : répétition de la cytologie à la recherche d'anomalies et contrôle de la persistance virale après un an. Une colposcopie doit être pratiquée en cas d'infection persistante.
- Cytologie ASCUS et HPV négative : répétition de la cytologie à un an.
- Cytologie ASCUS et HPV positive : colposcopie immédiate.
- Cytologie L-SIL ou H-SIL et HPV + ou - : colposcopie immédiate.

- Ils pourraient également être utiles en triage des examens cytologiques de signification indéterminée (ASCUS).

Cette option est actuellement privilégiée en Europe. En France, les tests HPV ne sont actuellement utilisés que dans cette indication.

- HPV + : colposcopie immédiate
- HPV - : suivi cytologique à un an

Le test HPV n'a pas ou peu d'intérêt lorsque des lésions de bas grade (L-SIL) ou de haut grade (H-SIL) sont retrouvées. La colposcopie immédiate est de règle.

En France, l'ANAES a publié ses recommandations en 1998. Elles ont été réactualisées en 2002. Les tests HPV ne sont encore utilisés qu'en cas de frottis anormal et pas encore en dépistage primaire.

IV.Traitement du cancer du col de l'utérus

Le traitement du cancer du col de l'utérus dépend avant tout du stade (ANAES, 2002).

D'autres critères sont également à prendre en compte dans le choix thérapeutique, tels que l'âge de la patiente, son état de santé, la nulliparité et le désir de conservation de la fertilité.

1. Le bilan d’extension

Comme pour tous les autres cancers, un bilan d’extension doit être fait.
Il permet d’effectuer un bilan de départ de l’extension de la maladie, afin d’adapter au mieux le choix thérapeutique ainsi que le suivi.
Il permet d’évaluer la taille de la tumeur ainsi que son stade.

L’extension du cancer du col est principalement loco-régionale. La tumeur s’étend de proche en proche vers le vagin, la vessie, le rectum, les uretères. L'extension lymphatique se fait vers les ganglions pelviens.
L’essaimage à distance est plus tardif et se fait essentiellement vers le foie et les poumons.
C’est pourquoi le bilan d’extension comporte :
- Un toucher vaginal et rectal, qui permet d’évaluer l’évolution locale,
- Une IRM pelvienne,
- Une radiographie pulmonaire,
- Une échographie abdomino-pelvienne,
- Une recherche de marqueurs tumoraux : SCC (Squamous Cell Carcinoma antigen) pour le cancer épidermoïde et CA 125 pour l’adénocarcinome,
- Une cystoscopie et rectoscopie en cas de suspicion d’atteinte vésicale et rénale.

2. Les traitements

Il s’agit d’un traitement multidisciplinaire, associant plusieurs traitements, tels que la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

La stratégie thérapeutique va être envisagée en fonction du stade initial de la tumeur, de l’âge de la patiente, de son état général, de son désir de conserver sa fertilité, du bilan d’extension et des facteurs histo-pronostiques de la tumeur (taille, type histologique, extension ganglionnaire, extension métastatique...).
La décision des modalités du traitement est une décision collégiale qui implique plusieurs spécialistes.

2.1 La chirurgie

Le traitement chirurgical consiste en l'ablation de la tumeur et des ganglions lymphatiques pelviens.

La chirurgie peut être :

- Une conisation, c'est-à-dire une exérèse d'une partie du col correspondant à un cône ou un cylindre dont la base est exocervicale et le sommet endocervical, passant à distance de la jonction pavimento-cylindrique (Wieland et al. 1997).
- Une amputation du col utérin,
- Une hystérectomie.

La chirurgie est effectuée soit par voie vaginale, soit par coelioscopie ou par laparotomie.

Le traitement chirurgical peut être exclusif.

2.2 La radiothérapie

Deux types de radiothérapies peuvent être utilisées et associées :

- La curiethérapie utérovaginale ou radiothérapie interne : une source radioactive est introduite dans la cavité utérine et vaginale au contact de la tumeur,
- La cobaltothérapie ou radiothérapie externe : la source radioactive est externe, à distance de la tumeur.

La radiothérapie est parfois exclusive. Elle peut être utilisée avant la chirurgie (radiothérapie néo-adjuvante) ou après (radiothérapie adjuvante).

La radiothérapie néo-adjuvante est réalisée avant la chirurgie. Elle peut être utilisée seule ou en association à une chimiothérapie (radio-chimiothérapie concomitantes). Son but est de détruire la tumeur ou de réduire sa taille afin qu'elle soit plus facilement opérable.

La radiothérapie adjuvante est réalisée 4 à 6 semaines après la chirurgie. Elle peut aussi être associée à une chimiothérapie. Le but est d'éradiquer toutes les cellules cancéreuses qui pourraient être restées dans la sphère génitale après la chirurgie.

2.3 La chimiothérapie

On l'associe généralement à la radiothérapie (avant ou après) pour augmenter l'efficacité de cette dernière, mais elle peut être exclusive.

3. Les différentes stratégies thérapeutiques

Elles dépendent dans un premier temps du stade initial de la tumeur. Elles répondent à des Standards et à des Options.

3.1 Carcinome *in situ* ou stade 0

Il s'agit de la forme la plus précoce du cancer du col. Il s'agit d'un cancer non invasif qui peut être traité par :

- Cryothérapie, qui utilise un froid extrême pour détruire les cellules anormales,
- Conisation,
- Traitement au laser,
- Plus rarement, l'hystérectomie.

3.2 Stade I

A ce stade, la tumeur envahit les tissus sains avoisinants mais ne dépasse pas le col de l'utérus.
Le choix thérapeutique dépend de l'envahissement. Le traitement standard est la chirurgie.

- Stade IA1 avec invasion < 1 mm :

Les options possibles sont soit une conisation avec passage *in sano* (passage en zone saine), soit une hystérectomie totale simple.

- Stade IA1 avec invasion > 1 mm et < 3 mm :

Les options sont la conisation avec passage *in sano*, l'hystérectomie totale simple associée ou non à une colpectomie (ablation d'une collerette vaginale), la lymphadénectomie.

- Stade IA2 : le traitement standard est l'hystérectomie.

Les options sont : hystérectomie totale simple (en l'absence d'emboles et après conisation *in sano*), l'hystérectomie élargie, la lymphadénectomie.

3.3 Stades IB, II A, II B proximaux

Au stade II, le cancer s'est propagé au-delà du col, mais demeure localisé dans la région pelvienne.

Il n'y a pas de traitement standard.

Les options peuvent être :

- la radiothérapie exclusive,
- la chirurgie première (hystérectomie radicale avec lymphadénectomie pelvienne +/- lymphadénectomie lombo-aortique),
- association radio-chirurgicale.

3.4 Stades IIB distal, III

Au stade III, les tissus de la région pelvienne sont envahis par le cancer. La chirurgie n'est donc plus possible.

Le traitement standard est donc l'association radio-chimiothérapie suivie d'une curiethérapie.

Les options sont :

- la chirurgie secondaire,
- radiothérapie lombo-aortique.

3.5 Stade IV

Le cancer a disséminé dans d'autres parties du corps.

Le traitement standard correspond à une radiothérapie ou une chimiothérapie ou une association radio-chimiothérapie.

3.6 Traitement de la femme désireuse de grossesse

Chez la femme jeune souhaitant avoir des enfants et présentant un cancer invasif inférieur à 20 mm et sans atteinte ganglionnaire, une trachélectomie élargie avec curage pelvien peut être proposée.

Cette opération consiste à pratiquer par les voies naturelles, l'ablation du col utérin en conservant les cinq derniers millimètres de l'endocol, l'ablation d'une partie des paramètres et d'une collerette vaginale et la mise en place d'un cerclage du col utérin.

L'ablation des ganglions pelviens se fait par coelioscopie.

Ce traitement permet de conserver le corps de l'utérus et donc théoriquement la fertilité, mais ses indications restent limitées.

3.7 Traitement de la femme enceinte

Un cancer du col de l'utérus peut être découvert lors des examens prénataux chez les femmes n'ayant pas eu de frottis ultérieur.

En fonction du stade de la tumeur et du stade de la grossesse, le choix thérapeutique va être envisagé. Ce choix découle d'une réflexion pluridisciplinaire impliquant gynécologues, oncologues, radiothérapeutes, obstétriciens. Le choix du couple est également primordial dans cette réflexion.

D'après les directives nationales françaises du "Collège national des gynécologues et obstétriciens français" (CNGOF) (Hantz et al. 2005), si une CIN II ou III est diagnostiquée chez une femme enceinte, le traitement et les examens de contrôle doivent être reportés jusqu'à six semaines après l'accouchement.

Si un cancer invasif est détecté, le traitement dépendra du stade de la tumeur et du stade de la grossesse.

Enfin, si le cancer est détecté à un stade précoce ou diagnostiqué pendant le dernier trimestre de la grossesse, le traitement peut être reporté après l'accouchement qui sera le plus souvent une césarienne.

4. La surveillance

Le but est de déceler une éventuelle récidive de la tumeur et ce, le plus précocement possible.
Les visites du suivi post-thérapeutique ont lieu trois mois après le traitement, puis tous les six mois pendant cinq ans, puis une fois par an.
Elles comprennent un examen clinique, un examen au spéculum, un frottis, un toucher vaginal et rectal. Parfois des examens associés sont prescrits : radiographie pulmonaire, échographie abdomino-pelvienne, scanner abdomino-pelvien, recherches des marqueurs tumoraux (SCC ou CA 125).
La majorité des récidives survient dans 75 à 80 % des cas au cours de la première année et dans 90 à 95 % des cas à la fin de la deuxième année de surveillance.

5. Pronostic du cancer du col de l'utérus

Le pronostic du cancer du col de l'utérus dépend essentiellement du stade de la maladie lors de sa détection, de la taille de la tumeur et de l'envahissement ganglionnaire. Le taux de survie diminue également en fonction de l'âge, de l'état de santé de la patiente et de son état nutritionnel. Des patientes anémiques ou VIH positif réagissent faiblement au traitement.

D'après plusieurs études cliniques et enquête de population (Delgado et al. 1990 ; Fagundes et al. 1992 ; Kosary et al. 1994 ; Gatta et al. 1998 ; Sankaranarayanan et al. 1998 ; Denton et al. 2000), la survie relative à cinq ans est :
de 100 % pour les cancers ,
De 95 à 99 % au stade IA et de 85 à 95 % dans les stades IB,
De 60 à 80 % au stade II,
De 30 à 60 % au stade III,
De 10 à 20 % au stade IV. Elle décline rapidement pour les stades les plus avancés.

D'après l'étude de Fagundes et al. de 1992, chez un grand nombre de patientes traitées par radiothérapie, il a été observé une augmentation de la fréquence des métastases à distance parallèlement à la sévérité du stade de la maladie. Cette fréquence est de 3 % pour les tumeurs de stade IA et passe à 75 % pour les tumeurs de stade IV.

L’étude de Burghardt et al. de 1998 portant sur 1 028 patientes traitées par une chirurgie radicale a montré que le taux de survie était invariablement corrélé à la taille de la tumeur. Ainsi, ce taux de survie à cinq ans variait de 95 % pour les patientes présentant des tumeurs de taille inférieure à 2,5 cm^3 à 70 % pour celles dont les tumeurs atteignaient 10 à 50 cm^3.

Enfin, les stades cliniques avancés sont associés à une fréquence accrue d’invasion des vaisseaux sanguins et lymphatiques, et par conséquent, à une dissémination dans les ganglions lymphatiques pelviens et para-aortiques, et à des métastases à distance.

V.Conclusion

Le cancer du col de l’utérus est un cancer qui peut être évité grâce au dépistage et à une intervention précoce en cas de lésions précancéreuses.
La prévention secondaire est primordiale et pourrait à elle seule suffire à éradiquer ce cancer en France si les femmes y avaient recours conformément aux recommandations en vigueur.
Le traitement du cancer du col de l’utérus est lourd de conséquences physiques et psychologiques, notamment avec la stérilité qui peut en résulter. Il est donc important que les femmes se fassent dépister.

Partie 3 : la vaccination antipapillomavirus humains

Comme nous l'avons vu en détail dans la partie 2, il existe deux groupes de virus HPV à tropisme génital : les HPV dits "à bas risque" oncogène et les HPV dits "à haut risque".
Les premiers sont responsables des condylomes génitaux et des lésions précancéreuses du col de bas grade. Les génotypes les plus fréquemment impliqués sont les HPV 6 et 11. Leur risque carcinogène est faible. Les HPV à haut risque sont quant à eux responsables des dysplasies de haut grade et des cancers du col utérin. Les génotypes les plus souvent retrouvés sont les HPV16 et 18.
En effet, le papillomavirus de type 16 est cosmopolite et est responsable de plus de 50 % des tumeurs. Le HPV 18, plus fréquent en Asie du Sud-Est, est à l'origine de 10 à 12 % des tumeurs.
D'autres génotypes plus rares, tels que les HPV 45 et 31, peuvent également engendrés des cancers.
De plus, il a été démontré que dans 99 % des cas de cancer du col de l'utérus, un papillomavirus est détecté.
Du fait de la corrélation existant entre HPV et cancer du col et de l'implication dans 70 % des tumeurs des HPV 16 et 18, l'idée de la vaccination est née.

Deux vaccins prophylactiques antipapillomavirus, Gardasil® et Cervarix®, ont fait leur apparition sur le marché pour la prévention du cancer du col de l'utérus. Le Gardasil®, vaccin quadrivalent, est aussi dirigé contre les HPV 6 et 11 et possède également l'AMM pour la prévention des condylomes acuminés.
Nous allons définir quelle est la place de ces vaccins dans la prévention du cancer du col de l'utérus, leurs limites et les polémiques qu'ils ont pu engendrer depuis leur mise sur le marché.

I.Histoire de la vaccination

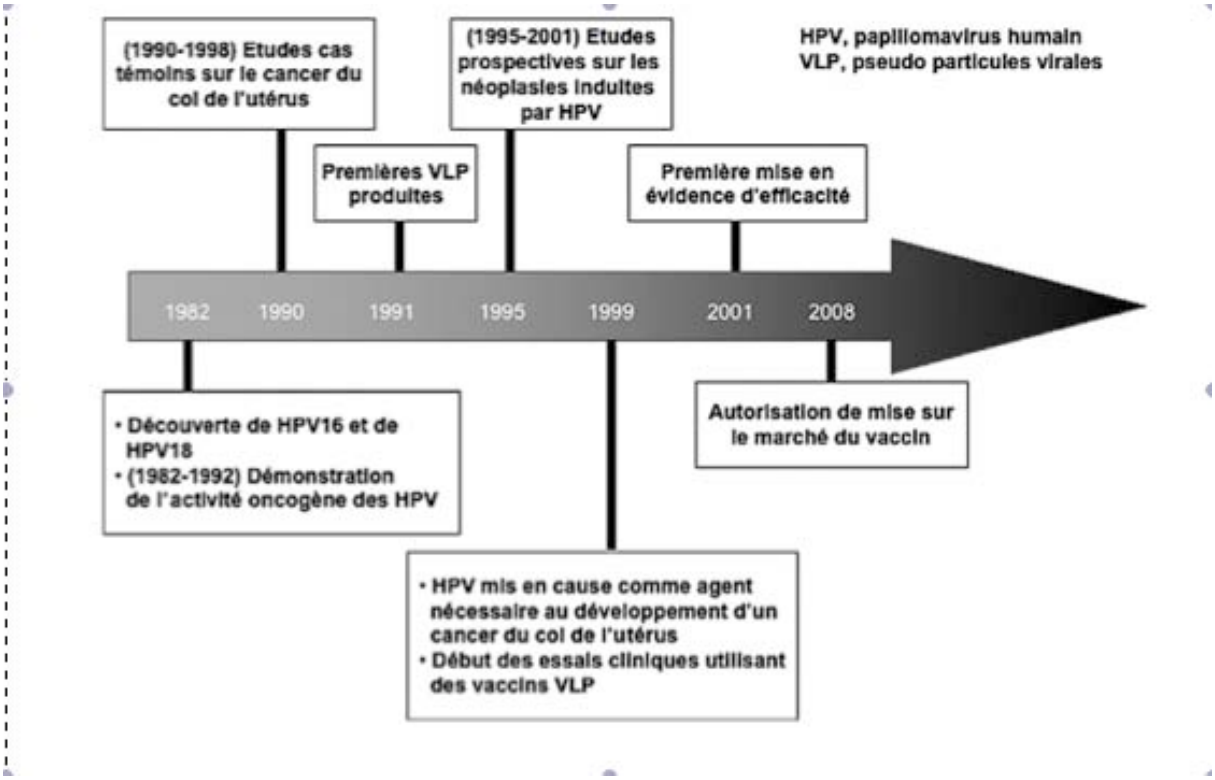


Fig. n° 22 : Histoire de la vaccination - de la découverte des HPV à la mise sur le marché du vaccin (Hantz et al. 2006).

1. Approche vaccinale

Celle-ci s'est inspirée du vaccin de l'hépatite B et de la prévention du carcinome hépato-cellulaire, c'est-à-dire de la relation entre un virus et un cancer. Ce lien entre cancer du col et papillomavirus a été établi dans les années 80 grâce aux travaux du chercheur Harald Zur Hausen, prix Nobel de médecine.

Le facteur limitant dans cette approche repose sur le fait que lors d'une infection naturelle par un papillomavirus, la réponse immunitaire développée par l'hôte est spécifique de type.

Dans le cas des infections par les HPV, près de 80 % des cancers sont induits par quatre types de papillomavirus à haut risque, que sont les HPV 16, 18, 31 et 35. L'HPV 16 étant à lui seul responsable de 50 % des tumeurs (Hantz et al. 2008).

Ainsi, l'idée de départ a été de développer un vaccin tétravalent dirigé contre les quatre types d'HPV les plus fréquents. Le choix des valences du vaccin a présenté des limites. En effet, si les HPV 16 et 18 sont les plus fréquemment retrouvés quelque soit la zone géographique, il n'en est pas de même pour les autres types d'HPV à hauts risques les plus courants, HPV 31, 33, 45, 52, 58. Ainsi, il a été décidé de se baser uniquement sur les deux types d'HPV les plus fréquents, ce qui permet une couverture théorique de 70 % des HPV impliqués dans les cancers du col de l'utérus.

Ces choix thérapeutiques laissent déjà entrevoir certaines limites de la vaccination antipapillomavirus.

2. Principe général de la vaccination

Contrairement aux autres vaccins, les vaccins prophylactiques antipapillomavirus ne sont pas des vaccins vivants atténués ou inactivés. En effet, la culture *in vitro* des HPV est particulièrement difficile et non réalisable à large échelle. De plus, un risque carcinogène subsiste car le génome viral contient des oncogènes (protéines E6 et E7).

C'est donc vers une technique de biologie moléculaire que la recherche s'est tournée.

L'approche choisie est basée sur la capacité de la protéine de capside L1 à s'auto-assembler en pseudoparticules virales ou VLP (virus-like particles) lorsqu'elle est obtenue en grande quantité, après production par génie génétique, suite à l'introduction du gène L1 dans différents systèmes eucaryotes permettant la synthèse de l'antigène viral.

Les différents systèmes eucaryotes utilisés sont soit des levures recombinantes (*Saccharomyces cerevisiae*), soit des cellules d'insectes infectées par un vecteur baculovirus recombinant.

Les VLP ainsi obtenues sont des pseudo-virions, c'est-à-dire qu'elles sont morphologiquement, structurellement et antigéniquement identiques à des virions, mais ne sont ni infectieuses, ni carcinogènes, car elles ne contiennent pas de génome viral.

En revanche, ces pseudoparticules sont capables d'induire la production de hauts titres d'anticorps neutralisants contre des épitopes conformationnels de la protéine de capside L1 de l'HPV, titres plus élevés que ceux retrouvés après une infection naturelle.

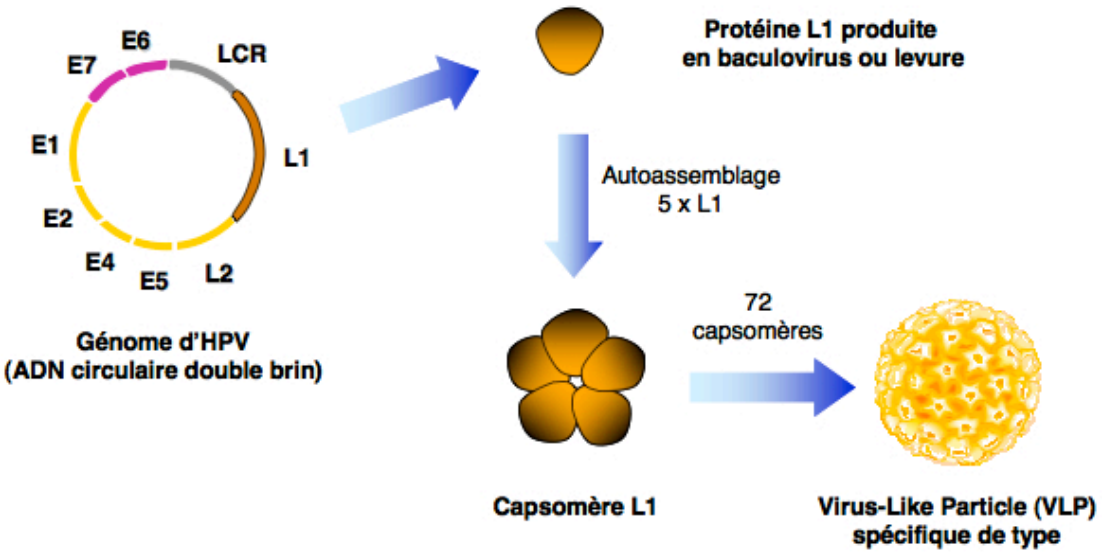


Fig. n° 23 : Production des pseudoparticules virales (VLP) contenues dans les vaccins papillomavirus.

Actuellement, deux options vaccinales ont été choisies :

- Gardasil®, vaccin VLP recombinant quadrivalent dirigé contre les HPV 6, 11, 16 et 18, permettant de protéger à la fois contre le cancer du col de l'utérus (HPV 16 et 18) et contre les condylomes acuminés (HPV 6 et 11, impliqués dans 90 % des condylomes), développé par Merck & Co et commercialisé en Europe par Sanofi Pasteur MSD.
- Cervarix®, vaccin recombinant bivalent, dirigé uniquement contre les HPV 16 et 18, ciblant la protection contre le cancer du col utérin, développé par GlaxoSmithKline (GSK).

II. Les vaccins antipapillomavirus présents sur le marché, Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) et Cervarix® (GSK)

1. Efficacité vaccinale

1.1 GARDASIL®

Gardasil® est le vaccin recombinant quadrivalent développé par Merck et commercialisé en France par Sanofi Pasteur MSD. Il a le premier obtenu l'AMM en France, le 20 septembre 2006.

Il est indiqué dans la "prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV), ainsi que pour la prévention des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques", d'après la dernière mise à jour des RCP (Sanofi Pasteur MSD, 2010).

Il est produit sur levures *Saccharomyces cerevisiae*.

Il contient comme adjuvant de l'hydroxyde d'aluminium et son schéma d'administration est de trois injections intramusculaires sur six mois selon le schéma suivant 0-2-6.

Le Gardasil® est le vaccin le plus prescrit en France. Il a fait l'objet de nombreuses publications depuis sa mise sur le marché.

Gardasil® est actuellement remboursé à 65 % par la Sécurité sociale et chaque injection coûte 123,66 €.

1.1.1 Les essais cliniques

Les essais cliniques réalisés ont eu pour but d'évaluer l'efficacité des vaccins sur les signes précurseurs du cancer du col tels que les condylomes, les lésions précancéreuses. En effet, le cancer du col pouvant mettre plusieurs décennies avant d'apparaître, il est impossible d'évaluer l'efficacité sur le cancer et cela ne serait de toute façon pas éthique.

Les essais cliniques ont été réalisés chez des femmes jeunes, âgées de 16 à 26 ans. D'autres essais sur des femmes plus âgées, des séropositives pour le VIH et des hommes ont eu lieu ultérieurement.

Ces études ont permis également d'évaluer la tolérance des vaccins. Des polémiques ont eu lieu a posteriori avec des soupçons sur des effets indésirables graves que nous évoqueront dans la partie IV.

Quatre études cliniques ont été réalisées pour évaluer l'efficacité du Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD, 2010).

Elles ont inclus 20 541 femmes au total, âgées de 16 à 26 ans, originaires d'Europe (9 181), d'Amérique latine (5 666) ou d'Amérique du Nord (5 292). Elles présentaient ou non une infection aux HPV 6, 11, 16, 18 à l'inclusion (FDA, 2008).
Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était basé sur les signes précurseurs du cancer du col de l'utérus.
Les lésions génitales précancéreuses étudiées étaient les CIN de tout grade, les néoplasies vulvaires intraépithéliales de haut grade (VIN 2/3) et les néoplasies vaginales intraépithéliales de haut grade (VaIN 2/3).
Enfin, les populations étudiées étaient de deux types :

- La population "per protocol", correspondant à un modèle "idéal" et incluant les jeunes femmes n'ayant jamais été infectées par l'un ou les types d'HPV contenus dans le vaccin avant la première dose et un mois après la troisième dose, ayant reçu le schéma vaccinal complet et ayant eu moins de cinq partenaires sexuels.
- la population dite "en intention de traiter", c'est-à-dire une population plus proche de la population générale incluant des jeunes femmes, quel que soit leur statut HPV, ayant reçu au moins une dose de vaccin.

1.1.1.1 Les essais de phase II (études 005 et 007)

L'étude 005 a eu pour but de tester le vaccin monovalent HPV 16. Le critère d'évaluation était l'infection persistante à HPV 16.
Elle a inclu 2 392 femmes de 16 à 23 ans, naïves vis-à-vis de l'HPV 16 avant la vaccination et après la troisième dose. L'étude a duré 3,5 ans.
Elle a montré une efficacité de 100 %, c'est-à-dire que dans le groupe vacciné 0/755 femmes ont eu une infection par HPV 16 contre 12/750 dans le groupe placebo.

Cependant, cette étude n'a pas permis de déterminer la durée de protection du vaccin, car elle fut beaucoup trop courte.

L'étude 007 a, quant à elle, eu pour but d'évaluer trois types de vaccin quadrivalent avec des posologies et des dosages différents et de tester leur efficacité.
Sur les 1 158 femmes incluses, seules celles qui étaient exemptes d'une infection par HPV 6, 11, 16, 18 ont été retenues.
L'efficacité a été de 100 % sur les CIN 2/3 et les condylomes.

1.1.1.2 Les essais de phase III

Les deux études de phase III à large échelle ont été réalisées entre 2002 et 2007. Elles ont été dénommées FUTURE I et II pour Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease. Elles devaient durer quatre ans. FUTURE I et II ont été publiées en mai 2007 et ne comportaient que des résultats intermédiaires sur 3 ans (Hantz et al. 2006). Les résultats de fin d'étude n'ayant jamais été publiés. Seule une partie de ces résultats finaux est accessible sur le site de la FDA (FDA, 2008). Ceci amène donc à s'interroger sur les critères ayant permis l'autorisation de mise sur le marché de Gardasil® en France le 20 septembre 2006, alors même que les principaux essais d'efficacité n'avaient pas été publiés.

FUTURE I a inclus 5 442 femmes de 16 à 26 ans et avait pour but d'évaluer l'efficacité du vaccin sur les lésions de la vulve et du vagin (verrues génitales, VIN, VaIN) et les CIN de tout grade dues aux quatre valences d'HPV.

FUTURE II a inclus 12 167 femme de 15 à 26 ans, de 13 pays différents. Cet essai randomisé en double aveugle versus placebo avait pour but de tester l'efficacité du Gardasil® sur les CIN 2/3 et les AIS dus aux HPV 16 et/ou 18.

1.1.2 Résultats des essais cliniques

1.1.2.1 Efficacité sur les lésions précancéreuses liées aux HPV 16 et 18

- Dans le groupe “Per Protocol Efficacy” (PPE)

Le groupe PPE correspond au groupe dans lequel les femmes ne sont pas infectées par un type d’HPV contenu dans le vaccin.

Ce groupe correspond aux jeunes filles non infectées à l’inclusion (sérologie et PCR négatives) et dans les sept mois suivant la vaccination et ayant suivi le protocole complet à savoir les trois injections, soit 73 % des filles incluses dans les essais.

Dans ce groupe, l’analyse combinée des essais 005, 007, 0013 et 0015 a montré une efficacité du vaccin de 100 % (IC à 95 % : 93 % à 100 %) pour la prévention des CIN 2/3 et AIS associés aux HPV 16 et 18.

Ceci montre donc que Gardasil® a une réelle efficacité sur une population idéale, naïve vis-à-vis des papillomavirus présents dans le vaccin.

Tab. VIII : Analyse de l'efficacité de Gardasil® en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus dans la population PPE (Sanofi Pasteur MSD, 2010).

	Gardasil	Placebo	% Efficacité à 2 ans (IC à 95%)	Gardasil	Placebo	% Efficacité*** en fin d'étude (IC à 95%)
	Nombre de cas / Nombre de sujets*	Nombre de cas / Nombre de sujets*		Nombre de cas / Nombre de sujets*	Nombre de cas / Nombre de sujets*	
CIN 2/3 ou AIS associés aux HPV de types 16/18	0 / 8487	53 / 8460	100,0 (92,9 - 100,0)	2** / 8493	112 / 8464	98,2 (93,5 - 99,8)
CIN 3 associés aux HPV de types 16/18	0 / 8487	29 / 8460	100 (86,5 - 100,0)	2** / 8493	64 / 8464	96,9 (88,4 - 99,6)
AIS associés aux HPV de types 16/18	0 / 8487	6 / 8460	100 (14,8 - 100,0)	0 / 8493	7 / 8464	100 (30,6 - 100,0)

*Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après le 7ème mois
**Sur la base de résultats de virologie, un cas de CIN 3 chez une patiente infectée de façon chronique par HPV 52 semble être dû à HPV 52. HPV 16 n'a été retrouvé que dans 1 prélèvement sur 11 (au mois 32,5) et n'a pas été détecté dans la pièce de conisation à l'anse diathermique. Dans le second cas de CIN 3 observé chez une patiente infectée par HPV 51 au Jour 1 (dans 2 prélèvements sur 9), HPV 16 a été détecté dans une biopsie au mois 51 (dans 1 prélèvement sur 9) et HPV 56 a été détecté (dans 3 prélèvements sur 9) au mois 52 (dans 1 prélèvement sur 9) dans la pièce de conisation à l'anse diathermique.
*** Les sujets ont été suivis jusqu'à 4 ans (médiane de 3,6 ans).
Note : Les valeurs et les intervalles de confiance sont ajustés par personne-années à risque.

Le protocole 012 a permis d’évaluer l’efficacité du vaccin sur la prévention des infections persistantes. L’infection persistante a été définie comme la présence d’échantillons positifs

HPV sur au moins deux visites consécutives à six mois d'intervalle (± 1 mois) ou plus, dues aux HPV 16 ou 18.

L'efficacité à six mois vis-à-vis des HPV 16 et 18 a été respectivement de 98,7 % (IC à 95 % : 95,1 – 99,8) et de 100 % (IC à 95 % : 93,2 – 100,0) après un suivi jusqu'à 4 ans (moyenne de 3,6 ans) et à douze mois, respectivement de 100 % (IC à 95 % : 93,9 – 100,0) et de 100 % (IC à 95 % : 79,9 – 100,0).

Ceci signifie que les jeunes femmes, naïves vis-à-vis des HPV présents dans le vaccin et ayant reçu le schéma vaccinal complet, ne développent pas d'infection persistante à six mois et un an suivant le protocole de vaccination.

- Dans le groupe "en intention de traiter" (ITT)

Ce groupe se voulait le plus proche de la population générale et a donc inclus l'ensemble des jeunes filles quel que soit leur statut HPV initial et ayant reçu au moins une dose de vaccin. En effet, il était primordial de connaître l'efficacité du vaccin sur une population plus proche de la réalité car il semblait impossible de se baser sur le statut HPV pour savoir qui vacciner lors de la commercialisation future du vaccin.

L'analyse combinée des quatre essais a montré une efficacité moindre que dans la population dite "idéale".

L'efficacité vaccinale n'est plus que de 51,8 % sur les lésions précancéreuses (CIN 2/3) dues aux HPV 16 et 18.

Tab. IX : Efficacité de Gardasil® en prévention des lésions de haut grade du col de l'utérus dans la population ITT modifiée quel que soit leur statut HPV initial (Sanofi Pasteur MSD, 2010)

	Gardasil	Placebo	% Efficacité** à 2 ans (IC à 95%)	Gardasil	Placebo	% Efficacité** à fin d'étude (IC à 95%)
	Nombre de cas / Nombre de sujets*	Nombre de cas / Nombre de sujets*		Nombre de cas / Nombre de sujets*	Nombre de cas / Nombre de sujets*	
CIN 2/3 ou AIS associés aux HPV de types 16 ou 18	122 / 9831	201 / 9896	39,0 (23,3 - 51,7)	146 / 9836	303 / 9904	51,8 (41,1 - 60,7)
CIN 3 associés aux HPV de types 16/18	83 / 9831	127 / 9896	34,3 (12,7 - 50,8)	103 / 9836	191 / 9904	46 (31,0 - 57,9)
AIS associés aux HPV de types 16/18	5 / 9831	11 / 9896	54,3 (<0 - 87,6)	6 / 9836	15 / 9904	60 (<0 - 87,3)

*Nombre de sujets avec au moins une visite de suivi après 30 jours après le Jour 1.
**Le pourcentage d'efficacité est calculé à partir des protocoles combinés. L'efficacité sur les CIN 2/3 ou les AIS, dus aux HPV de types 16 ou 18, est fondée sur les données fournies par les protocoles 005 (critères d'évaluation pour les paramètres associés au type 16 uniquement), 007, 013 et 015. Les sujets ont été suivis jusqu'à 4 ans (médiane de 3,6 ans).
Note : les valeurs et les intervalles de confiance sont ajustés par personne-années à risque.

Le vaccin n'est pas efficace chez les femmes ayant déjà des lésions dues aux HPV 16 et/ou 18, d'où une moins bonne efficacité dans la population générale dont on ne connaît pas le statut initial HPV.
Il protège, en revanche, contre les HPV 16 et 18 les femmes positives à d'autres types d'HPV.

Ceci amène à soulever la question de l'âge idéal pour la vaccination. Celui-ci a été fixé en France à 14 ans avec un rattrapage chez les 15-23 ans. Pourquoi ne pas avoir fixé un âge plus jeune pour la vaccination, meilleur garant d'un statut HPV négatif, sachant que Gardasil® est indiqué à partir de 9 ans ?

1.1.2.2 Efficacité sur les lésions de haut grade du col de l'utérus quel que soit le type d'HPV

- Dans le groupe PPE

Lors de la publication des résultats des études FUTURE, certaines informations manquaient.
En effet, les résultats de l'efficacité du Gardasil® sur le poids global des lésions cervicales de haut grade quelque soit les HPV n'étaient pas communiqués.
Merck a alors réalisé des analyses sur un sous-groupe dénommé R-MITT 2 pour fournir ces résultats.

Ce sous-groupe correspondait à des jeunes femmes vierges, n'ayant jamais été en contact avec les HPV contenu dans le vaccin (sérologie et PCR négatives à l'inclusion), mais qui ont pu être contaminées en cours d'étude ou qui ont pu ne pas recevoir les 3 doses de vaccin selon le protocole.

Les résultats combinés des quatre études (résultats intermédiaires des études FUTURE à 2 ans) ont montré une efficacité du vaccin de 37,9 % en prévention des CIN 2/3 ou des AIS quelque soit le type d'HPV (FDA, 2006 et 2008).

Dans les RCP du vaccin apparaissent des résultats concernant la "protection vis-à-vis du poids global des maladies du col de l'utérus dues aux HPV chez les femmes de 16 à 26 ans". Ces résultats proviennent également d'un sous-groupe appelé R-MITT 2 ce qui prête à confusion, mais différent du précédent.

Cette étude a inclus des femmes n'ayant jamais été infectées par 14 types de papillomavirus courants et qui avaient un frottis cervical négatif à l'inclusion. L'efficacité du Gardasil® a été de 42,7 % (IC à 95 % : 23,7-57,3) (GSK, 2007) sur l'incidence des CIN 2/3 ou des AIS dus aux HPV ciblés ou non par le vaccin.

En revanche, dans la population ITT modifiée, c'est-à-dire sur les jeunes femmes dont le statut HPV est inconnu à l'inclusion pour les 14 types d'HPV, les résultats sont nettement moins bons avec une réduction des CIN 2/3 ou AIS de 18,4 %.

Il faut noter le fait que ce sous-groupe n'apparaissait pas lors de la publication des études en 2007 (Paavonen et al. 2007_a ; GSK, 2008) et qu'il n'a inclus que la moitié des jeunes femmes. Ceci est source d'erreurs et ne permet pas d'objectiver ces résultats.

- Dans le groupe ITT

La même analyse a été faite dans la population en "intention de traiter". Les résultats de FUTURE I obtenus à 3 ans et publiés en 2007 montrent une efficacité du Gardasil® sur les CIN 2 de 13 % (Chang et al. 2009) quelque soit le type d'HPV et de - 9 % pour les CIN 3.

Les résultats de FUTURE II montrent, quant à eux, une diminution de 17 % des dysplasies de haut grade quelque soit le génotype HPV par rapport au groupe placebo (Paavonen et al. 2007_a).

1.1.2.3 Efficacité chez les femmes ayant une infection ou une maladie due aux HPV 16 et/ou 18 à l'inclusion

Chez les femmes présentant dès l'inclusion une infection ou une maladie liée aux HPV 16 et/ ou 18, Gardasil® n'a présenté aucune efficacité. Ceci signifie qu'il ne peut être utilisé d'un point de vue curatif. En revanche, il a permis une protection contre les HPV présents dans le vaccin pour lesquels la jeune femme était négative à l'inclusion.

1.1.2.4 Impact du Gardasil® sur le recours aux conisations

Chez les jeunes femmes naïves vis-à-vis de 14 types d'HPV courants et ayant un FCU négatif à l'inclusion, le vaccin a permis de réduire la proportion de femmes ayant subi une conisation de 41,9 % (IC à 95 % : 27,7 - 53,5). En revanche, dans la population dont le statut était inconnu à l'inclusion vis-à-vis des 14 types d'HPV, la vaccination n'a réduit la proportion de femmes ayant eu une conisation que de 23,9 % (IC à 95 % : 15,2 - 31,7).

1.1.3 Conclusions sur l'efficacité vaccinale de Gardasil®

Les essais cliniques réalisés ont permis de prouver que Gardasil® permet bien de diminuer l'apparition des dysplasies de haut grade du col liées aux HPV 16 et 18. Cette efficacité est excellente dans la population cible, à savoir chez les jeunes filles n'ayant pas encore été en contact avec les HPV. Cependant, l'efficacité du vaccin, bien que présente, s'est avérée moins importante dans la population générale dont le statut vis-à-vis des HPV 16 et 18 était inconnu.
Enfin, les résultats des essais concernant l'efficacité de Gardasil® sur les dysplasies de haut grade pouvant être engendrées par n'importe quel type d'HPV oncogène chez les jeunes femmes naïves n'ont pas été concluant et ont même été décevant dans la population générale.
Gardasil® protège donc uniquement contre les HPV 16 et 18 et d'une manière optimale les jeunes femmes n'ayant jamais été en contact avec ces deux papillomavirus.
Enfin, il a été montré que Gardasil® n'était absolument pas efficace chez les femmes ayant déjà une infection par HPV 16 et/ou 18. Le vaccin ne peut pas être utilisé de façon curative.

1.2 CERVARIX®

Cervarix® a été développé par le laboratoire GlaxoSmithKline et a obtenu son AMM en France le 20 septembre 2007.
Il est produit sur baculovirus et cible uniquement le cancer du col de l'utérus (HPV 16 et 18). Il ne contient donc que deux valences HPV et son AMM a pour indication "la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains HPV" (GSK, 2011).
Son adjuvant est l'ASO_4, association d'hydroxyde d'aluminium et de 3-deacyclated monophosphoryl lipid A (MLP). Il doit être administré également en trois injections intramusculaires sur six mois selon le schéma 0-1-6, différent de celui de Gardasil®.
Cervarix® est remboursé à 65 % par la Sécurité sociale et son coût est de 111,52 € par dose.

Il s'agit, tout comme Gardasil®, d'un vaccin recombinant non infectieux composé de VLP de la protéines L1 de la capside des HPV oncogènes de types 16 et 18 uniquement.
Les recommandations de la HCSP ont longtemps été en faveur du Gardasil® en raison de l'absence de prévention vis-à-vis des HPV 6 et 11 du vaccin bivalent, de l'absence d'efficacité de Cervarix® vis-à-vis des lésions vulvaires précancéreuses de grade 2+, d'une efficacité non formellement démontrée bien que vraisemblable sur les CIN 2+ liès au génotype 18 et de l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant ASO_4.
En août 2010, l'AMM européenne du Cervarix® a été modifiée sur la base des résultats de l'analyse finale de l'étude d'efficacité HPV-008 PATRICIA.
Aux vues de ces résultats, le HCSP et le comité technique des vaccinations ont émis de nouvelles recommandations concernant les vaccins antipapillomavirus et on admis qu'il n'y avait plus lieu de préférer un des vaccins par rapport à l'autre. Cervarix® a montré un effet protecteur contre les lésions CIN 2+ liées aux génotypes 16 et 18, une plus grande protection croisée vis-à-vis d'autres HPV oncogènes et une bonne tolérance de l'adjuvant ASO_4.

1.2.1 Les essais cliniques

L'efficacité du Cervarix® a été évaluée par deux études cliniques de phase II et III randomisées, contrôlées, en double aveugle. Ces études ont inclus au total 19 778 femmes âgées de 15 à 25 ans.

Le premier essai (GSK HPV-001) a porté sur un vaccin contenant 20µg HPV 16 et 20µg HPV 18 (Hantz et al. 2006).

En 2007, lors de la délivrance de l'AMM du Cervarix®, l'étude de phase III n'est pas encore terminée. Elle ne le sera que trois ans plus tard, en 2010. Il est étonnant de constater que Cervarix®, comme Gardasil®, ait obtenu son AMM alors même que les résultats finaux des études de phase III n'étaient pas encore parus.

1.2.1.1 Etude de phase II

L'étude de phase II a regroupé deux essais cliniques (étude 001/007).

- Etude HPV-001

L'étude HPV-001 avait pour but d'évaluer l'efficacité du vaccin selon le protocole (3 doses à 0, 1 et 6 mois) dans la prévention des CIN 2/3 liées aux HPV 16 et 18. Cette étude a inclus 1113 jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans : 560 dans le groupe vaccinées - 553 dans le groupe placebo à base d'hydroxyde d'aluminium.

Les jeunes femmes incluses devaient être séronégatives à l'inclusion vis-à-vis des HPV 16 et 18, avoir un test ADN viral négatif pour les HPV oncogènes des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68 et un frottis cervical normal.

Cette étude devait durer 18 mois et a bénéficié d'un suivi jusqu'au 27ème mois.

Le critère principal d'efficacité était la prévention des infections incidentes[1], c'est-à-dire réduction de l'apparition d'une infection à HPV 16 ou 18, entre le 6ème et le 18ème mois.

Les résultats diffèrent en fonction du type d'HPV.

En effet, dans la population per protocol, l'efficacité a été de 100 % vis-à-vis de HPV 16 (0 cas dans le groupe vaccin, contre 18 dans le groupe placebo), mais uniquement de 72,3 % vis-à-vis de HPV 18 (2 cas dans le groupe vaccin, contre 7 dans le groupe placebo).

Un second critère a été évalué. Il s'agissait de l'efficacité du Cervarix® sur les infections persistantes[2] à HPV 16 et/ou 18 entre le 6ème et le 27 ème mois dans la population en

[1] Infection incidente : test PCR de détection de l'ADN viral positif sur 1 prélèvement cervico-utérin

[2] Infection persistante : test PCR de détection de l'ADN viral positif pour le même sérotype viral sur 2 prélèvements cervico-utérins à 6 mois d'intervalle (et à 12 mois en post-hoc).

intention de traiter (ITT), c'est-à-dire chez les jeunes femmes dont le statut HPV était inconnu à l'inclusion.
Les résultats montrent une efficacité de 95,1 % pour HPV 16 et de 93,9 % pour HPV 18.

- Etude HPV-007

Cette étude correspond au suivi de l'étude HPV-001. Cette première étude a été poursuivie sur 4,5 années, avec un protocole de surveillance plus lourd.
L'efficacité du vaccin évaluée chez 776 femmes sur cette période a été de 96,9 % sur la primo-infection, de 94,3 % sur l'infection persistante à 6 mois et de 100 % sur l'infection persistante à 12 mois pour la population suivant le protocole (PPE).

Un sous-groupe de 776 jeunes femmes ayant reçu les 3 doses de Cervarix® ou du placebo a été suivi en moyenne 5 ans après la première dose (27 mois dans l'étude 001 et 24 mois dans l'étude 007).
Il y avait 393 jeunes femmes dans le groupe vaccin et 383 dans le groupe placebo.

Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient les mêmes que pour l'étude 001, à savoir la prévention des infections incidentes à HPV 16 et/ou 18 à long terme dans la population ITT.
Les résultats sont de 95,5 % vis-à-vis de HPV 16 et de 100 % vis-à-vis de HPV 18.
Les critères secondaires étaient eux aussi les mêmes, prévention à long terme des infections persistantes à HPV 16 et/ou 18 dans la population ITT.
L'efficacité a été de 100 % vis-à-vis de HPV 16, mais n'a pas été démontrée vis-à-vis de HPV 18. Ces résultats sont regroupés dans le tableau IX.

Tab. X : Résultats intermédiaires d'efficacité de Cervarix®.

Résultats intermédiaires à 27 mois au minimum dans l'étude 001 + 24 mois dans l'étude HPV-007

	Cervarix		Placebo		Efficacité % (IC à 95%)	p
	N	n	N	n		
Infections persistantes (définition à 6 mois)						
HPV-16/18	357	0	329	24	100,0 (85,4 – 100,0)	<0,001
HPV-16	357	0	331	20	100,0 (81,9 – 100,0)	<0,001
HPV-18	358	0	342	8	100,0 (44,6 – 100,0)	0,003
Infections persistantes (définition à 12 mois)						
HPV-16/18	357	0	340	12*	100,0 (66,5 - 100,0)	<0,001
HPV-16	357	0	341	10	100,0 (58,1 - 100,0)	<0,001
HPV-18	358	0	344	4	100 (-45,5 - 100,0)	NS

N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe n = nombre de cas
*le nombre d'infection à HPV16et/ou 18 peut-être inférieur à celui des infections HPV16 +HPV 18 en cas de co-infection (12 cas d'HPV16et/ou 18 pour 10 cas d'HPV16 et 4 cas d'HPV18)

- Conclusions des études de phase II

Ces études ont permis de montrer que Cervarix® a une efficacité préventive sur le risque relatif de survenue des infections persistantes (définition à 12 mois) dues à HPV-16 et/ou 18 et à HPV 16 en moyenne 5 ans après la première dose, mais pas sur le risque lié à HPV 18.
En revanche, l'efficacité du Cervarix® n'a pas pu être démontrée concernant le risque de survenue de CIN 2+ liées à HPV 16 et/ou 18 en moyenne 5 ans après la première dose.
De ce fait, l'efficacité de Cervarix® sur les infections incidentes et persistantes n'ont pas été retenues dans les indications de l'AMM.

1.2.1.2 Etude de phase III PATRICIA (étude HPV-008)

Comme pour Gardasil®, une étude de phase III a été réalisée en incluant des femmes sans tenir compte de leur cytologie et de leur statut HPV (sérologie ou test ADN). Cette étude est nommée PATRICIA (PApilloma TRIal against Cancer In young Adults) (Paavonen J, 2009).

L'étude de phase III a débuté en 2003. En septembre 2007, aux vues des résultats intermédiaires, l'EMA (Agence Européenne du Médicament) autorisait la mise sur le marché

du Cervarix®. La HCSP recommandait alors préférentiellement la vaccination par Gardasil® à celle par Cervarix®.
Ce n'est qu'en août 2010 que les résultats finaux de l'étude d'efficacité PATRICIA ont été publiés. Aux vus des derniers résultats, la HCSP a publié un nouvel avis dans lequel il ne recommandait plus un vaccin par rapport à l'autre.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité du Cervarix® sur la prévention des CIN 2 ou plus, AIS et cancer invasif liés aux HPV 16 et/ou 18.
Le critère principal d'efficacité était alors les CIN2+ associées à HPV16 et/ou 18. L'infection persistante à 12 mois a été évaluée comme critère supplémentaire d'efficacité.

PATRICIA est une étude de phase III contrôlée, randomisée en double aveugle versus le vaccin de l'hépatite A utilisé comme placebo.
Il y a eu 18 644 jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans incluses, sans sélection préalable, infectées ou non par un ou plusieurs HPV et ayant un frottis cervical normal ou de bas grade.
Chez 26 % de ces jeunes femmes, à l'inclusion, il y avait une infection en cours et/ou antérieure.

L'étude devait durer jusqu'à l'apparition de 36 cas de CIN2+ dus à HPV 16/18, mais une première analyse intermédiaire a été réalisée à 15 mois soit après 23 cas de CIN 2+. Celle-ci a permis à Cervarix® d'obtenir son AMM en 2007.
L'analyse finale a été faite lorsque les 36 cas de lésions CIN 2+ liés à HPV 16 et/ou 18 ont été détectés.

Trois types de population ont été étudiés (Harper et al. 2004) :

- Une première cohorte, appelée TVC-Naïve (Total Vaccinated Cohort of HPV-Naïve women), reflétant la population cible de la vaccination en France. Elle correspondait à des jeunes femmes non encore exposées au risque d'infection par les HPV. Ce groupe comptait 11 641 jeunes filles ayant reçu au moins une dose de vaccin, négatives au test ADN HPV vis-à-vis des 14 types HPV oncogènes étudiés (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68), séronégatives pour les HPV 16 et 18 et ayant une cytologie normale à l'inclusion.

- Une seconde cohorte, appelée TVC, correspondant à des jeunes femmes pouvant ou non avoir été infectées par un papillomavirus humain et ayant ou non des lésions à l'inclusion. Elle représentait donc la population générale. Ce groupe de femmes a reçu au moins une dose de vaccin et correspondait à l'ensemble des jeunes femmes incluses dans l'étude, soit 18 644.
- Enfin, une troisième cohorte, appelée ATP (According-to-protocol) a été étudiée. Elle correspondait à une population "idéale". Les jeunes femmes avaient suivi le schéma vaccinal complet, étaient négatives à l'inclusion vis-à-vis du type HPV considéré dans l'analyse et jusqu'à six mois après, séronégatives vis-à-vis des HPV 16 et 18 et avaient une cytologie normale ou de bas grade. Ce groupe a inclus 16 162 jeunes filles et femmes et c'est sur lui qu'a été faite l'analyse principale.

• Résultats de l'analyse intermédiaire à 15 mois

Au cours de cette analyse intermédiaire un sous-groupe, appelé TVC-1 (Total Vaccinated Cohort), a été réalisé.
Il était composé des femmes qui, à l'inclusion, n'avaient pas d'infection en cours, avaient une sérologie et une PCR négatives à HPV 16/18, une cytologie normale ou de bas grade (CIN1) et qui avaient reçu au moins une dose de vaccin.
Un autre sous-groupe a été réalisé, TVC-2, dans lequel les femmes ayant une CIN1 ont été exclues.
Une seconde analyse intermédiaire complémentaire a été réalisée au bout de 15 mois afin de déterminer dans la population TVC-1 les cas de CIN 2 ou plus pouvant être attribués exclusivement aux HPV 16 ou 18 et non à un autre type d'HPV.

Le critère principal de l'analyse intermédiaire du sous-groupe TVC-1 était la prévention des CIN2+ dues à l'infection par les HPV 16 et/ou 18 chez les femmes PCR et séronégatives vis-à-vis des HPV 16/18.
Lors de l'évaluation de cette analyse, les cas de CIN 2+ avec présence d'un HPV 16 et/ou 18 étaient comptabilisés sans tenir compte de la responsabilité réelle de l'HPV.
C'est pourquoi l'analyse complémentaire a été réalisée, afin de vérifier les cas réellement imputables aux HPV 16 et 18.

Les résultats d'évaluation du critère principal dans le sous-groupe TVC-1 a montré l'efficacité préventive du Cervarix® vis-à-vis des CIN 2 ou plus associées aux HPV 16 et/ou 18 et à HPV 16, mais pas à HPV 18.

Les résultats de l'analyse intermédiaire complémentaire a nécessité une analyse post-hoc (attribution clinique de cas), c'est-à-dire attribution d'un lien de causalité entre un type donné d'HPV et la lésion, basée sur la présence de cet HPV dans les prélèvements cervicaux précédant la détection de la lésion (3 cas ont ainsi été exclus).

L'efficacité vaccinale a alors été de 100 % vis-à-vis des CIN2+ dus à HPV 16, HPV 18 et HPV 16 et/ou 18.

Enfin, des analyses ont été faites sur l'efficacité du Cervarix® sur les infections persistantes associées aux HPV 16/18 sur le sous-groupe TVC-1. Elles ont montré une efficacité vis-à-vis des risques liés à HPV 16 et HPV 16 et/ou 18, mais pas vis-à-vis des risques liés à HPV 18.

Dans le sous-groupe TVC-2, l'efficacité préventive vis-à-vis des risques liés à HPV 18 a été démontrée. Les résultats sont résumés dans le tableau XI.

Tab. XI : Résultats de l'étude 008 d'efficacité de Cervarix® (GSK, 2008).

Etude 008	**Cervarix**		**Contrôle**		**Efficacité (IC à 97.9%)**
	N	**n**	**N**	**n**	
CIN2+ (critère principal d'efficacité)					
HPV 16 et/ou 18*	7788	2	7838	21	90,4 (53,4; 99,3)
HPV 16	6701	1	6717	15	93,3 (47,0; 99,9)
HPV 18	7221	1	7258	6	83,3 (<0,0; 99,9)
Infection persistante à 12 mois (critère secondaire d'efficacité)					
HPV 16 et/ou 18*	3386	11	3437	46	75,9 (47,7; 90,2)
HPV 16	2945	7	2972	35	79,9 (48,3; 93,8)
HPV 18	3143	4	3190	12	66,2 (<0,0; 94,0)
N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe de la cohorte TVC-1 n = nombre de cas * critères d'efficacité prévus au protocole					

En revanche, l'évaluation de l'efficacité prophylactique du vaccin chez les femmes présentant une infection antérieure ou en cours n'a pas démontré de protection contre la maladie due aux types d'HPV pour lesquels les sujets étaient HPV ADN positifs à l'entrée dans l'étude.

Les femmes étant positives pour un seul des deux types d'HPV ont cependant été protégées contre l'autre type d'HPV. Cervarix® ne peut pas être utilisé de manière curative.

- Résultats de l'analyse finale de l'étude PATRICIA

* Efficacité de Cervarix® sur les lésions CIN2+ liées à HPV 16 et/ou 18

Dans la population ATP correspondant à une population "idéale", l'efficacité de Cervarix®, après un suivi d'environ 3 ans (39 mois en moyenne), en prévention des CIN2+ liées aux HPV 16 et/ou 18 était de 92,9 % (IC à 96,1 % : 79,9 – 98,3 ; p<0.0001) (Paavonen et al. 2009). Les résultats individuels en fonction de HPV 16 et 18 ont montré une efficacité statistiquement significative vis-à-vis des CIN2+ avec 95,7 % pour HPV 16 (IC à 96,1 % : 82,9 – 99,6 ; p<0.0001) et 86,7 % pour HPV 18 (IC 96,1 % : 39,7 - 98,7 ; p<0.0013).
Dans l'analyse post-hoc, analyse d'attribution des cas, les lésions ne provenant ni de HPV 16 ni de HPV 18 ont été exclues dans le groupe vacciné et dans le groupe contrôle. L'efficacité de Cervarix® a été évaluée à 98,1 % (IC 96,1 % : 88,4-100 ; p<0.0001).
Enfin, Cervarix® a montré une efficacité de 80 % (IC à 96,1 % : 0,3 – 98,1 ; p=0.0221) dans la population ATP vis-à-vis des CIN 3 liées aux HPV 16 et/ou 18.

* Efficacité globale de Cervarix®, quel que soit le type HPV dans la lésion

L'efficacité globale du Cervarix® a été évaluée sur la population TVC-Naïve, correspondant à la population ciblée par la vaccination.
On entend par "efficacité globale, l'efficacité du vaccin sur l'ensemble des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (CIN2+), sans tenir compte des types d'HPV oncogènes associés."
D'après les estimations épidémiologiques de l'étude de Smith et al. 2006, la proportion de lésions CIN 2+ liée aux HPV 16/18 est d'environ 52 %.
On retrouve une efficacité globale du Cervarix® de 70,2 % (IC à 96,1 % : 54,7 ; 80,9 ; p<0.0001) contre les 52 % attendus. Cette différence suggère que Cervarix® confère une protection additionnelle vis-à-vis d'autres types d'HPV oncogènes. Il s'agit de la protection croisée.

En ce qui concerne les CIN 3+, l'efficacité globale est alors de 87 % (IC à 96,1 % : 54,9–97,7 ; p<0.0001).

Tab. XII : Efficacité de Cervarix® vis-à-vis des lésions cervicales de haut grade quelque soit le type d'ADN HPV dans la lésion.

	Cervarix®		**Contrôle**		**Efficacité % IC 96,1 %**
	N	cas	N	cas	
CIN 2/3 ou AIS					
TVC-naïve	5 449	33	5 436	110	70,2 % (54,7-80,9)
CIN 3 ou AIS Adénocarcinome *in situ*					
TVC-naïve	5 449	3	5 436	23	87,0 (54,9-97,7)

N : nombre de sujets inclus dans chaque groupe

* Impact de la vaccination par Cervarix® sur le recours aux conisations

Dans la population TVC-Naïve, Cervarix® a diminué de 68,8 % le nombre de conisations (IC 96,1 % : 50,0 – 81,2).

2. Immunogénicité des vaccins

2.1 Immunogénicité de Gardasil®

D'après les études réalisées chez l'animal, l'efficacité immunologique des vaccins antipapillomavirus semble basée sur la présence d'anticorps neutralisants circulants dans le plasma. Le niveau de protection est, quant à lui, lié au taux de ces anticorps. En effet, les VLP sont reconnues comme des antigènes et leurs épitopes induisent de fortes réponses en anticorps neutralisants.

Cependant, le taux d'anticorps antiHPV nécessaire à une protection contre l'infection génitale n'a pas été établi et les techniques de dosage des anticorps, reposant sur un mécanisme immunologique compétitif Luminex, sont difficiles à réaliser et dépendent du fabricant.

2.1.1 Les essais de phase I

Ils avaient pour but d'évaluer la réponse immunitaire humorale. Celle-ci a été mise en évidence par la présence de titres d'anticorps neutralisants circulants dans le sérum.
Ces essais ne contenaient que la VLP de l'HPV 16, responsable de 50 % des cancers, et ont été réalisés sur des jeunes femmes HPV 16 négatives.

D'après les travaux réalisés par l'équipe de Nardelli-Haefliger et al. en 2003, la vaccination par un vaccin VLP induit à la fois des anticorps sériques, mais également une réponse humorale au niveau des sécrétions vaginales. Il est cependant nécessaire d'obtenir des taux d'anticorps sériques élevés car la majorité des IgG présentes au niveau des sécrétions cervicales proviennent d'une transsudation du plasma.

Les essais de phase I ont montré des taux élevés d'anticorps induits par la vaccination (50 à 100 fois ceux de l'immunité naturelle). Ces taux d'anticorps subissent ensuite une décroissance rapide au cours de la première année, puis une stabilisation sur les soixante mois suivants. Ceci laisse présager d'une efficacité durable dans le temps (Mao et al. 2006).

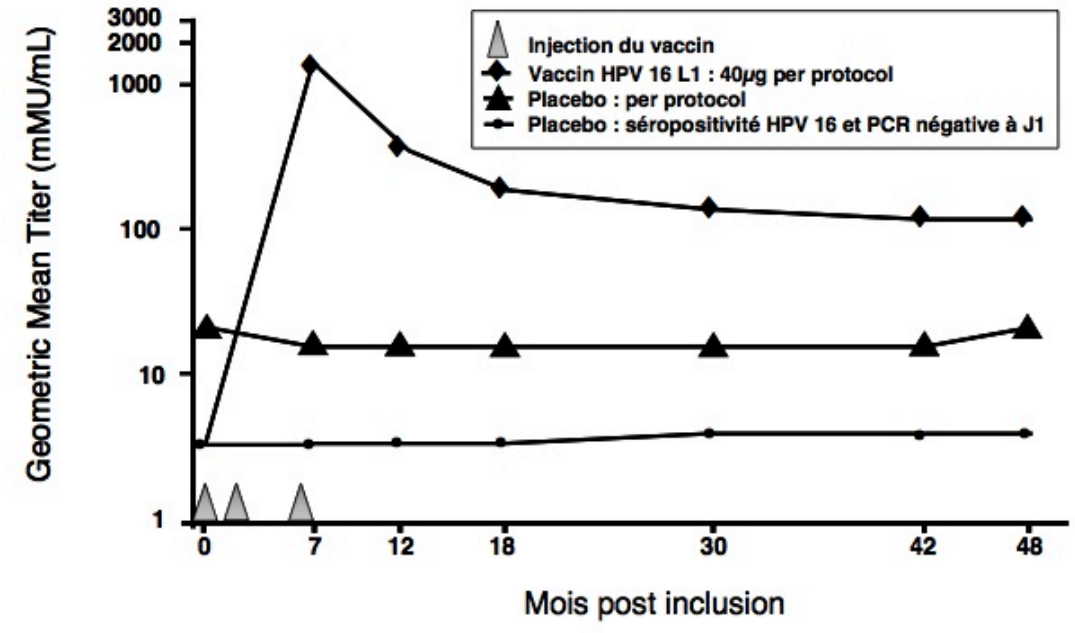


Fig. n° 24 : Cinétique des anticorps sériques anti-HPV 16 après vaccination par VLP L1 HPV 16 selon un protocole 0-2-6 mois (Hagensee et al. 1993).

D’après la figure n°24, le titre des anticorps post-vaccinaux obtenus est au moins comparable ou significativement plus élevé que les titres induits par des infections naturelles.

2.1.2 Les essais de phase II

Les études de phase II de Gardasil® ont été réalisées chez 1 158 femmes de 16 à 23 ans originaires du Brésil, d’Europe et des Etats-Unis. Elles ne présentaient pas de signes cytologiques ou virologiques d’infection à HPV.

Deux cent soixante dix sept de ces femmes ont reçu le vaccin à dose optimale et deux cent soixante-quinze ont reçu un placebo. Le schéma d’administration du vaccin comprenait 3 injections à 0, 2 et 6 mois.

Les résultats de ces études montrent que le vaccin induit des taux importants d’anticorps neutralisants, comparables ou significativement plus élevés que ceux retrouvés lors d’une infection naturelle.

Ces taux d’anticorps diminuent rapidement au cours de la première année, puis semblent se stabiliser sur les 60 mois suivant, ce qui laisse entrevoir une protection dans la durée (Villa et al. 2005).

L’évolution des taux d’anticorps dans le temps a été comparée à 7, 36 et 60 mois post-vaccination dans les groupes placebo et vacciné pour les quatre valences du vaccin (Garland et al. 2007 ; Ault et al. 2007).

On note que les taux d’anticorps retrouvés chez les patientes vaccinées à 36 mois et à 60 mois sont équivalents ou supérieurs à ceux des patientes ayant eu une infection à HPV guérie et de même sérogénotype.

En revanche, l’intensité de la réponse humorale varie en fonction de chaque valence. La plus forte immogénicité concerne l’HPV 16 et la plus faible l’HPV 18. Pour les quatre valences, le taux d’anticorps diminue d’un facteur 10 sur les 60 mois étudiés. Ceci signifie donc que la protection à long terme n’est pas la même pour les 4 valences du vaccin et soulève des questions quant à un éventuel rappel.

L’étude réalisée par Reisinger et al. en 2007 a montré que les adolescents répondaient très bien à la vaccination avec un taux de séroconversion supérieur à 91 % au 18ème mois après la vaccination. L’étude a également montré une réponse équivalente chez les filles et les garçons.

Enfin, l'étude de Block et al. 2006 a montré que le vaccin induisait une meilleure réponse chez les adolescents et pré-adolescents (9-15 ans) que chez les femmes âgées de 16 à 23 ans (taux de séroconversion 1,7 à 2,7 fois supérieurs).
Le taux plus élevé des anticorps après la 3ème injection évoque fortement un effet anamnestique.

2.2 Immunogénicité de Cervarix®

Les résultats des essais réalisés avec le vaccin bivalent montrent une efficacité comparable à celle de Gardasil® et une cinétique des taux d'anticorps similaire au vaccin quadrivalent pour les valences 16 et 18 (Hantz et al. 2006).
Les résultats obtenus 54 mois post-vaccination avec le Cervarix® montrent des taux d'anticorps nettement supérieurs à une infection naturelle. De plus, la réponse semble se maintenir en plateau après 54 mois, même si la persistance de ce plateau dans le temps demeure une inconnue.
D'après l'étude de De Carvalho et al. 2009, 7,3 ans après la première dose de Cervarix®, on retrouve des titres d'anticorps 11 fois supérieurs à ceux observés après une infection naturelle.

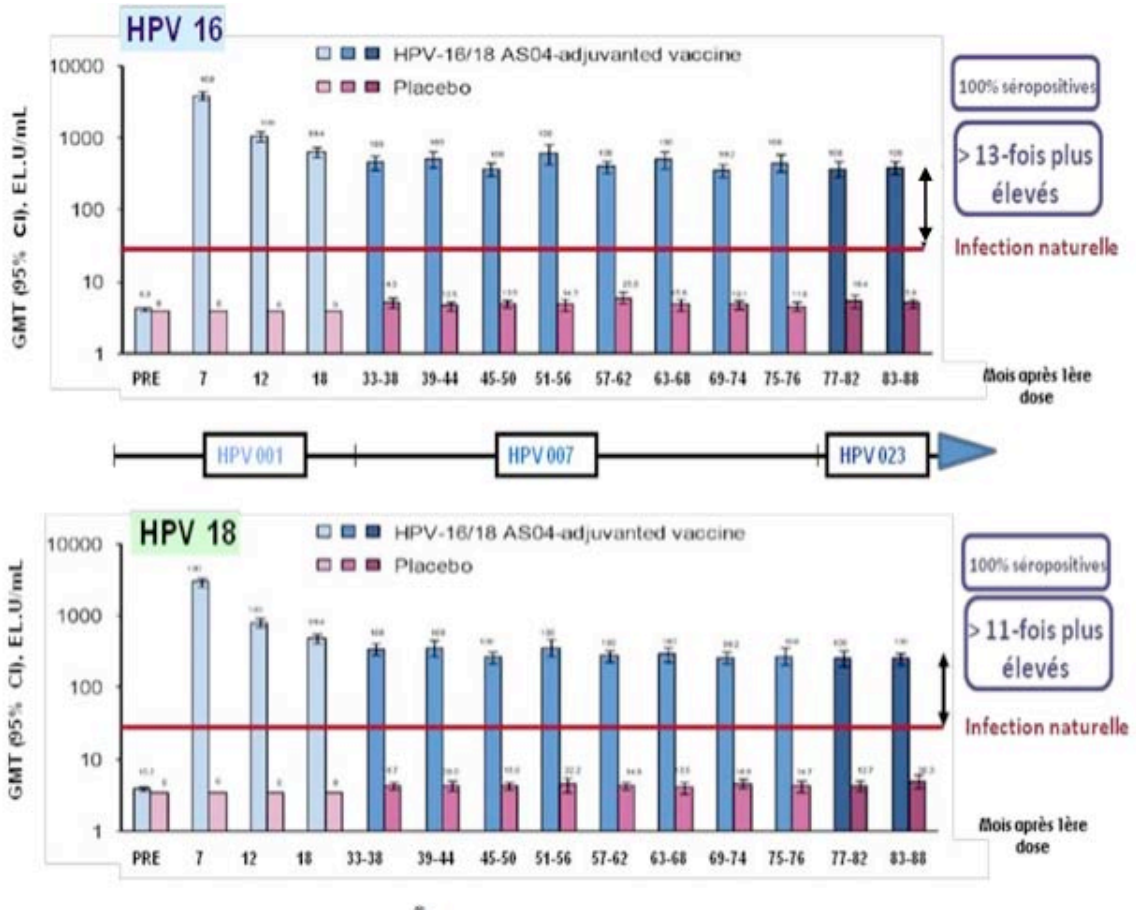


Fig. n° 25 : Suivi de l'immunogénicité de Cervarix® jusqu'à 7,3 ans après la vaccination vis-à-vis de l'HPV 16 et 18 (étude HPV- 001/007/023) - Taux de séroconversion (% de sujets) et moyenne géométrique des concentrations en anticorps (EL.I/mL) (De Carvalho et al. 2009).

Il semble que l'immunité à médiation cellulaire, ainsi que les cellules mémoires, jouent un rôle dans la protection au long cours et ce, même en l'absence d'anticorps sériques, comme ce qui a été mis en évidence pour les vaccins des hépatites A et B.
La particularité de Cervarix® repose sur son adjuvant ASO4 qui aurait pour effet de renforcer l'intensité de la réponse immunitaire ainsi que la stimulation des lymphocytes B mémoires (Garland et al. 2007).

2.3 Gardasil® *versus* Cervarix®

Comme nous l'avons vu précédemment, les études réalisées pour mesurer l'immunogénicité des vaccins antipapillomavirus utilisaient comme valeur la moyenne géométrique des titres (MGT). Or, il est important de signaler que les méthodes de mesure de ces MGT n'étaient pas les mêmes d'une étude à l'autre. Les évaluations de l'immunogénicité de Gardasil® et de

Cervarix® ont été réalisées après cinq et six ans respectivement (Olsson et al. 2007 ; Romanowski et al. 2009) et a permis de montrer que la vaccination anti-HPV 16 et 18 induit des taux d'anticorps nettement supérieurs à ceux d'une infection naturelle. De plus, après un schéma vaccinal complet, ces taux diminuent puis atteignent un plateau, ce qui laisse présager d'une protection durable. Enfin, il a été montré que Gardasil® induisait une mémoire immunologique. En effet, 60 mois après la vaccination complète, le taux d'anticorps anti-HPV 18 était le même que celui obtenu lors d'une infection naturelle. L'administration d'une dose de rappel après 60 mois a entraîné une nouvelle augmentation rapide du taux des anticorps.

Même si à l'heure actuelle aucune étude comparable n'a été publiée sur Cervarix®, on peut penser que celui-ci a le même effet.

L'étude comparative directe des deux vaccins (Einstein et al. 2009) a montré que la réponse immunitaire (MGT) induite par Cervarix® était plus importante que celle obtenue avec Gardasil®. Cependant, ces résultats sont à nuancer étant donné qu'il n'existe pas de valeur seuil de protection pour les titres d'anticorps (Bonanni et al. 2009).

Enfin, les deux vaccins engendrent une séropositivité proche de 100 % un mois après le schéma vaccinal complet. La séropositivité est toujours de l'ordre de 100 % jusqu'à 75 mois après la vaccination par Cervarix® pour les 2 valences.

En revanche, l'étude d'Olsson et al. 2007. a montré que la séropositivité était de 98 % pour HPV 16 et de 65 % pour HPV 18, 60 mois après la vaccination par Gardasil®. Mais, 97 % des personnes négatives pour HPV 18 sont devenues séropositives après la dose de rappel.

L'efficacité de ces deux vaccins dans le temps repose sur des hypothèses prometteuses, mais seule une évaluation dans la durée permettra de les vérifier et de savoir si une immunité persiste réellement après disparition des anticorps sériques.

Enfin, la nécessité d'un rappel n'a toujours pas été établie et laisse encore des interrogations pour l'avenir.

3. Comparaisons entre les deux vaccins

Les essais cliniques réalisés avec Cervarix® ont montré des résultats assez similaires à ceux obtenus avec Gardasil® :

- L'efficacité de Cervarix® est comparable à celle de Gardasil® (Harper et al. 2004).

- Comme avec Gardasil®, on observe une différence des titres d'anticorps avec les génotypes inclus dans le vaccin, avec une meilleure réponse vis-à-vis de l'HPV 16.
- La réponse immunitaire à long terme semble se maintenir, mais comme avec Gardasil® la persistance de cette réponse à long terme reste inconnue.
- La différence principale entre les deux vaccins provient de l'adjuvant utilisé dans Cervarix®. En effet, le ASO_4 semble renforcer l'intensité de la réponse immunitaire ainsi que la stimulation des lymphocytes B mémoires, susceptibles de jouer un rôle au long cours même en l'absence d'anticorps sériques (Giannini et al. 2006).

Tab. XIII : Comparaison des vaccins prophylactiques HPV quadrivalent (Gardasil®, Merck-APMSD) et bivalent (Cervarix®, GSK). Etudes d'efficacité à cinq ans (Hantz et al. 2008).

Vaccin HPV	Gardasil® (Merck, APMSD)	Cervarix® (GSK)
Etude	Randomisée, double aveugle	Randomisée, double aveugle
Age	16-23 ans	15-25 ans
Nombres de patientes	277 vaccinées vs 275 placebo	393 vaccinées vs 383 placebo
Antigènes	20 µg HPV 6 VLP L1 40 µg HPV 11 VLP L1 40 µg HPV 16 VLP L1 20 µg HPV 18 VLP L1	20 µg HPV 16 VLP L1 20 µg HPV 18 VLP L1
Adjuvants	225 µg d'hydroxyde d'aluminium	500 µg d'hydroxyde d'aluminium + 50 µg de 3-deacetylated monophosphoryl lipid formant l'adjuvant ASO_4
Schéma vaccinal	0-2-6 mois	0-1-6 mois
Durée du suivi	60 mois	54 mois
Efficacité	prévention des infections à HPV 16 et 18 à 88 %	prévention des infections à HPV 16 et 18 à 94 %
	prévention des infections à HPV 6 et 11 à 100 %	
	prévention des infections persistantes à HPV 6,11,16 et 18 à 100 %	prévention des infections persistantes à HPV 16 et 18 à 100 %
	prévention des CIN à 100 %	prévention des CIN à 100 %
Effets secondaires	Non significatifs	Non significatifs

4. Protection croisée induite par les vaccins

Il faut distinguer deux notions : la notion de protection croisée et celle de neutralisation croisée.

- La protection croisée signifie que la vaccination protège de façon cliniquement significative contre une infection ou une maladie (ou les 2) due à un autre type d'HPV non-inclus dans le vaccin.
- La neutralisation croisée signifie que les anticorps produits par les VLP contenus dans le vaccin sont capables de neutraliser les virions d'un autre type de papillomavirus à un degré variable *in vitro*.

L'immunité contre les papillomavirus est spécifique de type. Ceci signifie que les anticorps produits sont dirigés contre un seul type d'HPV.

Cependant, en observant l'arbre phylogénétique des papillomavirus, on comprend qu'un certain degré de protection croisée est possible étant donnée la haute homologie de certains types viraux avec les types vaccinaux (Fig. n° 26).

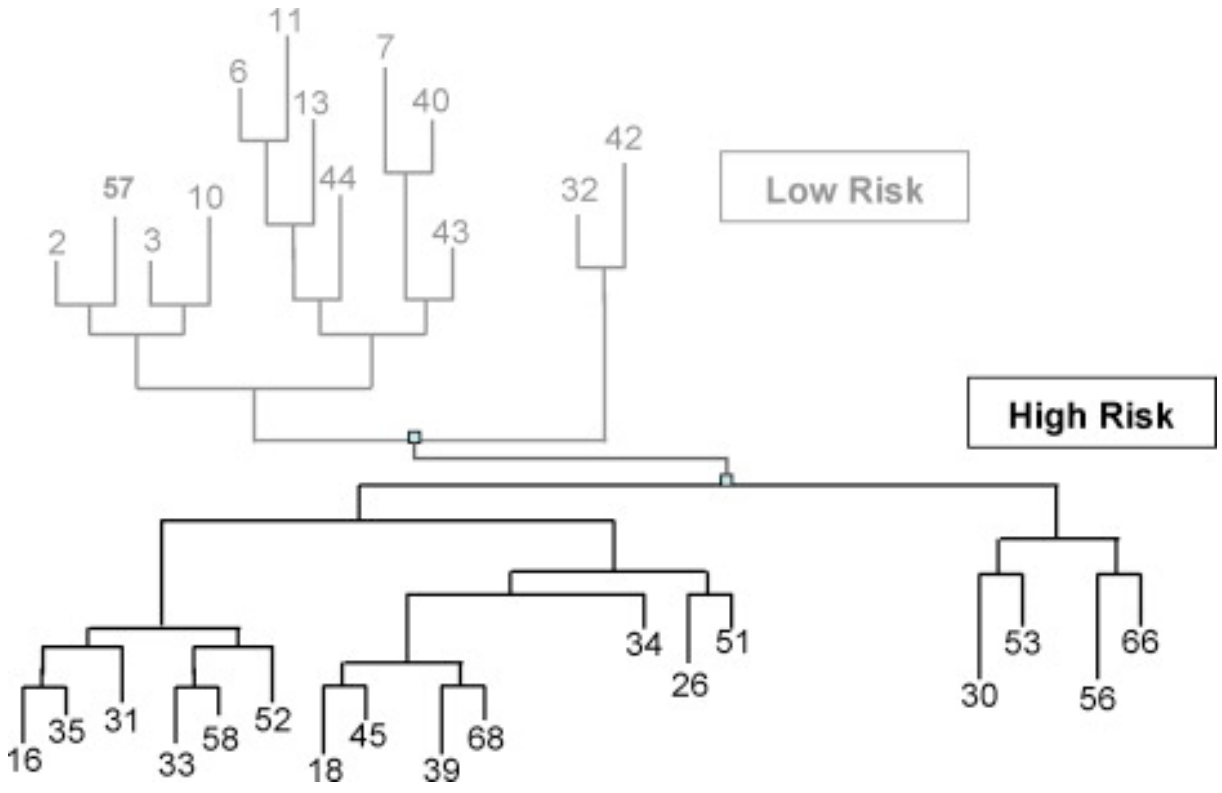


Fig. n°26 : Spécificité de type des HPV : Arbre phylogénétique des Papillomavirus Humains (Wieland et al. 1997).

Environ quinze types différents d'HPV issus de cinq espèces (A5, A6, A7, A9 et A11) peuvent causer des cancers cervicaux chez l'Homme. Ils sont classés en fonction de leur lien phylogénétique, qui est également corrélé à leur effet carcinogène. La plupart des papillomavirus associés à des cancers chez l'Homme provient des espèces A7 (HPV-18, -39, -45, -59 et -68) et A9 (HPV-16, -31, -33, -35, -52 et -58). Etant donné leur similarité, les types de papillomavirus phylogénétiquement apparentés partagent des épitopes de capsides qui peuvent entraîner une réponse immunitaire croisée, et bien que la réactivité croisée ait été démontrée dans des études épidémiologiques chez des femmes naturellement infectées par des papillomavirus et présentant un cancer ou non, on s'attend à ce que les anticorps neutralisants du vaccin soient en grande partie spécifiques de type.

La possibilité d'une protection croisée obtenue avec les vaccins HPV contre d'autres sérotypes est d'une extrême importance car cela pourrait améliorer la prévention des cancers cervicaux.

4.1 Protection croisée induite par Gardasil®

Pour le vaccin quadrivalent, l'efficacité a été évaluée "en prévention des CIN (de tout grade) et des CIN 2/3 ou AIS dus à dix types d'HPV non ciblés par le vaccin (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) et structurellement apparentés aux HPV de type 16 ou 18" (Sanofi Pasteur MSD, 2010). Ces dix HPV sont détectés dans moins de 20 % des cancers invasifs du col dans le monde. Cette étude a été réalisée d'après les données combinées d'efficacité de phase III (N=17 599) après un suivi médian de 3,7 ans.

Les jeunes femmes étaient âgées de 16 à 26 ans et seules celles étant séronégatives pour les HPV 6, 11, 16 et 18, ADN négatives pour les 14 types d'HPV analysés et ayant reçu au moins une dose de vaccin ont été retenues.

Les résultats résumés dans le tableau XIV montre une efficacité statistiquement significative sur la prévention de la maladie contre les types d'HPV apparentés à HPV 16, principalement pour HPV 31 (efficacité : 55,6 %). En revanche, l'étude n'est pas concluante en ce qui concerne les types apparentés à HPV 18.

Tab. XIV : Résultats pour les CIN 2/3 ou les AIS chez des sujets naïfs au type d'HPV spécifique (résultats à fin d'étude) (Sanofi Pasteur MSD, 2010).

Naïves à ≥ 1 type d'HPV				
Critères composites d'évaluation	Gardasil Nombre de cas	Placebo Nombre de cas	Efficacité (%)	IC à 95%
(HPV 31/45) ‡	34	60	43,2%	12,1 - 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) §	111	150	25,8%	4,6 - 42,5
10 types d'HPV non ciblés par le vaccin ‖	162	211	23,0%	5,1- 37,7
Types apparentés au HPV de type 16 (espèce A9)	111	157	29,1%	9,1 - 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2 - 74,1 †
HPV 33	29	36	19,1%	<0 - 52,1 †
HPV 35	13	15	13,0%	<0 - 61,9 †
HPV 52	44	52	14,7%	<0 – 44,2 †
HPV 58	24	35	31,5%	<0 - 61,0 †
Types apparentés au HPV de type 18 (espèce A7)	34	46	25,9%	<0 - 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0 - 69,5 †
HPV 45	11	11	0,0%	<0 - 60,7 †
HPV 59	9	15	39,9%	<0 - 76,8 †
Espèce A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0 - 48,5 †
Espèce A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0 - 32,5 †

† Les études n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer séparément l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné.
‡ L'efficacité a été basée sur les réductions de CIN 2/3 ou AIS dus au HPV de type 31
§ L'efficacité a été basée sur les réductions de CIN 2/3 ou AIS dus aux HPV de type 31, 33, 52 et 58
‖ Inclut les types d'HPV non ciblés par le vaccin et génotypés: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59

Malgré l'avantage indéniable d'un vaccin offrant un certain degré de protection croisée, une prudence s'impose dans l'interprétation des résultats.

De nombreuses infections étaient courantes, et dans ce contexte, les femmes du groupe placebo, qui n'ont pas reçu le bénéfice de la protection contre les lésions causées par les HPV 16 et 18, étaient plus souvent examinées par colposcopie à cause de telles lésions, ce qui a permis probablement de détecter plus de lésions associées aux autres types d'HPV que dans le groupe vacciné. Ceci a pu introduire un biais qui pourrait faire que les estimations de l'efficacité vis-à-vis des sérotypes non inclus dans le vaccin apparaissent plus larges qu'elles ne sont réellement.

Ce biais pourrait expliquer en partie la protection plus forte observée avec la sévérité croissante des lésions, mais il ne devrait pas fonctionner dans les analyses limitées à l'infection persistante détectée dans des échantillons de glaire.

En fait, les auteurs présentent des données montrant une efficacité similaire contre l'infection quand seuls des échantillons de glaire sont considérés, ce qui est rassurant mais ne doit pas

complètement enlever les biais possibles dans les estimations d'efficacité concernant les CIN 2/3 et AIS.
Des analyses supplémentaires limitées à des femmes sans infections multiples pourraient aider à clarifier l'étendue de l'efficacité de la protection croisée.

4.2 Protection croisée induite par Cervarix®

Pour le vaccin bivalent, l'étude de phase II à 4,5 ans de suivi a montré une protection significative du vaccin contre l'infection incidente par HPV 45 (1 cas sur 528 femmes vaccinées, contre 17 cas dans le groupe placebo ; efficacité vaccinale : 94,2 % ; IC : 95 % (63,3-99,9%)) et HPV 31 (14 cas dans le groupe vacciné, contre 30 dans le groupe placebo ; efficacité vaccinale : 54,5 % ; IC : 95 % (11,5-77,7%)) (Harper et al. 2006).

Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude de Jenkins D. en 2008 à 5,5 ans de suivi.

Des données ont été rapportées sur l'efficacité du Cervarix® contre l'infection persistante à 6 et 12 mois suivant la vaccination. L'efficacité était de 59,9 % au 6ème mois pour HPV 45 et de 36,1 % pour HPV 31 (Paavonen, 2007$_b$). Les résultats sont résumés dans le tableau XV.
L'efficacité contre cinq types d'HPV oncogènes autres que HPV 16 et 18 était de 27,1 % à 12 mois de suivi. Cependant, ces données sont à relativiser car les intervalles de confiance étaient très larges.

Tab. XV : Efficacité vaccinale contre les infections persistantes à 6 mois ou plus à HPV de type oncogène dans la cohorte totale vaccinée dans l'étude de phase III PATRICIA (NCT00122681).

	Groupe	**N**	**n**	**% efficacité vaccinale (IC : 97,9 %)**
HPV- 45	HPV	6 724	10	59,9 % (2,6 - 85,2)
	Contrôle	6 747	25	
HPV-31	HPV	6 615	47	36,1 (0,5 - 59,5)
	Contrôle	6 667	74	
HPV-33	HPV	6 702	31	36,5 (- 9,9 - 64,0)
	Contrôle	6 736	49	
HPV-52	HPV	6 532	79	31,6 (3,5 - 51,9)
	Contrôle	6573	116	
HPV-58	HPV	6 688	43	- 31,4 (- 132,1 - 24,7)
	Contrôle	6 734	33	

En conclusion, l'étude réalisée par Herrero R. en 2009, parmi les participantes des essais cliniques du Gardasil®, a démontré que la quantité d'anticorps nécessaire pour neutraliser un type d'HPV non inclus dans le vaccin (HPV 45) est de l'ordre de une à deux fois plus importante que celle nécessaire pour neutraliser le type vaccinal phylogénétiquement proche (HPV 18). Les niveaux d'anticorps diminuent dans le temps, ce qui signifie que l'efficacité de la protection croisée ne sera pas seulement plus faible mais aussi plus courte que pour les types vaccinaux.

L'étude réalisée par Kemp et al. en 2011 a permis de corroborer la relation existant entre les titres d'anticorps neutralisants anti-HPV 16 et 18 et ceux anti-HPV 31 et 45, comme vu précédemment. En revanche, cette étude a mis en évidence le fait que les titres d'anticorps anti-HPV 31 et 45 sont nettement plus faibles que les titres anti-HPV 16 et 18 (environ 100 fois plus bas). Ceci implique deux points importants : le suivi de l'efficacité croisée du vaccin vis-à-vis des HPV 31 et 45 car elle pourrait faiblir du fait de la diminution des titres

d’anticorps dans le temps ; de plus, le fait que les titres anti-HPV 16 et 18 soient plus élevés que ceux des HPV 31 et 45 et ce des années après la vaccination, va dans le sens d’une protection de longue durée.

L’existence d’une protection croisée est en soit une bonne chose pour la vaccination. Cependant, une protection d’au maximum 30 % contre les lésions précurseurs pourrait réduire de 6 % supplémentaire l’ensemble des cancers cervicaux, comparativement à ce qu’offrent les vaccins HPV. Ceci pourrait représenter 30 000 cas en moins dans le monde mais n’offrirait pas encore de protection contre au moins 25 % des cancers, rendant le développement de vaccins polyvalents, efficaces, sûrs et bon marché une priorité pour assurer un succès dans la lutte contre le cancer du col de l’utérus (Herrero R, 2009).

5. Notion de niche écologique et évolution des génotypes de papillomavirus humains

La vaccination antipapillomavirus soulève une question importante quant à l’évolution des génotypes des papillomavirus.

En effet, lors d’une étude, dans un sous-groupe incluant des femmes naïves vis-à-vis de 14 types d’HPV avec un frottis normal, 22 femmes vaccinées ont présenté une CIN2/3 contre 11 dans le groupe placebo dans lequel aucun des 14 HPV n’a été identifié.

En effet, les changements dans une niche biologique peuvent vraisemblablement modifier les interactions compétitives entre les agents responsables d’une maladie ou peuvent aboutir à l’émergence de souches plus virulentes ou pathogènes. Il est donc légitime de se demander si la vaccination ne va pas modifier l’écosystème des papillomavirus humains et voir d’autres types d’HPV occuper les “niches” écologiques laissées libres et devenir cancérogènes.

Afin de comprendre l’impact de la compétition entre HPV, deux notions doivent être distinguées (Wheeler et al. 2009) :

- La notion de “révélateur” du risque de maladie correspond au fait que lors d’une co-infection par des virus proches, une partie de ces co-infections n’est pas imputée au “bon” virus du fait du prélèvement ou d’un biais de détection.

Chez les femmes ayant des partenaires infectés par les deux types d’HPV, inclus ou non dans le vaccin, la protection contre les types d’HPV vaccinaux peut “révéler” les risques associés à

l'infection par les types d'HPV oncogènes non vaccinaux, et ces infections peuvent résulter en CIN2/3 ou cancer. Ceci signifie donc que le fait de vacciner les jeunes femmes permettra de mettre en évidence les infections liées aux autres types d'HPV oncogènes chez celles qui seront atteintes d'une co-infection. Une intervention permettra de réduire ainsi le risque de contracter l'infection par des types d'HPV non-vaccinaux chez les sujets vaccinés, ce qui diminue encore le risque global dans ce groupe de développer une CIN2/3 ou AIS.

- Le terme de "remplacement de niche" a été utilisé pour refléter l'émergence des risques de maladie imprévue. Les changements dans une niche biologique peuvent modifier les interactions compétitives entre les agents liés à la maladie ou peuvent aboutir à l'émergence de "souches" plus virulentes ou pathogènes.

En effet, cette compétition entre les types de virus a été observée avec le vaccin pneumococcique heptavalent. Cependant, il semble que ce phénomène ne soit pas étayé par les données de l'évolution des papillomavirus, même si le suivi au long cours permettra de le confirmer. Les études épidémiologiques ont montré que les co-infections naturelles par plusieurs types de papillomavirus sont rares, ce qui réduit donc le risque de compétition entre les différents virus. De plus, même s'il est vrai que des bactéries avec un grand génome ou des virus avec un taux de mutations élevé peuvent subir des adaptations génétiques, les papillomavirus ont, quant à eux, peu, voire pas, de capacités de mutations (substitution d'un nucléotide sur 300 pdb sur plusieurs milliers d'années).
Il semble également que la vaccination favorise une diminution de la niche écologique, en conférant une immunité croisée supérieure à celle apportée lors d'une infection naturelle (Poolman et al. 2008).

Il sera donc important dans le suivi post-commercialisation d'observer la prévalence des types d'HPV et l'incidence de la maladie, en particulier dans les lésions précancéreuses.
Les mesures de base et longitudinales qui permettent de comparer la prévalence d'un type spécifique d'HPV chez les femmes diagnostiquées avec une CIN 1-3 à celle observée chez les femmes ayant des infections à HPV asymptomatiques (par ex, avec une cytologie normale) seront nécessaires pour distinguer une potentielle compétition entre HPV d'une mise en évidence attendue des risques de maladies. Il sera également important pour les évaluations à long terme des vaccins contre les HPV qu'elles soient conduites à partir des données obtenues

sur la population et de tenir compte des modifications complémentaires mises en oeuvre dans les programmes de dépistage des cancers du col de l'utérus.

6. Tolérance des vaccins/effets indésirables

Les vaccins anti-HPV sont sous surveillance particulière. Il existe deux types de plan de gestion des risques (PGR), un plan européen et un plan français.
Le PGR européen a été mis en place après la mise sur le marché des vaccins afin d'obtenir des données complémentaires sur la vaccination et la grossesse, l'émergence de nouvelles souches en remplacement des souches vaccinales, la durée de protection et la nécessité éventuelle d'un rappel, ainsi que l'émergence de signaux d'alerte.
En France, un PGR national a été mis en place en complément du PGR européen. Il a pour but de surveiller les effets indésirables, de réaliser le suivi des grossesses et de surveiller l'incidence des maladies auto-immunes.
Depuis la commercialisation des vaccins, l'Afssaps a publié trois bilans de ces PGR en juillet 2008, septembre 2009 et juillet 2011 (Afssaps 2008, 2009, 2011).

6.1 GARDASIL®

6.1.1 D'après les essais cliniques

La tolérance de Gardasil® a été évaluée à partir de cinq études cliniques (dont quatre versus placebo). Les sujets inclus dans les études ont reçu trois doses de vaccin ou de placebo à J0, M2 et M6.
Seul 0,2 % des sujets ont quitté les études en raison des effets indésirables.

La tolérance a été évaluée soit sur toute la population de l'étude (4 études), soit sur un sous-groupe prédéfini de la population de l'étude (1 étude) en utilisant des carnets de surveillance pendant 14 jours après chaque injection de Gardasil® ou du placebo.
Ainsi, 6 160 sujets ayant reçu Gardasil® (5 088 femmes âgées de 9 à 26 ans et 1 072 garçons âgés de 9 à 15 ans lors de l'inclusion) et 4 064 sujets ayant reçu le placebo ont été suivis à l'aide de carnets de surveillance.

6.1.1.1 Troubles généraux et anomalies liées au site d’injection

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés après administration du Gardasil® sont des douleurs au site d’injection, de la fièvre, un gonflement et un érythème.

De plus, au cours des études cliniques, des effets indésirables qui ont été jugés par l'investigateur en relation avec le vaccin ou avec le placebo, ont été observés dans de rares cas comme des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales, voire des bronchospasmes.

6.1.1.2 Affections de la peau et du tissu sous-cutané

De rares cas d’urticaires ont été rapportés dans le groupe Gardasil®.
Dans les études cliniques, les sujets faisant l'objet d'un suivi de tolérance ont rapporté tous les nouveaux événements médicaux pendant une période allant jusqu'à 4 ans. Parmi les 11 778 sujets ayant reçu Gardasil® et les 9 686 sujets ayant reçu le placebo, 28 cas d'arthrites non spécifiques ont été rapportés, 20 dans le groupe Gardasil® et 8 dans le groupe placebo.

6.1.2 Après la mise sur le marché

Après la commercialisation du Gardasil®, des effets indésirables ont été rapportés et ont été ajoutés dans les RCP par la suite.

6.1.2.1 En France

En juillet 2007, une liste d’effets indésirables est ajoutée aux RCP. Il s’agit de risque de syncope, étourdissements, nausées, vomissements, réactions allergiques notamment anaphylactiques / anaphylactoïdes, bronchospasme, urticaire.
En juillet 2008, après plusieurs cas de syndrome de Guillain-Barré, cet effet indésirable grave est ajouté aux RCP avec également le risque d’adénopathies et de céphalées.
En octobre 2008, une nouvelle liste d’effets indésirables vient compléter les RCP du Gardasil®. Des cas d’arthralgies, de myalgies, d’asthénie, de malaise et de syncope sont ajoutés. Devant ces cas de malaises suivant l’injection de Gardasil®, il a été recommandé aux

médecins de garder leurs patientes allongées et sous leur surveillance au moins 15 minutes après l'administration du vaccin afin d'éviter des chutes pouvant être graves.
En mars 2009, le risque de syncope est encore signalé avec parfois des mouvements tonico-cloniques et en mai 2009, des cas de frissons.
Enfin, en mai 2010, la mention de cas de purpura thrombopénique a été ajoutée. En revanche, les risques d'encéphalomyélite aiguë disseminée n'ont pas été mentionnés.
Des réactions auto-immunes, dont les relations avec la vaccination n'ont pas clairement été établies, ont également été rapportées, bien qu'elles ne figurent pas sur les RCP.
Enfin, deux cas de décès ont été mentionnés, mais n'apparaissent pas liés à la vaccination suite aux analyses effectuées. Le premier cas est celui d'une jeune femme de 20 ans qui est décédée 7 jours après la deuxième injection mais qui présentait des antécédents cardiaques graves et pour laquelle l'option cardiaque est privilégiée. Le deuxième cas est celui d'une jeune femme de 18 ans décédée d'une rupture d'anévrysme 3 mois après la deuxième injection qui ne semble pas liée à celle-ci.

6.1.2.2 Aux Etats-Unis

Un bilan de pharmacovigilance a été publié par le programme VAERS (Vaccines Adverse Event Reporting System) 2,5 ans après la mise sur le marché du Gardasil® (Commission nationale de pharmacovigilance, 2011).
Sur les 12 424 cas d'effets indésirables rapportés, 6,2 % étaient graves avec mention de 32 décès.
On y retrouve des cas de syndrome de Guillain-Barré, syncopes, évènements thromboemboliques.
Récemment, ces données ont été actualisées et sont disponibles en ligne sur le site de la CDC, http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/gardasil.html.
Il est fait mention de 71 décès dont 34 ont été confirmés, mais dont la relation avec la vaccination n'est pas forcément établie.
Une autre étude a été menée aux Etats-Unis sur la sécurité du Gardasil® par le programme Vaccine Safety Datalink. Elle avait pour but d'étudier la survenue de différentes pathologies telles que le syndrome de Guillain-Barré, l'infarctus cérébral, l'accident thromboembolique veineux, convulsions, syncopes, anaphylaxie etc...

Cette analyse n'a pas montré une augmentation du risque des maladies surveillées, à part une légère augmentation du risque d'accident thromboembolique jugée non significative (Gee et al. 2011).

6.2 CERVARIX®

La tolérance du Cervarix® a été étudiée à la fois lors des essais cliniques, mais également en post-commercialisation, c'est-à-dire jusqu'à 7,3 ans après la vaccination.
Le premier bilan du PGR européen et du PGR national a été publié en juillet 2011 (Afssaps, 2011).

6.2.1 Au cours des essais cliniques

6.2.1.1 Les effets indésirables locaux et généraux

Dans les études cliniques qui ont inclues des filles et des femmes âgées de 10 à 72 ans (parmi lesquelles 79,2 % étaient âgées de 10 à 25 ans au moment de l'inclusion), Cervarix® a été administré à 16 142 sujets tandis que 13 811 sujets ont reçu le produit contrôle. Ces sujets ont été suivis pendant toute la durée de l'étude pour détecter des événements indésirables graves. Dans un sous-groupe prédéfini de sujets (Cervarix® = 8 130 versus contrôle = 5 786), les évènements indésirables ont été suivis durant les 30 jours suivant chaque injection.
L'effet indésirable le plus fréquemment observé après l'administration du vaccin a été une douleur au site d'injection survenue après administration de 78 % de l'ensemble des doses. La majorité de ces effets a été d'intensité légère à modérée et de courte durée.
La fréquence des évènements locaux, tels que douleur, gonflement et rougeur, était plus élevée dans le groupe Cervarix®.
Les évènements généraux les plus rencontrés étaient les céphalées et les myalgies.

6.2.1.2 Les maladies auto-immunes

Des cas de réactions auto-immunes ont été rapportés avec Cervarix® tout comme Gardasil®. On a pensé que l'adjuvant ASO_4 pouvait avoir un lien avec la survenue de ces maladies auto-immunes, mais aucun lien n'a été prouvé.

En effet, d'après l'étude de Verstraeten et al. de 2009, l'adjuvant ASO_4 contenu dans le Cervarix® peut interagir avec le système immunitaire afin d'en améliorer la réponse immunitaire et la protection contre les pathologies.
Cependant, d'après les études expérimentales, réalisées par Didierlaurent et al. en 2009, sur le mécanisme d'action de l'ASO_4, celui-ci ne semble pas induire de maladies auto-immunes chez l'Homme.

6.2.2 Après commercialisation

Cervarix® est présent dans plus de 100 pays. D'après les données fournies par GSK, près de 15 millions de doses ont été distribuées dans le monde, dont 4,5 millions au Royaume-Uni depuis septembre 2008.
La tolérance de Cervarix® continue d'être évaluée dans le cadre des plans de gestions des risques et de la pharmacovigilance européens et nationaux. Pour l'instant, Cervarix® présente un profil de tolérance satisfaisant. Cependant, tout comme Gardasil®, il est présent en France sur la liste des médicaments à surveillance particulière en raison d'effets indésirables dont le lien avec la vaccination n'a pas encore été prouvé.

6.3 Conclusion

Les plans de gestion des risques, européen et national, ont permis de confirmer les données des effets indésirables retrouvées lors des essais cliniques. Depuis la commercialisation des vaccins HPV il y a quatre ans, aucun signal particulier n'est apparu concernant la sécurité de la vaccination. Le lien entre vaccination et maladies auto-immunes n'a cependant ni pu être confirmé ni infirmé par ces PGR du fait des limites de la notification spontanée.
Des études sont en cours et commencent à être publiées. Elles pourront apporter plus de réponses et de clarté sur un éventuel lien de cause à effet.
Le bilan des PGR a conduit à émettre des pistes concernant la vaccination en France.
Des propositions ont ainsi été faites. Elles proposent notamment de revoir l'âge de la vaccination en France à l'instar de ce qui est pratiqué au Royaume-Uni et aux USA, afin d'éviter les tranches d'âge dans lesquelles la fréquence de survenue des maladies auto-immunes est la plus importante ; d'uniformiser les RCP concernant les effets indésirables des

deux vaccins ; de rappeler aux médecins les recommandations pratiques, comme le maintien sous surveillance pendant au moins 15 minutes après la vaccination.

7. Vaccination et grossesse/allaitement

Aucune étude n'a été réalisée spécifiquement chez la femme enceinte ou allaitant, que ce soit avec Gardasil® ou Cervarix®.

7.1 Gardasil® et grossesse

Lors des études consacrées à Gardasil®, 3 315 femmes sont devenues enceintes dont
1 657 femmes vaccinées et 1 658 femmes ayant reçu le placebo.
Il n'y pas eu de différence significative d'anomalies génétiques ou de fausses-couches entre les deux groupes.
Les tests réalisés chez l'animal montrent que le vaccin n'a eu aucun effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement de l'embryon ou du foetus, la parturition ou le développement postnatal.
Toutes ces informations recueillies sur la sécurité du Gardasil® au cours de la grossesse sont insuffisantes pour garantir son innocuité chez la femme enceinte et de ce fait, la vaccination doit être reportée après le terme de la grossesse.

7.2 Gardasil® et allaitement

Les études réalisées n'ont pas montré de différences significatives entre les taux d'effets indésirables chez la mère et le nourrisson allaité dans le groupe vacciné et dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de différence non plus au niveau de l'immunogénicité entre les deux groupes.
Gardasil® peut donc être administré chez la femme qui allaite.

7.3 Cervarix® et grossesse

Comme Gardasil®, aucune étude spécifique n'a été menée avec Cervarix® chez les femmes enceintes.

Les résultats obtenus proviennent des études réalisées sur Cervarix®.
Au cours des essais cliniques, il y a eu 1 737 grossesses dont 870 femmes ayant été vaccinées avec Cervarix®.
Les deux groupes n'ont pas montré de différence significative au niveau des grossesses.
Tout comme Gardasil®, les études menées chez l'animal n'ont montré aucun effet délétère de la vaccination par Cervarix® sur la gestation, la fertilité, la parturition et le développement embryonnaire ou foetal.
Cependant, les données ne sont pas suffisantes pour permettre de recommander le vaccin au cours de la grossesse.

7.4 Cervarix® et allaitement

Aucune étude de l'innocuité de Cervarix® chez la femme qui allaite n'a été réalisée et de ce fait, le vaccin ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

8. Interactions avec d'autres médicaments

8.1 Gardasil® et autres médicaments

8.1.1 Utilisation avec d'autres vaccins

L'étude de l'utilisation concomitante de Gardasil® et d'un autre vaccin n'a été réalisée qu'avec le vaccin de l'hépatite B.
Lorsque les deux vaccins sont administrés en des sites d'injection différents de manière concomitante, la réponse immunitaire vis-à-vis des types d'HPV vaccinaux n'est pas modifiée. De même, les taux de séroprotection, à savoir le nombre de sujets ayant un titre anti-HBs $\geq$ 10mlU/mL, n'ont pas été modifiés. Seules les moyennes géométriques des titres d'anticoprs anti-HBs étaient inférieures lors de l'administration simultanée des deux vaccins, sans que l'on connaisse la signification clinique de cette observation.

8.1.2 Utilisation avec les contraceptifs hormonaux

Un grand nombre de femmes (57,5 %), présentes dans les essais cliniques et ayant reçu Gardasil®, avait une contraception orale. Celle-ci ne semble pas modifier l'efficacité du vaccin (Sanofi Pasteur MSD, 2010).

8.2 Cervarix® et autres médicaments

8.2.1 Utilisation avec d'autres vaccins

Cervarix® peut être administré simultanément avec un vaccin combiné de rappel diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire) avec ou sans valence poliomyélitique inactivée (vaccins dTca, dTca-P) sans qu'il y ait de modifications de la réponse immunitaire vis-à-vis de chacun des antigènes de l'un ou l'autre vaccin. Seule une diminution de la moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps anti-HPV 16 et 18 a été observée lors de l'administration de Cervarix® et du vaccin dTca-P à un mois d'intervalle, sans que la signification clinique de cette observation ne soit connue.
De la même façon, Cervarix® peut être administré simultanément avec le vaccin combiné contre l'hépatite A (vaccin inactivé) et contre l'hépatite B (ADNr) (Twinrix®, vaccin Hépatite A/Hépatite B), sans qu'il y ait de différence au niveau des titres d'anticorps des deux vaccins.
Lors d'une co-administration, les deux vaccins doivent être injectés en des sites différents.

8.2.2 Utilisation avec des contraceptifs hormonaux

Environ 60 % des femmes incluses dans les études et vaccinées par Cervarix® prenaient une contraception orale. Celle-ci ne semble pas avoir eu d'influence sur l'efficacité du vaccin.

8.2.3 Utilisation de traitements immunosuppresseurs systémiques

Comme avec d'autres vaccins, la réponse immunitaire de Cervarix® peut ne pas être suffisante chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

9. CONCLUSION

Les vaccins antipapillomavirus humains ont été créés et mis sur le marché pour permettre de réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus. Ils se basent sur la relation existant entre le développement d'un cancer et le virus responsable de lésions précancéreuses. Cependant, leur efficacité réelle n'a pu être observée que sur ces lésions précancéreuses de bas et de haut grade, le cancer mettant plusieurs dizaines d'années à se développer.

Nous n'avons donc aujourd'hui pas encore le recul suffisant pour évaluer leur réelle efficacité sur la diminution de l'incidence du cancer du col.

De plus, les études ont montré que leur efficacité optimale n'est observée que chez les jeunes filles n'ayant encore jamais été en contact avec les HPV et que celle-ci diminuait nettement dans les groupes de jeunes filles ayant déjà été en contact avec les virus. Il faut donc insister sur le fait que la vaccination est vraiment efficace chez les jeunes filles les plus jeunes n'ayant pas eu encore de rapports sexuels. Le rattrapage autorisé en France des jeunes filles de 15 à 23 ans dans la première année suivant le début de leur vie sexuelle semble donc étonnant, étant donnée la prévalence des papillomavirus humains.

Il faut donc rappeler aux jeunes filles désireuses de se faire vacciner qu'elles doivent impérativement continuer à se faire dépister par FCU et que la vaccination antiHPV ne confère une immunité que vis-à-vis de deux types d'HPV et donc ne protège pas contre 30 % des cancers du col.

Le profil de tolérance des vaccins apparaît satisfaisant bien que sujet à controverses dans de nombreux pays du monde. En effet, des effets indésirables graves sont survenus après la vaccination mais n'ont pas été attribués aux vaccins HPV.

D'autres controverses entourent les vaccins antiHPV et leur mise sur le marché a soulevé de nombreuses questions. Nous allons donc envisager dans une dernière partie, la place que doit avoir cette vaccination dans la prévention du cancer utérin.

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

1. Dépistage *versus* vaccination

A l'heure actuelle, la prévention du cancer du col de l'utérus est basée sur le dépistage cytologique par frottis cervical (FCU).
En France, il est recommandé par l' ANAES depuis 2002 le dépistage des femmes âgées de 25 à 65 ans, tous les trois ans, après deux FCU normaux à un an d'intervalle.
Le test HPV n'est actuellement utilisé et remboursé que pour permettre le tri des frottis révélant une atypie malpighienne de signification indéterminée (ASC-US).

Le frottis présente cependant des points faibles qui expliquent la survenue en France de 3 068 nouveaux cas de cancers invasifs et de 1 067 décès en 2005, à savoir :

- Au niveau de l'analyse : un prélèvement opérateur et anatomie dépendant, des variations de lectures importantes entre les cytologistes, une faible sensibilité chez les femmes jeunes et pour les lésions glandulaires, mais une spécificité élevée (Ault et al. 2007).

- Au niveau de la couverture : pas de dépistage organisé en France et donc un taux de dépistage insuffisant surtout chez les femmes de plus de 50 ans et avec de fortes disparités régionales et sociales.

Cependant, des efforts ont été opérés pour améliorer la qualité de l'analyse comme :

- La généralisation du système Bethesda 2001 qui oblige à une évaluation de la qualité du frottis et à une uniformisation des résultas (Ault et al. 2007),
- L'utilisation des frottis en couche mince qui permet de diminuer le nombre de prélèvements ininterprétables sans toutefois améliorer la sensibilité et en diminuant la spécificité des frottis ASC-US les plus fréquents,
- La recherche de la présence d'un papillomavirus à haut risque oncogène au niveau génital.

1.1 Les apports et l'utilisation du test HPV en routine ?

Le bénéfice de l'utilisation du test HPV a été envisagé avec deux options possibles :

- Le dépistage combiné, associant dépistage cytologique et virologique au-delà de 30 ans, tel que recommandé par deux sociétés savantes américaines (Ault et al. 2007), mais le bénéfice semble marginal par rapport au coût engendré ;
- Le dépistage viral primaire et le triage cytologique grâce au test HPV. Ce choix serait justifié par la sensibilité élevée du test HPV et par la compensation de sa mauvaise spécificité par le FCU. En effet, le risque de l'utilisation du test HPV par rapport à la cytologie est sa moins bonne spécificité avec un risque de surdiagnostic de lésions spontanément régressives et de traitement chez des femmes jeunes, avec un effet délétère possible sur leur fertilité.

Les Recommandations pour la Pratique Clinique "prévention du cancer du col utérin" du CNGOF et de la SFCPCV (Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale) publiées en 2007 (Ault et al. 2007) ont préconisé des études pilotes en France sur le dépistage viral primaire avec triage cytologique et sur la nécessité d'organiser le dépistage.

Cinq grands essais européens, randomisés ont été publiés, comparant le dépistage virologique et cytologique, ainsi qu'un essai indien et un essai canadien.

Ces différents essais ont permis de soulever des problèmes quant à l'introduction du test HPV en dépistage :

1) La gestion des patientes ayant un frottis normal et un test HPV positif, où comment distinguer les patientes porteuses d'HPV de celles qui ont ou sont susceptibles de présenter des lésions d'évolution grave. Plusieurs pistes ont été explorées quant au tri des ces patientes.

2) Le problème de l'espacement des tests. En effet, il s'agit d'un paramètre majeur d'un point de vue économique. Le surcoût des tests HPV pourrait être compensé au moins partiellement par l'espacement des tests, qui selon la plupart des études serait optimal tous les cinq ans ou plus.

3) Les problèmes techniques, importants dans le cadre d'un dépistage de masse.

Exemple avec le test HC2, seul reconnu par la FDA : il présente des réactions croisées avec des HPV à bas risque, avec une VPP diminuée et des faux-négatifs lorsque le matériel analysé est insuffisant et impose des procédures de contrôle.

4) Les problèmes économiques, avec des tests ayant un coût variant du simple au double. Ceux-ci semblent trouver des solutions coût-efficacité dans la pratique des autoprélèvements (les femmes effectuent elle-même le prélèvement de quelques cellules au niveau vaginal par léger frottement à l'aide d'un écouvillon), l'espacement des tests, le choix d'une stratégie de dépistage tenant compte de l'âge des patientes et de leur statut vaccinal, une politique de tri des tests positifs (Ault et al. 2007), c'est-à-dire dans l'organisation rigoureuse du dépistage et de l'après-dépistage.

5) Le problème du dépistage chez les très jeunes femmes, de l'âge de début du dépistage et sa périodicité, de la conduite à adopter en cas de frottis pathologique. En effet, la jeune femme présente des particularités, comme une forte prévalence aux infections (test HPV peu rentable !) mais avec une clairance virale élevée.

6) Le problème de la politique de dépistage chez les patientes vaccinées.

Le test HPV, avec une sensibilité supérieure au frottis et une faible spécificité pouvant être compensée par le frottis cytologique, présente un intérêt individuel indéniable.
Cependant, il a également des défauts. Ainsi, lors d'un dépistage de masse, sa plus grande sensibilité disparaît pour les lésions de haut grade dès lors que le dépistage cytologique est organisé, puisque la répétition des frottis compense leur manque de sensibilité. Il permet le diagnostic plus précoce de lésions de haut grade, mais avec un risque de sur-traitement des lésions qui pourraient régresser spontanément (CIN2).

C'est pourquoi pour améliorer les performances du test HPV, plusieurs pistes ont été évoquées :

- L'utilisation d'un tri cytologique ou autre en particulier chez les femmes jeunes chez lesquelles la prévalence des infections HPV est importante : les protocoles restent à définir et à valider en France à grande échelle ;

- La détermination des tests validés en comparaison du test HC2 et d'un seuil de positivité qui soit pertinent en clinique ;
- L'utilisation de marqueurs d'évolutivité (transcrits mRNA, protéine p16) ou de risque (charge virale, génotypage) permettant de discriminer les infections persistantes des infections transitoires.

Enfin, le test HPV présente des avantages vis-à-vis de la cytologie classique, comme :
- Le prélèvement opérateur-indépendant avec les autoprélèvements,
- Le potentiel d'espacement des tests et donc une amélioration de l'observance,
- La possibilité de "toucher" les femmes à la marge du dépistage avec le système d'autoprélèvement.

Malgré tout, la priorité qui se dégage au niveau du dépistage en France est d'améliorer son organisation, que les tests HPV soient utilisés ou non.

1.2 Impact de la vaccination sur le dépistage du cancer du col ?

1.2.1 Sur la participation au dépistage

La vaccination aura des effets potentiellement négatifs vis-à-vis du dépistage en France.
En effet, d'après les avis rendus par la Commission de Transparence concernant les deux vaccins sur le marché, plusieurs effets négatifs de la vaccination sur le dépistage sont à redouter (HAS, 2010) :
- Une "diminution de l'utilisation du préservatif; le vaccin pouvant être perçu comme une protection contre toutes les maladies sexuellement transmissibles ;
- Une diminution du recours au dépistage du cancer du col de l'utérus alors que 30 % des cancers du col sont liés à d'autres types d'HPV oncogènes que ceux contenus dans les deux vaccins commercialisés ;
- Un décalage de l'incidence du cancer du col vers un âge plus avancé si un rappel devait s'avérer nécessaire et si certaines femmes négligeaient d'y recourir ;
- Un risque de voir augmenter le nombre de cancers du col de l'utérus dus à des types d'HPV oncogènes autres que 16 et 18."

La commission a également rappelé son souhait que le dépistage des lésions cancéreuses et précancéreuses en France par FCU soit mis en place et organisé sur l'ensemble du territoire français.

Le message véhiculé par la publicité relative aux vaccins du col de l'utérus pourrait également avoir une influence sur la participation au dépistage et a été dénoncée pour cette raison.
En effet, les publicités n'insistent pas assez sur l'importance du dépistage en parallèle de la vaccination et d'après une enquête réalisée auprès de 508 élèves de classe de seconde au lycée, le message concernant la protection par la vaccination contre le cancer du col semblait assimilé contrairement à celui de l'importance du dépistage par FCU.

1.2.2 Sur l'efficience globale de la prévention

Dans la majeure partie des modélisations réalisées, les effets de la vaccination sur l'incidence du cancer du col viendraient s'ajouter à ceux du dépistage.
D'après une évaluation médico-économique réalisée par l'InVS en 2007 (Dervaux et al. 2007), l'association du dépistage organisé et de la vaccination permettrait :

- "De limiter ou de prévenir l'augmentation, sur la période de 70 ans considérée, du nombre de lésions précancéreuses diagnostiquées (de + 8,6 % pour une couverture de 30 % à - 13,4 % pour une couverture de 80 %) ;
- de réduire l'incidence du cancer du col et la mortalité due à ce cancer au-delà de l'effet propre de chaque intervention mise en œuvre isolément : pour une couverture vaccinale de 80 %, des réductions de 34,3 % et 32,2 % par rapport à la situation actuelle sont attendues de la mise en œuvre des deux interventions, concernant respectivement l'incidence et la mortalité ; cette réduction de 34,3 % de l'incidence du cancer étant plus de 2 fois supérieure à celle attendue de la mise en œuvre de la seule organisation du dépistage (16,1 %)."

Ces résultats sont corroborés par une autre étude réalisée en France (Detournay et al. 2009).
En effet, plus le recours au dépistage est important et plus la couverture vaccinale est bonne, plus l'incidence du cancer du col et la mortalité diminuent. Cependant, l'incidence d'un taux élevé de dépistage est plus importante que l'incidence d'une couverture vaccinale élevée. La vaccination permettrait quant à elle d'éliminer des lésions de bas grade, ce que ne permet pas le dépistage.

D’autres modélisations ont montré, quant à elles, les effets néfastes potentiels de la vaccination sur le dépistage, comme une diminution des performances de la cytologie, un risque d’augmentation de l’incidence des cancers du col et de la mortalité si les femmes vaccinées ne se faisaient pas dépister correctement.

Actuellement, la prévalence des anomalies cytologiques des 6 millions de frottis annuellement pratiqués en France est d’environ 4 %. Dans 30 % des cas, les anomalies cytologiques de type LSIL sont dues à HPV 16 et/ou 18 et dans 64 % des cas, ces deux génotypes sont responsables des CIN2+.

La vaccination va donc entraîner une diminution des anomalies cytologiques viro-induites par les HPV 16 et 18. La prévalence des frottis anormaux passera donc en dessous du seuil de 2%. Ceci aura pour conséquence une baisse de la VPP des FCU, diminuant ainsi leur pertinence, ainsi qu’une diminution de la sensibilité par le fait du manque d’expérience des cytologistes, de moins en moins confrontés à des frottis anormaux au cours de leur activité. Le test HPV verra son utilité augmentée dans cette population avec son excellente VPN. En cas de négativité du test HPV, l’intervalle entre deux dépistages pourra être espacé à 5 ou 6 ans, contre les 3 ans actuellement préconisés.

L’idée serait donc d’associer un test HPV en dépistage primaire pour diagnostiquer les cas positifs aux HPV oncogènes avec la cytologie pour trier ces cas positifs en fonction des lésions présentes ou non.

L’autoprélèvement est également suggéré afin de permettre le dépistage de femmes pour qui l’examen gynécologique est un frein et qui pensent être protégées par la vaccination. Ceci apparaît particulièrement intéressant pour les femmes de plus de 50 ans, notamment à la Réunion, pour qui l’acte médical est un obstacle à la pratique du frottis.

1.3 Conclusion

La vaccination pourrait avoir un effet négatif sur l’incidence des cancers du col si le dépistage n’est pas organisé. Une couverture vaccinale optimale et un recours optimisé au dépistage sont les clés de la réussite de la lutte contre le cancer du col.

En France, à l’heure actuelle, ni l’un ni l’autre ne sont encore au point même si des travaux sont en cours en ce sens.

2. Rapport coût/bénéfice de la vaccination anti-HPV en France

Une étude réalisée en avril 2011 par Fagot et al. sur la vaccination HPV en France a évalué le rapport coût/bénéfice de celle-ci.

Il s'avère que la couverture vaccinale en France en 2009 est insuffisante que ce soit dans la population cible ou dans la population de rattrapage. Seules 28,5 % des filles âgées de 14 ans ont reçu les trois doses de vaccins en 2007 et 2008. Au niveau des pays européens ayant recommandé également la vaccination antipapillomavirus sans programme de vaccination, les taux de vaccination sont également bas. Seuls les pays ayant mis en place des programmes de vaccination *via* les écoles ont un taux de couverture élevé, pouvant même atteindre 80 % au Royaume-Uni.

En France, le dépistage du cancer du col est spontané et se base sur la cytologie. Un modèle de rentabilité a été développé en 2007 (Dervaux et al. 2007) afin d'évaluer l'effet sur le cancer du col de l'utérus de la vaccination HPV combinée à un dépistage opportuniste ou organisé comparé aux programmes de dépistage seuls.

Ce modèle de Markov se base principalement sur les paramètres du modèle de Myers (Myers et al. 2000) et a été adapté à la situation épidémiologique française.

D'après le modèle, la diminution de la mortalité par cancer du col de l'utérus serait la même (19,5 % contre 19,9 %) au cours des 70 prochaines années avec un programme national de dépistage sans vaccination et avec le dépistage spontané actuel et une couverture vaccinale de 80 % des jeunes femmes de 14 à 26 ans n'ayant pas encore eu de rapports sexuels. Cependant, le coût de la deuxième option, combinant dépistage individuel et vaccination HPV, est presque deux fois plus élevé qu'un programme de dépistage organisé seul.

L'association du dépistage organisé et de la vaccination HPV des jeunes femmes de 14 à 26 ans n'ayant pas eu de rapports sexuels diminuerait la mortalité actuelle par cancer du col de l'utérus de 35 %, avec un rapport coût-efficacité acceptable.

Devant ces résultats, le Groupe de Travail sur la vaccination contre les papillomavirus (CSHP 2007) a souligné l'importance de la mise en place d'un dépistage organisé en France et a préconisé un taux de couverture vaccinale de 80 % pour les trois doses. Un autre modèle de Markov a également conclu que la vaccination HPV des jeunes femmes âgées de 14 ans associée au dépistage individuel français était une stratégie rentable sous réserve d'une couverture vaccinale de 80 % (Bergeron et al. 2008).

La couverture vaccinale HPV en France est loin d'être optimale en comparaison de ce qui était espéré dans les modèles de rentabilité.

L'autre problème est la conformité au schéma vaccinal complet. D'après l'étude, 70,3 % des femmes de la cohorte ont reçu les trois doses de vaccin fin 2009. Ceci signifie donc que 30 % des jeunes femmes ayant commencé la vaccination en 2007 ou 2008 n'a jamais reçu les trois doses avant fin 2009, menant à une possible faible immunité vis-à-vis des HPV 16/18. La meilleure observance du schéma vaccinal a cependant été observée dans la population cible.
En France, le coût global des vaccins HPV pour la Sécurité Sociale était d'environ 280 millions d'euros au 31 décembre 2009 avec une observance maximale de 35,6 % pour les trois doses. Ce montant aurait été beaucoup plus important avec un taux de couverture de 80 %. De plus, la durée de protection est actuellement toujours inconnue (EMA, Gardasil® et Cervarix®) et le besoin de doses de rappel ne peut être exclu.
En raison du faible taux de couverture vaccinale actuel, les 280 millions d'euros dépensés peuvent avoir un impact épidémiologique inférieur à celui prévu par les modèles sur la morbidité et la mortalité liées au cancer du col.
En conséquence, il devient crucial d'analyser les raisons de la faible observance de la vaccination HPV en France pour la population cible des filles âgées de 14 ans.
Une des raisons pourrait être que 35 % du prix des vaccins n'est pas remboursé par la Sécurité sociale et peut donc être un frein pour les personnes ne possédant pas de mutuelle.
L'efficacité ou la sécurité remise en cause des vaccins pourraient également être une cause de la faible couverture vaccinale.

- Conclusion :

Les taux de couverture des vaccins HPV sont beaucoup plus faibles que ce qui était attendu. Les raisons pourraient être liées à l'acceptabilité et à la confiance dans les vaccins HPV. Au vu du faible taux vaccinal, la rentabilité de la vaccination associée au dépistage spontané ou organisé doit être réévaluée. Il faudra également prendre en compte dans les futurs modèles l'éventualité de doses de rappel et de prix inférieurs de ces vaccins.

3. Recommandations officielles concernant la vaccination HPV

Le Haut Conseil de la santé publique a émis, le 17 décembre 2010, un avis relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans.
Celui-ci faisait suite à un premier avis du 9 mars 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus 6, 11, 16 et 18 et à un deuxième avis, publié le 14 décembre 2007, relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent.

Dans ce second avis, le HCSP recommandait à l'époque préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent. Les raisons avancées étaient :
- "L'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et néoplasies intra-épithéliales de bas grade ou CIN 1) ;
- L'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus) ;
- Une efficacité non formellement démontrée, bien que vraisemblable, du vaccin bivalent sur les lésions CIN 2 ou de plus haut grade liées au génotype 18 ;
- L'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant ASO_4 contenu dans le vaccin bivalent".

En décembre 2010, le HCSP revient sur ces recommandations au vu de nouvelles données concernant les vaccins HPV (annexe IV).
En effet, plusieurs données relatives au vaccin bivalent sont venues modifier les recommandations comme :
- L'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions de type CIN2 ou plus liées au génotype 18.
- La tolérance satisfaisante de l'adjuvant $AS0_4$ du vaccin bivalent, notamment en ce qui concerne les réactions auto-immunes.
- La plus grande capacité du vaccin bivalent à induire une protection croisée.

Le HCSP considère donc qu'il n'y a plus de lieu de recommander préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent.
Il rappelle également l'importance primordiale qui doit être accordée au dépistage et à sa promotion et que la couverture vaccinale est insuffisante et qu'elle doit être à tout prix améliorée dans la population cible des jeunes filles de 14 ans.

4. Situation à la Réunion

Sur l'île, le cancer du col de l'utérus est responsable de 20 % des décès (Conseil économique social et environnemental, 2009). Il est au troisième rang des cancers chez les Réunionnaises.
La Réunion a été choisie pour expérimenter le dépistage organisé du cancer du col.
En effet, le taux de couverture du dépistage dans les DOM est beaucoup plus bas qu'en métropole avec en moyenne une différence de -10 %.
En 2006-2008, le taux de couverture du dépistage chez les femmes de 25 à 65 ans, était de 47,9 % à la Réunion.
L'Union Régionale des Médecins Libéraux de l'île (URML) s'est élevée contre la vaccination antipapillomavirus et contre la publicité faite autour des vaccins. Ils estiment que la vaccination pourrait nuire au dépistage en entraînant un moindre recours des femmes à ce dernier et que les informations fournies par les laboratoires commercialisant les vaccins ne sont pas explicites et ne prônent pas un recours au dépistage. L'URML de la Réunion souhaite valoriser le FCU et dans ce cadre, voudrait réaliser, en partenariat avec tous les professionnels de santé (médecins généralistes, gynécologues, anatomo-cytopathologistes, infirmiers, sage-femmes...) un DVD sur le FCU qui serait envoyé à tous les préleveurs, ainsi qu'une grande campagne médiatique auprès des femmes pour qu'elles aient recours au dépistage régulièrement.
La répartition des médecins sur l'île, notamment des généralistes, n'est pas homogène et le nombre de médecins insuffisant. Certaines régions de l'île, comme l'Est et le Sud, et certaines communes ont un fort déficit en professionnels de santé.
En revanche, les infirmiers et les sage-femmes sont beaucoup mieux représentés et répartis. Ils pourraient être une des clés pour faire passer le message sur l'importance du dépistage et pour pallier le manque de médecins.

IV. Controverses autour de la vaccination antipapillomavirus : que lui reproche-t-on ?

Depuis leur mise sur le marché, les vaccins antipapillomavirus ont suscités de nombreuses controverses au sein du monde médical.

A la Réunion, l'Union Régionale des Médecins Libéraux, dans son désir de lutte contre la désinformation médicale, en a fait son "cheval de bataille".
Mais que reproche-t-on réellement à ces vaccins ?
Nous allons essayer de faire le point sur les différentes questions que soulève la vaccination antipapillomavirus.

1. Efficacité réelle du vaccin ?

Depuis la mise sur le marché du Gardasil® en 2006, de nombreux articles ont été publiés suite aux essais cliniques réalisés.
En effet, un des principaux reproches fait à l'encontre des vaccins antiHPV concerne leur efficacité réelle sur le cancer du col de l'utérus. Celle-ci ne sera connue que dans plusieurs années, le cancer du col mettant quinze à vingt ans à se développer.

1.1 Des résultats d'efficacité pouvant être mal interprétés ?

Les détracteurs de la vaccination reprochent le manque de transparence des laboratoires et le manque d'information du grand public concernant l'efficacité réelle des vaccins.
En effet, l'efficacité vaccinale de 100 % concerne les souches HPV 16 et 18 et les jeunes femmes n'ayant jamais été en contact avec ces deux types d'HPV. Lorsqu'on observe les chiffres d'efficacité dans le groupe dit "en intention de traiter", c'est-à-dire l'ensemble des jeunes femmes ayant ou non été en contact avec les HPV 16 et 18, l'efficacité n'est plus que de l'ordre de 44%.
De même, lorsqu'on considère les lésions types CIN 2/3 ou plus du col de l'utérus tous types d'HPV confondus, le bénéfice obtenu avec le vaccin n'est plus que de l'ordre de 17 % (URML, 2006).
L'URML de la Réunion évoque également la possibilité que la vaccination de jeunes femmes déjà porteuses du virus HPV 16 et/ou 18 aggrave les lésions. L'URML s'appuie en effet sur des données publiées par la FDA (URML, 2006).

Tab. XVI : Evaluation du potentiel de Gardasil® à éviter la pathologie cervicale chez les sujets qui ont une infection persistante vraie à un type d'HPV contenu dans le vaccin avant la vaccination.

1. Evaluation of the potential of Gardasil™ to enhance cervical disease in subjects who had evidence of persistent infection with vaccine-relevant HPV types prior to vaccination.

Source : VRBPAC Background Document Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine
May 18, 2006 VRBPAC Meeting

The results of exploratory subgroup analyses for study 013 suggested a concern that subjects who were seropositive and PCR-positive for the vaccine-relevant HPV types had a greater number of CIN 2/3 or worse cases as demonstrated in the following table:

Table 17. Study 013: Applicant's analysis of efficacy against vaccine-relevant HPV types CIN 2/3 or worse among subjects who were PCR positive and seropositive for relevant HPV types at day 1. [From original BLA, study 013 CSR, Table 11-88, p. 636]

	Gardasil™ N=2717				Placebo N=2725					
Endpoint	N (subgroup)	Number of cases	PY at risk	Incidence Rate per 100 person years at risk	N (subgroup)	Number of cases	PY at risk	Incidence Rate per 100 person years at risk	Observed Efficacy	95% CI
HPV 6/11/16/18 CIN 2/3 or worse	156	**31**	278.9	11.1	137	**19**	247.1	7.7	-44.6%	<0.0, 8.5%

Ceci est toutefois à prendre avec précaution car les sous-groupes placebo et Gardasil® n'étaient pas comparables à l'inclusion (6,5 % de patientes ayant un frottis avec HSIL dans le groupe Gardasil® contre 3,7 % dans le groupe placebo (Afssaps PGR).

1.2 Une efficacité moindre que celle décrite par les laboratoires ?

La vaccination antipapillomavirus soulève également des questions quant au bénéfice attendu dans la lutte contre le cancer du col.

En effet, comme nous l'avons évoqué précédemment, certaines études évoquent l'effet négatif que pourrait avoir la vaccination vis-à-vis du dépistage avec un moindre recours des jeunes femmes vaccinées à ce dernier. Ceci pourrait avoir pour conséquence une augmentation de l'incidence des cancers du col dus à d'autres types d'HPV oncogènes.

De même, l'immunité conférée par la vaccination est encore inconnue, tout comme la nécessité d'un rappel. Certains évoquent donc, si un rappel était nécessaire, le problème des femmes ne se faisant pas re-vacciner. En effet, l'incidence du cancer du col pourrait être déplacée vers un âge plus avancé.

1.3 Le dépistage organisé du cancer du col serait plus “rentable” et plus efficace

Il a été démontré que le dépistage organisé serait plus efficace pour faire reculer l’incidence du cancer du col que la vaccination et qu’il serait plus rentable pour notre système d’Assurance Maladie. Les “opposants” à la vaccination avancent donc cet argument pour promouvoir le dépistage organisé. Ils reprochent également aux pouvoirs publics l’absence de campagne de dépistage du cancer du col en France. Ceci est en train d’évoluer avec les nouvelles campagnes organisées dans les nouveaux départements pilotes en terme de dépistage organisé. On verra peut être d’ici quelques années la généralisation au plan national de ce type de dépistage.

2. De possibles effets indésirables graves ?

Des cas de décès inexpliqués et d’effets indésirables graves ont été signalés suite à l’injection de Gardasil® et Cervarix® dans plusieurs pays du Monde (USA, Australie, Allemagne...).
Cependant, aucun lien de causalité n’a pu être établi entre ces faits et la vaccination antipapillomavirus.
L’Afssaps, dans son plan de gestion des risques, a donc rappelé que le lien entre les deux cas européens de morts subites inexpliquées suite à l’injection de Gardasil® survenue en janvier 2008 n’avait pu être établi d’après l’Agence européenne du médicament (EMEA).

Suite à des cas de Guillain-Barré signalés aux Etats-Unis (38 cas de Guillain-Barré et 18 cas de morts suspectes (Sanofi Pasteur MSD, 2010), dont dix sont apparus dans les 24 heures post-vaccination), l’EMEA a décidé de modifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour notamment inclure le risque de syndrome de Guillain-Barré en mai 2008. Cependant, à nouveau aucun lien de causalité n’a pu être clairement établi avec la vaccination.

Certains détracteurs du Gardasil® reprochent aux autorités de ne pas réaliser de dépistage préalable des jeunes femmes, afin de savoir si elles sont porteuses ou non d’HPV. En effet, d’après un rapport de la FDA (Garland et al. 2007), les jeunes femmes séropositives et PCR positive pour un des types d’HPV contenus dans le vaccin et ayant été vaccinées développent plus de lésions de CIN 2/3 que celles n’ayant jamais été en contact avec les HPV.

Enfin, des cas suspects de pancréatites aigües ont été observés en Australie suite à la vaccination en octobre 2008.

Plus récemment, en juillet 2011, deux jeunes filles ont déposé une demande d'indemnisation à la Commission régionale de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux (Crci) de Lyon. Elles accusent la vaccination par Gardasil® des effets secondaires dont elles sont victimes. Depuis leur vaccination, elles souffrent de crises de paralysie, de maux de tête, de douleurs abdominales, de fièvre, nausées et vertiges. L'AFSSAPS, quant à elle, dit avoir des notifications concernant des "accès fébriles survenant peu de temps après la vaccination" et des cas de maladies auto-immunes dans des proportions égales à celles des autres vaccins (URML, 2006).

Enfin, depuis l'affaire du "Mediator®" l'Afssaps a établi une liste des médicaments sous surveillance renforcée.

Le Gardasil® et le Cervarix® y figurent au motif d'un risque potentiel de survenue de maladies auto-immunes et d'un risque lié à une exposition pendant la grossesse.

A l'heure actuelle, ces doutes sur de potentiels effets indésirables graves de la vaccination subsistent et sont en grande partie responsables du moindre recours des jeunes filles à la prévention primaire et de la mauvaise observance du schéma vaccinal complet.

3. Lobbying pharmaceutique et conflits d'intérêts ?

La question des conflits d'intérêts est souvent évoquée autour de la vaccination anti-HPV.

En effet, de nombreuses études réalisées et de nombreux groupes d'experts présentent des conflits d'intérêts.

Dans sa thèse de Médecine, Vanessa Roddier-Herlant dénonce des conflits d'intérêts dans les études réalisées sur Gardasil®, ainsi que dans les formations destinées aux médecins, souvent financées par les laboratoires commercialisant les vaccins (Roddier-herlant V, 2009). Elle met en évidence l'important lobbying exercé par Merck. Elle pointe les pressions exercées sur certains hommes politiques, sur certaines sociétés savantes...

Elle parle, par exemple, de l'importante pression exercée sur les pouvoirs publics pour mettre sur le marché un vaccin avant même la fin des études de Phase III et avant même que l'on connaisse l'efficacité réelle de la vaccination et la durée de l'immunité.

Enfin, en Suisse, un livre intitulé *la piqûre de trop ? Pourquoi vaccine-t-on les jeunes filles contre le cancer du col de l'utérus ?* écrit par une journaliste Catherine Riva et par le Docteur Jean-Pierre Spinosa, publiée aux éditions Xenia en 2010, dénonce la trop grande proximité entre l'industrie, la recherche et le corps médical concernant la vaccination antipapillomavirus. Ils démontrent comment le cancer du col de l'utérus est devenu un problème majeur de santé publique alors même que la prévalence de ce cancer en Europe est faible par rapport à d'autres pays du monde et que le dépistage organisé suffirait à la faire diminuer. Ils dénoncent un "marketing sans faille sur fond de conflits d'intérêts".

4. Une Autorisation de mise sur le marché précipitée ?

Beaucoup reprochent une mise sur le marché trop rapide du Gardasil® en 2006. En effet, alors que les études de phase III ne sont pas encore terminées et que seuls des résultats partiels sont disponibles, le Gardasil® obtient son AMM aux USA en juin 2006. De même, le Cervarix® obtient son AMM en 2007 alors que les résultats de la principale étude d'efficacité PATRICIA viennent seulement d'être publiés.

La France a donc autorisé la mise sur le marché de vaccins dont elle ignore l'efficacité réelle sur l'incidence du cancer, la durée de protection et enfin si la vaccination va faire apparaître de nouvelles souches d'HPV oncogènes, capables de remplacer les HPV 16 et 18, bien que comme nous l'avons vu dans le paragraphe 3.5, cela semble peu probable.

A l'heure actuelle, les hautes autorités de santé, comme l'Afssaps, la HAS et le HCSP, reviennent peu à peu sur leurs recommandations initiales et semblent reprendre les choses à zéro avec une mise en avant du dépistage, une minimisation de l'efficacité des vaccins et même des mises en garde vis-à-vis de ces derniers, notamment en cas de rappels.

5. La publicité autour de la vaccination agressive et culpabilisante ?

Les laboratoires commercialisant Gardasil® et Cervarix® ont inondé les médias de publicité concernant leurs vaccins (télévision, radio, cinéma). Celles-ci apparaissent moralisatrices et visent les mères des jeunes filles avec pour message "vous pouvez éviter à votre fille de développer un cancer du col de l'utérus en les faisant vacciner". Ceci sous-entend que pour être une bonne mère il faut faire vacciner sa fille pour la protéger.

Pour contrecarrer les publicités faites par les laboratoires pharmaceutiques pour promouvoir la vaccination HPV, l'URML a fait publier dans le journal "Le Monde" des 7-8 septembre 2007 une publicité dans laquelle elle mettait en avant certains points concernant les vaccins HPV, à savoir sur la durée de leur efficacité dans le temps, sur le fait qu'il ne protège que contre certains types d'HPV et sur la tolérance à long terme inconnue (annexe V).

Le message publicitaire présente les vaccins antipapillomavirus comme des "anticancers" et non comme des antiviraux. De plus, la prévention par le frottis y est très peu évoquée ce qui est contraire aux recommandations.

Le HCSP, dans son avis du 21 janvier 2011, relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin papillomavirus humains quadrivalent Gardasil®, rappelle que "les campagnes publicitaires auprès du public pour des vaccins ne sont autorisées que si elles sont assorties, de façon clairement identifiée, des mentions minimales obligatoires *in extenso* facilement audibles et lisibles, selon le support du message publicitaire concerné et sans renvoi, que le Haut Conseil de la santé publique détermine sur la base de ses avis", selon l'article L.5122-6 modifié par l'article 110, de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009.

Les mentions minimales obligatoires sont :

- La promotion du "dépistage régulier par frottis cervico-vaginaux dès 25 ans, y compris pour les jeunes femmes vaccinées" ;
- Le rappel de la population cible, concernée par la vaccination, à savoir "les jeunes filles de 14 ans, et en rattrapage, les jeunes filles de 15 à 23 ans sous réserve que la vaccination ait lieu au plus tard dans l'année suivant le début de l'activité sexuelle."

Enfin, le HCSP rappelle que :

- le vaccin ne protège pas contre tous les papillomavirus à l'origine des lésions précancéreuses du col de l'utérus ;
- Le vaccin Gardasil® protège également contre la majorité des condylomes génitaux ;
- Cette vaccination comporte trois injections qui doivent être réalisées avec le même vaccin.

Le 31 août 2010, l'Afssaps a fait interdire une publicité concernant Gardasil® destinée aux professionnels de santé (annexe VI). En effet, cette publicité pour Gardasil® a été publié lors d'un colloque médical et "vantée" les performances du vaccin en terme d'efficacité et d'innocuité et a été jugée "abusive" car elle ne permettait pas aux médecins présents de rester objectifs.

CONCLUSION

Il est maintenant très largement admis que certains papillomavirus humains sont responsables d'infections génitales pouvant conduire, après plusieurs dizaines d'années, à un cancer du col de l'utérus.

Ces infections sexuellement transmissibles sont les plus répandues dans le monde et le cancer du col de l'utérus est responsable de nombreux décès dans les pays en voie de développement. Il est aussi certain que la situation est bien différente dans les pays dits développés et que le cancer du col de l'utérus n'a pas la même incidence ni les même conséquences que dans les pays en voie de développement.

En effet, dans notre pays, même s'il reste au dixième rang des cancers chez la femme, ce qui est évidemment encore trop important, il est largement évitable grâce au dépistage et au traitement précoce des lésions cervicales par frottis cervico-utérin.

A la Réunion, la situation est différente car le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer en terme de mortalité chez les femmes. Ceci s'explique, comme nous l'avons vu, par les nombreuses différences culturelles et le moindre recours au frottis, surtout chez les femmes après 50 ans. En effet, le cancer du col est un cancer pouvant être évité s'il est dépisté à temps. Le frottis cervico-utérin reste l'examen clé de la prévention de ce cancer et si les femmes y avaient recours selon les recommandations, il pourrait permettre de le faire disparaître.

Dans ce contexte, en 2007, les vaccins antipapillomavirus apparaissaient comme la solution pour enfin "éradiquer" ce cancer. Avec un recul de quatre ans, la vaccination semble avoir une place dans la lutte contre ce cancer, mais uniquement en association avec le dépistage secondaire. Cette vaccination, mise rapidement sur le marché, soulève de nombreuses interrogations à l'heure actuelle, notamment quant à son efficacité réelle sur la diminution du nombre de cancers du col dans les années à venir. La réponse à cette question ne sera obtenue que dans plusieurs années lorsqu'on aura le recul suffisant pour analyser la réelle efficacité des vaccins sur l'apparition de cancer du col chez les jeunes filles ayant été vaccinées.

Il est donc très important aujourd'hui que les professionnels de santé, notamment les pharmaciens d'officine qui sont en contact permanent avec les patients, continuent à informer les jeunes filles sur le cancer du col et sur les moyens de lutte contre ce dernier.

Le message doit insister sur la complémentarité entre la vaccination, réalisée avant le début de la vie sexuelle, et le dépistage par frottis cervico-utérin selon les recommandations tout au long de la vie de femme. Il faut rappeler à ce jeune public les limites de la vaccination, qu'elle

ne protège que contre deux types d’HPV oncogènes et que seul le dépistage permettra d’éviter un cancer.

Notre rôle est également de rassurer sur cette vaccination et de ne pas rajouter aux craintes qui l’entourent. Il faut également bien faire comprendre à ces jeunes filles que le schéma vaccinal est primordial et insister sur l’observance de celui-ci. De plus, il faut leur rappeler l’importance de se protéger contre toutes les IST. En effet, certaines d’entre elles pourraient négliger l’usage du préservatif pensant être à l’abri grâce à la vaccination.

Quant aux professionnels de santé, il est important qu’ils restent informés et qu’ils gardent l’esprit critique sur les informations qui leur sont fournies par les laboratoires pharmaceutiques, afin qu’ils gardent toute leur objectivité face aux médicaments qui leur sont proposés.

Il sera très important d’observer les conséquences de la vaccination et de la mise en place du dépistage organisé à la Réunion, où les effets attendus devraient être encore plus visibles qu’en métropole du fait de la forte prévalence du cancer du col sur l’île. La vaccination aura t-elle, comme on peut le craindre, un effet délétère sur le recours au dépistage qui pose déjà problème sur l'île ? Le dépistage organisé suffira-t-il à réduire la mortalité liée à ce cancer surtout chez les plus de cinquante ans?

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bibliographie

Alain S, Hantz S, Denis F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. Mt pédiatrie, vol 13, n° 1, janvier-février 2010, P.5-19.

Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe : estimates for 2004. Ann Oncol 2007;18(10):1708-15.

Ault KA, Future II Study group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ : a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet 2007 ; 369:1861-1868.

Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 2005 Mar;32 (Suppl 1) : S16-S24.

Bergeron C, Blanc B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus - Frottis conventionnel ou milieu liquide ? Springer-Verlag. 2005. p.106-108.

Bergeron C, Largeron N, McAllister R, Mathevet P, Remy V. Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. Int JTechnol Assess Health Care. 2008 ; 24:10–9.

Blanc, B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer Verlag. 2005 Aug. 180 p. Dépistage et cancer. ISBN 2-287-22083-6.

Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Castellsagué X, Rusche SA, Lukac S, Bryan JT, Cavanaugh PF Jr, Reisinger KS. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of prophylatic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics Nov. 2006; 118(5):2135-45.

Bonanni P, Boccalini S, Bechini A. Efficacy, duration of immunity and cross protection after HPV vaccination : a review of the evidence. Vaccine. 2009, 27 Suppl 1: A46-A53.

Burchell AN, Winer RL, de SS, Franco EL. Chapter 6 : Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine. 2006 ; 24 (Suppl 3):S52-S61.

Burghardt, E., Pickel, H., Girardi, F. Colposcopy, cervical pathology : textbook and atlas Thieme. 1998. 323 p.

Bégué P. Les vaccins des papillomavirus humains - Leur place dans la prévention du cancer du col utérin. EM INTER / LAVOISIER, 1er juin 2009. 113 p. Rapport de l'académie nationale de Médecine. ISBN 978-2-7430-1160-4.

Chang Y, Brewer NT, Rinas AC, Schmitt K, Smith JS. Evaluating the impact of human papillomavirus vaccines. Vaccine. 2009 Jul 9 ; 27(32):4355-4362.

Cox JT. The development of cervical cancer and its precursors : what is the role of human papillomavirus infection ? Curr Opin Obstet Gynecol 2006;18(Suppl 1) : S5-S13.

De Carvalho, Teixeira LM, Pradel EM, Gabardo J, Joly C, Urbanetz AA. Vaccinating against HPV : physicians' and medical students' point of view. Vaccine. 2009;27(20):2637-40.

Didierlaurent AM et al. AS04, an Aluminium Salt-and TLR64 Agonist-based Adjuvant System induces a transient localized Innate Immune response leading to enhanced adaptative immunity. J Immunol 2009 ;183:6186-6197.

Droullé L. Prévention du cancer du col de l'utérus : dépistage et vaccination. Thèse de doctorat en Pharmacie, Reims, 2007.

Durolek D. Approche anthropologique des réticences des femmes face au frottis à l'île de la Réunion. Thèse de doctorat en Médecine, Dijon, 2002.

Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, Carletti I, Dessy FJ, Trofa AF, Schuind A, Dubin G. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. Hum Vaccin 2009 oct, 5: 705-719.

Fagot JP, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France : uptake, costs and issues for the National Health Insurance. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie, Paris. Vaccine. 27 avril 2011, 29 (19):3610-6.

Fagundes, H., Perez, C.A., Grigsby, P.W, Lockett, M.A. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992 ; 24 (2), 197-204.

Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives. Presse Med. 11 oct 2003;32(33):1545-51.

Franco EL, Ferenczy A. Part III, site-specific precancerous conditions : cervix. In : Franco EL, Rohan TE, eds. Cancer Precursors : Epidemiology, Detection, and Prevention. Springer-Verlag. New York, 2002 : 249-86.

García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis : a review of recent evidence. Int J Cancer 2005;117(4):629-37.

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Bolsego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N. Engl. J. Med. 2007 May 10 ; 356(19): 1928-1943.

Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, Kulldorff M, Lewis E, Fireman B, daley MF, Klein NP, Weintraub ES. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine : findings from the Vaccine Safety Datalink. Vaccine. 2011 oct 26 ; 29(46) : 8279-84.

Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, Fourneau MA, colau B, Suzich J, Losonksy G, Martin MT, Dubin G, Wettendorff MA. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/ aluminium salt combination (ASO_4) compared to aluminium salt only. Vaccine. 2006 Aug 14 ; 24(33-34):5937-49.

Grodzki M, Besson G, Clavel C, Arslan A, Franceschi S, birembaut P, Tommasino M, Zehbe I. Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350G variant. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Apr ; 15 (4):820-2.

Guizard AV, Sauvage M et al. Col utérin - Survie des patients atteints de cancer en France. Étude des registres du réseau Francim. Springer-Verlag. Paris. 406 p. 2007. ISBN : 2-287-39305-6.

Hagensee M, yaegashi N, Galloway DA. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. J Viro. 1993 Jan ; 67(1) : 315-22.

Hantz S, Alain S, Denis F. Vaccins anti-papillomavirus et prévention du cancer du col de l'utérus - avancées et perspectives. La presse médicale, vol 34, n° 10. Juin 2005. p.748 -749.

Hantz S, Alain S, Denis F. Vaccins prophylactiques antipapillomavirus : enjeux et perspectives. Gynécologie Obstétrique et Fertilité. Juillet-août 2006 ; 34(7-8):647-655.

Hantz S, Alain S, Denis F. Antipapillomavirus vaccination. Revue gastroentérologie clinique et biologique, vol 32, n° 5 Pt 2. 2008 May : S221-230.

Harper DM, Franco EL, Wheeler C, ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G. Efficacity of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human

papillomavirus types 16 and 18 in young women : a randomised controlled trial. Lancet. 2004 Nov 13 ; 364(9447):1757-65.

Harper DM., Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18 : follow-up from a randomised control trial. Lancet. 2006 Apr 15 ; 367(9518) : 1247–1255.

Herrero R. Human papillomavirus (HPV) vaccines : limited cross-protection against additional HPV types. Journal Of Infection Diseases. 2009 apr 1 ; 199 (7) : 919-22.

Hill C, Vielh P. Principes généraux du dépistage du cancer du col. *In* Le dépistage du cancer du col de l'utérus - Dépistage et cancer. Springer-Verlag 2005. p.47-55. ISBN : 2-287-22083-6.

Ho GY, Bierman R, Beardsley L, chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med. 1998 Feb 12 ; 338(7) : 423-8.

Jenkins D. A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine : Importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. Gynecology Oncology. 2008 Sep ; 110 (3 Suppl 1) : S18–S25.

Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, koutsky LA, Garland SM, Harper DM, Tang GW, Ferris DG, steben M, Jones RW, Bryan J, Taddeo FJ, Bautista OM, esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego JW, sattler C, Barr E, Paavonen J. Efficacity of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions : a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet 2007 May ; 369(9574) : 1693-702.

Kemp TJ, Hildesheim A, Safaeian M, Dauner JG, Pan Y, Porras C, Schiller JT, Lowy DR, Herrero R, Pinto LA. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralizing antibodies that may mediate cross-protection. Vaccine. 2011 Mar 3 ; 29(11) : 2011-4.

Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jorgensen HO, meijer CJ, Van den Brule AJ. Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men : a prospective follow-up study among Danish soldiers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Jun ; 14(6) : 1528-33.

Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, Alvarez FB, Bautista OM, Jansen KU, Barr E. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervial intraepithelial neoplasia : a randomised controlled trial. Obstet gynecol. 2006 Jan ; 107(1) : 18-27.

Monsonego J. Infections à papillomavirus - État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer. Paris. 2006_a. 245 p.

Monsonego J. Prévention du cancer du col utérin : enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus (Cervical cancer prevention : the impact of HPV vaccination). Elsevier. Paris. 2006_b Jan 20, vol 34, n° 3, pp. 189-201.

Monsonego J. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Springer. Paris. 2007. (528 p) p.140.

Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5 : Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine. 2006 Aug 31 ; 24 Suppl 3 : S3/42-51.

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003 Feb 6 ; 348(6) : 518-27.

Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Diaz M, de Sanjosé S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen ? The international perspective. Int J Cancer. 2004 Aug 20 ; 111(2) : 278-85.

Muñoz N, Castellsagué X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1 : HPV in the etiology of human cancer. Vaccine. 2006 Aug 31 ; 24 Suppl 3 : S3/1-10.

Myers ER, McCrory DC, nanda K, bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. Am J Epidemiol. 2000 Jun 15 ; 151(12) : 1158–71.

Nardelli-Haefliger D, wirthner D, Schiller JT, Lowy DR, Hildesheim A, Ponci F, De Grandi P. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like Particles. J Natl Cancer Inst. 2003 Aug 6 ; 95(15) : 1128-37.

Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Irversen OE et al.: Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus- like particle (VLP) vaccine. Vaccine. 2007 Jun 21 ; 25(26) : 4931-9.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La lutte contre le cancer du col de l'utérus - guide des pratiques essentielles. Département Santé et Recherches génésiques et Département des Maladies chroniques et promotion de la santé. 2006 ; p. 29-35. ISBN : 9789242547009.

Orth G. Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspectives dans le domaine de la prévention de ce cancer. *In :* Blanc B, ed. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. Paris. 2005. p.15-33.

Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia : a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993 Apr ; 12(2) : 186-92.

Paavonen J, FUTURE II Study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med. 2007_a May 10 ; 356(19) : 1915-27.

Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter DL, kitchener HC, Castellsagué X et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2007_b Jun 30 ; 369(9580) : 2161-70.

Paavonen J, naud P, Salmeron J Wheeler CM, Chow SN, Apter D, kitchener H, Castellsagué X et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA) : final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet. 2009 Jul 25 ; 374(9686) : 301-14.

Peto J, Gilham C, deacon J, Taylor C, evans C, Binns W, haywood M, Elanko N, Coleman D, Yule R, Desai M. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study : the Manchester cohort. Br J Cancer. 2004 Aug 31 ; 91(5) : 942-53.

Plaisantin G. Evaluation des comportements des médecins généralistes de l'île de la Réunion vis-à-vis de la vaccination antipapillomavirus. Thèse de doctorat en Médecine, Bordeaux, 2008.

Poolman EM, Elbasha EH, Galvani AP. Vaccination and the evolutionary ecology of human papillomavirus. Vaccine. 2008 Jul 18 ; 26 Suppl 3 : C25-30.

Pouppart A. Infections anogénitales à papillomavirus chez l'homme : diagnostic et prise en charge. Thèse de doctorat en Pharmacie, Nancy, 2005.

Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Soubeyrand B, Leocmach Y, Riethmuller D. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France : EDITH study. Int J Cancer. 2008 jan 15 ; 122(2) : 428-32.

Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mougin C, Riethmuller D. Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France : EDITH study. Int J Cancer. 2008 Jan 15 ; 122(2) : 424-7.

Prétet JL, Jacquard AC, Denis F, Aubin F, Pradat P, Riethmuller D. Distribution des génotypes de papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France : études EDITH. InVs. BEH (Bulletin épidémiologique hebdomadaire) n°29. 2009 Jul 07 ; p. 313-17 ; ISSN: 0245-7466.

Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, Puchalski D, Giacoletti KE, sings HL, Lukac S, Alvarez FB, Barr E. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus- like particle vaccine in preadolescents and : a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J. 2007 Mar ; 26(3) : 201-9.

Richardson H, Kelsall G et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12(6): 485-90.

Riethmuller D, Schaal JP, Mougin C. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. Gynecol Obstet Fertil. 2002 Feb ; 30(2) : 139-46.

Roddier- Herlant V. Le comportement des médecins généralistes vis-à-vis du Gardasil® résulte-t-il d'un choix éclairé? - enquête auprès de 518 médecins généraliste du Rhône. Thèse de doctorat en Médecine, Lyon, 2009.

Rodot C. Le cancer du col de l'utérus à l'île de la Réunion - étude épidémiologique rétrospective sur la période 2000-2001. Thèse de doctorat en Médecine, Dijon, 2002.

Romanowski B, de Borba PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC et al.: Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. Lancet. 2009 Dec 12 ; 374(9706) : 1975-85.

Sanofi Pasteur MSD. Résumé des caractéristiques du Produit Gardasil®. Dernier rectificatif d'AMM. 18/08/2010.

Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales : manuel à l'usage des débutants. Lyon. IARC. 2004. 142 p. ISBN : 92-832-0414-X.

Toudy JY, Sneed-Toudy P. Le cancer du col de l'utérus à l'île de la Réunion : étude épidémiologique rétrospective sur la période 1996-1997 et enquête auprès des médecins généralistes sur leur comportement face au frottis. Thèse de doctorat en Médecine, Bordeaux, 1999.

Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, snijders PJ, Clifford GM, Smith JS, Lazcano-Ponce E, Sukvirach S, Shin HR, de Sanjosé S et al. Sexual behavior, condom use and human papillomavirus : pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 feb ; 15(2) : 326-33.

Verstraeten T, descmaps D, david MP, Zahaf T, hardt K, izurieta P, Dubin G, Breuer T. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. Vaccine. 2008 Dec 2 ; 26(51) : 6630-38.

Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vacccine in young women : a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol. 2005 May ; 6(5) : 271-8.

Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, Olsson SE et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomvirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. Br J CAncer. 2006 Dec 4 ; 95 (11) : 1459-66.

Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5 : Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003 ; (31) : 35-40.

Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, Brown DR, Koutsky LA et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. J Infect Dis. 2009 Apr 1 ; 199(7) : 936-44.

Wieland U, Pfister H. Papillomaviruses in human pathology : epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. Gross Barrasso editors. Human papilloma virus infection : a clinical atlas. Ullstein : Mosby . 1997. p. 1-18.

Woodman CB, Collins S, Winter H, bailey A, Ellis J, Prior P, yates M, Rollason TP, Young LS. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women : a longitudinal cohort study. Lancet. 2001 Jun 9 ; 357(9271) : 1831-6.

Webographie

Acces-Lyon. Schéma du mécanisme infectieux des papillomavirus humains, disponible sur : http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemies-et-agents-infectieux/comprendre/cancer_viro_induits/generalites-sur-linfection-par-les-papillomavirus-humains/infection-par-le-hpv

Afssaps. Gardasil® : troisième bilan du plan de gestion des risques européen et national, juillet 2011. Disponible sur http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/dd74df4740c453f1889d56ef5ddf4387.pdf

Afssaps. Cervarix® : premier bilan du plan de gestion des risques européen et national, 12/07/2011. Disponible sur http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4996b1fadf2eabc77cb08d048f340aa8.pdf

Afssaps. Gardasil® : premier bilan de la surveillance des risques en France, 15/07/2008. Disponible sur http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Gardasil-R-premier-bilan-de-la-surveillance-des-risques-en-France-Communique/(language)/fre-FR

Afssaps. Gardasil® : second bilan du plan de gestion des risques européen et national, 30/09/2009. Disponible sur http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Gardasil-R-Second-bilan-du-plan-de-gestion-des-risques-europeen-et-national-Communique/(language)/fre-FR

Afssaps. Liste des médicaments sous surveillance renforcée-Cervarix®, disponible sur: http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-une-surveillance-renforcee-des-le-debut-de-leur-commercialisation/Medicaments-et-classes-de-medicaments-faisant-l-objet-d-une-surveillance-renforcee-depuis-le-debut-de-la-commercialisation/CERVARIX-R/(language)/fre-FR.

Afssaps. Liste des médicaments sous surveillance renforcée-Gardasil® disponible sur: http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-une-surveillance-renforcee-des-le-debut-de-leur-commercialisation/Medicaments-et-classes-de-medicaments-faisant-l-objet-d-une-surveillance-renforcee-depuis-le-debut-de-la-commercialisation/GARDASIL-R/(language)/fre-FR.

Afssaps. Plan de gestion des risques gardasil, disponible sur: http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/dd74df4740c453f1889d56ef5ddf4387.pdfv.

ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Service des recommandations professionnelles -Service évaluation économique. Septembre 2002, disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf (page consultée le 5 aôut 2008).

Anonyme -Université de Montréal. Intervention par LEEP, 19 septembre 2006, disponible sur : http://www.gynoncochum.ca/client/page1.asp?page=77&clef=49&Clef2=25 (page consultée le 15 novembre 2009).

Anonyme. Reports of Health Concerns Following HPV Vaccination, disponible sur : http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/gardasil.html.

Association PATH (prévention du cancer du col). Prévention du cancer du col de l'utérus : des possibilités jamais vues pour une meilleure santé de la femme. Revue Outlook, vol 23, n° 1, 1er juin 2007, disponible sur : http://screening.iarc.fr/doc/PATH_Outlook23_1_web_fr.pdf (page consultée le 15 novembre 2009).

Commission nationale de pharmacovigilance. Suivi national des effets indésirables du vaccin papillomavirus humain Cervarix®. 22/11/2011, disponible sur: http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/7c5013688f146002741610366108cbd4.pdf.

Conseil économique social et environnemental. Les lacunes de la santé en outre-mer : un rapport exclusif du conseil économique et social. Conseil économique social et

environnemental; 2009, disponible sur http://www.mediapart.fr/journal/france/090609/les-lacunes-de-la-sante-en-outre-mer-un-rapport-exclusif-du-conseil-economique

Conseil Supérieur D'hygiène Publique de France (CSHP), Comité Technique Des Vaccinations, Groupe de Travail sur la vaccination contre les papillomavirus, version finale, 23 mars 2007, disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/dossiers/cshpf/r mt 230307 papillomavirus.pdf.95.

European Medicines Agency. Cervarix® : EPAR – Product Information, disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000721/human_med_000694.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

European Medicines Agency. Gardasil : EPAR – Product Information, disponible sur : http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Dervaux B, Lenne X, Lévy-bruhl D, Kudjawu. Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal. Saint-Maurice: InVs. Mars 2007, disponible sur: http://www.invs.sante.fr/publications/2008/modelisation_hpv/rapport_modelisation_hpv.pdf.

Minier. Dépistage du cancer du col de l'utérus. Mars 2000. Disponible sur : http://www.caducee.net/DossierSpecialises/gyneco-obstetrique/depistage.asp (page consultée le 10 juillet 2009).

Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - Etat des connaissances. InVs. janvier 2007a ; disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2006/cancer_col_uterus_connaissances/cancer_col_uterus_%20connaissances.pdf (page consultée le 23 janvier 2008).

Duport N, Haguenoer K, Ancelle-Park R et al. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus - Evaluation épidémiologique de quatre départements "pilotes". Institut de Veille

Sanitaire, juin 2007b, disponible sur: http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cancer_col_uterus%20evaluation/col_uterus.pdf

Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - Etat des connaissances. Institut de veille sanitaire - Actualisation 2008. Mai 2008. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/publications/2008/cancer_col_uterus_2008/cancer_col_uterus_2008.pdf

FDA. Clinical Review - HPV Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine. 2006 jun 8. Disponible sur : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM094042>

FDA. Clinical Review - Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant. 2008 Sep 11. Disponible sur : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM094042>

GSK. Résumé des caractéristiques du produit Cervarix®. 5 mars 2008, disponible sur le site de la HAS : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5090_cervarix_.pdf.

GSK. Le cancer du col de l'utérus. Dernière mise à jour 21 juin 2007. Disponible sur : http://www.gsk.fr/gsk/votresante/cancercoluterus/symptome.html. (page consultée le 10 juillet 2009).

GSK. De nouvelles recommandations dans la prévention du cancer du col de l'utérus. 2 février 2011, disponible sur: http://www.gsk.fr/gsk/mediasgp/2011/DOSSIER-DE-PRESSE-31012011-pro.pdf.

GSK. Carte de la fréquence du cancer du col utérin dans le monde, disponible sur : http://www.gebaermutterhalskrebs.ch/fr/desktopdefault.aspx/tabid-76/126_read-355

Haut Conseil de la Santé publique (HCSP). Avis relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin papillomavirus humain quadrivalent Gardasil®, 21

janvier 2011, disponible sur: http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110121_ppmvjfGardasil.pdf.

Haute autorité de santé (HAS). État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France - argumentaire. Service évaluation économique et santé publique, Juillet 2010, disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf.

IARC. Handbooks of cancer prevention Vol. 10 : cervix cancer screening. Lyon. 2005, disponible sur : http://screening.iarc.fr/doc/HANDBOOK10.pdf.

INSEE. Disciplines et capacités des établissements- île de la Réunion, 2008, disponible sur: http://www.insee.fr/fr/insee_regions/reunion/themes/revue/revuehs3/revuehs3_etab_hospitaliers.pdf.

INSEE. Personnels et équipements de santé, 2008-2009, disponible sur: http://insee.fr/fr/insee_regions/reunion/themes/dossiers/ter/ter2008_equipements_sanitaires.pdf

INSEE. Evolution de la population - île de la Réunion, janvier 2010, disponible sur : http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=24&ref_id=17944.

Institut National du Cancer. Etat des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France - Version IV après relecture. Mars 2007, disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_col_inca.pdf.

Observatoire régional de la santé de la Réunion (ORS). Evaluation de la campagne d'incitation au dépistage menée par le département en 2000, juin 2002, disponible sur: http://www.ors-reunion.org/IMG/file/etudes/ORS_cancer_col_uterus_2002.pdf

Observatoire régional de la Santé de la Réunion (ORS). Cancer du col et du corps de l'utérus - A la Réunion. Octobre 2007, disponible sur : http://www.ors-reunion.org/

Perreault Pierre. La radiologie et le patient - la cryothérapie. Association canadienne des Radiologistes, disponible sur : http://www.radiologyinfo.ca/default.aspx?page=69 (page consultée le 15 novembre 2009)

Rachou E, Ricquebourg M, Vilain P. L'état de santé de la population à la Réunion-rapport 2008 - Objectif 48 : Dépistage des cancers du col de l'utérus. Observatoire Régional de la Santé de la Réunion, disponible sur : http://www.ors-reunion.org/IMG/file/etudes/LSP_rapport%20final-2009.pdf

Revue Vertigo. Carte de la densité de la population de la Réunion en 1999, disponible sur : http://vertigo.revues.org/5012

Runweb. carte de la situation de l'île de la Réunion disponible sur : http://reunion.runweb.com/page-360-lang-FR-2V-page,La-Reunion-en-un-clic.html

Union Régionale des médecins libéraux de la Réunion (URML).VRBPAC Background Document Gardasil™ HPV Quadrivalent Vaccine. 2006. VRBPAC Meeting (URML), disponible sur : http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf

Wikipedia. HPV vu au microscope électronique, disponible sur : http://fr.wikipedia.org/wiki/Papillomavirus_humain

ANNEXES

ANNEXE I : Recommandations sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans différents pays (HAS, 2010).

Pays, année, (réf.)	Organisme à l'origine des recommandations Type de dépistage	Tranche d'âge concernée	Fréquence du dépistage	Mode de dépistage	Cas particuliers	Taux de couverture national et (% de femmes ayant eu au moins 1 frottis)
Monde, 2007 (140)	OMS	Femmes âgées de 30 à 65 ans	Tous les 5 ans pour les femmes ≥ 50 ans Tous les 3 ans entre 25 et 49 ans	FCU (frottis conventionnel) éventuellement couplé au test HPV	Dépistage chez les femmes < 30 ans que lorsque la couverture du groupe à haut risque est assurée	
USA, 2003 (188)	USPSTF Dépistage régional	3 ans après le début de l'activité sexuelle ou à 21 ans et < 65 ans	Tous les 3 ans	FCU (frottis conventionnel)	Inutile chez les femmes ayant eu une hystérectomie totale pour une pathologie bénigne	
USA, 2006 (140,194), 2005 (195) et 2003 (188)	ACS/ACOG CDC Dépistage régional	ACS : 3 ans après le début de l'activité sexuelle ou à 21 ans et < 70 ans ACOG : idem mais pas de limite d'âge supérieure	ACS et ACOG : tous les ans jusqu'à l'âge de 30 ans puis tous les 2-3 ans	FCU (frottis conventionnel) éventuellement couplé au test HPV	Nécessaire chez les femmes ayant eu une hystérectomie totale avec cancer invasif du col ou ayant été exposées au diéthylstilbestrol ou immunodéprimées ou VIH positives Inutile chez les femmes ayant eu une hystérectomie totale pour une pathologie bénigne Les femmes avec des antécédents de MST peuvent constituer une population à risque et doivent passer un FCU conventionnel si elles n'en ont pas eu durant les 12 derniers mois (recommandations CDC)	
USA, 2007 (196)	*Cervical Cancer Screening Working Group* Dépistage régional	Femmes âgées de 18 ans ou plus ayant une activité sexuelle et < 70 ans Femmes > 69 ans si elles n'ont jamais eu de frottis : arrêt du dépistage après 2 FCU normaux faits dans un intervalle de 6 mois	Tous les 2 ans	FCU (frottis conventionnel)	Inutile chez les femmes ayant eu une hystérectomie totale pour une pathologie bénigne et n'ayant pas d'antécédents de lésions malignes ou prémalignes	

Pays, année, (réf.)	Organisme à l'origine des recommandations Type de dépistage	Tranche d'âge concernée	Fréquence du dépistage	Mode de dépistage	Cas particuliers	Taux de couverture national et (% de femmes ayant eu au moins 1 frottis)
USA, 2007 (197), et 2009 (198)	Université du Michigan (2007) NCCN (2009)	3 ans après le début de l'activité sexuelle ou à 21 ans et < 70 ans	< 30 ans : tous les ans avec le FCU conventionnel et tous les 2 ans avec la cytologie en milieu liquide > 30 ans : tous les 2-3 ans si 3 tests consécutifs négatifs	FCU (frottis conventionnel) ou cytologie milieu liquide Eventuellement couplé au test HPV pour les femmes ≥ 30 ans mais dépistage tous les 3 ans dans ce cas	Inutile chez les femmes ayant eu une hystérectomie totale pour une pathologie bénigne Nécessaire chez les femmes ayant eu une hystérectomie totale avec cancer invasif du col ou ayant été exposées au diéthylstilbestrol ou immunodéprimées ou VIH positives	
Canada, 2007 (199)	BC *Cancer Agency* Dépistage régional	Dés le début de l'activité sexuelle ou peu de temps après < 70 ans si au moins 3 FCU normaux durant les 10 dernières années + absence d'antécédents de LSIL ou HSIL	Tous les ans puis tous les 2 ans après 3 FCU normaux	FCU (frottis conventionnel)	Femmes VIH positives : tous les 6 mois puis tous les ans si 2 FCU consécutifs normaux Inutile chez les femmes ayant eu une hystérectomie totale pour une pathologie bénigne et n'ayant pas d'antécédents de lésions malignes ou prémalignes	
Canada, 1988 (200), 2007(201) et 2005 (195)	Dépistage régional (8 États)	Selon l'État : 18 à 69 ans ou 20 à 69 ans ou toutes les femmes jusque 75 ans ayant été sexuellement actives ou toutes les femmes ayant été sexuellement actives sans limite d'âge supérieure	Selon l'État, annuel ou tous les 2 ans ou tous les 2-3 ans ou tous les 2 ans si résultats normaux 3 fois de suite	FCU (frottis conventionnel)	Tous les ans pour les femmes VIH positives avec plus de $0,5x10^9$ CD4/l ; si CD4 < $0,2x10^9$/l, alors colposcopie et cytologie tous les 6 mois Inutile chez les femmes ayant eu une hystérectomie totale pour une pathologie bénigne et sans antécédents de néoplasie intra-épithéliale cervicale	
Nouvelle-Zélande en 1998 et 2005 (195)	NZGG	Femmes âgées de 20 à 70 ans	Tous les 3 ans	FCU (frottis conventionnel)	Dépistage annuel pour les femmes VIH positives ou immunodéprimées	
Australie, 2009 (202)	Gouvernement australien	1 à 2 ans après le début de l'activité sexuelle ou à 18 ans et ≤ 70 ans	Tous les 2 ans	FCU (frottis conventionnel)		

Pays, année, (réf.)	Organisme à l'origine des recommandations Type de dépistage	Tranche d'âge concernée	Fréquence du dépistage	Mode de dépistage	Cas particuliers	Taux de couverture national et (% de femmes ayant eu au moins 1 frottis)
Afrique du Sud, 2005 (203)	Department of Health	Femmes âgées de 30 à 55 ans	Tous les 3 à 10 ans	FCU (frottis conventionnel)	Les femmes ayant un FCU pour la 1ère fois à l'âge de 55 ans ou plus ne devront faire qu'un seul et dernier FCU si le résultat est normal	
Europe, 2003 (167,204)	Conseil de l'Union européenne	À partir de 20 ans au plus tôt et de 30 ans au plus tard Pas de limite d'âge supérieure	Tous les 3 à 5 ans	FCU (frottis conventionnel)	-	
France, 2006 (205)	Ministère de la Santé Dépistage régional (Isère, Alsace, Martinique, Doubs)	Femmes âgées de 25 à 65 ans	Tous les 3 ans Relance des femmes n'ayant pas répondu 30 à 34 mois après l'invitation	FCU (frottis conventionnel)	Exclusion des femmes ayant eu une hystérectomie totale ou des antécédents de FCU anormal/cancer	5 % (60 %)
Allemagne, 2005 (9)		Femmes de 20 ans et plus	Tous les ans			
Danemark, 2006 (33,206) et 2005 (9),	Dépistage régional, 16 États	Femmes âgées de 23 à 59 ans	Tous les 3 ans	FCU (frottis conventionnel)	-	100 % (75 %)
Autriche (9)		Femmes de 20 ans et plus	Tous les ans			
Pays-Bas, 2008 (207), 2006 (33,208) et 2005 (9,209)	*Dutch Health Insurance Council* Dépistage national	Femmes âgées de 30 à 60 ans	Tous les 5 ans Une carte réponse est jointe au courrier d'invitation. La patiente doit la retourner si elle refuse le dépistage en indiquant le motif de refus.	FCU (frottis conventionnel)	-	100 % (77 %)

Pays, année, (réf.)	Organisme à l'origine des recommandations Type de dépistage	Tranche d'âge concernée	Fréquence du dépistage	Mode de dépistage	Cas particuliers	Taux de couverture national et (% de femmes ayant eu au moins 1 frottis)
Espagne, 2008 (210), et 2005 (9)	Dépistage régional	3 ans après le début de l'activité sexuelle ou à 25 ans et ≤ 65 ans	Tous les 3 ans si résultats négatifs à 2 reprises à 1 an d'intervalle À partir de 35 ans : tous les 5 ans si tests Pap + HPV négatifs à 2 reprises	FCU (frottis conventionnel) + test HPV à partir de 35 ans	-	(27 %)
Portugal 2007 (189), et 2005 (9)	Dépistage régional	Femmes âgées de 20 à 64 ans	Tous les 3 ans après 2 résultats négatifs	FCU (frottis conventionnel)		(37 %)
Royaume-Uni, 2006 (211), 2003 (26) et 2006 (212)	NHS Dépistage national	Femmes âgées de 20 à 64 ans	Tous les 3 à 5 ans	FCU (frottis conventionnel) ou cytologie en milieu liquide	Dépistage annuel pour les femmes VIH positives	100 % (61 %)
Écosse, 2003 (204)	NHS *Scotland* Dépistage national	Femmes âgées de 20 à 60 ans	Tous les 5 ans En cas de non-réponse, la femme est relancée 3 mois après l'invitation au dépistage ; éventuellement 2e relance 3 mois après et 3e relance 3 ans après	FCU (frottis conventionnel) ou cytologie en milieu liquide		(77,7 % à 93 % selon les régions)
Belgique, 2007 (33), 2007 (189), et 2005 (9)	Dépistage régional (région flamande)	Femmes âgées de 25 à 64 ans	Tous les 3 ans	Cytologie en milieu liquide + éventuellement HPV		58 % (59 %)
Grèce, 2006 (33), 2007 (189) et 2005 (9),	Dépistage régional	Femmes âgées de 25 à 64 ans	Tous les 3 ans après 2 résultats négatifs ou tous les 2 ans selon les régions	FCU (frottis conventionnel)		(71 %)
Italie 2007 (33), 2007 (189) et 2005 (9)	Dépistage régional (Florence, Turin)	Femmes âgées de 25 à 64 ans	Tous les 3 ans	FCU (frottis conventionnel) + colposcopie		13 % (50 %)

Pays, année, (réf.)	Organisme à l'origine des recommandations Type de dépistage	Tranche d'âge concernée	Fréquence du dépistage	Mode de dépistage	Cas particuliers	Taux de couverture national et (% de femmes ayant eu au moins 1 frottis)
Finlande 2007 (33), 2007 (189) et 2005 (9)	Dépistage national	Femmes âgées de 30 à 60 ans	Tous les 5 ans	FCU (frottis conventionnel)		100 % (93 %)
Irlande (189), 2007 et (9), 2005	Phase pilote	Femmes âgées de 25 à 60 ans	Tous les 5 ans	FCU (frottis conventionnel)		
Luxembourg cité, 2007 (189)	-	Femmes âgées de 15 ans et plus	Tous les ans	FCU (frottis conventionnel)		
Islande, 2005 (9)		Femmes âgées de 20 à 69 ans	Tous les 2-3 ans	FCU (frottis conventionnel)		
Norvège, 2005 (9)	Dépistage national	Femmes âgées de 20 à 59 ans	Tous les 3 ans	FCU (frottis conventionnel)		100 % (82 %)
Suède 2007 (33), 2007 (189) et 2005 (9)	Dépistage national	Femmes âgées de 20 à 59 ans	Tous les 3 ans	FCU (frottis conventionnel)		100 % (82 %)

ANNEXE II : Modalités d'organisation des nouvelles expérimentations de dépistage organisé (HAS, 2010).

	Auvergne [03-15-43-6])	Cher [18]	Indre-et-Loire [37]	Maine-et-Loire [49]	Réunion [97]	Val-de-Marne [94]
Offre de soins	• 1 360 MG • 98 gynécologues-obstétriciens • 9 gynécologues médicaux • 7 laboratoires ACP • 68 LABM • 1 CHU, 11 CH, 43 établts privés, 4 PMI, 6 centres de planification familiale • 5 centres de médecine universitaire • 3 centres d'examens de santé	• 253 MG • 2 structures d'ACP • Pas de Crisap • 20 gynécologues • 1 CH, 1 clinique chirurgicale + 1 clinique privée • Pôle de consultations gynécologiques dans 1 hôpital local • + centres d'examens de santé + planning familial	• 521 MG • 40 gynécologues libéraux • 13 gynécologues hospitaliers • 5 structures d'ACP • Pas de Crisap • 37 LABM • 2 laboratoires réalisant les tests HPV • 1 CHU, 3 CH avec activité gynécologique, 2 établts privés avec service de gynécologie • + centres d'examens de santé, centre de planification familiale, médecine préventive, associations et dispensaires	• 620 MG • 78 gynécologues (obstétriciens et médicaux) • 4 structures ACP • Nombre de LABM non connu • 1 CHU, 2 CH, 1 CLCC, 2 établts privés avec service de gynécologie • + PMI	• 924 MG (dont 731 en libéral) • 78 gynécologues (dont 37 hospitaliers et 41 privés) • 6 laboratoires ACP (dont 2 hospitaliers publics) • 49 LABM • 1 CHR, 2 CH, 3 établts privés, 3 centres d'oncologie + 30 centres de PMI	• 1 043 MG • 163 gynécologues-obstétriciens • 118 gynécologues médicaux • 10 structures ayant une activité d'ACP (dont 7 hospitalières publiques) • 2 CHU, 13 CH, 1 CLCC, 163 établts privés • 82 PMI (ont réalisé 6 895 FCU en 2007) + centres de santé municipaux
Registre du cancer	Non, mais projet de réseau sentinelle cancer en cours d'expérimentation	non	non	non	oui	oui
Fonctionnement de la structure de la gestion	Association loi 1901 ABIDEC 03 et ARDOC 15, 43, 63	Association loi 1901 ADOC 18	Centre de coordination des dépistages des cancers (CDCC) Étab. public de santé	Association loi 1901 CAP SANTÉ 49	Association loi 1901 RUNDEPISTAGES	Association loi 1901 ADOC 94
Organisation médicale et scientifique de la structure de gestion	11 médecins (2 anatomopathologistes, 3 gynécologues-obstétriciens, 3 gynécologues, 1 MG, 1 radiothérapeute, 1 médecin santé publique)	Comprend tous les partenaires médicaux concernés par le dépistage du cancer du col utérin (détail non disponible)	Pas encore mis en place pour le cancer du col	24 médecins (dont 2 anatomopathologistes, 6 gynécologues et 5 MG)	4 médecins (1 gynécologue-obstétricien, 1 chirurgien gynécologue, 1 oncologue, 1 médecin de l'URML)	Pas encore mis en place pour le cancer du col mais un médecin gynécologue référent a été désigné
Identification de la population cible	Fichiers des caisses d'assurances maladie avec croisement des données ACP publics et privés	Fichiers des caisses d'Assurances Maladies (95% de la population cible)	Fichiers des Caisses d'assurance maladie avec croisement des données ACP	Fichiers des caisses d'assurance maladie	Fichiers des caisses d'assurance maladie	Fichiers des caisses d'assurance maladie

Modalités d'invitation	• 1re année : femmes de 62 à 65 ans + femmes de 25 à 61 ans nées les 4 premiers mois de l'année • 2e année : femmes devant faire un FCU à 1 an + femmes de 25 à 61 ans nées les 5e, 6e, 7e et 8e mois de l'année + nouvelles entrantes • 3e année : femmes devant faire un FCU à 1 an + femmes de 25 à 61 ans nées les 4 derniers mois de l'année+ nouvelles entrantes	• Stratégie proposée : - promouvoir le DI (50 %) - mise en place du DO pour les femmes qui n'ont pas voulu bénéficier du DI (25 %) - autoprélèvement pour les femmes qui n'ont pas voulu bénéficier du DO ni du DI (25 %) • Femmes concernées : de 25 à 65 ans dont le FCU date de plus de 2 ans, femmes plus âgées et plus jeunes qui en feront la demande et qui n'auront pas eu de FCU depuis 3 ans • En cas de non-participation à l'autoprélèvement la femme bénéficiera des relances prévues dans le cadre du DI et du DO	• 1e année : femmes âgées de 51 à 65 ans n'ayant pas réalisé de FCU depuis plus de 3 ans • 2e année : femmes âgées de 38 à 50 ans n'ayant pas réalisé de FCU depuis plus de 3 ans + femmes de 51 à 65 n'ayant pas réalisé de FCU depuis plus de 3 ans et n'ayant pas été invitées l'année 1 • 3e année : femmes âgées de 25 à 37 ans n'ayant pas réalisé de FCU depuis plus de 3 ans + femmes de 38 à 50 n'ayant pas réalisé de FCU depuis plus de 3 ans et n'ayant pas été invitées l'année 2 + femmes de 51 à 65 n'ayant pas réalisé de FCU depuis plus de 3 ans et n'ayant pas été invitées l'année 1 ni l'année 2 • Les relances auront lieu 9 mois après l'invitation	• 1e année : 45 600 invitations dont les femmes âgées de 62 à 65 ans • 2e année : 60 000 invitations • 3e année : 60 000 invitations • Au moins une relance dans les 6 mois suivant l'invitation	• 1e année : tranches d'âge les plus élevées • 2e et 3ème année : les autres femmes • Invitations envoyées à la date anniversaire (3 ans) du dernier FCU • Année 1 : 7 000 invitations par mois + 5 000 relances par mois à partir du 7ème mois • Année 2 : 3 500 invitations par mois + 5 000 relances + 5 000 relances 1 pendant les 6 premiers mois et 5 000 relances 1 et 2 les mois suivants • Année 3 : 3500 invitations par mois + 5000 relances 1 et 2 par mois • Toutes les invitations sont nominatives et valables 6 mois	• 1e année : femmes de 60 à 65 ans et de 25 à 34 ans • 2e année : femmes de 50 à 59 ans + relance de la 1ère année • 3e année : femmes de 35 à 49 ans + relance de la 2ème année
Modalités de prise en charge du FCU	• FCU gratuit envisagé	• Lecture dans le cadre du DO prise en charge par la SG et facturée à la caisse • Prélèvement non facturé aux femmes • Objectif : avoir le coût restant à charge le plus faible possible	• La prise en charge à 100 % pour la lecture du FCU n'est pas envisagée • Une liste de lieux de réalisation gratuite des FCU sera diffusée	• La CPAM est favorable pour la prise en charge à 100 % de la lecture des FCU	• Le repérage des FCU concernant le DO se fera en joignant l'invitation à la demande d'examen • Prise en charge à 100 %	• La prise en charge à 100 % a été demandée pour la lecture du FCU uniquement (pas pour le prélèvement)
Modalités de suivi des patientes si résultat positif	• Résultats transmis aux médecins prélèveurs par les cabinets d'ACP	• Pour le DI : suivi assuré par le médecin préleveur ou traitant • Pour le DO : résultats envoyés au gynécologue de la patiente ou au médecin traitant, sinon elle est orientée vers un gynécologue qui accepte de la recevoir rapidement	• Le suivi des cas positifs s'effectue pour l'ensemble des femmes dépistées (DO + DI) • La femme sera prévenue par courrier par la SG de même que les médecins en charge du suivi • Les médecins en charge du suivi transmettront les données de suivi à la SG • Le calendrier des relances est adapté en fonction du type de lésions détectées	• Les médecins seront destinataires des CR des ACP • Le suivi des cas positifs s'effectue pour l'ensemble des femmes dépistées (DO + DI) • Les laboratoires d'ACP transmettront les résultats à la SG • Les femmes seront averties par courrier des résultats anormaux • Les résultats des investigations seront prescrits à la femme et à la structure de gestion	• Lésions de haut grade : vérification par la SG dans les 3 mois du suivi (courrier au médecin qui a fait le FCU + appel téléphonique 15 jours après si pas de réponse) • Lésions de bas grade : idem que pour les lésions de haut grade mais avec un délai de 6 mois	• Le suivi des cas positifs s'effectue pour l'ensemble des femmes dépistées (DO + DI) • Médecin traitant relancé par courrier par la SG • Envoi d'un questionnaire aux médecins prescripteurs du FCU si ASC-US+ (après 4 mois si haut grade, ASC-H anomalie glandulaire en faveur d'une néoplasie, après 6 mois si lésions moins sévères)
Date prévisionnelle d'envoi des premières invitations	Mai 2010	Non disponible	1er trimestre 2010	1er janvier 2010	Fin 2009	Non disponible
Actions envisagées ou en cours	• Formation • Mise en place d'un recueil histologique • Actions de communication auprès des professionnels de santé	• Formation • Actions de communication • Prévention vaccinale • Éducation pour la santé • Autoprélèvement	• Projet APACHE pour l'auto-prélèvement • Projet pour identifier les freins au dépistage	• Mise en place d'un recueil histologique • Formation • Actions de communication	• Mise en place d'un recueil histologique • Interrogations des DIM pour connaître les traitements des CIN • Formation • Action d'information en relais avec PMI, sages-femmes, infirmier(ère)s	• Formation • Actions de communication • Forte implication du Crisap Ile-de-France qui assurera l'enregistrement des résultats de FCU

ACP : anatomo-cytopathologie
CLCC : centre de lutte contre le cancer
CR : compte rendu
DIM : département d'information médicale
LABM : laboratoire d'analyses de biologie médicale
MG : médecin généraliste
SG : structure de gestion

ANNEXE III : Système de BETHESDA 2001

Le système Bethesda 2001

Type de prélèvement

Préciser :

- frottis conventionnel (FC) ou
- préparation en milieu liquide (frottis en milieu liquide) ou
- autre méthode.

Qualité du prélèvement

- Satisfaisant (décrire la présence ou l'absence d'éléments de la zone de transformation ou glandulaires endocervicaux et de tout autre indicateur de qualité, tels que la présence de sang ou d'inflammation masquant partiellement les cellules, etc.)
- Non satisfaisant (préciser la raison)
- Echantillon rejeté, non techniqué (préciser la raison)
- Echantillon techniqué et interprété, mais insuffisant pour une évaluation des anomalies épithéliales, à cause de (préciser la raison)

Classification générale (optionnel)

- Absence de lésion intraépithéliale ou de malignité
- Autres : voir Interprétation/Résultats (par exemple : présence de cellules endométriales chez une femme de 40 ans ou plus)
- Présence d'anomalies des cellules épithéliales : voir Interprétation/Résultats (préciser malpighien ou glandulaire)

Interprétation/Résultat

Absence de lésion intraépithéliale ou de malignité,

En l'absence de lésion intraépithéliale ou de malignité il convient de le rapporter dans la section "classification générale" ci-dessous et/ou dans la présente section "Interprétation/Résultats".

S'il y a lieu, préciser :

- la présence de micro-organismes :

* Trichomonas vaginalis

* Eléments mycéliens, par exemple évoquant le Candida

* Anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne

* Bactéries de type Actinomyces

* Modifications cellulaires évoquant un Herpès simplex

- la présence d'autres modifications non néoplasiques :

* modifications réactionnelles :

-inflammation

- irradiation

- ou présence d'un dispositif intra-utérin

* présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie;

* Atrophie

Autres (liste non limitative)

- Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus

(préciser l'absence de lésion intraépithéliale ou de malignité)

Anomalies des cellules malpighiennes

* Atypies des cellules épithéliales (ASC)

- De signification indéterminée (ASC-US)

- Ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (ASC-H)

* Lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (LSIL — LMIEBG)

(regroupant les lésions autrefois dénommées : lésions à HPV/condylome, dysplasie légère, CIN1)

* Lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (HSIL — LMIEHG)

(regroupant les lésions autrefois dénommées : dysplasies modérées et sévères, CIN2, CIN3 et CIS)

- le cas échéant, présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision)

* Le carcinome malpighien

- Anomalies des cellules glandulaires
  * Atypies des cellules glandulaires (AGC) :
    - endocervicales (sans autre indication (SAI) ou commenter),
    - endométriales (SAI ou commenter) ou
    - sans autre indication
  * Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie :
    - endocervicales ou
    - sans autre indication
  * Adénocarcinome endocervical in situ (AIS).
  * Adénocarcinome :
    - endocervical
    - endométrial
    - extra-utérin
    - SAI

Autres lésions malignes : (préciser)

Techniques complémentaires

Préciser si la recherche des HPV a été réalisée.

Examen automatisé

Préciser si l'examen est automatisé, avec quel système et donner les résultats.

Notes et recommandations (optionnel)

Concises, formulées en terme de suggestions et si possible accompagnées de références.

ANNEXE IV : Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans.

Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans

17 décembre 2010

Deux vaccins contre les infections à papillomavirus humains (HPV) ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France : un vaccin quadrivalent dirigé contre les infections à HPV de génotypes 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®), un vaccin bivalent contre les infections à HPV de génotypes 16 et 18 (Cervarix®).

Le Comité technique des vaccinations rappelle qu'en date du 9 mars 2007, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a émis un avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, avis qui figure en annexe 1 du présent avis.

Le 14 décembre 2007, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a émis un avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent (annexe 2). Dans cet avis, le HCSP recommandait, sur la base des connaissances disponibles à l'époque, l'utilisation préférentielle du vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent en raison :

- **de l'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et néoplasies intra-épithéliales de bas grade ou CIN 1) ;**
- **de l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus) ;**
- **d'une efficacité non formellement démontrée bien que vraisemblable, du vaccin bivalent sur les lésions CIN 2 ou de plus haut grade liés au génotype 18 ;**
- **de l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04 contenu dans le vaccin bivalent.**

Le HCSP constatait que les données disponibles concernant le vaccin bivalent étaient insuffisantes pour évaluer si l'absence de protection vis-à-vis des génotypes 6 et 11 pourrait être compensée par une longue durée de protection et/ou une protection croisée vis-à-vis d'autres HPV oncogènes.

Il stipulait que cet avis serait reconsidéré en fonction de nouvelles données portant notamment sur les points évoqués ci-dessus.

Du fait de la mise à disposition de nouvelles données, le HCSP s'est auto saisi.

Le Comité technique des vaccinations (CTV) a pris en considération :

- **D'une part, les dernières données de la littérature sur la distribution des génotypes des HPV, en particulier la méta analyse de Sanjose et coll. [1] dans les cancers invasifs, montrant par ordre décroissant la prévalence suivante *au niveau de l'Europe* (2 058 patients) des HPV 16 (66 %), 18 (7 %), 33 (6 %), 45 (4 %) et 31 (3 %).**
- **D'autre part, les nouvelles données concernant ces deux vaccins, en particulier l'évaluation des données finales à environ quatre ans des études de référence.**

Le CTV constate d'une part :

- qu'en l'absence d'essai comparatif, il n'est pas possible de comparer strictement les données d'efficacité des deux vaccins ;
- que l'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus) n'a pas été étudiée par la firme commercialisant le vaccin bivalent, ceci ne signifiant pas une absence de protection.

Il constate d'autre part :

- que l'efficacité des deux vaccins vis-à-vis des lésions CIN2 ou plus, quel que soit le type d'HPV, dans une population reflétant la population cible, est de 42,7 % avec un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) de 23,7 % à 57,3 % pour le vaccin quadrivalent, et de 70,2 % avec un intervalle de confiance à 95 %[1] (IC 95 %[1]) de 54,7 % à 80,9 % pour le vaccin bivalent ;
- **que l'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions de type CIN2 ou plus liées au génotype 18 est maintenant démontrée. L'efficacité vaccinale en per protocole est de 86,7 % (IC 95 %[1] de 39,7 % à 98,7 %)** [2] **;**
- que les données disponibles mettent en évidence l'existence d'une protection croisée avec une efficacité statistiquement significative contre certains HPV oncogènes différents des HPV 16 et 18 :
    - **pour le vaccin bivalent** :
        - une efficacité dans la prévention des lésions CIN2/3 ou adénocarcinomes *in situ* (AIS) pour l'HPV 31 de 92,0 % (IC à 95 %[1] de 66,0 % à 99,2 %) ;
        - une efficacité dans la prévention des infections persistantes à six mois liées aux HPV 31 de 77,5 % (IC à 95 %[1] de 68,3 % à 84,4 %), liées aux HPV 33 de 45,1 % (IC à 95 %[1] de 21,7 % à 61,9 %), liées aux HPV 45 de 76,1 % (IC à 95 %[1] de 59,1 % à 86,7 %) ;
    - **pour le vaccin quadrivalent** :
        - une efficacité contre les lésions CIN2/3 ou AIS pour l'HPV 31 de 55,6 % (IC à 95 %[1] de 26,2 % à 74,1 %) ;
- que le taux d'anticorps persistant à long terme est supérieur après vaccination avec le vaccin bivalent, même s'il n'est pas possible actuellement d'affirmer qu'un titre d'anticorps plus élevé soit corrélé à une plus longue durée de protection ;
- que les données cliniques de tolérance de l'adjuvant AS04 contenu dans le vaccin bivalent sont satisfaisantes, notamment en matière d'absence de risque d'induction ou de révélation de maladie auto-immune. Par contre, les effets indésirables attendus bénins et transitoires à type de douleur et/ou rougeur locales et d'arthralgies, sont rapportés de manière plus fréquente avec le vaccin bivalent.

Le Haut Conseil de la santé publique, après avis du Comité technique des vaccinations :

- **Rappelle les recommandations déjà formulées par le Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles dans leur avis du 9 mars 2007, et notamment :**

- la nécessité d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus sur l'ensemble du territoire, la vaccination contre les HPV 16 et 18 ne pouvant s'y substituer ;
- la nécessité de faire obligation aux firmes produisant ou amenées à produire un vaccin HPV de promouvoir simultanément dans leur communication l'utilisation de ce vaccin et

[1] IC à 95 % ajusté sur la multiplicité

le dépistage des lésions du col de l'utérus et de mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention de l'ensemble des cancers du col de l'utérus.

- **Souligne :**
- **que les deux vaccins ont montré leur effet protecteur contre les lésions CIN2 ou plus liées aux génotypes 16 et 18 ;**
- **que le vaccin quadrivalent a montré de plus une efficacité dans la prévention :**
  - des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN) ;
  - des lésions vulvaires et vaginales précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus et VaIN 2 ou plus) ;
- **que les données disponibles 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 ;
- que les données cliniques de tolérance de l'adjuvant AS04 contenu dans le vaccin bivalent sont satisfaisantes.

- **Considère que dans l'état actuel des connaissances, et dans le cadre de la stratégie de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans, il n'y a plus lieu de recommander de façon préférentielle l'un des deux vaccins.**

  Il rappelle que les deux vaccins disponibles contre les infections par les HPV ne sont pas interchangeables, et que toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin.

Le Haut Conseil de la santé publique constate par ailleurs que la couverture vaccinale des jeunes filles de 14 ans reste insuffisante à ce jour (annexe 3).

Le Haut Conseil de la santé publique souhaite que tous les moyens organisationnels et logistiques soient mis en œuvre dans le but d'atteindre une couverture vaccinale élevée à trois doses dans la population cible des jeunes filles de 14 ans et particulièrement des jeunes filles vivant dans des conditions socio-économiques risquant de ne pas les faire bénéficier des conditions optimales d'un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus même si la vaccination ne saurait en aucun cas remplacer le dépistage.

Le Comité technique des vaccinations note par exemple que les pays européens ayant obtenu une couverture vaccinale égale ou supérieure à 80 % (Royaume Uni, Portugal) ont mis en place la vaccination dans les structures de soins publiques ou en milieu scolaire [3].

Références

[1] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR, Vallejos CS, de Ruiz PA, Lima MA, Guimera N, Clavero O, Alejo M, Llombart-Bosch A, Cheng-Yang C, Tatti SA, Kasamatsu E, Iljazovic E, Odida M, Prado R, Seoud M, Grce M, Usubutun A, Jain A, Suarez GA, Lombardi LE, Banjo A, Menéndez C, Domingo EJ, Velasco J, Nessa A, Chichareon SC, Qiao YL, Lerma E, Garland SM, Sasagawa T, Ferrera A, Hammouda D, Mariani L, Pelayo A, Steiner I, Oliva E, Meijer CJ, Al-Jassar WF, Cruz E, Wright TC, Puras A, Llave CL, Tzardi M, Agorastos T, Garcia-Barriola V, Clavel C, Ordi J, Andújar M, Castellsagué X, Sánchez GI, Nowakowski AM, Bornstein J, Muñoz N, Bosch FX; on behalf of the Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010;11(11): 1048-56. Epub 2010 Oct 15.

[2] European Public Assessement –Cervarix. European Medicines Agency (EMA).

Disponible sur le site http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000721/WC500098066.pdf (consulté le 19/11/10)

[3] Dorléans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J, O'Flanagan D, Lopalco PL, D'Ancona F, Lévy-Bruhl D, on behalf of the VENICE 2 project gatekeepers groups. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. www.eurosurveillance.org. Article published on 25 november 2010.

Le CTV a tenu séance le 13 décembre 2010 : 16 membres qualifiés sur 20 membres qualifiés votant étaient présents, 2 conflits d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 17 décembre 2010 : 11 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 11 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 17 décembre 2010

Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP
www.hcsp.fr

ANNEXE V : Contre-publicité de l'URML de la Réunion publiée dans le journal le Monde.



ANNEXE VI : Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif aux mentions obligatoires pour la publicité du vaccin papillomavirus humains quadrivalent Gardasil®.

Haut Conseil de la Santé Publique

Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin papillomavirus humains quadrivalent Gardasil®

21 janvier 2011

Le Code de la santé publique précise, notamment dans l'article L.5122-6 modifié par l'article 110 de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009, que les campagnes publicitaires auprès du public pour des vaccins ne sont autorisées que si elles sont assorties, de façon clairement identifiée, des mentions minimales obligatoires *in extenso* facilement audibles et lisibles, selon le support du message publicitaire concerné et sans renvoi, que le Haut Conseil de la santé publique détermine sur la base de ses avis.

Les mentions minimales obligatoires sont les suivantes :

- **Dans le cadre de la lutte contre le cancer du col de l'utérus, le Haut Conseil de la santé publique recommande :**
  - avant tout, le dépistage régulier par frottis cervico-vaginaux dès 25 ans, y compris pour les jeunes femmes vaccinées ;
  - la prévention des lésions précancéreuses par la vaccination papillomavirus des jeunes filles de 14 ans et, en rattrapage, des jeunes filles de 15 à 23 ans sous réserve que la vaccination ait lieu au plus tard dans l'année suivant le début de l'activité sexuelle.
- **Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que :**
  - le vaccin ne protège pas contre tous les papillomavirus à l'origine des lésions précancéreuses du col de l'utérus ;
  - le vaccin Gardasil® protège également contre la majorité des condylomes génitaux ;
  - cette vaccination comporte trois injections qui doivent être réalisées avec le même vaccin.
- **Pour plus d'information : www.hcsp.fr**

Ces mentions minimales obligatoires sont valables pour tout média et hors média (affiche, site web, spots...) et toute modalité des messages (écrits, audiophoniques ou visuels). Elles doivent être incluses dans leur intégralité, sans modification d'ordre ou de contenu du texte, de façon lisible et audible.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 21 janvier 2011

Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne 75350 Paris 07 SP
www.hcsp.fr

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 23 mars 2012

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Sophie ISAUTIER

Sujet : Place de la vaccination antipapillomavirus dans la prévention du cancer du col de l'utérus - Situation à l'île de la Réunion

Jury :

Président et Directeur : Chantal FINANCE, Professeur

Juges : Monique DURAND, Pharmacien, Présidente du Conseil régional de l'Ordre des pharmaciens
Raphaël DUVAL, Pharmacien, Maître de Conférence
Clémence HERBIN, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 29 Février 2012

Le Président du Jury Le Directeur de Thèse

Pr. chantal FINANCE

M. M.

Vu et approuvé,

Nancy, le 01 MARS 2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE PHARMACIE

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 8.03.2012.

L'Administrateur Provisoire de l'UDL,

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3913

217

N° d'identification :

TITRE

PLACE DE LA VACCINATION ANTIPAPILLOMAVIRUS DANS LA PREVENTION DU CANCER DU COL DE L'UTERUS
SITUATION A L'ILE DE LA REUNION

Thèse soutenue le 23 mars 2012

Par Sophie ISAUTIER

RESUME :

Le cancer du col de l'utérus se situe au deuxième rang des cancers chez la femme en terme d'incidence, faisant dans le Monde environ 250 000 morts. En France métropolitaine, le dépistage par frottis cervico-utérin a permis de faire reculer ce cancer au 10ème rang en terme d'incidence. En revanche, à la Réunion la situation est différente. Le cancer du col est le deuxième cancer de la femme et ce malgré un net recul grâce au dépistage par frottis. Cette situation particulière s'explique en partie par les réticences de la population à se faire dépister. Les différences ethniques et culturelles face à la maladie et à la mort, l'accès aux soins moins facile, le niveau de vie moins élevé semblent être des raisons à cette différence entre l'île et la métropole. Le dépistage a des limites. Il n'est pas organisé en France et toutes les femmes n'y ont pas recours. Ainsi, en 2007 l'apparition sur le marché des vaccins antipapillomavirus apparaissait comme une alternative intéressante pour palier les "lacunes" de la prévention secondaire. Ces vaccins, ciblant les deux souches les plus fréquentes de papillomavirus oncogènes (HPV 16 et 18), permettraient de protéger contre 70 % des cas de cancers du col. Depuis leur mise sur le marché, de nombreuses questions ont été soulevées quant à leur efficacité réelle, leur innocuité et leur place dans la prévention du cancer du col. Même si les conséquences de cette vaccination ne seront connues que dans plusieurs années, celle-ci semble avoir un rôle important à jouer en association avec le dépistage, permettant ainsi de réduire encore la prévalence de ce cancer.

MOTS CLES : **Papillomavirus humains, HPV, cancer du col de l'utérus, dépistage, vaccination, Ile de la Réunion, Gardasil®, Cervarix®**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Chantal FINANCE		**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☐ **Thème** ☐

Thèmes **1 - Sciences fondamentales** **2 - Hygiène/Environnement**
3 - Médicament **4 - Alimentation - Nutrition**
5 - Biologie **6 - Pratique professionnelle**