

Sommaire

SOMMAIRE	1
INTRODUCTION.....	4
I. LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS.....	5
I.1. Morphologie et classification	6
I.2.Génome.....	7
I.2.1. Les protéines virales précoces	9
I.2.1.1. Les protéines régulatrices E1 et E2.....	9
I.2.1.2. Les protéines transformantes E6 et E7.....	10
I.2.1.3. Les autres gènes	11
I.2.2. Les protéines virales tardives.....	11
I.2.2.1. La protéine L1	11
I.2.2.2. La protéine L2.....	11
I.3. Tropisme viral.....	11
I.4. Multiplication virale.....	12
I.5. Mécanisme cellulaire de la transformation maligne.....	14
I.5.1. Modalités d'intégration du génome de HPV dans le génome des cellules épithéliales basales	15
I.5.2. Inhibition de l'activité des protéines suppresseurs de tumeur p53 et pRb.....	15
I.5.2.1. Interaction de la protéine virale E6 avec la protéine p53.....	15
I.5.2.2. Interaction de la protéine virale E7 avec les protéines pRb.....	17
I.5.3. Inhibition de l'apoptose	19
I.5.4. Interactions avec les protéines PDZ : interférence avec l'adhésion cellulaire, le contrôle de la prolifération et de la polarité.	19
I.5.5. Effets de HPV-E7 sur le métabolisme cellulaire	20
I.5.6. Echappement à la réponse immunitaire	21
II. EPIDEMIOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COLUTERIN.....	23
II.1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE.....	24
II.1.1. Prévalence des infections à HPV	24
II.1.2. Cancer du col de l'utérus	25
II.1.2.1. le col utérin normal.....	25
II.1.2.1.1. Aspect macroscopique.....	25
II.1.2.1.2. Aspect microscopique.....	25
II.1.2.1.2. Aspect microscopique.....	26
II.1.2.1.3. Les variations physiologiques	29
II.1.2.2. De la dysplasie au cancer.....	30
II.1.2.3. L'évolution des dysplasies cervicales.....	32

II.1.2.4. Prévalence du cancer du col utérin	33
II.2. Facteurs de risque et transmission.....	35
II.2.1. Transmission.....	35
II.2.2. Facteurs de risque	35
II.2.2.1. Type d'HPV, la persistance de l'infection et la charge virale	35
II.2.2.2. L'âge et le Comportement sexuel.....	36
II.2.2.3. Statut immunitaire	37
II.2.2.4. Autres facteurs	38
III. DEPISTAGE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT	
III.1. Dépistage.....	40
III.1.1. Cytologie	40
III.1.2. Les modalités du dépistage par cytologie	40
III.1.2.1. La population cible.....	40
III.1.2.2. Le prélèvement du frottis	41
III.1.2.3. Les techniques de frottis.....	41
III.1.2.4. L'interprétation.....	41
III.1.2.5. La prise en charge des femmes en cas de résultats anormaux	42
III.1.2.6. La Fiabilité du frottis et son impact	42
III.1.2.7. Situation actuelle en France et mesures à promouvoir pour améliorer le dépistage.....	42
III.1.3. Dépistage d'HPV.....	43
III.1.3.1. Hybridation in situ.....	43
III.1.3.2. Hybridation en phase liquide ou Test Hybrid Capture 2™.....	43
III.1.3.3. Apport du test HPV	44
III.2. DIAGNOSTIC.....	47
III.2.1. Lésions préinvasives	47
III.2.2. Lésions invasives.....	47
III.2.2.1. Circonstances de découvertes.....	47
III.2.2.2. Examen clinique.....	47
III.2.3. Le bilan d'extension	48
III.2.3.1. Examen clinique.....	48
III.2.3.2. Les examens complémentaires.....	49
III.2.3.4. Classification	50
III.2.4. Formes cliniques du cancer	52
III.2.4.1. Cancers à évolution rapide	52
III.2.4.2. Cancer du col et grossesse.....	52
III.2.4.3. Cancer du col restant	52
III.3. TRAITEMENT	53
III.3.1. Lésions préinvasive	53
III.3.2. Carcinome micro-invasif.....	55
III.3.3. Les cancers invasifs.....	55
III.3.3.1. La chirurgie	55
III.3.3.2. La curiethérapie et radiothérapie externe.	56
III.3.3.3. La chimiothérapie.....	56

III.3.4. Les indications.....	57
III.3.4.1. Les cancers aux stades IB et II proximaux, de taille < 4 cm.....	57
III.3.4.2. Les cancers aux stades IB et II proximaux, de taille > 4 cm.....	57
III.3.4.3. Les cancers de stades II distaux, III et IV	58
III.3.4.4. Cancer du col et grossesse.....	58
III.3.5. Résultats thérapeutique et surveillance	58
IV. PREVENTION DU CANCER DU COL UTERIN VIA LA VACCINATION.....	60
IV.1. La réponse immunitaire au cours des infections à papillomavirus.....	61
IV.1.1. Réponse immunitaire humorale	61
IV.1.1.1. Réponse immunitaire dirigée contre les protéines tardives	62
IV.1.1.2. réponse immunitaire dirigée contre les protéines précoces	63
IV.1.2. La réponse à médiation cellulaire	64
IV.2. le vaccin prophylactique.....	67
IV.2.1. Principe du vaccin.....	67
IV.2.2. Programme des essais cliniques de Merck.....	69
IV.2.2.1. Résultats des études	70
IV.2.2.2. Toxicologie chez l'animal	75
IV.2.3. Programme des essais cliniques de GSK	77
IV.2.3. Impact du vaccin HPV	78
IV.2.4. Coût-bénéfice des vaccins HPV.....	79
IV.2.5.1. Population cible idéale	80
IV.2.5.2. Durée de protection.....	81
IV.2.5.3. vaccination de la population à risque.....	82
IV.2.5.4. Acceptabilité du vaccin.....	82
IV.2.5.5. Promotion et éducation	82
IV.2.5.6. Stratégies de dépistage à l'ère vaccinale.....	83
IV.2.5.7. Bénéfices majeurs des vaccins HPV prophylactiques	83
IV.2.5.8. Vaccination des femmes adultes sans ou avec infection HPV prévalente..	85
CONCLUSION.....	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	88
ANNEXES.....	92
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	96
LISTE DES ABREVIATIONS	100

Introduction

Avec près de 500 000 cas annuels et 230 000 décès, le cancer du col est la deuxième cause de cancer chez la femme dans le monde. En Europe, où beaucoup de pays ont mis en place un programme de dépistage du cancer du col, la maladie se situe au troisième rang des cancers féminins en termes d'incidence. Le risque de développer un cancer du col est estimé à 1 % dans les pays développés et à 5 % dans les pays en voie de développement.

Pourtant, le cancer du col utérin est l'un des rares cancers humains évitables

En effet sa prévention est basée sur le diagnostic très précoce des lésions bénignes ou précancéreuses dont le traitement rend en principe impossible le développement d'un cancer. Basé sur la pratique du frottis qui consiste à prélever les cellules du col, l'analyse morphologique des modifications de ces cellules est suivie de la réalisation d'un examen plus précis, la colposcopie, qui localise les anomalies à la surface de l'épithélium cervical. Le diagnostic et le traitement qui s'en suit permettent, en théorie, d'éviter le développement d'un cancer invasif. Cette démarche, qui va du dépistage à la prévention, est unique pour le site du col utérin.

Avec la connaissance récente de la relation causale entre certains types de papillomavirus (HPV) et le cancer du col, de nouvelles orientations ont émergé dans la détection et la prévention des néoplasies intra épithéliales cervicales (CIN) et du cancer du col. En prévention secondaire (dépistage), il est admis que le test HPV associé au frottis améliore la performance du dépistage précoce. Le test HPV peut également être proposé dans la prise en charge des frottis ambigus (ASC-US).

En prévention primaire, la mise sur le marché d'un vaccin anti-HPV et la recherche avancée portant actuellement sur d'autres candidats vaccins amènent de grands espoirs pour prévenir le cancer du col utérin à presque 100%, avec des implications majeures en terme de santé publique

I. LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

I.1. Morphologie et classification

Les Papillomavirus sont de petits virus à ADN, de la famille de papillomaviridae, non enveloppés, dont la capsid d'environ 55 nm de diamètre, composée exclusivement de protéines virales, présente une structure icosaédrique. Ils appartiennent à 16 genres différents, d'Alphapapillomavirus à pipapapillomavirus. Les papillomavirus humains (HPV) appartiennent aux genres Alphapapillomavirus, plus rarement Betapapillomavirus, Gammapapillomavirus, mupapillomavirus. Ils sont retrouvés chez de nombreuses espèces animales. Ils sont spécifiques d'hôtes. Seuls les HPV sont retrouvés chez l'homme. Leur famille est extrêmement large : 85 géotypes de Papillomavirus infectant l'espèce humaine sont aujourd'hui caractérisés.

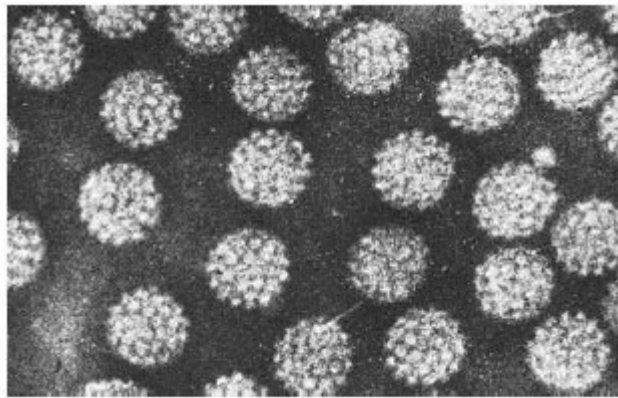


Figure 1 : Photographie au microscope électronique d'un papillomavirus

I.2.Génome

Le génome des HPV est constitué d'une molécule d'ADN bicaténaire de 8000 paires de bases, circulaire, super-enroulée, et associée à des histones cellulaires. L'organisation de l'information génétique est compacte : un seul des brins est codant, mais les trois cadres de lecture sont utilisés, souvent avec des chevauchements. Par définition, les gènes E1 à E7, indispensables à la transcription et à la réplication virale, font partie de la région dite précoce, par opposition aux gènes de capsid L1 et L2, appelés tardifs.

Le cadre précoce représente 45% du génome et peut contenir jusqu'à 8 ORF codant pour des protéines virales nécessaires à la réplication (E1, E2), le maintien du génome sous forme épisomale (E2), l'encapsidation du génome (E4) et intervenant dans le processus de transformation (E5, E6, E7) et d'immortalisation cellulaire (E6, E7)

Le cadre tardif représente 40% du génome et est composé de deux ORF (L1 et L2) qui codent les protéines de la capsid (Douvier, 2004).

Les 15% du génome correspondent à des régions moins bien systématisées ou non codantes. Il existe une région de contrôle LCR (long region control) nécessaire au contrôle de la réplication située entre la région L1 et E6. Cette région est conservée que le HPV soit intégré ou épisomal. Elle contient un promoteur (proche de la région E6) qui possède des sites de fixation à E2, et un site activateur spécifique de l'épithélium (qui comprend des sites de fixation pour de multiples facteurs). La LCR contient aussi des éléments de réponse aux œstrogènes, à la progestérone et aux glucocorticoïdes. Il apparaît qu'un synergisme entre différents facteurs agissant sur la LCR est nécessaire pour obtenir une activité transcriptionnelle pleinement efficace et une expression tissu spécifique (Rosl et al, 1991).

Il y a une haute conservation de la taille et de la localisation des ORF dans les différents genres de papillomavirus.

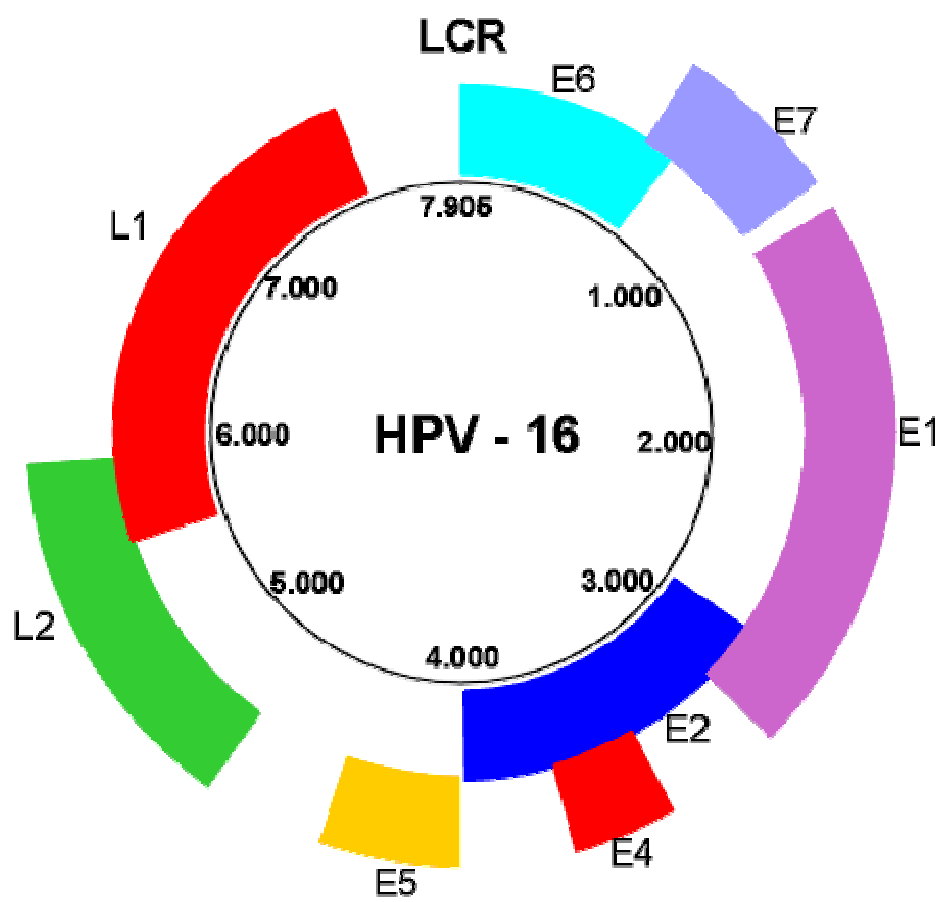


Figure 2 : Schéma de la structure de l'HPV 16

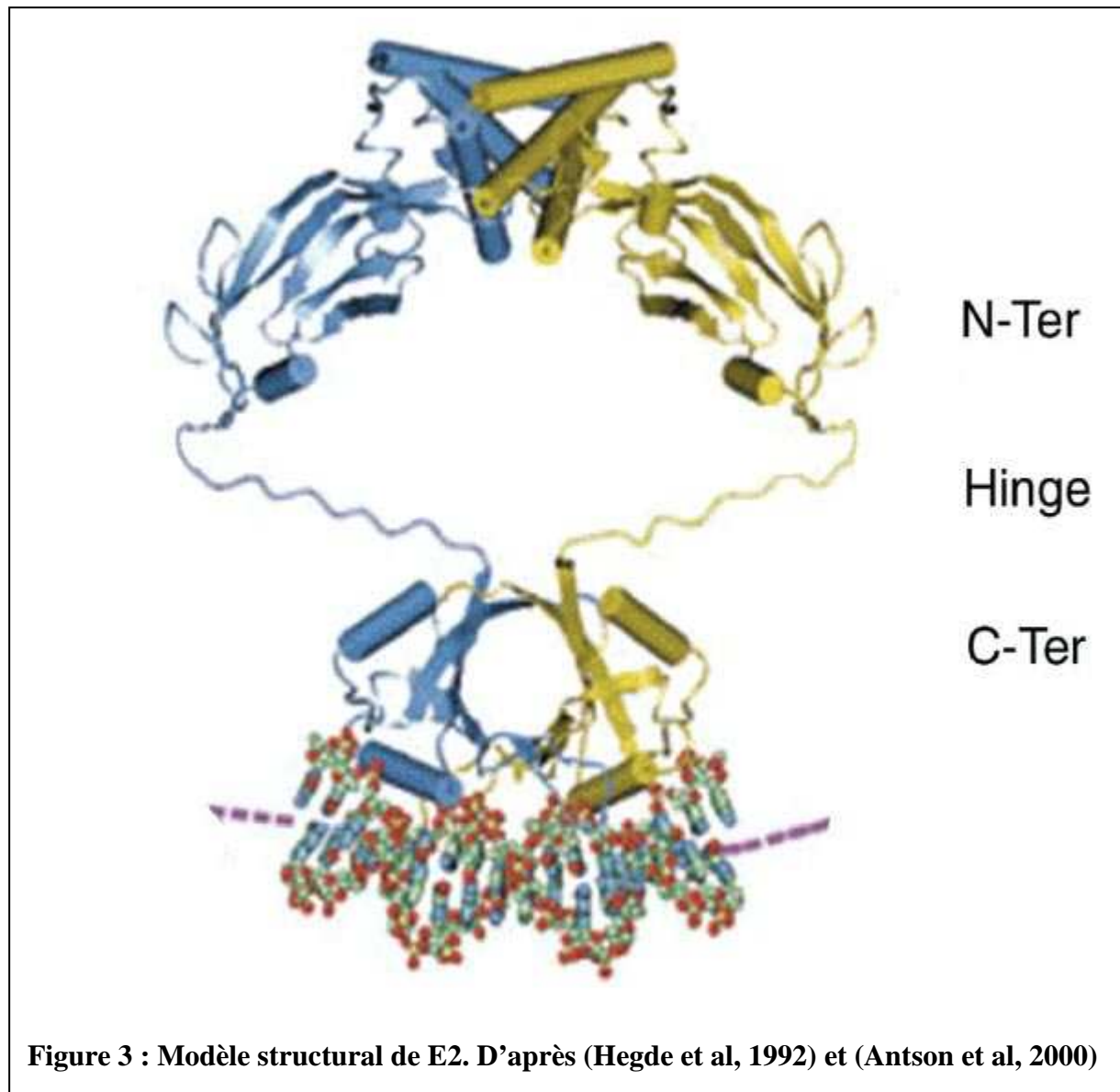
I.2.1. Les protéines virales précoces

I.2.1.1. Les protéines régulatrices E1 et E2

E1 est une protéine nucléaire de 600 à 650 acides aminés, et de poids moléculaire variant entre 68 et 85 kDa, ayant une activité hélicase dépendante de l'ATP qui est essentielle à la réplication du génome viral. E1 se fixe au niveau de l'origine de réplication grâce au gène E2. Cette séquence est entourée par deux régions riches en paire de bases adénines/thymines (A/T) facilitant l'ouverture des deux brins par l'hélicase.

L'origine de réplication des papillomavirus coïncide avec les séquences régulatrices de la transcription du promoteur précoce, ce qui suggère une intrication étroite du contrôle transcriptionnel et réplcatif.

La protéine E2 (Figure3) des papillomavirus détient un rôle fondamental dans le cycle viral. Elle régule la transcription des oncogènes viraux, active la réplication du génome viral en association avec la protéine E1, et présente une action antiproliférative sur les cellules qui l'expriment.



I.2.1.2. Les protéines transformantes E6 et E7

Le rôle principal de E6 correspond à sa fonction transformante, qui repose principalement sur son interaction avec l'anti-oncogène p53. Bien que non nécessaire au développement, la protéine p53 est essentielle au maintien de l'intégrité du génome, son inactivation favorisant la formation de tumeurs (Donehower and Bradley, 1993).

La protéine E7 du virus HPV18, est une protéine de 98 acides aminés qui présente deux motifs Cys-X-X-Cys, impliqués dans sa dimérisation et nécessaires à son activité transformante (Jackson et al., 2000). Elle contient aussi deux domaines d'homologie avec les protéines E1A adénovirales et l'antigène T de SV40, dont un domaine de fixation à pRb (Barbosa et al., 1990; Phelps et al., 1988).

I.2.1.3. Les autres gènes

La protéine E4 joue un rôle dans la destruction des assemblages de kératine dans les cellules hautement différenciées permettant la libération des particules virales.

Le gène E5 code pour un agent mitogène responsable de la stimulation de l'expression membranaire des récepteurs au facteur de croissance épithélial ou epithelial growth factor (EGF).

I.2.2. Les protéines virales tardives

Les protéines L1 et L2 sont synthétisées dans le cytoplasme de la cellule. Grace à la présence des NLS, elles sont rapidement transportées dans le noyau où les virions sont assemblés (Zhou et al, 1991a).

I.2.2.1. La protéine L1

Selon le type de HPV, L1 est d'une taille comprise entre 55 et 60 kDa. C'est la protéine structurale majeure car elle représente 80% des protéines de capside.

Dans sa structure on retrouve deux signaux fonctionnels de localisation nucléaire (NLS) situés en position C-terminale (Zhou et al, 1991a).

I.2.2.2. La protéine L2

La protéine L2, 70 kDa, protéine structurale mineure, possède deux signaux de localisation nucléaire situés en position C et N-terminales. Cette protéine joue un rôle essentiel dans l'encapsidation de l'ADN.

I.3. Tropisme viral

On différencie deux groupes :

Le Groupe à haut risque oncogène qui comporte notamment les HPV-16, 18, 31, 45 les plus fréquemment identifiés dans les néoplasies intraépithéliales du col utérin, du vagin et de la vulve ainsi que les cancers invasifs du col utérin. Les HPV-16 et 18, sont identifiés dans 33% des CIN I et CIN II, 68% des CIN III, et 95% des cancers invasifs.

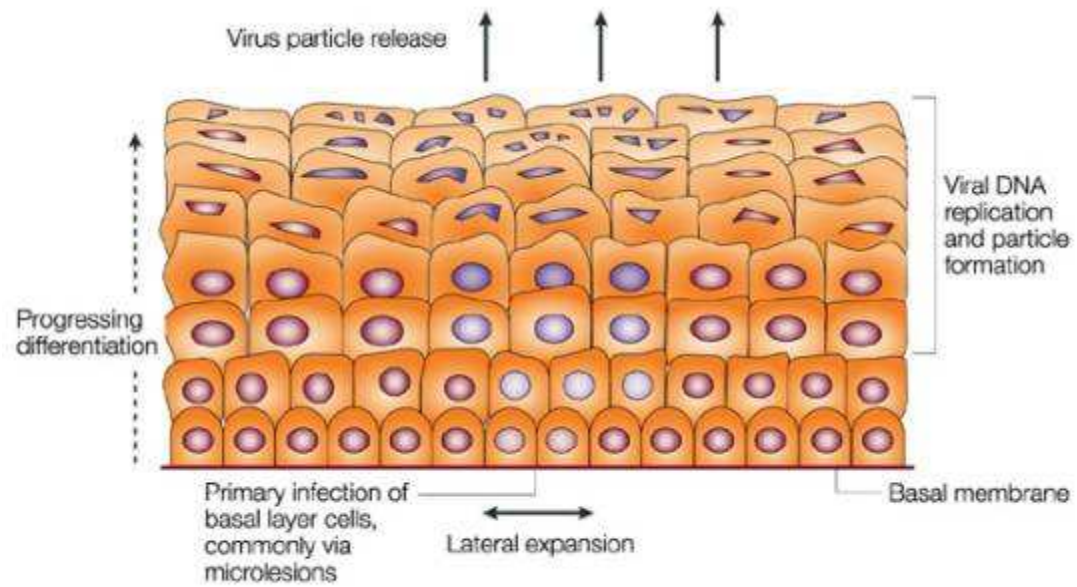
Le groupe à bas risque de transformation qui comporte les HPV-6 et 11 identifiés dans les condylomes sans atypies, et ils sont absents des cancers invasifs.

Localisation	Lésions	Types impliqués
Peau	Verrues cutanées Epidermodysplasie verruciforme	1, 2, 3, 4, 7, 10, 57, 60, 63, 27, 49 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20à25, 36, 46, 47, 50
Muqueuse génitale	Carcinome du col utérin Lésions dysplasiques Condylome acuminé Tumeur de Buschke-loewenstein Maladie de Bowen	16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 6, 11, 30, 40, 42 à 44, 56 à 58, 61, 62, 66 6, 11 6, 11, 54 16, 34
Muqueuse oro- pharyngée	Hyperplasie épithéliale focale Papillomatose orale	13, 32 6, 11, 16
Muqueuse laryngée	Papillome laryngé	6, 11, 32

Tableau 1 : manifestations cliniques dues aux HPV et types correspondants

I.4. Multiplication virale

Les Papillomavirus infectent spécifiquement les épithéliums pluristratifiés comme la peau et les muqueuses génitales ou buccales. Leur cycle multiplicatif est étroitement lié à la différenciation des kératinocytes. Le site primaire d'infection correspond aux cellules basales de l'épithélium, au niveau de brèches ou de traumatismes. Le virus persiste dans ces cellules à l'état d'épisome (50 à 200 copies par cellule) et maintient un faible niveau transcriptionnel et réplcatif (Ozbun and Meyers, 1998). La phase transcriptionnelle précoce débute dans les cellules suprabasales. Il y a ensuite la réplication végétative du génome viral (de 1000 à 10000 copies par cellule), puis la phase transcriptionnelle tardive, dans les couches épineuses et granuleuses. La dissémination du virus a lieu lors de la desquamation naturelle des cellules cornées.



Nature Reviews | Cancer

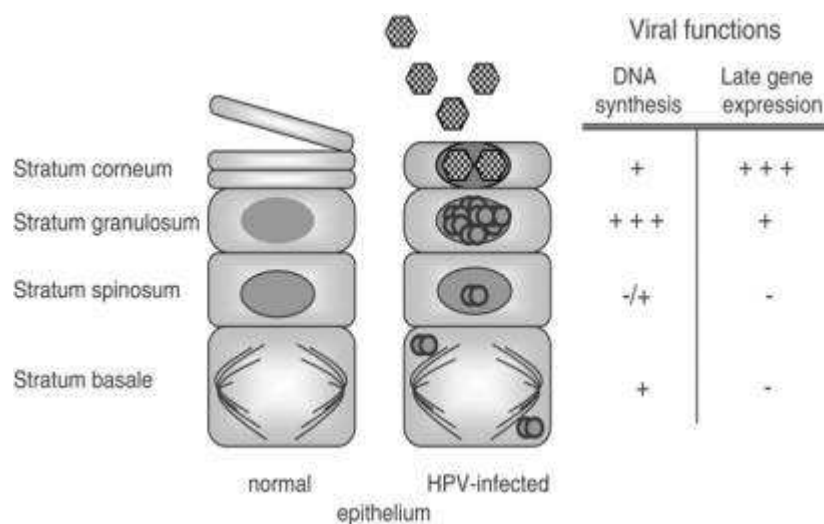
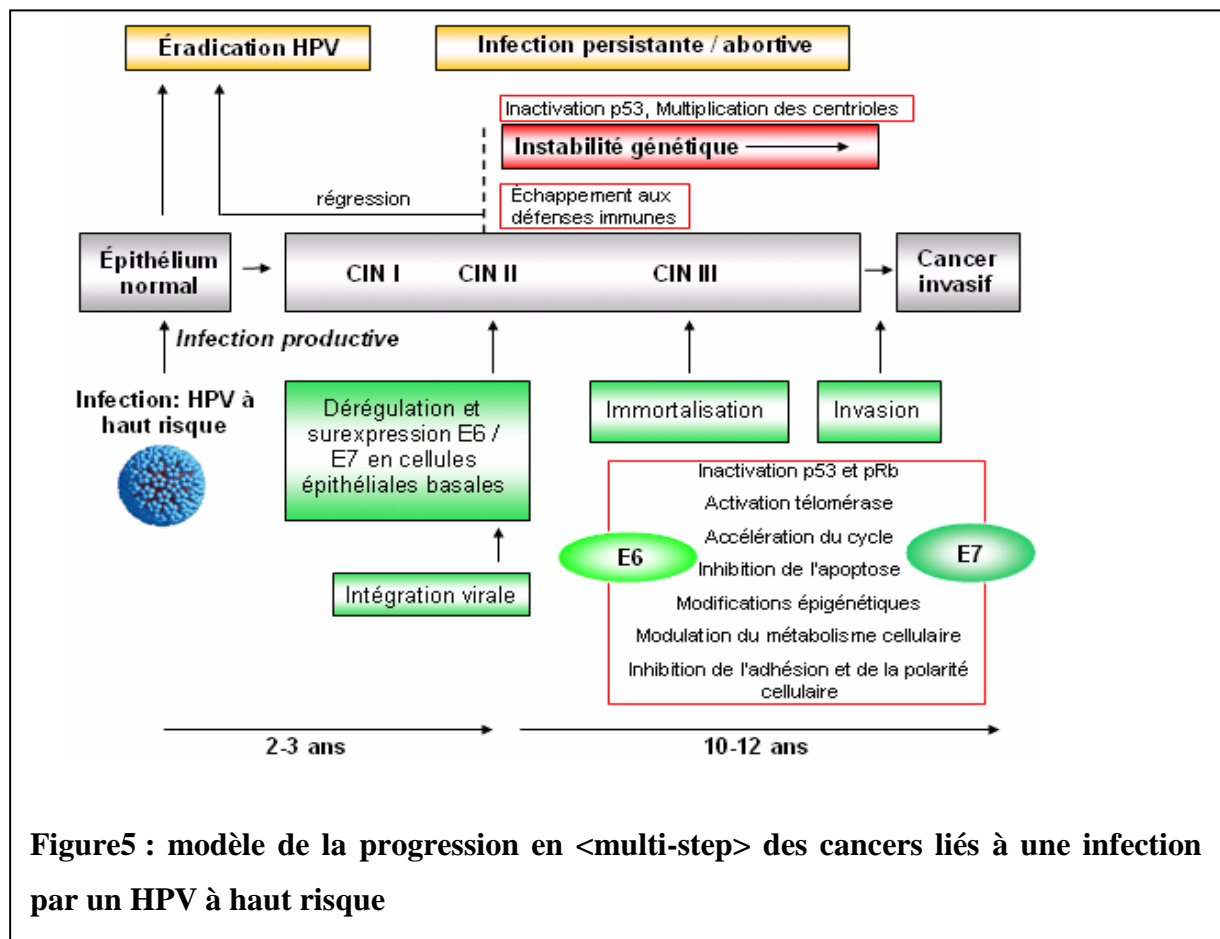


Figure4 : infection à HPV de l'épithélium

I.5. Mécanisme cellulaire de la transformation maligne

Dans les tumeurs bénignes, l'ADN viral n'est pas intégré à l'ADN cellulaire, mais persiste comme un épisode (ADN circulaire cytoplasmique), alors qu'il est intégré dans les tumeurs malignes, avec de nombreuses copies du génome viral plus ou moins altérées. Les gènes E6 et E7 sont toujours présents dans les cancers du col, suggérant un rôle transformant prédominant à ces gènes. A l'inverse, les gènes E1 et E2 sont souvent mal retranscrits dans le génome cancéreux, et auraient un rôle régulateur de l'expression des gènes E6 et E7.

Uniquement 1 à 2% des infections à HPV oncogènes pourraient évoluer vers un cancer du col de l'utérus.



I.5.1. Modalités d'intégration du génome de HPV dans le génome des cellules épithéliales basales

Dans le cas de lésions évoluant vers un cancer, le génome d'HPV passe le plus souvent d'une forme épisomale à une forme linéaire intégrée dans l'ADN de la cellule épithéliale hôte. Concernant HPV16, le site d'intégration dans le génome cellulaire semble aléatoire, la recombinaison s'avérant plus facile au niveau de régions de grande instabilité génomique ou CFS (Common Fragile Sites) (Thorland et al., 2003), grandes régions manifestant une instabilité génomique majeure, sans pour autant que de véritables points chauds d'intégration n'aient été identifiés. L'hypothèse d'une intégration préférentielle de HPV18 à proximité du proto-oncogène cellulaire c-Myc a récemment été émise, ce qui pourrait directement être lié au processus d'oncogénèse. L'effet de l'intégration sur le génome d'HPV suit, lui, un mécanisme plus précis dans la mesure où les gènes codant pour les protéines E6 et E7 sont toujours conservés et fonctionnels, tandis que la plupart des autres séquences codantes virales sont délétées ou non fonctionnelles. En particulier, l'inactivation de la protéine E2, un répresseur transcriptionnel du promoteur P97, pourrait être à l'origine de la dérégulation de l'expression des protéines E6 et E7. Ainsi, de rares cas de cancers du col de l'utérus ne semblent pas dériver d'une intégration du génome viral mais plutôt de mutations ponctuelles dans la séquence de P97 qui empêcheraient sa répression (Jeon et al., 1995). Les cellules cancéreuses dérivant d'une infection par HPV sont caractérisées par une expression continue des protéines E6 et E7, ainsi qu'une stabilisation accrue de leurs ARNm, suite à l'intégration du génome viral (Jeon and Lambert, 1995). L'étape d'intégration est en elle-même considérée comme une étape irréversible conduisant au développement malin, ce qui s'explique notamment par l'expression massive et simultanée des protéines virales E6 et E7 dans la cellule épithéliale.

I.5.2. Inhibition de l'activité des protéines suppresseurs de tumeur p53 et pRb

I.5.2.1. Interaction de la protéine virale E6 avec la protéine p53

La première cible de E6 identifiée et certainement la plus importante est p53. P53 est la protéine « suppresseur » de tumeurs dont on retrouve le gène muté dans plus de 50% des cancers actuellement décrits. Elle constitue le principal obstacle à la réplication virale

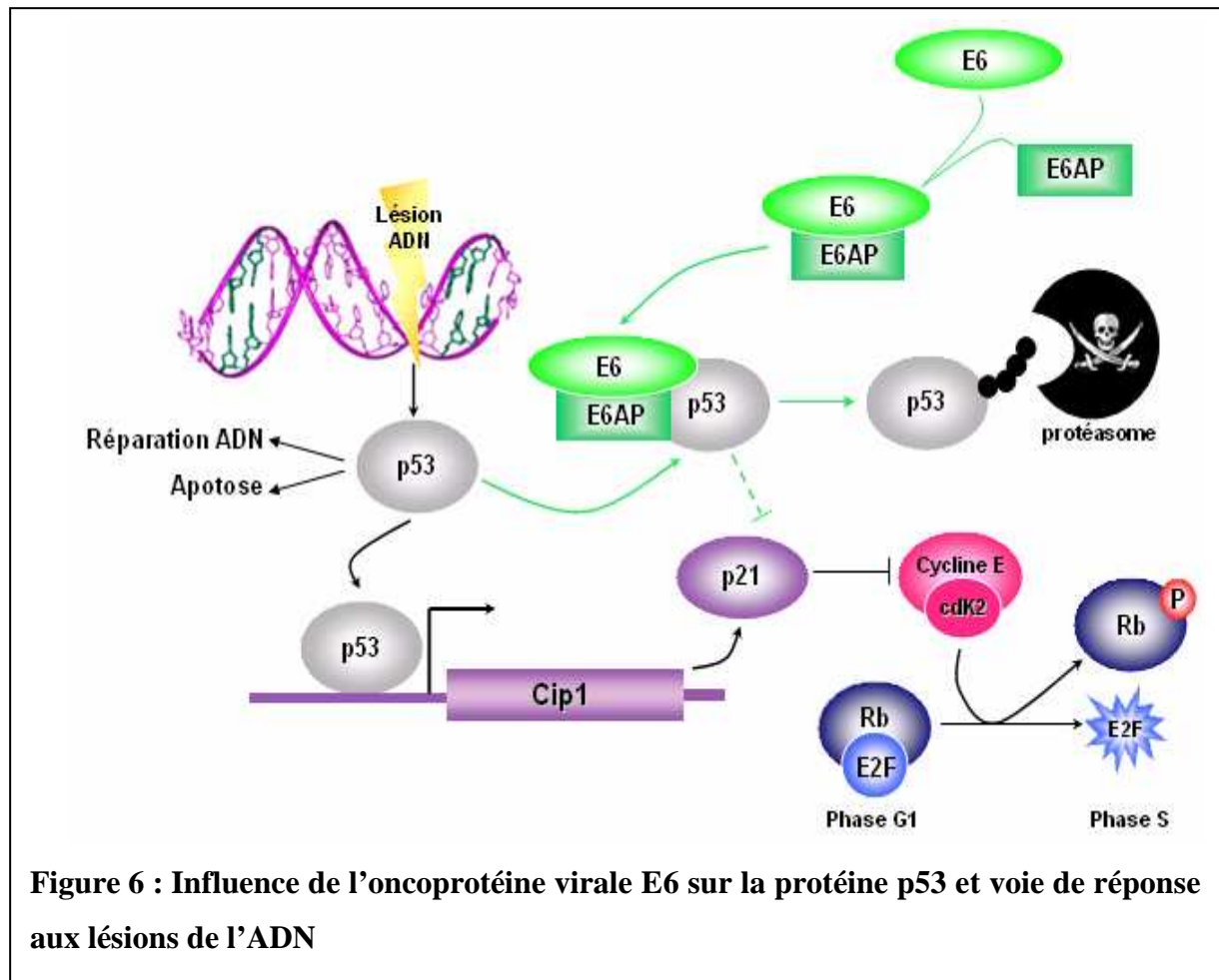
puisque'elle peut entraîner l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose des cellules infectées (el Deiry *et al.*, 1993; Harper *et al.*, 1993; Lowe *et al.*, 1994; Wu and Levine, 1994).

L'interaction de E6 avec p53 a pour effet de moduler la stabilité de cette dernière. En conditions normales de croissance, l'activité de p53 est contrôlée par sa dégradation, un processus qui met en jeu le protéasome par l'entremise de la protéine ubiquitine-ligase Mdm2 (Honda *et al.*, 1997). En conditions de stress, cependant, comme par exemple en cas d'infection virale ou de micro-lésions du tissu épithélial, la voie de dégradation dépendant de Mdm2 est inactive, et p53 est stabilisée, une situation propice à la mort cellulaire et à l'apoptose (Ashcroft and Vousden, 1999).

Des expériences récentes ont montré que, en favorisant la dégradation de p53 (Scheffner *et al.*, 1990), E6 permet d'obtenir des niveaux de p53 très faibles dans les cellules tumorigènes du col de l'utérus (Matlashewski *et al.*, 1986).

Ainsi, E6 perturbe la réponse cellulaire aux dommages sur l'ADN réalisée par p53, entraînant alors l'arrêt de la croissance et de l'apoptose induits par p53 et peut contribuer à l'accumulation des mutations génomiques dans les kératinocytes infectés (Kesis et al., 1993; Foster et al., 1994).

Pour dégrader p53, E6 recrute la protéine E6AP (E6-associated protein). E6AP est une protéine E3 ubiquitine-ligase (Schwarz *et al.*, 1998) qui accepte l'ubiquitine d'une enzyme E2 de conjugaison (E2 ubiquitin-conjugating enzyme) sous la forme d'un thioester et puis qui transfère directement cette ubiquitine au substrat cible, p53. Elle peut s'auto-ubiquitinyler *in vitro* et promouvoir efficacement sa propre dégradation *in vivo*. E6 se lie à E6AP par son domaine N-terminal de reconnaissance du substrat (Huibregtse *et al.*, 1993a). Le complexe ainsi formé est stable et seule cette structure permet à E6AP d'entraîner alors la poly-ubiquitination de p53 grâce à son domaine C-terminal HECT (domaine E3-ubiquitine ligase) (Schwarz *et al.*, 1998).



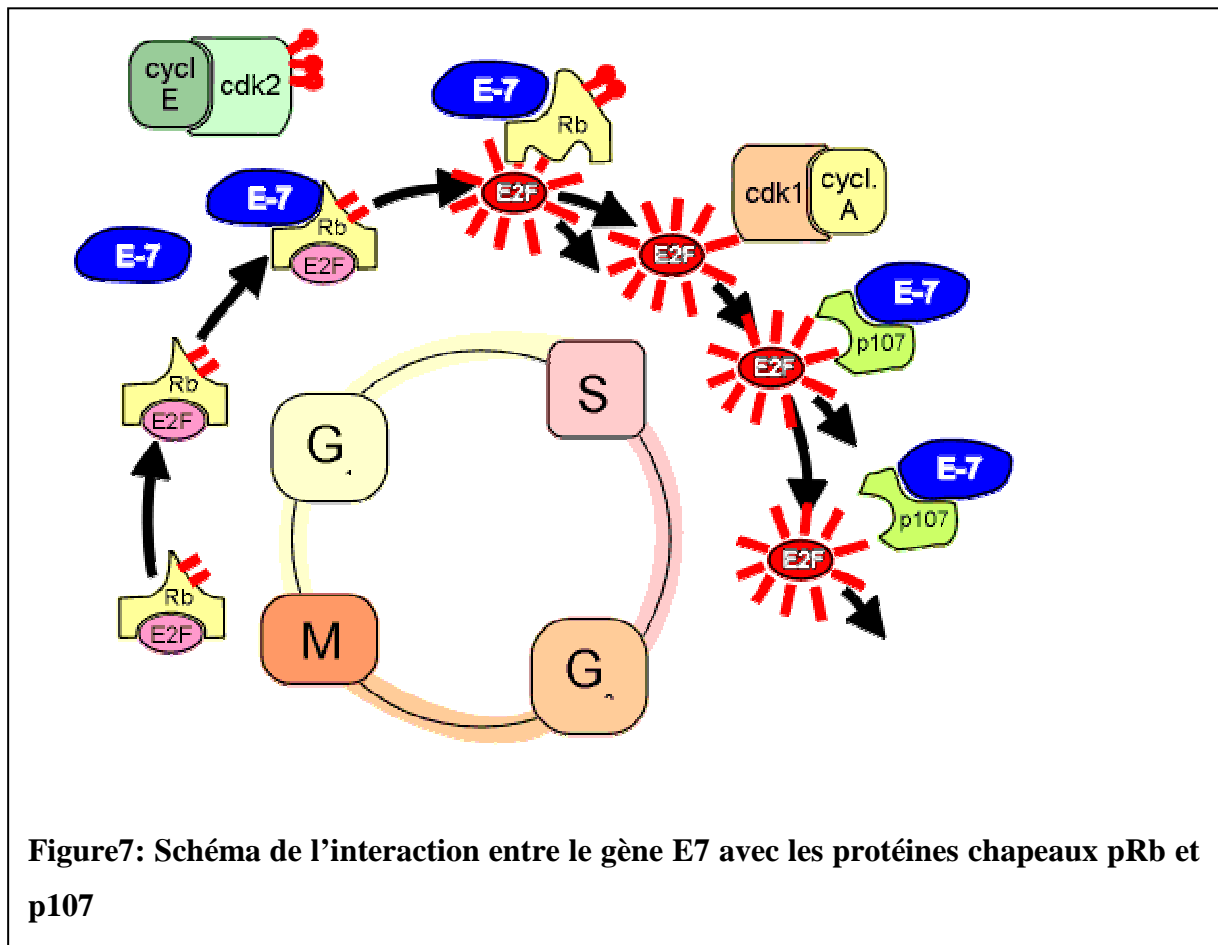
L'interaction E6 / E6AP permet à E6 d'ubiquitiner la protéine p53 (● : Ubiquitine) et conduit à la dégradation de p53 par le protéasome. La réponse physiologique aux lésions de l'ADN, médiée par p53 est donc inhibée : la transcription de Cip1 n'est pas activée, la cyclineE/cdk2 est donc active et phosphoryle pRb d'où la libération du facteur de transcription E2F/DP. Le check point G1/S est donc franchi. Flèches vertes : influences de la protéine E6

I.5.2.2. Interaction de la protéine virale E7 avec les protéines pRb

La protéine pRb régule le cycle cellulaire en séquestrant, sous une forme hypophosphorylée, le facteur de transcription E2F, essentiel à l'activation transcriptionnelle de gènes impliqués dans la stimulation de la prolifération cellulaire. Dans les conditions normales, la phosphorylation de pRb par les complexes CDK4/ cycline D et CDK2/ cycline E libère E2F et permet l'entrée en phase S (Ewen et al., 1993). La protéine pRb est, comme p53, la cible de plusieurs protéines virales transformantes, dont l'antigène T de SV40 (Dyson et al.

1989), la protéine E1A de l'adénovirus (Egan et al., 1989), et la protéine E7 des virus HPV16 et 18 (Dyson et al., 1989b).

E7 se fixe spécifiquement à la forme hypophosphorylée de pRb, ce qui libère E2F. E2F peut alors activer constitutivement les gènes nécessaires à la transition G1/S, et induit une dérégulation du cycle cellulaire. Cette propriété est partagée par les virus à haut et bas risque, bien que l'affinité de E7 pour pRb pour des virus à haut risque soit 10 fois plus forte que celle observée pour les virus à bas risque (Heck et al., 1992)



Le gène E7 se combine avec la protéine Rb en déplaçant la liaison Cycline E – cdk2. Il active ainsi le facteur E2F. Alors que dans la phase S, le couple cdk1 – cycline A doit se combiner avec la protéine p107 pour inhiber l'activité du facteur de transcription E2F, le gène E7 se lie à la protéine p107 préférentiellement et va permettre au facteur E2F de rester plus longtemps actif

I.5.3. Inhibition de l'apoptose

Si E6 contrecarre l'apoptose induite par p53 principalement, en entraînant sa dégradation, il apparaît cependant que E6 est également capable d'inhiber l'apoptose induite par d'autres stimuli et par d'autres voies que la dégradation de p53.

Récemment, la protéine Bak, ainsi que d'autres facteurs pro-apoptotiques, ont été identifiées parmi les cibles de E6. Or, dans les niveaux supérieurs de l'épithélium, Bak est très exprimée (Krajewski *et al.*, 1996) et apparaît comme un obstacle important, en induisant l'apoptose, pour une large population de papillomavirus qui se répliquent dans les kératinocytes différenciés. E6 dégrade Bak en stimulant la voie de dégradation ubiquitine-ligase catalysée par E6AP qui existe déjà dans le cadre du fonctionnement normal de la cellule (Thomas and Banks, 1998).

Une autre cible de E6 est la protéine c-Myc, un facteur de transcription impliqué dans la prolifération cellulaire et présentant également une activité pro-apoptotique. E6 stimule sa dégradation via E6AP (Gross-Mesilaty *et al.*, 1998) cependant que E7 bloque la régulation transcriptionnelle négative effectuée par TGF- β sur c-Myc (Pietenpol *et al.*, 1990). Toutefois, la dé-régulation de l'expression de c-Myc dans les cellules épithéliales différenciées induit la mort cellulaire par apoptose (Askew *et al.*, 1991).

I.5.4. Interactions avec les protéines PDZ : interférence avec l'adhésion cellulaire, le contrôle de la prolifération et de la polarité.

Les protéines E6 de papillomavirus à haut risque présentent un domaine C-terminal très conservé qui n'est pas impliqué dans la liaison à p53 ni dans sa dégradation (Crook *et al.*, 1991; Pim *et al.*, 1994) mais qui participe tout de même à l'activité transformante. De fait, il a été observé que des délétions dans ces régions entraînaient une altération de la capacité de E6 à transformer des cellules de rongeurs (Kiyono *et al.*, 1997) et à immortaliser des kératinocytes. Cette région contient un motif de liaison aux protéines à domaine PDZ (Doyle *et al.*, 1996; Songyang *et al.*, 1997). Ces protéines font partie de différentes familles fonctionnelles impliquées dans la formation de canaux ioniques, la signalisation, l'adhésion. Les domaines PDZ consistent en 80 à 90 acides aminés comprenant six feuillets β et deux hélices α , compactées en une structure globulaire. La première protéine PDZ cible de E6 est hDlg, l'homologue humaine de la protéine « suppresseur » de tumeur Dlg de *Drosophila melanogaster*. Cette dernière est nécessaire à la formation des jonctions adhérentes et à

l'adhésion cellulaire, la polarité et la prolifération dans les tissus épithéliaux (Kiyono *et al.*, 1997; Lee *et al.*, 1997). Chez l'homme, hDlg se trouve co-localisée avec l'E-cadhérine au niveau des jonctions adhérentes des cellules épithéliales (Reuver and Garner, 1998; Ide *et al.*, 1999) mais elle interagit également avec de nombreuses autres protéines telles que des canaux K^+ (Kim *et al.*, 1995), la protéine du cytosquelette (Lue *et al.*, 1994; Marfatia *et al.*, 1996) et la protéine suppresseur de tumeurs APC (Matsumine *et al.*, 1996) qui est mutée dans la plupart des cancers du côlon (Kinzler and Vogelstein, 1996). Il a été rapporté notamment que le complexe hDlg-APC avait la capacité de bloquer la progression du cycle cellulaire (Ishidate *et al.*, 2000). E6, quant à elle, peut stimuler la dégradation, par la voie du protéasome, de hDlg (Gardioli *et al.*, 1999), mais, même en absence de E6, il y a dégradation de hDlg (Mantovani *et al.*, 2001).

Une telle interaction entre E6 et hDlg pourrait s'avérer nécessaire pour permettre à la cellule de rompre ses jonctions et d'abolir la polarité cellulaire altérant la maturation normale et induisant la prolifération des kératinocytes infectés. On peut également noter que les protéines E6 de papillomavirus à faible risque n'ont pas de motifs de liaison aux PDZ et sont donc dans l'incapacité de lier hDlg (Kiyono *et al.*, 1997; Lee *et al.*, 1997) et d'induire sa dégradation (Gardioli *et al.*, 1999).

I.5.5. Effets de HPV-E7 sur le métabolisme cellulaire

Plusieurs expériences ont révélé, et ce, de façon surprenante, que l'expression des protéines d'HPV-E7 peut directement conduire à des altérations des voies métaboliques fondamentales que l'on retrouve dans bon nombre de lignées cellulaires dérivées de cancers.

L'enzyme glycolytique pyruvate kinase (PK) M2, qui peut adopter une structure tétramérique hautement active présentant une très forte affinité pour le phospho-énol-pyruvate (PEP) ou une structure dimérique avec une très faible affinité pour le PEP constitue un bon exemple d'une telle altération. Ainsi les lignées cellulaires transformées avec HPV-E7 contiennent des taux plus élevés de la forme dimérique de la PK et montrent une baisse du flux glycolytique.

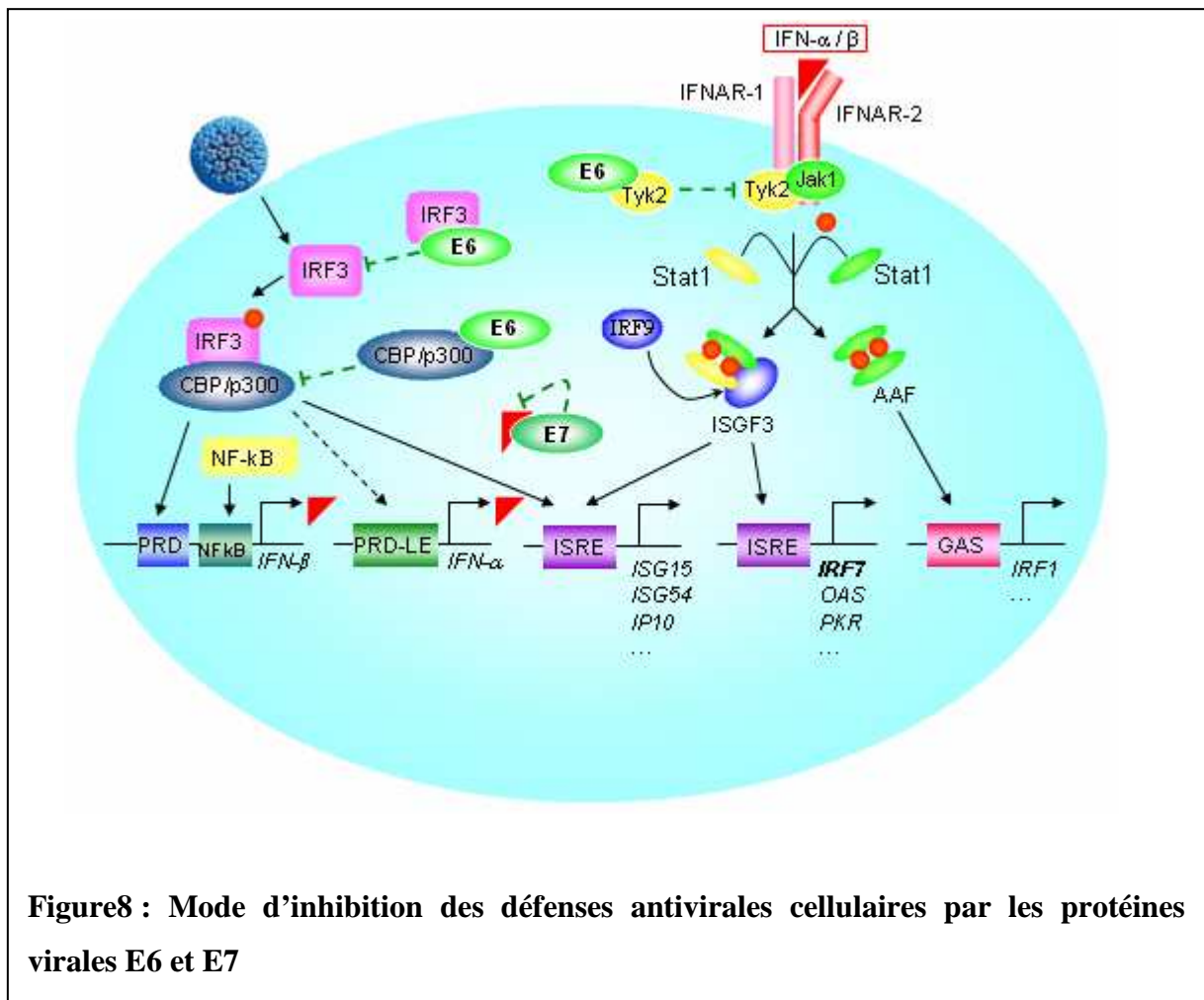
Cette forme dimérique persiste dans les cellules exprimant HPV-E7 en dépit de l'accumulation de fructose 1,6 biphosphate qui stimule, normalement, la formation du tétramère de PK. Des expériences de double-hybrides chez la levure ont révélé une interaction entre E7 et M2 PK, suggérant une interruption de la régulation métabolique normale de cette enzyme par HPV-E7 (Mazurek *et al.*, 2001; Zwerschke *et al.*, 1999). De

plus, une interaction entre E7 et l' α -glucosidase a été rapportée, qui a pour conséquence l'activation allostérique de cette enzyme (Zwerschke *et al.*, 2000) et la perte des stocks intracellulaires de glycogène ((Bannasch *et al.*, 1997).

Une autre caractéristique physiologique des cellules transformées est une augmentation du pH intracellulaire. L'expression d'HPV-E7 dans les cellules NIH3T3 (lignée cellulaire de fibroblastes de souris) provoque une alcalinisation intracellulaire, résultat de la stimulation par HPV-E7 de l'activité de l'échangeur Na^+/H^+ . Il est très intéressant de noter que l'inhibition de l'alcalinisation cytoplasmique induite par E7 interfère avec le développement des caractéristiques des cellules transformées, comme l'hyperprolifération et l'altération du métabolisme glycolytique. En résumé, ces résultats suggèrent que l'alcalinisation intracellulaire représente une étape précoce et importante dans la transformation de la cellule. Cependant, les voies par lesquelles E7 contribuent à l'alcalinisation restent inconnues (Reshkin *et al.*, 2000).

I.5.6. Echappement à la réponse immunitaire

En interagissant avec le co-activateur transcriptionnel CBP/p300 (Patel *et al.*, 1999), E6 inhibe potentiellement les activités d'acétylation et de potentialisation de la transcription de CBP. Ainsi, l'acétylation de p53 est inhibée, ce qui diminue son affinité pour ses séquences cibles. Cette interaction tend également à gêner l'activation transcriptionnelle de gènes cibles du facteur NF κ B, co-activés par CBP/300. Les voies de production de cytokines et de signalisation immune, entre autres, sont donc restreintes par cette action de la protéine E6, ce qui contribue à la survie de la cellule infectée. La capacité de E6 à inhiber les mécanismes d'immunité antivirale repose également sur son interaction avec le régulateur transcriptionnel IRF3 (Ronco *et al.*, 1998). Si cette interaction ne conduit pas à la dégradation de IRF3, elle supprime son activité transactivatrice, ce qui empêche l'activation de la voie de signalisation de l'interféron β . Par ailleurs, l'interaction de la protéine E7 avec l'interféron α semble réprimer son action antivirale (Barnard and McMillan, 1999). De même, la protéine E6 des HPV à haut risque interagit avec la protéine tyrosine kinase Tyk2 (Li *et al.*, 1999), au niveau du site également requis pour l'interaction de Tyk2 avec la sous-unité IFNAR1 du récepteur de l'interféron α . Ceci inhibe la voie de signalisation Jak-Stat induite par l'interféron α et constitue un nouveau mécanisme d'échappement des cellules tumorales aux systèmes de défenses immunitaires.



La présence du virus HPV dans une cellule épithéliale basale active le système immunitaire de défense antivirale. L'activation de IRF3 par phosphorylation est empêchée par sa liaison à E6, ce qui inhibe sa liaison à CBP/p300. Ceci est renforcé par l'interaction E6-CBP/p300 qui empêche également la transactivation de l'interféron (IFN) β dépendante de NF- κ B. La liaison de E7 à l'IFN- α empêche l'initiation des voies de signalisation médiée par ce dernier. De même l'interaction E6-Tyk2 bloque de manière précoce la voie de réponse aux IFN de type I.

AAF: IFN- α -activated factor.

CBP: Creb-Binding Domain.

GAS : IFN- γ Activated Sequence.

INF: Interferon.

IRF: IFN regulatory facto

IRSE: IFN-stimulated response element.

ISG: INF-Stimulated Gene

ISGF3: IFN-stimulated gene factor 3.

PRD: Positive Regulation Domain

PRD-LE: PRD Like Element

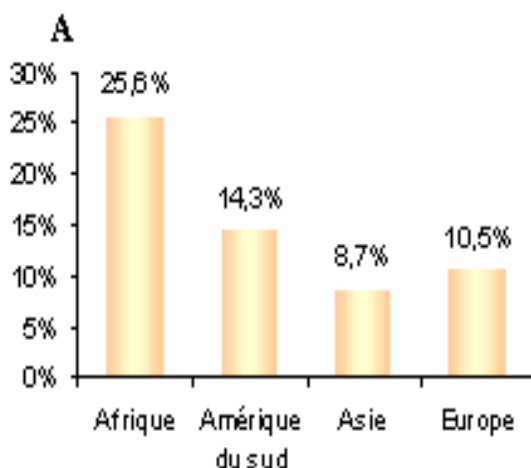
II. EPIDEMIOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL UTERIN

II.1. Epidémiologie descriptive

II.1.1. Prévalence des infections à HPV

D'après l'OMS, la prévalence mondiale des infections aux HPV est estimée à 660 millions de personnes infectées. L'infection virale par HPV est la plus commune des infections du tractus ano-génital, survenant le plus fréquemment chez les adolescentes et les jeunes femmes. L'étude épidémiologique menée par l'International Agency for Research on Cancer (AIRC) sur 15000 femmes issues de 11 pays (Niger, Inde, Vietnam, Thaïlande, Corée, Colombie, Argentine, Chili, Pays Bas, Italie et Espagne) (Clifford et al.), montre que, tous âges confondus, la plus faible prévalence est retrouvée en Espagne (1,4%) et la plus élevée au Niger (25,6%). La prévalence en Amérique du sud (14,3%) est intermédiaire par rapport à l'Europe (10,5%) et l'Afrique (25,6%). En Asie (8,7%), les prévalences varient beaucoup selon les pays.

Parmi toutes les infections aux HPV, quelque soit le pays considéré, la prévalence est plus élevée pour les HPV à haut risque (66,8%) qu'à bas risque (27,7%). Le HPV le plus fréquemment retrouvé chez les personnes infectées est le HPV16 à haut risque (19,7%). Une étude complémentaire (Muñoz et al., 2003) conclut que les types de HPV les plus fréquents chez les femmes atteintes du cancer du col de l'utérus sont, dans l'ordre décroissant, les types à haut risque oncogène 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35 et à faible risque oncogène 6 et 11.



Graphique1 : Epidémiologie des infections aux HPV

II.1.2. Cancer du col de l'utérus

II.1.2.1. le col utérin normal

II.1.2.1.1. Aspect macroscopique

Le col utérin correspond à la portion basse de l'utérus. De forme cylindrique ou conique, il mesure de 3 à 4 cm de long pour 2,5 à 3,5 de diamètre. Ses dimensions et sa forme varient en fonction de l'âge de la femme et de son statut hormonal. la portion du col s'étendant à l'extérieur de l'orifice externe est appelée **exocol**. C'est la partie aisément visible du col lors d'un examen au spéculum. La partie à l'intérieur s'appelle **endocol**. **Le canal endocervical** qui traverse le col, met en relation la cavité utérine avec le vagin. Il s'étend de l'orifice interne à l'orifice externe.

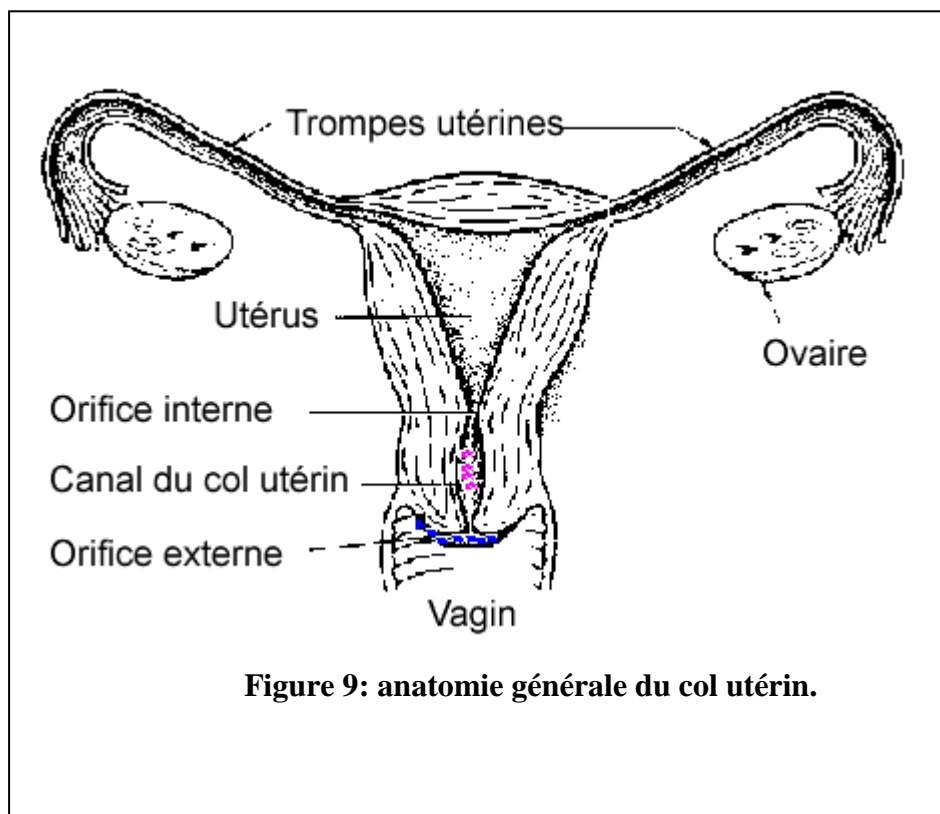


Figure 9: anatomie générale du col utérin.

II.1.2.1.2. Aspect microscopique

Le **col normal** est constitué de :

- **Endocol** : recouvert d'un épithélium cylindrique glandulaire en continuité avec l'épithélium glandulaire endométrial sécrétant la glaire sous l'influence des estrogènes :
 - une couche de cellules,
 - aspect rouge et brillant.
- **Exocol** : épithélium malpighien en continuité avec l'épithélium malpighien vaginal :
 - pluristratifié,
 - aspect rose et lisse.
- **Zone de jonction** :
 - région d'affrontement des 2 épithéliums,
 - en remaniements permanents,
 - **où naît le cancer +++ -> doit être intéressée par le FCV.**

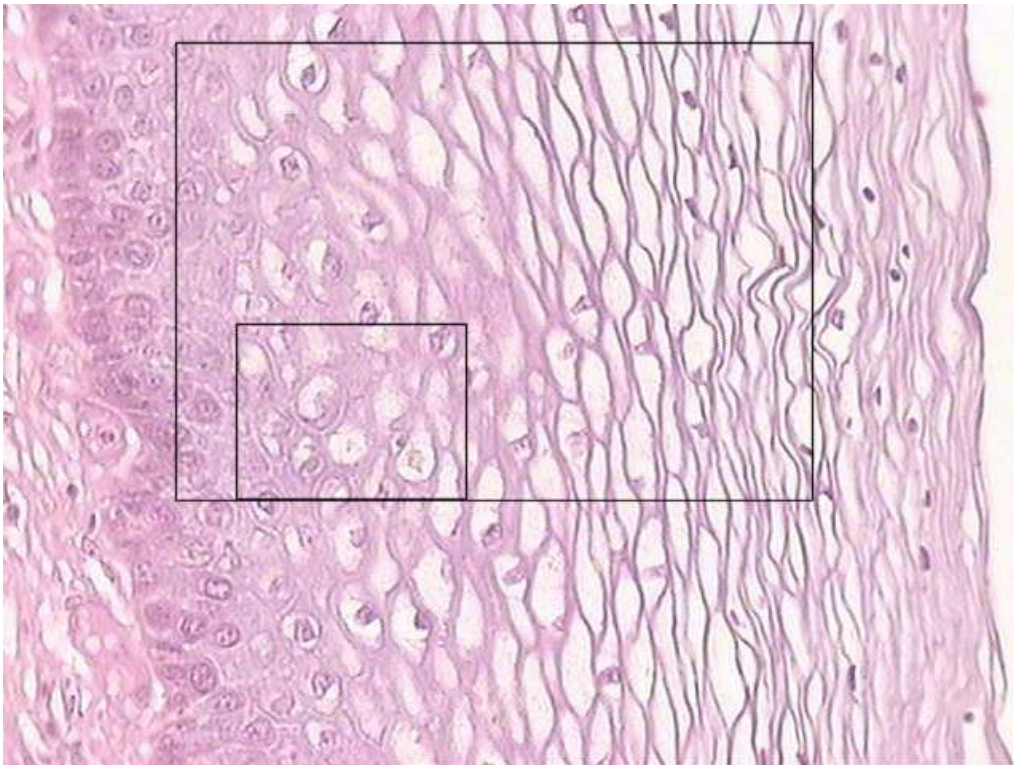


Figure10 : épithélium pavimenteux stratifié

Observer l'épaisseur de l'épithélium malpighien (stratifié pavimenteux) composé de gauche à droite de cellules basales plus sombres et prismatiques, puis de cellules parabasales plus cubiques et enfin l'affinement des cellules intermédiaires et superficielles qui se desquament.

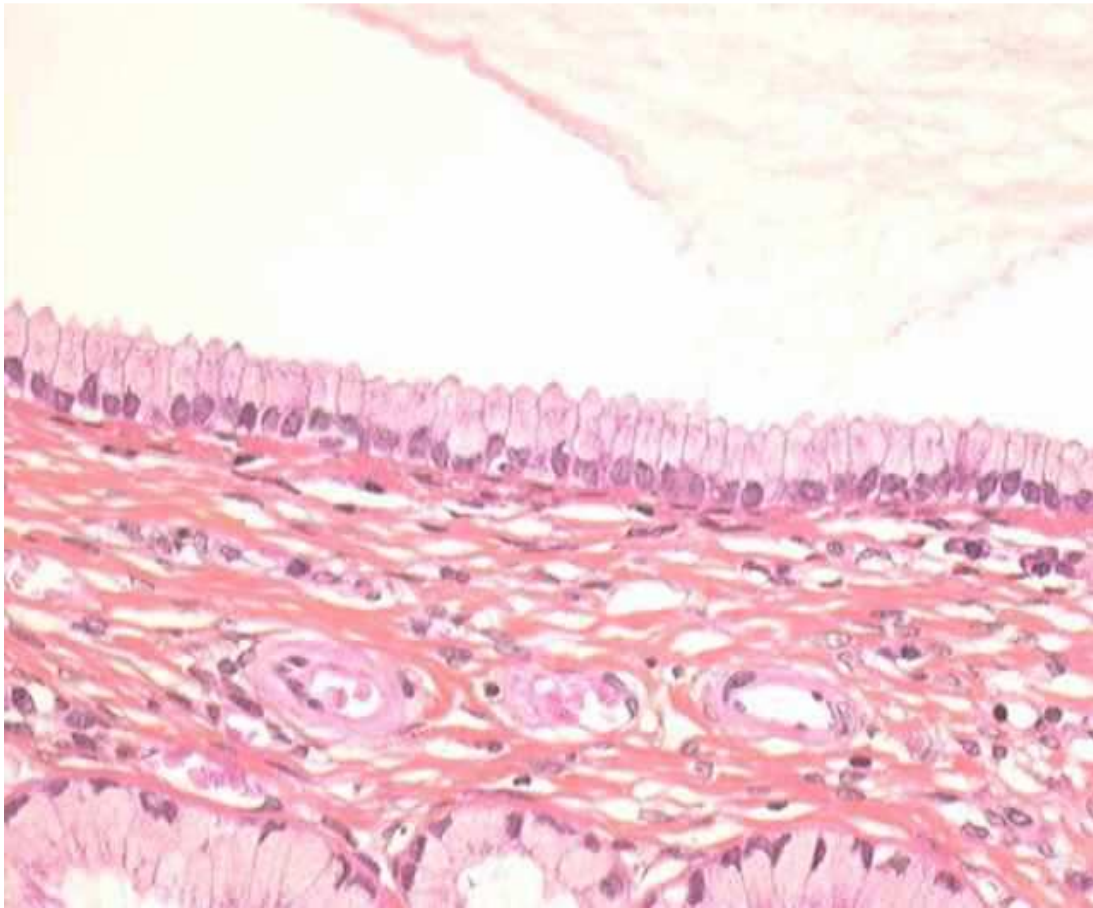


Figure11 : épithélium cylindrique

Observer l'épithélium simple prismatique glandulaire muquo-sécrétant de l'endocol (cellules très hautes avec noyaux repoussés au pôle basal par les produits de sécrétion) recouvrant un tissu conjonctif riche en fibres de collagène et élastiques et en vaisseaux sanguins. Noter également la présence de glandes.

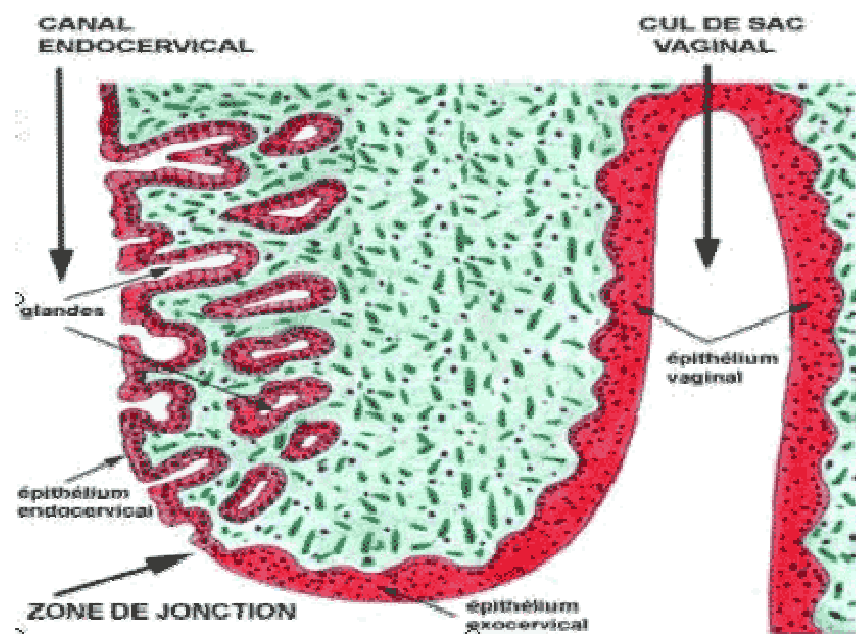
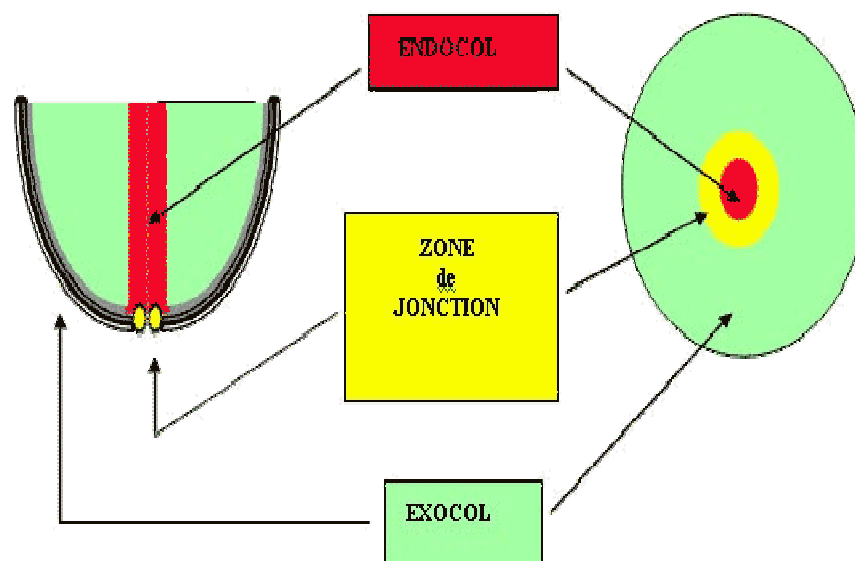
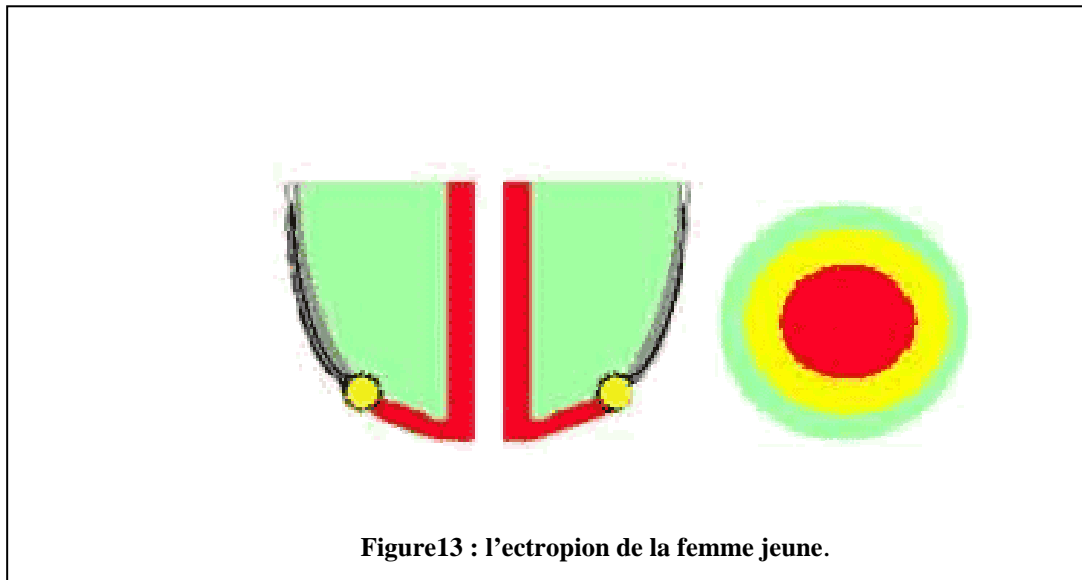


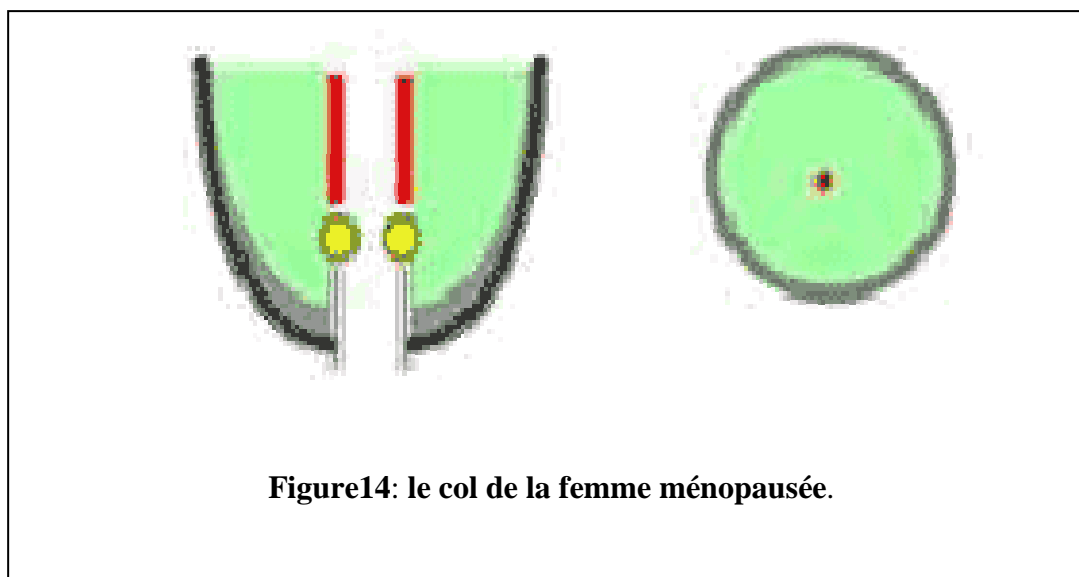
Figure12 : Col normal

II.1.2.1.3. Les variations physiologiques

La jonction est alors exo-cervicale : ECTROPION observé principalement en cas de production importante d'estrogènes (femme jeune sous estro-progestatifs, grossesse...).



La jonction est endo-cervicale : en cas de privation estrogénique comme la ménopause.



II.1.2.1.4. Métaplasie pavimenteuse

- La métaplasie :
 - transformation de l'épithélium cylindrique ectopique en épithélium malpighien,
 - c'est un phénomène physiologique de REPARATION,
 - reconnu comme telle par le FCV.
- Se fait par :
 - prolifération des cellules de réserve indifférenciées,
 - disparition des cellules cylindriques,
 - différenciation malpighiennes des cellules de réserve.
- La réépithélialisation peut être typique régulière :
 - à son début on notera une : « hyperplasie des cellules de réserve »,
 - pour aboutir à un épithélium malpighien.
- La réépithélialisation peut être influencée par le milieu ambiant :
 - milieu hormonal,
 - pH vaginal acide,
 - infections :+++HPV.

=> aboutit à une réépithélialisation ATYPIQUE : la DYSPLASIE

II.1.2.2. De la dysplasie au cancer.

La dysplasie est :

- déviation de la métaplasie avec trouble de la maturation cellulaire,
- pouvant conduire au cancer,
- principal facteur étiologique : infection par Human Papilloma Virus (HPV).

En pratique clinique la dysplasie est :

- DEPISTEE par le FCV,
- LOCALISEE par la COLPOSCOPIE (examen avec une loupe binoculaire du col sans préparation puis après application locale d'acide acétique et de Lugol),



Figure15 : colposcopie du col normal sans préparation - sous acide acétique - sous Lugol diagnostiquée histologiquement par des biopsies effectuées sur les zones suspectes sous colposcopie.

La gravité des dysplasies : établie selon les anomalies cellulaires et les anomalies architecturales modifiant l'épithélium de la profondeur à la superficie on distingue ainsi la dysplasie légère, moyenne, sévère

	LESION INTRAEPITHELIALE BAS-GRADE		LESION INTRAEPITHELIALE HAUT-GRADE		
	CONDYLOME	C.I.N. GRADE 1	C.I.N. GRADE 2	C.I.N. GRADE 3	
NORMAL	DYSPLASIE LEGERE		D. MODEREE	D. SEVERE	C.I.S.
CLASSE I	III				IV V

Tableau2 : classification des dysplasies

Un tableau de pseudo-concordances peut être établi en particulier avec les classifications américaines de Richart (pseudo car la classification Bethesda est cytologique tandis que les classifications OMS et de Richart concernent des lésions de description histologique obtenues par biopsies)

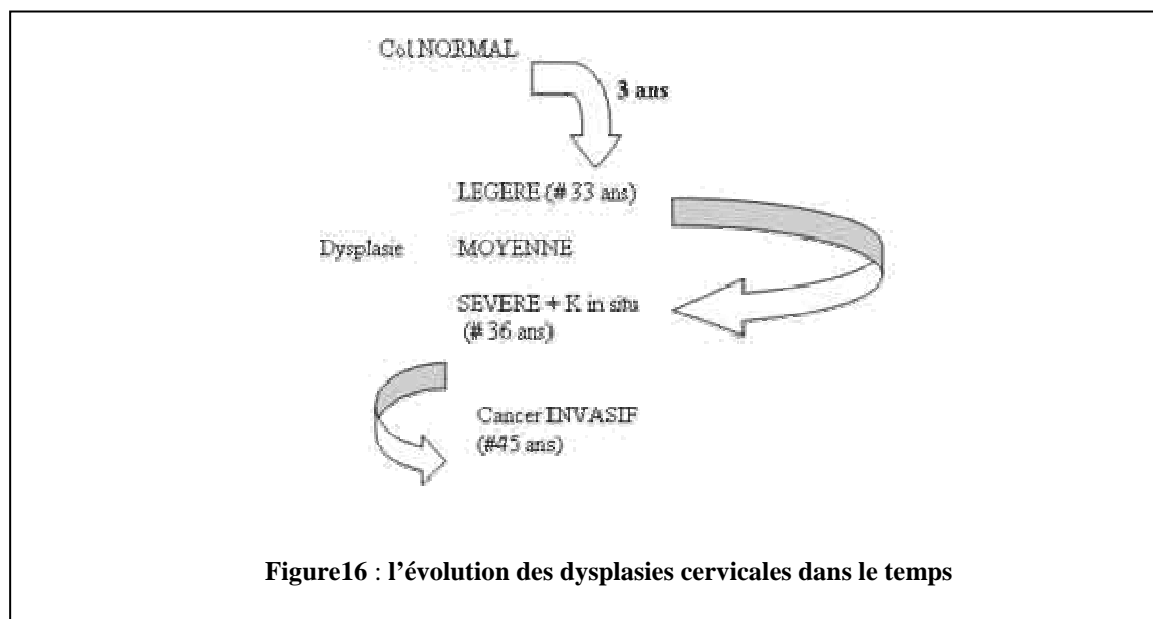
OMS	Richart	Bethesda
Condylome sans dysplasie		bas grade
Dysplasie légère	CIN 1	bas grade
Dysplasie moyenne	CIN 2	Haut grade
Dysplasie sévère	CIN 3	Haut grade
Carcinome in situ	CIN 3	Haut grade

Tableau3 : Classification des dysplasies selon richart et bethesda

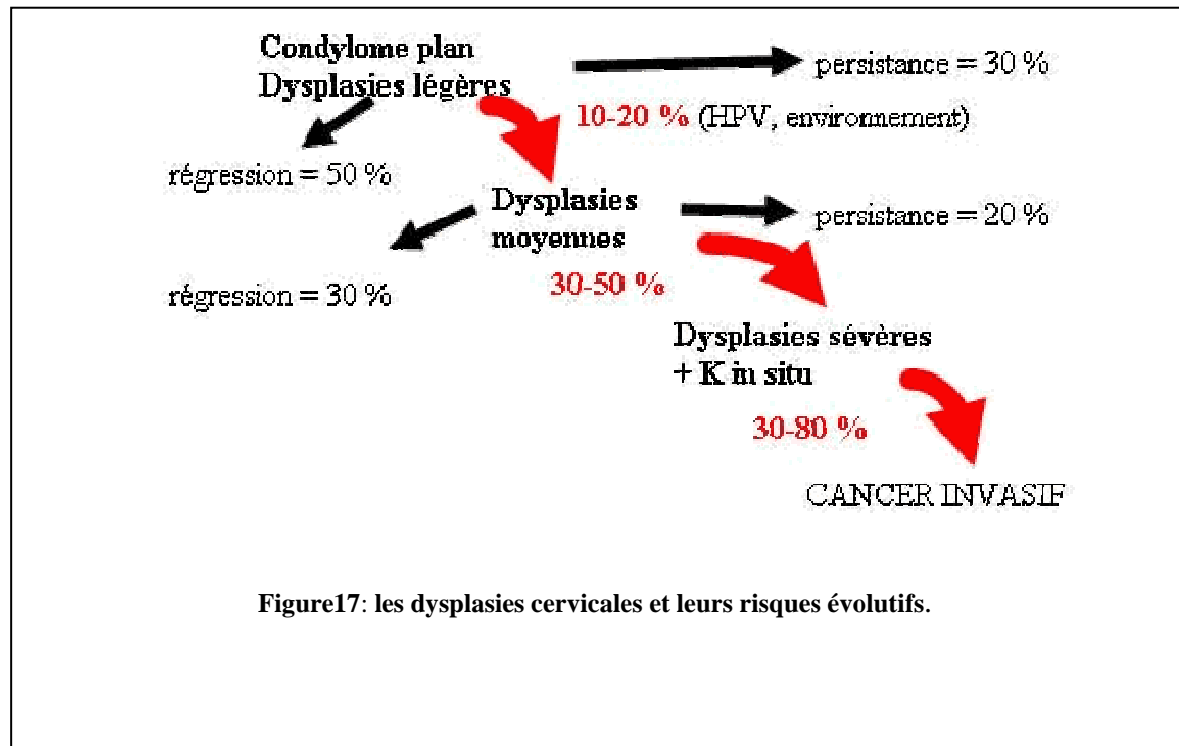
II.1.2.3. L'évolution des dysplasies cervicales

Les dysplasies cervicales font le lit du cancer mais :

- leur évolution est longue : environ 10 ans entre un col normal et un cancer in situ.
- leur évolution est connue => c'est pourquoi on peut les dépister et les traiter permettant ainsi d'éviter l'apparition du cancer (prévention IIaire).



L'histoire naturelle permet de mieux comprendre leur traitement: plus la dysplasie est sévère plus elle risque de progresser vers un stade pathologique plus important.



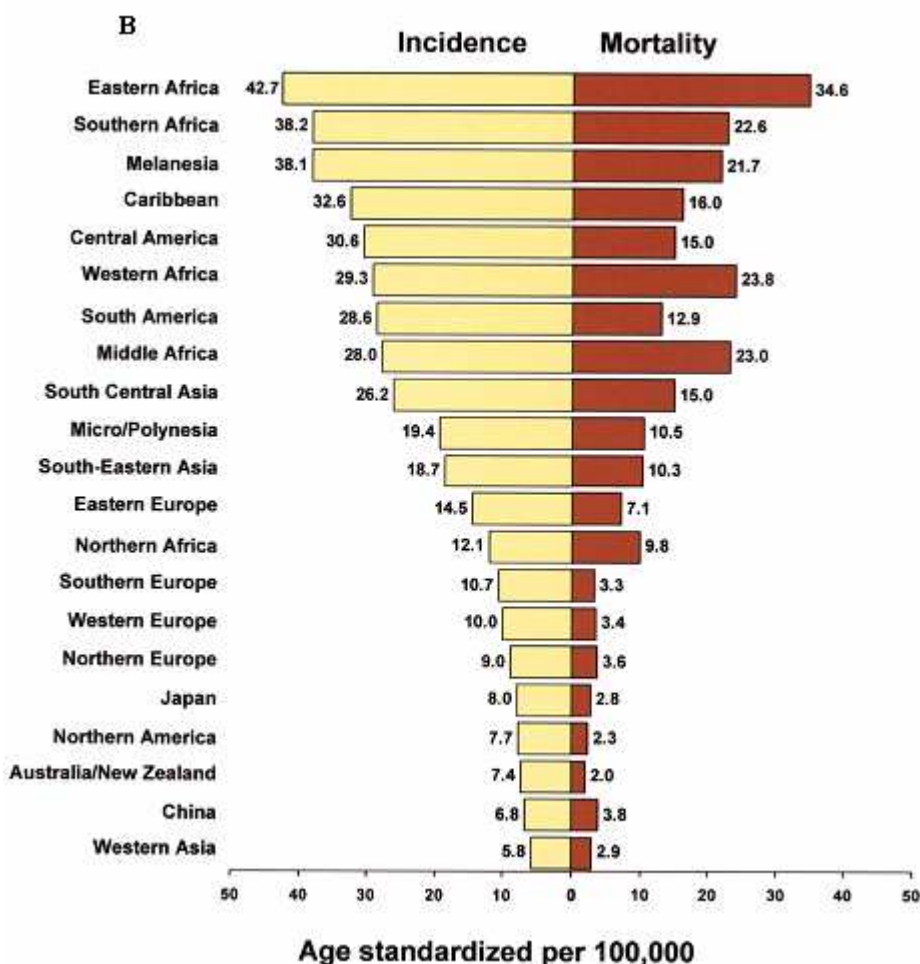
II.1.2.4. Prévalence du cancer du col utérin

Statistiquement, plus de la moitié des femmes sexuellement actives seront infectées par un HPV de haut risque au cours de leur vie, le cancer du col de l'utérus survenant parfois 20 à 30 ans plus tard. D'après l'OMS, ce cancer résulte d'une infection génitale par HPV dans 99% des cas (de type 16 ou 18 en grande majorité), et affecte environ 1,4 million de femmes dans le monde (dont 80% vivent dans les pays en développement). Les nouveaux cas sont estimés à 409 400 par an dans les pays en développement, et 83 400 cas dans les pays développés (Muñoz et al., 2004). Provoquant chaque année la mort d'environ 239 000 femmes, ce cancer est le second cancer le plus mortel chez les femmes [OMS]. Ceci fait des HPV à haut risque un problème de santé publique majeur et justifie les efforts déployés pour comprendre les mécanismes moléculaires de l'oncogénèse induite par ces virus. Les incidences les plus élevées, calculées tous âges confondus, sont retrouvées en Amérique du Sud et en Afrique, alors que les plus basses sont observées en Europe, Amérique du Nord et

surtout en Asie (Parkin et al.,) Le risque de développer un cancer du col est estimé à 1 % dans les pays développés et à 5 % dans les pays en voie de développement.

. Malgré le succès considérable enregistré par le dépistage cytologique pour prévenir le cancer du col, le frottis n'a pas bénéficié de tous les espoirs auxquels on pouvait s'attendre pour réduire à une large échelle son incidence. Dans beaucoup de pays, le frottis de dépistage a transformé le cancer du col d'une maladie mortelle en une pathologie rare. Par ailleurs, le dépistage ne semble profiter qu'à une infime partie de la population mondiale alors qu'une large proportion de ceux qui en bénéficient endure ses faiblesses.

Un impact de l'infection à papillomavirus dans la population est considérable. Plus d'une femme sur deux a été exposée aux HPV durant sa vie, 10 % en sont porteuses de façon chronique et parmi elles une femme sur cinq risque de développer un cancer du col en l'absence de dépistage ou en cas de dépistage défaillant



Graphique2: Incidence des cancers du col de l'utérus et leur taux de mortalité (pour 100 000 personnes), retrouvés dans plusieurs régions du monde (chiffres établis en 2002).

II.2. Facteurs de risque et transmission

II.2.1. Transmission

Dans le monde, deux tiers des cancers du col sont dus aux HPV 16 et 18. En Europe, près de 70 % des cancers du col sont associés aux HPV 16-18. En Asie du Sud-Est, les HPV 18 sont présents dans près de 32 % des cas alors que, en Amérique du Nord et en Afrique, les HPV 45 sont détectés en moyenne dans 13 % des cancers du col. Ces virus sont transmis par voie sexuelle.

Les deux facteurs de risque traditionnels du cancer du col sont l'âge précoce des premiers rapports et le nombre de partenaires sexuels. Le risque diminue graduellement en plateau. Cela suggère la vulnérabilité de la zone de transformation du col à un âge précoce. Lors des premiers rapports, cette vulnérabilité tient probablement à l'immaturation de la zone de transformation du col et à la métaplasie malpighienne active chez la jeune femme rendant cette zone sensible à l'exposition d'un agent sexuellement transmissible. On ne peut exclure le rôle des modifications hormonales et leur conséquence sur l'immunité. Toutefois, l'association à l'âge précoce des premiers rapports est plus souvent corrélée au nombre de partenaires sexuels. Cependant un seul partenaire suffit pour être exposé et majorer le risque

II.2.2. Facteurs de risque

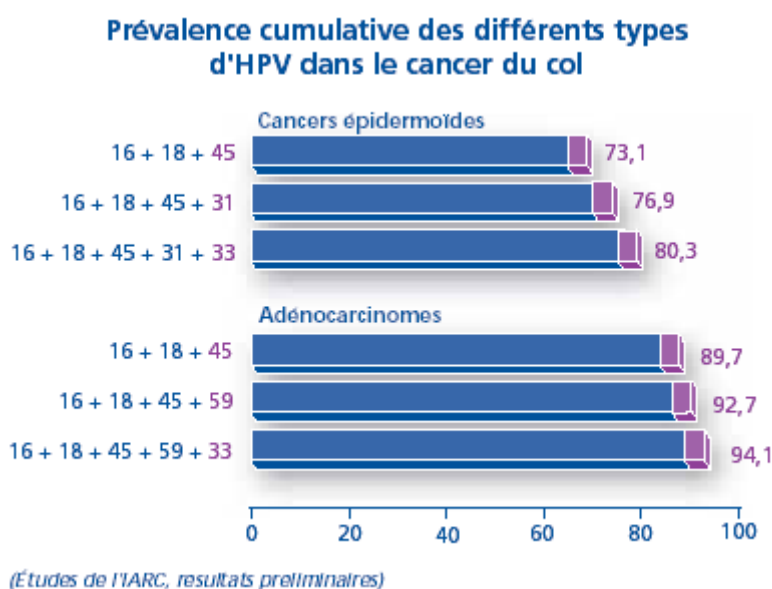
II.2.2.1. Type d'HPV, la persistance de l'infection et la charge virale

Il est démontré que les femmes qui ont acquis des papillomavirus à risque (16 ou 18) ont un risque accru de développement de néoplasies cervicales comparés aux contrôles ou à celles qui ont été en contact avec d'autres types viraux. Sur une population de 1 662 femmes avec frottis normal suivies pendant 46 mois, Rozendaal et al. ont montré que celles ayant été identifiées comme porteuses de HPV à risque avaient un risque de développer une CIN 3 multiplié par 115. L'infection à HPV à risque précédait le développement des CIN de haut grade.

Il a été démontré récemment que le risque relatif d'une association entre la persistance de l'infection à HPV et le développement d'une CIN est fortement corrélé à l'âge (> 35 ans) et au type de HPV ; la persistance avec les mêmes types de HPV à risque représentant le risque

le plus élevé (54, 55, 56, 57, 58, 59, 60). Les mêmes observations ont été rapportées chez les femmes HIV + et sont susceptibles d'expliquer l'incidence plus élevée de ces lésions dans cette population. Le risque de développer une lésion de haut grade est corrélé à la persistance de l'infection à HPV à risque alors que la régression est plus souvent corrélée à l'absence d'HPV à risque. Cependant il n'y a pas de consensus sur la définition exacte de la persistance et à partir de quel moment précis on peut affirmer la persistance virale.

Une charge virale élevée est un indicateur de CIN sous-jacente. Cuzick *et al.* ont montré qu'une charge HPV 16 élevée dans des frottis de dysplasie légère ont une valeur prédictive de 100 % à détecter une lésion de haut grade sous-jacente. Alors que la sensibilité du frottis à détecter une lésion de haut grade est de 56 %, la détection d'un HPV 16 permet de révéler une lésion de haut grade sous-jacente dans 75% des cas. La valeur prédictive positive pour les lésions de haut grade est de 35 % pour la cytologie et de 42 % pour les HPV à risque.



Graphique3 : prévalence cumulative des différents types d'HPV dans le cancer du col

II.2.2.2. L'âge et le Comportement sexuel

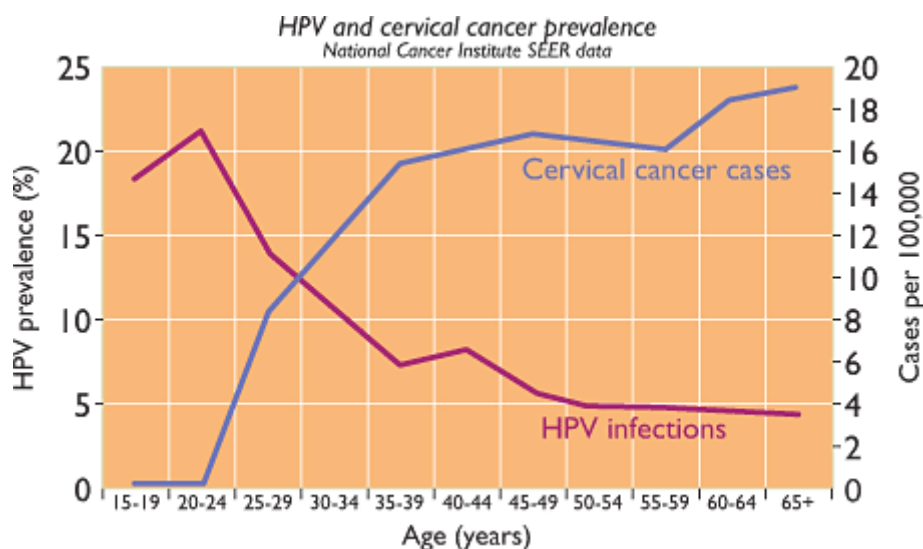
Le nombre de partenaires et l'âge au premier rapport sexuel sont en effet des facteurs déterminants de l'infection à HPV oncogène et des lésions qui lui sont associées. Le risque de développer un cancer du col est trois fois plus important chez les femmes ayant dix partenaires différents, par rapport à celles ayant un seul partenaire. Les femmes ayant eu leur premier rapport avant l'âge de 16 ans présentent un risque deux fois plus élevé que celles dont

le premier rapport a eu lieu après l'âge de 20 ans. La fréquence des cancers cervicaux est également plus importante dans une population féminine dont les partenaires présentent des antécédents de lésions génitales ou de MST.

La durée de contraception orale est associée à un risque accru de développement d'une néoplasie du col utérin.

Les nombreuses grossesses, du fait des modifications hormonales, immunologiques et des traumatismes à l'accouchement, augmenteraient le risque de développement d'un cancer cervical.

Enfin, l'incidence du cancer du col utérin est remarquablement faible dans les pays musulmans et les cancers péniens sont quasi absents. Ceci a été attribué en partie à la circoncision.



Graphique4: Prévalences des infections à HPV et du cancer du col selon l'âge

II.2.2.3. Statut immunitaire

La perturbation des défenses immunitaires locale et générale est considérée comme l'un des cofacteurs endogènes majeurs impliqués dans la carcinogenèse cervicale. En effet, la prévalence des infections génitales à HPV oncogènes et des lésions cervicales qui leur sont associées est très augmentée chez les sujets transplantés rénaux et/ou dialysés par rapport aux sujets immunocompétents. Dans cette population, un dépistage précurseur des lésions est préconisé par frottis semestriel et par colposcopie annuelle.

Chez des femmes infectées par le VIH, la prévalence des infections à HPV est également accrue et ce par défaut de clairance virale qui favorise la persistance de l'infection. Les lésions associées à HPV apparaissent plus précocement chez les femmes VIH+ que chez les femmes immunocompétentes, elles progressent plus.

II.2.2.4. Autres facteurs

Prédispositions génétiques

Le développement de cancers cervicaux peut être associé à l'expression d'haplotypes HLA particuliers. L'allèle DQB1*0301 seul ou combiné avec DRB1*0401 est associé au cancer du col utérin; à l'inverse, DRB1*1501 seul ou associé à DQB1*0602 n'est pas significativement augmenté dans le cancer ; l'allèle DQB1*0501 aurait un effet protecteur.

Tabac

Le tabagisme comme cofacteur dans l'évolution des lésions cervicales n'est pas accepté par tous les auteurs. Cependant, quelques études récentes montrent que le tabac augmente le risque de développer une CIN 2/3 avec un effet-dose dépendant du nombre de cigarettes.

Facteurs diététiques

Des études ont souligné que les fruits et légumes riches en vitamine C, folates ou caroténoïdes, auraient un effet protecteur et favoriseraient la régression des lésions de bas grade. En revanche, un déficit en vitamine A favoriserait le développement des lésions intraépithéliales.

III. DEPISTAGE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

III.1. Dépistage

III.1.1. Cytologie

Le cancer du col est particulièrement accessible au dépistage. Il se prête à la prévention secondaire par la détection et le traitement précoce des lésions préinvasives. Pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, on dispose d'un test efficace : **le frottis cervico-vaginal**.

Le frottis cervico-vaginal est un examen simple, efficace, peu onéreux, d'une innocuité totale. Il ne nécessite aucun équipement important et son apprentissage est relativement aisé. Ce test est connu et utilisé depuis plus de 50 ans. L'efficacité de ce dépistage n'a jamais été démontrée par un essai randomisé mais de nombreuses études épidémiologiques, des études cas-témoins, des études de cohorte, et des comparaisons historiques, ont montré une réduction de la mortalité et de l'incidence des cancers du col de l'utérus dans les populations où le dépistage a été organisé de manière systématique.

III.1.2. Les modalités du dépistage par cytologie

III.1.2.1. La population cible

Le dépistage systématique du cancer du col utérin s'adresse à l'ensemble des femmes ayant, ou ayant eu une activité sexuelle. Le dépistage doit débiter avec les premiers rapports sexuels. Il est admis qu'un frottis tous les trois ans, après deux frottis normaux, constitue un rythme de dépistage suffisant. Il n'est pas recommandé de moduler le rythme de dépistage systématique en fonction de l'existence de facteurs de risques. En l'absence d'anomalies antérieures, il semble inutile de poursuivre les prélèvements cytologiques au-delà de l'âge de 65 ans.

Les femmes qui ont un antécédent de frottis cervical anormal ou de traitement pour une lésion cervicale nécessite une prise en charge spécifique de diagnostic ou de surveillance.

Lorsqu'une lésion cervicale d'aspect suspect est visible il convient de faire une biopsie pour confirmer le diagnostic et non pas un frottis qui risque d'être faussement négatif en raison de l'hémorragie et de la nécrose.

III.1.2.2. Le prélèvement du frottis

Il doit porter sur la totalité de la zone de transformation et donc intéresser l'orifice cervical externe et l'endocol.

L'instrument utilisé pour le prélèvement doit être adapté aux conditions anatomiques et notamment à la situation exo ou endocervicale de la jonction pavimento-cylindrique.

Le frottis doit être effectué à distance des rapports sexuels, en dehors des périodes menstruelles, en l'absence de toute thérapeutique locale ou infection. Chez les femmes ménopausées un traitement oestrogénique peut s'avérer nécessaire en cas d'atrophie importante.

III.1.2.3. Les techniques de frottis

Il existe actuellement deux techniques de frottis : la technique conventionnelle dite de Papanicolaou et la technique en couche mince.

La technique conventionnelle du frottis consiste à un étalement de l'échantillon sur une lame, suivi d'une fixation immédiate faite par le préleveur.

La technique en couche mince consiste en un prélèvement à l'aide d'une brosse qui est immédiatement rincée dans le flacon qui contient un fixatif permettant le transport de l'échantillon au laboratoire. Au laboratoire les différentes étapes de filtration, collection et transfert des cellules sur une lame permettent d'éliminer une grande partie des cellules inflammatoires, de la nécrose et des hématies qui pourraient gêner l'interprétation. Le prélèvement fait pour un étalement en couche mince est d'un coût plus élevé mais il permet de faire plusieurs lames et d'avoir donc des lames de réserve ou des lames de collection pour l'enseignement. Il est également possible de rechercher sur le matériel résiduel l'ADN de papillomavirus humain (HPV).

En termes d'efficacité les premières études ont montré que les deux techniques étaient équivalentes, mais des études complémentaires sont en cours.

III.1.2.4. L'interprétation

Le frottis doit être interprété par un cytologiste entraîné. En raison de son imprécision, la classification de PAPANICOLAOU doit être abandonnée au profit du système Bethesda. Elle apprécie la qualité du frottis, fait un classement par catégorie (frottis normal, modification cellulaire bénigne, anomalie des cellules épithéliales: atypies cellulaires pavimenteuses de

signification indéterminée (ASCUS), lésions intra-épithéliales de bas grade, lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade et carcinomes malpighiens, atypies cellulaires glandulaires de signification indéterminée (AGUS) et adénocarcinomes. Ce système d'interprétation inclut un diagnostic descriptif si le frottis est anormal.

III.1.2.5. La prise en charge des femmes en cas de résultats anormaux

Les frottis considérés comme de qualité insuffisante doivent être répétés.

Les corrélations entre le résultat cytologique et le diagnostic histologique sont imparfaites. Pour cette raison tout frottis anormal nécessite des investigations diagnostiques. Le diagnostic repose sur la colposcopie (examen à la loupe binoculaire de la muqueuse génitale et du stroma sous-jacent). Cet examen est effectué après application d'acide acétique à 2% qui entraîne un blanchiment transitoire des cellules atypiques ou de lugol (test de Schiller) qui se fixe sur le revêtement normal de l'exocol porteur de glycogène et le colore en couleur brunâtre excluant les lésions du revêtement de l'exocol dépourvu de glycogène. Lorsque la colposcopie est satisfaisante (c.à.d. avec une jpc visible) les zones les plus suspectes peuvent être biopsiées. Lorsque la colposcopie n'est pas satisfaisante (c.à.d. jpc non visible) il est nécessaire d'avoir recours à une conisation diagnostique.

III.1.2.6. La Fiabilité du frottis et son impact

Les taux de faux-positifs du frottis sont faibles, de l'ordre de 1 à 5 %. Les taux de faux-négatifs varient entre 10 à 30%. Une analyse des données de onze programmes de dépistage importants dans le monde a montré que lorsque le dépistage débute chez les femmes de 25 ans, un frottis réalisé tous les ans s'accompagne d'une diminution de l'incidence cumulative de 93 %, un frottis réalisé tous les trois ans d'une diminution de l'incidence de 91 %, un frottis réalisé tous les cinq ans d'une diminution de 82 %.

III.1.2.7. Situation actuelle en France et mesures à promouvoir pour améliorer le dépistage

En France, la pratique du frottis cervical est largement répandue puisque environ 6 millions de frottis sont réalisés annuellement. Entre 1975 et 1995 l'incidence standardisée des cancers a diminué de 60%. Les principales causes de la survenue du cancer sont la mauvaise

participation au dépistage, les frottis faux-négatifs et la prise en charge inadéquate des résultats cytologiques anormaux.

III.1.3. Dépistage d'HPV

III.1.3.1. Hybridation in situ

Cette technique de biologie moléculaire permet une analyse morphologique et topographique des cellules infectées par des HPV. Elle est réalisée sur des cellules de frottis ou sur des coupes de tissus fixées, incluses dans la paraffine. Après avoir été fixé sur une lame, le tissu est rendu perméable à la sonde par un traitement aux protéases. L'ADN viral est révélé par une sonde biotynilée.

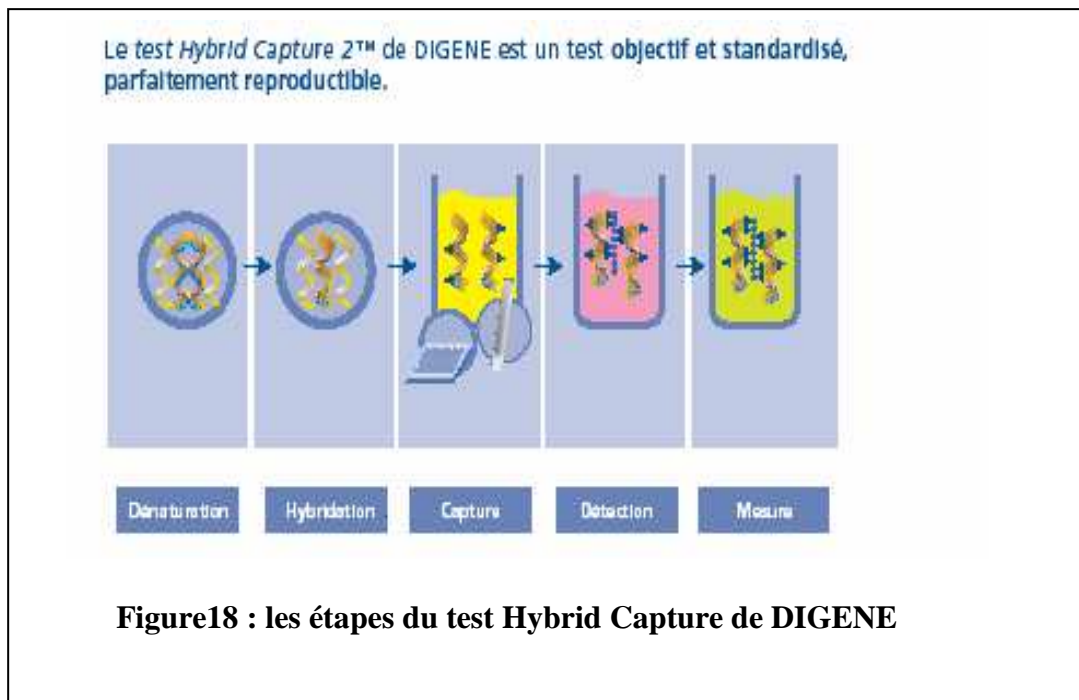
III.1.3.2. Hybridation en phase liquide ou Test Hybrid Capture 2™

Le dépistage des HPV oncogènes repose sur une technologie originale dite "Hybrid Capture 2™" développée et brevetée par DIGENE. Ce test va permettre d'objectiver, en quelques étapes simples, la présence d'ADN viral signant la présence d'HPV à haut risque dans un prélèvement de cellules cervicales. Il détecte les 13 HPV à haut risque couvrant l'ensemble des infections potentiellement oncogènes (16, 18, 31, 33, 35, 39,45, 51, 52, 56, 58, 59, 68).

L'ADN viral est identifié par la formation in vitro d'hybrides avec un ARN spécifique correspondant. Une fois formés, ces hybrides ADN/ARN sont capturés par des anticorps anti-ADN/ARN.

La révélation des hybrides capturés se fait par chimioluminescence. Cette procédure standardisée est très facilement accessible aux techniciens de laboratoire. Le *test Hybrid Capture 2™* de DIGENE est un test objectif et standardisé, parfaitement reproductible.

L'intérêt du test HPV a été validé par de nombreuses études internationales et son utilisation en triage des examens cytologiques anormaux, en suivi de conisation et en dépistage primaire en association avec l'examen cytologique a été validée par de nombreux consensus internationaux.



III.1.3.3. Apport du test HPV

Considérant que les papillomavirus sont un agent nécessaire au développement des lésions cancéreuses et précancéreuses du col utérin et qu'il n'y a pratiquement pas de lésion significative ou à risque sans HPV, il a donc été possible de proposer de rechercher l'ADN de ces virus par un test biologique. Couplé au frottis de dépistage, ce test permet de palier aux difficultés et aux écueils du frottis conventionnel. Les études menées très largement de par le monde, dont on reconnaît aujourd'hui plusieurs milliers de patientes recrutées, ont permis d'aboutir à deux notions fondamentales :

- d'une part, la valeur prédictive négative du test pour les lésions de haut grade ou précancéreuses, c'est-à-dire la capacité qu'a le test lorsqu'il est négatif à indiquer qu'il n'y a pas de lésion sous-jacente, est supérieure à 99 %. En d'autres termes, l'absence de papillomavirus sur un frottis exclut presque toujours et en toute sécurité la présence d'une lésion précancéreuse, ce qui ne peut être affirmé par la réalisation du seul frottis conventionnel ;
- d'autre part, la sensibilité du test pour les lésions de haut grade ou précancéreuses, c'est-à-dire la capacité qu'a le test lorsqu'il est positif à ne pas méconnaître une lésion précancéreuse est supérieure à 95 %, ce que le seul frottis de dépistage ne permet pas d'affirmer puisque sa sensibilité est inférieure à 66 %.

Aux États-Unis, en 2002, l'American Cancer Society (ACS) et, en 2003, l'American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) ont proposé trois options de dépistage selon l'accès des patientes aux nouvelles méthodes de dépistage. La FDA a approuvé en 2003 l'utilisation du test HPV dans le dépistage primaire chez les femmes de plus de 30 ans.

En Europe, le groupe d'experts d'EUROGIN a proposé trois options de dépistage, suggérant de mettre en balance la sensibilité des tests avec le rythme de dépistage. Un frottis conventionnel peut être réalisé tous les ans car sa sensibilité n'est pas optimum. Un frottis liquide peut être réalisé tous les deux ans car sa sensibilité est meilleure. Un frottis combiné à un test HPV peut être réalisé en toute sécurité tous les trois ans parce que sa sensibilité est proche de 100 %.

Le test HPV vient de recevoir l'agrément par la sécurité sociale pour son introduction dans le cadre des frottis ASC-US. En effet, il est démontré aujourd'hui qu'une femme qui a des frottis ASC-US ou ambigus doit pratiquer une colposcopie lorsque le test HPV est positif. On n'est pas tenu de réaliser une colposcopie lorsque le test est négatif. Cette démarche rationnelle est pertinente et validée

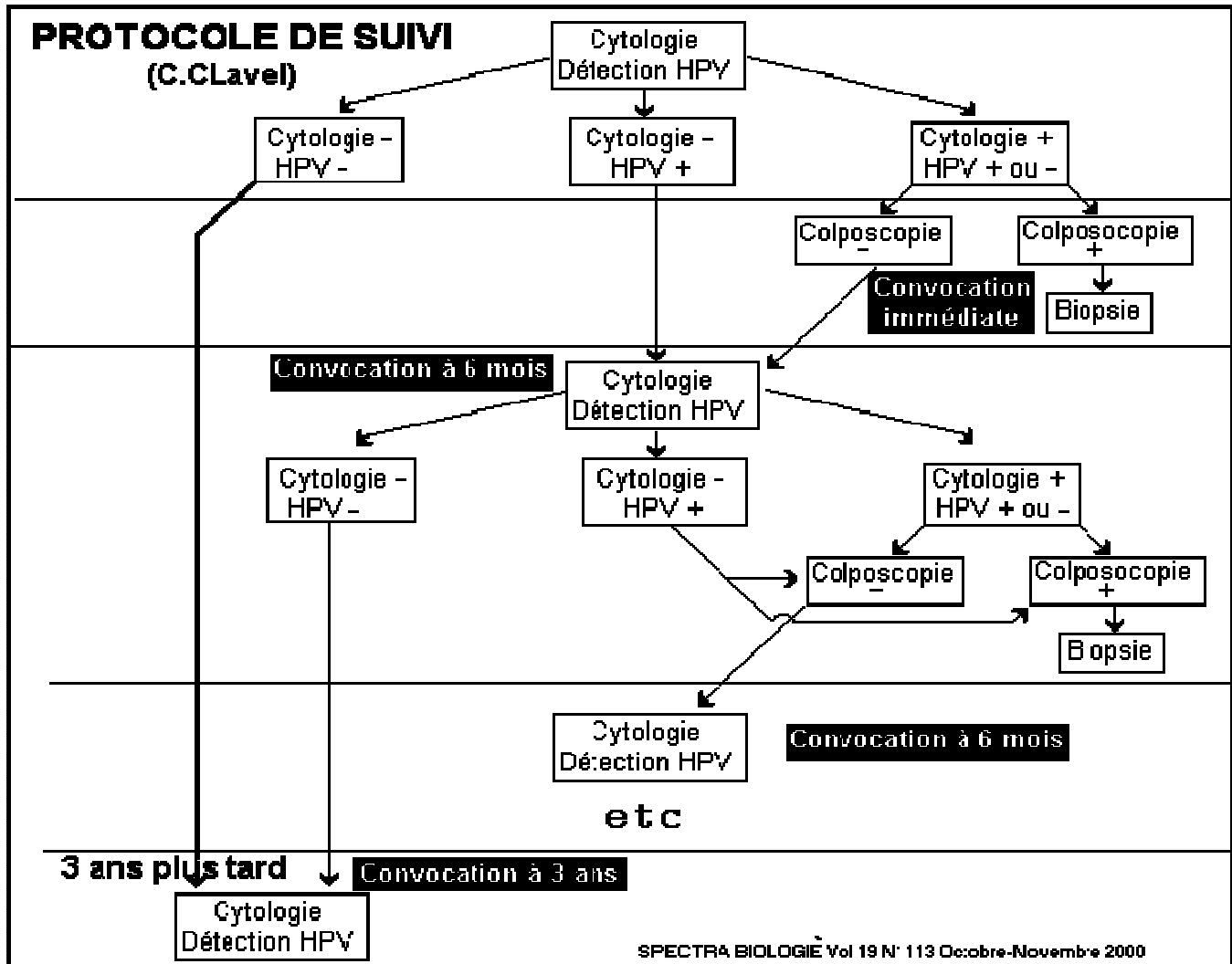


Figure 19: Schéma du protocole de suivi

III.2. DIAGNOSTIC

III.2.1. Lésions préinvasives

Les lésions préinvasives sont asymptomatiques et inapparentes à l'examen au spéculum fait à l'oeil nu. Elles sont dépistées par le frottis cervical. Le diagnostic repose sur la colposcopie. Par le test à l'acide acétique et le test de Schiller (ou test au lugol) elle permet de repérer et d'examiner la zone de transformation anormale. Lorsque la colposcopie est satisfaisante (c.à.d. avec une jonction cylindro-malpighienne visible) les zones les plus suspectes peuvent être biopsiées. Lorsque la colposcopie n'est pas satisfaisante (c.à.d. jonction cylindro-malpighienne ou limites endocervicales supérieures de la lésion non visibles) il est nécessaire d'avoir recours à une conisation diagnostique.

III.2.2. Lésions invasives

III.2.2.1. Circonstances de découvertes.

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

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

Une minorité de patientes reste asymptomatique, même dans certaines formes avancées.

III.2.2.2. Examen clinique.

L'examen au spéculum permet de visualiser le col. L'aspect des cancers invasifs est variable. Le col est généralement friable et hémorragique. Le cancer peut se présenter sous la forme d'une large ulcération à bords irréguliers saignant au contact, sous une forme végétante exubérante ou sous une forme infiltrante avec une induration déformant le col.

Il est inutile, à ce stade, de faire un frottis du col qui du fait de l'hémorragie et de la nécrose risque d'être faussement négatif. Le diagnostic est affirmé par la biopsie.

Dans certains cas le col garde un aspect normal, notamment en cas de carcinome micro-invasif ou dans certaines lésions endocervicales.

L'examen recto-vaginal est important pour évaluer l'extension du cancer. L'invasion des paramètres et des ligaments utéro-sacrés sont mieux appréciées par le toucher rectal.

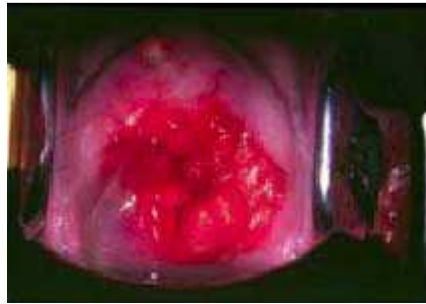


Figure20: Col friable et hémorragique

III.2.3. Le bilan d'extension

Le bilan d'extension est basé sur l'examen clinique et des investigations complémentaires. Il permet de classer le cancer du col selon la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique (FIGO). Cette classification a une certaine valeur pronostique et précise les modalités thérapeutiques.

III.2.3.1. Examen clinique

L'examen au spéculum et le toucher vaginal précise la taille de la tumeur, et le volume de l'utérus et l'extension éventuelle au vagin.

Le toucher vaginal et le toucher rectal quelque fois réalisés sous anesthésie générale permettent d'apprécier la mobilité utérine, l'extension aux paramètres et aux ligaments utéro-sacrés.

III.2.3.2. Les examens complémentaires

L'échographie pelvienne donne des renseignements sur le volume tumoral cervical et une éventuelle extension aux paramètres ; elle recherche une pathologie utérine ou annexielle associée.

L'IRM permet une étude plus précise des dimensions et de l'extension de la tumeur et d'un éventuel envahissement aux organes de voisinage.

L'urographie intraveineuse permet de détecter les anomalies du système urétéro-pyélocaliciel, les anomalies de forme ou de trajet de l'uretère et les sténoses urétérales dans les formes avancées.

La cystoscopie et la rectoscopie précisent l'état de la muqueuse vésicale et de la muqueuse rectale.

La radiographie pulmonaire et l'écho abdominal complet le bilan d'extension viscéral à distance.

Le bilan sanguin peut révéler des anomalies dans les stades avancés : une anémie, une insuffisance rénale due à une obstruction urétérale et des altérations du bilan hépatique par suite de métastases.

Le dosage des marqueurs tumoraux n'est pas indispensable pour le diagnostic ou pour l'évaluation de l'extension ; il est surtout important pour la surveillance post-thérapeutique. Le plus intéressant est celui du SCC (squamous cell carcinoma antigen).

III.2.3.4. Classification

Au terme du bilan le cancer est classé selon la classification clinique de la FIGO (Tableau) qui permet de poser les indications thérapeutiques. La classification définitive peut être modifiée par l'exploration chirurgicale qui précise l'extension réelle de la maladie, notamment l'envahissement ganglionnaire. L'envahissement ganglionnaire est habituellement corrélé au stade du cancer.

Dans le stade IA1 le risque d'envahissement ganglionnaire est inférieur à 1 %.

Dans le stade IA2 le taux de métastases ganglionnaires peut atteindre 4-8 %.

Dans le stade IB l'envahissement des ganglions pelviens est de 15 %, avec un risque d'envahissement des ganglions lombo-aortiques de 5 %.

Dans le stade II l'envahissement des ganglions pelviens est de 20 %, avec un risque de métastases ganglionnaires lombo-aortiques de 15 %.

Dans le stade III l'envahissement des ganglions pelviens est de 35 % et celui des ganglions lombo-aortiques de 30 %.

Dans les stades IV l'envahissement des ganglions pelviens et lombo-aortiques dépasse respectivement 50 % et 40 %.

Les facteurs pronostiques les plus importants, qui conditionnent la survie, sont le stade du cancer, le volume de la tumeur et l'envahissement des ganglions



Figure 21 : Carcinome invasif avec vaisseaux atypiques irréguliers

Catégories TNM	Stades FIGO	
TX		Renseignement insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0		Pas de signe de tumeur primitive
Tis	0	Carcinome in situ
T1	I	Carcinome cervical limité à l'utérus (il n'est pas tenu compte de l'extension au corps)
T1a	IA	Carcinome micro-invasif diagnostiqué par la seule histologie. Toute lésion macroscopiquement visible - même avec extension superficielle - est classée T1b ou stade IB
T1a1	IA1	Invasion stromale ≤ 3 mm en profondeur et ≤ 7 mm en extension horizontale
T1a2	IA2	Invasion stromale > 3 mm et ≤ 5 mm en profondeur et ≤ 7 mm en extension horizontale
T1b	IB	Lésion cliniquement visible limitée au col, ou lésion microscopique > T1a2
T1b1	IB1	Lésion cliniquement visible ≤ 4 cm dans son plus grand diamètre
T1b2	IB2	Lésion cliniquement visible > 4 cm dans son plus grand diamètre
T2	II	Carcinome cervical s'étendant au-delà de l'utérus mais sans atteindre les parois pelviennes ou le tiers inférieur du vagin
T2a	IIA	Sans envahissement du paramètre
T2b	IIB	Avec envahissement du paramètre
T3	III	Carcinome cervical s'étendant jusqu'à la paroi pelvienne et/ou intéressant le tiers inférieur du vagin, et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet.
T3a	IIIA	Extension au tiers inférieur du vagin, sans extension à la paroi pelvienne
T3b	IIB	Extension à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou rein muet
T4	IVA	Tumeur envahissant la muqueuse de la vessie ou du rectum et/ou s'étendant au-delà du petit bassin
M1	IVB	Métastases à distances

Note: La profondeur de l'invasion ne doit pas dépasser 5 mm à partir de la base de l'épithélium d'où elle naît. La profondeur de l'invasion est définie comme la mesure de la tumeur à partir de la jonction épithélio-stromale de la couche papillaire épithéliale adjacente la plus superficielle jusqu'au point d'invasion le plus profond. L'atteinte de l'espace vasculaire, veineux ou lymphatique, ne change pas la classification.

La présence d'un œdème bulleux n'est pas un signe suffisant pour classer une tumeur en T4.

N - Adénopathies régionales:

NX : Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
 N0 : Pas de signe d'envahissement ganglionnaire.
 N1 : Signes d'envahissement ganglionnaire.

M - Métastases à distance:

MX : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.
 M0 : Pas de métastases à distances.
 M1 : Métastases à distance.

Classification histopathologique pTNM :

Les catégories pT, pN et pM correspondent aux catégories T, N et M.
 pN0 est l'examen histologique d'une lymphadénectomie pelvienne incluant habituellement au moins 10 ganglions lymphatiques.

Grades histopathologiques

Les catégories G s'appliquent au col de l'utérin, au vagin, à la vulve et aux trompes.

G - Grades histopathologiques:

GX : Impossible à établir
 G1 : Bien différencié
 G2 : Moyennement différencié
 G3 : Peu différencié
 G4 : Indifférencié

Classification R:

L'absence ou la présence d'une lésion résiduelle après traitement peut-être décrite grâce au symbole R. Les définitions suivantes de la classification R s'appliquent à toutes les tumeurs gynécologiques:

RX : Impossible d'apprécier la présence d'un reliquat tumoral
 R0 : Absence de reliquat tumoral
 R1 : Reliquat tumoral microscopique
 R2 : Reliquat tumoral macroscopique

Tableau4 : classification des tumeurs malignes du col utérin de TNM (tumeurs, nodules, et métastases) et FIGO (fédération française de gynécologie et obstétrique).

III.2.4. Formes cliniques du cancer

III.2.4.1. Cancers à évolution rapide

Il s'agit souvent de cancers en poussée évolutive, survenant chez des femmes jeunes qui consultent d'emblée avec des tumeurs volumineuses à croissance rapide. De diagnostic souvent tardif, ces cancers ont un mauvais pronostic qui justifie d'emblée un traitement intense.

III.2.4.2. Cancer du col et grossesse

Ce cancer, relativement peu fréquent, n'est pourtant pas exceptionnel. Les symptômes sont comparables à ceux des cancers qui surviennent en dehors de la grossesse. Compte-tenu des circonstances de survenue les signes cliniques sont parfois négligés, d'où un diagnostic tardif.

Les moyens de dépistage et de diagnostic sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse. Il faut rappeler que la grossesse est une occasion privilégiée pour examiner certaines patientes peu ou mal suivies. Il faut faire systématiquement un frottis du col en début de grossesse chez les femmes qui n'ont pas de surveillance régulière.

III.2.4.3. Cancer du col restant

Après hystérectomie subtotale, en raison de l'absence du corps utérin, l'extension est souvent plus difficile à apprécier.

III.3. TRAITEMENT

III.3.1. Lésions préinvasive

Les CIN de bas grade (CIN 1) sont des lésions qui peuvent régresser spontanément dans plus de 50 % des cas. Selon les cas elles peuvent être surveillées pendant un à deux ans ou traitées.

Le traitement est indiqué dans les CIN de bas grade persistantes, en cas de discordance entre les éléments diagnostiques (frottis, colposcopie et biopsie) ou en cas de jonction cylindro-malpighienne non visible à la colposcopie.

Les CIN de haut grade (CIN 2 - 3) sont considérées comme des précurseurs cancéreux vrais qui doivent toujours être traités. Le choix de la méthode thérapeutique varie en fonction de nombreux facteurs.

Les traitements par destruction (cryothérapie ou mieux vaporisation au laser CO₂) peuvent être proposés chez la femme jeune, en cas de lésion de petite taille et entièrement visible à la colposcopie. Leur inconvénient majeur est l'absence de pièce opératoire, donc l'absence d'examen histologique pour confirmer la biopsie. Il est préférable de recourir à des méthodes d'exérèse (conisation au bistouri, conisation au laser ou résection à l'anse diathermique). Ces méthodes ont l'avantage de permettre un examen de la pièce d'exérèse qui va donner un diagnostic histologique précis et établir si l'exérèse est complète ou non.

Les taux de succès thérapeutique se situent entre 90 et 95 %.

Les complications dépendent de la méthode utilisée et de l'importance de l'exérèse (volume et hauteur du conisat). Elles sont plus fréquentes et plus sévères après une conisation au bistouri. L'intérêt de la résection à l'ansediathermique tient à sa facilité d'utilisation, à la possibilité d'adapter l'exérèse à l'étendue de la lésion et à la rareté des complications post-opératoires.

Chez la femme enceinte le traitement des CIN de haut grade (après avoir éliminé avec certitude la possibilité d'une invasion) peut être différé et réalisé après l'accouchement. En cas d'adénocarcinome in situ une conisation peut être suffisante si l'exérèse est complète et si la patiente désire avoir d'autres grossesses, mais en raison des risques de récurrence (et lorsqu'une surveillance régulière est impossible) une hystérectomie est recommandée.

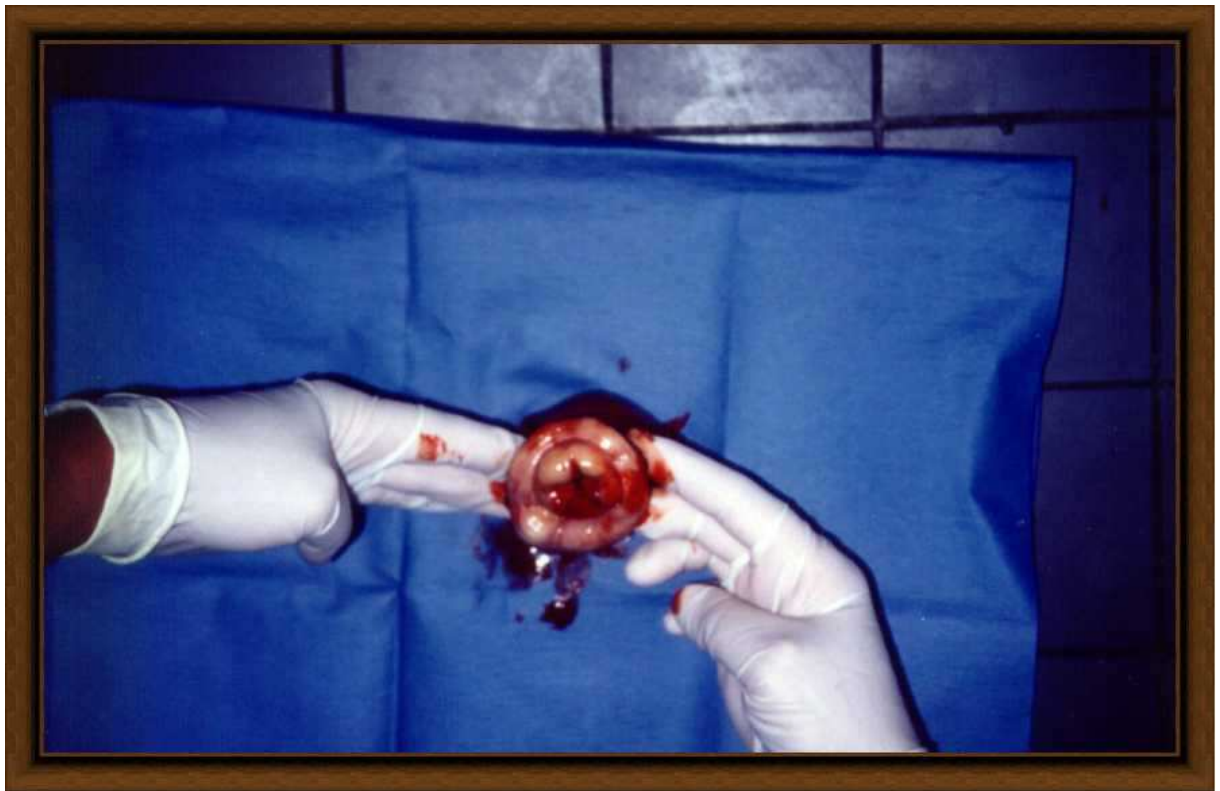


Figure 22 : Pièce de conisation

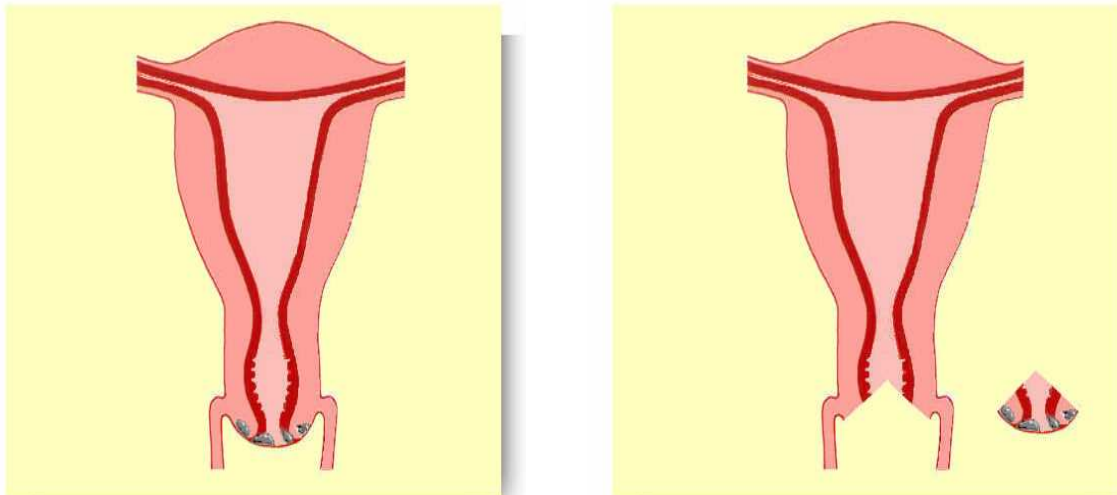


Figure 23 : avant et après la conisation

III.3.2. Carcinome micro-invasif

Le traitement du carcinome micro-invasif reste controversé.

Dans les carcinomes malpighiens micro-invasifs avec exérèse complète, profondeur d'invasion inférieure à 3 mm et absence d'envahissement des espaces lymphatiques ou vasculaires, une conisation en zone saine est suffisante.

Dans les carcinomes micro-invasifs stade IA2 ou en cas d'envahissement des espaces lymphatiques ou vasculaires dans les stades IA1, une hystérectomie ou une hystérectomie radicale modifiée avec ou sans lymphadénectomie est indiquée.

III.3.3. Les cancers invasifs

III.3.3.1. La chirurgie

La colpohystérectomie élargie avec lymphadénectomie Il s'agit d'une intervention étendue aux paramètres et au tiers supérieur du vagin. La conservation ovarienne n'est pas recommandée chez les femmes âgées de plus de 40 ans. Pour préserver la fonction ovarienne au cours de la radiothérapie chez les femmes plus jeunes, il est nécessaire de repérer les ovaires par des clips radio-opaques et de les éloigner du champ d'irradiation.

La lymphadénectomie est généralement associée au geste d'exérèse. Elle permet de disposer d'un élément pronostic capital. Par contre la valeur thérapeutique de la lymphadénectomie est controversée. La lymphadénectomie pelvienne intéresse les ganglions situés entre la veine iliaque externe, le nerf obturateur, l'artère ombilicale et la bifurcation artérielle. L'exérèse élargie de l'utérus par coelioscopie seule ou associée à une chirurgie vaginale a été décrite mais est encore très peu diffusée.

Dans les cancers évolués traités par chirurgie, une lymphadénectomie pelvienne complète et para-aortique sous mésentérique est justifiée en vue de la stadification précise.

Les complications de la chirurgie élargie des cancers du col surviennent dans 3 à 12 % des cas. Il s'agit de complications per ou post-opératoires générales (hémorragie, thromboembolie, infections) ou de complications spécifiques (plaie, fistule sténose urinaire ou troubles fonctionnels vésicaux, plaie, fistule ou occlusion digestive, lymphocèle ou lymphoedème des membres inférieurs).

III.3.3.2. La curiethérapie et radiothérapie externe.

On distingue la curiethérapie endocavitaire (où les sources radioactives sont situées dans le vagin au contact de la tumeur) et la curiethérapie interstitielle (où les sources radioactives sont placées à l'intérieur de la tumeur).

Les doses standards délivrées par curiethérapie exclusive ou en association avec une radiothérapie externe sont de l'ordre de 60 Gray (Gy). Ces doses sont délivrées à bas débit de dose (0,4 Gy/heure) ou grâce à des projecteurs de source à haut débit de dose (2 à 3 Gy/mn). Le taux de complications et le contrôle local semble être meilleure après une curiethérapie à haut débit de dose.

Pour la radiothérapie externe l'utilisation de photons à très hautes énergies permet d'obtenir une homogénéité satisfaisante de la dose délivrée au volume cible tout en permettant de réduire les doses aux structures saines adjacentes. La chimiothérapie faite à visée radio sensibilisante augmente significativement l'efficacité.

Les principales complications de la radiothérapie sont digestives et urinaires. Elles sont plus importantes dans le cadre d'une association radio-chirurgicale avec un taux global d'environ 8%. La maîtrise de ces complications passe par une réduction de doses délivrées aux organes critiques.

III.3.3.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie néoadjuvante : Elle a pour objectif de rétrécir la tumeur avant la réalisation de la chirurgie, cependant des essais ont démontré une survie sans progression significativement améliorée.

La Chimioradiothérapie concomitante : Elle s'avère efficace, plusieurs études ont montré qu'un traitement par le cisplatine durant la radiothérapie a pour conséquence des réponses plus rapides et plus complètes associées à une meilleure survie, que celle attendues avec la radiothérapie toute seule dans les stades limités avec une tumeur volumineuse (IB - IIA) et dans les stades localement évolués (IIB - III - IV).

III.3.4. Les indications

III.3.4.1. Les cancers aux stades IB et II proximaux, de taille < 4 cm

Les cancers aux stades IB et II peuvent être traités par une chirurgie exclusive, une radiothérapie exclusive ou une association radio-chirurgicale. Les résultats de ces méthodes sont équivalents en terme de survie. L'avantage du traitement chirurgical est de permettre une conservation ovarienne et d'éviter les séquelles fonctionnelles et les complications liées à la radiothérapie.

Chez les femmes jeunes, âgées de moins de 40 ans, une hystérectomie radicale avec lymphadénectomie pelvienne et conservation des ovaires est le traitement préféré. La suite du traitement est fonction de l'état des ganglions : abstention thérapeutique en l'absence d'envahissement ganglionnaire ou radiothérapie complémentaire en cas d'envahissement des ganglions pelviens et/ou d'exérèse incomplète.

Le développement de la coelio-chirurgie permet actuellement de réaliser des traitements en évitant la laparotomie.

Certains proposent de faire une lymphadénectomie laparoscopique première et d'adapter le traitement en fonction de l'état des ganglions. Radiothérapie en cas d'envahissement ganglionnaire ; hystérectomie radicale par voie coelioscopique, vaginale ou laparotomie si les ganglions sont indemnes.

III.3.4.2. Les cancers aux stades IB et II proximaux, de taille > 4 cm

Une radiothérapie première de 45 gray avec une chimiosensibilisation, et une curiethérapie de 15 Gray sont proposés 6 semaines avant le traitement chirurgical radical. Un complément d'irradiation de 10-15 Gray sera délivré en cas de cancer résiduel d'exérèse limitée ou incomplète.

Certains proposent de faire une lymphadénectomie laparoscopique première et d'adapter le traitement en fonction de l'état des ganglions.

III.3.4.3. Les cancers de stades II distaux, III et IV

A partir du stade IIB avec un envahissement distal du paramètre, la radiothérapie, associant une irradiation externe et une curiethérapie sont généralement proposées. L'irradiation lombo-aortique est réalisée en cas de métastase documentée.

Une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie peut être proposée dans le but d'améliorer la survie sans récurrence locale et la survie globale.

La réalisation d'une chirurgie sous la forme d'une exentération pelvienne (ant, post ou complète) associée à une irradiation et/ou une chimiothérapie pré-opératoire n'est retenue que dans certains cas en l'absence d'envahissement paramétrial fixé à la paroi et en l'absence d'extension lombo-aortique.

III.3.4.4. Cancer du col et grossesse

La décision thérapeutique est en grande partie fonction de l'âge de la grossesse. Avant la 20^{ème} semaine un avortement thérapeutique sera proposé. Au cours de la deuxième moitié de la grossesse la décision est parfois difficile à prendre. Le traitement peut être différé jusqu'à la viabilité du fœtus et consister en une césarienne suivie d'une hystérectomie radicale ou d'un traitement spécifique suivant les cas.

D'une manière générale le pronostic du cancer du col diagnostiqué au cours de la grossesse est comparable, à stade égal, à celui de la femme non enceinte.

III.3.5. Résultats thérapeutique et surveillance

Le pronostic du cancer du col est directement lié au stade, à la taille de la tumeur et à l'envahissement ganglionnaire.

La survie à cinq ans est
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.

La surveillance après le traitement est indispensable dans toutes les CIN traitées. Elle consiste, après un premier contrôle comprenant une colposcopie et un frottis 3 à 6 mois après le traitement initial, en une surveillance cytologique annuelle.

Dans les cancers invasifs traités, La surveillance a pour objectif de dépister précocement les récurrences loco-régionales, les métastases et les complications du traitement. Plus de 80 % des récurrences surviennent dans les 3 premières années.

Les patientes seront revues tous les trois mois au cours de la première année, tous les six mois pendant les deux années suivantes, puis tous les ans. La surveillance comporte un examen clinique avec le prélèvement d'un frottis vaginal.

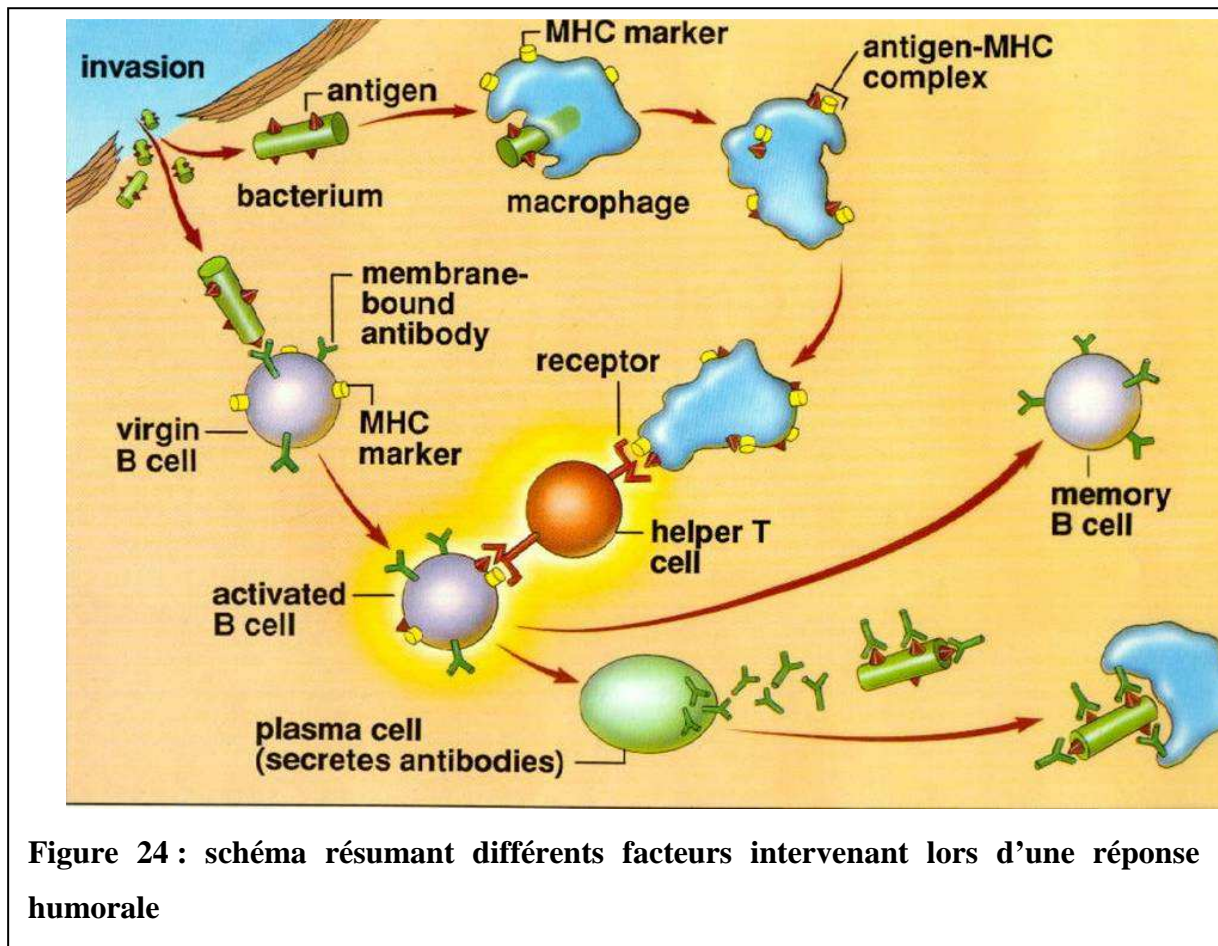
Une échographie abdominale voire une UIV est proposée à titre systématique 3 à 6 mois après l'intervention. L'intérêt de la radiographie du thorax et du dosage des marqueurs tumoraux, tous les ans reste discuté.

Des examens d'imageries (urographie intraveineuse, scanner abdomino-pelvien et/ou IRM) sont proposés en cas de signe d'appel.

IV. LA PREVENTION DU CANCER DU COL UTERIN VIA LA VACCINATION

IV.1. La réponse immunitaire au cours des infections papillomavirus

IV.1.1. Réponse immunitaire humorale



Au cours des infections naturelles à HPV, la réponse humorale semble majoritairement dirigée contre les épitopes de capside portés par les protéines L1 et L2 et certaines protéines virales précoces (E2, E4, E6 et E7).

Plusieurs types d'anticorps sont retrouvés avec un titre et une fréquence de détection variant en fonction du type d'HPV infectant et de l'épitope reconnu, ce qui complique leur signification biologique. La réponse de type IgG contre les antigènes de capside d'HPV 16, en particulier, demeurerait stable pendant plusieurs années, et cette séroconversion n'interviendrait que 8 à 14 mois après la détection de l'ADN viral. Des IgG anti-HPV16 sont

décelées chez plus de 60 % des femmes chez qui de l'ADN viral est détecté dans le col utérin. De nombreuses études séro-épidémiologiques ont été réalisées, à partir desquelles nous avons tenté de dégager un certain consensus dans l'interprétation et l'intérêt diagnostique et pronostique des anticorps. Toutefois, la détection de ces divers anticorps ne peut être utilisée comme marqueur fiable de diagnostic ou de pronostic. En effet, le reflet sérique d'une infection virale n'a pas toujours une signification stable et unique en terme clinique, et les infections à HPV rentrent dans ce cadre. Seule la recherche d'anticorps neutralisants aurait un intérêt pour signer la phase de guérison d'une infection à HPV, alors que les anticorps dirigés contre les oncoprotéines E6 et E7 d'HPV16 seraient fortement associés au cancer cervical.

IV.1.1.1. Réponse immunitaire dirigée contre les protéines tardives

Les Anticorps anti-L1. La protéine L1 est très immunogène et contient des épitopes communs et des épitopes spécifiques de type viral. Elle est inductrice d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps anti-L1 semble associée à des infections récentes ou anciennes. Quel que soit le type d'HPV, les anticorps persistent pendant plusieurs années. Leur titre diminue après un traitement ou augmente en cas d'échec de ce dernier. On retrouve principalement des anticorps de type IgG et IgA mais peu d'IgM. La séroconversion semble être un marqueur de risque d'évolution vers le cancer cervical. Kirnbauer *et al* ont réalisé, en 1994, le premier test Elisa avec des VLP d'HPV16. Leurs résultats montrent que 59 % des femmes présentant une infection à HPV16 possèdent des IgG sériques. Ils sont en accord avec la détection d'ADN viral. La fréquence de détection des anticorps anti-L1 augmente avec le grade de la lésion, mais il n'y a pas de corrélation entre leur titre et le grade de la lésion. L'utilisation des VLP permet de détecter des anticorps neutralisants spécifiques de type chez 50 % de patientes développant des condylomes acuminés suite à une infection à HPV11, alors que les patientes présentant une dysplasie ne possèdent pas ce type d'anticorps.

Les Anticorps anti-L2. La protéine L2 est moins immunogène que la protéine L1. Suchankova *et al* ont détecté des anticorps anti-L2 d'HPV6 chez 14 % des femmes ne présentant aucune infection apparente. De plus, le titre de ces anticorps semble être influencé par le nombre de partenaires sexuels. Lehtinen *et al* ont décrit, dans la partie C-terminale de la protéine L2, un épitope spécifique de type et contre lequel on retrouve préférentiellement une réponse de nature IgA chez des femmes présentant des dysplasies associées à HPV16. Ces anticorps diminuent spontanément après régression de la lésion. Les anticorps anti-HPV16

seraient deux fois plus fréquents chez les femmes développant des dysplasies de haut grade que chez celles présentant des dysplasies de bas grade

IV.1.1.2. réponse immunitaire dirigée contre les protéines précoces

Les Anticorps anti-E2. La protéine E2 serait une des protéines virales les plus immuno réactives. Elle induit la synthèse d'IgA, d'IgG et d'IgM. Elle possède une région conservée contenant un épitope immunodominant qui induit une réponse de type IgA dans 73 % des cas de dysplasie contre 20 % dans la population témoin. On observe une augmentation du titre des anticorps anti-E2 entre le début de l'infection à HPV et l'apparition d'une dysplasie, suivie d'une diminution au stade cancer cervical. La détection d'IgA et d'IgG dirigées contre la protéine E2 d'HPV18 est très fréquente dans les adénocarcinomes. Une augmentation de ce titre est surprenante dans les cancers cervicaux et, plus particulièrement, dans les adénocarcinomes, dans la mesure où la protéine E2 est le plus souvent sous-exprimée dans ces tumeurs suite à la rupture du cadre de lecture E1/E2. Toutefois, des cellules infectées par HPV, adjacentes aux cellules tumorales, pourraient exprimer ladite protéine. Pour ces auteurs, l'augmentation du titre des anticorps anti-E2 serait un marqueur de réplication virale accrue précédant la progression tumorale.

Les Anticorps anti-E4. La protéine virale E4 porte plusieurs épitopes pouvant induire une réponse immunitaire polyclonale ou monoclonale. Elle est produite de manière importante dans les cellules différenciées et une forte réponse de type IgA sérique est détectée chez des patientes présentant une dysplasie. La présence d'anticorps anti-E4 a été proposée comme marqueur de réplication virale.

Les Anticorps anti-E5. La protéine E5 contient de nombreuses séquences d'acides aminés qui ont été conservées au cours de l'évolution. De ce fait, il existe de fortes homologues entre les différents types de papillomavirus (HPV6/11) et E5 présente un pouvoir immunogène faible. Le sérum de femmes atteintes de cancer cervical à HPV16 présente une faible réactivité contre les fragments étudiés de la protéine E5.

Les Anticorps anti-E6 et anti-E7. La protéine E6 possède, dans sa partie N-terminale, un épitope conformationnel. Les travaux de la littérature montrent une prévalence élevée des IgG dirigées contre la protéine E6 dans les cancers cervicaux invasifs. Ces anticorps sont détectés à partir du stade de dysplasie. Leur évolution est constante et parallèle à celle des

anticorps anti-E7. La séquence la plus immunogène de la protéine E7 recouvre la partie N-terminale (a.a. 1-60) et englobe le site de liaison à la protéine p105^{Rb} (a.a. 20-30). L'association anticorps anti-E7 et cancer cervical invasif est très forte. Ce sont Jochmus-Kudielka *et al* qui les premiers la mirent en évidence par une technique d'immunoblot. La réponse immunitaire anti-E7 est de type IgG avec des titres plus élevés dans les cancers cervicaux que dans les dysplasies. La présence de ces anticorps semble être un facteur de mauvais pronostic. Elle est corrélée à la taille de la lésion, au stade de la maladie et à la présence de métastases. Les dosages effectués, parallèlement à un marqueur de cancer cervical le scc-Ag (*squamous cell carcinoma antigen*), ont montré que les cinétiques des anticorps anti-E7 et du scc-Ag étaient superposables dans les rémissions complètes (chute des anticorps et du scc-Ag), les maladies résiduelles (maintien d'un taux constant des deux variables) et les maladies récurrentes (remontée des anticorps et du scc-Ag). On observe également une chute des anticorps anti-E7 après ablation chirurgicale de la tumeur. Toutefois, l'intérêt pronostique des anticorps anti-E7 a été controversé.

IV.1.2. La réponse à médiation cellulaire

La particularité des HPV est d'avoir pour cible les kératinocytes basaux des épithéliums malpighiens kératinisés ou non. Leur pénétration dans les kératinocytes se fait grâce à des récepteurs qui leur sont propres, bien identifiés pour certains HPV (comme l'intégrine 6 pour HPV 6), moins bien identifiés pour d'autres (comme les glycosaminoglycanes, syndécane-1, héparanes sulfates pour HPV 16). Les antigènes viraux, après leur pénétration dans le kératinocyte, peuvent alors être présentés à la surface de ces cellules sous forme de peptides de petite taille (8 à 11 acides aminés), en association avec les molécules HLA de classe I ou de peptides de plus grande taille (13 à 25 acides aminés), en association avec les molécules HLA de classe II présentes sur les kératinocytes infectés.

La stimulation du système immunitaire lymphocytaire T initialement naïf vis-à-vis des HPV passe obligatoirement par une présentation de l'antigène aux lymphocytes T, par des cellules présentatrices professionnelles de l'antigène de la lignée des cellules dendritiques (CD) incluant les cellules de Langerhans présentes dans les épithéliums malpighiens. Les cellules de Langerhans ont la propriété de pouvoir fixer les particules virales entières grâce aux récepteurs aux HPV qu'elles présentent à leur surface. Elles ont aussi la propriété d'internaliser des particules virales, comme cela a été montré *in vitro* pour les cellules

dendritiques et les particules virales vides. Les cellules de Langerhans ont ensuite la capacité de pouvoir migrer vers les organes lymphoïdes drainant les sites concernés et transportent alors soit des particules virales entières soit des corps apoptotiques de kératinocytes. Les cellules de Langerhans, après avoir capté l'antigène, subissent des transformations et l'expression de CCR7 à leur surface leur permet de migrer sous l'attraction de la chimiokine MIP-3 bêta. Une fois dans ces organes lymphoïdes, les cellules de Langerhans elles-mêmes ou bien via d'autres cellules dendritiques présentent les antigènes à la fois aux lymphocytes T CD4 + et T CD8 +. Les lymphocytes T ainsi stimulés acquièrent la propriété à leur tour, via un jeu de synthèse de chimiokines et d'expression de molécules de surface, de migrer grâce à la circulation sanguine cette fois, vers les épithéliums infectés et d'aller au contact des kératinocytes infectés.

Le rôle des lymphocytes T dans l'élimination des kératinocytes infectés, même s'il n'a pas encore été démontré de façon formelle, est de détruire ces kératinocytes soit par cytotoxicité directe soit par l'interaction de la molécule Fas-L présente sur les lymphocytes T et de la molécule Fas présente sur les kératinocytes infectés ou tumoraux soit encore grâce à la synthèse par les lymphocytes T de cytokines comme le TNF. La reconnaissance des kératinocytes infectés par les lymphocytes T activés est favorisée par la synthèse d'IFN qui permet d'augmenter l'expression de molécules HLA de classe I et II à la surface des kératinocytes. On comprend, à partir de ces mécanismes, que les lymphocytes T ont parfois des difficultés à être stimulés par les antigènes viraux et surtout la difficulté de mettre en évidence cette réponse immunitaire *in vitro* à partir des lymphocytes périphériques circulants.

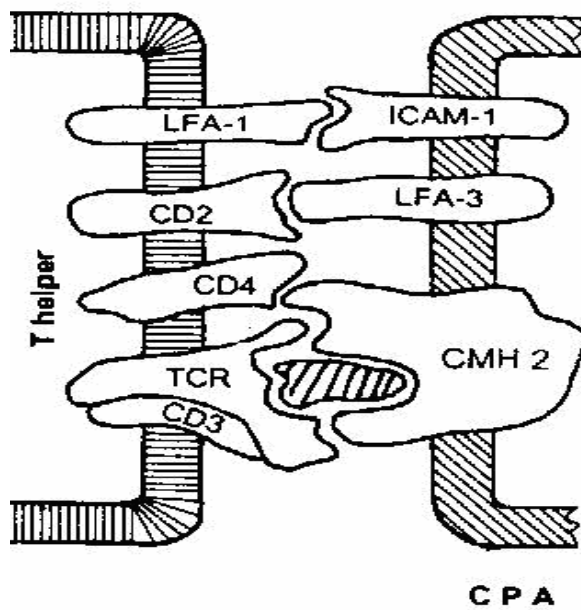


Figure 25 : présentation de l'antigène par les CPA notamment les langherans aux lymphocytes T auxiliaires au niveau des ganglions lymphatiques

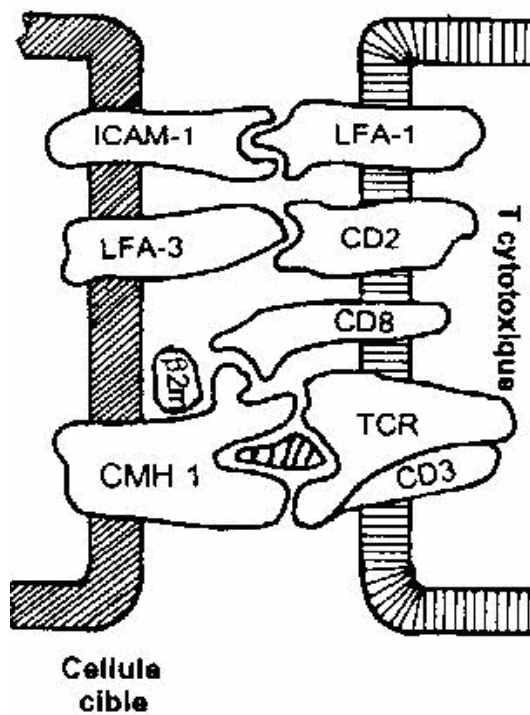


Figure26: interaction entre les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules infectées

IV.2. le vaccin prophylactique

Le cancer du col étant la conséquence d'une infection virale, il a été possible d'entrevoir une formidable opportunité de le prévenir par une vaccination comme l'a été le succès emporté par la vaccination de l'hépatite B dans la prévention du cancer du foie.

Les stratégies de promotion et d'éducation en santé contre les infections sexuellement transmissibles n'ont qu'un impact limité sur la prévention de l'infection. En effet si des mesures de protection peuvent limiter l'extension de la maladie, il n'est pas prouvé qu'elles soient efficaces pour les éviter. Ceci est particulièrement vrai pour l'infection à HPV à risque. Si on admet que le traitement des lésions symptomatiques (condylomes acuminés) est nécessaire à la limitation de la maladie, il n'y a actuellement aucune recommandation d'intervenir sur l'infection à HPV asymptomatique comme mesure de contrôle du cancer du col.

IV.2.1. Principe du vaccin

Les vaccins à HPV prophylactiques actuels sont basés sur les VLP (Virus Like Particles). Il s'agit de la production d'une capside entière dépourvue d'ADN et composée de l'assemblage de la protéine majeure L1 de l'enveloppe virale des HPV à risque. En microscopie électronique, ces VLP ne peuvent se distinguer des virus eux-mêmes.

Deux compagnies pharmaceutiques, Glaxo Smith Kline (GSK) et Merck & Co sont activement impliquées dans la recherche et le développement des vaccins prophylactiques. Ces VLP sont produits dans les Baculovirus -cellules d'insectes (vaccin GSK-Cervarix©) ou des levures (vaccin Merck-Gardasil©). Ils ne sont pas infectieux et sont non oncogènes. Ils induisent des taux élevés d'anticorps neutralisants spécifiques.

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

régression des lésions constituées. Ceci laisse supposer que la vaccination prophylactique ne peut avoir d'effet sur les lésions avérées.

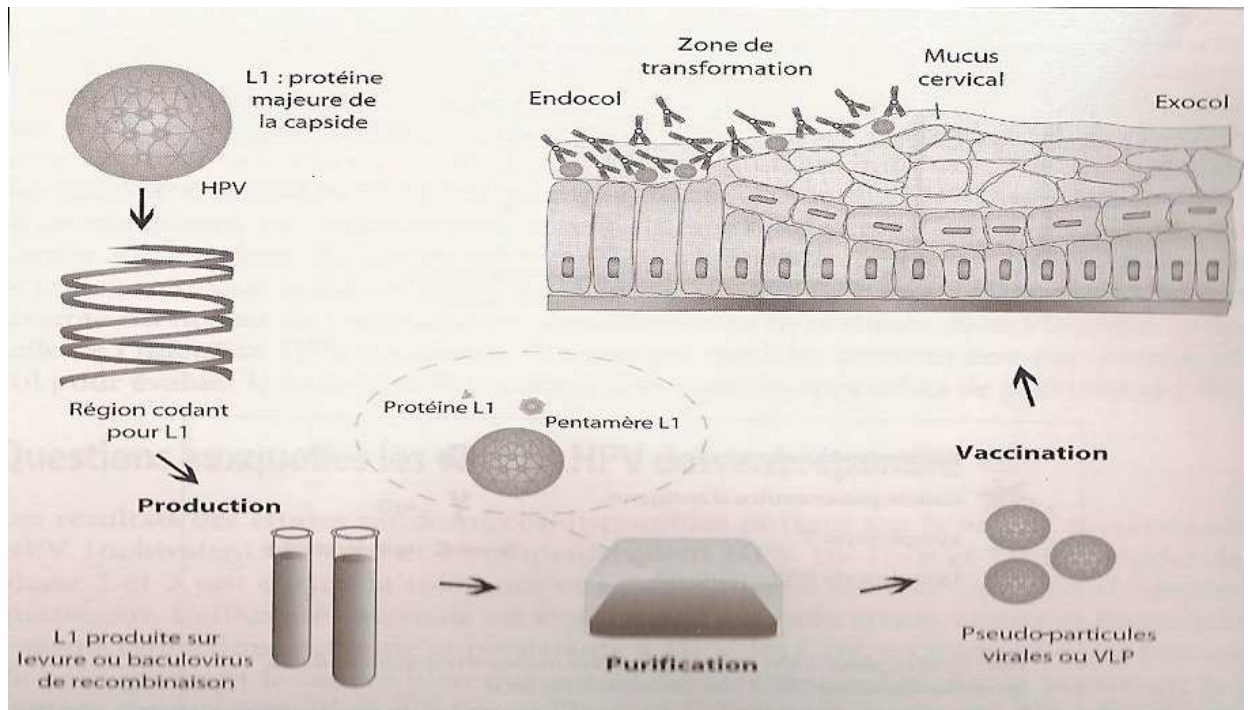


Figure 27 : Représentation schématique de la production de VLP de HPV et de la vaccination au moyen de ces pseudos particules virales

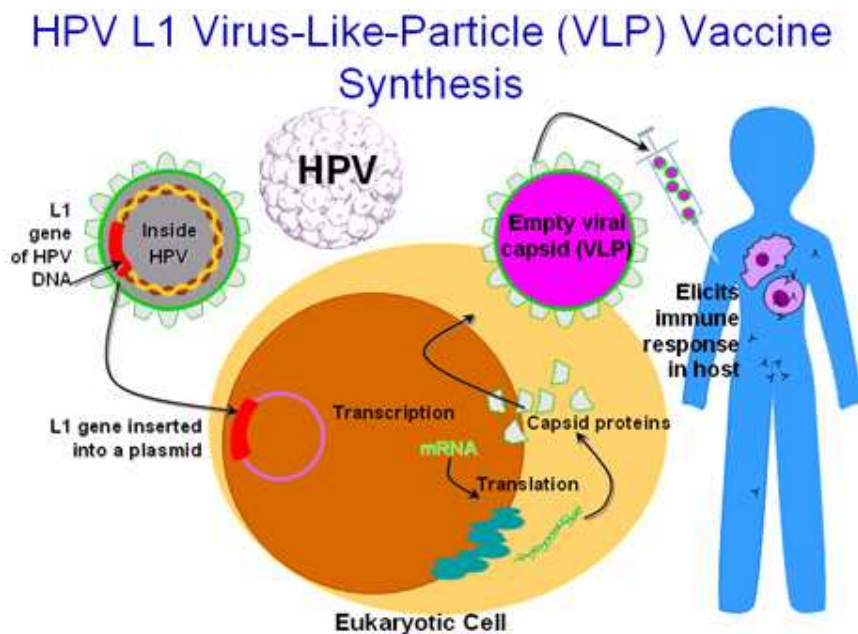


Figure 28 : Etapes de synthèse d'un vaccin prophylactique basé sur les VLP-L1

IV.2.2. Programme des essais cliniques de Merck

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et calendrier posologique	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
005	Étude avec répartition au hasard, à double insu, multicentrique, contrôlée par placebo	(1) Vaccin à PPV L1 du VPH-16 (40 µg/0,5 mL) (2) Placebo Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Vaccin n = 1 193 Placebo n = 1 198	21,5 ans (16 à 25 ans)	Féminin
007	Partie A : Étude avec répartition au hasard, à double insu, multicentrique, contrôlée par placebo, avec augmentation de la dose Partie B : Étude avec répartition au hasard, à double insu, multicentrique, contrôlée par placebo, détermination de la dose	Partie A : (1) Placebo (225 µg/0,5 mL) (2) Placebo (450 µg/0,5 mL) (3) GARDASIL [®] (20/40/40/20 µg/0,5 mL) (4) Vaccin quadrivalent à PPV L1 contre les VPH des types 6, 11, 16 et 18 (40/40/40/40 µg/0,5 mL) (5) Vaccin quadrivalent à PPV L1 contre les VPH des types 6, 11, 16 et 18 (80/80/40/80 µg/0,5 mL) Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL Partie B : (1) Placebo (225 µg/0,5 mL) (2) Placebo (450 µg/0,5 mL) (3) GARDASIL [®] (20/40/40/20 µg/0,5 mL) (4) Vaccin quadrivalent à PPV L1 contre les VPH des types 6, 11, 16 et 18 (40/40/40/40 µg/0,5 mL) (5) Vaccin quadrivalent à PPV L1 contre les VPH des types 6, 11, 16 et 18 (80/80/40/80 µg/0,5 mL) Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Partie A : Placebo (225 µg/dose) n = 11 Placebo (450 µg/dose) n = 6 Vaccin (20/40/40/20 µg/dose) n = 13 Vaccin (40/40/40/40 µg/dose) n = 10 Vaccin (80/80/40/80 µg/dose) n = 12 Partie B : Placebo (225 µg/dose) n = 135 Placebo (450 µg/dose) n = 140 Vaccin (20/40/40/20 µg/dose) n = 276 Vaccin (40/40/40/40 µg/dose) n = 272 Vaccin (80/80/40/80 µg/dose) n = 280	Partie A : 20,5 ans (18 à 23 ans) Partie B : 20,0 ans (13 à 24 ans)	Féminin Féminin
013	Étude avec répartition au hasard, à double insu, contrôlée par placebo, multicentrique, internationale	(1) GARDASIL [®] (20/40/40/20 µg/0,5 mL) (2) Placebo Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Vaccin n = 2 717 Placebo n = 2 725	20,3 ans (16 à 24 ans)	Féminin
015	Étude avec répartition au hasard, à double insu, contrôlée par placebo, multicentrique, internationale	(1) GARDASIL [®] (20/40/40/20 µg/0,5 mL) (2) Placebo Injection intramusculaire 3 doses de 0,5 mL	Vaccin n = 6 082 Placebo n = 6 075	19,9 ans (15 à 26 ans)	Féminin

Tableau5 : Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques visant à évaluer l'efficacité contre les maladies du col de l'utérus

IV.2.2.1. Résultats des études

Les néoplasies intraépithéliales cervicales des grades 2/3 (CIN 2/3) et les adénocarcinomes *in situ* du col de l'utérus (AIS) sont des lésions précurseurs immédiates et nécessaires du carcinome spinocellulaire invasif et de l'adénocarcinome invasif du col de l'utérus, respectivement. Il a été démontré que le dépistage et l'exérèse de ces lésions pouvaient prévenir un cancer invasif (prévention secondaire); par conséquent, ils sont utilisés comme paramètres de substitution dans le cadre de la prévention du cancer du col de l'utérus.

Les néoplasies intraépithéliales vulvaires des grades 2/3 (VIN 2/3) et les néoplasies intraépithéliales vaginales des grades 2/3 (VaIN 2/3) sont les lésions précurseurs immédiates des cancers de la vulve et du vagin reliés au HPV, respectivement²⁶.

L'efficacité de GARDASIL a été évaluée dans quatre études cliniques de phase II et de phase III contrôlées par placebo, menées à double insu et avec répartition au hasard. La première étude de phase II visait à évaluer le composant HPV-16 de GARDASIL (Étude 005, N = 2 391) et la deuxième a porté sur tous les composants de GARDASIL (Étude 007, N = 551). Les études de phase III, intitulées FUTURE (*Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease*), visaient à évaluer GARDASIL chez 5 442 et 12 157 sujets (FUTURE I et FUTURE II, respectivement). Toutes ces études ont regroupé 20 541 femmes de 16 à 26 ans au moment de leur admission à l'étude. La durée médiane du suivi a été de 4,0, 3,0, 2,4 et 2,0 ans pour les études 005, 007, FUTURE I et FUTURE II, respectivement. Les sujets ont reçu le vaccin ou le placebo le jour de l'admission à l'étude ainsi que 2 et 6 mois plus tard. L'analyse de l'efficacité a porté sur les données individuelles de chaque étude et sur les données regroupées.

IV.2.2.1.1. Efficacité prophylactique

GARDASIL a été conçu pour prévenir le cancer du col de l'utérus, les dysplasies cervicales, les dysplasies vulvaires ou vaginales, ou les verrues génitales reliés aux HPV des types 6, 11, 16 et/ou 18. GARDASIL a été administré sans dépistage préalable d'une infection par le HPV et les études sur l'efficacité permettaient l'inscription des sujets indépendamment des résultats du dépistage du HPV au départ (ex. par la méthode d'amplification en chaîne par polymérase [PCR] ou un test sérologique). Les sujets infectés par un HPV d'un type particulier contenu dans le vaccin (et qui avaient peut-être présenté une maladie reliée à cette infection) n'étaient pas admis dans les évaluations de l'efficacité prophylactique pour ce type de HPV.

Les analyses principales d'efficacité ont été effectuées auprès de la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité », laquelle regroupait les sujets qui avaient reçu les 3 doses du calendrier de vaccination dans l'année qui a suivi leur admission à l'étude, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude et qui n'avaient jamais été infectés par les HPV des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) (résultats négatifs à la méthode PCR pour les échantillons cervicovaginaux et au test sérologique) avant de recevoir la première dose du vaccin et jusqu'à un mois après la troisième dose (mois 7). L'efficacité a été évaluée après la visite du mois 7.

Dans l'ensemble, 73 % des sujets n'avaient jamais été infectés par les HPV des 4 types contenus dans le vaccin au moment de leur inscription (c.-à-d. résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique pour les HPV de ces 4 types).

En tout, 27 % des sujets avaient des preuves d'une exposition antérieure à un HPV d'au moins 1 type contenu dans le vaccin ou présentaient une infection en cours par un HPV d'au moins 1 type contenu dans le vaccin. Parmi ces sujets, 74 % avaient des preuves d'une exposition antérieure à un HPV d'un seul des 4 types contenus dans le vaccin ou présentaient une infection en cours par un HPV d'un seul des 4 types contenus dans le vaccin et n'avaient jamais été infectés (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) par des HPV des trois autres types.

Chez les sujets qui n'avaient jamais été infectés (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) par les HPV des 4 types contenus dans le vaccin, les CIN, les verrues génitales, les VIN et les VaIN causées par un ou plusieurs des 4 types de HPV contenus dans le vaccin ont été considérés comme des paramètres d'évaluation.

Chez les sujets qui avaient, au jour 1, des résultats positifs à la méthode PCR ou au test sérologique, ou aux deux pour un des types de HPV contenus dans le vaccin, les paramètres reliés à ce type n'ont pas été inclus dans l'analyse de l'efficacité prophylactique. Les paramètres reliés aux autres types par lesquels le sujet n'avait jamais été infecté (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) ont été inclus.

Par exemple, les lésions causées par le HPV-18 n'ont pas été prises en considération dans l'évaluation de l'efficacité prophylactique pour les sujets qui étaient infectés par le HPV-18 au jour 1 (résultats positifs à la méthode PCR ou au test sérologique, ou aux deux). Par contre, les lésions causées par les HPV des types 6, 11 et 16 ont été incluses dans les évaluations de l'efficacité prophylactique. La même démarche a été utilisée pour les HPV des autres types.

GARDASILMC s'est révélé efficace pour réduire l'incidence des CIN (de tout grade, y compris les CIN 2/3), des AIS, des verrues génitales, des VIN (de tout grade) et des VaIN (de

tout grade) reliés aux HPV des types contenus dans le vaccin chez les sujets qui avaient des résultats négatifs à la méthode PCR et au testsérologique au départ.

GARDASIL s'est révélé efficace contre les maladies causées par chacun des 4 types de HPV contenus dans le vaccin.

Dans une analyse prédéterminée, l'efficacité de GARDASILMC à l'égard des maladies reliées aux HPV des types 16/18 a été de 100 % (IC à 95 % : 87,9 % à 100,0 %) pour les CIN 3 ou les AIS et de 100 % (IC à 95 % : 55,5 % à 100,0 %) pour les VIN 2/3 ou les VaIN 2/3. L'efficacité de GARDASILMC contre les VIN 1 ou les VaIN 1 reliées aux HPV des types 6, 11, 16 et 18 a été de 100 % (IC à 95 % : 75,8 % à 100,0 %).

Ces analyses ont été effectuées dans une population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » regroupant les sujets qui avaient reçu les 3 doses du calendrier de vaccination dans l'année qui a suivi leur admission à l'étude, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude et qui n'avaient jamais été infectés par les HPV des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) avant de recevoir la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (mois 7).

IV.2.2.1.2. Efficacité chez les sujets présentant une infection en cours ou ayant des antécédents d'infection par le HPV

GARDASILMC est un vaccin prophylactique. On ne dispose pas de preuves nettes indiquant qu'il peut protéger contre les maladies causées par des HPV des types pour lesquels le sujet avait, au départ, des résultats positifs à la méthode PCR ou au test sérologique, ou aux deux.

Population	GARDASIL [®]		Placebo		Efficacité (%) (IC à 95 %)
	n	N ^{bre} de cas	n	N ^{bre} de cas	
CIN 2/3 ou AIS reliés aux VPH des types 16 ou 18					
Étude 005***	755	0	750	12	100,0 (65,1 à 100,0)
Étude 007	231	0	230	1	100,0 (-3 734,9 à 100,0)
FUTURE I	2 200	0	2 222	19	100,0 (78,5 à 100,0)
FUTURE II	5 301	0	5 258	21	100,0† (80,9 à 100,0)
Données regroupées‡	8 487	0	8 460	53	100,0† (92,9 à 100,0)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) ou AIS reliés aux VPH des types 6, 11, 16, 18					
Étude 007	235	0	233	3	100,0 (-137,8 à 100,0)
FUTURE I	2 240	0	2 258	37	100,0† (89,5 à 100,0)
FUTURE II	5 383	4	5 370	43	90,7 (74,4 à 97,6)
Données regroupées	7 858	4	7 861	83	95,2 (87,2 à 98,7)
Verrues génitales reliées aux VPH des types 6, 11, 16 ou 18					
Étude 007	235	0	233	3	100,0 (-139,5 à 100,0)
FUTURE I	2 261	0	2 279	29	100,0 (86,4 à 100,0)
FUTURE II	5 401	1	5 387	59	98,3 (90,2 à 100,0)
Données regroupées	7 897	1	7 899	91	98,9 (93,7 à 100,0)

* La population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » regroupait les sujets qui avaient reçu les 3 doses du calendrier de vaccination dans l'année qui a suivi leur admission à l'étude, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude et qui n'avaient jamais été infectés par des VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) avant de recevoir la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (mois 7).

** Voir le tableau 7 pour connaître l'analyse des répercussions du vaccin sur la population générale.

*** Seul le composant PPV L1 du VPH de type 16 de GARDASIL[®] a été évalué.

[†] Les valeurs p ont été calculées pour les tests prédéterminés d'hypothèse principale. Toutes les valeurs p étaient < 0,001, appuyant ainsi les conclusions suivantes : efficacité contre les CIN 2/3 reliées aux VPH des types 16/18 > 0 % (FUTURE II); efficacité contre les CIN 2/3 reliées aux VPH des types 16/18 > 25 % (données regroupées); efficacité contre les CIN reliées aux VPH des types 6/11/16/18 > 20 % (FUTURE I).

[‡] Les analyses des études regroupées ont été planifiées de façon prospective et incluaient les études qui avaient des critères d'admission similaires.

n = Nombre de sujets qui se sont présentés à au moins 1 visite de suivi après le mois 7.

À noter :

- 1) Les estimations ponctuelles et les intervalles de confiance (IC) ont été ajustés en fonction de la variable personne-durée du suivi.
- 2) La première analyse du tableau (c.-à-d. CIN 2/3, AIS ou lésion plus grave reliés aux VPH des types 16 ou 18) a constitué le principal paramètre du plan de développement du vaccin.
- 3) FUTURE I correspond à l'étude 013; FUTURE II correspond à l'étude 015.

GARDASIL[®] s'est révélé efficace contre les maladies causées par chacun des 4 types de VPH contenus dans le vaccin.

Dans une analyse prédéterminée, l'efficacité de GARDASIL[®] à l'égard des maladies reliées aux VPH des types 16/18 a été de 100 % (IC à 95 % : 87,9 % à 100,0 %) pour les CIN 3 ou les AIS et de 100 % (IC à 95 % : 55,5 % à 100,0 %) pour les VIN 2/3 ou les ValN 2/3. L'efficacité de GARDASIL[®] contre les VIN 1 ou les ValN 1 reliées aux VPH des types 6, 11, 16 et 18 a été de 100 % (IC à 95 % : 75,8 % à 100,0 %). Ces analyses ont été effectuées dans une population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité » regroupant les sujets qui avaient reçu les 3 doses du calendrier de vaccination dans l'année qui a suivi leur admission à l'étude, qui n'avaient pas dérogé de façon majeure au protocole d'étude et qui n'avaient jamais été infectés par les VPH des types concernés (types 6, 11, 16 et 18) (résultats négatifs à la méthode PCR et au test sérologique) avant de recevoir la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (mois 7).

Efficacité chez les sujets présentant une infection en cours ou ayant des antécédents d'infection par le VPH

GARDASIL[®] est un vaccin prophylactique. On ne dispose pas de preuves nettes indiquant qu'il peut protéger contre les maladies causées par des VPH des types pour lesquels le sujet avait, au départ, des résultats positifs à la méthode PCR ou au test sérologique, ou aux deux.

Tableau 6 : Analyse de l'efficacité de GARDASIL dans la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité »

IV.2.2.1.3 Immunogénicité

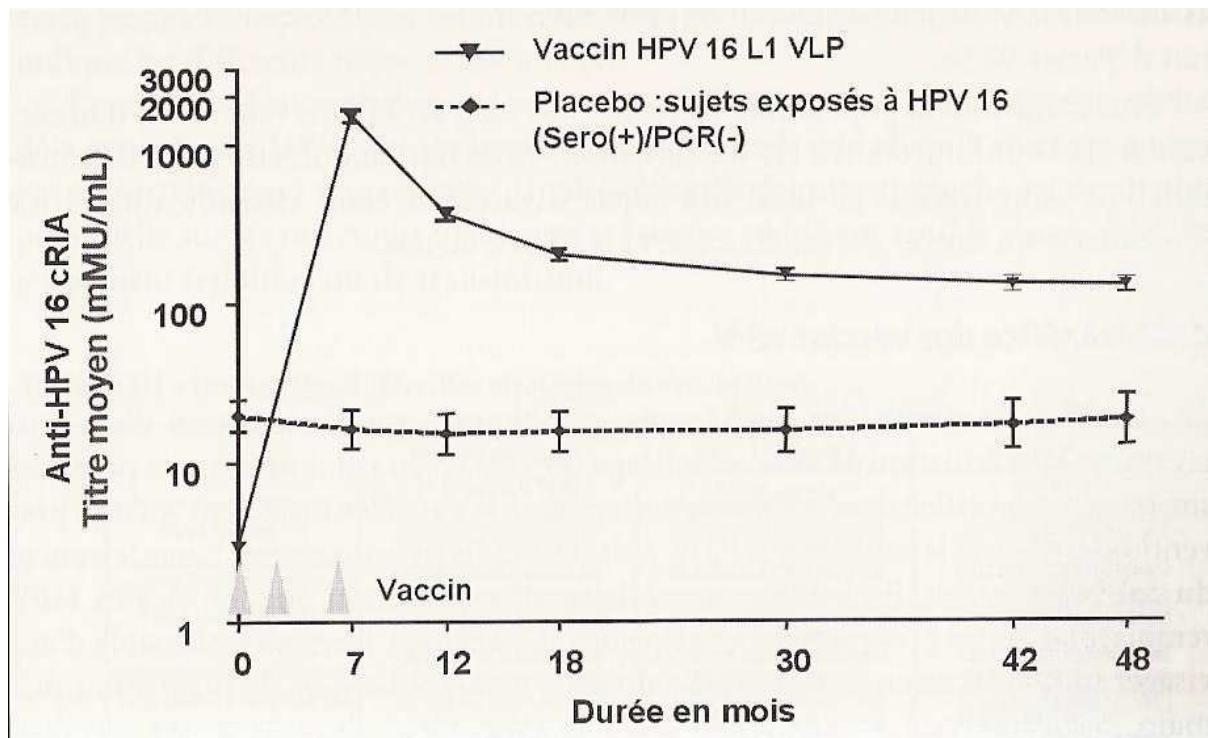
L'immunogénicité de GARDASILMC a été évaluée chez 8 915 femmes de 18 à 26 ans (GARDASILMC : N = 4 666; placebo : N = 4 249) et chez 3 400 jeunes de 9 à 17 ans : garçons (GARDASILMC : N = 1 071; placebo : N = 275) et filles (GARDASILMC : N = 1 471; placebo : N = 583).

Des dosages immunologiques par compétition utilisant des normes spécifiques de sérotypes ont été utilisés pour évaluer l'immunogénicité à l'égard des HPV de chaque type contenu dans le vaccin. Ces tests mesuraient les titres d'anticorps contre les épitopes neutralisants des HPV de chaque type. Les échelles utilisées dans ces tests sont uniques pour chaque sérotype de HPV, de sorte que les comparaisons entre les types et les tests ne sont pas appropriées.

Les principales analyses de l'immunogénicité ont été effectuées auprès d'une population évaluable selon le protocole pour le paramètre « immunogénicité ». Cette population regroupait des sujets séronégatifs concernant les HPV des sérotypes pertinents et ayant des résultats négatifs au dépistage du HPV par la méthode PCR au moment de leur admission à l'étude et jusqu'à 1 mois après la troisième dose (mois 7); ces sujets avaient aussi reçu les trois doses du calendrier de vaccination et n'avaient pas dérogé au protocole de l'étude de façon qui aurait pu affecter les effets du vaccin.

Dans l'ensemble, on a observé des taux de séroconversion à l'égard du HPV-6, du HPV-11, du HPV-16 et du HPV-18 de 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % et 99,5 % respectivement, jusqu'au mois 1 après la troisième dose de GARDASILMC chez les filles et les femmes de tous les groupes d'âge qui ont été testées. Les titres géométriques moyens (TGM) des anticorps anti-HPV-6, anti-HPV-11, anti-HPV-16 et anti-HPV-18 étaient maximaux au mois 7. Puis, les TGM ont diminué jusqu'au mois 24 et sont demeurés stables à un niveau supérieur à la valeur initiale jusqu'au mois 36. La durée de l'immunité à la suite de l'administration de toutes les doses du calendrier de vaccination au moyen de GARDASILMC n'a pas été établie.

L'immunogénicité demeure remarquable. À 36 mois, les anticorps neutralisants sont 100 fois supérieurs à ceux de la préinclusion et 10 fois supérieurs à ceux de l'infection naturelle.



Graphique 5: Taux d'anticorps anti-HPV 16 après 3,5 ans de suivi post-vaccinal (vaccin Gardasil®).

IV.2.2.2. TOXICOLOGIE CHEZ L'ANIMAL

IV.2.2.2.1. Toxicité aiguë et subaiguë

Des études visant à évaluer la toxicité (aiguë) d'une dose unique chez des souris et des rats n'ont montré aucun signe de toxicité. Les doses administrées étaient de 56 µg de protéines totales chez les souris, ce qui correspond à environ 1 200 fois la dose prévue chez l'humain, et de 112 µg de protéines totales chez les rats, ce qui correspond à environ 300 fois la dose prévue chez l'humain.

Dans une étude visant à évaluer la toxicité (subaiguë) reliée à l'administration de trois doses chez des souris, on a observé une réponse inflammatoire mixte au point d'injection et une hyperplasie des ganglions lymphatiques; cependant, aucune modification significative des tissus n'a été décelée aux examens histomorphologiques. La dose administrée chez les souris était de 56 µg de protéines totales, ce qui correspond à une dose environ 1 450 fois plus élevée que celle prévue chez l'humain.

IV.2.2.2.2 Tolérance locale

Dans une étude visant à évaluer l'irritation intramusculaire (tolérance locale) chez des lapins, le vaccin a causé une irritation d'intensité variant de très légère à modérée au point d'injection. Selon les examens histomorphologiques, l'irritation était d'intensité semblable ou légèrement supérieure à celle observée chez les témoins ayant reçu le placebo contenant l'adjuvant à base d'aluminium. La dose administrée aux lapins variait de 120 à 280 µg de protéines totales, ce qui correspond à une dose environ 20 à 40 fois plus élevée que celle prévue chez l'humain.

IV.2.2.2.3. Carcinogénèse et mutagenèse

Le pouvoir carcinogène et la génotoxicité de GARDASILMC n'ont pas été évalués.

IV.2.2.2.4. Études toxicologiques sur la reproduction

Lorsqu'il a été administré à des rates à une dose de 120 µg de protéines totales, ce qui correspond à une dose environ 300 fois plus élevée que celle prévue chez l'humain, GARDASILMC n'a pas eu d'effet nuisible sur la capacité d'accouplement, la fertilité ni sur la survie des embryons et des fœtus.

IV.2.2.2.5. Études toxicologiques sur le développement

Dans des études menées avec GARDASILMC administré à des rates à une dose de 120 µg de protéines totales, ce qui correspond à une dose environ 300 fois plus élevée que celle prévue chez l'humain, on n'a observé aucun effet nuisible sur le développement, selon l'évaluation de la survie des embryons et des fœtus, du poids corporel fœtal et des paramètres morphologiques externes, viscéraux, coronariens et squelettiques des fœtus. On n'a pas observé non plus d'effets du vaccin sur le développement, le comportement, la capacité reproductrice ni la fertilité de la progéniture.

Les anticorps contre les HPV des quatre types ont été transmis aux rats pendant la gestation et peut-être aussi pendant la lactation. Les anticorps transmis par immunisation passive étaient toujours présents au jour 77 après la naissance des rats, soit lors du dernier titrage des anticorps.

IV.2.3. Programme des essais cliniques de GSK

C'est une étude phase 2 multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo menée au Brésil, au Canada et aux États-Unis. Le vaccin est composé de 40 µg d'HPV 16 et 18 VLP L1. L'adjuvant utilisé est de l'AS04, il s'agit d'un adjuvant original composé d'aluminium et d'un immunogène, le MPL. L'AS04 induit une réponse immunitaire plus forte que le seul adjuvant aluminium qui compose la majorité des vaccins. Les injections sont effectuées au temps 0,1 et 6 mois. Environ 1 100 femmes âgées de 15 à 25 ans ont été sélectionnées. Les critères d'inclusion ont été les suivants : patientes séronégatives pour HPV 16 et 18 (Elisa), HPV 16 et 18 négatif (PCR), ayant un frottis en suspension liquide normale à l'inclusion.

Comparée au placebo sur les infections incidentes, l'efficacité varie de 91,5 (types 16 et 18) à 100 % (type 16). Sur les infections persistantes, l'efficacité est de 100 % (types 16 et 18). Sur les anomalies cytologiques, liées à ces types viraux, l'efficacité est de 93 %. En termes d'immunogénicité, on observe une séroconversion forte, les anticorps neutralisants sont 1 000 fois supérieurs pour HPV 16 et 18 au septième mois comparé à ceux avant l'inclusion, alors que par rapport à l'infection naturelle les anticorps sont 80 à 100 fois supérieurs. Au congrès international EUROGIN 2006 à Paris, D.Harper a présenté les derniers résultats de l'immunogénicité du vaccin bivalent sur une période de suivi de 48 mois. Comparé à l'aluminium comme adjuvant, le vaccin bivalent contenant l'AS04 se traduit par la production d'anticorps anti-HPV 16 et anti-HPV 18 qui demeurent 100 fois supérieure à l'infection naturelle et bien plus élevée que le vaccin bivalent contenant l'aluminium.

La tolérance du vaccin bivalent n'est pas différente de celle des sujets contrôles pour les manifestations locales (93,5 % *versus* 87 %) et générales (78,6 % *versus* 78,5%).

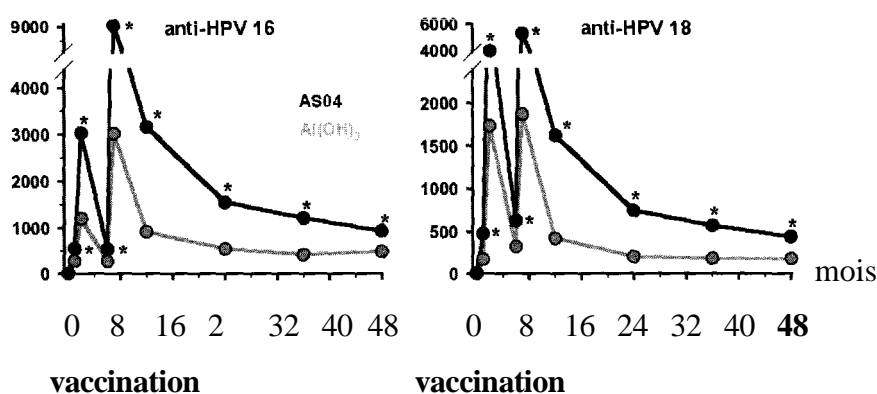


Figure29: L'AS04 induit des anticorps qui persistent dans le temps (vaccin Cervarix®).

Une nouvelle étude de suivi montre que *Cervarix*MC, le vaccin expérimental de GlaxoSmithKline (GSK) conçu pour prévenir le cancer du col de l'utérus, a conféré sur une période de 4,5 ans une protection totale contre les lésions précancéreuses associées au virus du papillome humain (HPV) des types 16 et 18, les deux principales souches cancérigènes du HPV. À l'échelle mondiale, plus de 70 % des cas de cancer du col de l'utérus sont attribuables aux HPV 16 et 18. Le vaccin expérimental de GSK contre le cancer du col de l'utérus contient un adjuvant breveté novateur, l'AS04, utilisé pour obtenir des taux d'anticorps élevés et soutenus chez les femmes vaccinées. L'étude, publiée dans la revue *The Lancet*, montre aussi que des anticorps dirigés contre les HPV 16 et 18 ont été détectés chez plus de 98 % des femmes sur une période allant jusqu'à 4,5 ans, ce qui indique une réponse soutenue au vaccin. En outre, l'étude démontre que le vaccin expérimental de GSK a conféré une nette protection contre l'infection par le HPV des types 45 et 31, qui viennent au troisième et au quatrième rang des principales souches cancérigènes de HPV. Cette protection s'étend aussi sur une période de 4,5 ans. GSK mène actuellement d'autres grandes études en vue de déterminer le mécanisme éventuel et l'ampleur de la protection contre le cancer.

Les HPV 16, 18, 45 et 31 sont ensemble responsables de 80 % des cas de cancer du col de l'utérus à l'échelle mondiale.

L'étude confirme également que le vaccin est généralement sûr et bien toléré.

IV.2.3. Impact du vaccin HPV

À comparer avec la vaccination hépatite B, impliquant de la même façon un virus oncogène, les résultats pourraient être remarquables. En Afrique et en Asie du Sud-Ouest, 10% des enfants sont concernés par l'hépatite B. Un programme intensif de vaccination a démarré en 1984 ciblant les nouveau-nés. En 1992, la prévalence de l'hépatite B chez les enfants est passée de 10,5 à 1,7 % avec une réduction par un facteur quatre de la fréquence du carcinome hépatocellulaire. En 2010, on projette un taux de 0,1 % d'hépatite B chez les enfants soit une réduction de 99 % des porteurs et une réduction majeure de la maladie.

L'immunisation contre les HPV aura un impact majeur dans les pays en voie de développement où 80 % des cancers du col sont observés chaque année et où le dépistage cytologique est inexistant ou inefficace. Les vaccins HPV 16 et 18 protégeraient 70 % des cas de cancer du col. Cependant, compte tenu de l'histoire naturelle de l'infection, à HPV l'effet

mesurable sur le cancer du col ne serait perceptible que très tardivement, en moyenne une vingtaine d'années après la mise en place d'un programme vaccinal. Dans les pays développés, l'impact sur les paramètres du dépistage sera observé rapidement. Une réduction de l'incidence de l'infection à HPV 16 et 18 de 90 %, des anomalies cytologiques d'environ 50 %, des CIN dans la moitié des cas et des CIN 3 dans 70 % des cas. La réduction significative de la prévalence des anomalies cytologiques sera perceptible dans un délai rapide, en moyenne trois à cinq ans. Parce que la majorité des cancers du col sont associés à HPV 16 et 18, le niveau de protection contre les décès par ce cancer pourrait dépasser 95 %.

Plus jeune sera la population vaccinée, plus long sera l'intervalle avant d'observer un effet sur l'infection à HPV et le cancer. Cette notion doit être prise en considération pour fixer l'âge idéal des sujets à vacciner, étant entendu que le pic d'incidence du cancer du col est observé à 40 et à 60 ans.

IV.2.4. Coût-bénéfice des vaccins HPV

Les modèles de simulation mathématique indiquent que l'association d'un programme de vaccination HPV au dépistage du cancer du col a un impact potentiel sur le coût - bénéfice dans les pays développés. Les modèles indiquent qu'une prévention basée sur le seul vaccin HPV réduirait mais ne supprimerait pas le cancer du col. De fait, il n'y a aucune sérieuse démonstration que les vaccins HPV remplaceraient les programmes de dépistage. Cependant il est plus plausible d'envisager un programme de prévention du cancer du col basé sur la prévention primaire (vaccination) et secondaire (dépistage) dont les avantages seraient certainement plus importants que ceux de la situation actuelle. Les études indiquent que les stratégies associant vaccination et dépistage cytologique ont un coût - bénéfice supérieur aux stratégies basées uniquement sur le dépistage par frottis. Le bénéfice le plus marquant semble se porter sur une balance adéquate d'un dépistage triennal démarrant à l'âge de 25 ans associé à une vaccination entre 10 et 12 ans. La vaccination HPV générant une réduction significative plus importante pour les frottis H.SIL que les frottis L.SIL., il serait alors possible d'envisager des interventions moins agressives sur ces dernières que nous ne le faisons actuellement.

IV.2.5. Mise en application des vaccins HPV, questions générales

IV.2.5.1. Population cible idéale

IV.2.5.1.1. Age

Pour être efficace, une immunisation anti-HPV pour la prévention du cancer du col doit être acquise avant l'âge de 26 ans. S'il est établi que le vaccin sera proposé aux préadolescentes et adolescentes avant les premiers rapports (naïves aux HPV), on ne sait pas de façon claire si un bénéfice pourrait être obtenu chez les adultes déjà exposés aux virus.

L'âge moyen des premiers rapports sexuels diminue dans les pays industrialisés. En Europe, il est estimé à 17 ans. Cependant beaucoup de jeunes filles ont eu les premiers rapports beaucoup plus tôt, en général avant leur majorité. L'introduction d'un vaccin HPV chez les jeunes adolescentes nécessiterait un programme d'éducation des jeunes et de leurs parents.

Age	Pré-adolescents	Tous	Jeunes femmes
Critères	11-13	Préadolescents/adolescents	18-25
Opportunité de vaccination	+++	++	++
Rapidité de l'impact sur le cancer du col	+	++	+++
Rapidité de l'impact sur les lésions précoces	++	+++	+++
Impact total	+++	+++	++

Tableau 7 : Impact des différentes stratégies de vaccination.

IV.2.5.1.2. Sexe

À l'heure actuelle, il n'y a pas de réponse claire à cette question. Bien que vacciner les garçons ait certainement un impact dans la limitation de la maladie chez la femme, les précancers et cancers du col induits par les HPV à risque sont une maladie liée au potentiel immunitaire de chaque femme. Le cancer du col est une conséquence rare de l'infection HPV. Vacciner les deux sexes nécessiterait des ressources financières plus importantes, il faudra

bien entendu démontrer le coût-bénéfice de cette approche. Il paraît clair que dans la perspective de prévention du cancer du col un vaccin efficace chez la femme ne nécessiterait pas de vacciner les hommes. De fait, pour prévenir la maladie, il paraîtrait plus judicieux de concentrer les ressources pour une large couverture vaccinale des jeunes filles plutôt que de vacciner tout azimut garçons et filles. D'autre part, des interrogations demeurent sur l'efficacité de la protection chez les garçons. Les vaccins ayant démontré leur efficacité en territoire muqueux (col), aucune donnée n'est disponible sur la protection en territoire cutané chez l'homme (pénis).

Cependant l'introduction d'un vaccin quadrivalent incluant les HPV 6 et 11 et dont le bénéfice pour prévenir les condylomes acuminés est potentiel va certainement ouvrir les voies de cette vaccination aux jeunes garçons au titre de cette maladie.

IV.2.5.2. Durée de protection

Le recul que nous avons actuellement est d'environ quatre ans. Les études randomisées avec le vaccin monovalent HPV 16 (Merck) et bivalent HPV 16 et 18 (GSK) montrent que la séroconversion est importante après 3 injections. Les anticorps neutralisants demeurent 10 à 50 fois plus élevés que ceux de l'infection naturelle à HPV 16 et 80 fois plus élevés que ceux de l'infection naturelle à 18 mois pour le vaccin GSK et 10 fois plus élevés que ceux de l'infection naturelle à sept mois pour le vaccin monovalent HPV 16 de Merck. L'étude de phase 3 avec le vaccin quadrivalent de Merck a permis une mesure des anticorps neutralisants HPV 16, 18, 6 et 11 à 36 mois. Le taux des anticorps demeure significativement élevé à 36 mois pour HPV 16 et diminue de manière significative pour HPV 18 et HPV 6 alors que pour HPV 11 le taux des anticorps est équivalent à ceux du placebo. Pour les anticorps anti-HPV 6, l'immunisation semble très nettement supérieure entre 9 et 15 ans, qu'après l'âge de 16 ans, justifiant la mise en place de la vaccination chez les préadolescentes et les adolescentes. Il faudra examiner dans l'avenir la compétition immunologique selon le nombre de types viraux associés au vaccin. Nous ne connaissons pas actuellement la corrélation exacte entre les taux d'anticorps neutralisants et l'effet protecteur. Cependant, à ce jour, les taux d'anticorps neutralisants demeurant élevés en plateau quatre ans après la vaccination laissent entrevoir une protection durable en particulier pour HPV 16 et 18. Avec le vaccin bivalent contenant *l'AS04* comme adjuvant, le taux d'anticorps à 48 mois est plus élevé comparé au vaccin bivalent ayant comme adjuvant l'aluminium. On peut penser qu'un effet « booster » pourrait se produire avec de nouvelles expositions naturelles mais dont la performance reste à

démontrer. Les études sur le long cours permettront de dire si des injections de rappel sont nécessaires.

IV.2.5.3. vaccination de la population à risque

Concernant les sujets HIV positifs, l'introduction de la trithérapie a permis le rétablissement immunitaire rendant ces sujets à risque égaux face au cancer du col comparé aux immunocompétents. Il reste cependant à démontrer l'efficacité d'une immunisation chez les sujets immunodéprimés. On pourrait aussi la proposer avant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur pour transplantation ou maladie auto-immune. Ces cas restent cependant marginaux. Parce que le cancer du col est une maladie qui peut potentiellement concerner chaque femme ayant une activité sexuelle et parce que la cause en est un échappement immunitaire spécifique à chaque individu, la vaccination HPV ne peut être conçue et proposée qu'à des groupes à risque.

IV.2.5.4. Acceptabilité du vaccin

L'acceptabilité de ce vaccin auprès des professionnels et du public sera directement liée au message qu'on lui attribuera : vaccin pour prévenir une infection sexuellement transmissible ou pour protéger du cancer du col ou les deux ? Il faudra être vigilant sur la perception du message. Si les études cliniques confirment la protection vis-à-vis des CIN, pourra-t-on accepter de proposer ces vaccins en finalité première pour éviter l'infection à HPV ? Le message « vaccin anticancer » aurait clairement un impact plus fort auprès des femmes de plus de 30 ans alors que le « vaccin protecteur d'une infection sexuellement transmissible » aurait plus d'impact chez les plus jeunes.

IV.2.5.5. Promotion et éducation

Une des barrières au développement d'un vaccin HPV tient à la sous-information et aux fausses idées qui circulent sur l'infection à HPV et ses relations avec le cancer du col. La mise sur le marché d'un vaccin HPV va clairement renforcer les actions d'éducation et d'information sur les causes de la maladie et les moyens de prévention. Un large programme d'éducation du public et d'information des professionnels fait partie des requis indispensables au développement d'un programme vaccinal. Les messages devront être clairs et sans ambiguïté. Il faudra bien faire la distinction entre l'infection HPV relativement fréquente et

asymptomatique dans la population générale et ses conséquences plus rares que sont les précancers et cancers du col utérin. L'anxiété qui pourrait être générée par la connaissance du portage d'un virus oncogène est l'un des effets pervers. Elle sera dissipée par des messages clairs et sans ambiguïté pour éviter des catastrophes psychologiques individuelles et aux seins des couples.

IV.2.5.6. Stratégies de dépistage à l'ère vaccinale

Compte tenu que le succès du dépistage est basé sur des conditions rigoureuses à sa réalisation et en particulier sur le respect strict mais toujours aléatoire d'un intervalle régulier et d'un calendrier rigoureux basé sur la pratique du frottis à un rythme bi- ou triannuel de 20 à 70 ans, l'introduction d'une vaccination dans la prévention du cancer du col apporterait une sécurité supplémentaire qui garantirait une protection optimale

Dans la population vaccinée, les scénarios de stratégies de prévention pourraient être hypothétiquement les suivants :

- À l'âge du début du dépistage la réalisation d'un test HPV par génotypage (HPV 16 et 18) serait proposée. Pour les sujets négatifs à HPV 16 et 18, le frottis et un test HPV à trois ou cinq ans seraient indiqués. Si le test demeure négatif, le dépistage serait répété tous les cinq à dix ans.
- Si l'HPV est positif (16 ou 18) à l'âge du début de dépistage, un frottis et une prise en charge ou un suivi adapté seraient proposés.

On anticipe que la participation au programme vaccinal sera progressive pour aller croissante les quarante prochaines années en même temps que le dépistage ira décroissant.

IV.2.5.7. Bénéfices majeurs des vaccins HPV prophylactiques

Dans les pays où le dépistage existe, on anticipe une diminution significative de l'incidence des frottis anormaux, des colpo-biopsies, des traitements, des suivis et des coûts liés à ce dépistage dans un délai court. Une diminution des cas de cancer du col dans les populations à risque qui ne bénéficient pas du dépistage et chez celles qui sont dépistées (30 % des cancers invasifs du col, 1 000 cas environ en France tous les ans) serait l'un des impacts majeurs de cette nouvelle stratégie. Il faudra évaluer le coût-bénéfice lié à ces nouveaux programmes comparés aux stratégies conventionnelles basées sur le frottis de dépistage. On anticipe déjà des changements possibles des recommandations du dépistage. La proposition d'un vaccin HPV associé à un dépistage espacé et d'un âge plus tardif de début du

dépistage est une perspective dont il faudra évaluer le bénéfice-coût. Il faudra également garder à l'esprit le risque potentiel sur l'observance et le risque de relâchement du dépistage par des femmes rassurées par l'effet « protecteur » du vaccin. Il faudra éviter la confusion possible auprès du public entre dépistage et vaccination. C'est la raison pour laquelle les programmes vaccinaux vont certainement s'impliquer dans l'éducation, l'information et la promotion du dépistage du cancer du col. Vaccination et dépistage seront intimement liés pour optimiser les bénéfices de la prévention.

Dans les pays en voie de développement, où le dépistage est inexistant ou peu efficace, l'impact sur les cancers sera évident mais tardif. De fait, la promotion du dépistage de masse par des méthodes simples devrait se poursuivre. Même si des programmes vaccinaux ont fait la preuve de leur efficacité dans ces pays, des difficultés de mise en place ne doivent pas être méconnues: coût élevé du produit, galénique peu adaptée à une vaccination de masse (3 injections, de la chaîne du froid...) D'autres formes galéniques sont à l'étude (voie orale ou nasale) et pourraient répondre aux conditions spécifiques de ces populations.

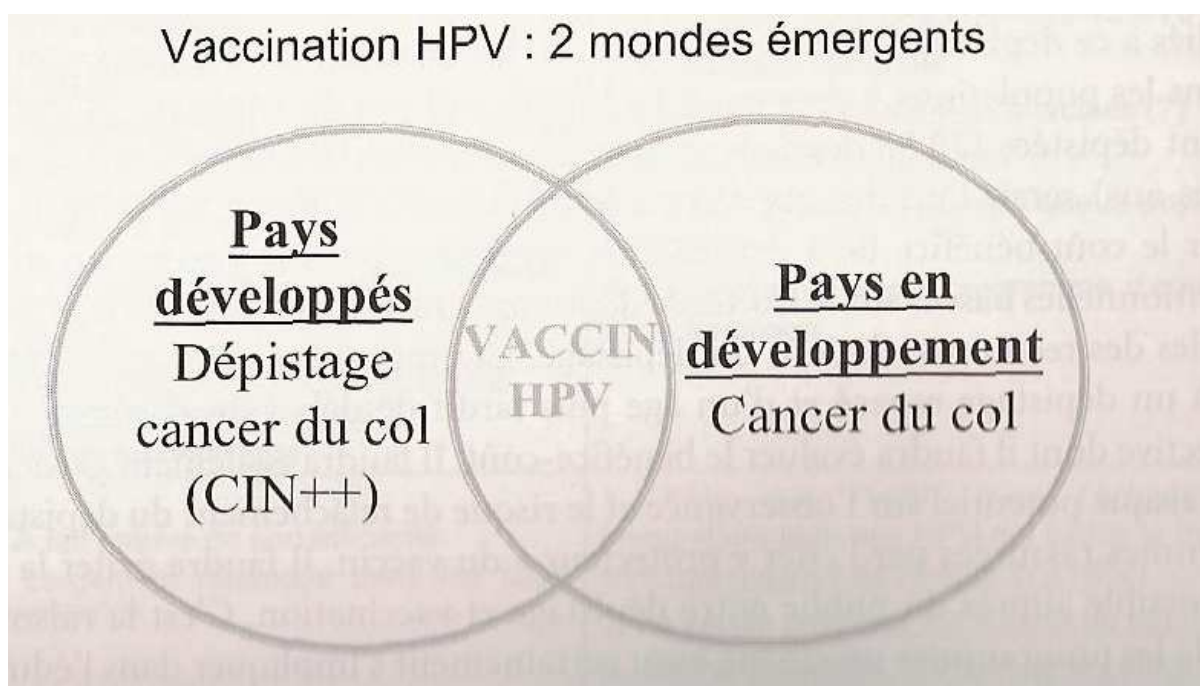


Figure30 : Impact de la vaccination HPV prophylactique

IV.2.5.8. Vaccination des femmes adultes sans ou avec infection HPV prévalente

Il n'est pas démontré que ces vaccins soient moins efficaces chez les femmes déjà exposées aux HPV. Cependant le principe même de la vaccination prophylactique est de produire des anticorps neutralisants dans le mucus cervical réalisant un tapis protecteur à la surface du col ; cette barrière immunologique empêche la pénétration des virus après exposition par contact sexuel. Ceci laisserait à penser que la vaccination ne serait efficace qu'à ce stade avant même la pénétration du virus dans l'épithélium. Toutefois la vaccination prophylactique a aussi un effet stimulant de l'immunité cellulaire, une action immunologique est virtuellement possible lorsque le virus est présent à l'état silencieux dans l'épithélium dans les cellules basales. Il sera difficile d'écarter ces femmes, en général plus motivées, même si la vaccination n'a pas, d'impact sur l'infection prévalente et latente à HPV. La vaccination pourrait protéger contre d'autres types viraux non contenus dans le vaccin (protection croisée). La vaccination pourrait diminuer la persistance en prévenant les autocontaminations. Elle pourrait maîtriser la dissémination de l'infection. L'impact économique de ces approches devrait bien entendu être évalué.

CONCLUSION

Les papillomavirus à risque sont les agents responsables nécessaires au développement du cancer. Les papillomavirus de type 16 et 18 sont responsables de 70 % des cancers du col dans le monde.

Dans les pays développés, le dépistage du cancer du col, basé sur la réalisation d'un frottis et la détection précoce des anomalies morphologiques cellulaires, a fait la preuve de son efficacité puisque l'on a enregistré, depuis sa mise en place dans les années 1950, une diminution de 70 % de l'incidence du cancer du col.

Cependant, ce cancer demeure un problème majeur de santé publique dans les pays en voie de développement où les structures de dépistage n'existent pas ou sont peu performantes ; deux tiers des cancers du col sont observés dans ces pays.

Dans les pays développés où le dépistage et l'information sur la prévention du cancer du col sont largement répandus, la maladie demeure encore une réalité alors qu'elle est réputée évitable. Les raisons principales tiennent aux difficultés à assurer une couverture optimum de la population dépistée et à responsabiliser les femmes pour une observance régulière de ce dépistage. Dans un tiers des cas, les cancers invasifs sont observés dans la population régulièrement suivie en dépistage ; cela tient à une sensibilité insuffisante du frottis. Enfin, dans 5 % des cas, les cancers sont observés chez les sujets dont la prise en charge, après un frottis anormal, a été inadaptée.

Tant dans les pays en voie de développement que dans les pays développés, un vaccin prophylactique pour les papillomavirus à risque pourrait optimiser la prévention du cancer du col.

Les vaccins HPV prophylactiques sont bien tolérés, immunogènes et efficaces sur les infections à HPV les plus courantes et leurs conséquences. L'immunisation est robuste mais la durée de la protection n'est connue que pour quatre années et le taux minimum d'anticorps anti-HPV protecteur n'est pas défini. La stratégie la plus efficace de prévention du cancer du col, basée sur la vaccination HPV est d'assurer un haut niveau de participation des femmes. Le bénéfice supplémentaire de la vaccination de l'homme reste à démontrer. Le dépistage du cancer du col se poursuivra. Ses modalités sont en cours d'évaluation et les stratégies de

prévention du cancer du col intégrant dépistage et vaccination sont à l'étude. En termes de prévention globale du cancer du col dans le monde, la vaccination HPV aurait un impact variable. Dans les pays développés, l'impact sur le dépistage et son environnement par la réduction significative des lésions précancéreuses (CIN) et mesurable dans un court délai serait le fait marquant. Dans les pays en voie de développement, l'impact plus lointain sur l'incidence et la mortalité par cancer du col serait la conséquence la plus attendue.

L'histoire de l'infection à papillomavirus qui a vu le jour il y a une trentaine d'années voit son parcours aboutir sous nos yeux. Nous allons assister graduellement et progressivement à l'effritement de toutes les barrières pour prévenir le cancer du col pour le plus grand bénéfice des patientes et une performance accrue de la protection grâce aux moyens et aux outils mis à la disposition des professionnels de santé.

Références Bibliographiques

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) (2002)

Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. Recommandations pour la pratique clinique. Actualisation. Paris

2. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (1995)

Pratique des frottis cervicaux pour le dépistage du cancer du *col*. In: Recommandations et références médicales. Tome Paris, Andem, p. 9-24

3. Aubin.F, Christiane Mougin et Jean-Luc Pretet (2003)

Structure et classification des Papillomavirus « Papillomavirus humains. Biologie et Pathologie tumorale ». Editions Tec & Doc. Editions Médicales internationales.

4. Billard sophie (2006)

La vaccination contre les papillomavirus humains(HPV), et la prévention du cancer du col de l'utérus, These

5. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. (2002)

The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer.j Clin Patho 55: 244-65

6. BOUALLAGA Isabelle Institut Pasteur

Les papillomavirus et la régulation de la transcription. Auteur: - Unité « Expression génétique et Maladies », Département de Biologie du Développement, Paris - France

7. Boulanger JC, Gondry J. (1996)

De la bonne pratique du dépistage du cancer du col utérin. Réf Gynécologie Obstétrique, 4: 7

Cancers invasifs du col utérin : stades non métastatiques, Eurotext

8. Clifford GM, Gallus S, Herrero R et al. (2005) IARC HPV Prevalence surveys Study Group.

Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the international agency for research on cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. Lancet 17-23; 366(9490) ; 991-8

9. Concil of the European union (2003)

Council recommendation of 2 December 2003 On Cancer screening. Official J Eur Union , L 327: 34-8

10. Exbrayat C (2003)

Col de l'utérus. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. INVS p. 107-12

11. Faculté de médecine de Strasbourg année (2005-2006)

polycopie: module 10 – cancérologie Clinique onco- hématologie

12. Ferlay L, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2004)

Cancer incidence , mortality and prevalence worldwide IARC CanceBase N°5, version 2.0. Lyon IARC Press

13. Franco EL, Rohan TE, Villa LL (1999)

Epidemiology evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. J Natl Cancer Inst 17; 91(6): 506-11

14. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP et al. (1999)

Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. J Infect Dis 180: 1415-23

15. IARC Working Group (1986) on evaluation of cervical cancer screening programmes. Br Med J

Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies.; 293: 659-664.

16. IARC Working Group Monographson (1995)

Human papillomavirus. the evaluation of carcinogenics risk to human. Vol.64. Lyon: international Agency for Research on Cancer

17. J.Libbey (2006)

Place de la vaccination contre les papillomavirus humains en France, , Eurotext

18. Koutsky L (1997)

Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med. 5; 102(5A): 3-8

19. Monsonego, Joseph (2006)

Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et préventions vaccinales, Springer

20. Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ et al. (1993)

Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependant. *Int J Cancer* 53(6): 919-23

21. Ostor AG (1993)

Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12(2): 186-92

22. Patnick J, Franco E, Monsonego J (Eds) (1997),

New developments in cervical cancer screening and prevention, Blackwell Science, Oxford, p. 200-2

23. Rapport Européen Public d'évaluation (EPAR) GARDASIL (2006)

24. Rousseau A, Bohet P, Merlière J et al. (2002)

Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus: utilité des données de l'assurance maladie. *Bull Epidemiol Hebdo* 19: 81-3

25. Rozendaal L, Westerga J, van der Linden JC et al. (2000)

PCR based high risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol* 53(8): 606-11

26. Schiffman M, Kruger Kjaer S (2003)

Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Institute monographs* 31: 14-9

27. Solomon D, Schiffman M, Tarrone R (2001)

Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. *J Natl Cancer Inst* 93: 293-9

28. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. (1999)

Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 189(1): 12-9

29. Weidmann C, Schaffer P, Hedelin G et al. (1998)

L'incidence du cancer du col de l'utérus régresse régulièrement en France. BEH 5 : 17-9

Annexe 1 : images de certaines pathologies du col



**Condylome exophytique obstruant
l'orifice du col**



Col normal

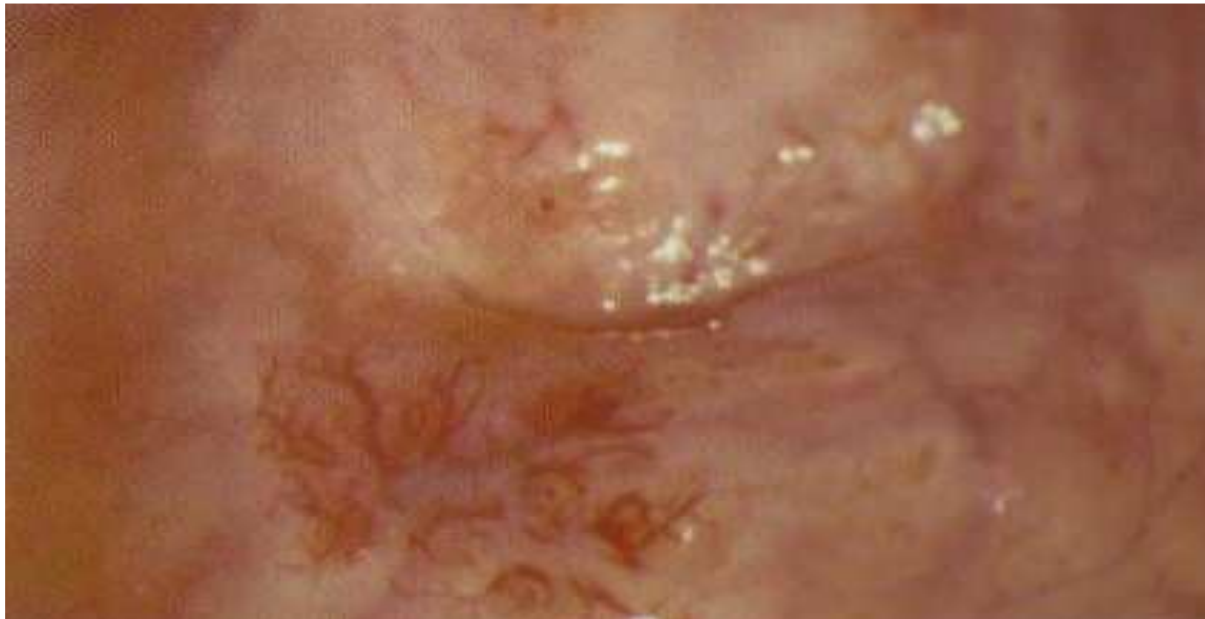
CIN de haut grade et cancers du col utérin



Ponctuation dense irrégulière au sein
d'une transplantation atypique de grade 2 :
CIN3



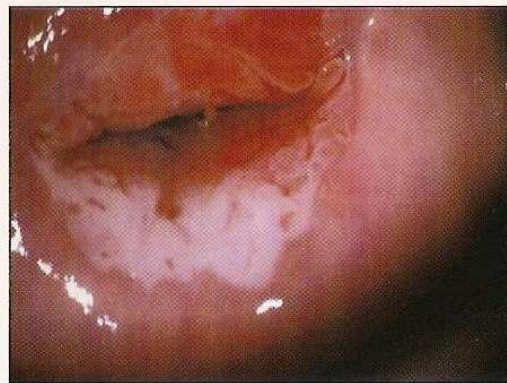
Sur le versant glandulaire
lésion blanche en relief avec ponctuation
dense irrégulière : adénocarcinome



Vaisseaux atypiques irréguliers : Carcinome invasif



Vascularisation dense régulière
d'une dystrophie inflammatoire



Transformation atypique de grade 2
avec fenêtres glandulaires : CIN 3



Transformation atypique de grade 2
avec de larges fenêtres glandulaires : CIN 3



Transformation atypique de grade 2
avec orifices glandulaires cernés : CIN 3

Annexe 2 : Rapport européen public d'évaluation GARDASIL



EMA/H/C/703

RAPPORT EUROPÉEN PUBLIC D'ÉVALUATION (EPAR)

GARDASIL

Résumé de l'EPAR à l'intention du public

Le présent document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR). Il explique comment l'évaluation effectuée par le comité des médicaments à usage humain (CHMP), sur la base des études réalisées, a conduit aux recommandations relatives aux conditions d'utilisation du médicament.

Pour plus d'informations sur votre affection ou votre traitement, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien. Si vous souhaitez davantage d'informations sur la base des recommandations du CHMP, veuillez lire la discussion scientifique (également comprise dans l'EPAR).

Qu'est-ce que Gardasil ?

Gardasil est un vaccin. Il s'agit d'une suspension injectable qui contient des protéines L1 purifiées correspondant à 4 types de papillomavirus humains (types 6, 11, 16 et 18).

Dans quel cas Gardasil est-il utilisé ?

Gardasil est utilisé pour la vaccination contre les infections aux papillomavirus humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18. Gardasil est indiqué pour la prévention des dysplasies de haut grade (croissance cellulaire anormale précancéreuse) du col de l'utérus ou de la vulve, des cancers du col de l'utérus et des verrues génitales dus à ces infections aux HPV.

L'efficacité de Gardasil a été étudiée chez les femmes adultes âgées de 16 à 26 ans, et son immunogénicité (capacité à déclencher la réponse du système immunitaire aux virus) a été étudiée chez les enfants et adolescents âgés de 9 à 15 ans. Son efficacité protectrice n'a pas été évaluée chez les sujets de sexe masculin.

Gardasil doit être administré conformément aux recommandations officielles. Le médicament peut uniquement être obtenu sur ordonnance.

Comment Gardasil est-il utilisé ?

Gardasil est administré aux sujets âgés de 9 ans et plus, en trois doses : la deuxième dose est administrée 2 mois après la première dose et la troisième dose est administrée 4 mois après la deuxième dose. Si un autre schéma de vaccination s'avère nécessaire, la deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose. Les trois doses doivent être administrées en moins d'un an. Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire (injection dans un muscle), de préférence dans la partie supérieure du bras ou dans la cuisse.

Comment Gardasil fonctionne-t-il ?

Les papillomavirus sont des virus qui provoquent des verrues et une croissance tissulaire anormale. Il existe plus de 100 types de papillomavirus, et certains sont liés aux cancers génitaux. Les HPV de types 16 et 18 sont responsables d'environ 70 % des cas de cancers du col de l'utérus et les HPV de types 6 et 11 sont responsables d'environ 90 % des cas de verrues génitales.

Tous les papillomavirus comportent une enveloppe, ou « capside », composée de protéines (protéines L1). Gardasil contient les protéines L1 purifiées de 4 types de papillomavirus humains :

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK

Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 84 16

E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>

©EMA 2006 Reproduction and/or distribution of this document is authorised for non commercial purposes only provided the EMA is acknowledged

types 6, 11, 16 et 18. Les protéines contenues dans Gardasil sont produites par une méthode appelée « technologie de l'ADN recombinant ». Elles sont produites par une levure ayant reçu un gène (ADN) lui permettant de produire les protéines L1. Elles sont regroupées sous forme de pseudo particules virales (structures qui ressemblent aux virus HPV, afin que l'organisme les reconnaisse aisément). Le vaccin contient également un « adjuvant » (composé à base d'aluminium) permettant de stimuler la réponse immunitaire.

Lorsque le vaccin est administré à un patient, son système immunitaire (système qui lutte contre les maladies) produit des anticorps contre ces protéines. Les anticorps contribuent à la destruction des virus. Après la vaccination, le système immunitaire est capable de produire des anticorps plus rapidement lors d'une nouvelle exposition aux virus. Cela contribue à la protection de l'organisme contre les maladies provoquées par ces virus.

Quelles études ont été menées sur Gardasil ?

Les effets de Gardasil ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez l'homme. Les quatre études principales ont été menées chez plus de 20 000 femmes âgées de 16 à 26 ans. Gardasil a été comparé à un placebo (vaccin fictif). Les études observaient le nombre de femmes développant des verrues génitales, des lésions génitales ou une croissance cellulaire anormale liées à des infections aux HPV. Les femmes étaient suivies pendant 2 à 4 ans.

Quels ont été les bénéfices démontrés par Gardasil au cours des études ?

Gardasil s'est révélé efficace contre les dysplasies du col de l'utérus et les lésions génitales externes liées aux HPV de types 6, 11, 16 et 18. En considérant les résultats des 4 études, parmi les femmes n'ayant jamais eu d'infection aux HPV de types 6, 11, 16 et 18, et ayant reçu les 3 doses de vaccin, aucune des femmes ayant reçu Gardasil (8 487 femmes) n'a développé de lésions dysplastiques de haut grade du col de l'utérus dues aux HPV 16 ou 18, alors que 53 des 8 460 femmes ayant reçu un placebo ont présenté de telles lésions. Concernant les verrues génitales provoquées par les HPV de types 6, 11, 16 ou 18, les résultats de 3 études ont été examinés ensemble : ce type de lésion a été observé chez une femme dans le groupe ayant reçu Gardasil (7 897 femmes) et chez 91 femmes dans le groupe sous placebo (7 899 femmes).

Quels sont les risques associés à Gardasil ?

Lors des études, les effets indésirables les plus fréquents (observés chez plus d'un patient sur 10) ont été la pyrexie (fièvre) et des réactions au site d'injection (érythème, douleur, gonflement). Pour une description complète des effets indésirables observés sous Gardasil, veuillez vous reporter à la notice. Gardasil ne doit pas être utilisé chez des personnes pouvant présenter une hypersensibilité (allergie) au principe actif ou à l'un des excipients. Un patient ayant présenté des symptômes indiquant une allergie après l'administration d'une dose de Gardasil ne doit pas recevoir d'autres doses du vaccin. La vaccination doit être différée chez les individus souffrant d'une maladie fébrile aiguë.

Pourquoi Gardasil a-t-il été approuvé ?

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a décidé que les bénéfices de Gardasil sont supérieurs aux risques qu'il comporte en tant que vaccin pour la prévention des lésions du col de l'utérus (CIN 2/3) et des cancers du col de l'utérus, des lésions de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux papillomavirus humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18. Il a recommandé que Gardasil reçoive une autorisation de mise sur le marché.

Autres informations relatives à Gardasil :

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Gardasil à Sanofi Pasteur MSD SNC le 20 septembre 2006.

L'EPAR complet pour Gardasil est disponible : [ici](#).

Dernière mise à jour du présent résumé : 09-2006.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures :

Figure 1: Photographie au microscope électronique d'un papillomavirus d'après :
Dr. Isabelle BOUALLAGA, Les papillomavirus et la régulation de la transcription Institut
Pasteur - Unité « Expression génétique et Maladies »

Figure 2: Schéma de la structure de l'HPV 16

Extrait de www.bacless.fr

Figure 3: Modèle structural de E2. D'après (Hegde et al, 1992) et (Antson et al, 2000)
Les papillomavirus et la régulation de la transcription. Auteur: Dr. Isabelle BOUALLAGA

Figure 4: Infection à HPV de l'épithélium

Extrait de www.cbieme.free.fr/hpv_fichiers/image008.jpg

Figure 5: Modèle de la progression en <multi-step> des cancers liés à une infection par un
HPV à haut risque

Figure 6: Influence de l'oncoprotéine virale E6 sur la protéine p53 et voie de réponse aux
lésions de l'ADN d'après :

Dr. Isabelle BOUALLAGA, papillomavirus et régulation de la transcription

Figure 7: Schéma de l'interaction entre le gène E7 avec les protéines chapeaux pRb et p107

Figure 8: Mode d'inhibition des défenses antivirales cellulaires par les protéines virales E6 et
E7

Extrait de www.123bio.net/revues/ibouallaga/13.html

Figure 9: Anatomie générale du col utérin.

Extrait de www.esculape.com/gynecologie/hpv_frottis_200403.html

Figure 10: Epithélium pavimenteux stratifié

Extrait de www.esculape.com/gynecologie/hpv_frottis_200403.html

Figure 11: Epithélium cylindrique

Extrait de www.esculape.com/gynecologie/hpv_frottis_200403.html

Figure 12: Col normal

Extrait de www.oncoranet.lyon.fnclcc.fr/thesaurus/pdf/col.pdf

Figure 13: L'ectropion de la femme jeune.

Monsonogo, joseph 2006, Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et préventions vaccinales, Springer

Figure 14: Le col de la femme ménopausée

Monsonogo, joseph 2006, Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et préventions vaccinales, Springer

Figure 15: Colposcopie du col normal sans préparation - sous acide acétique - sous Lugol diagnostiquée histologiquement par des biopsies effectuées sur les zones suspectes sous colposcopie.

Monsonogo, joseph 2006, Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et préventions vaccinales, Springer

Figure 16: L'évolution des dysplasies cervicales dans le temps.

Monsonogo, joseph 2006, Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et préventions vaccinales, Springer

Figure 17: Les dysplasies cervicales et leurs risques évolutifs.

Monsonogo, joseph 2006, Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et préventions vaccinales, Springer

Figure 18: Les étapes du test Hybrid Capture de DIGENE

Extrait de www.digene.fr/docs/brochure_oct_2003.pdf

Figure 19: Schéma du protocole de suivi d'après :

Monsonogo, joseph 2006, Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et préventions vaccinales, Springer

Figure 20: Col friable et hémorragique

Extrait de www.oncoranet.lyon.fnclcc.fr/thesaurus/pdf/col.pdf

Figure 21: Carcinome invasif avec vaisseaux atypiques irréguliers

Extrait de www.oncoranet.lyon.fnclcc.fr/thesaurus/pdf/col.pdf

Figure 22: Pièce de conisation

Extrait de www.caducee.net/DossierSpecialises/gyneco-obstetrique/depistage.asp

Figure 23: Avant et après la conisation

Extrait de www.caducee.net/DossierSpecialises/gyneco-obstetrique/depistage.asp

Figure 24: Schéma résumant différents facteurs intervenant lors d'une réponse humorale

Extrait de www.anne.decoster.free.fr/immuno/orgcelri/Image77.jpg

Figure 25: Présentation de l'antigène par les CPA notamment les langherans aux lymphocytes T auxiliaires au niveau des ganglions lymphatiques

Extrait de www.anne.decoster.free.fr/immuno/orgcelri/Image77.jpg

Figure 26: Interaction entre les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules infectées

Extrait de anne.decoster.free.fr/immuno/orgcelri/Image77.jpg

Figure 27: Représentation schématique de la production de VLP de HPV et de la vaccination au moyen de ces pseudo particules virales

Figure 28: Etapes de synthèse d'un vaccin prophylactique basé sur les VLP-L1

Extrait de www.digene.fr/docs/brochure_oct_2003.pdf

Figure 29: L'AS04 induit des anticorps qui persistent dans le temps (vaccin Cervarix®).

Extrait de

www.dicos.enslyon.fr/vie/viro/XML/db/bio/metadata/LOM_V05_3D1_Papilloma_Oncogene_se.b.xml

Figure 30: Impact de la vaccination HPV prophylactique

Monsonogo, Joseph 2006, Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et préventions vaccinale, Springer

Tableaux :

Tableau 1: Manifestations cliniques dues aux HPV et types correspondants

Monsonogo, Joseph 2006, Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et préventions vaccinale, Springer

Tableau 2: Classification des dysplasies

Monsonogo, Joseph 2006, Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et préventions vaccinale, Springer

Tableau 3: Classification des dysplasies selon Richart et Bethesda

Faculté de médecine de Strasbourg - polycopie: module 10 - cancérologie clinique onco-hématologie - année 2005-2006

Tableau 4: Classification des tumeurs malignes du col utérin de TNM (tumeurs, nodules, et métastases) et FIGO (fédération française de gynécologie et obstétrique).

Faculté de médecine de Strasbourg - polycopie: module 10 - cancérologie clinique onco-hématologie - année 2005-2006

Tableau 5: Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques visant à évaluer l'efficacité contre les maladies du col de l'utérus

Rapport Européen Public d'évaluation (EPAR) GARDASIL 2006

Tableau 6: Analyse de l'efficacité de GARDASIL dans la population évaluable selon le protocole pour le paramètre « efficacité »

Rapport Européen Public d'évaluation (EPAR) GARDASIL 2006

Tableau 7 : Impact des différentes stratégies de vaccination

Monsonogo, Joseph 2006, Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et préventions vaccinale, Springer

Graphiques :

Graphique 1: Epidémiologie des infections aux HPV

Graphique 2: Incidence des cancers du col de l'utérus et leur taux de mortalité (pour 100 000 personnes), retrouvés dans plusieurs régions du monde (chiffres établis en 2002).

Monsonogo, Joseph 2006, Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et préventions vaccinale, Springer

Graphique 3: Prévalence cumulative des différents types d'HPV dans le cancer du col

[www.john-libbey-](http://www.john-libbey-eurotext.fr/en/revues/bio_rech/abc/edocs/00/00/C3/EA/article.md?type=text.html)

eurotext.fr/en/revues/bio_rech/abc/edocs/00/00/C3/EA/article.md?type=text.html

Graphique 4: Prévalences des infections à HPV et du cancer du col selon l'âge

Monsonogo, Joseph 2006, Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et préventions vaccinale, Springer

Graphique 5: Taux d'anticorps anti-HPV 16 après 3,5 ans de suivi post-vaccinal (vaccin Gardasil®).

Rapport Européen Public d'évaluation (EPAR) GARDASIL 2006

Liste des abréviations

AAF : IFN- α -activated factor
ADN : Acide désoxynucléique
AIRC: International Agency for Research on Cancer
ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance
ATP: Adénosine triphosphate
CBP: Creb –Binding domain
CDK : Cyclin dependant kinase
CFS : Common fragile sites
CIN : Néoplasie intra-épithéliale du col de l'utérus ou cervical intra-epitheliale neoplasia
CIS: Carcinome in situ
EGF: Epithelial Growth Factor
FIGO: Fédération internationale de gynécologie obstétrique
GAS: IFN- γ Activated Sequence
HGSIL: High grade squamous intraepithelial lesion
VIH: Virus d'immunodeficiency humain
HLA: Human Leucocyte Antigens
HPV: Human papillomavirus
INF: Interféron
IRF: Interferon regulatory factor
IRSE: IFN-stimulated response element
ISG: IFN-stimulated gene
ISGF3: IFN-stimulated gene factor 3
IST: Infection sexuellement transmissible
JPC: Jonction pavimentocylindrique
LCR: Long Control Region
LGSIL: Low grade squamous intraepithelial lesion
MIP: Macrophage inflammatory protein
MST: Maladie sexuellement transmissible
NIE: Néoplasie intraépithéliale
NK : Natural killer
NLS : signaux de localisation nucléaire

OMS : Organisation Mondiale de la santé

ORF : Open reading frame

PDZ : protéine à doigt de Zinc

PK-M2: Pyruvate kinase M2

PRD: Positive Regulation Domain

PRD-LE: PRD like element

TGF: Transforming growth factor

VIN: Néoplasie intraépithéliale de la vulve

RESUME

Le fait que le cancer du col soit la conséquence ultime de l'infection chronique à papillomavirus procure l'extraordinaire opportunité de prévenir la maladie par la vaccination. Les HPV 16 et 18 sont responsables de 70 % des cancers du col dans le monde. Ces types sont reconnus comme les principaux types viraux associés au risque de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses tant chez les femmes à frottis normal que chez celles ayant des anomalies cytologiques de type ASC-US ou bas grade.

Un vaccin prophylactique, pour prévenir les lésions précancéreuses et cancéreuses, composé de ces types viraux, devrait sauver des vies, réduire l'anxiété, les interventions coûteuses et aurait un bénéfice individuel et collectif non négligeable.

Les vaccins HPV prophylactiques sont basés sur la production de particules virales non infectantes issues de la protéine majeure de capside L1 qui a la particularité de s'autoassembler spontanément sous la forme de pseudo-particules virales (VLP L1), les essais cliniques qui bénéficient de plus de quatre ans de suivi postvaccinal montrent que les vaccins prophylactiques 16 et 18 induisent une forte production d'anticorps neutralisants avec un minimum d'effets secondaires, une protection de 100 % de l'infection à HPV 16 et 18 persistante et des CIN de haut grade associées. Les résultats issus des essais cliniques utilisant le vaccin bivalent (Cervarix') de GSK et le vaccin quadrivalent (Gardasil") de Merck sont concordants dans ce sens bien que chacun d'entre eux ait ses particularités propres. La vaccination HPV réduirait de moitié la fréquence des frottis anormaux, le nombre de colposcopies et biopsies dirigées ainsi que les traitements des lésions précancéreuses. Associée au dépistage, on estime qu'une large couverture vaccinale induirait une réduction de l'incidence de ce cancer de 90 %.