

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2009

THESE N° 3324 / 12

**LES INFECTIONS A HPV
LEUR PREVENTION
LE GARDASIL®**

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2009

Par **Oriane BONNEAU**

Née le 14 août 1983 à Brive-la-Gaillarde (Corrèze)

Jury :

- Madame Rogez Sylvie, professeur, présidente,
- Madame Delebasse Sylvie, maitre de conférences, juge,
- Madame Moreau Jeanne, maitre de conférences, juge,
- Madame Faure Maryse, docteur en pharmacie, juge.



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

ASSESSEURS

Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe

Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

DESMOULIERE Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACOLOGIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Frabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
----------------------	---------

ATER A MI-TEMPS

GIRY Karine	Scs de Pharmacie Galénique
-------------	----------------------------

**LES INFECTIONS A HPV
LEUR PREVENTION
LE GARDASIL[®]**

1. INTRODUCTION
2. LES PAPILLOMAVIRUS
3. LA PREVENTION
4. LE GARDASIL[®]
5. CONCLUSION
6. BIBLIOGRAPHIE
7. TABLE DES MATIERES
8. TABLE DES ILLUSTRATIONS

1. INTRODUCTION

Ces vingt dernières années, plus de cent-vingt génotypes de papillomavirus humains, ou HPV, ont été identifiés [1]. Tous peuvent être à l'origine de lésions cutanées ou muqueuses très répandues chez l'homme.

Ces lésions évoluent le plus souvent spontanément vers la guérison. Toutefois, il existe une possibilité de persistance et de cancérisation.

Si la lésion initiale touche l'épithélium génital de la femme, la carcinogénèse peut faire apparaître un cancer du col de l'utérus, deuxième cancer le plus fréquent chez la jeune femme française de moins de quarante-quatre ans [2].

Jusqu'à il y a encore quelques années, la lutte contre ce cancer consistait en l'information des populations à risque et le dépistage des lésions éventuellement précancéreuses.

L'apparition de la vaccination anti HPV, notamment le Gardasil[®], a considérablement performé l'arsenal préventif contre ce cancer.

Les différentes parties de cette thèse s'articuleront comme suit.

Tout d'abord, elle étudiera la famille des papillomaviridae, plus particulièrement les papillomavirus humains, leurs caractéristiques, les lésions dont ils sont responsables et leur impact chez l'homme.

Elle s'intéressera ensuite à la prévention des infections dues aux HPV, l'organisation du dépistage en France, ainsi que l'intégration de la vaccination dans la stratégie préventive.

Enfin, l'ultime partie présentera le Gardasil[®], ses modalités d'utilisation, son apparition sur le marché français des spécialités pharmaceutiques.

2. LES PAPILLOMAVIRUS

2. LES PAPILLOMAVIRUS

2.1. Introduction

2.2. Classification

1. Famille des Papillomaviridae
2. Différents types de papillomavirus humains

2.3. Structure du virion de papillomavirus

1. Structure générale
2. Génome
3. Rôle des protéines chez HPV

2.4. Comportement viral chez l'homme

1. Mécanismes de l'infection
2. Modalités de transmission
3. Evolution de l'infection

2.5. Réactions de l'hôte face à l'infection

1. Réaction immunitaire de l'hôte
2. Facteurs influençant la persistance
3. Récidives

2.6. Pathologies dues aux HPV

1. Infections cutanées
2. Infections muqueuses extra-génitales
3. Infections muqueuses génitales

2.7. Conclusion

2.1. INTRODUCTION

Les lésions induites par les papillomavirus étaient déjà connues dans l'Antiquité, les premières descriptions observées remontent à 500 ans avant Jésus-Christ, relatées par des médecins grecs et romains [3].

Cependant, il faut attendre le début du vingtième siècle pour que l'on admette l'origine virale de ces lésions.

Le premier papillomavirus décrit est le papillomavirus du lapin de garenne (CRPV ou CottonTail Rabbit PapillomaVirus), en 1933, par l'équipe du professeur Shope [3].

Par contre, ce n'est que dans les années cinquante, que les premières particules virales sont observées, grâce à la microscopie électronique, par le professeur Strauss.

Les papillomavirus ne sont pas utilisables *in vitro*, c'est ainsi l'essor de la biologie moléculaire, dans les années soixante-dix, qui permet l'étude approfondie des papillomavirus et de leurs propriétés.

Dans les années quatre-vingt, les tests d'identification de l'ADN mettent en évidence le rôle joué par les papillomavirus dans le cancer du col de l'utérus.

2.2. CLASSIFICATION

2.2.1. Famille des Papillomaviridae

Les papillomavirus sont les seuls virus classés dans la famille des Papillomaviridae. Ils peuvent être sous-classés selon plusieurs critères [4].

Classification selon l'hôte infecté :

- lapin : CRPV (*CottonTail Rabbit PapillomaVirus*)
- bovin : BPV (*Bovine PapillomaVirus*)
- cervidé : DPV (*Deer PapillomaVirus*)
- hamster : HaOPV (*Hamster Oral PapillomaVirus*)
- ovin : OvPV (*Ovine PapillomaVirus*)
- homme : HPV (*Human PapillomaVirus*)

Classification selon le tropisme viral :

- sous-famille A : muqueux génital
- sous-famille B : cutané + HaOPV
- sous-famille C : DPV, OVPV, BPV1, BPV2, BPV5
- sous-famille D : BPV3, BPV4, BPV6
- sous-famille E : HPV1, HPV41, HPV63, COPV, CRPV

Les papillomavirus humains ou Human PapillomaVirus (HPV) sont présents dans les sous-familles A, B et E.

2.2.2. Différents types de papillomavirus humains

Plus de cent vingt génotypes de HPV ont été identifiés ces vingt dernières années. On peut les classer en fonction de leur tropisme, soit cutané soit muqueux, ainsi que selon leur potentiel oncogène.

Tous les HPV sont incriminés dans des lésions humaines, plus ou moins graves et plus ou moins répandues.

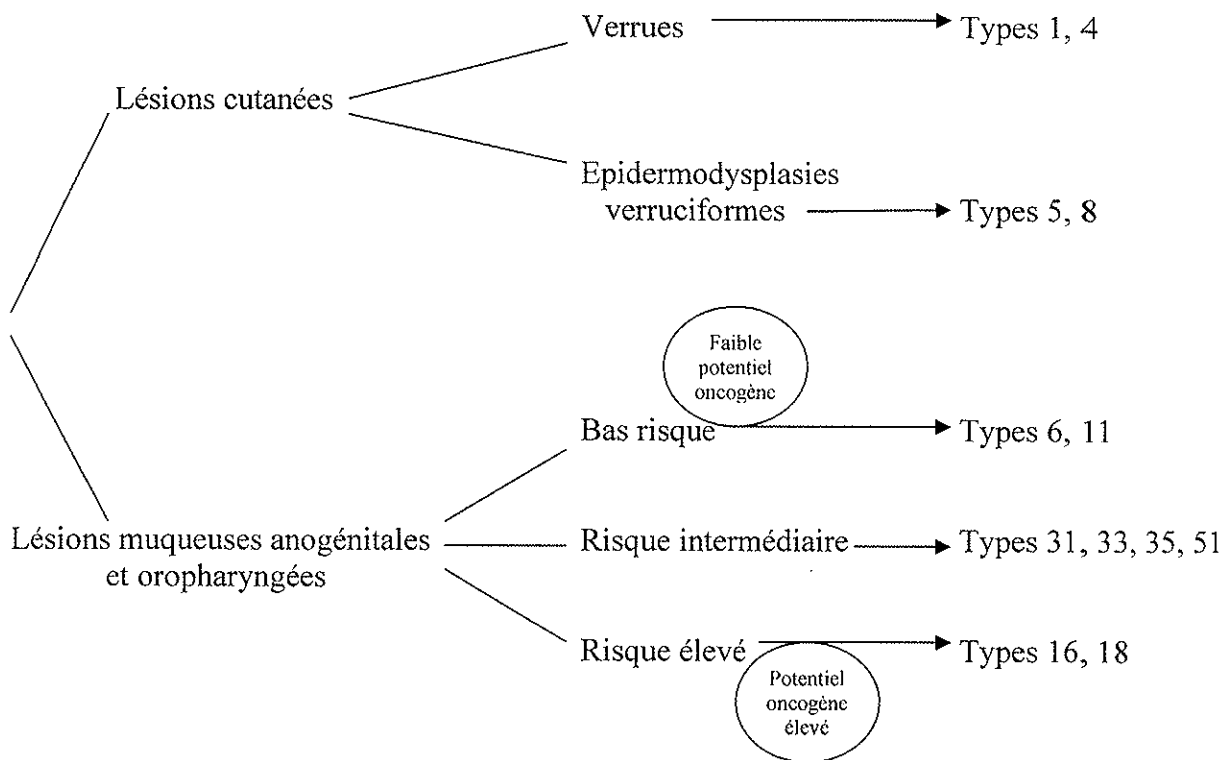


Figure 1 : Principaux HPV en fonction des pathologies (d'après [5])

La diversité des types de HPV résulte probablement de leur évolution dans les différents épithéliums humains. Le taux de mutations est estimé à $3,5 \cdot 10^6$ substitutions par site et par an, ce qui est un taux très élevé [1].

2.3. STRUCTURE DU VIRION DE PAPILLOMAVIRUS

2.3.1. Structure générale (d'après [1], [3] et [6])

Les papillomavirus sont des virus de petite taille : 45 à 55 nanomètres de diamètre. Ce sont des virus non enveloppés, ou nus. Le virus comporte une nucléocapside à symétrie cubique de 72 capsomères.

Leur génome est constitué d'une molécule d'ADN bicaténaire circulaire de 7,2 à 8 kilobases de paires de base (kb), dont un seul brin porte toute l'information génétique.

La capside du virus comporte des antigènes spécifiques de genre, donc communs à tous les papillomavirus, ainsi que des antigènes spécifiques de types.

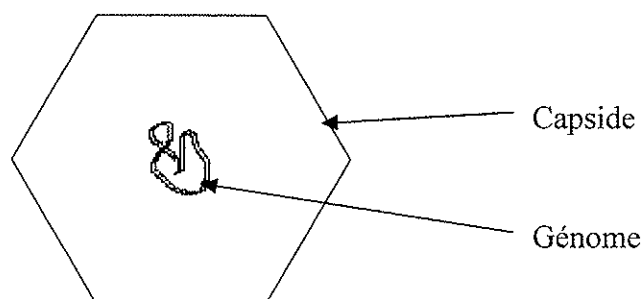


Figure 2 : Structure générale d'un PV

2.3.2. Génome

Le brin portant l'ensemble de l'information génétique peut se découper en trois parties [4]:

- région E, codante, qui porte les gènes E (*Early*) ou précoces, représentant environ 45% du génome,
- région L, codante, qui porte les gènes L (*Late*) ou tardifs, environ 40% du génome,
- région NCR ou URR, non codante (NCR pour Non Codant Region, ou URR pour Upstream Regulation Region), 15% du génome.

La région E compose les cadres de lecture des gènes précoces. Elle peut contenir jusqu'à huit cadres de lecture ou ORF (Open Read Fram), codant pour huit protéines, appelées de E1 à E8, dites non structurales.

L'ORF 3 n'est présent que chez BPV1, un papillomavirus du bovin. Chez les HPV, seules six de ces protéines sont synthétisées : E1, E2, E4, E5, E6 et E7. La protéine non structurale E3 ne l'est pas.

La région L est la région des gènes tardifs. Elle renferme deux cadres de lecture ou ORF, donnant les protéines de la capsid du virus : L1 et L2, dites protéines de structure.

L1 constitue la protéine majeure de la capsid, L2 la protéine mineure.

La région NCR se situe entre les séquences L1 et E6 du génome. Il s'agit d'une zone très variable au sein de la famille. Elle contient le site ORI, site d'origine de la réplication virale, les promoteurs des gènes précoces, ainsi que des séquences de régulation de la réplication et de la transcription.

Les séquences de la région NCR peuvent être reconnues par des facteurs d'origine cellulaire ou virale. Certains facteurs cellulaires, tels que les récepteurs aux stéroïdes, activent la transcription virale. Au contraire, d'autres facteurs, comme les récepteurs à l'acide rétinoïque, inhibent la transcription [1].

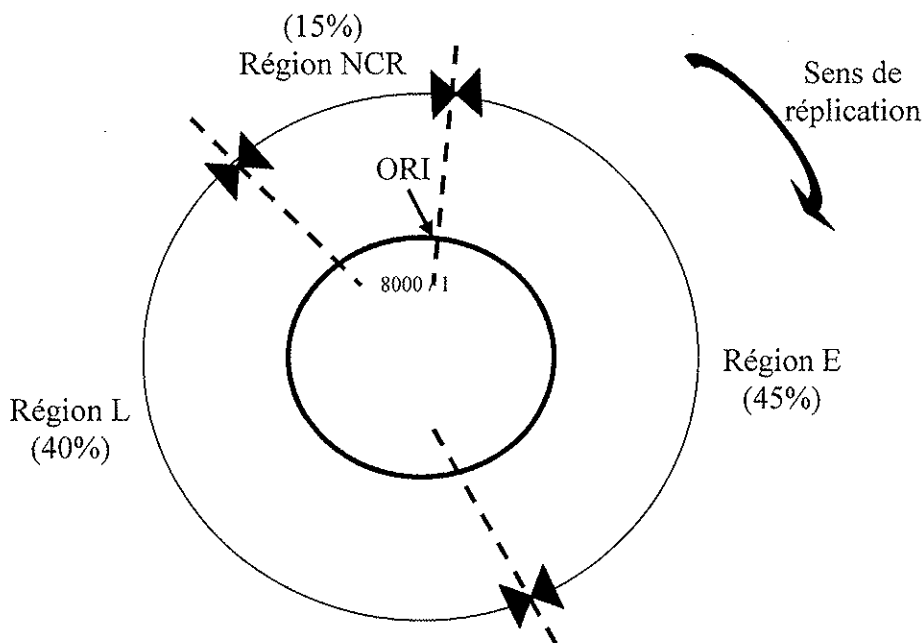


Figure 3 : Génome (brin codant) d'un papillomavirus

2.3.3. Rôle des protéines chez HPV

La réplication virale s'effectue grâce au couple de protéines E1-E2. L'hétérodimère se lie à la séquence ORI de la région NCR, au niveau d'un site de liaison pour E1, noté E1BS (E1 Binding Site), portant lui-même plusieurs sites de liaison pour E2, E2BS (E2 Binding Site). Ce site est le point de départ de la réplication virale.

Toute mutation du site E1BS ou des protéines E1 et/ou E2 entraîne une diminution voire un arrêt de la réplication virale [1].

La protéine E2 module également la transcription des gènes codant pour les protéines E6 et E7, elle bloque leur expression.

Les protéines E6 et E7 sont les oncoprotéines virales. Elles jouent un rôle dans l'immortalisation cellulaire. Aussi, avec l'intervention de la protéine E5, elles participent au processus de transformation cellulaire [3].

La protéine E4 s'exprime de façon différente dans les lésions cutanées et les lésions muqueuses : synthétisée en très grande quantité dans les verrues palmaires et plantaires liées à une infection au HPV1, elle est par contre présente en beaucoup plus faible quantité dans les lésions muqueuses. Cette protéine E4 facilite l'encapsidation du génome et permet aussi la destruction du réseau de filaments de cytokératine, elle favorise donc la diffusion et la libération des virions [1].

La région L du génome code pour les protéines de structure de la capsid L1 et L2. L1 est la protéine majeure de 54 000 Daltons, L2 la protéine mineure de 43 à 53 000 Daltons.

Les protéines L1 sont capables de s'autoassembler en l'absence d'autres protéines virales, elles forment ainsi des pseudoparticules virales vides, ressemblant à des capsides classiques. Ces particules sont appelées VLP (Virus Like Particule). Ces VLP possèdent à leur surface les même épitopes antigéniques que les particules virales complètes. Elles ont ainsi le même pouvoir immunogène que les virus, mais sont totalement dépourvues de pouvoir oncogène [7]. Ainsi on les utilise pour l'élaboration des tests sérologiques ELISA et des vaccins.

La protéine L2 de la capsid est capable de lier l'ADN viral et elle le positionne correctement au sein de la capsid.

De plus, l'association des protéines L1 et L2 permet l'assemblage des constituants viraux et la stabilisation de la capsid.

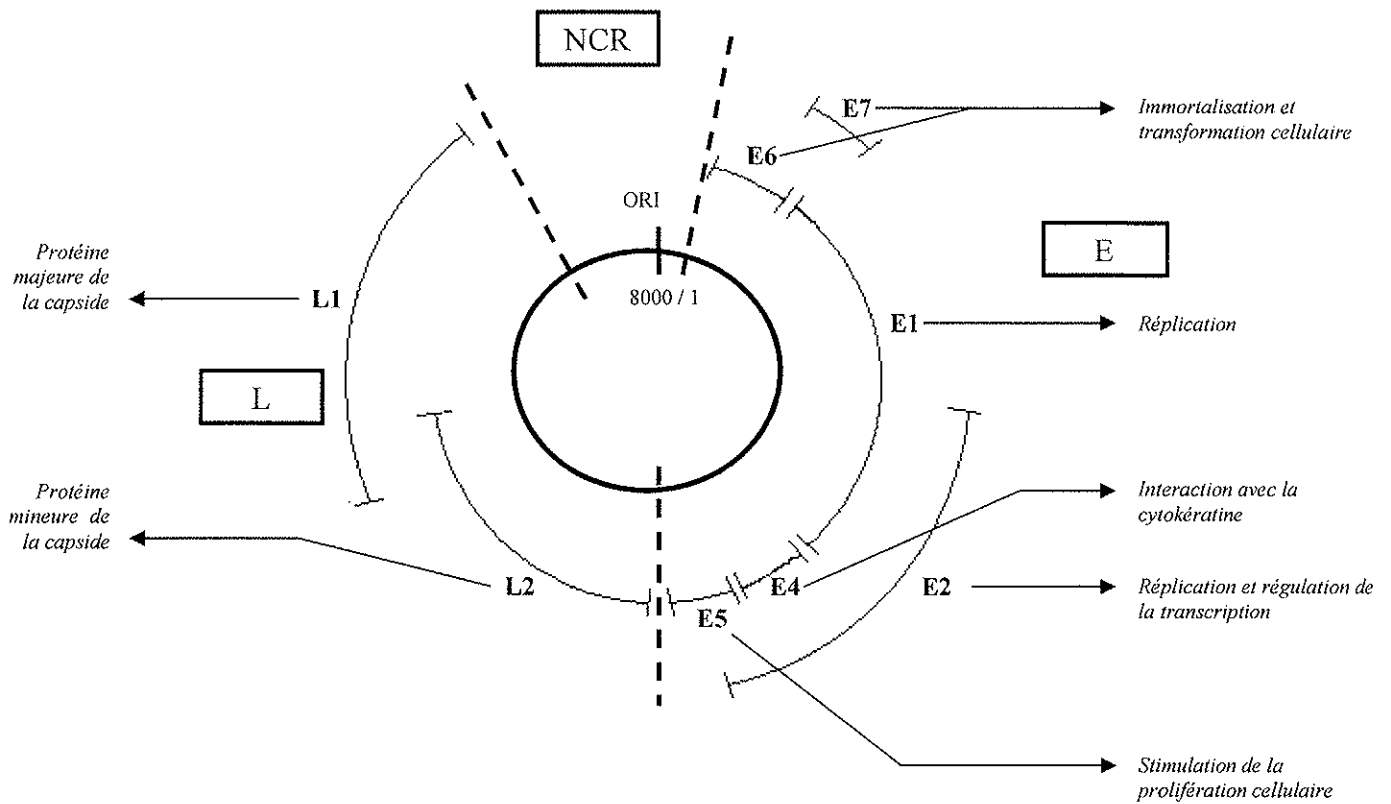


Figure 4 : Structure génique des HPV et rôle des protéines (d'après [1])

2.4. COMPORTEMENT VIRAL CHEZ L'HOMME

2.4.1. Mécanismes de l'infection

Le HPV pénètre l'épithélium cutané ou muqueux à la faveur d'une microlésion. Au niveau du col utérin, la zone de jonction squamocylindrique est la plus sujette aux microlésions, notamment au cours d'une relation sexuelle [8].

Le virus est internalisé au niveau des cellules basales de l'épithélium, qui sont le siège du renouvellement cellulaire permanent. Cette internalisation a lieu grâce à la liaison à un récepteur de nature encore mal connue (intégrine $\alpha 6$). Le virus est sous forme latente et son génome reste sous forme épisomale.

Au niveau des cellules basales, la réplication du génome viral a lieu en même temps que celle du génome cellulaire. Ici seule la région précoce est exprimée, notamment les protéines E6 et E7.

Les cellules différenciées migrent vers la couche supérieure de l'épithélium. Au niveau des couches intermédiaires, les protéines E1 et E4 sont synthétisées.

Ce n'est qu'au niveau des kératinocytes que la région tardive L s'exprime et permet l'apparition des protéines de la capsid L1 et L2. C'est ainsi dans les couches supérieures kératinisées que se forment les nouvelles particules virales.

A la surface de l'épithélium, ces nouvelles particules virales sont libérées dans la lumière ou sur le mucus superficiel. Ces particules pourront ensuite réinfecter de nouvelles lésions.

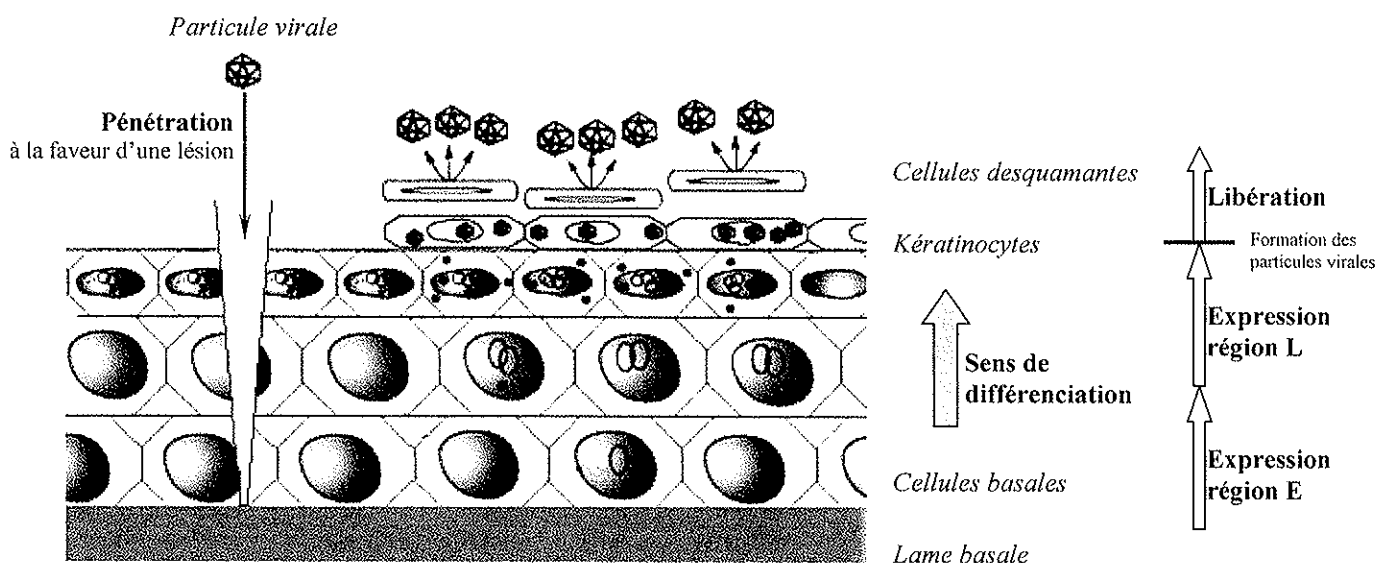


Figure 5 : Multiplication virale dans l'épithélium utérin (d'après[9])

2.4.2. Modalités de transmission

Les nouvelles particules libérées à la surface épithéliale peuvent infecter le même épithélium mais aussi un autre. C'est le phénomène d'autoinoculation. Ceci explique le caractère multifocal des lésions à HPV au niveau du tractus génital.

Par contact direct, ces particules peuvent infecter un autre individu. C'est la transmission horizontale. Il s'agit du mode de contamination le plus fréquent, notamment par contact sexuel. En effet, les infections dues aux HPV appartiennent aux infections sexuellement transmissibles [10].

Aussi, ces virus nus sont très résistants aux écarts de température, ils pourront ainsi être transmis par des vecteurs tels que l'eau, le linge, le matériel ou les gants souillés.

Il existe également une transmission verticale, par contact direct au moment de l'accouchement. Le nouveau-né présentera une papillomatose laryngée, conjonctivale ou anogénitale [4].

2.4.3. Evolution de l'infection

La période d'incubation virale varie d'une semaine à plusieurs mois.

La plupart des infections évolue vers une clairance virale et aboutit à la guérison spontanée de l'infection. Cette clairance virale s'effectue en moyenne en huit mois. Elle précède la guérison histologique.

La clairance et l'élimination virale sont le mode dominant de l'infection à HPV, comme cela ressort du pic des infections génitales qui se situe vers 20 ou 25 ans et de la décroissance ultérieure.

Dans certains cas, dépendants de l'hôte et du type viral, le virus peut rester sous une forme latente dans les cellules.

Le génome persistant peut alors se trouver sous forme extrachromosomique (épisomale) et pourra évoluer vers une nouvelle infection productive lors d'une réactivation. Le génome persistant peut aussi être intégré au génome cellulaire. Ce phénomène est propre aux HPV à haut risque cancéreux.

Avant l'intégration, le génome doit subir une linéarisation, qui s'opère le plus souvent au niveau des cadres de lecture des protéines E1 et E2 [5]. Ceci provoque des anomalies d'expression de la protéine E2, qui n'inhibe plus l'expression des protéines E6 et E7 qui sont les oncoprotéines virales. Ces protéines sont alors à l'origine de l'immortalisation et de la transformation des cellules infectées.

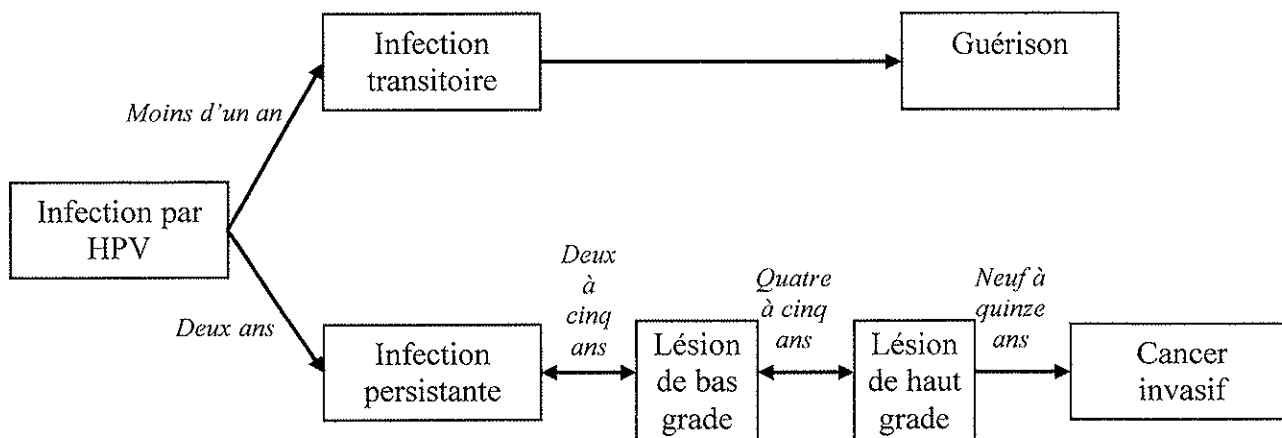


Figure 6 : Evolution de l'infection à HPV (d'après[8])

L'évolution classique de l'infection persistante présente plusieurs stades : tout d'abord les lésions de bas grade, qui évoluent ensuite en lésions de haut grade, pouvant elles-mêmes donner lieu à des cancers invasifs.

Le développement d'une lésion sévère nécessite habituellement une ou plusieurs dizaines d'années. Toutefois, des cas où cette période ne dure qu'une à deux années ont été observés.

L'instauration des lésions se fait par développement de cellules dites anormales, en fait des cellules infectées par le génome du virus HPV infectant, au sein de l'épithélium normal, contrariant ainsi sa structure générale habituelle. La multiplication virale s'effectue avec celle des cellules épithéliales normales et les cellules anormales envahissent ainsi progressivement les différentes couches de l'épithélium.

Le schéma suivant représente la progression des cellules portant le génome viral au sein de l'épithélium, ainsi l'apparition des différents stades de lésions intraépithéliales.

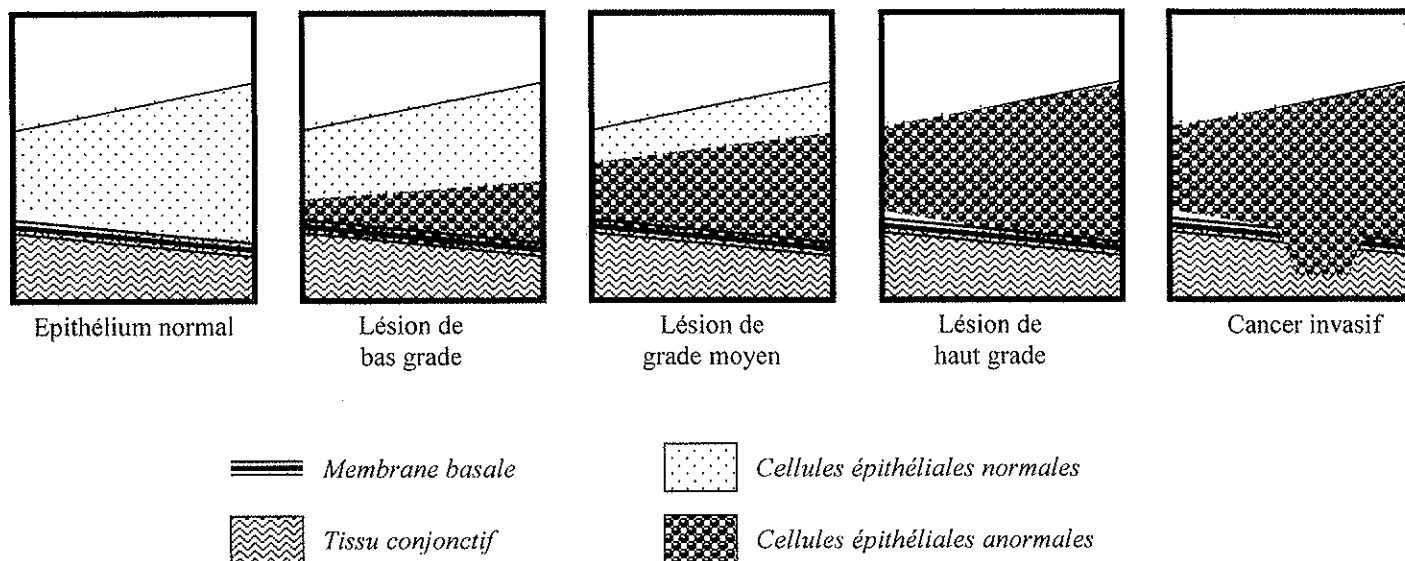


Figure 7 : Schématisation de l'évolution des lésions intraépithéliales (d'après [11])

2.5. REACTION DE L'HOTE FACE A L'INFECTION

2.5.1. Réaction immunitaire de l'hôte

Au cours du cycle viral, les virus pénètrent à la faveur d'une lésion de l'épithélium dans les kératinocytes basaux, puis ils sont libérés par les cellules desquamatives de ce même épithélium. L'essentiel des réactions de l'infection s'effectue *in situ*, au site même de départ de l'infection. De plus la présence d'une virémie n'est à ce moment pas décelée [4].

Ainsi, ces virus ne sont pas ou peu exposés au système immunitaire de l'hôte. Les lymphocytes sont difficilement stimulés par des antigènes viraux et, surtout, il est difficile de mettre en évidence *in vitro* cette réaction immunitaire [5].

Dans les tumeurs et le chorion des cancers invasifs, il est démontré que l'on trouve essentiellement des lymphocytes T CD8+ avec un rapport CD4+/CD8+ fortement diminué [5]. Ceci pourrait être un marqueur péjoratif d'évolution vers une infection persistante. En effet dans la lésion en voie de régression, ce sont toujours les CD4+ qui prédominent.

Cette observation reste toutefois pour certains auteurs un paradoxe théorique [5]. En effet il est établi que l'élimination des virus non lytiques, tels que les HPV, n'entraîne aucune réaction inflammatoire décelable et nécessite donc l'intervention, à une phase précoce de l'infection, des lymphocytes cytotoxiques CD8+, seuls capables de lyser et d'éliminer définitivement les cellules infectées. Il serait donc logique de considérer la prédominance CD8+ comme un facteur prédictif de la régression d'une lésion. Les CD4+ ne devraient intervenir que secondairement par un mécanisme d'hypersensibilité retardée. C'est pourtant l'inverse qui est observé. L'hypothèse avancée implique des CD8+ aveugles ou inactivés vis-à-vis des épitopes viraux.

On peut tout de même penser que la réaction immunitaire de l'hôte est importante et surtout efficace dans la très grande majorité des cas, puisque 70 % des infections à HPV sont transitoires et guérissent en une à trois années [5].

2.5.2. Facteurs influençant la persistance (d'après [5])

Le phénomène de persistance virale est sous la dépendance de facteurs liés au virus lui-même, à l'hôte et sa réaction vis-à-vis de l'infection, ainsi qu'à l'environnement.

1. Facteurs liés au virus :

1- Les génotypes :

Certains types d'HPV sont plus associés que d'autres à une persistance et ainsi à l'évolution vers un cancer cervical. Le HPV 16 arrive ici en tête. Les types 18, 31, 33 et 52 sont aussi des HPV à haut risque d'infection persistante.

De plus, on distingue au sein d'un même génotype, des variants, apparaissant par des mutations portant sur les séquences des protéines E6 et E7, notamment sur des séquences d'E6 intervenant dans la reconnaissance du virus par des récepteurs spécifiques. Ainsi, certains variants de génotypes ont été identifiés comme associés à un sur-risque d'évolution vers un cancer.

C'est par exemple le cas du variant HPV-16 (E6 variant 350G-L83V), qui est associé à une plus grande persistance et une évolution vers un cancer intra-épithélial. Une délétion de 78 paires de bases des génotypes 33 et 35 est associée au phénomène de persistance.

2- La charge virale :

Il est bien sûr entendu qu'une charge virale élevée majorerait considérablement le risque de persistance et d'évolution cancéreuse. Mais, comme évoqué précédemment, la présence d'une virémie lors des infections aux HPV n'est à ce jour pas démontrée.

2. Facteurs liés à l'hôte :

1- Facteurs génétiques :

Les gènes HLA liés au système immunitaire ont été les plus étudiés. Il semble que la présence du gène HLA DRB1 ait un effet protecteur vis-à-vis du cancer du col de l'utérus. Au contraire, le polymorphisme des gènes de classe I et II, Tap 1, Tap 2 et KIR (Killer Ig-like Receptor) prédispose au développement de dysplasie cervicale et de cancer.

De plus, le fait d'avoir une mère ou une sœur atteinte d'un cancer du col augmente le risque d'infection persistante et d'évolution vers un cancer.

2- Déficits immunitaires :

Les déficits immunitaires primitifs offrent une susceptibilité accrue aux infections affectant le système immunitaire. Il existe une maladie autosomale récessive liée à une infection chronique à papillomavirus, il s'agit de l'épidermodysplasie verruciforme.

Aussi, chez les sujets présentant une immunodéficience acquise, la clairance virale est diminuée et ceci facilite la progression vers une infection persistante.

L'immunodépression induite par le VIH est associée à une susceptibilité accrue à une infection par un autre agent microbien. Le fait que VIH et HPV soient transmis tous deux par voie sexuelle accroît de plus le risque de coexistence des deux infections.

3- Autres facteurs liés à l'hôte :

L'influence de l'âge sur la clairance des HPV, notamment des HPV à haut risque, est flagrante. En effet quatre-vingt-dix pourcents des cas évoluent vers la guérison chez les adolescentes, contre cinquante pourcents chez les femmes adultes.

La grossesse et l'immuno-modulation qu'elle implique seraient aussi un facteur favorisant le développement des lésions à HPV.

De plus, le risque de cancer invasif augmente avec la durée d'utilisation de la contraception orale. En effet le risque double avec une utilisation de plus de dix années, par rapport à une utilisation de cinq ans. Le risque diminue en revanche avec l'arrêt de prise du contraceptif.

3. Facteurs liés à l'environnement :

Ces facteurs pourraient également être classés dans les facteurs liés à l'hôte.

Les femmes fumeuses ont un risque plus important que les femmes n'ayant jamais fumé de développer une infection persistante à un HPV.

Certains états de carence alimentaire pourraient aussi favoriser la persistance de l'infection et l'évolution vers un cancer.

Notons aussi que certaines habitudes sexuelles et notamment la multiplication des partenaires et bien sûr des rapports sexuels non protégés augmentent le risque de contamination et ainsi celui d'infection récidivante voire persistante.

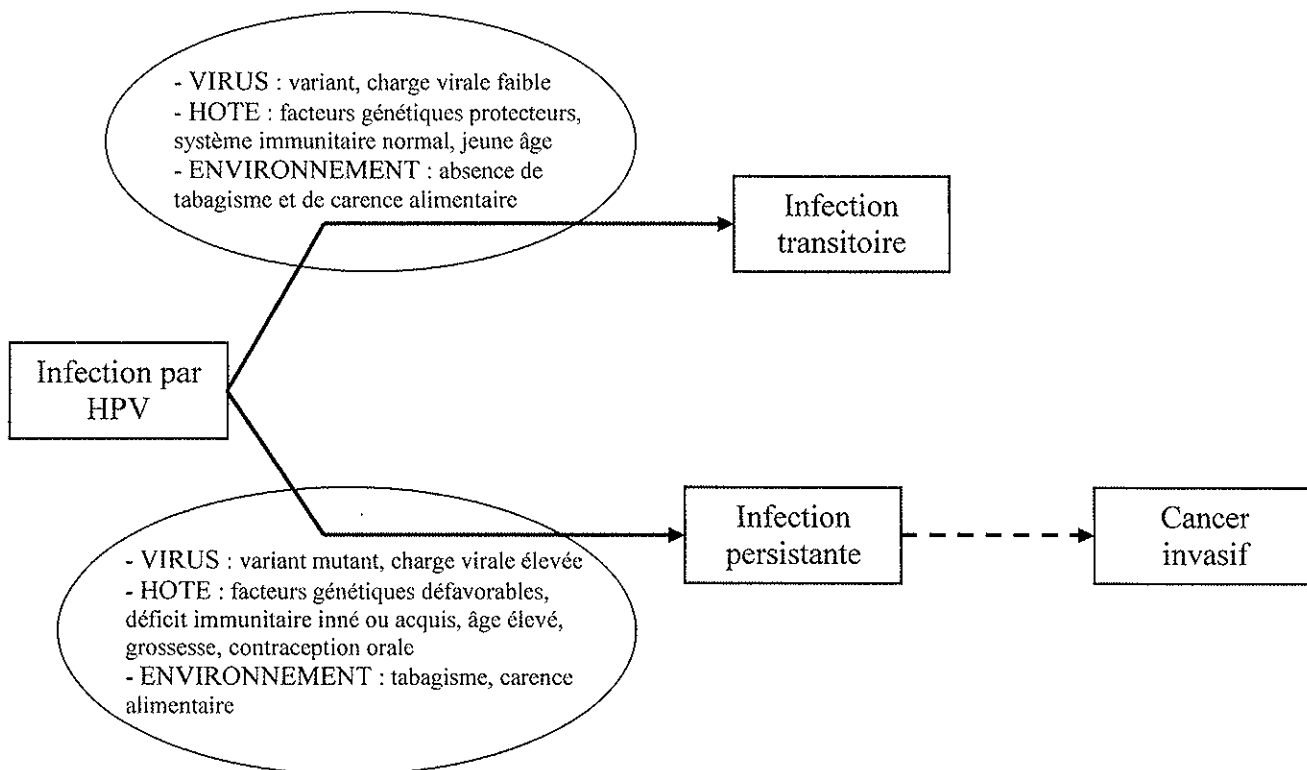


Figure 8 : Facteurs influençant l'évolution de l'infection à HPV

2.5.3. Récidives

Dans la majorité des infections par les HPV, l'organisme hôte développe une immunité naturelle pour faire régresser l'infection. Cette clairance virale a lieu dans un délai de trois à six mois pour les HPV à bas risque, de douze à seize mois pour les HPV à haut risque.

Mais aussi les infections peuvent évoluer en plusieurs étapes (LSIL puis HSIL), vers un cancer.

Cet aspect diphasique des infections à HPV peut être en faveur soit d'une réactivation, soit d'une réinfection.

1. Réactivation :

Certaines femmes garderaient des HPV latents plusieurs mois voire années après une primo-infection. L'ADN viral ne se réplique pas, il persiste sous forme épisomale dans les cellules hôtes. On parle d'infection latente asymptomatique. On n'observe aucune anomalie cytologique.

Ce type de latence constitue un réservoir viral, à partir duquel le virus peut reprendre son cycle de réplication, ceci sous l'influence de facteurs endogènes ou exogènes, comme une immunodépression par exemple. A ce moment là, on pourra observer de nouvelles lésions du col utérin.

2. Réinfection :

1- Par d'autres types :

L'histoire naturelle de l'infection montre qu'il n'y a généralement pas de compétition entre les différents types d'HPV. L'infection par un nouveau type de HPV n'est pas entravée par une infection antérieure par un autre HPV.

Certaines études [5] montrent même que l'acquisition de nouveaux types peut être facilitée chez une femme déjà infectée par rapport à une femme naïve vis-à-vis des HPV. De plus, la co-infection confère de nombreux bénéfices en termes de survie pour tous les types de virus présents. Il semble aussi que l'élimination d'un type lors d'une co-infection peut avoir un effet bénéfique sur les autres infections présentes.

Toutefois, les recherches montrent que plus l'on s'approche du cancer à HPV, plus on évolue vers une infection monotype.

2- Par un type homologue :

Après une infection par un type de HPV donné, une surinfection par une souche de même type, sauvage ou variant, ne peut être exclue.

2.6. PATHOLOGIES DUES AUX HPV

Les différents types de HPV sont associés à de nombreuses et diverses infections cutanées ou muqueuses, en plus de l'évolution possible vers un cancer.

2.6.1. Infections cutanées

Les lésions de l'épithélium cutané dues aux HPV se manifestent le plus souvent sous forme de verrues, excroissances bénignes de la peau formées par prolifération intense des cellules du derme.

Ces verrues peuvent prendre des aspects morphologiques variés selon le type de HPV incriminé et la localisation de la lésion, comme représenté dans le tableau suivant.

Types de HPV	Type de lésion cutanée	Localisation des lésions
1, 2	Verrues plantaires	Plante des pieds
2, 4, 29	Verrues vulgaires	Face dorsale ou palmaire des mains Zones interdigitées des mains et des pieds Rainure des ongles Cuir chevelu Barbe Lèvre Paupière
3, 10, 28, 49	Verrues planes	Mains Avant-bras Visage
5, 8	Epidermodysplasie verruciforme	Membres Visage Tronc
16, 34	Maladie de Bowen	Ensemble du corps
7	Verrues des bouchers	Mains

Tableau I : Pathologies cutanées associées aux différents types de HPV responsables

La verrue vulgaire est une lésion cutanée bénigne, extrêmement répandue, particulièrement fréquente chez l'enfant et le jeune adulte. Elle se caractérise par des petits reliefs en forme de dôme de la couche cornée, c'est-à-dire la couche superficielle de la peau.

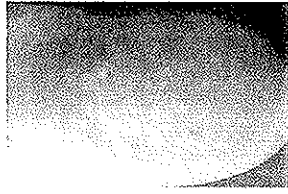


Image 1 : Verrues vulgaires [5]



Image 2 : Verrue plantaire [5]

Ces élevures sont généralement sèches, de couleur grise et de nature croûteuse, plus ou moins saillantes, isolées ou groupées, dont la surface est parfois sillonnée de fissures.

La lésion bénigne se complique de douleur à l'appui mais ne représente essentiellement qu'un préjudice esthétique.

Les verrues évoluent normalement vers une guérison spontanée : 42 % d'entre elles régressent seules en deux mois, 53 % en six mois. Il existe toutefois des verrues dites rebelles, persistant deux ans après leur apparition.

L'épidermodysplasie verruciforme est une genodermatose exceptionnelle, de transmission autosomique récessive. Elle se révèle suite à un déficit immunitaire spécifique à certains types de HPV. La maladie conduit à une infection cutanée disséminée et chronique, se manifestant sous forme de verrues persistantes à vie, localisées principalement sur les parties découvertes du corps, telles que le visage, les avant-bras et les mains. Ces carcinomes cutanés apparaissent dès l'âge de 30 à 40 ans, ils sont associés aux HPV type 5 et/ou 8 dans près de 90 % des cas [12].

Les HPV, notamment les types 6 et 17, sont connus comme des facteurs favorisant la maladie de Bowen. Cette affection atteint n'importe quelle zone de la peau, couverte ou non, ainsi que parfois les muqueuses. La peau présente alors une plaque érythémato-squameuse à peine saillante, à évolution très lente, associant de façon variable un érythème, des squames croustées et une kératose.

La prévalence des verrues est très élevée chez certaines professions : de 25 à 50 % chez les bouchers, poissonniers, volaillers, vétérinaires. Ceci a fait évoquer une transmission humaine des papillomatoses animales.

Mais les virus HPV de type 7 à l'origine de ces verrues, surnommées verrues du boucher, n'ont pas été retrouvés chez les animaux. Il semble que la prédisposition de ces professions soit en fait liée à des facteurs environnementaux : milieu humide, microtraumatismes, températures basses, ainsi qu'à une contamination interhumaine facilitée : gants réutilisables, matériel à mains. Ces verrues se multiplient essentiellement au niveau des doigts de la main.

2.6.2. Infections muqueuses extra-génitales

Les infections des muqueuses génitales dues aux papillomavirus sont les plus étudiées. Toutefois, la muqueuse oropharyngée peut elle aussi présenter des lésions suite à une intrusion par un HPV. Le tableau suivant regroupe les principales pathologies observées dans ce cas (d'après [4] et [12]).

Type de lésion	Caractéristiques	Type de HPV détecté
Papillomes buccaux	<ul style="list-style-type: none"> - aspect : bouquet de végétation rosées ou blanchâtres - localisation : toute la muqueuse buccale - remarque : souvent associés aux verrues vulgaires (autoinoculation) 	6 11
Papillomatose orale floride	<ul style="list-style-type: none"> - aspect : vaste placard papillomateux plus ou moins saillant, blanchâtre - localisation : muqueuses jugale, linguale, gingivale ou palatine 	6 11 16
Hyperplasie épithéliale focale de Heck	<ul style="list-style-type: none"> - aspect : papules planes millimétriques ou nodules sessiles souvent multiples à surface lisse - localisation : muqueuse jugale, lèvre inférieure 	13 32
Pseudoleucoplasie orale chevelue	<ul style="list-style-type: none"> - aspect : leucoplasie villeuse - localisation : bords latéraux de la langue 	

Tableau II : Lésions muqueuses extra-génitales et types de HPV associés

Aussi certains types de HPV, notamment les types 6 et 11, sont responsables de ce que l'on appelle la papillomatose respiratoire récurrente, encore appelée PRR. Les femmes contaminées par ces types de HPV sont susceptibles de les transmettre au nouveau-né au moment de l'accouchement. Quelques années plus tard, l'enfant pourra contracter une maladie des voies respiratoires au cours de laquelle des tumeurs bénignes se développent. Si ces tumeurs croissent dans la gorge, elles bloquent les voies respiratoires et peuvent à la longue entraver la respiration.

2.6.3. Infections muqueuses génitales

Lorsque les muqueuses génitales sont atteintes par les HPV, l'infection engendre des verrues génitales bénignes ou condylomes, d'aspect varié. Ces lésions peuvent se localiser au niveau des organes génitaux externes ou internes, masculins ou féminins, parfois également à la région périanale.

1. Lésions anogénitales bénignes chez la femme :

Pathologie	Type des HPV incriminés
Condylomes anogénitaux	6
	11
	42
Tumeur de Buschke-Loewenstein	6
	11

Tableau III : Lésions anogénitales BENIGNES chez la femme

Les condylomes des régions anovulvaires se présentent comme des proliférations épithéliales exophytiques, retrouvées de préférence chez les sujets jeunes. Ils sont associés à une activité sexuelle précoce ou à une certaine promiscuité sexuelle.

Ces lésions peuvent prendre différentes formes : micropapillaire plus ou moins disséminée, évolution exophytique parfois très volumineuse en chou-fleur, ou encore aspect plan. De part leur forme exophytique, on les surnomme souvent « crêtes de coq ». Ils présentent une couleur rose pâle.



Image 3 : Condylomes acuminés [29]

On retrouve les condylomes acuminés aussi bien dans la région périanale que vulvaire, vaginale ou cervicale. Ces lésions sont le plus souvent multifocales.

Ces condylomes acuminés sont généralement asymptomatiques. Ce sont des lésions bénignes, sans potentiel oncogène sauf cas exceptionnel.

Les tumeurs de Buschke-Loewenstein sont de rares condylomes géants. Ils se situent au niveau de la région anogénitale. L'évolution peut être spontanée vers la guérison mais la récurrence est possible.

2. Lésions anogénitales malignes chez la femme :

Pathologie	Type des HPV incriminés
Néoplasies intraépithéliales au niveau du col	6
	11
Néoplasies intraépithéliales au niveau vaginal	6
	11
	42
Néoplasies intraépithéliales au niveau vulvaire (indifférenciées)	16
	18
	31
	33
	39
Néoplasies intraépithéliales au niveau du canal anal	16
	18

Tableau IV : Lésions anogénitales MALIGNES chez la femme

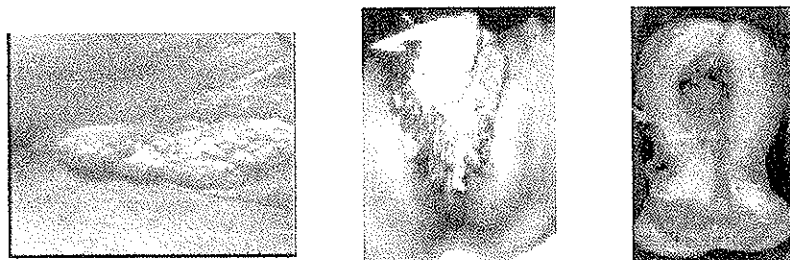


Image 4 : Cancers du col, de la vulve et anal [5]

1- Néoplasies intraépithéliales au niveau du col :

On classe les néoplasies intraépithéliales, ou NIE, en trois grades, selon le degré d'atteinte dans l'épaisseur de l'épithélium malpighien.

Le grade I touche seulement le tiers basal de l'épithélium, le grade II les deux tiers et le grade III l'intégralité de l'épithélium.

Il existe des cas de régression spontanée des NIE, dépendant du grade initial de la lésion. Toutefois, l'évolution de ces lésions tend vers leur cancérisation, avec effraction de la lame basale de l'épithélium.

2- Néoplasies intraépithéliales au niveau vaginal :

On trouve de même des condylomes acuminés et des condylomes plans. Ces néoplasies intraépithéliales vaginales sont notées VaIN.

3- Néoplasies intraépithéliales au niveau vulvaire :

On parle ici de néoplasies intraépithéliales vulvaires, notées VuIN. Il en existe deux types : les VuIN indifférenciées ou dysplasies sévères, étagées sur toute l'épaisseur de l'épithélium, et les VuIN différenciées avec atypies basales, ces dernières n'étant pas liées aux HPV.

Dans les VuIN indifférenciées, il n'y a pas de progression comme au niveau du col d'un grade I vers un grade III. Toute l'épaisseur de l'épithélium renferme des cellules monstrueuses et binucléées.

Le même aspect histopathologique initial peut évoluer de trois façons différentes, selon l'âge et l'état immunitaire de la femme atteinte.

La papulose bowénoïde est décrite chez la femme jeune entre vingt et quarante ans, en période d'activité sexuelle. On observe des papules rosées, polymorphes, à surface lisse ou verruqueuse. Ce type peut être asymptomatique ou provoquer un prurit vulvaire ou une simple gêne au cours des rapports sexuels. Son évolution est bénigne mais peut être récidivante.

La maladie de Bowen touche la femme plus âgée, ménopausée, classiquement de plus de cinquante ans. La clinique est asymptomatique ou il existe une gêne aux rapports, un prurit important, chronique et rebelle. Les lésions sont ici monomorphes : plaques épaisses et bien limitées, leucoplasiques (blanchâtres) ou érythroplasiques (rouges), uniques ou multiples. Cette maladie évolue vers l'extension progressive et un carcinome invasif apparaît dans 10 à 20 % des cas. Il apparaît alors une ulcération, un bourgeonnement ou une induration.

La papulose extensive n'est observée qu'en cas de déficit immunitaire. Les lésions sont alors prurigineuses et souvent douloureuses. On observe des placards papuleux, érythroleucoplasiques et pigmentés, à contours polylobés. La papulose envahit la muqueuse vulvaire puis déborde sur le versant cutané, le périnée et la région périanale. Ces lésions sont très souvent associées à des néoplasies intraépithéliales du col, du vagin ou de l'anus.

4- Néoplasies intraépithéliales au niveau du canal anal :

Les HPV peuvent à ce niveau engendrer deux types de lésions.

Les condylomes du canal anal se caractérisent par un taux élevé de récurrences. Ils peuvent être exophytiques, plans ou maculeux, ils se situent sous ou sur la ligne pectinée.

Le cancer épidermoïde du canal anal est une tumeur rare. Il implique notamment les HPV de types 16 et 18.

3. Lésions anogénitales chez l'homme (d'après [4]) :

Les lésions génitales bénignes à HPV chez l'homme sont fréquentes et récurrentes. Il en existe plusieurs formes cliniques.

1- Condylomes acuminés :

Les condylomes acuminés ou végétations aériennes dites « en crêtes de coq » sont des éléments pédiculés, verruqueux, roses ou rouges, indolores. Ils confluent parfois en « chou-fleur ». On trouve ce type de lésion au niveau du sillon balanopréputial, du prépuce, du frein ou encore de la région anale.

2- Condylomes plans :

Les condylomes plans sont souvent peu visibles à l'œil nu. Ils se présentent sous la forme de macules rosées.

3- Tumeur de Buschke-Loewenstein :

Il s'agit d'un condylome acuminé géant, se situant au sillon balanopréputial. Cette lésion rare évolue anarchiquement de façon extensive et exubérante.

4- Carcinome génitaux :

Les carcinomes génitaux sont beaucoup moins fréquents chez l'homme que chez la femme. Ce sont des néoplasies intraépithéliales. Ils sont représentés par l'érythroplasie de Queyrat et la maladie de Bowen, bien que certains auteurs les regroupent en une même entité.

On réserve le terme de maladie de Bowen aux atteintes néoplasiques cutanées et celui d'érythroplasie de Queyrat à l'atteinte muqueuse.

Ce type de lésion apparaît chez l'homme non circoncis de plus de 50 ans.

L'érythroplasie de Queyrat se caractérise par une lésion rouge vif, sèche, luisante, bien limitée. C'est une lésion chronique, pouvant être unique ou multiple. Très souvent, elle siège sur le pénis.

2.7. CONCLUSION

Les papillomavirus constituent une très grande famille de virus, pouvant infecter l'homme et l'animal. Ceux à tropisme humain sont les Human PapillomaVirus ou HPV.

Les HPV sont responsables d'infections cutanées, d'infections muqueuses génitales et d'infections muqueuses extra-génitales, chez l'homme ou la femme.

La majeure partie des lésions dues aux HPV est bénigne et régresse spontanément. Mais les infections muqueuses génitales peuvent parfois suivre un phénomène de carcinogénèse et donner lieu à des cancers.

La persistance de la maladie et la cancérisation des lésions sont influencées par des facteurs liés au virus lui-même (son génotype), mais aussi liés à l'hôte infecté et son environnement.

Les HPV sont des virus nus, donc résistants, et la pluralité de leurs modes de transmission engendre des difficultés pour limiter leur propagation.

La partie suivante étudiera les mesures de prévention, primaire, secondaire et tertiaire, mises en œuvre, notamment en France, afin de lutter contre les infections muqueuses génitales dues aux papillomavirus humains.

3. LA PREVENTION

3. LA PREVENTION

3.1. Introduction

3.2. Prévention médicale

1. Définition
2. Prévention primaire
3. Prévention secondaire

3.3 Dépistage et diagnostic des infections à HPV

1. Organisation française
2. Frottis cervicovaginal
3. Colposcopie
4. Histologie des biopsies
5. Hybridation moléculaire
6. Cas des lésions muqueuses génitales masculines

3.4. Prise en charge des lésions génitales

1. Orientation générale
2. Verrues génitales ou condylomes acuminés
3. Lésions de bas grade
4. Lésions de haut grade
5. Carcinomes

3.5. Vaccination

1. Débats et recommandations
2. Epidémiologie et enjeux
3. Cervarix[®] et Gardasil[®]
4. Avis des Conseils de Santé français

3.6. Synergie entre vaccination et dépistage

1. Arbre décisionnel du dépistage
2. Evolution des lésions dépistées
3. Avis des Conseils de Santé français

3.7. Conclusion

3.1. INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est un véritable problème de santé publique puisque près de 500 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dans le monde [14].

En France, on estime chaque année qu'il y a environ 3 400 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus et environ 24 000 lésions précancéreuses du col de l'utérus [15] (estimations pour l'année 2004).

L'histoire naturelle de ce cancer est de mieux en mieux connue, le rôle étiologique des infections à HPV a été mis en évidence et confirmé de façon universelle.

Le cancer du col de l'utérus est à présent connu comme un cancer viro-induit et il est admis que le HPV est un agent nécessaire à la carcinogénèse.

Jusqu'à récemment, la prévention de ce cancer reposait sur une stratégie unique : le dépistage des lésions cervicales précancéreuses. Aujourd'hui s'ajoute une mesure de prévention primaire : la vaccination.

3.2. PREVENTION MEDICALE

3.2.1. Définition

L'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS) définit trois niveaux de prévention des maladies.

La prévention primaire est l'ensemble des actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie donc à réduire l'apparition de nouveaux cas au sein de la population. En agissant en amont, la prévention primaire empêche l'apparition des maladies. Elle utilise l'éducation et l'information auprès de la population.

La prévention secondaire est l'ensemble des actes destinés à diminuer la prévalence d'une maladie donc à réduire sa durée d'évolution. Cette prévention intervient dans le dépistage de toutes les maladies et comprend aussi le début du traitement de ces maladies.

La prévention tertiaire est l'ensemble des actes destinés à diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou récidives dans la population. Elle agit en aval de la maladie afin d'en limiter les conséquences et d'éviter les rechutes.

On parle aussi dans certains cas d'une prévention quaternaire, qui correspond en fait aux soins palliatifs apportés aux patients atteints par une maladie incurable.

3.2.2. Prévention primaire

Son but est de diminuer l'incidence d'une maladie au sein d'une population. L'incidence se calcule en rapportant à la population totale le nombre de nouveaux cas déclarés de la maladie sur une période de temps donné.

Pour une maladie infectieuse, notamment une infection sexuellement transmissible telle que les infections à HPV, la prévention primaire consiste surtout en l'information et l'éducation des populations potentiellement exposées à l'infection.

Du fait de la transmission muqueuse mais aussi cutanée des HPV, tout acte sexuel, avec ou sans pénétration, est associé à un risque d'infection par un HPV à tropisme génital.

Bien que très efficaces pour une protection contre les infections sexuellement transmissibles, le préservatif n'apporte pas une protection totale contre les HPV [16]. Nul n'est besoin pour contracter une infection à HPV d'avoir un comportement sexuel à risque.

Quelle que soit la prévention utilisée, les HPV accompagnent l'activité sexuelle de tout sujet. On considère par que 70 % des femmes ont rencontré ou rencontreront un HPV au cours de leur vie sexuelle [17].

A présent, la vaccination des sujets potentiellement exposés à l'infection intervient aussi dans cette prévention primaire.

Il existe pour les infections aux HPV deux vaccins sur le marché des spécialités pharmaceutiques françaises : Cervarix[®] et Gardasil[®].

3.2.3. Prévention secondaire

Le but de la prévention secondaire est de diminuer la prévalence d'une maladie au sein de la population. La prévalence est le nombre de sujets présentant la maladie (à un instant donné), rapporté à la population totale.

Le dépistage des sujets atteints par une maladie rejoint cette prévention secondaire.

Connaissant le caractère évolutif des lésions dues aux HPV, diagnostiquer les sujets atteints précocement au début de l'infection permet d'enrayer le phénomène d'oncogenèse et de diminuer l'impact de la maladie sur l'organisme.

3.3 DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DES INFECTIONS A HPV

3.3.1. Organisation française

En France, le dépistage des infections à HPV est une démarche individuelle. Il n'y a pas à l'heure actuelle de dépistage organisé sur le territoire, hormis dans quatre départements : le Bas-Rhin, le Haut-Rhin, l'Isère et la Martinique [17]. Ces départements servent de « pilotes » en attendant la mise en place d'un dépistage organisé sur l'ensemble du territoire français.

L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) prévoit que toutes les femmes âgées de vingt-cinq à soixante-cinq ans qui ont une activité sexuelle bénéficient d'un frottis tous les trois ans et ce après deux frottis normaux réalisés à un an d'intervalle [18].

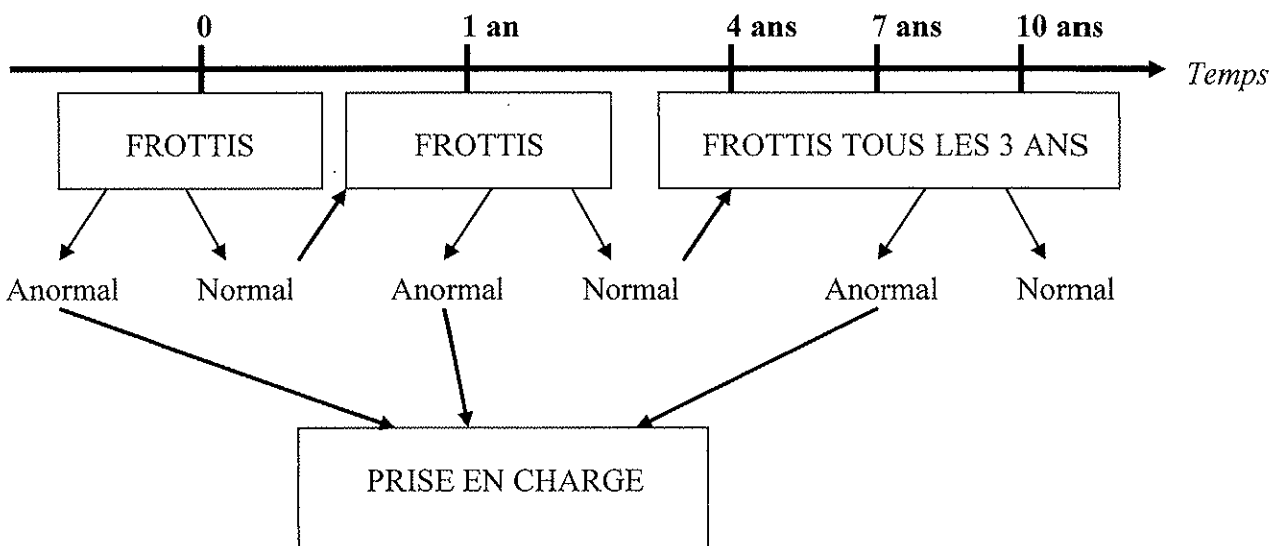


Figure 9 : Organisation du dépistage proposée par l'ANAES

On estime à six millions le nombre de frottis pratiqués annuellement en France, pour une population cible de quinze millions. Certaines femmes effectuent de plus exagérément un frottis annuel, alors que d'autres ne prennent nullement part au dépistage pendant de nombreuses années.

Le dépistage opportuniste individuel a déjà fait diminuer considérablement l'incidence et la mortalité de ce cancer en vingt ans [17]. La mise en place d'un dépistage organisé selon les recommandations de l'ANAES devrait permettre d'améliorer encore ces résultats.

Par exemple en 2002 dans le département pilote du Bas-Rhin, où le dépistage organisé est mis en place depuis 1994, l'incidence du cancer du col de l'utérus était de 6,5 pour cent mille femmes et par an, contre 9,8 dans la population française pour la même année [17].

3.3.2. Frottis cervicovaginal

Le frottis cervicovaginal, ou FCV, est pratiqué dans le cadre d'un examen gynécologique, effectué par un gynécologue ou un médecin généraliste.

Un frottis consiste en l'étalement d'un liquide ou d'une sécrétion de l'organisme sur une lame de verre, permettant son examen sous microscope.

Le prélèvement doit être fait selon les conditions suivantes :

- en dehors de la période des règles du sujet,
- à distance (quarante-huit heures) d'un rapport sexuel,
- en dehors de tout traitement local ou infection,
- avant un examen de type échographie vaginale.

On préconise, si nécessaire, un traitement œstrogénique local préalable chez la femme ménopausée. De plus, cet examen est possible pendant une grossesse.

Avant réalisation du frottis, la mise en place d'un speculum sur la patiente installée en position gynécologique permet une exposition du col correcte.

Le frottis consiste alors en le prélèvement des cellules de la zone de jonction pavimento-cylindrique, zone située entre l'exocol (épithélium malpighien, partie externe du col) et l'endocol (épithélium glandulaire, partie interne du col), ainsi que des cellules de l'endocol.

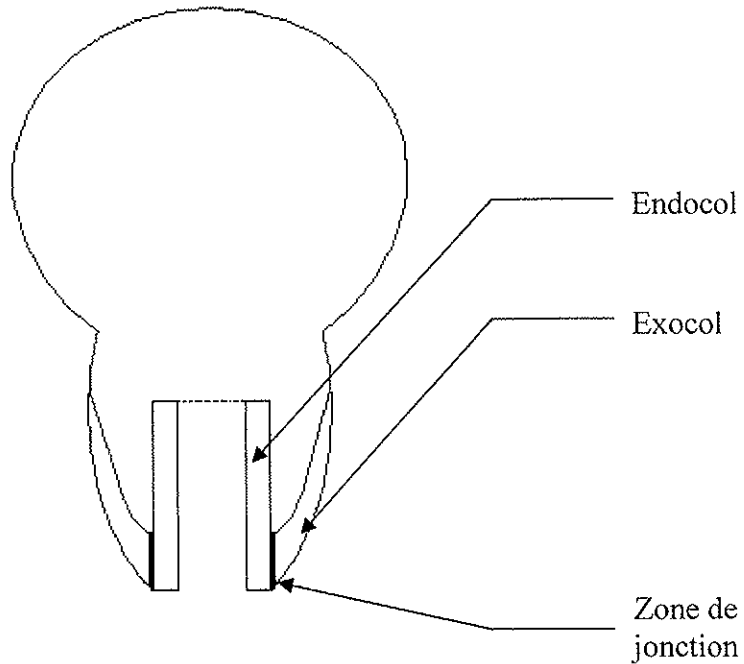


Figure 10 : Col utérin et différents tissus (d'après [16])

Le prélèvement est ensuite étalé uniformément et fixé sur une lame de verre, avant d'être coloré pour étude sous microscope.

Il existe aussi une technique de frottis en phase liquide : le prélèvement est alors mis en suspension dans un liquide avec conservateur cellulaire. Il sera ensuite centrifugé puis filtré, afin d'éliminer les débris cellulaires, les cellules inflammatoires et les hématies éventuellement présents. Le filtrat obtenu est étalé, fixé puis observé en microscopie.

Les lésions cytologiques du frottis cervicovaginal se classent suivant la codification de Bethesda, système officiel de l'Académie Internationale de Cytologie, révisé en 2001.

Résultat du frottis	Codification de Bethesda	Anomalies observées
Normal	N	
Atypie indéterminée	ASC-US	Atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée
	ASC-H	Atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une néoplasie intraépithéliale
Lésion épithéliale de bas grade	LSIL	Low grade Squamous Intraepithelial Lesion
Lésion épithéliale de haut grade	HSIL	High grade Squamous Intraepithelial Lesion
Carcinome	C	Infiltration sous la membrane basale de l'épithélium

Tableau V : Système Bethesda pour la codification des anomalies malpighiennes en résultat de frottis cervicovaginal (d'après [14])

3.3.3. Colposcopie

La colposcopie est un examen visuel du col de l'utérus, effectué à l'aide d'une loupe grossissante appelée colposcope.

L'examen est effectué lors d'une consultation gynécologique. Son but est de confirmer ou d'infirmer l'existence d'une lésion du col suspectée par un frottis cervicovaginal.

De plus, si la lésion est confirmée, la colposcopie permet d'orienter le praticien pour la biopsie vers l'endroit le plus suspect.

On distingue trois techniques de colposcopies : sans préparation, avec acide acétique, ou avec lugol.

1. Colposcopie sans préparation :

L'examen visuel a lieu avant et après nettoyage du col de l'utérus avec un coton sec.

Les observations suivantes diagnostiquent les lésions :

- micropapilles ou fines ponctuations rosées,
- plaques de leucoplasie, blanche, avec ou sans orifice glandulaire,
- papilles de cinq à dix nanomètres avec axe vasculaire visible.

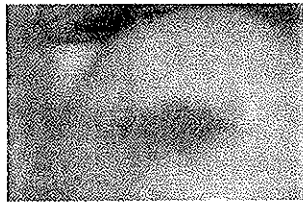


Image 5 : Colposcopie d'un col **normal** sans préparation [29]



Image 6 : Colposcopie d'un col **anormal** sans préparation [29]

2. Colposcopie avec acide acétique :

L'observation a lieu avant et après application d'acide acétique à deux pourcents.

L'acide acétique précipite les protéines, ainsi les cellules anormales, qui en sont riches, coagulent. Les lésions apparaissent sous une coloration blanchâtre.

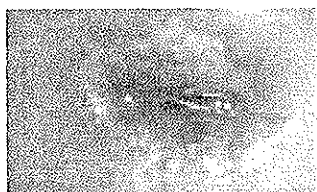


Image 7 : Colposcopie d'un col **normal** avec acide acétique [29]

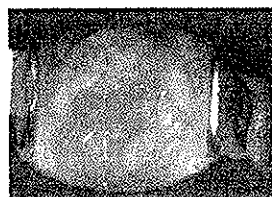


Image 8 : Colposcopie d'un col **anormal** avec acide acétique [29]

3. Colposcopie avec lugol :

Cette technique est aussi appelée test de Schiller. L'observation se fait avant et après badigeonnage du col de l'utérus au lugol.

L'exocol est recouvert d'un épithélium malpighien d'une quinzaine de couches cellulaires : les cellules basales, puis les cellules intermédiaires (riches en glycogène) et enfin les cellules superficielles.

Lorsque l'exocol est normal, les atomes d'iode du lugol se fixent sur le glycogène des cellules intermédiaires et cette fixation colore l'exocol d'une couleur brunâtre foncée : le test de Schiller est dit positif.

Si au contraire l'exocol présente une lésion, celle-ci altère la maturation des cellules des différentes couches de l'épithélium, ce qui aboutit à un développement de cellules dépourvues de glycogène, qui ne fixent alors pas les atomes d'iode du lugol. La coloration brunâtre n'a pas lieu, on dit du test de Schiller qu'il est alors négatif.

La colposcopie n'est pas un examen de dépistage de masse, elle localise les lésions suspectées par le frottis cervicovaginal et oriente la biopsie. Elle peut aussi être utile pour le suivi des lésions après traitement.



Image 9 : Colposcopie d'un col normal avec lugol [29]



Image 10 : Colposcopie d'un col anormal avec lugol [29]

3.3.4. Histologie des biopsies

L'étude cytohistologique peut être effectuée directement sur le prélèvement utilisé lors du frottis cervicovaginal en phase liquide ou sur une biopsie orientée par colposcopie.

Cette étude va confirmer la présence d'un papillomavirus dans les lésions préalablement observées.

Un signe presque constant des infections à HPV est la présence dans les lésions de koïlocytes.

Le koïlocyte est une cellule des couches intermédiaires ou plus externes de l'épithélium présentant un noyau œdémateux, une chromatine irrégulière, témoin de l'activité virale, et surtout une vacuole intracytoplasmique périnucléaire refoulant le cytoplasme en périphérie.

A ce type de cellules infectées caractéristiques de l'infection virale s'ajoutent d'autres signes, plus ou moins constants, observés lors de l'étude histologique :

- une dyskératose ou parakératose, témoignant de la prolifération des couches intermédiaires ou superficielles,
- une hyperplasie des cellules basales.

L'analyse histologique de la biopsie définit, par les signes précédemment cités, la présence ou l'absence d'une néoplasie intraépithéliale cervicale.

Ces néoplasies sont classés en trois grades, selon la hauteur des anomalies morphologiques de l'épithélium. Il s'agit de la codification de Richart.

Résultat de l'examen histologique	Codification de Richart	Anomalies observées
Normal	N	—
Dysplasie légère	CIN 1	Prolifération de cellules dans la partie profonde de l'épithélium
Dysplasie moyenne	CIN 2	Envahissement moyen de la prolifération cellulaire
Dysplasie sévère	CIN 3	Envahissement quasi total de l'épithélium
Carcinome	C	Franchissement de la membrane basale par les cellules anormales

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia

Tableau VI : Système Richart pour la codification des néoplasies intraépithéliales cervicales en résultat d'examen histologique d'un prélèvement (d'après [14])

Les CIN de grade 1, ou CIN 1, ne sont pas considérées comme des lésions précancéreuses directes, à la différence des CIN 2 et CIN 3.

3.3.5. Hybridation moléculaire

Le principe de l'hybridation moléculaire repose sur la détection de l'ADN viral, appelé ADN cible, grâce à une sonde nucléique spécifique de l'ADN recherché.

La détection peut être faite par marquage radioactif des sondes (dites alors sondes chaudes) mais le plus souvent par sondes froides, marquées à la digoxigénine, à la biotine ou encore par sulfonation de la cytosine de la sonde.

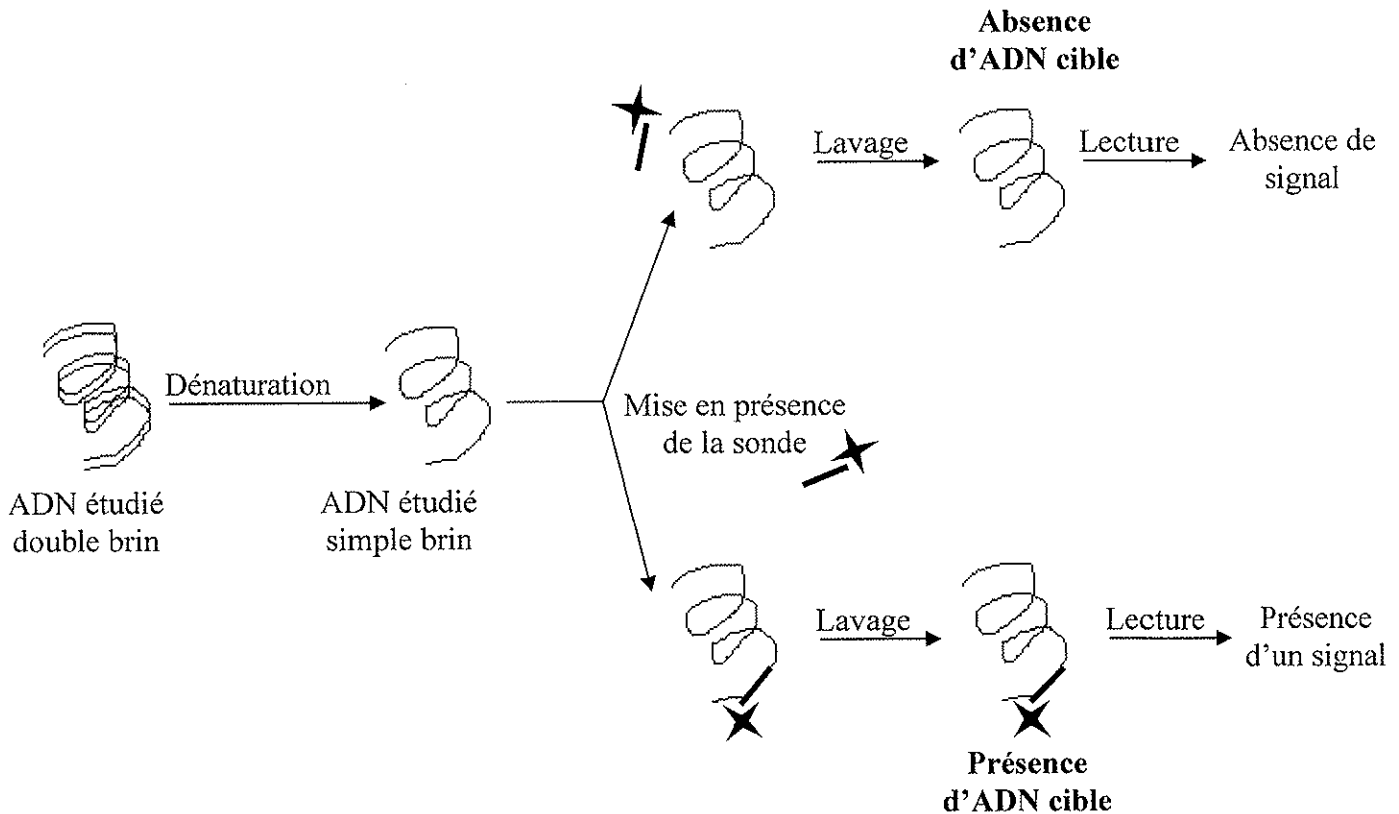


Figure 11 : Schéma du principe général d'hybridation moléculaire

Ces techniques d'hybridation moléculaire confirment définitivement l'infection par un papillomavirus. De plus, elles permettent d'identifier le type viral responsable de l'infection.

Actuellement, pour la détection des HPV, différentes méthodes reposant sur l'hybridation moléculaire sont utilisées.

Le Southern Blot permet, après digestion de l'ADN, de différencier différents types d'HPV et de déterminer l'état de l'ADN viral au sein de l'échantillon, épisomal ou intégré.

L'hybridation *in situ* est réalisée sur cellules de frottis et coupes tissulaires, elle permet de localiser spécifiquement les cellules infectées et d'établir des corrélations avec l'histopathologie.

Communément aussi, on emploie la technique de la Polymerase Chain Reaction, ou PCR, technique d'amplification génique d'une extrême sensibilité. Elle permet de déceler les infections subcliniques ou latentes [1]. Il s'agit d'une technique très performante.

3.3.6. Cas des lésions muqueuses génitales masculines

Le diagnostic des lésions dues à HPV chez l'homme est presque toujours possible par une simple observation visuelle, notamment pour les condylomes acuminés, qui se présentent en « crêtes de coq ».

Toutefois, une observation après application d'acide acétique à 5 % peut s'avérer utile en cas de suspicion de condylomes plans, puisqu'ils sont souvent peu visibles à l'œil nu. L'acide acétique, comme précédemment, permet le blanchiment des lésions et leur visualisation.

De plus, une péniscope peut permettre de mieux préciser l'importance des lésions. Il s'agit d'un examen du pénis sous loupe grossissante. Elle peut être effectuée simplement ou avec application d'acide acétique.

En cas de suspicion d'évolution vers une dysplasie pénienne ou un carcinome épithélial invasif, l'étude du prélèvement par biopsie peut s'avérer utile.

Le typage virologique des lésions muqueuses génitales masculines n'est pas à proprement dit indispensable, par contre il sera très utile pour confirmer ou non la présence d'un HPV à pouvoir oncogène, évaluant ainsi le risque pour le ou les partenaires féminins.

3.4. PRISE EN CHARGE DES LESIONS GENITALES

3.4.1. Orientation générale

La prise en charge des lésions génitales dues aux HPV appartient à la prévention tertiaire des infections à HPV : la pathologie est déjà présente et diagnostiquée, il s'agit d'en diminuer l'impact qu'elle aura sur la patiente atteinte.

L'enjeu est alors difficile. En effet, dans la majeure partie des cas, la prise en charge de ces lésions est chirurgicale et elle peut impliquer, selon l'importance des lésions, une hystérectomie, anéantissant alors tout projet de grossesse ultérieure.

L'impact psychologique de la prise en charge des lésions importantes peut donc être très négatif, mais malheureusement inévitable pour éliminer l'impact physique et vital de la pathologie. D'où la nécessité de détecter ces lésions précocement.

La prise en charge des lésions peut suivre trois orientations différentes :

- surveillance à six mois par colposcopie et frottis, avec ou sans traitement associé,
- destruction de la lésion (par laser, cryocoagulation ou électrocoagulation),
- exérèse chirurgicale ou conisation (par bistouri à froid, par laser ou par électrosection à l'anse diathermique).

Le choix de l'orientation de la prise en charge des lésions est fait en fonction du type de lésion et de sa possibilité d'évolution, mais aussi selon l'âge de la patiente et la qualité de son observance.

	Avantages	Inconvénients
DESTRUCTION	Simple Rapide Reproductible Ambulatoire	Pas de contrôle histologique possible donc diagnostic préopératoire rigoureux
CONISATION	Examen histologique de la pièce opératoire possible	Geste chirurgical

Tableau VII : Avantages et inconvénients de la prise en charge des lésions

3.4.2. Verrues génitales ou condylomes acuminés

L'arrivée dans les années 90 de la nouvelle classe pharmacologique des modificateurs de la réponse immunitaire a permis de compléter l'arsenal thérapeutique existant pour le traitement topique des condylomes acuminés.

Même si la régression spontanée des verrues visibles est courante, l'évolution vers l'extension des lésions, en nombre et en taille, existe.

Le traitement de ces verrues repose sur la destruction physique par cryothérapie ou vaporisation laser ou sur l'application locale d'un traitement immunomodulateur.

1. Traitement destructeur :

La cryothérapie à l'azote liquide est réservée aux condylomes du versant cutané de la vulve, du périnée, de la région périanale. C'est un traitement très bien toléré, avec un taux de guérison de 75 à 80 %.

Le laser au dioxyde de carbone est considéré comme la méthode de destruction la mieux adaptée aux condylomes et aux néoplasies intraépithéliales. Il nécessite une anesthésie locale voire générale. La grossesse n'en contre-indique pas l'usage.

Les indications de la vaporisation laser sont très étendues, principalement les condylomes acuminés rebelles aux traitements topiques [12].

2. Traitement non destructeur :

Le traitement sans destruction ne devra être envisagé que chez les patientes ayant une observance assidue.

La podophyllotoxine est un agent topique cytotoxique. Il s'agit de la spécialité Condylin[®] concentrée à 5 % de podophyllotoxine. Il est appliqué par le malade matin et soir trois fois par semaine. Ce produit est particulièrement bien toléré mais contre-indiqué en cas de grossesse.

L'acide trichloracétique à 50 % est utilisé pour traiter les condylomes plans, en deux à trois applications par semaine.

Il existe encore une pommade au 5-fluorouracile, ou 5-FU, la spécialité Efudix[®]. On la réserve aux lésions intracanalaires ou en traitement adjuvant pour prévenir les récurrences.

Le traitement, topique ou destructeur, est souvent douloureux et d'autant plus mal accepté que les récurrences sont fréquentes (dans 20 à 30 % des cas), ce qui accentue les répercussions sur la vie psychoaffective de la patiente.

3.4.3. Lésions de bas grade

Souvent, la patiente présentant des lésions de bas grade, ou CIN 1, est une patiente jeune, désireuse de grossesse ultérieure. Donc globalement, la prise en charge des CIN 1 s'oriente vers leur destruction sans chirurgie.

L'évitement de la chirurgie n'est cependant possible que si les conditions suivantes sont réunies :

- frottis cervicovaginal, colposcopie et biopsie concordants,
- jonction squamocylindrique du col de l'utérus bien visible en colposcopie.

Un traitement destructeur par vaporisation laser, comme vu précédemment, est alors envisagé.

On estime à 85 % les CIN 1 évoluant spontanément vers la guérison chez la jeune fille sous deux ans, ainsi le risque réel de progression est peu élevé. Il n'est cependant pas nul, ce qui implique une prise en charge obligatoire [14].

3.4.4. Lésions de haut grade

Le traitement destructeur sans chirurgie des lésions de type CIN 2 et CIN 3 peut être envisagé si les conditions suivantes sont réunies :

- la lésion représente moins de 2 cm³,
- la lésion est bien délimitée,
- la jonction squamocylindrique du col est correctement visible,
- l'observance de la patiente est satisfaisante pour le suivi d'évolution ultérieur.

En l'absence de l'une ou l'autre de ces conditions, la prise en charge des CIN 2 et 3 doit être chirurgicale. La conisation, ou exérèse de la partie du col concernée, est la méthode de référence. Elle porte ce nom car la pièce opératoire retirée avait avant la forme d'un cône.

De plus, la conisation permet, par examen de la pièce opératoire, de compléter le diagnostic lorsque les résultats des frottis, colposcopie et biopsie étaient discordants.

Plusieurs techniques sont utilisées pour la conisation :

- bistouri à froid,
- laser,
- anse diathermique.

La technique de référence et d'usage emploie l'anse diathermique, technique fondée sur les propriétés du courant de haute fréquence.

Cette technique permet d'adapter le volume d'exérèse à la géographie de la lésion (obtenue grâce à la colposcopie) et ainsi d'être économe afin d'éventuellement préserver la fonction obstétricale du col utérin.

De plus, la résection à l'anse diathermique a lieu dans l'immense majorité des cas sous anesthésie locale et est donc une technique chirurgicale ambulatoire.

Le taux de guérison après conisation est élevé mais il s'accompagne d'un risque obstétrical accru, notamment de survenue d'accouchement prématuré lors des grossesses ultérieures. L'emploi de la nouvelle technique à l'anse diathermique a tout de même considérablement diminué les risques [14].

3.4.5. Carcinomes

Les cancers du col de l'utérus sont classés en deux types : les cancers opérables, à faible risque ganglionnaire, et les cancers inopérables, de mauvais pronostic.

Pour les cancers opérables, la prise en charge est essentiellement chirurgicale, on parle de chirurgie carcinologique.

Le traitement peut être conservateur, par une hystérectomie simple. Ceci sera toujours préféré, lorsque possible, chez les patientes jeunes désireuses de grossesse.

Sinon, la technique chirurgicale carcinologique de référence dans le traitement des carcinomes du col de l'utérus consiste en une colpohystérectomie élargie aux paramètres, avec lymphadénectomie ilio-obturatrice bilatérale [14]. On y associe en général une curiethérapie et, en cas de positivité ganglionnaire, une radiothérapie externe. Dans certains protocoles, la chimiothérapie est utilisée pour son effet potentialisateur de la radiothérapie.

En France, le pic d'incidence du cancer se place à 41 ans, donc se pose bien le problème de la fertilité post chirurgicale [18]. Pour les cancers invasifs relevant encore de technique chirurgicale lourde (hystérectomie élargie), le projet de grossesse est impossible après l'acte chirurgical.

Toutefois pour les formes débutantes des cancers invasifs localisés strictement au col utérin, la trachélectomie proposée permet la conservation du corps utérin et ainsi la possibilité de grossesse ultérieure. Cependant le pronostic obstétrical de ces grossesses, lorsqu'elles sont obtenues car la fertilité est imparfaite, reste réservé en raison du fort risque d'accouchement prématuré.

De plus, le problème principal du cancer est sa lymphophilie, rendant souvent nécessaire le recours à la radiothérapie qui, par action directe sur les ovaires, peut en altérer la fonction.

La survie globale à cinq ans est aujourd'hui relativement bonne en France pour la prise en charge des carcinomes opérables, mais au prix d'une prise en charge extrêmement mutilante [14].

3.5. VACCINATION

3.5.1. Débats et recommandations

Considérons le modèle suivant : un virus unique, dont l'infection entraîne une maladie grave, un vaccin ayant fait preuve de son efficacité, donc une couverture vaccinale élevée de la population exposée à ce virus. Le résultat de cette séquence tend vers l'éradication de la maladie due à ce virus [19].

La transposition de ce modèle est juste pour les virus de la poliomyélite, de la rougeole, des oreillons par exemple [19]. Elle a par contre été faite, à tort, pour les HPV et le cancer du col de l'utérus, à l'aube de l'apparition sur le marché de la vaccination.

Gardons à l'esprit que HPV ne désigne pas un virus, mais bien une grande famille de virus, les Human PapillomaVirus.

Les types 16 et 18 des HPV sont retrouvés dans la majorité des cas de cancer du col mais une vaccination anti-HPV 16 et 18 ne suffirait pas à éradiquer les infections à HPV.

La vaccination ne supplante en aucun cas le dépistage.

Dépistage, vaccination, information de la population n'éradiqueront pas ces virus. La famille des HPV accompagne l'activité sexuelle de tout individu.

Par contre, les données épidémiologiques, socioculturelles, le comportement sexuel des personnes, la politique gouvernementale de prévention, l'accès au dépistage de la population... toutes ces données divergent d'un pays à l'autre.

Aussi en France, en novembre 2005, précédant les autorisations de mise sur le marché de la vaccination, un groupe de travail multidisciplinaire a été mis en place à la Direction Générale de la Santé.

Des représentants des différentes agences de sécurité sanitaire nationale, notamment l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), étaient réunis sous l'égide du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) et du Comité Technique de Vaccination (CTV).

De leurs études de modélisation médico-économique, les résultats ont abouti à des recommandations vaccinales françaises, accompagnant l'apparition sur le marché du premier vaccin anti-HPV [20].

Les principales données de ces recommandations sont les suivantes :

- la vaccination par le vaccin tétravalent est préférentielle,
- la vaccination ne doit pas supplanter le dépistage,
- la vaccination est recommandée chez les jeunes filles de quatorze ans, avant la possible exposition aux virus, avec un rattrapage possible jusqu'à 24 ans, avant le premier acte sexuel ou dans l'année suivant le premier rapport.

De plus, l'assurance maladie a calqué son avis sur la prise en charge et le remboursement des spécialités vaccinales anti-HPV sur ces recommandations [21].

3.5.2. Epidémiologie et enjeux

L'infection par les HPV à tropisme génital touche préférentiellement les jeunes femmes de vingt à trente ans. Elle est acquise très précocement dans l'activité sexuelle : 40 % des primo-infections ont lieu dans les deux années suivant le premier rapport sexuel [14].

En France, l'âge moyen du premier rapport chez les filles est de dix-sept ans.

On estime en France entre 300 000 et 600 000 nouveaux cas de condylomes, lésions bénignes dues aux HPV, chaque année [21]. Ceci place les infections à HPV en tête des infections sexuellement transmissibles.

Les types 6 et 11 des HPV seraient retrouvés dans près de 90 % des condylomes.

Aussi, 3 400 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus par an sont déclarés en France, ainsi que 1 000 décès chaque année dus à cette pathologie [14].

La prédominance d'un génotype corrélié au cancer du col varie d'un pays à l'autre. Toutefois, au niveau mondial, la force d'association entre ce cancer et la présence d'un HPV 16 ou 18 est de 500, soit 50 fois plus que celle entre le tabac et le cancer du poumon [8]. En France, les HPV 16 et 18 sont mis en évidence dans 70 % des cas de cancer du col.

Pathologies	Pourcentage estimé des types de HPV incriminés
Cancers du col de l'utérus	70 % types 16 et 18
CIN 2 et 3	
VIN 2 et 3	
Condylomes acuminés	90 % types 6 et 11

Tableau VIII : Estimation des pourcentages de présence des types de HPV (d'après [13])

De plus, les HPV sont impliqués dans le développement d'autres cancers des muqueuses génitales (muqueuses de l'anus, la vulve ou le pénis) et aussi de cancers oropharyngés.

Une vaccination efficace contre les HPV à pouvoir oncogène préviendrait 15 % des cancers de la femme et 10 % des cancers de l'homme [17].

Le schéma suivant montre l'exemple, en nombre de sujets parmi les femmes françaises, de l'impact des infections muqueuses génitales à papillomavirus humains pour l'année 2007.

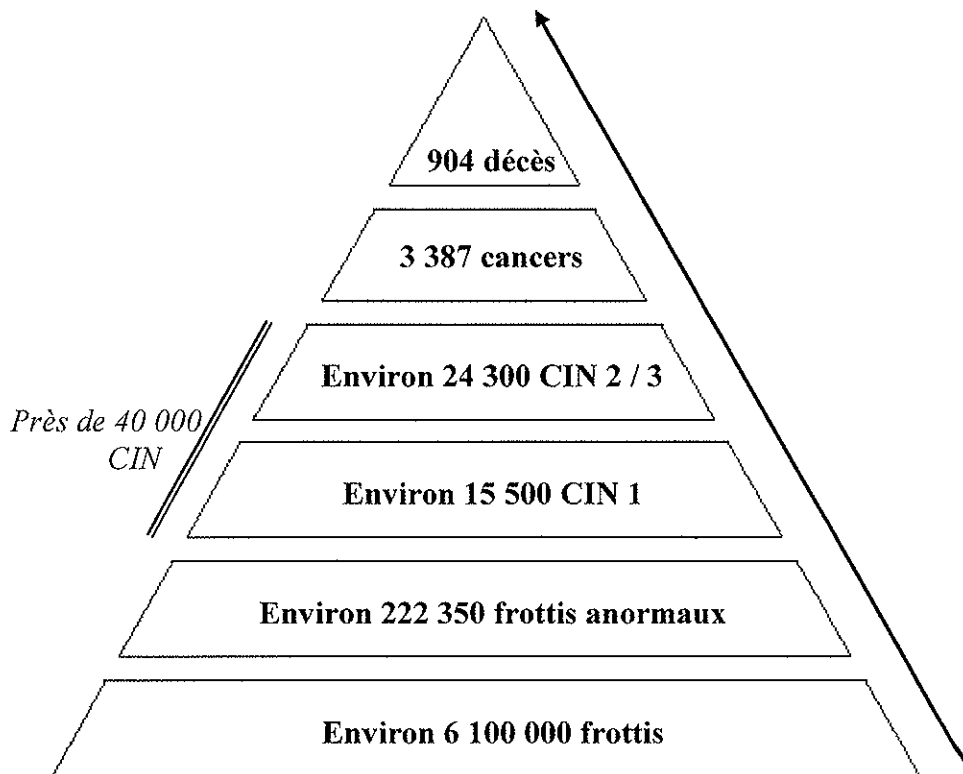


Figure 12 : Impact du cancer du col de l'utérus et des lésions cervicales dues aux HPV en France en 2007 (d'après [7])

Avant la mise sur le marché de la vaccination, le coût médical direct annuel de la prise en charge des patientes présentant des condylomes acuminés par les gynécologues français a été étudié : il était alors de 23 051 339 euros, dont 16 351 512 euros pris en charge par l'assurance maladie [21]. L'introduction d'un vaccin comprenant les types de virus impliqués dans ces pathologies diminue significativement l'impact économique de ces pathologies.

3.5.3. Cervarix® et Gardasil®

La vaccination prophylactique a pour but d'induire la synthèse d'anticorps neutralisants dirigés contre un antigène spécifique. Ces anticorps circulant chez le sujet vacciné seront prêts à entrer en jeu immédiatement lors d'une infection et de la mise en présence de l'antigène spécifique du virus.

La possibilité de développement d'un vaccin a été envisagée suite à la découverte de la propriété de la protéine L1 de la capsidie des virus HPV : en l'absence d'autres protéines virales, ces protéines L1 sont capables de s'autoassembler pour former des pseudoparticules virales ou VLP.

Les VLP ainsi formées sont des capsides virales vides. Elles possèdent à leur surface, comme les particules virales complètes, des épitopes antigéniques, c'est-à-dire capables d'induire la production d'anticorps par le système immunitaire humain.

Par génie génétique, suite à l'introduction de gène L1 dans des vecteurs d'expression, on peut produire ces VLP et donc une grande quantité d'antigène viral, utilisable pour la vaccination [7].

Deux options vaccinales anti HPV ont été choisies : un vaccin bivalent contre les types 16 et 18, ciblant une protection contre le cancer du col de l'utérus, il s'agit de la spécialité Cervarix[®], et un vaccin tétravalent contre les types 6, 11, 16 et 18, protégeant contre le cancer du col de l'utérus ainsi que les condylomes acuminés, le Gardasil[®].

Ces deux vaccins renferment des VLP de la protéine de la capsidie L1 de différents types de HPV, obtenues par génie génétique.

Vaccin	Laboratoire titulaire de l'AMM	Production	Composition → Rôle	Indications prises en charge par la Sécurité Sociale	Schéma vaccinal (en mois)
Gardasil®	Sanofi Pasteur MSD EU/1/06/357/007 Révisée 02.09.08 123,66 €	Sur levures	VLP 16 et 18 → Protection contre le cancer du col VLP 6 et 11 → Protection contre les condylomes Hydroxyde d'aluminium → adjuvant	65 % Prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux HPV	0 → 2 → 6
Cervarix®	GSK EU/1/07/419/004 Révisée 13.08.08 111,82 €	Sur baculovirus	VLP 16 et 18 → Protection contre le cancer du col Hydroxyde d'aluminium → adjuvant 3-deacylated monophophoryl lipidA → adjuvant	65 % Prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus	0 → 1 → 6

Tableau IX : Comparaison des deux vaccins anti HPV présents sur le marché français des spécialités pharmaceutiques (d'après [22])

Les deux vaccins ont montré une efficacité clinique significative par rapport au placebo en prévention des lésions cervicales de haut grade du col de l'utérus dues aux HPV types 16 et 18, efficacité allant de 90 % pour le vaccin bivalent à 99 % pour le vaccin quadrivalent [14].

L'efficacité des vaccins est essentiellement jugée sur la présence d'anticorps neutralisants circulants. Le niveau de protection conféré semble corrélé au titre des anticorps spécifiques dans le sérum.

Cependant, le titre d'anticorps anti HPV nécessaire pour assurer la protection contre l'infection génitale n'a pas encore été défini. De plus, il n'existe pas de méthode standardisée de dosage de ces anticorps circulants.

En plus des anticorps sériques, on détecte après vaccination une réponse humorale au niveau des sécrétions cervicales : des immunoglobulines G présentes au niveau de la muqueuse génitale. Ces immunoglobulines semblent provenir pour la plupart du plasma, par transsudation [8]. Ceci confirme donc l'importance d'obtenir un titre d'anticorps sérique élevé pour une vaccination efficace.

Le titre d'anticorps au niveau des muqueuses évolue au cours du cycle menstruel et notamment il réduit de quatre fois au moment de l'ovulation.

La prise d'une contraception orale ne modifie pas ces observations.

La réponse humorale induite par les quatre valences des vaccins (6, 11, 16 et 18) diffère. Tout de même en général, le titre d'anticorps post-vaccinaux est cinquante à quatre-vingt fois plus élevé que les titres induits par des infections naturelles. Ce titre décroît rapidement (décroissance de facteur dix) dans la première année suivant la vaccination puis se stabilise sur les trente-six mois suivants.

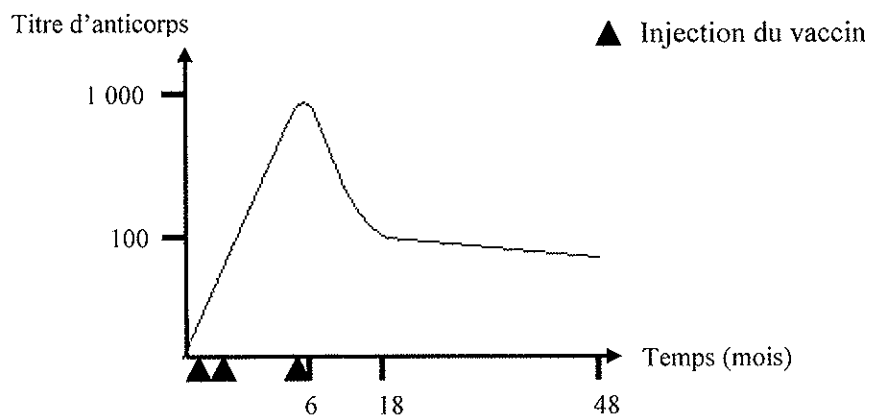


Figure 13 : Evolution du titre d'anticorps dans le temps après vaccination (d'après [8])

A long terme, la protection vis-à-vis des quatre valences n'est pas identique et reste encore inconnue [8]. Le rôle des cellules mémoires et de l'immunité à médiation cellulaire a été suggéré dans la protection au long cours, comme pour les vaccins prévenant les hépatites A et B.

Les deux vaccins n'ont pas montré d'effet délétère sur l'issue des grossesses débutées avant ou au cours du schéma vaccinal. Il convient tout de même, par manque d'information, de repousser la vaccination après le terme de grossesse si elle est à envisager.

3.5.4. Avis des Conseils de Santé français

Dans leur avis du 14 décembre 2007 [24], relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin, le Comité Technique des Vaccinations (CTV) et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) recommandent préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent dans le cadre de la stratégie de prévention de la morbidité et de la mortalité liées aux HPV.

Plusieurs raisons sont évoquées pour justifier cette préférence :

- l'absence de prévention par le vaccin bivalent des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11, notamment les condylomes acuminés,
- l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 et 3,
- une efficacité non formellement démontrée bien que vraisemblable du vaccin bivalent sur les néoplasies intraépithéliales cervicales de grade 2 et 3 liés au génotype 18,
- l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant ASO4 (à base de 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A {MPL} adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté Al(OH)₃).

Toutefois, ces arguments retenus par les Conseils de Santé Français pour préférer le Gardasil[®] au Cervarix[®] peuvent être discutés.

D'une part, le vaccin bivalent ne se positionne pas en prévention des condylomes acuminés, mais en prévention unique du cancer du col, ce qui explique l'absence de VLP types 6 et 11 dans sa formulation.

D'autre part, la prédominance des HPV types 16 et 18 dans les VIN 2 et 3 laisse supposer que le vaccin bivalent protège aussi contre ces lésions mais ceci n'a pas été recherché.

De plus, les essais de phase III du vaccin bivalent, effectués avec quinze mois de recul seulement, manquent de puissance pour démontrer son efficacité envers les infections liées au HPV type 18. Il est fort possible que cette efficacité soit démontrée au bout de trois ans d'étude, comme pour le vaccin quadrivalent.

En ce qui concerne l'adjuvant ASO4, présent dans le vaccin bivalent, d'autres vaccins le comportent. Cet adjuvant a la particularité de stabiliser les pseudoparticules virales au cours du stockage et d'induire un pic de titre d'anticorps avec de plus faibles doses d'antigènes.

Ainsi, le choix des Conseils de Santé Français de positionner le vaccin quadrivalent en priorité face au vaccin bivalent ne semble être défendu que par le fait que le Gardasil® protège non seulement contre le cancer du col de l'utérus, mais aussi contre les condylomes acuminés, essentiellement dues aux HPV types 6 et 11.

3.6. SYNERGIE ENTRE VACCINATION ET DEPISTAGE

3.6.1. Arbre décisionnel du dépistage

La prévention primaire ou prophylaxie vraie du cancer du col de l'utérus repose sur la vaccination. Elle concerne aujourd'hui en France les jeunes filles et jeunes femmes âgées de 14 à 23 ans.

Pour cette population, la mise en place de la vaccination représente une véritable réduction de risque. Mais toutefois, il persiste probablement environ 30 % des cancers qui ne sont pas couverts par cette vaccination [14]. Le dépistage reste donc primordial, même au sein de la population vaccinée.

Bien sûr, le dépistage reste aussi la seule prévention contre le cancer du col de l'utérus pour les femmes âgées de 24 ans et plus, qui échappent à la vaccination.

A l'heure actuelle, le frottis cervicovaginal, ou FCV, est la technique de choix pour le dépistage.

Le FCV manque de sensibilité, mais sa pratique répétée augmente cette sensibilité. Le test HPV est plus sensible que le frottis mais, en revanche, il est moins spécifique. En cas de résultat positif à un test HPV, son interprétation seule est impossible.

On recommande donc un frottis cervicovaginal effectué en phase liquide, dont l'échantillon peut être réutilisé pour un test HPV en cas de frottis anormal.

Pour les patientes vaccinées, ces recommandations ne peuvent plus être prises en compte. On estime à 50 % la diminution de frottis anormaux après vaccination [23]. Donc la valeur prédictive positive du frottis cervicovaginal va considérablement diminuer. On se tourne alors en première intention vers un test HPV pour le dépistage dans la population vaccinée.

L'attitude à suivre dans cette population vaccinée est représentée dans le schéma suivant.

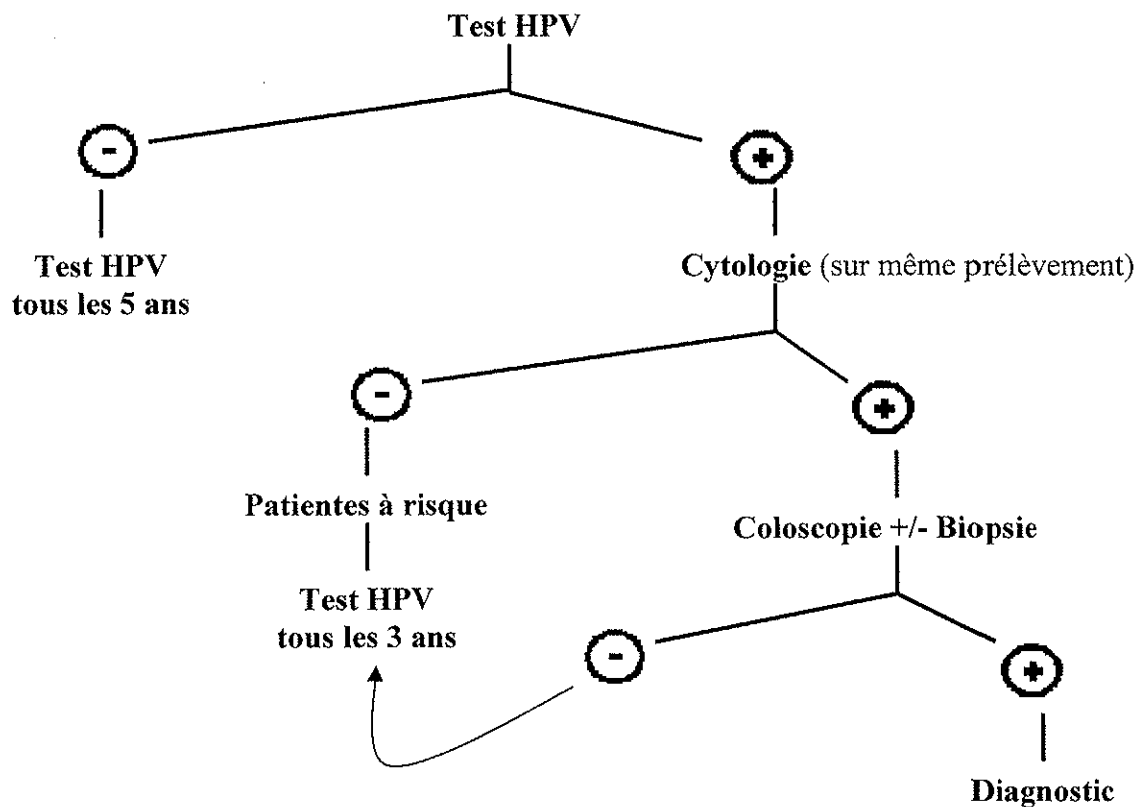


Figure 14 : Arbre décisionnel lors du dépistage au sein de la population vaccinée

De plus, il est envisagé la possibilité d'auto-prélèvements, pratiqués par les patientes elles-mêmes, ce qui rendra ce schéma directionnel très facile [17].

3.6.2. Evolution des lésions dépistées

Comme vu précédemment, le frottis cervicovaginal aboutit à la codification des lésions dues aux papillomavirus humains selon la classification de Richart alors que l'étude cytohistologique suit la codification de Bethesda.

Il existe une correspondance entre ces deux systèmes de codification, représentée dans le tableau qui suit.

Dysplasie	RICHART CIN	BETHESDA SIL
Atypie		ASC-US
Dysplasie légère	CIN 1	LSIL
Dysplasie moyenne	CIN 2	HSIL
Dysplasie sévère	CIN 3	HSIL

Tableau X : Correspondance entre les codifications de Richart et de Bethesda (d'après [14])

L'évolution des lésions une fois dépistées dépend étroitement de leur stade. Elle est représentée dans le schéma suivant.

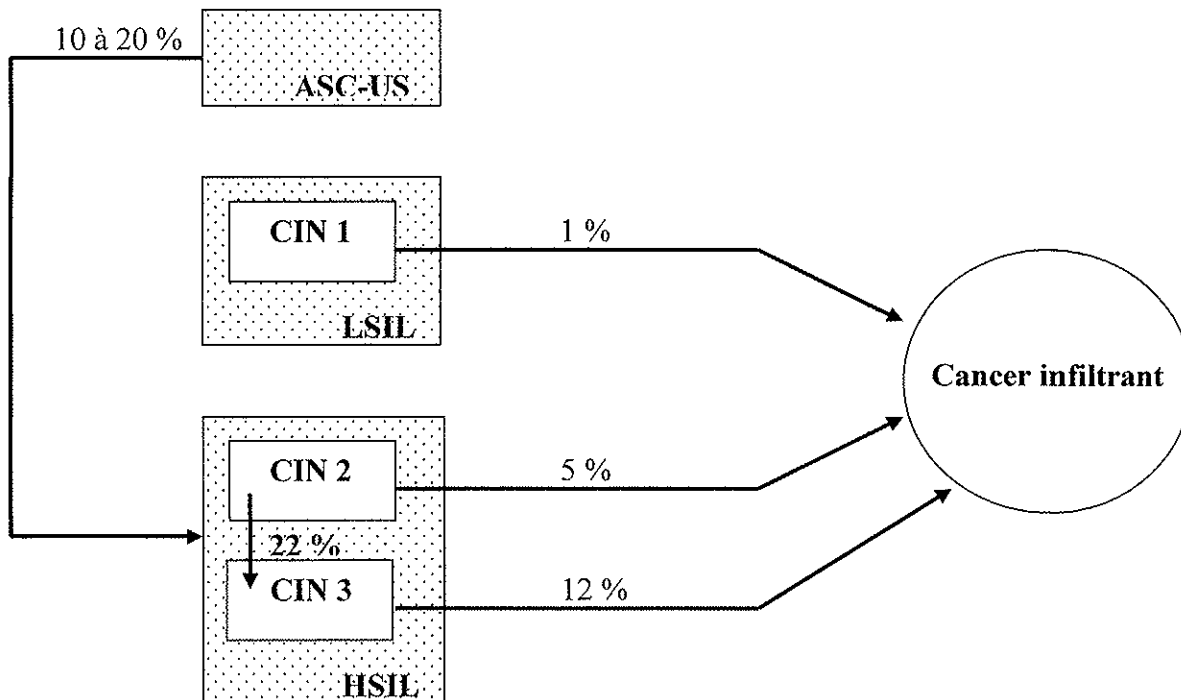


Figure 15 : Evolution des lésions selon leur grade (d'après [14])

Ainsi, plus la lésion dépistée se trouve à un grade élevée, plus le risque de cancérisation est grand. Le dépistage d'une lésion à un stade précoce est donc de meilleur pronostic.

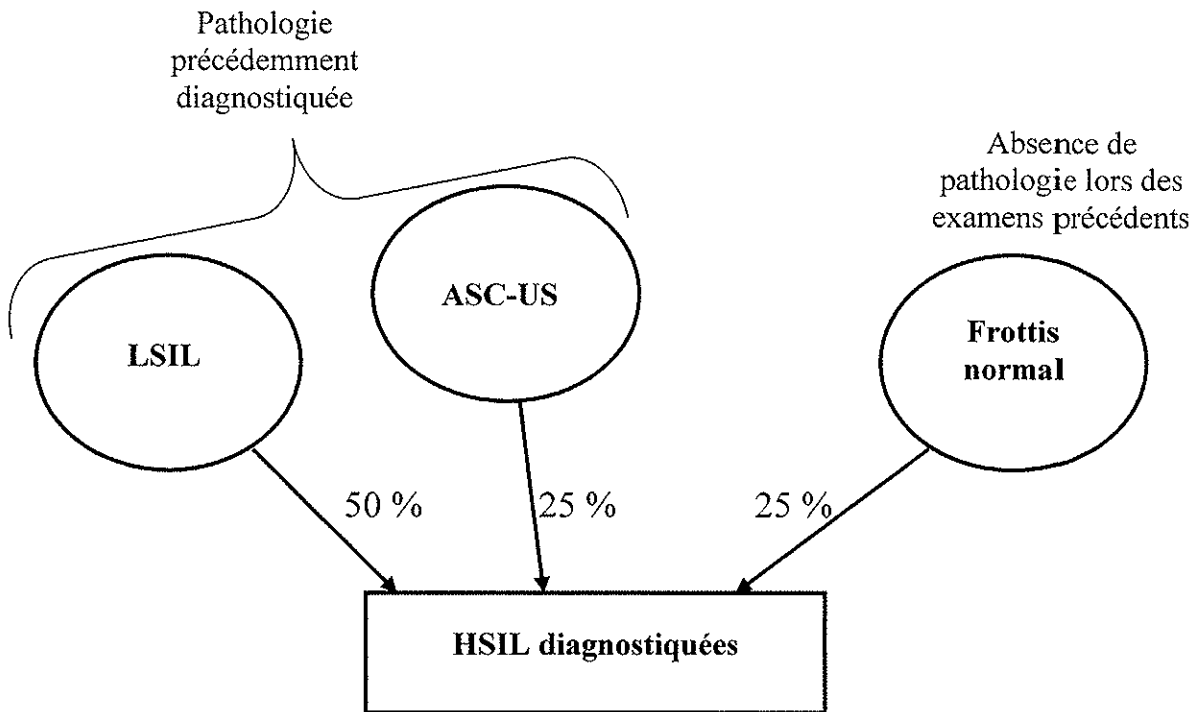


Figure 16 : Dernier diagnostic précédent celui de HSIL et proportions (d'après [11])

Le schéma précédent montre que 25 % des lésions de haut grade diagnostiquées le sont chez des femmes ayant présenté un frottis cervicovaginal normal dans les années précédentes.

Toutes ces données tendent d'une part à confirmer une prise en charge chirurgicale des CIN 2 et CIN 3 dès leur observation afin d'en éviter la progression.

D'autre part, elles confortent l'idée de la mise en place d'un dépistage régulier par frottis cervicovaginal chez toute femme potentiellement exposée à un papillomavirus, vaccinée ou non.

3.6.3. Avis des Conseils de Santé français

Le Haut Conseil de la Santé Publique, la Comité Technique des Vaccinations, ainsi que le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France émettent dans leurs différents avis des notions allant dans le sens de cette synergie entre vaccination et dépistage [24] [25].

Tous ces Conseils sont favorables à organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus sur l'ensemble du territoire.

De plus, ces trois Conseils émettent l'obligation pour les firmes produisant, ou amenées à produire un vaccin HPV de promouvoir simultanément dans leurs campagnes de communication l'utilisation de ce vaccin et le dépistage des lésions du col de l'utérus.

3.7. CONCLUSION

Jusqu'à présent, les préventions secondaires et tertiaires ainsi que l'information des populations à risque, luttent seules contre le développement des infections dues aux HPV.

L'apparition de la vaccination devient un outil majeur dans cette prévention et renforce de plus la connaissance par le grand public de l'existence de ces pathologies.

Vaccination et dépistage doivent maintenant être totalement alliés par les professions médicales, afin de diminuer l'accès au traitement chirurgical des lésions et ainsi de réduire l'impact psychologique sur la population de ces infections.

Si elle ne va pas le supplanter, la vaccination va toutefois modifier l'arbre décisionnel du dépistage : au sein de la population vaccinée, on préférera à présent le test HPV eu frottis cervicovaginal.

Deux vaccins sont maintenant disponibles sur le marché des spécialités françaises : un bivalent, Cervarix[®], a succédé à un tétravalent, Gardasil[®].

Les différents Conseils de Santé français, notamment l'AFSSAPS et l'ANAES, préconisent l'utilisation de Gardasil[®], auquel la partie suivante se rapporte.

4. LE GARDASIL®

4. LE GARDASIL[®]

4.1. Introduction

4.2. Présentation générale

1. Données pharmaceutiques
2. Composition
3. Conservation et élimination

4.3 Utilisation

1. Indications
2. Calendrier vaccinal
3. Modalités de l'injection

4.4. Notions à prendre en compte avant l'injection

1. Contre-indications
2. Précautions d'emploi
3. Cas particuliers

4.5. Notions à prendre en compte après l'injection

1. Interactions
2. Effets indésirables
3. Pharmacovigilance

4.6. Dates clés de Gardasil[®]

4.7. Efficacité de Gardasil[®]

1. Gardasil[®] : une efficacité prouvée
2. Objectifs de Santé Publique

4.8. Conclusion

4.1. INTRODUCTION

Avant l'administration de Gardasil[®] chez l'homme, des études ont été menées chez l'animal, notamment chez la rate. Aucun effet lié au traitement sur le développement, le comportement, la reproduction ou la fertilité n'a été rapporté pour la génération observée, ainsi que pour sa descendance.

Les études ensuite menées chez l'homme ont permis au laboratoire SANOFI PASTEUR MSD d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché ou AMM de la spécialité Gardasil[®] en septembre 2006 pour une distribution européenne. Aujourd'hui SANOFI PASTEUR MSD en est le seul laboratoire exploitant et distributeur.

Gardasil[®] est une spécialité pharmaceutique, appartenant à la liste I des substances vénéneuses.

Gardasil[®] est remboursé à 65% par la Sécurité Sociale, dans la limite des indications établies par l'AMM. Cette spécialité est soumise à une TVA de 2,10%, sa base de remboursement est actuellement de 123,66€ [26].

4.2. PRESENTATION GENERALE

4.2.1. Données pharmaceutiques

Le libellé complet de la spécialité est « Gardasil[®], suspension injectable, boîte de une seringue pré-remplie de 0,50 mL soit une dose de 0,5 mL » [22].

Il existe des présentations renfermant plusieurs doses de vaccin, mais elles sont réservées à l'usage hospitalier. Il sera ainsi, en officine, délivré trois boîtes à la patiente pour un schéma vaccinal complet.

La spécialité délivrée à la patiente contient :

- une seringue pré-remplie, en verre, de 0,50 mL, avec ou non dispositif de protection de l'aiguille,
 - deux aiguilles de taille différente : 0,6×25 mm et 0,5×16 mm,
- le tout présenté dans un conditionnement plastique préformé et sellé de façon stérile,
- ainsi qu'une notice explicative.

Avant injection, le liquide contenu dans la seringue doit être blanc, trouble. Il se peut qu'il apparaisse, avant agitation, comme un liquide clair avec un précipité blanc.

4.2.2. Composition

Gardasil[®] est un vaccin quadrivalent recombinant non infectieux préparé à partir de pseudoparticules virales, VLP, hautement purifiées de la principale protéine de capsid L1 des HPV de quatre types.

La composition quantitative en principe actif d'une dose de 0,50 mL de Gardasil[®] est la suivante [28]:

- L1 de HPV type 6 : 20 µg,
- L1 de HPV type 11 : 40 µg,
- L1 de HPV type 16 : 40 µg,
- L1 de HPV type 18 : 20 µg.

Les VLP sont produites sur des cellules de levure (*saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 souche 1895) par la technique de l'ADN recombinant.

Elles sont bien sûr immunogènes et cette immunogénicité est optimisée par la présence d'un adjuvant breveté sur lequel ces VLP sont adsorbées : le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.

Suit la liste des excipients présents, à noter qu'aucun n'est connu pour être à effet notoire [15]:

- chlorure de sodium,
- L-histidine,
- polysorbate (E433) 80,
- sodium borate,
- EPPI ou Eau Pour Préparation Injectable.

4.2.3. Conservation et élimination

Gardasil[®] est destiné à être injecté par voie intramusculaire, la préparation doit donc être maintenue stérile. Ainsi, en aucun cas l'emballage ne doit être ouvert avant le moment de l'injection.

Gardasil[®] se conserve au réfrigérateur, entre 2 et 8°C, et ne doit pas être congelé. Il doit également être maintenu à l'abri de la lumière.

Lors de l'injection, le médecin administrateur de la dose choisira une aiguille parmi les deux présentes dans l'emballage, en accord avec la taille et le poids de la patiente. Après l'injection, le matériel utilisé, l'aiguille et la seringue, sera jeté selon le protocole d'élimination des produits potentiellement contaminés par les professionnels de santé.

4.3. UTILISATION

4.3.1. Indications

Les indications de Gardasil[®] retenues dans l'AMM pour la prescription, la délivrance et le remboursement de la spécialité sont les suivantes [27]:

- prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN2/3),
- prévention des cancers du col de l'utérus,
- prévention des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN2/3),
- prévention des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux papillomavirus humains (HPV) de types 6, 11, 16 et 18.

Après la première commercialisation du vaccin une nouvelle indication a été rajoutée : la prévention des lésions précancéreuses du vagin.

Ce vaccin est donc une prévention large contre cinq pathologies génitales viroinduites par les types 6, 11, 16 et 18 des HPV : le cancer du col de l'utérus, les lésions précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin, les verrues génitales externes.

Gardasil[®] appartient maintenant au calendrier vaccinal officiel français [28].

Celles-ci sont complétées par des recommandations officielles. En mars 2007, le Comité Technique des Vaccinations et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France recommandent la vaccination des filles à l'âge de 14 ans, afin de les protéger avant une éventuelle exposition au HPV. Ils recommandent également que le vaccin soit proposé aux jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas encore eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

En effet, Gardasil[®] est un vaccin préventif et non un traitement. Il ne peut en aucun cas guérir une lésion déjà présente, d'où la restriction de vaccination chez les femmes non déjà exposées au HPV.

4.3.2. Calendrier vaccinal

Le schéma vaccinal de Gardasil comprend trois doses de 0,5 millilitres à administrer par voie intramusculaire selon le schéma suivant :

- J0 : première injection,
- 2 mois : deuxième injection ou premier rappel,
- 6 mois : troisième injection ou deuxième rappel.

Dans le cas où un autre schéma de vaccination s'avère nécessaire, les trois injections doivent se faire dans une période maximale d'une année et deux délais restent incompressibles :

- un mois entre la première et la deuxième injection,
- trois mois entre la deuxième et la troisième injection.

A ce jour, la nécessité d'une dose de rappel supplémentaire n'a pas été établie [18].

4.3.3. Modalités de l'injection

Comme pour toute injection intramusculaire, le médecin désinfecte la zone choisie pour l'injection, préférentiellement la région deltoïdienne de la partie supérieure de bras.

Le médecin ouvre au dernier moment l'emballage contenant la seringue et les aiguilles. La taille de l'aiguille à utiliser (0,6×25 ou 0,5×16 mm) est choisie en accord avec la taille et le poids de la patiente. La seringue pré-remplie doit être agitée afin de rendre la solution homogène, celle-ci doit présenter, au moment de l'injection, une couleur blanche, légèrement trouble.

Le médecin ôte l'embout protecteur de la seringue et le capuchon de l'aiguille choisie, puis il visse l'aiguille sur le corps de la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre, tout en maintenant les deux billes en plastique de la seringue, afin de verrouiller solidement l'ensemble.

Le protège aiguille est enlevé, avant de procéder à l'injection par une pression douce mais continue sur le piston de la seringue, jusqu'à ce qu'il ne puisse être enfoncé davantage. Tout en maintenant la pression sur le piston, le médecin retire la seringue du patient.

Dans le cas d'une seringue avec dispositif de protection de l'aiguille, le relâchement du piston induit le recouvrement de l'aiguille par un cylindre en plastique, afin de prévenir une blessure par piqûre de l'aiguille.

Les étiquettes de traçabilité de la seringue sont ensuite décollées et replacées dans le carnet de santé de la patiente. Doivent également y figurer la date du jour de la vaccination ainsi que le nom du médecin ayant injecté le vaccin.

De plus, comme pour toute vaccination injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement sur le lieu où se pratique l'injection, en raison de rares cas de réaction anaphylactique survenant après l'administration du vaccin.

4.4. NOTIONS A PRENDRE EN COMPTE AVANT L'INJECTION

4.4.1. Contre-indications

La vaccination par Gardasil[®] est contre indiquée en cas d'hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients du vaccin. Toute personne ayant présenté un ou plusieurs symptômes évoquant une hypersensibilité après l'administration de Gardasil[®] ne doit plus en aucun cas recevoir une nouvelle dose.

Si à la date prévue de l'injection, la patiente présente une maladie fébrile aiguë sévère, l'administration de Gardasil[®] devra être différée. Cependant, une infection mineure, telle qu'une infection modérée des voies respiratoires supérieures ou une fièvre peu élevée, ne doit pas faire retarder l'injection.

4.4.2. Précautions d'emploi

Gardasil[®] est un vaccin tétravalent visant à protéger le receveur contre les pathologies induites par quatre types de HPV. Ainsi la protection n'est pas totale et surtout ne peut être considérée comme suffisante, même après le respect strict du schéma vaccinal recommandé.

Les pathologies induites par les HPV appartiennent aux infections sexuellement transmissibles. Il convient donc de respecter les mesures de précaution appropriées vis-à-vis des infections sexuellement transmissibles, que la vaccination ait eu lieu ou non.

De plus, la protection contre les pathologies induites par les HPV étant incomplète, le dépistage de routine reste une mesure très importante et doit être effectuée régulièrement.

4.4.3. Cas particuliers

Aucune donnée d'étude de Gardasil[®] chez les sujets immunodéprimés n'est aujourd'hui disponible. On sait par contre que les patients présentant une altération de la réponse immunitaire, à la suite d'un traitement immunosuppresseur, à cause d'une anomalie génétique ou encore d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou autres causes, peuvent ne pas répondre à la vaccination.

Pour les sujets présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation, l'administration, l'administration de Gardasil[®] peut avoir lieu mais tout de même avec précaution en raison de l'apparition possible d'un saignement lors de l'administration par voie intramusculaire.

Aucune étude n'a été spécifiquement menée en ce qui concerne l'administration de Gardasil® chez la femme enceinte. Cependant au cours du programme de développement clinique, des femmes appartenant à l'étude ont déclaré une grossesse. La comparaison du nombre de grossesse avec issue défavorable entre le groupe receveur de Gardasil® et le groupe receveur du placebo n'a pas donné de différence significative. Toutefois, les données restent insuffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil® pendant la grossesse, la vaccination doit être reportée après le terme.

Des études de l'administration de Gardasil® chez la femme allaitante ont prouvé que les taux d'effets indésirables chez la mère et le nourrisson allaité sont comparables entre le groupe Gardasil® et le groupe placebo. Gardasil® peut ainsi être administré en toute sécurité chez la femme allaitante.

4.5. NOTIONS A PRENDRE EN COMPTE APRES L'INJECTION

4.5.1. Interactions

En ce qui concerne l'administration de Gardasil® en même temps que d'autres vaccins, seul le cas du vaccin de l'hépatite B a été étudié. Il ressort de cette étude que l'administration concomitante de ces deux vaccins ne modifie en aucun cas leur efficacité, elle peut donc être réalisée sans problème.

Pour tous les autres vaccins, les données étant insuffisantes l'administration de l'un ou l'autre des vaccins devra être différée.

Aussi, lors du programme de développement clinique, des femmes receveuses déclaraient suivre une contraception hormonale. Aucune différence n'a été significativement observée entre les femmes sous contraception et les femmes sans traitement. Ainsi, l'administration de Gardasil® chez une femme suivant un traitement contraceptif est possible.

4.5.2. Effets indésirables

	Troubles généraux	Anomalies au site d'injection	Affection de la peau et tissus sous cutanés
Très fréquents $\geq 1/10$	Fièvre	Erythème Douleur Gonflement	
Fréquents $\geq 1/100 < 1/10$		Saignement Prurit	
Peu fréquents $\geq 1/1000 < 1/100$			
Rares $\geq 1/10000 < 1/1000$	Affection respiratoire, thoraciques et médiastinales		Urticaire
Très rares $< 1/10000$	Bronchospasme		Arthrite non spécifique

Tableau XI : Effets indésirables rapportés après vaccination par Gardasil®

Les effets indésirables fréquents et très fréquents sont des symptômes bénins, identiques à ceux pouvant être observés lors de toute injection intramusculaire.

L'urticaire pouvant être observé semble dû à la présence de l'adjuvant (le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe) dans la préparation plus qu'aux principes actifs de Gardasil®. En effet, 0,06% d'urticaire ont été observés dans le groupe receveur de Gardasil® contre 0,18% dans celui receveur d'un placebo contenant l'adjuvant.

Les cas d'urticaire non spécifique ont été rapportés dans les quatre années suivant la fin du schéma vaccinal. Les données sont les suivantes :

- 5,1 cas d'arthrite pour 10 000 sujets dans le groupe receveur de Gardasil®,
- 2,1 cas d'arthrite pour 10 000 sujets dans le groupe receveur du placebo.

Les études ont aussi recensé des cas d'administration de Gardasil® à des doses plus élevées que celles recommandées. En général, aucune différence n'a été significativement observée en ce qui concerne les effets indésirables potentiels.

4.5.3. Pharmacovigilance

Conformément à l'article R5121-170 du Code de la Santé Publique, relatif au bon usage du médicament, les professionnels de santé doivent notifier immédiatement toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus au centre de pharmacovigilance de leur lieu d'exercice.

Aussi, dans le cadre de la mise en place d'un plan d'accompagnement et de suivi, parallèlement à la mise à disposition de Gardasil[®], le laboratoire Sanofi Pasteur MSD a créé un registre grossesse, ayant pour but de surveiller toute femme vaccinée à tort avec Gardasil[®] durant une grossesse. Tout professionnel de santé observant ce type de cas, ainsi que la femme concernée, peut se procurer ce registre grossesse grâce à un numéro vert (0 825 856 868) et un site internet www.spmsdregistregrossesse.com.

4.6. DATES CLES DE GARDASIL[®]

En Septembre 2006, Gardasil[®], vaccin papillomavirus humain quadrivalent types 6, 11, 16 et 18, obtient son autorisation de mise sur le marché [18].

La spécialité Gardasil[®] est commercialisée et disponible dans les pharmacies d'officine françaises en novembre 2006.

En mars 2007, le Comité Technique de Vaccination (CTV) et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) émettent des recommandations vis-à-vis de la vaccination papillomavirus tétravalente.

Le journal officiel du 11 juillet 2007 admet le remboursement par l'assurance maladie de la spécialité Gardasil[®] pour son utilisation dans le cadre des indications de son autorisation de mise sur le marché.

Le 14 décembre 2007, le vaccin est inscrit au calendrier vaccinal 2008, sur avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).

En janvier 2008, l'agence européenne du médicament ou EMEA rapporte deux décès survenus après vaccination par Gardasil[®]. En mai 2008, cette même agence modifie le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour y inclure le syndrome de Guillain-Baré, suite à des cas signalés aux Etats-Unis.

En juillet 2008, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) présente le premier bilan de surveillance de Gardasil[®] en France. Les principales données qui ressortent de ce bilan sont citées ci-après.

1. Près de 800 000 jeunes filles et jeunes femmes ont été vaccinées par Gardasil® à fin juin 2008.
2. La grande majorité des notifications recueillies concernent des effets indésirables connus bénins et transitoires, avec prédominance des réactions au site d'injection (douleur), fièvre et syncope vagale.
3. Quelques effets indésirables graves ayant nécessité une hospitalisation ont été rapportés, mais tous concernaient des réactions attendues telles que des syndromes fébriles, des arthromyalgies ou des syncopes. Tous ont été d'évolution favorable.
4. Aucun décès à la suite de vaccination par Gardasil® n'a été rapporté.
5. Sur la trentaine de cas de vaccination effectuée chez des femmes enceintes, aucun effet indésirable n'a été signalé.

L'AFSSAPS a également précisé lors de ce bilan qu'aucun lien de causalité n'a pu être démontré entre la vaccination par Gardasil® et les décès et les cas de syndrome de Guillain-Baré signalés par l'ENEA.

En conclusion de ce premier bilan de surveillance de Gardasil® en France, l'AFSSAPS n'a pas appelé à modifier les RCP du vaccin.

4.7. EFFICACITE ET OBJECTIF DE SANTE PUBLIQUE

4.7.1. Gardasil® : une efficacité prouvée

Le développement clinique de Gardasil® a inclus un programme de grande envergure, réalisé sur plus de 20 000 jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans et dans 33 pays du monde, afin d'en démontrer l'efficacité [7].

Une étude a montré que Gardasil® induit une séroconversion chez plus de 99 % des femmes vaccinées, les taux moyens d'anticorps atteignant des niveaux nettement supérieurs à ceux retrouvés après une infection naturelle [27]. Ceci est la preuve de l'immunogénicité de Gardasil®.

Les analyses combinées effectuées sur les 20 000 jeunes femmes ont permis d'évaluer l'efficacité de Gardasil® dans la prévention des principales lésions dues aux HPV.

	Nombre de cas observés		Efficacité calculée
	Gardasil®	Placebo	
CIN 2 et 3	1	85	99 %
VIN 2 et 3	0	8	100 %
Condylomes acuminés	2	160	99 %

Tableau XII : Evaluation de l'efficacité de Gardasil® calculée selon les résultats du programme d'étude international (d'après [7])

D'autres études contrôlées versus placebo [20] ont enfin attesté de la persistance de l'efficacité protectrice de Gardasil® pendant au moins cinq années après la réalisation du schéma vaccinal.

Toutes ces données concluent à l'immunogénicité de Gardasil®, ainsi qu'à son efficacité, réelle et durable, pour la prévention des infections aux HPV de type vaccinal 6, 11, 16 et 18.

La mise en place de la vaccination massive par Gardasil® de l'ensemble des jeunes filles françaises peut ainsi espérer diminuer grandement l'impact des pathologies à HPV dans la population française. On attend en effet une diminution rapide, de l'ordre de 50 %, du taux de frottis anormaux chez les femmes vaccinées [23].

4.7.2. Objectifs de Santé Publique

La vaccination par Gardasil® est inefficace chez les femmes déjà infectées par un papillomavirus de type vaccinal. Il s'agit d'un vaccin uniquement prophylactique et non thérapeutique.

Pour cette raison et aussi car la contamination par HPV intervient lors des premières années de la vie génitale, l'objectif de Santé Publique est à présent que toutes les jeunes filles françaises soient vaccinées à l'âge de quinze ans.

Les recommandations actuelles préconisent une vaccination des jeunes filles à l'âge de quatorze ans.

La période de vaccination de douze mois est particulièrement étroite. Elle correspond en outre à une sorte d'entre-deux, durant lequel les patientes ne sont plus suivies par le pédiatre et peut-être pas encore par le médecin généraliste.

Ainsi la crainte de certains médecins est que le rattrapage, pour les jeunes femmes de 15 à 23 ans, non encore sexuellement actives, ne devienne trop souvent la norme.

Au contraire de la France, certains pays recommandent une vaccination dès l'âge de neuf ans. Certains auteurs s'attendent à ce que la France se retrouve avec un taux de couverture vaccinal inférieur à celui de pays comparables [23]. Il est possible qu'une réévaluation intervienne dans quelques années, concernant la fenêtre d'âge préconisé pour la vaccination.

4.8. CONCLUSION

Gardasil[®] est un vaccin tétravalent recombinant incluant les types 6, 11, 16 et 18 des papillomavirus humains. Sa couverture vaccinale prétend ainsi protéger contre :

- 70 % des cancers et dysplasies de haut grade du col de l'utérus (pseudoparticules de types 16 et 18),
- 70 % des dysplasies de haut grade de la vulve et du vagin (types 16 et 18),
- 90 % des condylomes acuminés ou verrues génitales (types 6 et 11).

Fabriqué à partir de pseudoparticules virales et ne contenant pas d'ADN viral, Gardasil[®] est totalement dépourvu de pouvoir oncogène. De plus, de nombreuses études menées au cours de son développement attestent de son efficacité.

Depuis sa mise sur le marché, effectuée en novembre 2006, l'AFSSAPS a émis un premier bilan de surveillance, dans l'ensemble très positif sur l'utilisation de ce vaccin.

Gardasil[®] fait à présent partie du calendrier vaccinal officiel français. Il devra être proposé à toute jeune fille dès ses quatorze ans.

5. CONCLUSION

Les papillomavirus sont les seuls représentants de la grande famille des papillomaviridae. Les nombreux papillomavirus humains ou HPV, plus de 120 génotypes à ce jour découverts, sont tous responsables de pathologies chez l'homme.

Ces pathologies peuvent être très répandues dans le monde, telles que les verrues cutanées, ou plus rares comme l'épidermodysplasie verruciforme.

Ces atteintes dues aux HPV sont classés selon leur localisation, due au tropisme préférentiel du génotype du virus responsable. Les atteintes muqueuses génitales sont les plus étudiées, notamment chez la femme, puisqu'en cas de persistance de l'infection, un phénomène de carcinogénèse peut se produire et alors donner lieu à des lésions cancéreuses.

Parmi ce type de lésion, on trouve le cancer du col de l'utérus, deuxième cancer de la jeune femme française âgée de moins de 44 ans. Ce cancer est un réel problème de Santé Publique actuel.

Même si le traitement de ce cancer est à ce moment tout à fait maîtrisé, son impact, psychologique pour les patientes, économique pour la société, demeure important. C'est pourquoi la prévention primaire des infections dues aux HPV est un objectif primordial pour les autorités sanitaires françaises.

L'information de la population à risque, appartenant à cette prévention, est un point tout à fait important et a été maintenu dans les recommandations officielles, malgré les progrès de dépistage et depuis peu la mise en place de la vaccination sur le territoire français.

Des recommandations nationales émettent un schéma de dépistage à suivre, mais celui-ci est encore mal appliqué. Le dépistage des infections génitales à HPV est encore tout à fait désorganisé en France, point fortement dommageable à la volonté de prise en charge précoce des lésions, afin d'en limiter l'évolution.

En novembre 2006, la spécialité Gardasil[®], premier vaccin antipapillomavirus, fait son apparition sur le marché français des spécialités pharmaceutiques. Il s'agit d'un vaccin d'efficacité prouvée et persistante, tout à fait dépourvu de pouvoir oncogène. Son accès simple, par prescription de médecin généraliste et délivrance en pharmacie d'officine, et la campagne médiatique associée font espérer une régression rapide des infections à HPV.

Si la vaccination vient confortablement compléter l'arsenal préventif de ces infections à HPV, elle ne supplante en aucun cas le dépistage. Tout de même, ce dépistage suit un schéma décisionnel différent au sein de la population vaccinée.

L'association de l'information de la population, du dépistage et de la vaccination est indispensable à une lutte efficace contre les infections à HPV.

Un autre problème demeure en France quant à la vaccination par Gardasil[®] : l'âge préconisé pour la vaccination des jeunes filles ne paraît pas être idéal pour espérer une observance parfaite au sein de l'ensemble de la population.

Enfin, l'évocation des infections génitales à HPV ne doit être séparée de celle des infections sexuellement transmissibles, ou IST, même si la transmission cutanéomuqueuse de ces virus leur confère un statut particulier, qui est difficilement enrayé par les méthodes de prévention habituelles des IST.

Pour conclure, l'arrivée de la vaccination anti-HPV est un bénéfice incontestable dans la lutte contre les infections à papillomavirus. Toutefois, il me semble que certaines étapes de la prévention pourraient être encore améliorées.

Si à présent la plupart des français a entendu parler de Gardasil® par les spots publicitaires télévisés, peu en comprennent le fondement. L'association virus-cancer du col de l'utérus n'est encore pas assez connue, tout comme le caractère quasi-obligatoire du contact avec un HPV durant la vie sexuelle.

Le dépistage des lésions dues aux HPV sur le territoire français, incitant les femmes à subir un frottis de dépistage tous les trois ans, doit être organisé et inclus dans le suivi thérapeutique normal des personnes ayant une activité sexuelle.

Hommes et femmes devraient être encouragés à ce dépistage, car si les lésions masculines sont moins connues car moins fréquentes, elles existent, et surtout le dépistage d'une lésion à HPV chez un homme doit être le point de départ d'une prise en charge de l'ensemble de ses partenaires sexuels.

La progression de la vaccination dans la population va faire évoluer l'arbre décisionnel du dépistage des infections à HPV. Il est donc important d'assurer une observance parfaite du schéma vaccinal recommandé. Or l'âge de quatorze ans, choisi en France pour débiter la vaccination, correspond à un moment peu propice au suivi médical des jeunes filles. Le caractère persistant de l'efficacité de Gardasil®, démontré par plusieurs études, devrait pouvoir recommander une vaccination plus précoce et tout aussi efficace.

6. BIBLIOGRAPHIE

[1] D.RIETHMULLER J.P.SCHAAL C.MOUGIN – Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain
Gynécol Obstét Fertil 30, 139-46
Mars 2000

[2] Prévention du cancer du col de l'utérus dans votre officine - Dépistage et vaccination... ..
tous les acteurs de santé sont concernés - Guide Pratique Officiel
Plaquette destinée aux professions officinales n°401302 par Sanofi Pasteur MSD
Juin 2007

[3] S.HANTZ – Expérience sur le dépistage génomique des infections à papillomavirus humains sur prélèvements cervicaux
Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine n°109 soutenue à l'université de Limoges le 25 mars 2005 (pages 12 à 24 et 41 à 43)
Mars 2005

[4] S.DOUVIER S.DALAC – Infections à papillomavirus
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 8-054-A-10
2004

[5] F.DENIS S.HANZ S.ALAIN – Clairance, persistance et récurrence de l'infection à papillomavirus
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 430-440
Avril 2008

[6] S.ALAIN – Structure des papillomavirus et modalités de l'infection virale
<http://www.universalis-edu.com/article2.php?napp=&nref=C040045>
Consulté le 19 octobre 2008

[7] La prévention du cancer du col de l'utérus à l'heure de la vaccination
Plaquette d'information destinée aux professions médicales n°4012428 par Sanofi Pasteur MSD
Janvier 2008

[8] S.HANTZ S.ALAIN F.DENIS – Vaccins prophylactiques antipapillomavirus : enjeux et perspectives
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 34 647-655
Juin 2006

[9] S.JOLLY P.PINON M.OTTOMANN A.CORBIN – La famille des papillomaviridae : tropisme cellulaire et cycle de réplication
http://bologie.ens-lyon.fr/XML/db/bio/viro/metadata/LOM_V05_3C1_Papilloma_Replic_Tropisme.b.xml
Consulté le 5 août 2009

[10] C.DELLOYE E.GAUTIER M.OTTMANN A.CORBIN – Epidémiologie et pouvoir pathogène des papillomavirus humains
http://biologie.ens-lyon.fr/ressources/virologie/papillomaviridae/XML/db/bio/viro/metadata/com_V05_2D1_Papilloma_Epidemio_Patho.b.xml
Consulté le 5 août 2009

[11] Cancers du col de l'utérus - Les données françaises
Plaquelette d'information destinée aux professions médicales n°4013307 Sanofi Pasteur MSD
Mars 2008

[12] J.F.STALDER – HPV
<http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-dermatologie/Cycle2/Poly/2400faq.asp>
Consulté le 5 août 2009

[13] L'essentiel sur Gardasil®
Plaquelette d'information destinée aux professions médicales n°4012161 par Sanofi Pasteur MSD
Juin 2007

[14] D.RIETHMULLER – Le cancer du col de l'utérus
Le Quotidien du Pharmacien n°2587, Formation Continue n°22, Cahier 2
19 juin 2008

[15] La vaccination par Gardasil®
Plaquelette d'information destinée au grand public n°4012977 par Sanofi Pasteur MSD
Juin 2007

[16] Le saviez-vous ? Prévention du cancer du col de l'utérus
Plaquelette d'information destinée au grand public n°4011384 par Sanofi Pasteur MSD
Décembre 2006

[17] L.MARIE-SCEMAMA – Cancer du col de l'utérus - Le dépistage garde toute sa place
Le Quotidien du Médecin n°8327 page 10
7 Mars 2008

[18] Prévention du cancer du col de l'utérus, où en est-on aujourd'hui ?
Impact Pharmacien édition spéciale, en collaboration avec les laboratoires Sanofi Pasteur MSD
Novembre 2008

[19] H.PEIGUE-LAFEUILLE – Les vaccins contre les papillomavirus : enjeux et débats
La Revue de Médecine Interne 28 805-809
Juillet 2007

[20] Gardasil® - Vaccin pour la prévention du cancer du col de l'utérus avec 4 types de papillomavirus
Plaquelette d'information destinée aux professions médicales n°4013204 par Sanofi Pasteur MSD
Février 2008

[21] J.MONSONEGO J.-G.BREUGELMANS S.BOUÉE A.LAFUMA S.BENARD V.REMY
– Incidence, prise en charge et coût des condylomes acuminés anogénitaux chez les femmes consultant leur gynécologue en France
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 35 107-113
Janvier 2007

[22] VIDAL 2009
Le dictionnaire, 85^{ème} édition
2009

[23] P.JUDLIN V.BARGOINT – Vaccination contre le HPV - Les généralistes doivent s'engager
Le Quotidien du Médecin n°8330 (page 8)
12 Mars 2008

[24] Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent
Haut Conseil de la Santé Publique
Décembre 2007

[25] Commission de la transparence
Avis de la Haute autorité de santé
Avril 2007

[26] Quelle place pour le vaccin papillomavirus humain (Gardasil®) dans la prévention du cancer du col ?
Bon usage du médicament – Haute Autorité de Santé
Août 2007

[27] Résumé et caractéristiques du produit Gardasil® (RCP)
Sanofi Pasteur MSD
2008

[28] Calendrier vaccinal 2008, Avis du Haut conseil de la santé publique
Bulletin épidémiologique hebdomadaire, n°16-17
22 avril 2008

[29] Cours de dermatologie : les dermatoses viro-induites
www.uvp5.univ-paris5.fr
Consulté le 5 septembre 2009

7. TABLE DES MATIERES

Page 5	1. INTRODUCTION
Page 7	2. LES PAPILLOMAVIRUS
Page 9	2.1. Introduction
Page 9	2.2. Classification
Page 9	2.2.1. Famille des papillomaviridae
Page 10	2.2.2. Différents types de papillomavirus humains
Page 11	2.3. Structure du virion de papillomavirus
Page 11	2.3.1. Structure générale
Page 11	2.3.2. Génome
Page 13	2.3.3. Rôle des protéines chez HPV
Page 15	2.4. Comportement viral chez l'homme
Page 15	2.4.1. Mécanismes de l'infection
Page 16	2.4.2. Modalités de transmission
Page 16	2.4.3. Evolution de l'infection
Page 18	2.5. Réactions de l'hôte face à l'infection
Page 18	2.5.1. Réaction immunitaire de l'hôte
Page 19	2.5.2. Facteurs influençant la persistance
Page 21	2.5.3. Récidives
Page 23	2.6. Pathologies dues aux HPV
Page 23	2.6.1. Infections cutanées
Page 25	2.6.2. Infections muqueuses extra-génitales
Page 26	2.6.3. Infections muqueuses génitales
Page 30	2.7. Conclusion
Page 31	3. LA PREVENTION
Page 33	3.1. Introduction
Page 33	3.2. Prévention médicale
Page 33	3.2.1. Définition
Page 34	3.2.2. Prévention primaire
Page 34	3.2.3. Prévention secondaire

Page 35	3.3 Dépistage et diagnostic des infections à HPV
Page 35	3.3.1. Organisation française
Page 36	3.3.2. Frottis cervicovaginal
Page 38	3.3.3. Colposcopie
Page 40	3.3.4. Histologie des biopsies
Page 41	3.3.5. Hybridation moléculaire
Page 43	3.3.6. Cas des lésions muqueuses génitales masculines
Page 43	3.4. Prise en charge des lésions génitales
Page 43	3.4.1. Orientation générale
Page 44	3.4.2. Verrues génitales ou condylomes acuminés
Page 45	3.4.3. Lésions de bas grade
Page 46	3.4.4. Lésions de haut grade
Page 46	3.4.5. Carcinomes
Page 47	3.5. Vaccination
Page 47	3.5.1. Débats et recommandations
Page 48	3.5.2. Epidémiologie et enjeux
Page 50	3.5.3. Cervarix® et Gardasil®
Page 54	3.5.4. Avis des Conseils de Santé français
Page 55	3.6. Synergie entre vaccination et dépistage
Page 55	3.6.1. Arbre décisionnel du dépistage
Page 56	3.6.2. Evolution des lésions dépistées
Page 59	3.6.3. Avis des Conseils de Santé français
Page 59	3.7. Conclusion
Page 60	4. LE GARDASIL®
Page 62	4.1. Introduction
Page 62	4.2. Présentation générale
Page 62	4.2.1. Données pharmaceutiques
Page 63	4.2.2. Composition
Page 63	4.2.3. Conservation et élimination
Page 64	4.3 Utilisation
Page 64	4.3.1. Indications
Page 64	4.3.2. Calendrier vaccinal
Page 65	4.3.3. Modalités de l'injection
Page 66	4.4. Notions à prendre en compte avant l'injection
Page 66	4.4.1. Contre-indications
Page 66	4.4.2. Précautions d'emploi
Page 66	4.4.3. Cas particuliers

Page 67	4.5. Notions à prendre en compte après l'injection
Page 67	4.5.1. Interactions
Page 68	4.5.2. Effets indésirables
Page 69	4.5.3. Pharmacovigilance
Page 69	4.6. Dates clés de Gardasil®
Page 70	4.7. Efficacité de Gardasil®
Page 70	4.7.1. Gardasil® : une efficacité prouvée
Page 71	4.7.2. Objectifs de Santé Publique
Page 72	4.8. Conclusion
Page 73	5. CONCLUSION
Page 76	6. BIBLIOGRAPHIE
Page 80	7. TABLE DES MATIERES
Page 84	8. TABLE DES ILLUSTRATIONS

8. TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Principaux HPV en fonction des pathologies	Page 10
Figure 2 : Structure générale d'un HPV	Page 11
Figure 3 : Génome (brin codant) d'un papillomavirus	Page 12
Figure 4 : Structure génique des HPV et rôle des protéines	Page 14
Figure 5 : Multiplication virale dans l'épithélium utérin	Page 15
Figure 6 : Evolution de l'infection à HPV	Page 17
Figure 7 : Schématisation de l'évolution des lésions intraépithéliales	Page 18
Figure 8 : Facteurs influençant l'évolution de l'infection à HPV	Page 21
Figure 9 : Organisation du dépistage proposé par l'ANAES	Page 35
Figure 10 : Col utérin et différents tissus	Page 37
Figure 11 : Principe général de l'hybridation moléculaire	Page 42
Figure 12 : Impact du cancer du col de l'utérus et des lésions cervicales dues aux HPV en France en 2007	Page 50
Figure 13 : Evolution du titre d'anticorps dans le temps après vaccination	Page 53
Figure 14 : Arbre décisionnel lors du dépistage au sein de la population vaccinée	Page 56
Figure 15 : Evolution des lésions selon leur grade	Page 57
Figure 16 : Dernier diagnostic précédent celui de HSIL et proportions	Page 58

TABLEAUX

Tableau I : Pathologies cutanées associées aux différents types de HPV responsables	Page 23
Tableau II : Lésions muqueuses extra-génitales et types de HPV associés	Page 25
Tableau III : Lésions anogénitales bénignes chez la femme	Page 26
Tableau IV : Lésions anogénitales malignes chez la femme	Page 27
Tableau V : Système Bethesda pour la codification des anomalies malpighiennes en résultat de frottis cervicovaginal	Page 38
Tableau VI : Système Richart pour la codification des néoplasies intraépithéliales cervicales en résultat d'examen histologique d'un prélèvement	Page 41
Tableau VII : Avantages et inconvénients de la prise en charge des lésions	Page 44
Tableau VIII : Estimation des pourcentages de présence des types de HPV	Page 49
Tableau IX : Comparaison des deux vaccins anti HPV présents sur le marché français des spécialités pharmaceutiques	Page 52
Tableau X : Correspondance entre les codifications de Richart et de Bethesda	Page 57
Tableau XI : Effets indésirables rapportés après vaccination par Gardasil®	Page 68
Tableau XII : Evaluation de l'efficacité de Gardasil® calculée selon les résultats du programme d'étude international	Page 71

IMAGES

Image 1 : Verrues vulgaires	Page 24
Image 2 : Verrue plantaire	Page 24
Image 3 : Condylomes acuminés	Page 26
Image 4 : Cancers du col, de la vulve et anal	Page 27
Image 5 : Colposcopie d'un col normal sans préparation	Page 39
Image 6 : Colposcopie d'un col anormal sans préparation	Page 39
Image 7 : Colposcopie d'un col normal avec acide acétique	Page 39
Image 8 : Colposcopie d'un col anormal avec acide acétique	Page 39
Image 9 : Colposcopie d'un col normal avec lugol	Page 40
Image 10 : Colposcopie d'un col anormal avec lugol	Page 40

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,**
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement,**
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.**

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

BON A IMPRIMER N° 3327

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Les infections à papillomavirus, leur prévention, le Gardasil®

Les papillomavirus humains, ou HPV, sont nombreux et tous responsables de lésions, cutanées ou muqueuses, chez l'être humain. Près de 120 génotypes différents, tous à tropisme humain, ont été décrits.

Parmi les infections muqueuses, celles à localisation génitale féminine sont les plus étudiées car les plus répandues. Par persistance et cancérisation de la lésion initiale, les lésions muqueuses génitales de la femme peuvent donner lieu à un cancer du col de l'utérus, deuxième cancer de la jeune femme française. Il est à ce jour mondialement admis que cette pathologie est un cancer viro-induit.

L'arsenal préventif existant pour lutter contre les infections à HPV a été récemment complété par l'apparition de la vaccination antipapillomavirus. Le Gardasil®, premier vaccin anti-HPV, est disponible depuis novembre 2006 en France.

L'association de l'information de la population, du dépistage des lésions à HPV et de la vaccination est indispensable à une lutte efficace contre ces infections.

Infections with papillomavirus, their prevention, Gardasil®

The human papillomavirus, or HPV, are many and all responsible for lesions, cutaneous or mucous, in the human being. Nearly 120 different genotypes, all with human tropism, were described.

Among the mucous infections, those with female genital localization are studied because most widespread. By persistence and canceration of the initial lesion, the genital mucous lesions of the woman can give place to a cancer of the cervix, the second cancer of the French young woman. It is to date universally allowed that this pathology is a cancer viro-armor.

The existing preventive arsenal to fight against the infections with HPV was recently supplemented by the appearance of vaccination antipapillomavirus. Gardasil®, first anti-HPV vaccine, is available since November 2006 in France.

The association of the information of the population, of the tracking of the lesions with HPV and vaccination is essential to an effective fight against these infections.

Virologie – Pharmacie

Papillomavirus
Cancer du col de l'utérus
Dépistage
Vaccination
Gardasil

Université de Limoges
Faculté de pharmacie de Limoges
2 rue du Docteur Marcland – 87025 Limoges Cedex