

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N°103

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Camille PERRIN

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 DÉCEMBRE 2024

Gardasil et le cancer du col de l'utérus

JURY

Président :

Marie-Claude Viaud-Massuard – Enseignant Chercheur laboratoire Chimie Organique (TOURS)

Membres :

Hortense Carles – Pharmacienne Assurance Qualité DHL Supply Chain (AMILLY)

Alexia Hérissé Belaen – Pharmacienne Cheffe de projets réglementaire et qualité (TOURS)

Lisa Plesse – Pharmacienne de production Curium (PARIS)

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBault	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Le 13 décembre 2024

L'étudiant

Camille PERRIN

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

Par où commencer ? Ce n'est pas toujours évident de retranscrire ses pensées par écrit. J'ai d'ailleurs mis un certain temps avant de pouvoir écrire ces remerciements.

Après six longues années d'études à la faculté de pharmacie de Tours, une nouvelle page se tourne ! Je passe d'étudiante à pharmacienne.

Un simple merci ne suffirait pas à exprimer la gratitude que j'ai envers les personnes m'ayant soutenues dans l'écriture de cette thèse. Et pourtant je me dois d'écourter ces quelques mots autrement je pourrais écrire plusieurs pages.

C'est pourquoi, dans un premier temps, je tiens à adresser mes remerciements à madame Marie-Claude Viaud-Massuard, enseignante-chercheuse en chimie organique / Inserm centre d'étude des pathologies respiratoires, pour avoir accepté de présider et diriger cette thèse.

Je remercie également mes trois membres de jury dont font partie madame Hortense Carles, pharmacienne en assurance qualité, amie depuis le début du cursus universitaire, et avec qui j'ai partagé d'incroyables moments aussi bien à la fac qu'en dehors.

Merci à madame Alexia Hérisse Belaen, pharmacienne cheffe de projets réglementaire et qualité, et ancienne collègue que j'ai eu l'honneur de rencontrer lors de mon alternance chez Fareva et qui est très vite devenue une amie.

Merci à madame Lisa Plesse, amie et pharmacienne de production qui a croisé mon chemin en cette dernière année des études de pharmacie.

Merci donc à vous toutes d'avoir pris le temps de lire et de juger ce travail.

Un grand merci à mon amie, Maureen, la relectrice officieuse de cette thèse ! Merci pour tes précieux conseils et ton regard critique vis-à-vis de celle-ci.

Merci à mes parents qui m'ont toujours incité à croire en mes rêves et à ne jamais rien lâcher ! Merci infiniment d'avoir été là aussi bien moralement que financièrement.

A toi maman, ma source d'inspiration dans l'écriture de cette thèse et à ton combat face à cette maladie que tu as courageusement vaincue.

Merci à mon frère, Hugo, avec qui j'ai partagé quelques années d'études (et de soirées) lors de son passage éphémère sur Tours.

Je remercie également chaleureusement tous mes amis de la faculté de Tours. A toutes nos soirées passées ensemble ! Je pense notamment à Florian, Anna, Hervé, Hortense, Victor, Léa et Nicolas.

A nos séances de travaux pratiques (presque explosives) que j'ai pu partager avec Florian et sans qui, les TP auraient été moins fun.

Sans oublier mes amies de la faculté de Paris Saclay, Lisa, Marion, Simona, Claire et Alexia, et nos virées parisiennes.

Enfin, merci à mon amie, Anne-Gaëlle que j'ai rencontré lors de mon stage de cinquième année à l'hôpital Bretonneau et qui n'a pas hésité un seul moment à m'apporter son aide et ses conseils pour la soutenance.

Un grand merci à mon chéri, Louis, qui a su m'apporter quotidiennement du soutien et me rebooster dans les moments de doute.

Merci à mes beaux-parents, Véronique et David et à leur soutien infaillible quant à mes choix professionnels.

Cela peut sembler étrange mais je remercie également mon compagnon à quatre pattes, Patch, qui m'a rejoint en troisième année de pharmacie et qui a vite pris la place de mascotte de promo.

En conclusion, cette thèse est le fruit d'un travail collectif. Je suis reconnaissante envers chacun d'entre vous. Alors encore une fois, merci pour tout !

Table des matières : Gardasil et le cancer du col de l'utérus

I.	Physiologie de l'appareil génital féminin	16
1.	Généralités	16
2.	Le vagin.....	16
3.	Le clitoris	17
4.	Glandes vestibulaires majeures.....	19
5.	Les trompes de Fallope.....	19
6.	Les ovaires	21
A.	Anatomie.....	21
B.	Cycle ovarien.....	21
7.	L'utérus.....	24
A.	Anatomie.....	24
B.	Cycle utérin	27
II.	Papillomavirus	29
1.	Qu'est-ce qu'un virus ?.....	29
2.	Famille	29
3.	Phylogénie	29
4.	Structure du virus	30
		31
5.	Mode de transmission du virus	32
6.	Tropisme de l'HPV	32
7.	Cycle viral des papillomavirus	34
A.	L'infection latente ou phase non productive	36
B.	L'infection productive ou phase productive	36
C.	Infection transformante.....	37
8.	Carcinogénèse virale	38
A.	Protéine E6.....	39
B.	Protéine E7.....	40
C.	Relation entre la protéine E6 et E7	41
D.	Télomérase	42
9.	Réponse immunitaire	43
A.	Réponse immunitaire innée.....	43
B.	Immunité à médiation humorale	45
C.	Immunité à médiation cellulaire	45

10.	Spécificité génétique de l'hôte	46
11.	Résumé	47
III.	Partie 1 : Histologie - le cancer du col de l'utérus	48
1.	Définitions : état précancéreux, tumeur et cancer	48
2.	Épidémiologie.....	49
3.	Transmission du virus	51
A.	Cofacteurs de risques avérés	51
a.	Cofacteurs de risques environnementaux.....	51
b.	Cofacteurs de risques comportementaux	51
c.	Cofacteurs de risques individuels	52
B.	Cofacteurs de risques suspectés	52
a.	Cofacteurs de risques environnementaux.....	52
b.	Cofacteurs de risques comportementaux	52
c.	Cofacteurs de risques individuels	53
4.	Les tumeurs bénignes (non cancéreuses)	53
A.	Polype endocervical	53
B.	Kyste de Naboth.....	53
C.	Léiomyome ou fibrome Cervical	54
D.	Les hémangiomes	54
5.	Changements cellulaires pouvant aboutir ou non à un état précancéreux	54
A.	Les dystrophies du col.....	54
B.	La métaplasie du col.....	54
a.	La métaplasie.....	54
b.	La ré-épithélialisation	54
6.	État précancéreux du col de l'utérus pouvant aboutir ou non à un cancer	55
A.	Dysplasie cervicale - Cellules malpighiennes anormales	55
B.	Dysplasie légère (CIN1) - lésions de bas grade.....	57
C.	Dysplasie moyenne (CIN2) et sévère (CIN3) - lésions de haut grade	57
D.	Carcinome in situ - Cellules glandulaires anormales.....	59
7.	Cancer : les tumeurs malignes.....	59
A.	Cancer épidermoïde.....	62
B.	Adénocarcinome	63
C.	Carcinome adénoquameux	64
8.	Système de classification des cancers du col de l'utérus : la classification TNM / FIGO	64
a.	Les stades I.....	65
b.	Les stades II.....	65

c.	Les stades III.....	65
d.	Les stades IV	66
IV.	Partie 2 : Pathologie - le cancer du col de l'utérus.....	67
1.	Symptômes du cancer du col de l'utérus	67
2.	Prévenir la maladie.....	67
A.	Frottis cervico-utérin.....	67
a.	Généralités	67
b.	Femmes entre 25 et 29 ans	68
c.	Femmes entre 30 et 65 ans	68
B.	Vaccination contre les papillomavirus humain	69
3.	Diagnostiquer la maladie.....	69
5.	Traitement curatif	69
A.	La chirurgie.....	70
a.	L'hystérectomie	70
b.	Trachélectomie / Amputation du col de l'utérus : chirurgie conservatrice	71
c.	Conisation : la résection locale du col de l'utérus	71
d.	Effets indésirables et complications de la chirurgie	72
B.	La radiothérapie.....	73
a.	Radiothérapie externe.....	73
b.	Radiothérapie interne : Curiethérapie.....	75
C.	Chimiothérapie	77
a.	Inhibiteurs de la topoisomérase I	78
b.	Inhibiteurs de la topoisomérase II	78
c.	Poisons du fuseau mitotique	78
d.	Agents alkylants.....	79
e.	Antimétabolites	79
D.	L'immunothérapie ou thérapie ciblée.....	80
E.	Mycothérapie : le Shiitaké	81
5.	Pronostic.....	81
V.	Le vaccin Gardasil 9	82
1.	Généralités	82
2.	Autorisation de mise sur le marché.....	82
3.	ASMR et SMR.....	83
4.	Indication.....	84
5.	Liste I	84
6.	Administration.....	84

7. Composition qualitative et quantitative entre Gardasil® et Gardasil 9®	85
8. Adjuvant	85
9. Schéma vaccinal en France	86
10. Immunogénicité	87
A. Les anticorps neutralisants	87
11. Efficacité de la vaccination	88
A. Efficacité du vaccin Gardasil 9® comparée à celle du vaccin Gardasil®	88
a. Souches 6, 11, 16 et 18	89
b. Souches additionnelles 31, 33, 45, 52 et 58	89
B. Efficacité du vaccin Gardasil 9® comparée à celle du vaccin Cervarix®	89
12. Couverture vaccinale en France	89
13. Couverture vaccinale dans le monde	91
14. Campagne de vaccination	92
A. Vaccination gratuite au collège	92
B. Vaccination à l'officine	95
14. Interactions avec d'autres médicaments	95
A. Avec d'autres vaccins	95
B. Avec des contraceptifs hormonaux	95
15. Alternative thérapeutique	95
A. Candidat Vaccin « Lenti-HPV-07 »	95
VI. Conclusion	97

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AGC	Cellule glandulaire atypique
AIS	Adénocarcinome in situ
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
ARN	Acide ribonucléique
ASMR	Amélioration du service médical rendu
BPV	Bovine Papillomavirus
CFS	Common fragile site
CIN	Cervical Intra-epithelial Neoplasia
CIS	Carcinome in situ
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
DES	Diéthylstilbestrol
EGF	Epidermal Growth factor (facteur de croissance)
EPPI	Eau pour préparation injectable
FDA	Food and drug administration
FSH	Hormone folliculostimulante
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HLA	Human leukocyte antigen system
HPV	Human Papillomavirus
HPV-HR	Human Papillomavirus High-risk
hTERT	Human telomerase reverse transcriptase
IFN	Interféron
IgA / IgG	Immunoglobuline A / G
IL-8 /IL-18	Interleukine 8 / 18
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Long control region
LH	Hormone lutéinisante
LIEBG	Lésions intra-épithéliales de bas grade
LIEHG	Lésions intra-épithéliales de haut grade
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
OMS	Organisation mondiale de santé
ORI	Origine de répllication
ORL	Oto-rhino-laryngologiste
PAMPs	Pathogen Associated Molecular Patterns
PD1	Programmed cell death 1
PDGF	Platelet-derived growth factor
Protéine E	Protéine Early
Protéine L	Protéine Late
PRRs	Pathogen Recognition Receptors
RCMI	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
SMR	Service médical rendu
TEP	Tomographie par émission de positons
TLRs	Toll-Like Receptors
TNM	Tumeur / Ganglion (Node) / Métastase
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VIN / VAIN	Vulve / Vaginal intraepithelial neoplasia
VLP	Virus Like particles

Liste des figures

Figure 1. Coupe transversale de l'appareil génital féminin ¹	16
Figure 2. Représentation schématisque du clitoris ¹	18
Figure 3. Parties génitales externes de la femme ¹	18
Figure 4. Représentation schématisque de l'utérus et des trompes utérines ⁸	19
Figure 5. Folliculogénèse ¹²	22
Figure 6. Corps jaune ¹²	23
Figure 7. Différentes parties de l'utérus ¹	24
Figure 8. Muqueuse utérine en phase pré-ovulatoire ¹⁴	25
Figure 9. Muqueuse utérine en phase post-ovulatoire ¹⁴	25
Figure 10. Angles d'antéflexion et d'antéversion ¹	26
Figure 11. Variation des taux d'hormones dans le sang lors d'un cycle de 28 jours ¹¹	28
Figure 12. Papillomavirus humain au microscope électronique ²¹	29
Figure 13. Arbre phylogénétique ²³	30
Figure 14. Structure de l'HPV-16 ²⁰	30
Figure 15. Différentes fonctions des protéines de papillomavirus ²⁰	31
Figure 16. Différentes souches de papillomavirus ²⁰	32
Figure 17. Les différents types de lésion cutanéomuqueuses en fonction du génotype viral ²⁰	33
Figure 18. Classification des HPV en fonction de leur pouvoir pathogène ²⁰	33
Figure 19. Cycle viral du papillomavirus ²⁰	34
Figure 20. Différenciation phase non productive et phase productive ²⁰	36
Figure 21. Différenciation de l'épiderme en fonction des protéines de l'HPV ²⁰	37
Figure 22. Cycle viral normal et évolution vers une prolifération maligne ²⁰	38
Figure 23. Rôle de l'oncoprotéine E6 lors de son intégration à la cellule hôte ²⁰	40
Figure 24. Rôle de l'oncoprotéine E7 lors de son intégration à la cellule hôte ²⁰	41
Figure 25. Mécanismes d'actions conjointes de E6 et E7 ²⁰	41
Figure 26. Processus normal des télomères ²⁸	42
Figure 27. Fonctionnement de hTERT ³⁰	42
Figure 28. Physiopathologie de l'infection à l'HPV et réponse immunitaire ²⁵	44
Figure 29. Mécanismes de clairance et / ou persistance de l'HPV ²⁰	46
Figure 30. Stades précancéreux ³¹	48
Figure 31. Stades cancéreux ³¹	49
Figure 32. Taux d'incidence estimés du cancer du col de l'utérus selon l'âge en 2020 ³⁷	50
Figure 33. Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus en France ⁴⁰	50
Figure 34. Aspect cytologique des CIN1 (a), CIN2 (b) et CIN3 (c) (x20) ⁴⁹	55
Figure 35. Probabilité de régression, de persistance et évolution vers le cancer ⁴⁹	56
Figure 36. Koilocyte ⁵⁰	56
Figure 37. Histologie d'une CIN1 (x20) ⁴⁹	57
Figure 38. Histologie d'une CIN2 ⁴⁹	57
Figure 39. Histologie d'une CIN3 ⁴⁹	58
Figure 40. Évolution des CIN ⁵²	58
Figure 41. Adénocarcinome in situ (x10) ⁴⁹	59
Figure 42. Localisation du carcinome épidermoïde et de l'adénocarcinome ⁵⁴	60
Figure 43. Histologie de l'adénocarcinome et du carcinome épidermoïde ²⁰	61
Figure 44. Histologie du cancer épidermoïde invasif kératinisant (x10) ⁵⁶	62
Figure 45. Histologie du cancer épidermoïde invasif non kératinisant (x10) ⁵⁶	63
Figure 46. Histologie de l'adénocarcinome invasif bien différencié (x20) ⁵⁶	63

Figure 47. Évolution du cancer du col de l'utérus ⁵⁷	64
Figure 48. Schéma récapitulatif de l'infection incidente à l'infection persistante à l'HPV ²⁰	66
Figure 49. Représentation schématisée du frottis ⁶¹	68
Figure 50. Colposcopie d'une patiente présentant une CIN1 ¹	69
Figure 51. Applicateur utilisé en curiethérapie ⁷⁰	76
Figure 52. Principe de l'immunothérapie ⁷⁶	80
Figure 53. Taux de survie à 1 an et 5 ans (en%) et en intervalle de confiance à 95% du col de l'utérus ⁸⁰	81
Figure 54. Vaccin Gardasil® ⁸¹	82
Figure 55. ASMR du Gardasil 9 ⁸⁵	83
Figure 56. SMR du Gardasil 9 ⁸⁵	84
Figure 57. Composition des différents vaccins Gardasil en quantité de substances actives et en adjuvant ⁸⁷	85
Figure 58. Évolution de la couverture vaccinale chez les filles âgées de 15 ans ⁸³	90
Figure 59. Couverture vaccinale en France chez les filles âgées de 15 à 18 ans en 2021 ⁹⁴	90
Figure 60. Couverture vaccinale en fonction des pays en 2017 ⁹⁶	91
Figure 61. Campagne de vaccination Avril 2023 ⁹⁹	93
Figure 62. Campagne de vaccination Septembre 2023 ⁹⁸	94

Introduction

Le cancer du col de l'utérus se classe en 4^{ème} position parmi les cancers les plus fréquents chez la femme à l'échelle internationale. Chaque année, c'est approximativement 600 000 nouveaux cas et plus de 300 000 décès.

Le cancer du col de l'utérus est une tumeur maligne qui se développe à partir des cellules superficielles du col utérin, à la jonction entre l'endocol et l'exocol.

Imputable au papillomavirus, virus nu à ADN bicaténaire, le processus de cancérisation se développe sur plusieurs années. Le papillomavirus a plusieurs souches dont certaines plus virulentes que d'autres. En effet, certaines sont à l'origine d'infections bénignes telles que les verrues alors que d'autres, notamment les souches 16 et 18, sont à l'origine de cancers. Ces dernières sont qualifiées de papillomavirus à haut risque.

Dans la plupart des cas, l'infection au papillomavirus guérit spontanément. Cependant, dans 10% des cas, le virus persiste. Des lésions précancéreuses sont alors susceptibles d'évoluer vers un cancer.

Les deux principaux cancers impliqués sont le cancer épidermoïde et l'adénocarcinome.

Cette maladie est une infection sexuellement transmissible (IST). Elle se transmet donc principalement lors de rapports sexuels. C'est approximativement 80% des femmes qui seront infectées au moins une fois dans leur vie par le papillomavirus.

Afin de lutter contre le papillomavirus, des moyens de prévention ont été mis en place par le gouvernement. Il en existe deux à ce jour : le frottis cervico-utérin et la vaccination. Deux vaccins sont disponibles en France le Cervarix® et le Gardasil 9®.

Mais depuis le 1^{er} janvier 2021, le vaccin Gardasil 9® est le vaccin recommandé pour toute nouvelle vaccination d'après le Haut Conseil de la santé publique.

De plus, depuis 2021, les recommandations vaccinales se sont étendues aux garçons, en plus des filles. En effet, les garçons participent également à la transmission du papillomavirus et peuvent en être affectés (cancer du pénis et de l'anus).

Malgré l'efficacité prouvée de la vaccination, la couverture vaccinale reste peu élevée en France avec un taux de 40,7% en 2020 de personnes vaccinées tous vaccins confondus (Cervarix®, Gardasil®).

Cette thèse est composée de plusieurs parties qui seront abordées au travers différents chapitres. La première partie contextualise la thèse avec la physiologie de l'appareil génital féminin. Les parties suivantes aborderont le papillomavirus puis le processus de cancérisation d'un point de vue histologique et pathologique. Enfin, la dernière partie concernera le vaccin Gardasil 9®.

I. Physiologie de l'appareil génital féminin

1. Généralités

L'appareil génital de la femme est principalement contenu dans la cavité pelvienne et le périnée. Cependant, durant la grossesse, l'utérus se développe également dans la cavité abdominale.

L'appareil génital est composé de plusieurs organes dont deux ovaires, un utérus, un vagin, un clitoris et une paire de glandes vestibulaires majeures présenté sur le dessin ci-dessous. ¹

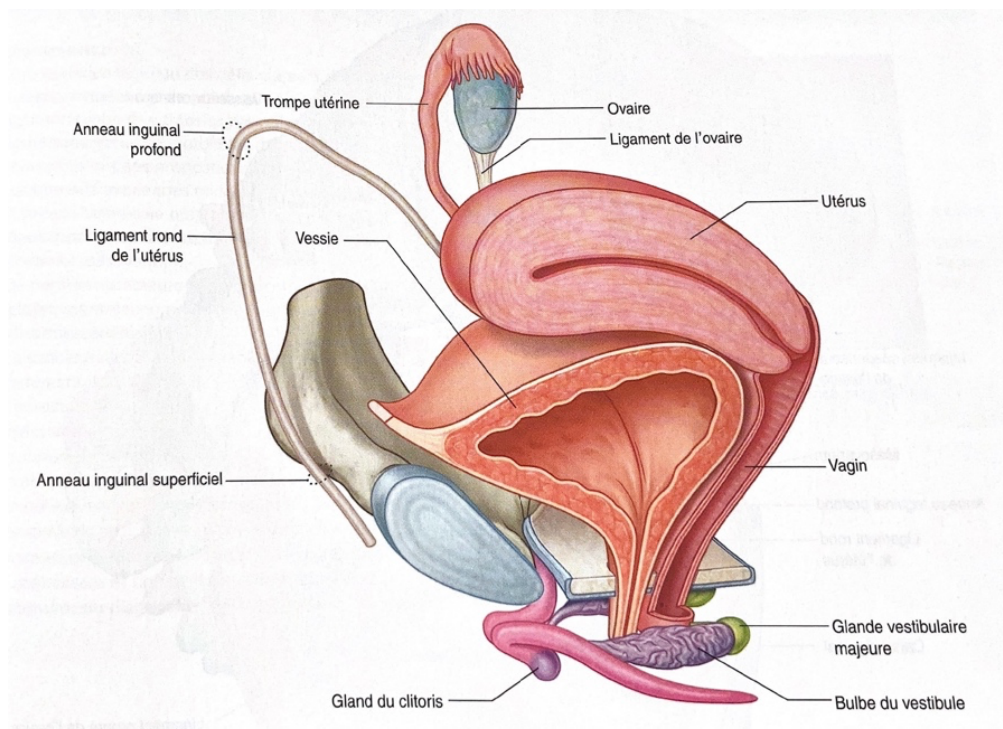


Figure 1. Coupe transversale de l'appareil génital féminin ¹

2. Le vagin

Le vagin est l'organe féminin de la copulation. C'est un tube fibromusculaire, de 7,5 à 9 centimètres, qui s'étend du périnée à la cavité pelvienne. L'extrémité supérieure est élargie et forme la voûte vaginale. La paroi antérieure du vagin est en relation avec la vessie tandis que la paroi postérieure est en relation avec le rectum. Le fornix du vagin délimite le col de l'utérus et la paroi haute du vagin. ^{1 2}

Le vagin est une voie de passage (filière pelvi-génitale) entre l'extérieur du corps de la femme et le col de l'utérus. Il a plusieurs fonctions et sert notamment de voie de passage au nouveau-né lors de l'accouchement. Il permet également les écoulements de sang lors des menstruations et reçoit le pénis lors de relations sexuelles.

La paroi vaginale est constituée de trois couches :

- La muqueuse : c'est la partie interne du vagin, autrement appelé l'épithélium, composée de cellules malpighiennes.
- La musculeuse : c'est la partie intermédiaire formée de tissu musculaire.
- L'adventice : c'est la partie externe formée de tissu conjonctif.

Le vagin est très vascularisé avec de nombreux nerfs, vaisseaux sanguins et vaisseaux lymphatiques.²

Il est soumis aux variations hormonales c'est pourquoi la flore vaginale évolue tout au long de la vie de la femme. On y retrouve la glaire cervicale produite par le col de l'utérus ainsi que l'exsudation aqueuse.

La flore vaginale est l'ensemble des microorganismes vivant dans le vagin. Elle est à 90% composée de lactobacilles. Du fait de la présence de glycogène dans la muqueuse vaginale, les lactobacilles vont faire de la fermentation lactique et ainsi produire de l'acide lactique. Cela permet d'avoir un pH acide entre 4 et 4,5.

Cette flore vaginale forme un biofilm protecteur au niveau de la muqueuse vaginale et permet d'éviter la prolifération de bactéries pathogènes.

On a en moyenne 10 millions de germes par millilitre de sécrétion vaginale. Les bactéries les plus fréquemment retrouvées sont *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus janssenii* et *Lactobacillus gasseri*.³

3. Le clitoris

Le clitoris, également appelé organe bulbo-clitoridien ou complexe clitoridien, est l'organe participant au plaisir sexuel féminin.^{4 5}

Il est composé d'une paire de corps caverneux, de forme cylindrique, et du gland du clitoris. Ces corps caverneux ont une partie fixe, la racine, et une partie libre, le corps. (*Figure 2*)

Ces deux corps caverneux sont fixées aux extrémités proximales à l'arcade pubienne et sont entourés d'une tunique albuginée. Ils mesurent entre 8 à 12 centimètres.

Ces deux attaches sont appelées les piliers du clitoris et forment la racine du clitoris. Les piliers forment le corps ascendant (environ 1 centimètre) et mesurent entre 3 à 4 centimètres.

Les extrémités distales, quant à elles, ne sont pas attachées à l'os et forment le corps descendant qui mesure environ 3 centimètres. Ce corps descendant est également appelé hampe ou tige du clitoris.

Le corps du clitoris est soutenu par un ligament suspenseur qui est rattaché à la symphyse pubienne.

Le clitoris est également composé d'une paire de structures érectiles, les bulbes du vestibule. Ces bulbes sont situés de chaque côté de l'ouverture vaginale et sont fixés à la membrane du périnée. Ce sont des corps spongieux entourés d'une fine tunique.

Le gland du clitoris, de la forme d'un pois, est relié à l'extrémité distale du corps et est relié aux bulbes du vestibule par de petites bandes de tissu érectile. Ce gland est situé sur la ligne médiane à l'extrémité du clitoris et antérieur à l'orifice de l'urètre. Il mesure entre 5 et 12 millimètres de long.⁴

Chez la femme, le clitoris et l'appareil vestibulaire forment la vulve. De chaque côté de la ligne médiane se trouvent des plis cutanés minces, appelés petites lèvres (lèvres internes). Entre elles, se trouve la région vestibulaire qui comprend l'urètre et le vagin. Chaque petite lèvre bifurque et forme

un pli médial et un pli latéral. Les plis médiaux s'unissent afin de former le frein du clitoris qui rejoint le gland du clitoris. Les plis latéraux, eux, s'unissent ventralement au-dessus du gland et du corps clitoridiens pour former le prépuce du clitoris (ou capuchon). En arrière du vestibule, les petites lèvres s'unissent et forment le frein des petites lèvres (ou fourchette).

Les orifices de l'urètre et du vagin sont en rapport avec les orifices des glandes. Les conduits des glandes vestibulaires majeures (glandes de Bartholin) s'ouvrent à proximité de l'ouverture vaginale.

Les grandes lèvres, elles, se réunissent en avant pour former le mont du pubis (*Figure 3*). Cette partie repose sur la partie inférieure de la symphyse pubienne et se situe en avant du vestibule et du clitoris. En arrière, elles sont séparées par une dépression appelée la commissure postérieure.¹

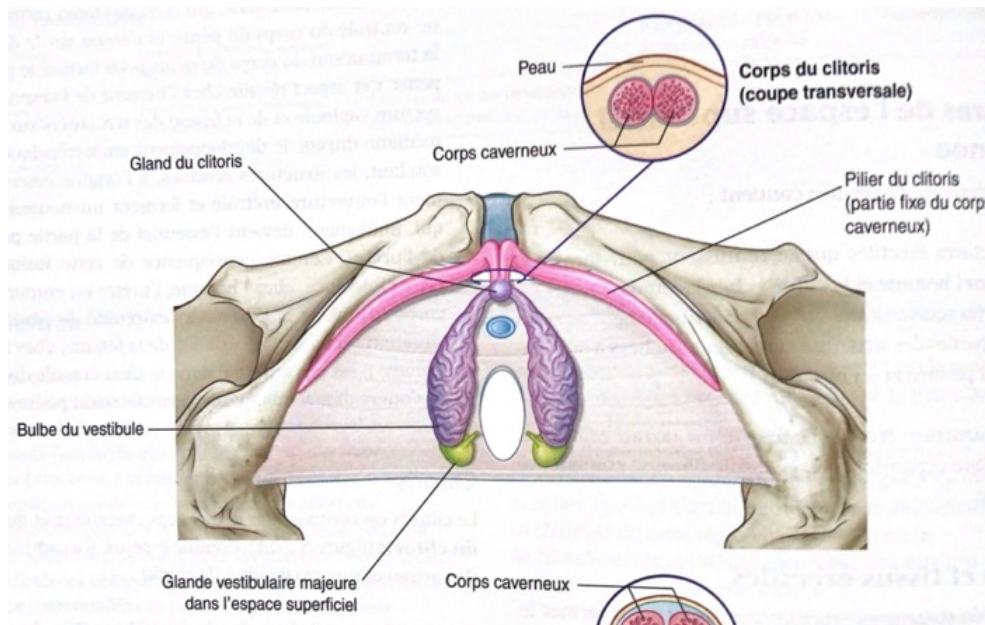


Figure 2. Représentation schématique du clitoris¹

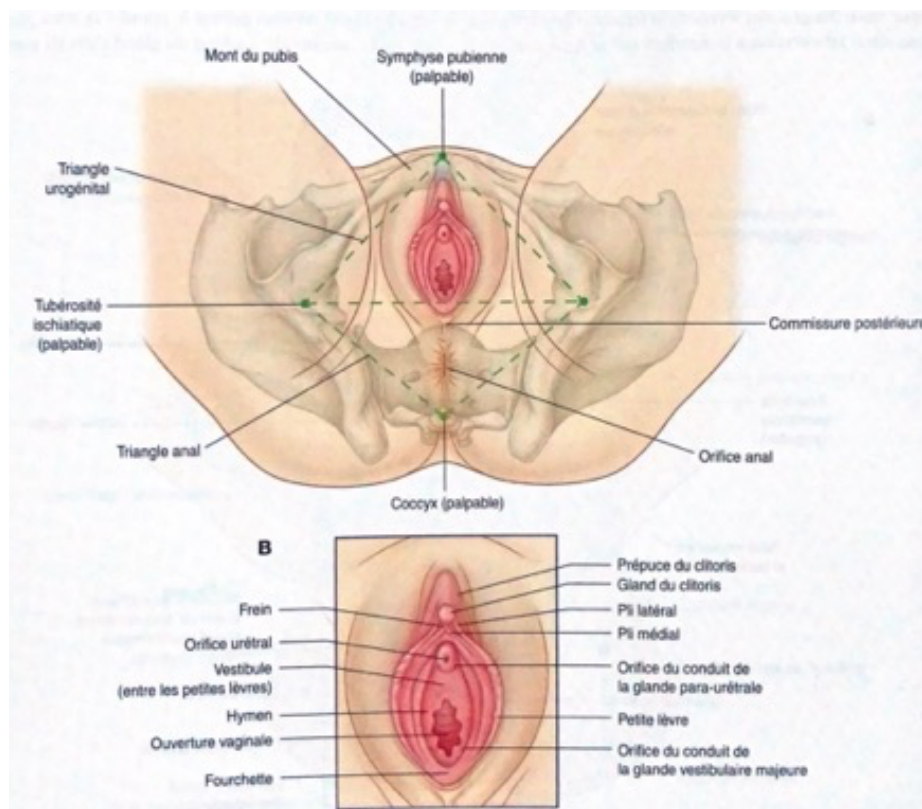


Figure 3. Parties génitales externes de la femme¹

4. Glandes vestibulaires majeures

Les glandes vestibulaires majeures également appelée glandes de Bartholin sont de petites glandes muqueuses en forme de petit pois. Elles sont situées en arrière des bulbes vestibulaires de chaque côté de l'ouverture vaginale (cf figure 3). Elles se situent dans l'espace superficiel du périnée. Le canal de chacune des glandes vestibulaires majeures s'ouvre dans le vestibule du périnée le long du bord postéro-latéral de l'ouverture vaginale. Ces glandes sécrètent en permanence un liquide incolore et filant contribuant à la lubrification de la vulve et du vagin. Elles sécrètent davantage durant les rapports sexuels.^{1 6}

5. Les trompes de Fallope

Les trompes de Fallope ou trompes utérines sont des conduits musculo-membraneux reliant l'ovaire à la partie supéro-latéral de l'utérus. Ce sont des organes très mobiles. Ces trompes permettent d'assurer le cheminement de l'ovocyte jusqu'à la cavité utérine.

Les trompes utérines sont au nombre de deux. Elles sont symétriques et mesurent entre 12 à 15 centimètres. Elles sont divisées en plusieurs parties dont l'infundibulum, l'ampoule, l'isthme et la partie utérine. (*Figure 4*)

Elles s'étendent de chaque côté de l'extrémité supérieure du corps de l'utérus. La terminaison de chaque trompe à la forme d'un cornet appelé infundibulum. À l'extrémité de l'infundibulum se trouve les franges qui sont de petites prolongations en forme de doigt. L'ampoule est la partie médiane de la trompe se projetant vers l'isthme situé au niveau du corps de l'utérus. La surface interne des trompes utérines présente de nombreux plis. Chaque trompe est composée de 4 couches superposées :

- Une séreuse : partie recouvrant la trompe sauf au niveau de la partie inférieure où est implanté le méso-salpinx
- Une tunique conjonctive sous-séreuse : partie où les vaisseaux sanguins et nerfs traversent.
- Une musculuse : partie composée de fibres lisses musculaires disposées en 2 plans (longitudinale en externe et circulaire en interne).
- Une muqueuse : partie plissée avec un épithélium cylindrique cilié

Au moment de l'ovulation, les trompes jouent un rôle dans la captation de l'ovocyte. Elles permettent également le transit des gamètes.⁷

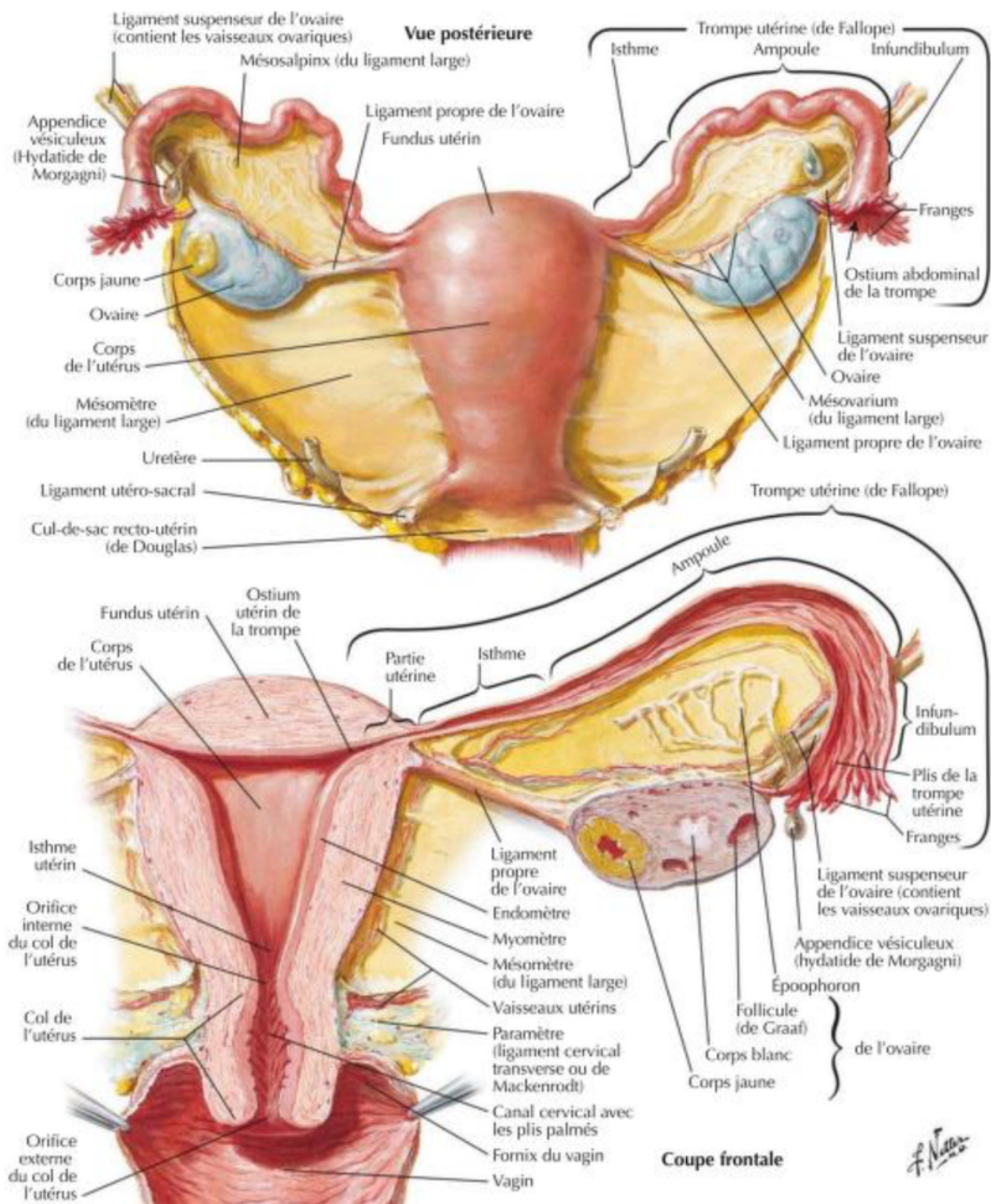


Figure 4. Représentation schématique de l'utérus et des trompes utérines ⁸

6. Les ovaires

A. Anatomie

Les ovaires sont les gonades femelles. Ils sont au nombre de deux et sont situés contre la paroi latérale pelvienne juste au-dessous de l'ouverture supérieure du pelvis. Ils ont une forme en amande et mesurent 4 centimètres de long et 1,5 centimètres d'épaisseur. Ils pèsent environ 10 grammes chacun à l'âge adulte. Ce sont des organes mobiles évoluant au cours de la vie de la femme.

Les ovaires jouent un rôle dans la reproduction avec la production des gamètes femelles, les ovules. Ils jouent également un rôle dans le cycle menstruel endocrinien dans la production des hormones sexuelles féminines : les œstrogènes et la progestérone.

L'ovaire est composé de deux couches de tissus différentes : la corticale et la médullaire.

La corticale est la partie externe de l'ovaire. Elle contient les follicules de différentes tailles.

La médullaire est quant à elle, la partie interne à l'ovaire. Elle contient de nombreux vaisseaux sanguins et nerfs irriguant les différents tissus de l'organe.^{9 10}

B. Cycle ovarien

Le cycle ovarien est une succession de changements subis par les ovaires. Le but de ce cycle est de produire un ovocyte pouvant être fécondé.

Plusieurs hormones interagissent pendant le cycle ovarien. L'hormone folliculostimulante (FSH) permet la croissance du follicule ovarien. L'hormone lutéinisante (LH) permet la croissance du follicule ovarien, l'ovulation et la formation du corps jaune. Les œstrogènes, quant à eux, permettent la régulation de la FSH et de la LH.

Les cycles ovarien et utérin (cf 7. Utérus, B. Cycle utérin) durent en moyenne 28 jours, mais ils peuvent varier de 20 à 40 jours.¹¹

Dès la naissance, les ovaires contiennent environ 200 000 ovocytes de premier ordre. Un cycle ovarien aura lieu tous les mois de la puberté à la ménopause.

Ce cycle est divisé en deux parties :

- La phase folliculaire : elle se déroule avant l'ovulation
- L'ovulation : c'est l'expulsion d'un ovocyte mature de l'ovaire vers la trompe de Fallope
- La phase lutéale : elle se déroule après l'ovulation

La phase folliculaire est la phase pendant laquelle on a une croissance du follicule jusqu'à l'ovulation. Également appelée phase pré ovulatoire, elle dure du 1^{er} jour au 14^{ème} jour. Plusieurs stades peuvent être différenciés. Dans un premier temps, le follicule primordial se développe en follicule primaire. Ce follicule primaire se différencie par ses cellules folliculaires plus imposantes, se divisant autour de l'ovocyte.

S'en suit le follicule secondaire formant un épithélium pluristratifié, c'est-à-dire plusieurs couches de cellules folliculaires entourent l'ovocyte. Ces cellules prennent le nom de cellules de la Granulosa.

Puis on a le follicule tertiaire (ou antral) présentant une cavité liquidienne au sein des cellules de la granulosa : l'antrum.

Le dernier stade est celui du follicule mûr ou follicule de De Graaf (*Figure 5*). A cet instant, le follicule atteint ses dimensions et présente plusieurs couches de cellules que l'on regroupe en thèque interne et thèque externe.

C'est durant la phase folliculaire que se développe une vingtaine de follicules sous l'influence de la FSH. Le follicule ayant une affinité plus importante pour la FSH devient l'ovocyte dominant.

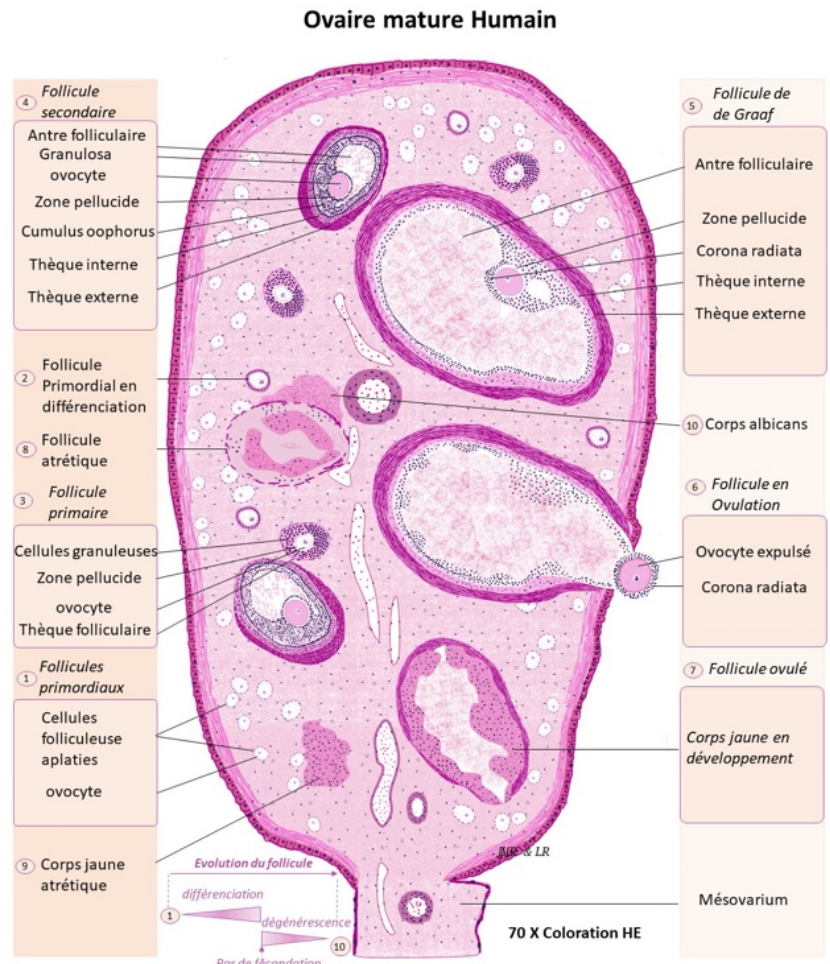


Figure 5. Folliculogénèse ¹²

C'est donc celui-ci qui sécrète des quantités croissantes d'œstrogènes et qui se développe le plus rapidement. Les autres follicules finissent par mourir.

Aux alentours du 14^{ème} jour du cycle, le follicule va se rompre à la surface de l'ovaire et l'ovocyte de deuxième ordre est expulsé dans les trompes de Fallope : c'est l'ovulation.

Cet ovocyte ne continue sa croissance seulement s'il y a fécondation.

La phase lutéale correspond à la formation du corps jaune. Également appelée phase post-ovulatoire, elle dure généralement du 15^{ème} jour au 28^{ème} jour. Après l'ovulation, les cellules de la granulosa et de la thèque se réorganisent et deviennent des cellules lutéales qui aboutiront à la formation du corps jaune.

On ne parle alors plus de cellules folliculaires mais de cellules lutéales.

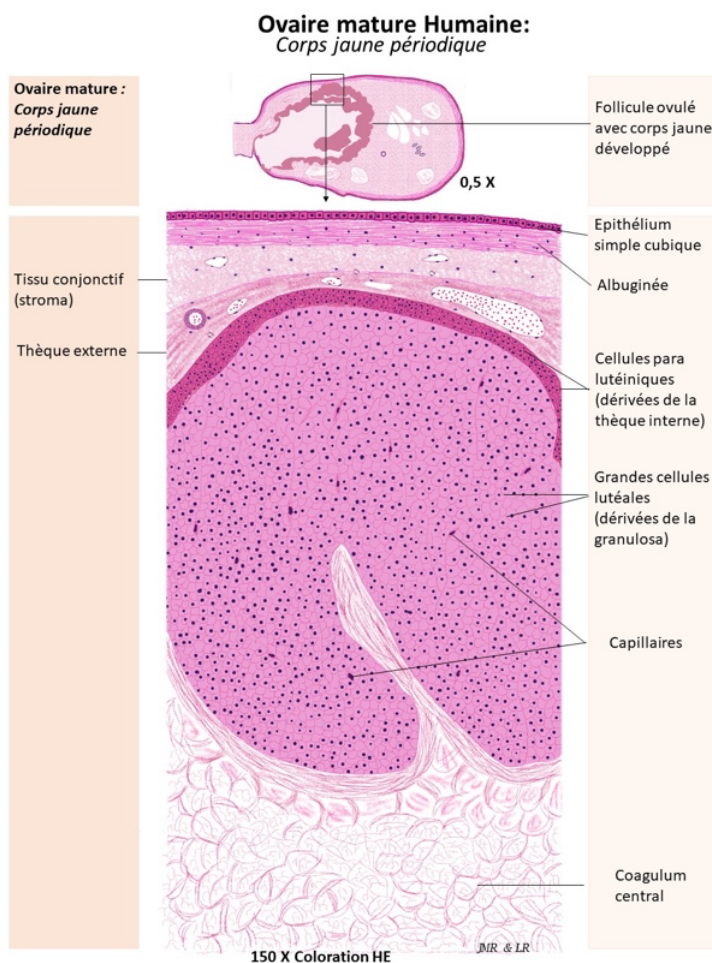


Figure 6. Corps jaune ¹²

Le corps jaune est une structure très vascularisée qui a la capacité de produire d'importantes quantités d'œstrogènes et de progestérone. En l'absence de fécondation, le corps jaune va dégénérer chaque mois, vers le 24^{ème} jour du cycle. On parle alors de lutéolyse : le corps jaune devient fibreux et prend le nom de corps blanc.

S'il y a eu fécondation, le corps jaune persiste durant le 1^{er} trimestre de la grossesse, le temps que le placenta se mette en place et soit fonctionnel. Le corps jaune continuera à sécréter des hormones, œstrogènes et progestérone, indispensables au bon déroulement de la grossesse.

Le corps jaune est large de 15 à 20 millimètres et est visible à l'œil nu. Au microscope il a l'apparence d'un ruban festonné de tissu glandulaire disposé autour d'un coagulum central.

L'épithélium glandulaire comprend des cellules lutéales dans sa partie profonde. Elles sont organisées en cordons anastomosés entre lesquels des capillaires s'interposent. Ces cellules ont un cytoplasme abondant et clair. A la périphérie, on trouve des cellules paralutéiniques (petites cellules lutéales) qui forment une bande mince avec des vaisseaux qui pénètrent profondément dans la bande dérivée de la granulosa. Les cellules originaires de la thèque interne sont plus petites et plus sombres que les cellules d'origine granuleuse. La thèque externe est quant à elle, fibreuse et très vascularisée. ¹² (Figure 6)

7. L'utérus

A. Anatomie

L'utérus est l'organe de la grossesse chez la femme. Il joue un rôle important dans le cycle menstruel féminin puisqu'il est à l'origine des menstruations, autrement appelées règles.

Le rôle de l'utérus est de protéger le fœtus pendant la grossesse. Chaque mois, le revêtement de l'utérus croît et s'épaissit sous l'effet des hormones en vue d'une grossesse. Si la femme n'est pas enceinte alors l'endomètre se desquame : il est alors évacué par le corps. C'est ce que l'on appelle les menstruations.

L'utérus est un organe en forme de triangle inversé (en vue ventrale). Il est situé dans le bas du ventre et mesure environ 7 centimètres de longueur et 5 centimètres de largeur. L'utérus est rattaché aux ovaires par les trompes de Fallope.

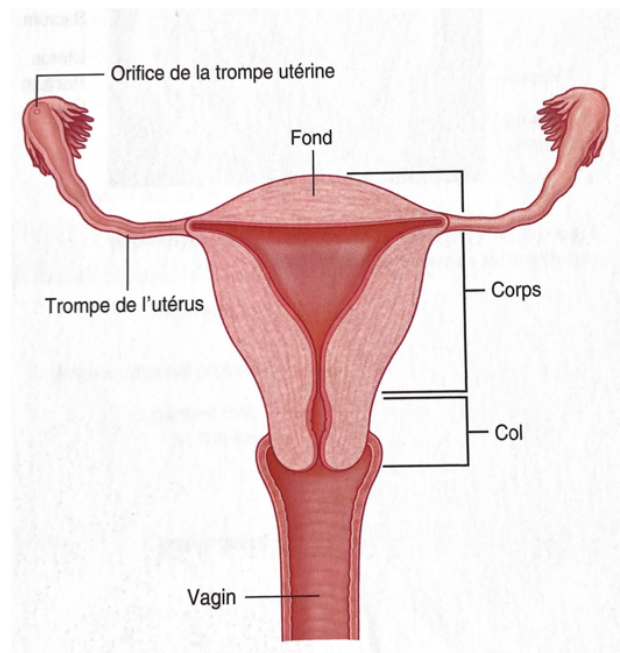


Figure 7. Différentes parties de l'utérus ¹

Il est composé de trois parties (Figure 7) :

- La partie supérieure de l'utérus
- La cavité du corps
- Le col de l'utérus

L'utérus est formé de plusieurs couches :

- Le myomètre
- L'endomètre
- Le périmétrium

Le myomètre est un muscle composé de cellules musculaires lisses et de fibrocytes.

L'endomètre est la muqueuse qui tapisse l'intérieur du corps de l'utérus. Il est constitué de cellules de surface, cellules épithéliales et d'un tissu de soutien, appelé chorion.

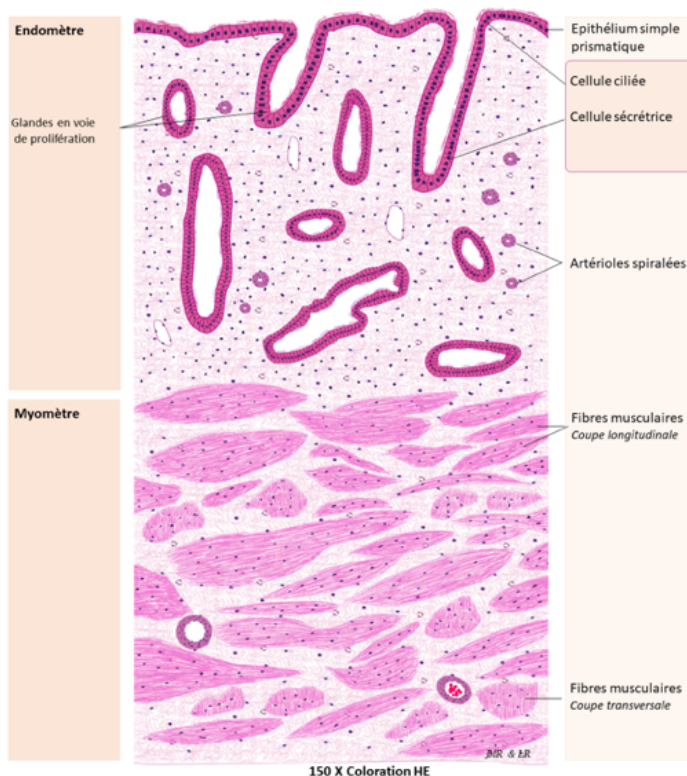


Figure 8. Muqueuse utérine en phase pré-ovulatoire ¹⁴

Vers la fin de la période de prolifération, le tube glandulaire prend intégralement un aspect sinueux. On parle alors de chorion ou stroma. C'est un tissu conjonctif à nombreuses cellules avec de rares fibres de collagènes et de substance fondamentale abondante. Les mitoses y sont nombreuses ce qui témoigne d'une prolifération cellulaire importante. En effet, cela entraîne une augmentation de l'épaisseur de la muqueuse. (Figure 8)

Le chorion est vascularisé par des artérioles situées en profondeur, les artères spiralées. Elles se développent avec la muqueuse ce qui permet d'avoir tout un réseau capillaire sous-épithélial.

Lors de la phase post-ovulatoire, on a la période de sécrétion. C'est le moment où la muqueuse est la plus épaisse. Les cellules de l'épithélium et du chorion ont arrêté de se diviser. Les glandes ont pris une forme irrégulière et contournée. En effet, leur lumière est large et elles ont des épines conjonctives soulevant l'épithélium d'où un aspect en dentelle. (Figure 9)

Le péri-métrium est une couche séreuse externe. Elle fait partie du péritoine et couvre l'utérus. Elle sécrète un liquide qui lubrifie l'utérus limitant les frictions. ¹³

La muqueuse utérine subit d'importants changements au niveau de sa structure. Cela est lié aux variations hormonales du cycle féminin.

Lors de la phase pré-ovulatoire, on parle de période de prolifération. À ce moment, s'il n'y a pas eu fécondation alors la muqueuse utérine s'amincit à cause des menstruations. L'épithélium superficiel est de type simple prismatique avec des cellules ciliées et des cellules sécrétrices. Celui-ci s'invagine afin de former des glandes tubuleuses droites. Ces glandes tubuleuses sont contournées ou bifurquées en profondeur et leur lumière est étroite. Elles se présentent comme des formations arrondies ou ovalaires.



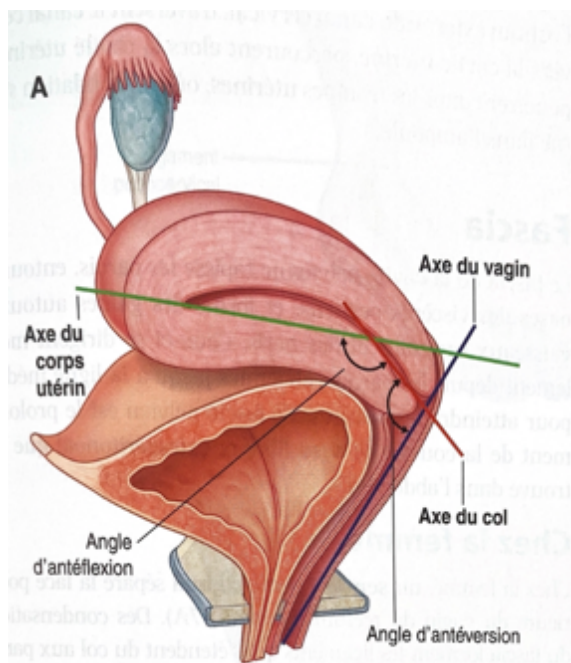
Figure 9. Muqueuse utérine en phase post-ovulatoire ¹⁴

Les cellules épithéliales se chargent de glycogène et des sécrétions apparaissent au niveau de la lumière glandulaire. Enfin, les artères spiralées sont plus nombreuses et les capillaires sont dilatés.¹⁴

C'est au niveau de la partie basse de l'utérus que se situe le col de l'utérus.

Le col de l'utérus dérive embryologiquement du sinus uro-génital. Le sinus uro-génital est la partie inférieure du cloaque embryonnaire que vient cloisonner l'éperon périnéal.^{15 16} Il est fermé par la membrane uro-génitale et communique avec la vessie.

C'est un épithélium de recouvrement dit pavimenteux stratifié.¹⁵ Pour rappel, l'épithélium est un tissu mince formé d'une ou de plusieurs couches de cellules jointives, juxtaposées, solidaires les unes aux autres par des systèmes de jonction et séparées du tissu conjonctif sous-jacent reposant sur une lame basale. On évoque le terme de stratifié car il comporte plusieurs assises cellulaires superposées. Une seule couche repose sur la lame basale. Cette couche étant la plus profonde, représente généralement la couche germinative de régénération cellulaire.¹⁷



Le col de l'utérus est divisé en deux parties que sont l'endocol et l'exocol. L'endocol est la partie située du côté de l'utérus tandis que l'exocol est la partie située du côté du vagin. L'endocol est revêtu d'un épithélium glandulaire simple mucosécrétant tandis que l'exocol a un épithélium malpighien non kératinisé (pavimenteux stratifié).¹⁵

Le col de l'utérus est en forme de gros cylindre court avec un étroit canal au centre. Le corps, lui, est normalement courbé en avant (antéfléchi sur le col), au-dessus de la face supérieure de la vessie. Il forme avec le vagin une angulation antérieure (antéversé), de telle façon que l'extrémité inférieure du col s'appuie sur la partie supérieure de la face postérieure du vagin.¹ (Figure 10)

Figure 10. Angles d'antéflexion et d'antéversion¹

La taille de l'utérus dépend de l'âge ainsi que de l'influence des hormones liées à l'activité ovarienne. Avant l'âge de 7 ans, l'utérus ne dépasse pas les 3,5 centimètres de longueur.

C'est seulement lors de la puberté, vers l'âge de 13 ans et sous l'influence des hormones, qu'il atteint les 6 centimètres de longueur.

Chez la femme en activité génitale, l'utérus mesure entre 6 à 10 centimètres de longueur, de 2 à 4 centimètres d'épaisseur et de 5 centimètres de largeur.

A la ménopause l'utérus s'atrophie, il est plus petit en longueur, aux alentours de 6 centimètres.¹⁵

B. Cycle utérin

Le cycle menstruel (ou cycle utérin) est une succession de changements subis par l'utérus. Le but de ce cycle est de préparer l'utérus à recevoir un embryon.

Les œstrogènes et la progestérone permettent l'épaississement et le maintien de l'endomètre.

Les cycles ovarien et utérin sont des cycles distincts mais coordonnés. Ils se déroulent en même temps c'est-à-dire que le jour 1 du cycle ovarien correspond au jour 1 du cycle utérin.

Le cycle utérin est divisé en trois phases :

- La phase menstruelle
- La phase proliférative
- La phase sécrétoire

Les premiers jours du cycle utérin commencent par les menstruations : les règles. Elle correspond généralement aux jours 1 à 5. Leur durée est variable : de 4 à 5 jours.

Les menstruations correspondent à la desquamation de l'endomètre. Il ne reste alors que la couche profonde de l'endomètre.

S'en suit la phase proliférative. Elle correspond aux jours 6 à 14. Cette phase consiste à remplacer l'épaisseur de l'endomètre perdu pendant les menstruations. Sous l'effet des œstrogènes sécrétés par le follicule dominant, l'endomètre va s'épaissir et de nouveaux vaisseaux sanguins vont se former. (*Figure 8*)

Après l'ovulation, il y a la phase sécrétoire. Elle correspond généralement aux jours 15 à 28. Le tissu de l'endomètre va devenir un tissu glandulaire. Ce dernier va sécréter du glycogène par l'intermédiaire de nombreuses glandes. Ce changement de tissu permet à l'endomètre de se préparer à recevoir un embryon. (*Figure 9*)

Le corps jaune sécrète les hormones stéroïdes : la progestérone et les œstrogènes qui vont entraîner la formation des glandes du tissu glandulaire.

Les œstrogènes sécrètent un mucus cervical fluide et alcalin au niveau du col de l'utérus facilitant le passage des spermatozoïdes afin d'atteindre une fluidité maximale à l'ovulation.

La progestérone permet quant à elle, la préparation de l'endomètre à l'implantation embryonnaire durant la phase sécrétoire.

Lorsqu'il n'y a pas de fécondation, le taux très bas de LH entraîne la perte du corps jaune et provoque la diminution des taux d'œstrogènes et de progestérone. La croissance de l'endomètre se stoppe. Les vaisseaux sanguins de l'endomètre se contractent et cessent de l'alimenter en nutriments et en dioxygène. Cela marque la fin du cycle menstruel et le début d'un nouveau cycle.

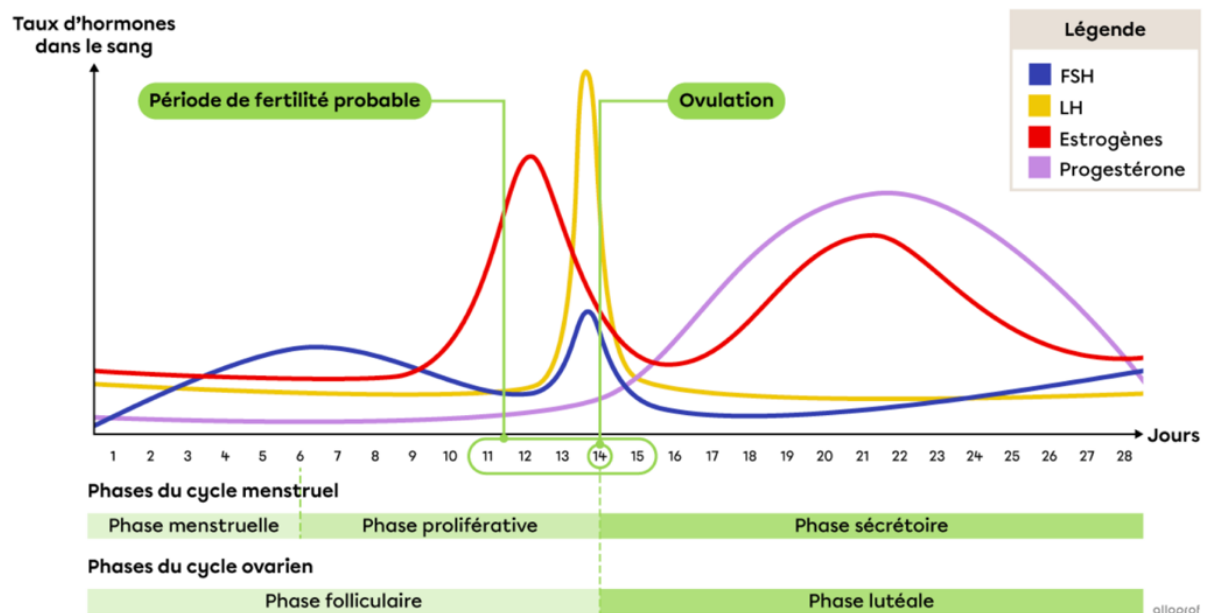


Figure 11. Variation des taux d'hormones dans le sang lors d'un cycle de 28 jours ¹¹

Pour un cycle de 28 jours, la FSH et la LH sont à leur maximum vers le 14^{ème} jour. Les œstrogènes ont un premier pic vers la fin de la phase folliculaire (phase proliférative du cycle utérin). Ils ont un deuxième pic lors de la phase lutéale (phase sécrétoire du cycle utérin). La progestérone a quant à elle, un pic lors de la phase lutéale (phase sécrétoire de cycle menstruel). (Figure 11) ¹¹

II. Papillomavirus

1. Qu'est-ce qu'un virus ?

Les trois caractères fondamentaux des virus ont été énoncé par André LWOFF en 1953. Le premier étant que les virus ne contiennent qu'un seul type d'acide nucléique monocaténaire ou bicaténaire (ADN ou ARN) qui constitue leur génome viral. Deuxièmement, les virus se reproduisent à partir de leur matériel génétique et par réplication. Enfin, ils sont doués de parasitisme intracellulaire absolu.

Les virus ne peuvent se reproduire qu'au sein de leur cellule hôte. Ils détournent ainsi la machinerie cellulaire à leur profit afin de se répliquer et assurer leur pérennité. Ils sont capables de propager l'infection et d'assurer leur survie. ¹⁹

2. Famille

Les papillomavirus font partis de la famille des *Papillomaviridae*. Ce nom vient du latin *papilla*, diminutif de *papula* qui signifie bouton et du suffixe grec -ome qui désigne le caractère tumoral. Ils sont responsables des proliférations cutanéomuqueuses qui sont, pour la plupart bénignes, mais parfois malignes. A ce jour, on dénombre entre 150 et 200 types viraux dans l'espèce humaine.

²⁰

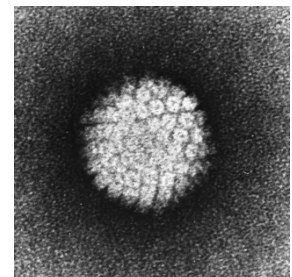


Figure 12. Papillomavirus humain au microscope électronique ²¹

3. Phylogénie

Les papillomavirus sont des virus très anciens qui ont évolué conjointement à l'hôte qu'ils infectent. La nomenclature permettant de les désigner consiste à ajouter l'abréviation désignant l'hôte infecté au suffixe -PV, pour papillomavirus. Pour l'humain, on obtient donc le préfixe H- pour *Human*, ce qui donne HPV : *Human Papillomavirus*.

Beaucoup d'autres espèces sont infectées par les papillomavirus comme les bovins (BPV : Bovine Papillomavirus).

En plus d'être spécifique à leur hôte, les papillomavirus présentent une spécificité tissulaire. En effet, ils sont épithéliotropes stricts. C'est-à-dire qu'ils infectent aussi bien les épithéliums muqueux que cutanés.

Les papillomavirus sont différenciés en une douzaine de genre mais seulement 5 genres sont concernés comme pouvant infecter le col de l'utérus (HPV) :

- Alphapapillomavirus
- Betapapillomavirus
- Gammapapillomavirus
- Mupapillomavirus
- Nupapillomavirus

Chaque genre est divisé en espèces elles-mêmes classées en souches (ou types). A chaque souche est attribué un numéro (Figure 13).²⁰

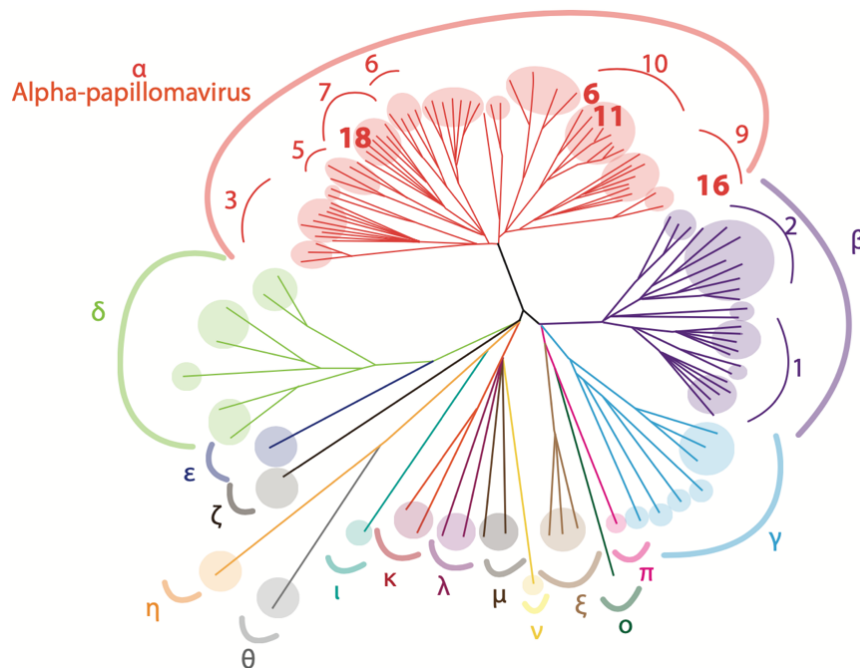


Figure 13. Arbre phylogénétique²³

4. Structure du virus

Le papillomavirus est un virus nu (sans enveloppe). Sa capside est de symétrie icosaédrique de 45 à 55 nanomètres de diamètre. C'est un virus résistant aux températures froides, à la dessiccation, aux solvants organiques ainsi qu'aux détergents.

Le papillomavirus a un ADN bicaténaire (ADN à double brin) circulaire de 8 000 paires de bases scindé en 3 régions qui codent pour 8 à 10 protéines (Figure 14) :

- Une région non codante régulatrice : LCR (long control region) : elle contient les promoteurs, les séquences de régulation, de réplication et de transcription²²
- Une région codant des protéines non structurales impliquées dans la

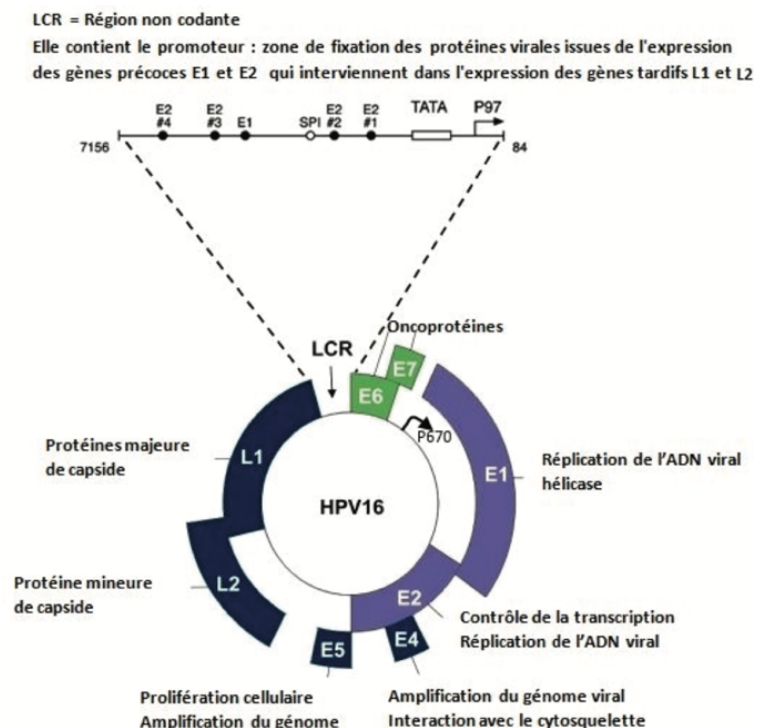


Figure 14. Structure de l'HPV-16²⁰

réplication, la transcription et la transformation cellulaire : E (early) E1, E2, E4 à E7.

- Une région codant des protéines structurales formant la capside : L (late) L1 et L2. La protéine L1 forme à elle seule l'essentiel de la capside. Dans cette capside, 360 protéines L1 sont assemblées en 72 pentamères. L1 est une protéine de 55kDa et représente 80% des protéines du virion. L2, est quant à elle, moins abondante (70kDa).^{20 23}

Ci-dessous les principales fonctions des protéines virales des papillomavirus (*Figure 15*).

Protéine	Fonction des protéines virales
E1	• Impliquée dans la réplication de l'ADN viral • L'hétérodimère E1-E2 se lie à la séquence <i>ORI</i> (=origine de réplication) localisée dans la région non codante • Fonction hélicase qui permet de séparer les deux brins d'ADN avant leur réplication • Protéine très conservée au cours de l'évolution
E2	• Impliquée dans la régulation de la réplication et la transcription virale (par l'intermédiaire des 200 acides aminés du domaine N-terminal)
E3	• Pas de fonction connue Aucune information dans la littérature
E4	• Maturation et relargage des particules virales : - facilite l'encapsidation du génome - favorise la diffusion et la libération des virions - intervient dans la destruction des filaments de cytot kératine des cellules infectées ce qui permet la libération des particules virales • interaction avec les ARN hélicase des cellules infectées • Mutation des virions
E5	• Stimulation de la prolifération cellulaire par un mécanisme d'activation du récepteur à l'EGF (epidermal growth factor) et au PDGF (platelet-derived growth factor) • Protéine transformante non considérée comme une oncoprotéine • Exprimée au stade précancéreux mais plus après intégration du virus dans le génome hôte • Déphosphorylation des connexines ce qui entraîne des troubles de la communication cellulaire • Régule la production d'interféron bêta par les kératinocytes (voir le IV)
E6	• Protéine oncogène : se lie à p53 (voir le IV)
E7	• Protéine oncogène : se lie à pRb (voir le IV)
E8	• Pas de fonction connue Aucune information dans la littérature
L1	• Protéine structurale majeure de la capside indispensable à la formation des particules virales qui se lie au récepteur de la cellule cible <i>Cette protéine glycosylée, hautement conservée entre les papillomavirus, porte les antigènes spécifiques de genre et certains antigènes spécifiques de type. La portion C-terminale de la protéine L1 d'HPV16 comporte deux signaux de localisation nucléaire qui permettent son transport dans le noyau où a lieu l'assemblage des différents constituants du virus. Les protéines L1 des papillomavirus sont capables de s'auto-assembler en l'absence d'autres protéines virales pour former des particules virales vides ressemblant à des capsides et dénommées VLP (virus-like particle). Celles-ci possèdent les mêmes épitopes conformationnels que la protéine native et sont hautement immunogéniques. (Voir partie V)</i> <i>La portion N-terminale de L1 contient une séquence YXPPXP indispensable à la formation de VLP.</i> • Protéine source d'antigènes pour le développement de tests sérologiques ELISA et pour la production de vaccins.
L2	• Protéine structurale mineure de la capside, moins conservée que la protéine L1. <i>Elle contient des antigènes spécifiques de type. Comme pour L1, sa portion C-terminale possède une séquence signal de localisation nucléaire permettant son transfert dans le noyau, alors que la portion N-terminale serait capable de lier l'ADN viral et de le positionner correctement au sein de la capside (on ne sait pas encore comment cette protéine est capable de sélectionner l'ADN viral au sein de l'ADN total). Cette protéine L2 permet, en association avec la protéine L1, l'assemblage du virus et la stabilisation de la capside.</i>

Figure 15. Différentes fonctions des protéines de papillomavirus²⁰

5. Mode de transmission du virus

On distingue trois modes de transmission des papillomavirus :

- **Contamination par voie directe** : c'est par la voie sexuelle que se fait la transmission de l'HPV à localisation génitale.
- **Contamination par voie indirecte** : cela se fait par l'intermédiaire d'objets contaminés. La capside du virus est très résistante dans le milieu extérieur. Ils supportent la congélation et la dessiccation. Les HPV génitaux peuvent être retrouvés dans les poils pubiens et les sécrétions génitales. Dans ce cas, l'infection est possible en l'absence de rapports sexuels.
- **Contamination de la mère à l'enfant** : cela est possible lors de l'accouchement par voie naturelle. En effet, la contamination de la mère à l'enfant in utero par passage transplacentaire du virus est possible du fait de la présence d'ADN viral dans le liquide amniotique. Cependant, les virus HPV ne sont pas transmissibles par voie sanguine.

Les modes de transmission étant variés, il est possible que la personne soit infectée par plusieurs souches simultanément. ²⁰

6. Tropisme de l'HPV

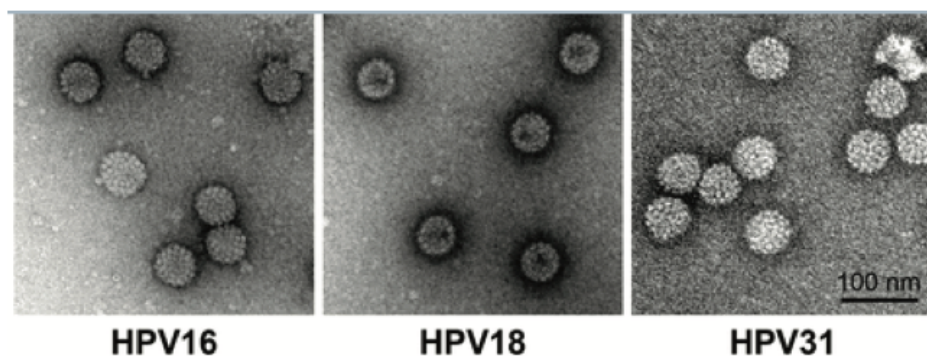


Figure 16. Différentes souches de papillomavirus ²⁰

Les papillomavirus sont des virus très répandus qui sont à l'origine d'infections courantes. Ils infectent la peau et les muqueuses et plus précisément les épithéliums malpighiens (stratifié, pavimenteux).

Dans la plupart des cas, ces infections sont bénignes. Les condylomes ou verrues génitales sont une maladie sexuellement transmissible due au papillomavirus. Ils forment de petites excroissances au niveau des organes génitaux, du périnée et/ou de l'anus. ²⁴

In vivo, les virus HPV infectent les cellules de la couche basale des épithéliums malpighiens et ont un tropisme positif pour les kératinocytes.

La figure ci-dessous représente les principales manifestations cliniques dues aux papillomavirus ainsi que les principaux génotypes viraux impliqués. ²⁰

Localisation de l'infection	Lésions	Types viraux impliqués
Peau	Verrues plantaires	1, 2, 3, 4, 7, 10, 57, 60, 63 27 et 49 chez les patients immunodéprimés
	Epidermodysplasies verruciformes	5 ⁽¹⁾ , 8 ⁽¹⁾ , 9, 12, 14 ⁽¹⁾ , 15, 17 ⁽¹⁾ , 19, 20 ⁽¹⁾ à 25, 36, 46, 47 ⁽¹⁾ , 50
Muqueuse génitale	Carcinome du col utérin	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 ⁽²⁾
	Lésions dysplasiques	6, 11, 30, 40, 42 à 44, 56 à 58, 61, 62, 66
	Condylome acuminé	6, 11
	Tumeur de Buschke-Loewenstein ⁽³⁾	6, 11, 54
	Maladie de Bowen ⁽⁴⁾	16, 34
Muqueuse oro-pharyngée	Hyperplasie épithéliale focale	13, 32
	Papillomatose orale floride	6, 11, 16
Muqueuse laryngée	Papillomes laryngés	6, 11, 32

Figure 17. Les différents types de lésion cutané-muqueuses en fonction du génotype viral²⁰

Dans la plupart des cas, les défenses immunitaires de l'organisme sont capables d'éliminer le virus. La plupart sont bénignes mais certaines peuvent entraîner l'apparition de cancers. En effet, certains génotypes de papillomavirus humains sont plus à même de donner des cancers.

Or, quand l'infection persiste, un cancer peut se développer. Ce cancer ne se limite pas au cancer du col de l'utérus puisqu'il peut également être à l'origine du cancer du pénis, de l'anus et de la sphère ORL.

Ces papillomavirus sont responsables de lésions cutanées, orales, laryngées et ano-génitales aussi bien chez l'homme que chez la femme.²⁰

On peut classer les HPV en fonction de leur pouvoir oncogène comme le montre le tableau ci-dessous.

Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène	Types de virus
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	25, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

Figure 18. Classification des HPV en fonction de leur pouvoir pathogène²⁰

Les papillomavirus majoritairement impliqués dans le cancer du col de l'utérus sont l'HPV-16 et l'HPV-18. Ils sont classés à haut risque oncogène. Il y a un facteur de risque d'évolution d'une lésion de bas grade vers une lésion de haut grade.²⁵ En effet, ils sont responsables de lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que des cancers de l'anus, du vagin, de la vulve et du pénis.

Ces deux souches virales sont celles avec la prévalence la plus élevée. Au niveau mondial, on recense un taux à plus de 50% des cas de cancers du col associés à l'HPV-16 et à plus de 15% pour l'HPV-18.

Les souches associées à un bas risque oncogène sont présentes dans moins de 5% des cancers du col de l'utérus.

Les types à haut risque oncogène diffèrent des types non oncogènes par leur capacité de persistance dû à des différences génétiques conférant des propriétés transformantes aux protéines E6 et E7.

Certains variants oncogènes possèdent des mutations naturelles d'échappement aux défenses immunitaires contre l'infection.²⁵

Les co-infections avec plusieurs souches d'HPV sont assez fréquentes avec un taux de 20 à 30%. Les associations entre HPV à haut risque et à bas risque dans les lésions cancéreuses sont donc fréquentes et ont des affinités préférentielles entre elles. Par exemple, l'association HPV-16 et 52 ; HPV-18 et 6/11.²⁰

La découverte du lien de causalité entre le papillomavirus et le cancer du col de l'utérus ont valu le prix Nobel de Physiologie et de médecine en 2008 à Harald zur Hausen.²³

7. Cycle viral des papillomavirus

Comme évoqué précédemment, les papillomavirus présentent une spécificité d'espèce et ne se répliquent que dans les cellules des épithéliums stratifiés. Les cellules cibles sont accessibles au virus au niveau de la zone de jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol.²⁵

Les virus pénètrent dans l'épithélium à la suite d'une microlésion et infectent les cellules de la couche basale.²⁰

Pour rappel, la couche basale est la couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est constituée d'une couche de cellules basales ou germinatives qui prolifèrent et se divisent afin de donner naissance à de nouvelles cellules : cela permet de former les différentes couches de l'épiderme. Les cellules migrent au fur et à mesure vers les couches supérieures de l'épiderme afin de former les cellules kératinisées. La couche suprabasale se trouve directement au-dessus de la couche basale et est composée de plusieurs couches de cellules, de cinq à dix.²⁶

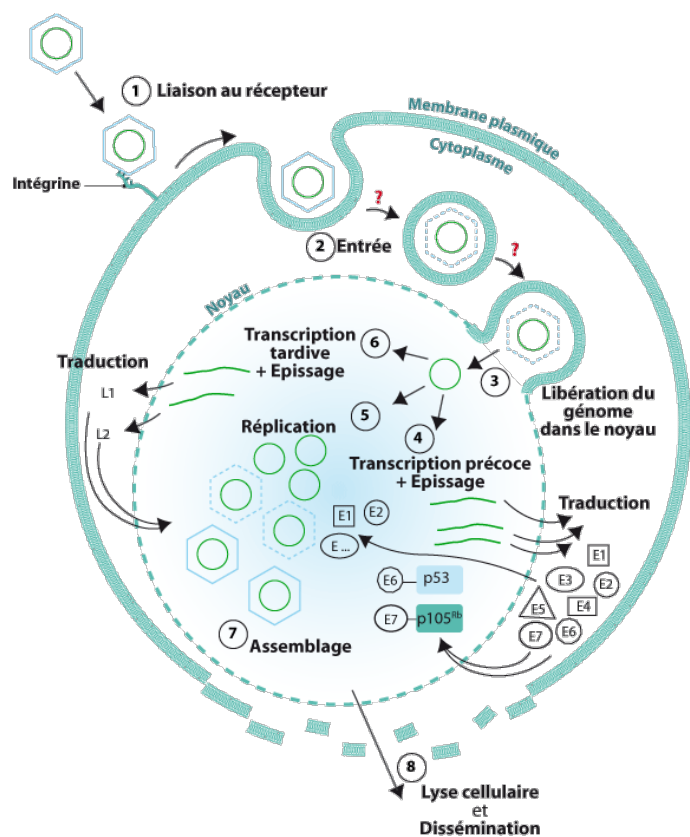


Figure 19. Cycle viral du papillomavirus²⁰

Le cycle viral est composé de plusieurs phases. Le premier stade de l'infection est la rencontre du virus et de la cellule cible. L'attachement du virus à la cellule se fait via la reconnaissance entre un motif antigénique présent à la surface du virus (protéine L1 de la capside) et un récepteur de surface spécifique de la protéine virale présent à la surface de la cellule cible.

L'expression de ce récepteur de surface est limitée à certains types de cellules ou de tissus, ce qui en fait un déterminant majeur du tropisme du virus pour les kératinocytes des épithéliums. L'intégrine $\alpha 6 \beta 1$ et $\alpha 6 \beta 4$ sont les récepteurs de la protéine virale. L'expression de l'intégrine alpha 6 est restreinte

aux kératinocytes basaux de l'épithélium où cette protéine transmembranaire s'associe à l'intégrine bêta 4.

Les héparanes sulfates protéoglycanes, présents dans les matrices extracellulaires et en surface des cellules, constituent également un facteur d'attachement au virus HPV-16 permettant ainsi l'entrée du virus dans la cellule hôte.

Le deuxième stade est celui où le virus fait son entrée dans la cellule hôte. Selon le génotype viral, le mécanisme d'entrée dans la cellule n'est pas le même. Par exemple, c'est par endocytose à clathrines que se fait l'entrée de l'HPV-16 tandis qu'elle fait intervenir des cavéoles pour l'HPV-31.

Une fois le virus pénétré, on a le phénomène de décapsidation. Cela aboutit à la libération du génome viral dans le noyau de la cellule hôte. C'est pendant cette étape que le génome se libère partiellement ou totalement de ses protéines qui le protégeaient dans le virion. Pour rappel, le virion est la forme finale de maturation du virus. Il est composé d'éléments structuraux comme l'acide nucléique, la capsid et l'enveloppe. Il est sous forme libre et extracellulaire : c'est la partie infectieuse du virus.

^{20,27}

Une fois le génome dans le noyau de la cellule, il peut rester sous forme épisomale (c'est-à-dire non intégrée au génome) ou s'intégrer aux chromosomes de la cellule infectée : c'est le cas des cellules des lésions précancéreuses et cancéreuses.

Le troisième stade est celui de l'expression des gènes viraux et de l'amplification du génome viral. Il permet l'expression des protéines virales nécessaires à la réplication du virus. Comme le virus est dépourvu d'enzymes nécessaires à la réplication, il utilise celles de la cellule hôte.²² La réplication du génome viral est stabilisée entre 50 à 100 copies dans les cellules basales et suprabasales et sont contrôlés par les protéines E1 et E2. Lors de l'ascension des cellules vers la couche superficielle de l'épiderme alors la réplication virale va s'intensifier avec 1 000 à 10 000 copies par cellule et une forte expression des protéines précoces.²²

Les protéines E6 et E7 assurent quant à elles, le maintien des cellules basales et suprabasales en phase de synthèse d'ADN (phase S), indispensable au cycle viral. Pour rappel, la phase S concerne la réplication : c'est le moment où la quantité d'ADN double puis se divise en deux afin de former deux cellules filles.

La protéine E4 est exprimée tout au long de la différenciation cellulaire et est responsable des modifications du cytosquelette associés au trafic intracellulaire des constituants viraux.²⁵

Au cours du cycle viral normal, la protéine E5 pour les HPV muqueux génitaux et la protéine E1 favorisent la persistance virale. E5 stimule la production de E6 et E7 et E1 permet la persistance de l'ADN épisomal dans les cellules basales.²⁵

Enfin, la dernière étape consiste en l'assemblage et le relargage des virions nouvellement formés. C'est à ce moment que les protéines L1 et L2 de la capsid sont activées. En effet, les protéines de structure L1 et L2 permettent l'assemblage des particules virales et l'encapsidation de l'ADN viral. Elles s'expriment dans les zones différenciées plus ou moins kératinisées selon l'épithélium.

Les virus sont ensuite libérés par ces cellules infectées qui desquament en surface de l'épiderme. Les cellules chargées de virions sont reconnaissables à la présence d'inclusions virales : ce sont les koïlocytes.²⁵ Ces koïlocytes témoignent d'une infection virale au HPV. Cette étape permet la diffusion

et la propagation du virus et donc de l'infection. La libération de ces virions définit une infection productive. La migration du virus, quant à elle, se fait de manière passive dans l'épithélium.

On dénombre trois types de cycles viraux qui se basent sur l'expression des gènes viraux dans les cellules infectées. Le cycle viral des papillomavirus est corrélé à la différenciation des cellules infectées.

- L'infection latente ou phase non productive
- L'infection productive ou phase productive
- L'infection transformante^{20 22}

A. L'infection latente ou phase non productive

On parle d'infection latente ou phase non productive lorsque le génome viral est sous forme épisomale. En effet, le virus pénètre au niveau des cellules basales de l'épithélium sans expression des gènes dans les cellules de l'épithélium. L'épithélium apparaît sain.²²

B. L'infection productive ou phase productive

C'est la phase pendant laquelle, sous l'influence de facteurs endogènes et exogènes, le virus latent se réplique sans s'intégrer au génome de la cellule infectée.

Les protéines L1 et L2 sont exprimées de manière tardive dans les cellules intermédiaires et superficielles de l'épithélium infecté. Il y a la répllication et l'expression de particules virales complètes dans les cellules superficielles de l'épithélium et la diffusion du virus. L'infection productive favorise donc la dissémination de l'infection. Dès lors que cette phase productive évolue vers la persistance virale, les protéines E6 et E7 sont principalement exprimées. Ces dernières permettent le maintien de la prolifération cellulaire.

A ce jour, les mécanismes du maintien de l'infection latente au passage de l'infection productive ne sont pas vraiment connus.^{20 22}

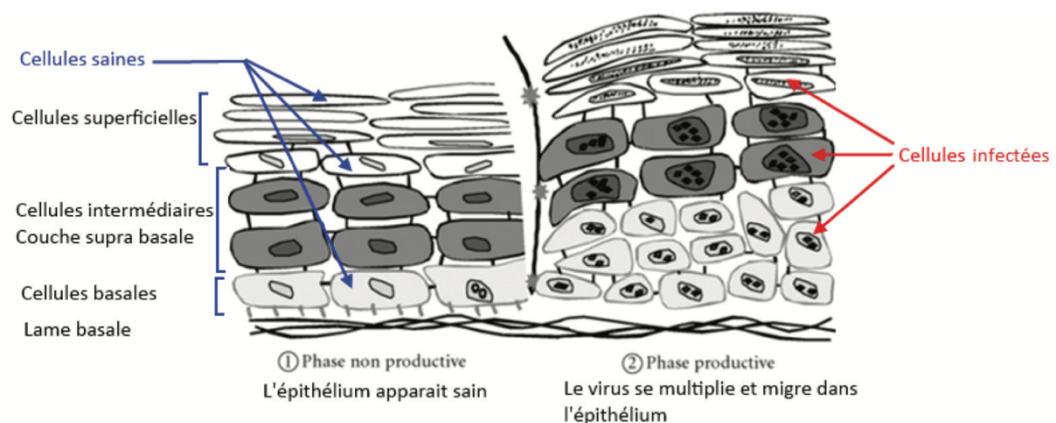


Figure 20. Différenciation phase non productive et phase productive²⁰

C. Infection transformante

L'infection transformante se produit de manière simultanée à une infection aiguë productive. Dans les couches basales de l'épithélium, les gènes viraux précoces codant pour les protéines E (de 6 à 8) sont les seuls à s'exprimer. Il n'y a pas de production de particules virales. Ces protéines possèdent des fonctions régulatrices et interagissent avec les facteurs de la cellule cible. Parmi elles, les protéines E6 et E7 participent au pouvoir transformant des virus. En effet, elles amènent à une instabilité chromosomique et à des anomalies. Si celles-ci persistent dans le temps, cela peut aboutir à un cancer invasif.^{20 22}

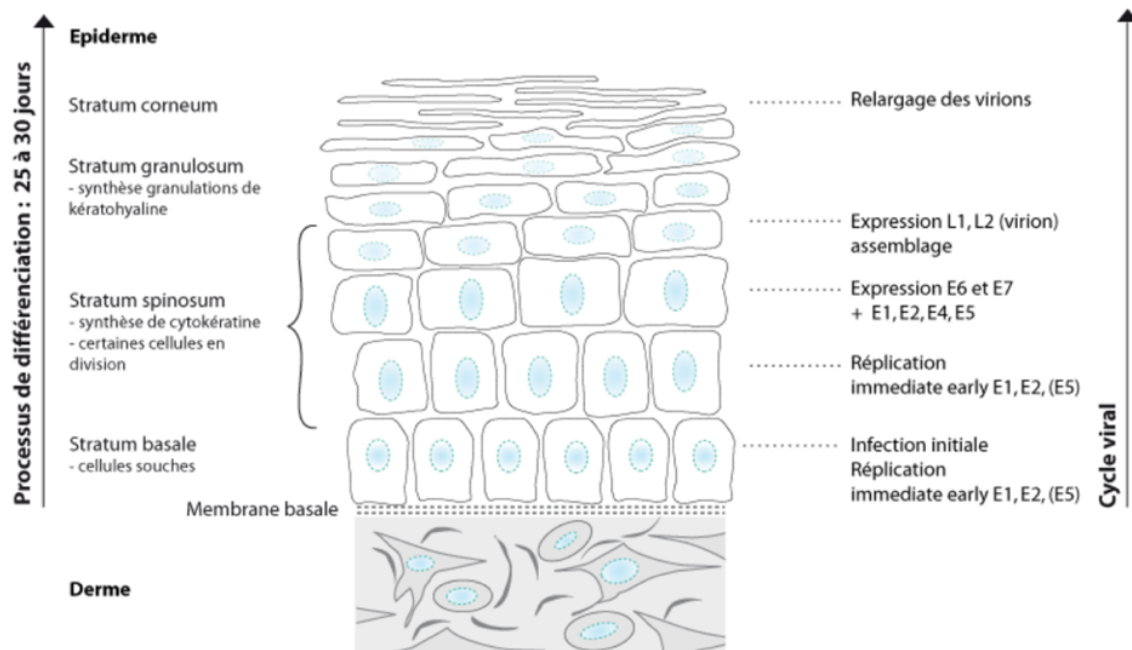


Figure 21. Différenciation de l'épiderme en fonction des protéines de l'HPV²⁰

8. Carcinogénèse virale

A) Évolution vers un cancer du col utérin

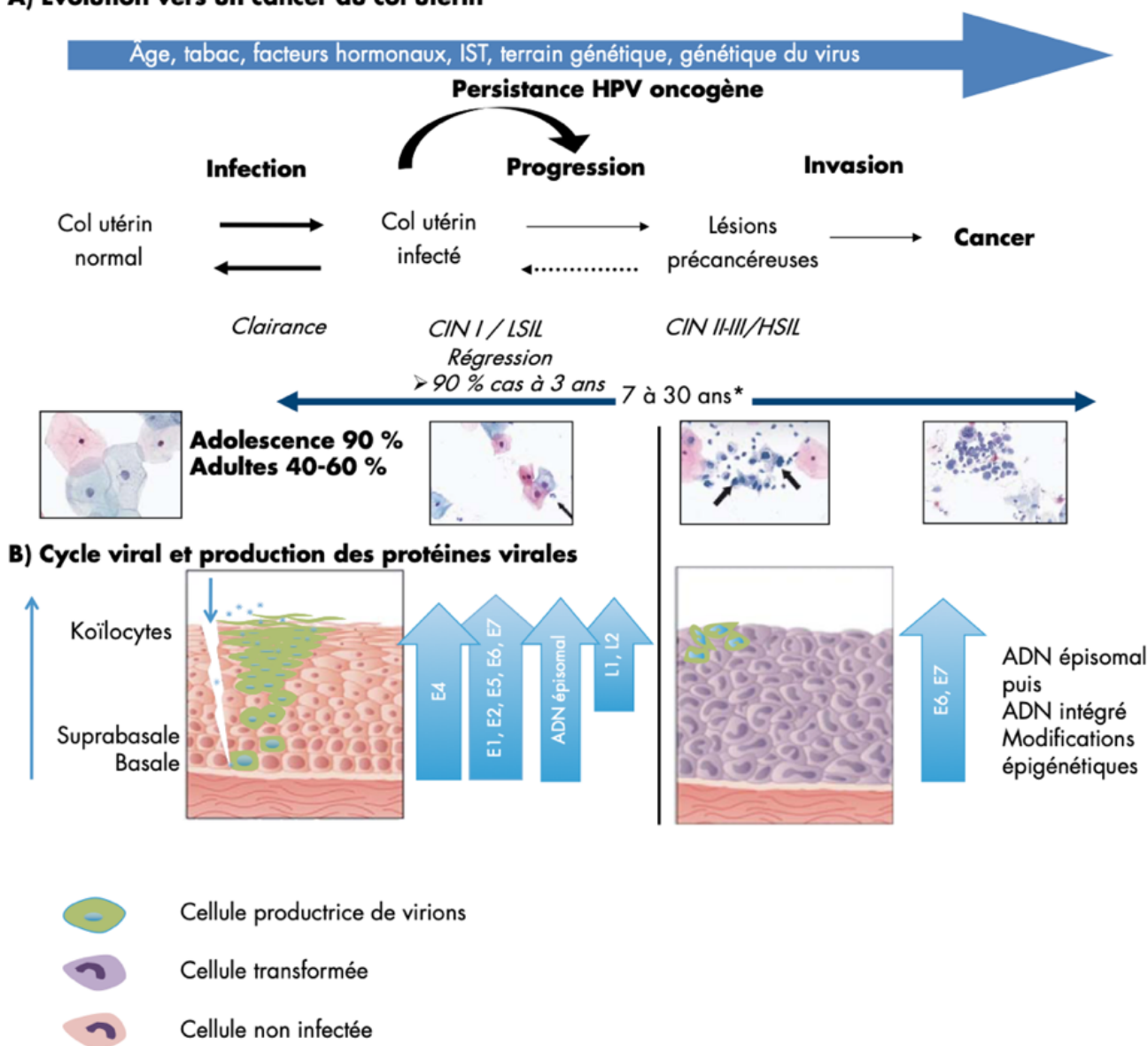


Figure 22. Cycle viral normal et évolution vers une prolifération maligne ²⁰

La carcinogénèse est liée à une perturbation de la multiplication cellulaire quand l'infection par les HPV oncogènes persiste. ²²

Au niveau des muqueuses, la survenue d'une lésion de haut grade ou d'un cancer est généralement précédé de l'apparition d'une lésion de bas grade. La persistance de l'infection par un HPV est un facteur essentiel de l'évolution vers un cancer. Les déterminants de la persistance sont à la fois viraux (type ou variant), dépendent de la charge virale, de l'intégration de l'ADN, des caractéristiques des protéines E6 et E7, de l'âge de la personne et sont liés au terrain immunologique et génétique. ²⁵

Parmi les femmes infectées par un HPV à haut risque, l'infection régresse spontanément dans 90% des cas. Une infection persistante se développe dans 3 à 10% des cas. Sur la figure 22, partie gauche, le cycle viral est productif et les lésions sont bénignes et spontanément régressives. Du côté droit, il y a la persistance du papillomavirus avec maintien du virus dans les cellules basales.

Dès lors qu'il y a l'intégration de l'ADN viral au génome de la cellule hôte alors la réplication virale est amoindrie. L'intégration de l'ADN dans un cycle de réplication classique n'est pas obligatoire mais c'est une étape importante dans la progression tumorale. Cette étape ne concerne que les HPV à haut risque.

Le virus HPV s'intègre au génome de la cellule infectée préférentiellement au niveau de régions génomiques considérées comme instable : Common fragile sites (CFS).

Lors de son intégration dans le génome de la cellule infectée, le clivage de l'ADN viral se réalise le plus souvent dans le cadre de lecture ouvert entre E2 et E4.²² E2 et E4 étant respectivement inhibitrices de l'expression de E6 et E7, il y aura alors une surexpression des protéines E6 et E7. Cette surproduction entraîne une instabilité génomique ainsi qu'une prolifération cellulaire non contrôlée.

Autrement dit, l'infection virale stimule la prolifération cellulaire des protéines E6 et E7. Le nombre de cellules produisant des virions est faible. Les ARN messagers de E6 et E7 sont très abondants et les cellules transformées par l'HPV sont majoritaires. On a alors une forte charge virale de l'ADN HPV avec une nette augmentation de la charge virale E6 et une diminution de la charge virale E2. Cela témoigne donc de l'intégration virale. De plus la présence des facteurs E6 et E7 sont des facteurs pronostiques d'évolution vers une lésion de haut grade ou vers un cancer.

E6 et E7 interagissent respectivement avec les protéines cellulaires p53 et p105Rb. Ces dernières sont des protéines « suppresseurs de tumeurs » qui participent au contrôle négatif du cycle cellulaire. Le contrôle négatif a pour but de stopper le cycle cellulaire.^{20 22}

A. Protéine E6

Dans une cellule saine, la protéine p53 active l'apoptose en cas de lésions de l'ADN cellulaire. Si l'ADN est lésé alors la p53 arrête temporairement le cycle cellulaire en phase G1 afin de permettre la réparation de celui-ci.

Dans une cellule infectée, la protéine E6 du virus HPV se lie à la protéine AP afin de former un complexe ternaire avec p53 (*Figure 23*). Cela engendre la dégradation de la protéine p53. En effet, E6 se lie à p53 en favorisant sa destruction lui empêchant ainsi de bloquer le cycle cellulaire en phase G1 et d'induire l'apoptose cellulaire en réponse à l'infection.

On a alors l'accumulation de mutations génomiques dans les cellules infectées.

L'efficacité de la dégradation de p53 dépend de la nature de la protéine E6 et de sa force d'interaction avec p53.

Pour les HPV à faible risque, cette interaction est beaucoup plus faible que les HPV à haut risque.

C'est pourquoi dans les cellules infectées par HPV16 ou HPV18, on trouve un taux de p53 relativement faible. Cela démontre d'une forte interaction entre E6 et p53 engendrant une forte dégradation de p53.²²

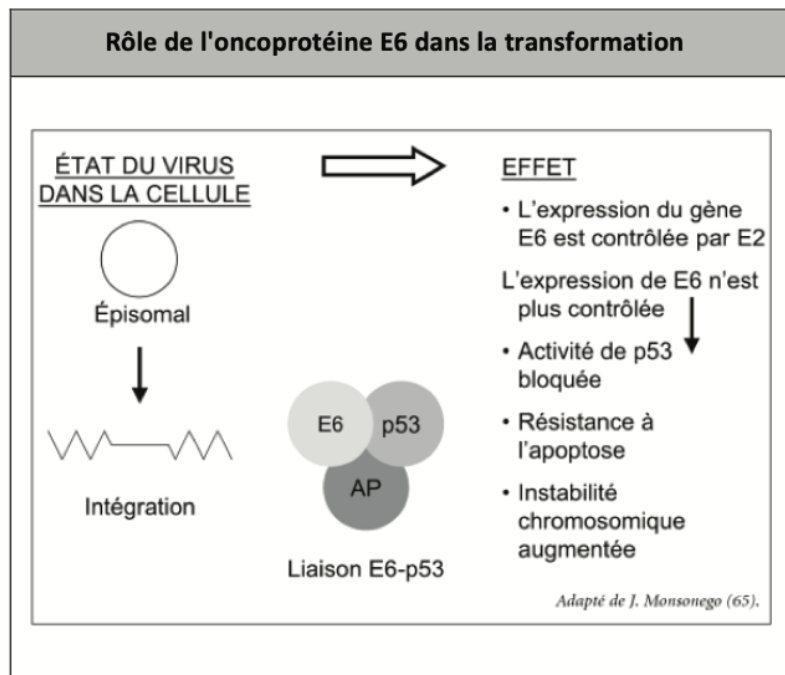


Figure 23. Rôle de l'oncoprotéine E6 lors de son intégration à la cellule hôte²⁰

B. Protéine E7

E7 code une protéine qui présente une forte affinité pour les facteurs cellulaires pRb et p107. Ces facteurs interviennent dans le passage de la phase G1 à S du cycle cellulaire.

E7 se fixe spécifiquement à la forme hypophosphorylée de pRb et conduit à sa dégradation (*Figure 24*). Or la forme hypophosphorylée de pRb est considérée comme la forme biologiquement active. Elle intervient de manière comparable à la protéine p53 en bloquant le cycle cellulaire afin de permettre à la cellule de réparer des dommages créés par des agents mutagènes.

Dans une cellule saine, pRb se lie au facteur de transcription E2F pour l'inactiver. Après le check point de la phase G1 vers la phase S, il y a activation des cyclines dépendantes qui vont phosphoryler pRb et libérer E2F. Cela permet l'entrée en phase S. L'expression de p107 qui se lie à E2F permet d'interrompre la phase S.

Dans une cellule infectée, E7 est surexprimée. Il a donc une forte affinité pour pRb. Cette affinité va déplacer pRb de E2F et ainsi l'activer. Les cellules pourront avoir des cycles cellulaires plus rapides et anarchiques. E7 se lie aussi à p107, il n'y a donc plus de régulation de la phase S.²²

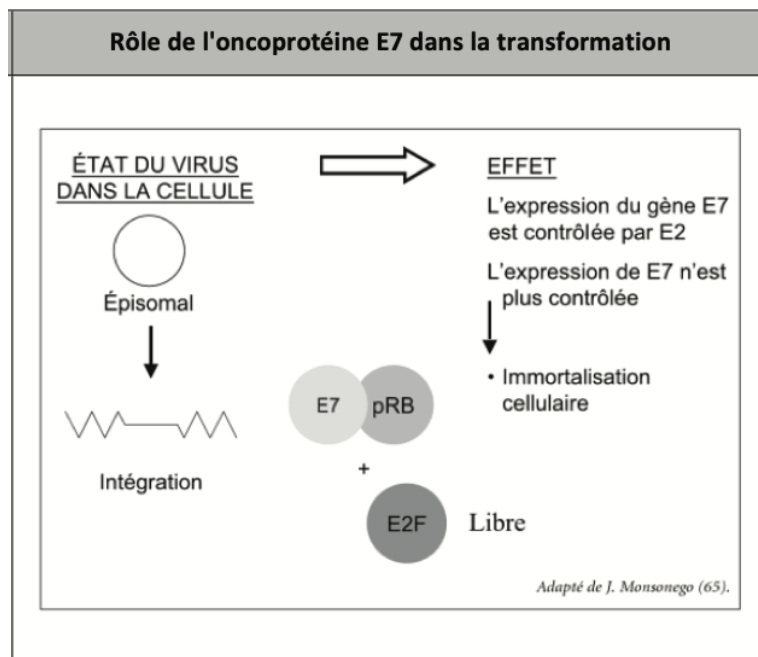


Figure 24. Rôle de l'oncoprotéine E7 lors de son intégration à la cellule hôte ²⁰

C. Relation entre la protéine E6 et E7

L'induction d'une prolifération abusive par E7 est un signal inducteur d'apoptose qui est bloqué par E6. La collaboration entre ces deux oncoprotéines rend les cellules infectées immortelles. Ce processus est amplifié par l'action de l'oncoprotéine E5. Tout cela vise à renforcer la transformation et la progression tumorale. ²⁰

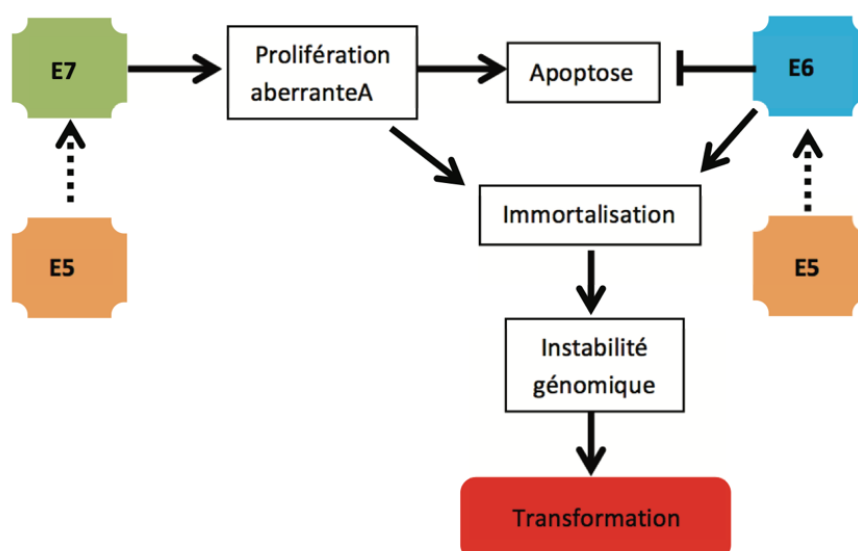


Figure 25. Mécanismes d'actions conjointes de E6 et E7 ²⁰

D. Télomérase

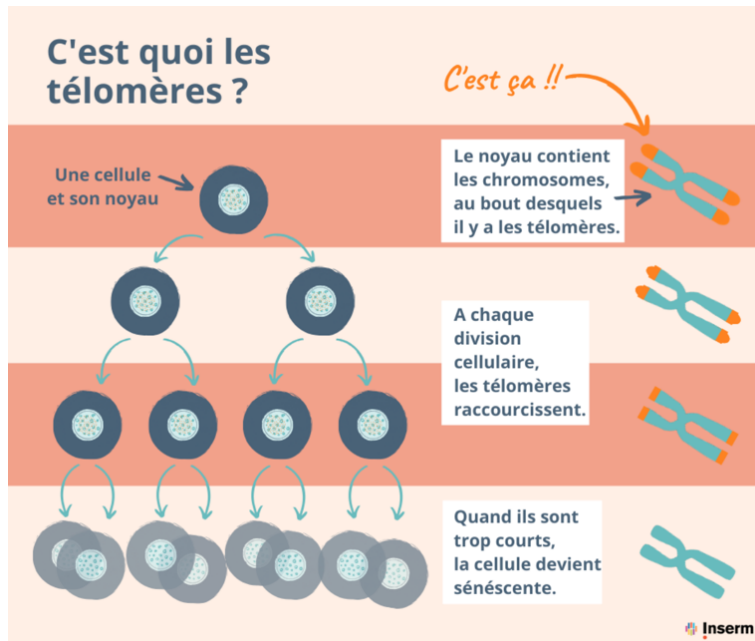


Figure 26. Processus normal des télomères ²⁸

Pour rappel, les télomères sont les parties situées aux extrémités des chromosomes. Ce sont des séquences d'ADN répétitives dépourvues de gènes. Elles ont pour fonction unique de préserver l'intégrité du patrimoine génétique. Or à chaque division cellulaire, une partie du télomère est consommée. Quand il n'y a plus de télomère, la cellule stoppe ses divisions : la cellule est sénescence.

Pour contrer ce phénomène, il existe la télomérase. C'est une enzyme permettant de maintenir la taille des télomères malgré les divisions successives. Chez l'être humain, cette enzyme n'est active que dans les cellules souches et germinales (ovules et spermatozoïdes). ²⁸

On la retrouve également dans les cellules cancéreuses. Dans ce cas, la télomérase inhibe la sénescence cellulaire liée aux chromosomes et provoque ainsi l'immortalité de la cellule. E6 active l'expression de la sous-unité catalytique de la télomérase humaine (hTERT) qui porte la fonction transcriptase inverse de cette protéine en dégradant son inhibiteur NFX1. Cette sous-unité hTERT est naturellement activée dans les cellules souches et dans certains cancers. ²⁹

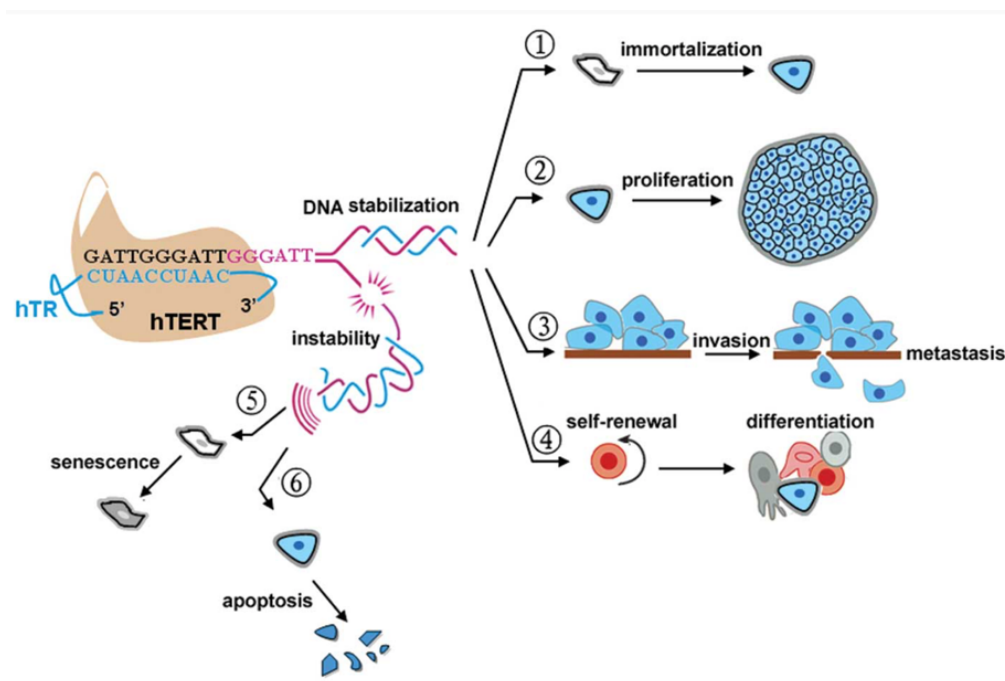


Figure 27. Fonctionnement de hTERT ³⁰

9. Réponse immunitaire

L'immunité cellulaire joue un rôle important dans le contrôle, l'évolution et la virulence d'une infection par un papillomavirus. Cependant, ces mécanismes apparaissent complexes en raison de la pluralité des types viraux impliqués, des facteurs génétiques de l'hôte ainsi que des mécanismes d'échappement au système immunitaire.

Dans la majeure partie des cas, les lésions induites par le virus sont éliminées grâce à une réponse immunitaire efficace. Des études ont révélé l'importance de l'immunité cellulaire dans la régression et la prévention des réinfections avec un même type viral. Plusieurs médiateurs interviennent durant la réponse immunitaire avec notamment la production d'anticorps neutralisants. Ceux-ci empêchent la pénétration du virus dans les cellules hôtes. Si toutefois le virus pénètre dans la cellule alors celui-ci peut être pris en charge par les cellules de Langerhans. Ce sont des cellules présentatrices d'antigène. S'en suit l'activation des lymphocytes B et T (CD4 et CD8). Cette réponse immunitaire varie toutefois d'un sujet à un autre.

Si la réponse immunitaire peut être efficace, elle est pourtant difficilement accessible. En effet, il y a une absence de virémie. Le cycle viral entraîne une faible production de protéines virales et un relargage des virions uniquement en surface de l'épithélium. Tout cela fait que le virus est peu exposé au système immunitaire tels que les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques qui y sont peu nombreuses. Les kératinocytes sont, quant à elles, de mauvaises cellules présentatrices d'antigènes.

Ce système peut donc s'avérer peu efficace avec une non-éradication du papillomavirus et donc une évolution des lésions vers un cancer, l'installation ou la réapparition d'une infection par HPV. ^{20 22}

A. Réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée ou réponse inflammatoire fait suite à une infection. Ce signal est déclenché par la reconnaissance de motifs associés aux pathogènes appelés PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns).

Ces motifs sont reconnus par des récepteurs présents à la surface des cellules, les PRRs (Pathogen Recognition Receptors).

Les TLRs (Toll-Like Receptors) (*Figure 28*) sont des PRRs pouvant détecter et se lier à des ligands. Ce sont des récepteurs de l'immunité innée qui reconnaissent des motifs exogènes (PAMP) présents sur les microorganismes. Dans le cas du papillomavirus, l'ADN double brin et les protéines de capsid L1 et L2 sont des PAMPs pouvant être reconnus par TLR9.

Une étude menée en 2011 sur l'association entre les récepteurs Toll-like et la persistance de l'HPV 16 a révélé une augmentation de l'expression de l'ARNm des TLR lorsque de l'ADN double brin de virus est reconnu.

Dans le cas contraire, l'expression du TLR semblait diminuer chez les personnes présentant des lésions progressives.

S'en suit le début de la cascade immunitaire avec l'expression de molécules effectrices tels que les cytokines pro-inflammatoires.

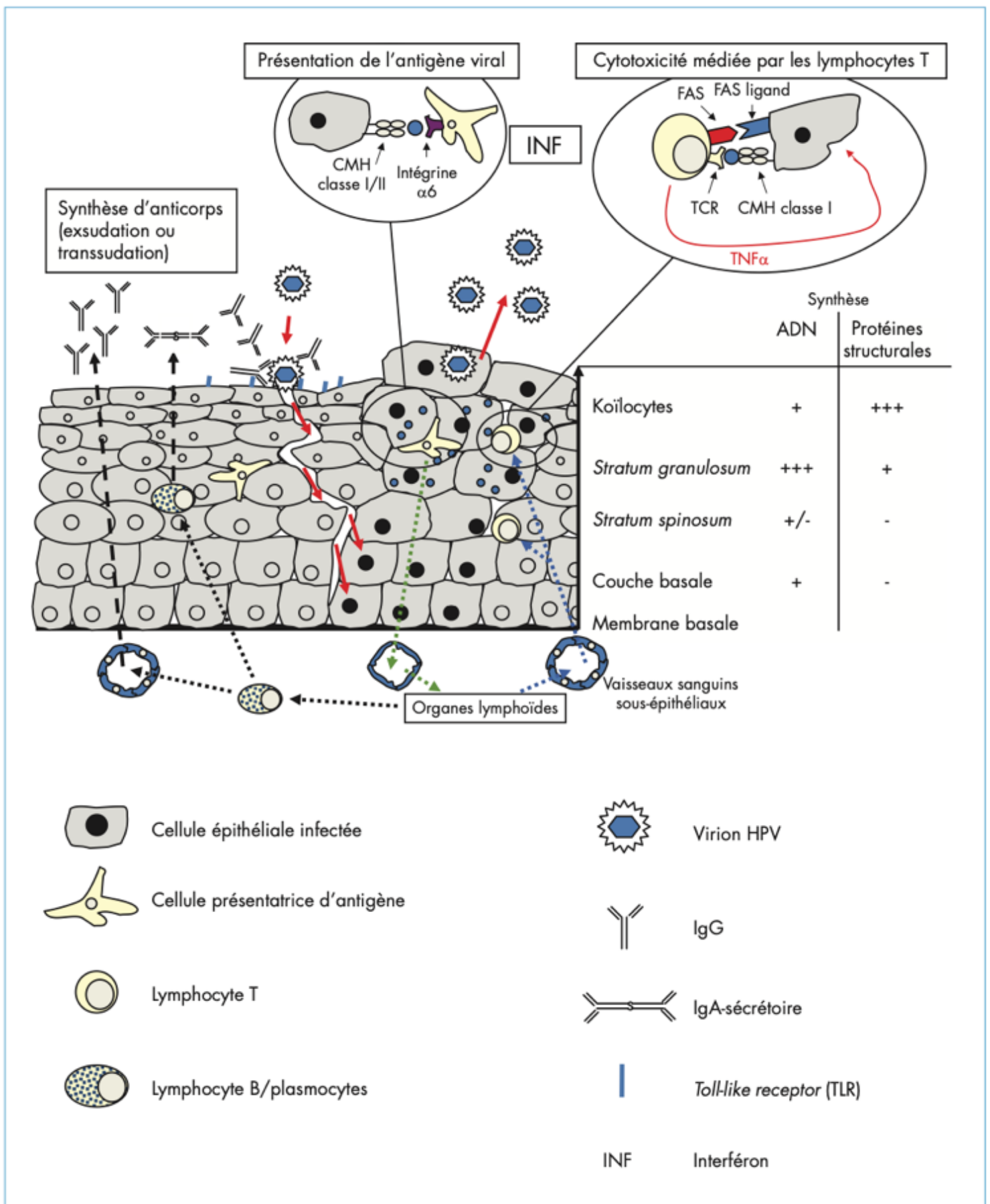


Figure 28. Physiopathologie de l'infection à l'HPV et réponse immunitaire ²⁵

Une autre étude, datant de 2007, a révélé que les protéines E6 et E7 peuvent interférer avec l'activation de la réponse immunitaire innée. Effectivement, l'expression de ces oncoprotéines dans les kératinocytes entraîne une diminution de la quantité d'ARNm de TLR9.

De plus, les protéines E6 et E7 ont la propriété d'inhiber la production de molécules médiatrices de l'immunité innée comme celles citées ci-dessous :

- Les interférons (IFN) : ils ont pour rôle d'interférer dans la réplication virale en activant des Natural killer (NK) ainsi que des macrophages. Quand la cellule est infectée par un HPV alors E6 et E7 ont la capacité à inhiber l'interféron.
- L'interleukine 18 (IL-18) : c'est une cytokine pro-inflammatoire. E6 peut se lier à l'IL-18 afin d'entraîner sa dégradation.
- L'interleukine 8 (IL-8) : c'est une chimiokine. E6 et E7 entraîne sa sous-expression.
- Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) : c'est une chimiokine qui active les lymphocytes T mémoires, les monocytes et les NK. Quand la cellule est infectée alors E6 et E7 ont la capacité d'inhiber son action.

Cela se traduit par un échappement à la réponse immunitaire innée. Il n'y a alors peu voire pas du tout de production de cytokines pro-inflammatoires ce qui favorise un état de tolérance immunitaire.

Les cellules présentatrices d'antigène (CPA) ont pour habitude de fragmenter les antigènes viraux en courtes séquences peptidiques. Ces dernières sont associées aux molécules de classe I du CMH. (*Figure 28*). Lorsqu'une personne est infectée par le papillomavirus on a une perte d'expression par les cellules tumorales des molécules du CMH de classe I. Cela est dû à l'oncoprotéine E7 qui réprime les promoteurs de la chaîne lourde du CMH de type I.

La protéine E5, quant à elle, diminue la présentation des antigènes par les molécules HLA de classe II : cela favorise l'échappement immunologique.^{22 25}

B. Immunité à médiation humorale

L'immunité à médiation humorale, faisant partie de la réponse immunitaire adaptative, se traduit par la prolifération et la différenciation des lymphocytes B. Il y a donc dans le sang et les sécrétions, la synthèse d'anticorps de classe IgA et IgG dirigés contre les protéines de capsid L1 et L2 du virus HPV.²² Les taux d'anticorps circulant sont plus faibles que ceux obtenus par la vaccination. Des incertitudes persistent sur les mécanismes de la protection « mémoire » au cours de l'infection naturelle. En effet, l'absence de virémie et le caractère localisé de l'infection ne sont pas en faveur d'une réponse anamnétique c'est-à-dire que l'on n'a pas de mécanisme de mémoire immunitaire.²⁵

C. Immunité à médiation cellulaire

L'immunité à médiation cellulaire fait également partie de la réponse immunitaire adaptative. Les défenses immunitaires au niveau du col de l'utérus jouent un rôle important dans le contrôle et l'élimination des lésions précancéreuses. La stimulation du système immunitaire lymphocytaire T passe par la présentation de l'antigène viral aux lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ces cellules présentatrices d'antigènes présentent ces antigènes aussi bien aux

lymphocytes TCD4 et lymphocytes TCD8. Les lymphocytes TCD4 se différencient en lymphocytes T « helpers » tandis que les TCD8 se différencient en lymphocytes T « cytotoxiques ».

Une fois les lymphocytes T stimulés, ils passent dans la circulation sanguine afin de rejoindre les épithéliums infectés. Ils détruisent ainsi les kératinocytes infectés de deux manières différentes. Soit par la mise en place d'une réponse immunitaire CD4 (T helpers) qui jouent un rôle dans la clairance du virus. Ces lymphocytes CD4 anti-HPV sont initialement dirigés contre les protéines précoces E2 et E6. Soit par la cytotoxicité grâce aux lymphocytes TCD8 qui sont les effecteurs antiviraux majeurs dans l'élimination des cellules infectées. Ils sont dirigés contre les protéines E6 et E7. La régression des lésions est associée à une réponse cytotoxique et T helper intense dirigée contre les protéines E1, E2, E6, E7 et L2.

Lorsque la lésion est évolutive alors le nombre de lymphocytes TCD8 est significativement supérieur à celui des lymphocytes TCD4. En revanche quand la lésion est régressive alors les lymphocytes TCD4 sont supérieur. Ces augmentations pourraient être un marqueur d'évolution ou de régression de la lésion (*Figure 29*).^{20 22 25}

Régression - Clairance	Persistence
• expression des TLR élevée • infiltration de cellules présentatrices de l'antigène • ratio CD4/CD8 élevé • immunité à médiation cellulaire contre des antigènes précoces	• expression des TLR réduite • inflammation chronique • voie de l'IFN altérée • nombre réduit de cellules présentatrices de l'antigène et présentation antigénique altérée • ratio CD4/CD8 faible • immunité à médiation cellulaire limitée

*Figure 29. Mécanismes de clairance et / ou persistance de l'HPV*²⁰

10. Spécificité génétique de l'hôte

Le polymorphisme génétique du système immunitaire de l'hôte et en particulier le polymorphisme HLA de classe II influe la réponse immunitaire. Le phénomène de restriction allélique HLA II pourrait jouer un rôle significatif dans la réponse immune à certaines variants HPV.

Cela explique alors pourquoi parmi deux variants HPV 16 différent par le polymorphisme des protéines E6 et E7, l'un persiste et l'autre non. Des variants HPV16 portant des mutations au niveau de l'épitope T HLA B7 ont été retrouvés dans les lésions cancéreuses des femmes porteuses de l'allèle HLA B7.

D'autres gènes peuvent également être impliqués en plus du polymorphisme HLA de classe I et II : les allèles Tap1, Tap2 et KIR influencent la protection ou la survenue de dysplasies ou de cancers au niveau du col de l'utérus.

Les maladies génétiques peuvent favoriser les infections à HPV en fonction de la spécificité génétique de l'hôte.²⁵ Par exemple, l'épidermodysplasie verruciforme a une sensibilité particulière à certains types d'HPV sans que cette maladie ne soit associée à un déficit immunitaire. Elle constitue un modèle d'étude spécifique. En effet, le contrôle du métabolisme du zinc est impliqué dans la transcription et la réponse immune par les protéines EVER. Cette barrière serait défectueuse en cas de mutations des gènes EVER pendant l'épidermodysplasie verruciforme. Chez les HPV muqueux génitaux, la protéine E5 altère les protéines EVER et détourne ainsi cette barrière naturelle.²⁵

11. Résumé

Les papillomavirus font partis des premiers virus à ADN décrits comme à l'origine de tumeurs. Les recherches scientifiques permettent de mieux comprendre les différents mécanismes de pathogénicité du virus et ainsi mettre au point de nouvelles thérapeutiques anticancéreuses qui ne cessent d'évoluer.²⁵

III. Partie 1 : Histologie - le cancer du col de l'utérus

1. Définitions : état précancéreux, tumeur et cancer

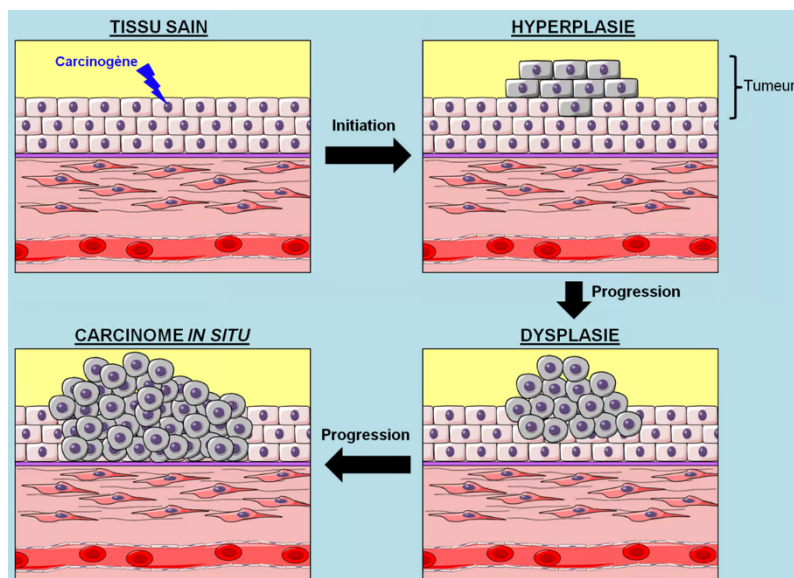


Figure 30. Stades précancéreux ³¹

L'état précancéreux est une période pendant laquelle, les cellules sont anormales. À terme, ces cellules précancéreuses qui persistent deviennent de plus en plus anormales et finissent par se transformer en cellules cancéreuses suite aux nombreux changements génétiques. Pour les cellules anormales n'ayant subis que de légères modifications, elles sont susceptibles de disparaître sans traitement. Un état précancéreux non traité peut prendre jusqu'à une dizaine d'années voire plus pour se transformer en cancer du col de l'utérus.

Il existe plusieurs stades d'état précancéreux. En effet, les changements peuvent varier de légers à graves.

Il y a notamment l'hyperplasie. L'hyperplasie signifie que les cellules se divisent et augmentent en nombre plus vite que la normale. Au microscope, les cellules ne semblent pas avoir de défauts, mais leur nombre de cellules est vraiment élevé. Certains types d'hyperplasie sont précancéreux mais la plupart ne le sont pas.

L'atypie signifie que les cellules sont légèrement anormales ou atypiques. C'est un terme qui est assez mal défini. C'est un trouble de la croissance cellulaire avec de légères anomalies morphologiques et ponctuelle dont l'origine est inflammatoire, hormonale ou causé par la guérison. Certains types d'atypie sont précancéreux.

La métaplasie signifie qu'un changement a été subi par les types de cellules retrouvées dans une partie du corps. Les cellules semblent normales mais ne devraient pas être rencontrées dans ce tissu ou cette région du corps. La plupart des métaplasies ne sont pas précancéreux mais certains le sont.

La dysplasie signifie que les cellules sont anormales. Leur nombre est supérieur à la normale, elles se développent plus vite et ne sont pas disposées de la même façon que des cellules sans défauts. La

dysplasie est dans la plupart des cas associés à un état précancéreux. Ce sont des lésions susceptibles d'évoluer en cancer invasif après environ une dizaine d'années.

Enfin, le carcinome in situ est le type le plus grave de changement précancéreux. En effet, les cellules sont très anormales mais n'ont pas envahi les tissus avoisinants. On traite généralement ce carcinome in situ car il y a un très fort risque pour qu'il se transforme en cancer invasif.³²

Une tumeur est une grosseur plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules normales (tumeur bénigne) ou anormales (tumeur maligne).

Les tumeurs bénignes, ou non cancéreuses, comme les grains de beauté ou les verrues se développent de façon localisée sans altérer les tissus voisins. Ce sont des amas de cellules normales formant une masse. Les tumeurs bénignes ne réapparaissent généralement pas après avoir été enlevées. Elles ont tendance à avoir une forme régulière et lisse et peuvent facilement être déplacées dans le tissu.

Les tumeurs malignes, quant à elles, sont des cancers.^{32 33} Le cancer est une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules finissent par former une masse que l'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus avoisinants. Certaines cellules cancéreuses peuvent se retrouver dans la circulation sanguine ou se propager dans le système lymphatique aux ganglions afin d'atteindre d'autres parties du corps. Lorsqu'elle s'étend à plusieurs parties du corps, on parle de métastase.^{32 34}

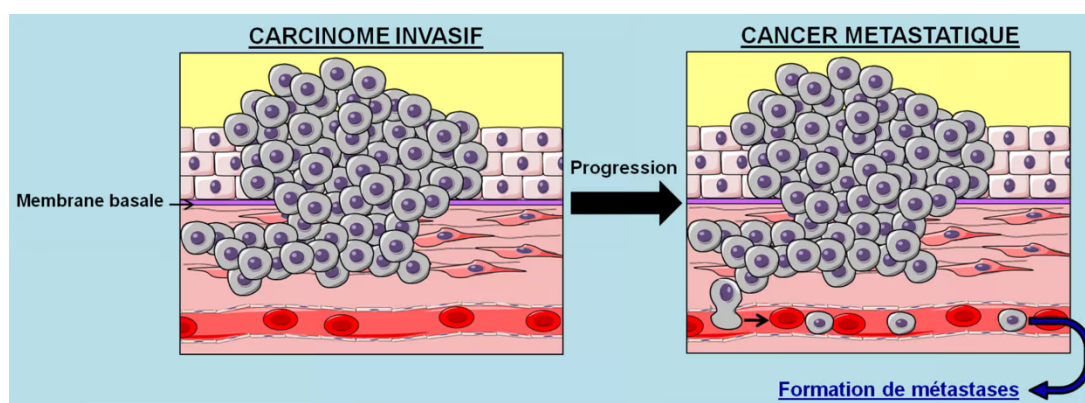


Figure 31. Stades cancéreux³¹

2. Épidémiologie

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme à l'échelle mondiale. Il est presque 100% imputable à une infection chronique causée par les papillomavirus (HPV). Ce cancer se développe en moyenne 10 à 20 ans après une infection persistante par ce virus. Il représente environ 600 000 nouveaux cas, chaque année, à l'échelle mondiale et plus de 300 000 décès.^{35 36}

Grâce aux méthodes de dépistage et de vaccination, une baisse de l'incidence et du taux de mortalité a été observée dans la plupart des régions du monde durant ces dernières décennies. Cependant, dans certaines régions du monde tels que l'Afrique Sub-Saharienne, l'Amérique Centrale et du Sud, les Caraïbes et l'Asie du Sud-Est, les chiffres restent élevés. En effet, l'absence de dépistage et la difficulté de l'accès aux soins reste limitée dans ces régions du monde.³⁷ (Figure 32)

Ranking (Cervix uteri), estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all ages (excl. NMSC)

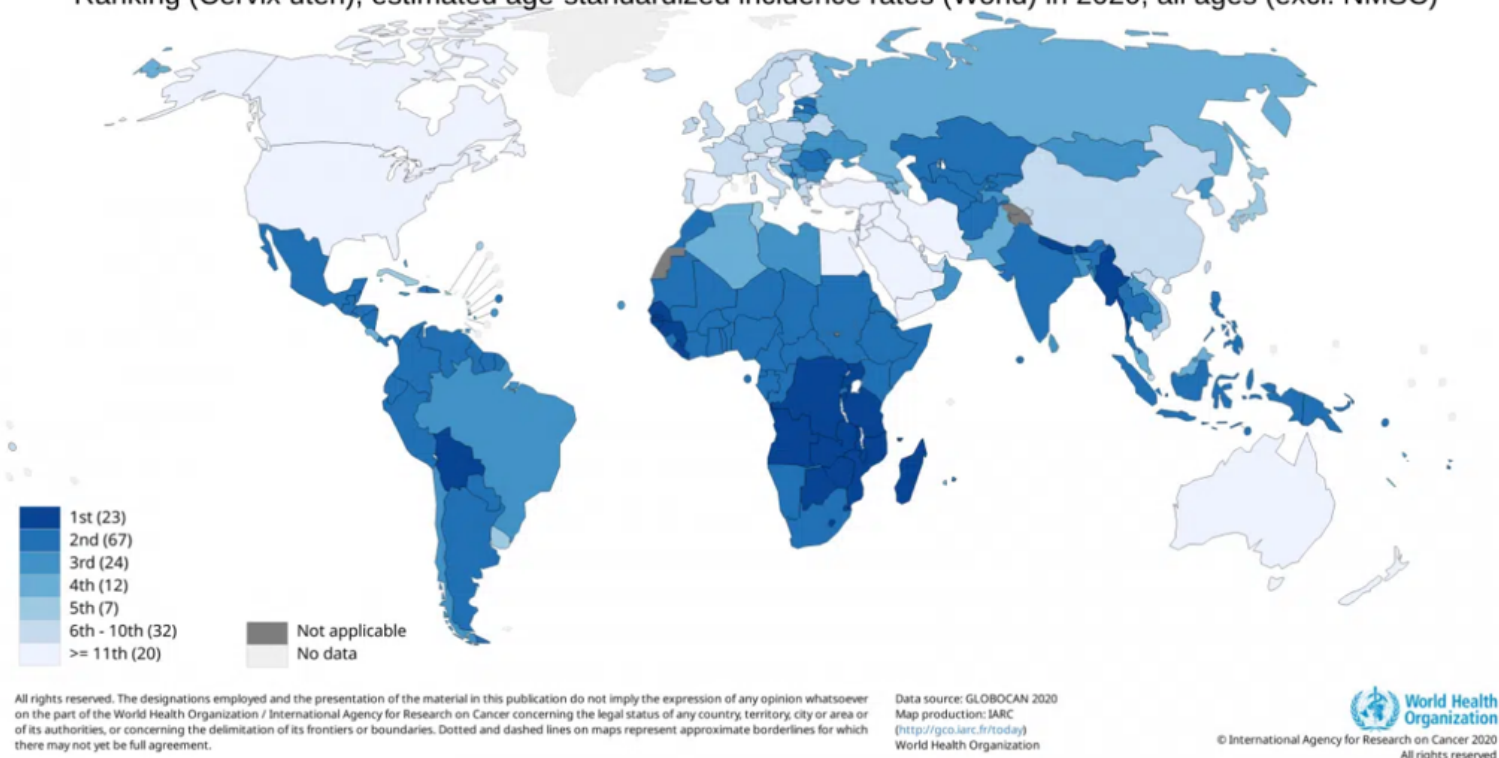


Figure 32. Taux d'incidence estimés du cancer du col de l'utérus selon l'âge en 2020 ³⁷

En France, chaque année, on dénombre environ 3 000 nouveaux cas de cancers du col de l'utérus causant environ 1 000 décès.³⁶

C'est également la 15^{ème} cause de mortalité par cancer chez la femme avec 1 452 décès en 2020. ³⁷ En 2023, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués est estimé à 3 159 avec un âge médian de 55 ans et 1 100 décès.³⁸ Le cancer du col de l'utérus est en diminution de -1,4%.³⁹

On a une disparité géographique sur le territoire français avec un taux d'incidence et de mortalité inégal. ³⁷

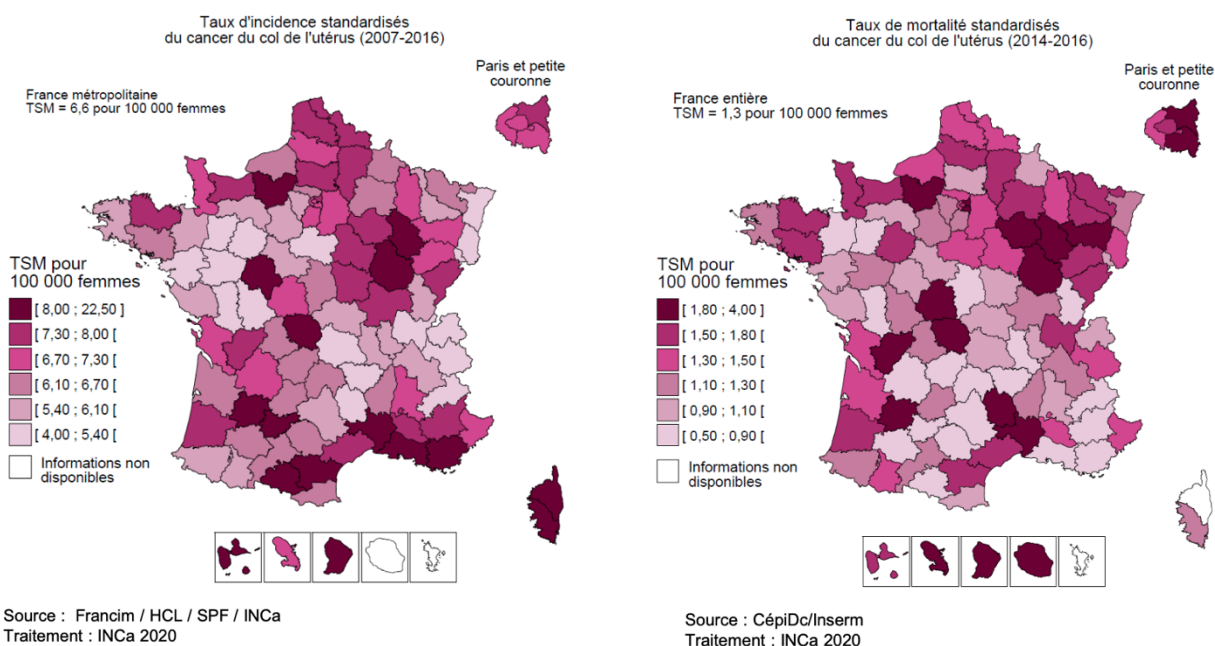


Figure 33. Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus en France ⁴⁰

3. Transmission du virus

Comme évoqué précédemment, le cancer du col de l'utérus est, dans la grande majorité des cas, due à une infection par un papillomavirus humain (HPV) à haut risque.

C'est une maladie qui se transmet principalement lors de rapports sexuels, avec ou sans pénétration.³⁶ L'infection par un virus HPV est l'infection sexuelle transmissible la plus fréquente dans le monde où 80% des femmes sont infectées au moins une fois dans leur vie.

Dans la plupart des cas, l'infection guérit spontanément. Mais dans environ 10% des cas, le virus persiste au niveau de la muqueuse du col utérin. Cette persistance peut se faire sous l'influence de cofacteurs de risques avérés ou suspectés.

Cela peut alors provoquer des modifications de l'épithélium, des lésions précancéreuses, susceptibles d'évoluer vers un cancer. Le cancer épidermoïde et l'adénocarcinome sont les cancers les plus fréquents du col de l'utérus.⁴¹

A. Cofacteurs de risques avérés

Les facteurs de risque avérés sont ceux pour lesquels les données sont suffisantes pour conclure à l'existence d'un lien avec le cancer du col de l'utérus.

a. Cofacteurs de risques environnementaux

Les femmes séropositives au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) se sont révélées être plus à risque des infections par le papillomavirus en raison de leur statut immunodéprimé. Elles sont 2 à 12 fois plus à même de développer ce cancer.

En effet, la baisse d'immunité augmente la susceptibilité aux autres infections et donc, une diminution des chances de l'élimination spontanée de l'HPV. Cela accroît le risque d'évolution maligne des lésions précancéreuses.

b. Cofacteurs de risques comportementaux

Le tabagisme est associé au risque de cancer du col de l'utérus. Selon une étude réalisée en France, en 2015, il a été estimé que 9% des cancers du col de l'utérus seraient attribuables au tabagisme. Il a été démontré que le virus persiste plus longtemps au niveau du col chez les femmes qui fument avec un risque multiplié par deux.

Plus une femme fume longtemps et plus le risque augmente. Mais cet effet est réversible car les femmes qui ont stoppé le tabac depuis plus de vingt ans présentent un risque divisé par deux : il n'y a dans ce cas, pas forcément d'excès de risque par rapport aux femmes n'ayant jamais fumé.

c. Cofacteurs de risques individuels

Il existe deux cofacteurs de risques individuels : les contraceptifs oestroprogestatifs et le diéthylstilbestrol (Distilbène).

Les contraceptifs oraux combinés sont composés d'œstrogènes et de progestérone. Ils ont été classés comme cancérigène pour le col de l'utérus. Les hormones présentes dans les contraceptifs oraux augmentent le pouvoir des papillomavirus, et notamment le HPV 16.

Moins de 5% des cas de cancer du col de l'utérus, en 2015, seraient liés aux contraceptifs oraux. Tout comme le tabac, le risque associé au cancer augmente avec la durée d'utilisation de la contraception. Ce risque décline au fil des années et devient quasiment nul au-delà de 15 ans de non-utilisation de ce contraceptif.

Malgré un risque de développer un cancer du col de l'utérus dû aux contraceptifs combinés oraux, il faut savoir que le contraceptif est également un facteur protecteur d'autres cancers féminins tels que les cancers de l'endomètre.

Concernant le diéthylstilbestrol, c'est un puissant œstrogène de synthèse. C'est un médicament qui a été prescrit entre 1948 et 1977 afin de limiter le risque de fausse couche chez les femmes enceintes. Mais celui-ci s'est avéré cancérigène notamment pour les filles exposées in utero au diéthylstilbestrol. Elles ont un risque plus élevé de développer des malformations, infertilité et cancers gynécologiques.³⁷

B. Cofacteurs de risques suspectés

Les cofacteurs de risques suspectés sont des facteurs de risques pour lesquels les données sont insuffisantes pour conclure à l'existence d'un lien avec le cancer du col de l'utérus.

a. Cofacteurs de risques environnementaux

L'infection sexuellement transmissible par la bactérie Chlamydia Trachomatis est associée à une augmentation du risque du cancer du col de l'utérus. Le risque de développer ce cancer serait deux fois supérieur chez les femmes infectées par la bactérie.

Le virus de l'herpès serait également un facteur de risque du cancer du col de l'utérus.

b. Cofacteurs de risques comportementaux

Une expérience sexuelle précoce pourrait être à l'origine de l'augmentation du risque et de la persistance de l'infection au papillomavirus. En effet, le col de l'utérus est encore immature et est amené à changer durant la puberté ce qui le rend plus vulnérable aux infections.

De même, le fait d'avoir plusieurs partenaires, accroît l'exposition au papillomavirus.

Le surpoids et l'obésité sont également des facteurs de cancer. Les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 29 serait plus à risque.

c. Cofacteurs de risques individuels

Les femmes prenant des immunosuppresseurs sont plus à risque. En effet leur réponse immunitaire est supprimée et donc l'élimination spontanée du virus est plus compliquée.

Enfin, les femmes multipares c'est-à-dire ayant enfanté plusieurs fois, avant l'âge de 20 ans, sont plus à risque du fait de l'immaturité du col. Les changements hormonaux et la baisse de l'immunité durant la grossesse sont aussi liés à cette augmentation.³⁷

4. Les tumeurs bénignes (non cancéreuses)

Les tumeurs bénignes décrites ci-dessous ne sont pas provoquées par le papillomavirus.

A. Polype endocervical

Les polypes endocervicaux se développent à partir de la muqueuse de l'endocol. C'est la tumeur bénigne la plus courante du col de l'utérus. Même si la cause reste mal connue, certaines études pensent qu'ils apparaîtraient suite à une inflammation du col de l'utérus d'origine virale ou bactérienne. La plupart des polypes sont non cancéreux mais certains peuvent le devenir (tumeur maligne).

Le polype cervical apparaît le plus souvent chez la femme âgée de plus de 20 ans. Il est rare chez les femmes non menstruées. Ce polype prend naissance au niveau du canal endocervical. Il ressemble à une masse rouge semblable à un doigt.

Il peut entraîner des symptômes dans certains cas comme des saignements vaginaux anormaux ou des pertes vaginales. En fonction de la grosseur du polype, il n'est pas nécessaire de l'enlever.^{42 43}

B. Kyste de Naboth

Le kyste de Naboth est une masse remplie de mucus qui apparaît à la surface du col utérin. La plupart des femmes en ont et leur présence n'est pas anormale. On les détecte généralement lors d'un examen pelvien. Il se présente sous la forme d'une petite masse lisse et arrondie ou d'un amas de masses sur le col.

Il n'exige pas de traitement excepté dans certains cas, où il est trop gros et modifie la forme du canal cervical ce qui rend les examens pelviens plus difficiles.⁴²

C. Léiomyome ou fibrome Cervical

Le léiomyome ou fibrome se développe à partir de faisceaux provenant des cellules musculaires lisses. Il prend naissance dans le tissu musculaire du col de l'utérus. Il ressemble au fibrome utérin mais est moins courant.

Les symptômes sont, dans la majorité des cas, un saignement vaginal anormal. Des douleurs lors de relations sexuelles peuvent également être présentes. Il peut être retiré s'il obstrue les voies urinaires. En effet, cela provoque des problèmes d'évacuation d'urine comme des fuites ou de la rétention.^{42 43}

D. Les hémangiomes

Les hémangiomes sont des tumeurs bénignes très rares développées à partir de restes embryonnaires.⁴³

5. Changements cellulaires pouvant aboutir ou non à un état précancéreux

A. Les dystrophies du col

La dystrophie est un déséquilibre des composants de l'épithélium qui n'évolue pas vers le cancer contrairement à la dysplasie. Les causes habituelles sont hormonales (ménopause, post-partum, pilule contraceptive), mécaniques (prolapsus (« descente d'organes »), ou liés à un traumatisme (après un accouchement compliqué)).⁴³ La dystrophie est un trouble de croissance cellulaire où l'on peut observer des anomalies morphologiques légères, ponctuelles dont on pense que l'étiologie est hormonale ou inflammatoire.⁴⁴

B. La métaplasie du col

a. La métaplasie

La métaplasie est la modification du tissu du col de l'utérus en un épithélium malpighien. A l'origine, l'épithélium est cylindrique ectopique. On a un phénomène de réparation physiologique avec une prolifération de cellules de réserve indifférenciées qui aboutit à une disparition des cellules cylindriques.⁴³ La métaplasie est la transformation de cellules matures et spécialisées en une forme qui est anormale pour le tissu observé.⁴⁵ La métaplasie peut évoluer vers la dysplasie.

b. La ré-épithélialisation

La ré-épithélialisation est la reconstruction de l'épithélium. C'est un phénomène courant qui est influencé par le milieu hormonal, un pH vaginal acide ou une infection comme celle du papillomavirus (HPV). En cas d'infection, on peut avoir une ré-épithélialisation atypique, appelée dysplasie.⁴³

6. État précancéreux du col de l'utérus pouvant aboutir ou non à un cancer

Les états précancéreux prennent naissance au niveau de la zone de transformation. C'est une région où les cellules cylindriques de type glandulaires se remanient en cellules malpighiennes. Ce changement de cellules s'inscrit dans un processus normal mais rend les cellules plus sensibles aux effets des virus HPV.

Il existe différents types d'états précancéreux qui sont décrits en fonction du degré d'anomalie de l'apparence des cellules observées au microscope ainsi que de la gravité des changements cellulaires. Ils sont donc classés en fonction du type de cellules anormales.

D'un côté on a les cellules malpighiennes anormales (dysplasie), et de l'autre, les cellules glandulaires anormales.⁴⁶

A. Dysplasie cervicale - Cellules malpighiennes anormales

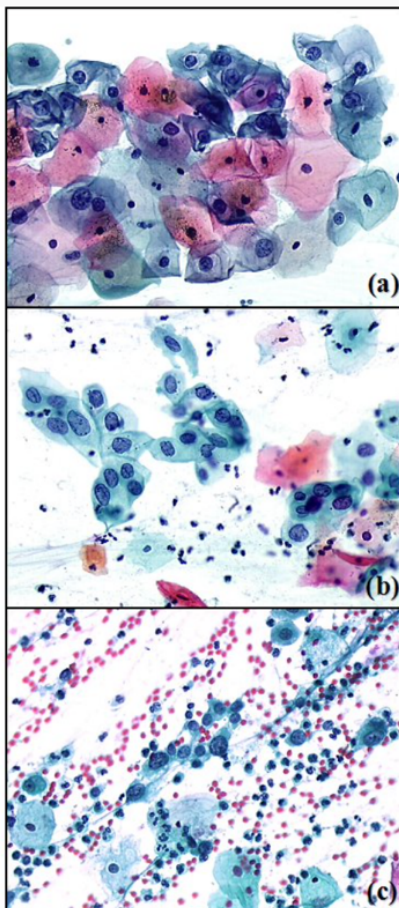


Figure 34. Aspect cytologique des CIN1 (a), CIN2 (b) et CIN3 (c) (x20)⁴⁹

Les changements anormaux subis par les cellules malpighiennes du col sont appelées lésions malpighiennes intra-épithéliales. On utilise aussi les termes de néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) ou dysplasie cervicale.⁴⁶ Selon l'OMS, ces lésions sont limitées à l'épithélium et ne franchissent pas la membrane basale.

Le terme dysplasie fut introduit à la fin des années 1950 pour qualifier l'atypie épithéliale du col, stade intermédiaire entre l'épithélium normal et le carcinome in situ.

La principale cause de la dysplasie est une infection persistante au papillomavirus. Dans le cas du cancer du col de l'utérus, la dysplasie du col de l'utérus est un défaut de développement du tissu du col utérin après contamination à certains papillomavirus oncogènes.⁴⁷

La dysplasie est à la fois le développement, l'apparence et l'organisation anormales de cellules. Les cellules anormales se différencient des cellules normales par leur taille, leur forme et leur organisation dans les tissus. La dysplasie est souvent le signe d'un état précancéreux qui nécessite d'être traité avant qu'il ne se complique en cancer invasif du col de l'utérus.⁴⁸

Il existe trois niveaux de gravité et de risque de cancer du col de l'utérus introduit en 1968 par Richart. La sévérité des dysplasies dépend des types d'anomalies au niveau cellulaire et architectural : elles modifient l'épithélium de la profondeur à la surface. On distingue la dysplasie légère (CIN1), moyenne (CIN2), sévère (CIN3) avant le stade de cancer.

Les risques de progression et d'évolution vers l'invasion augmentent avec la sévérité des anomalies.

Des études ont été réalisées et ont démontré que la plupart des CIN de bas grade régressent vers la normale en peu de temps ou du moins, n'évoluent pas vers des formes plus graves. Les CIN de haut grade, présentent quant à elles une plus forte probabilité d'évolution vers un cancer invasif même si certaines régressent ou n'évoluent pas. ⁴⁹

Classe de CIN	Régression	Persistance	Evolution vers la CIN 3	Evolution vers le cancer invasif
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	1.5%
CIN 3	32%	56%	-	12%

Figure 35. Probabilité de régression, de persistance et évolution vers le cancer⁴⁹

Dans les années 1980, on a su de mieux en mieux identifier les changements pathologiques tels que l'atypie koilocytique ou condylomateuse associées à l'infection par l'HPV. Les koilocytes sont des cellules atypiques épithéliales présentant dans leur cytoplasme une cavitation périnucléaire ou un halo témoignant des changements cytopathologiques liés à l'HPV. On a donc suite à cela classé en bas (CIN1) et haut grade (CIN 2 et 3).

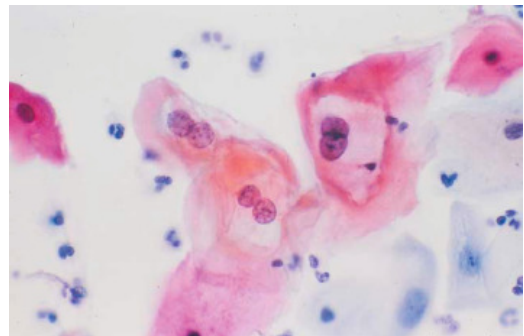


Figure 36. Koilocyte ⁵⁰

C'est en 1988 que la nomenclature Bethesda ou TBS fut créée. Cette nomenclature a notamment créé la terminologie de « lésion intra-épithéliale épidermoïde » avec deux niveaux de gravité. Le premier étant les lésions intra-épithéliales de bas grade (LIEBG) et le deuxième, de haut grade (LIEHG). On retrouve dans le système LIEBG, les CIN de bas grade (CIN 1) et dans le système LIEHG, les CIN de haut grade (2 et 3).

Le système de Bethesda est souvent utilisé par les médecins pour décrire les changements cellulaires au niveau du revêtement du col de l'utérus. Ce système se base sur l'apparence des cellules malpighiennes et des cellules glandulaires observées au microscope comme la taille, la forme et leur comportement. Cela permet de déterminer d'éventuelles cellules cancéreuses. ⁵¹

La dysplasie est identifiable en fonction de différents critères. On a notamment l'augmentation du volume du noyau avec une variation de sa taille et de sa forme d'une cellule à l'autre. L'hyperchromatisme est aussi un marqueur de la dysplasie : la coloration nucléaire s'intensifie. Les cellules dysplasiques ont toujours une distribution irrégulière de la chromatine en amas. Les CIN 1 touchent essentiellement les cellules superficielles ou intermédiaires tandis que les CIN 2 et 3 touchent plutôt les cellules basales et parabasales. Plus le rapport nucléocytoplasmique est élevé et plus le degré de gravité de la CIN est important. (Figure 33) ⁴⁹

B. Dysplasie légère (CIN1) - lésions de bas grade

Les anomalies ne dépassent pas le tiers inférieur de l'épithélium. On parle de bas grade.

Ces lésions sont aussi appelées lésions à HPV/condylome ; dysplasie légère, CIN1 ou lésions intra-épithéliales de bas grade. Elles constituent le premier grade de la lésion précancéreuse et sont caractérisées par des modifications de cellules du col, les koïlocytes. Ces altérations de l'aspect des cellules sont liées à l'infection persistante par le papillomavirus.

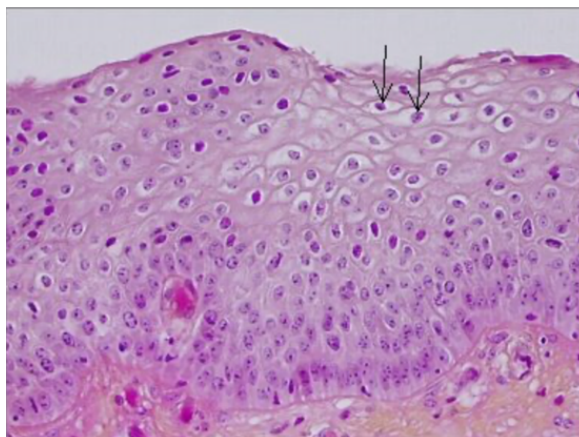


Figure 37. Histologie d'une CIN1 (x20) ⁴⁹

Dans plus de la moitié des cas, ces lésions régressent spontanément. Cependant, elles peuvent persister dans 32% des cas et évoluer vers une lésion de haut grade dans 11% des cas ou vers un cancer invasif dans 1% des cas. (Figure 32)

La CIN 1 se caractérise par une maturation avec peu d'anomalies nucléaires et peu de figures mitotiques. Les cellules anormales sont confinées aux couches les plus profondes de l'épithélium, au tiers inférieur. Sur la figure, les cellules dysplasiques sont retrouvées au tiers inférieur de l'épithélium. Les koïlocytes indiqués par les flèches sont observées dans les couches supérieures de l'épithélium. (Figure 36) ⁴⁹

C. Dysplasie moyenne (CIN2) et sévère (CIN3) - lésions de haut grade

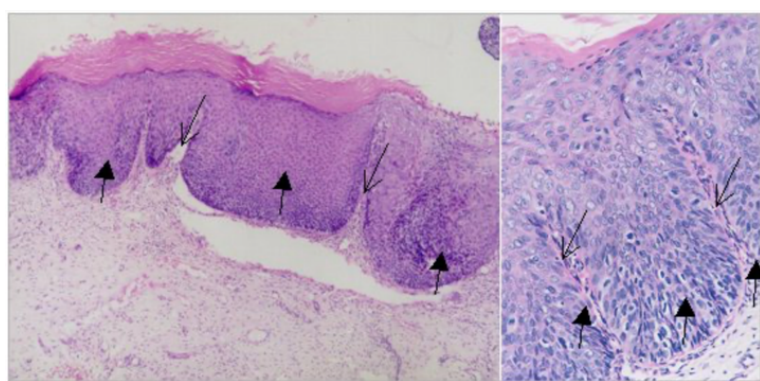


Figure 38. Histologie d'une CIN2 ⁴⁹

Ces lésions sont aussi appelées dysplasies modérées et sévères, CIN2, CIN3 ou CIS (carcinome in situ). On parle aussi de lésions intra-épithéliales de haut grade. Elles sont qualifiées de haut grade quand elles ont les anomalies suivantes : de nombreuses dysplasies avec anomalies des noyaux cellulaires dans les deux tiers de l'épithélium et des cellules basales anormales. Concernant les dysplasies sévères et/ou les carcinomes in situ on observe des anomalies nucléaires dans la totalité de l'épithélium.

La CIN 2 (ou dysplasie modérée) se caractérise par des modifications cellulaires dysplasiques qui se situent à la moitié inférieure ou au deux tiers inférieurs de l'épithélium pour la majorité d'entre elles. Les anomalies ne dépassent pas les deux tiers inférieurs de l'épithélium. (Figure 35) Elles sont plus marquées que la CIN 1. Des figures mitotiques sont visibles sur toute la moitié inférieure de l'épithélium. Sur la figure, les grosses flèches représentent les assises épithéliales tandis que les petites flèches indiquent les capillaires qui s'étendent dans les papilles stromales.

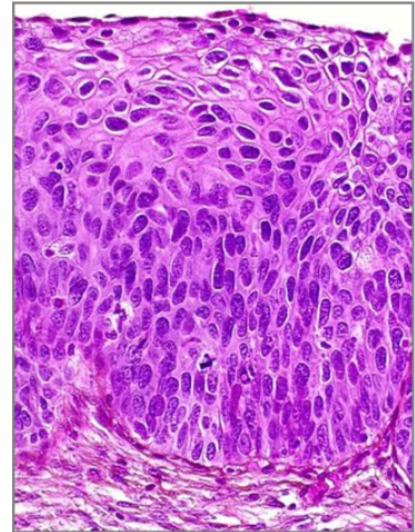


Figure 39. Histologie d'une CIN3 ⁴⁹

La CIN 3 (ou dysplasie sévère) se caractérise, quant à elle, par la différenciation et la stratification cellulaire qui sont totalement absentes ou uniquement présentes dans le quart supérieur de l'épithélium. Les anomalies atteignent toute la hauteur de l'épithélium. On parle de haut grade. On distingue des anomalies nucléaires sur toute l'épaisseur de l'épithélium et de nombreuses figures mitotiques avec des configurations anormales.

Sur la figure ci-contre (Figure 39), la dysplasie concerne aussi bien le tiers supérieur de l'épithélium que les deux tiers inférieurs. Les cellules ont perdu leur polarité. ⁴⁹

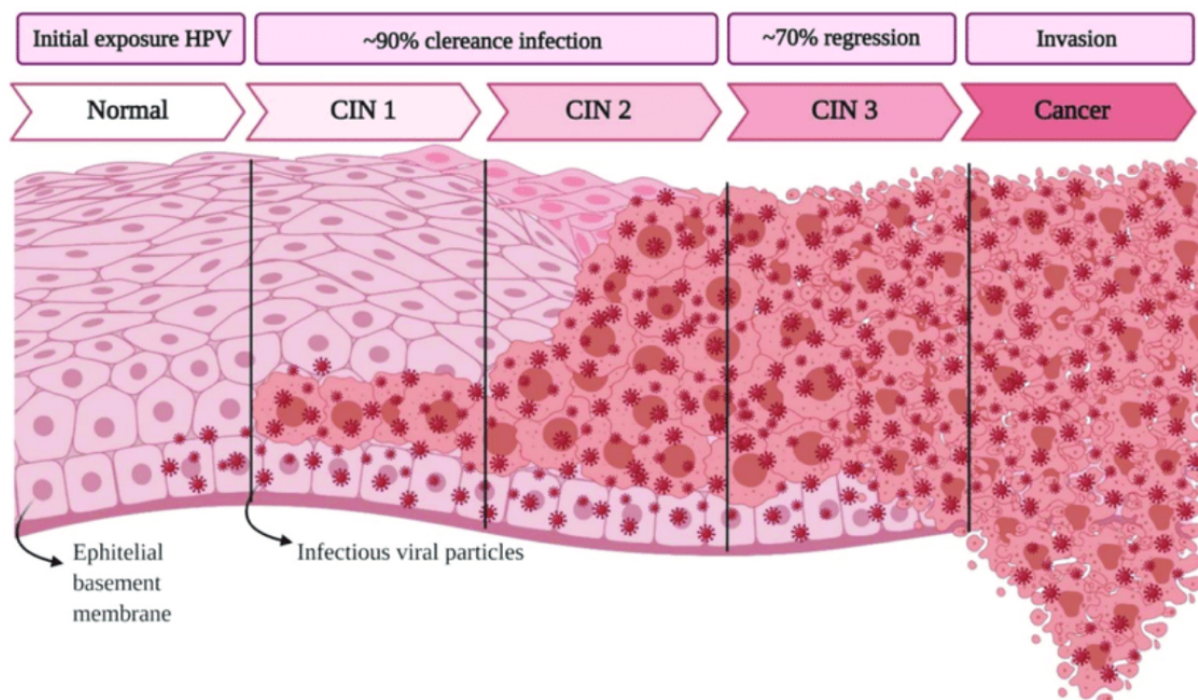


Figure 40. Évolution des CIN ⁵²

D. Carcinome in situ - Cellules glandulaires anormales

Le terme de carcinome in situ fut introduit en 1932. Il désigne les lésions dans lesquelles les cellules cancéreuses indifférenciées affectent toute l'épaisseur de l'épithélium sans rupture de la membrane basale.

Les cellules glandulaires atypiques (AGC) et l'adénocarcinome in situ (AIS) sont caractérisés par des changements subis par les cellules glandulaires du col utérin.

Les cellules glandulaires atypiques signifient que les cellules ne paraissent pas normales. Les changements subis par ces cellules peuvent entraîner un haut risque d'évolution en cancer.

L'adénocarcinome in situ désigne la lésion précurseur débutant à partir de l'épithélium cylindrique. Dans un à deux tiers des cas, l'AIS peut être associé à une CIN de l'épithélium pavimenteux.

L'adénocarcinome in situ signifie que des cellules cancéreuses pré invasives ont été observées. Elles ne se sont pas encore propagées aux tissus profonds du col de l'utérus ni aux tissus avoisinants. C'est une lésion précurseur qui se développe à partir de l'épithélium cylindrique. L'épithélium cylindrique est remplacé par un épithélium anormal. Il y a une perte de polarité, une augmentation de la taille des cellules et des noyaux, un hyperchromatisme nucléaire, une activité mitotique et une diminution de l'expression de la mucine cytoplasmique ainsi qu'une stratification cellulaire (empilement). Il y a également la présence de glandes ramifiées ou bourgeonnantes anormales avec des projections papillaires intraluminales ayant perdu leur noyau stromal. (Figure 40)

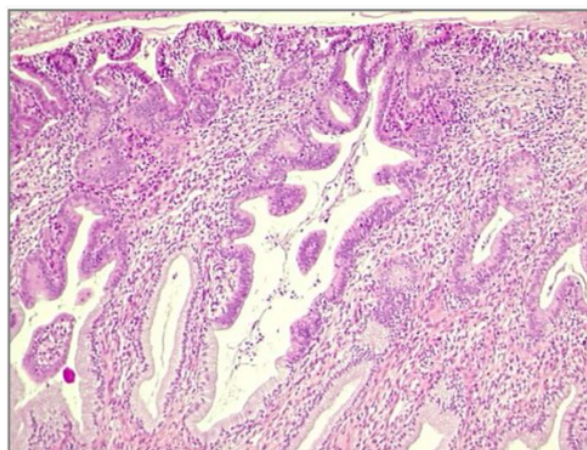


Figure 41. Adénocarcinome in situ (x10) ⁴⁹

Les AIS peuvent être divisés en différents types cellulaires : endocervical, endométrioïdes, intestinal et mélangé. La majorité des AIS se trouvent dans la zone de remaniement. ⁴⁹

7. Cancer : les tumeurs malignes

Pour rappel, on parle de tumeur maligne dès lors que le carcinome est invasif. Cela signifie que la tumeur a franchi la membrane basale.

L'évolution des dysplasies peut entraîner un cancer du col utérin invasif. Le passage entre les différents stades de dysplasie se fait de façon progressive et est corrélé à la persistance de l'infection au papillomavirus. Cependant cette évolution peut régresser spontanément, se stabiliser, s'aggraver avec l'apparition d'un cancer invasif suite à la rupture de la membrane basale comme aboutissement final.

Pour rappel, la transformation met environ 10 ans à se développer entre le moment où apparaît la modification du tissu épithélial au développement du cancer non invasif in situ. A ce stade, les cellules cancéreuses n'ont pas envahi le tissu avoisinant, elles restent à l'intérieur de l'épithélium. Les cellules cancéreuses (ou cellules malignes) ne sont pas dans la capacité à donner des métastases.

Le cancer du col de l'utérus est une tumeur maligne qui se développe à partir des cellules superficielles du col utérin. La plupart des cancers du col de l'utérus sont des carcinomes, c'est-à-dire qu'ils naissent au niveau de l'épithélium stratifié pavimenteux non kératinisé (malpighien) à la jonction de l'exocol et de l'endocol.^{17 53}

L'épithélium est un tissu constitué de cellules jointives, juxtaposées, solidaires les unes aux autres par des systèmes de jonction.

Ces cellules sont séparées du tissu conjonctif sous-jacent par une lame basale. Les systèmes de jonction permettent la cohésion des cellules entre elles ainsi que la cohésion des cellules avec les constituants de la matrice extracellulaire sous-jacente.⁵⁵

Ces carcinomes se divisent en deux catégories :

- Les carcinomes épidermoïdes
- Les adénocarcinomes⁵³

Un cancer épidermoïde se forme à partir de cellules de revêtement de la muqueuse (épithélium) tandis qu'un adénocarcinome se forme à partir de cellules glandulaires, au niveau de l'endocol

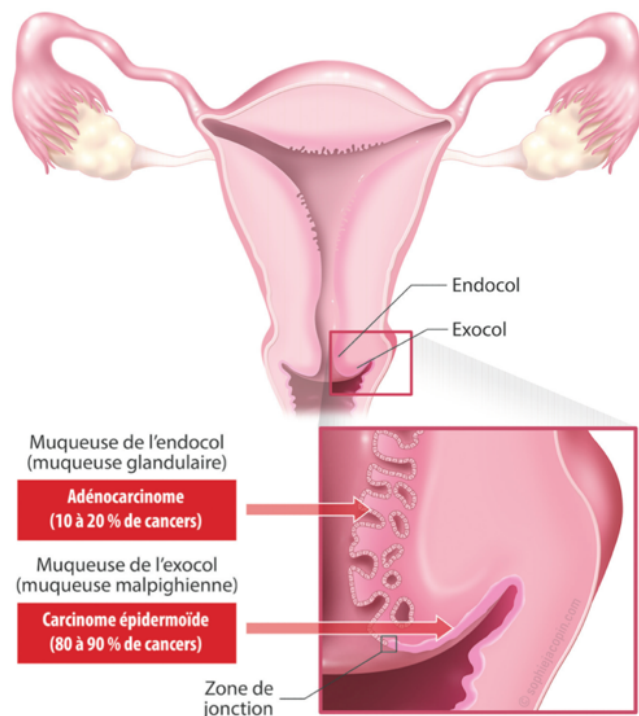


Figure 42. Localisation du carcinome épidermoïde et de l'adénocarcinome⁵⁴

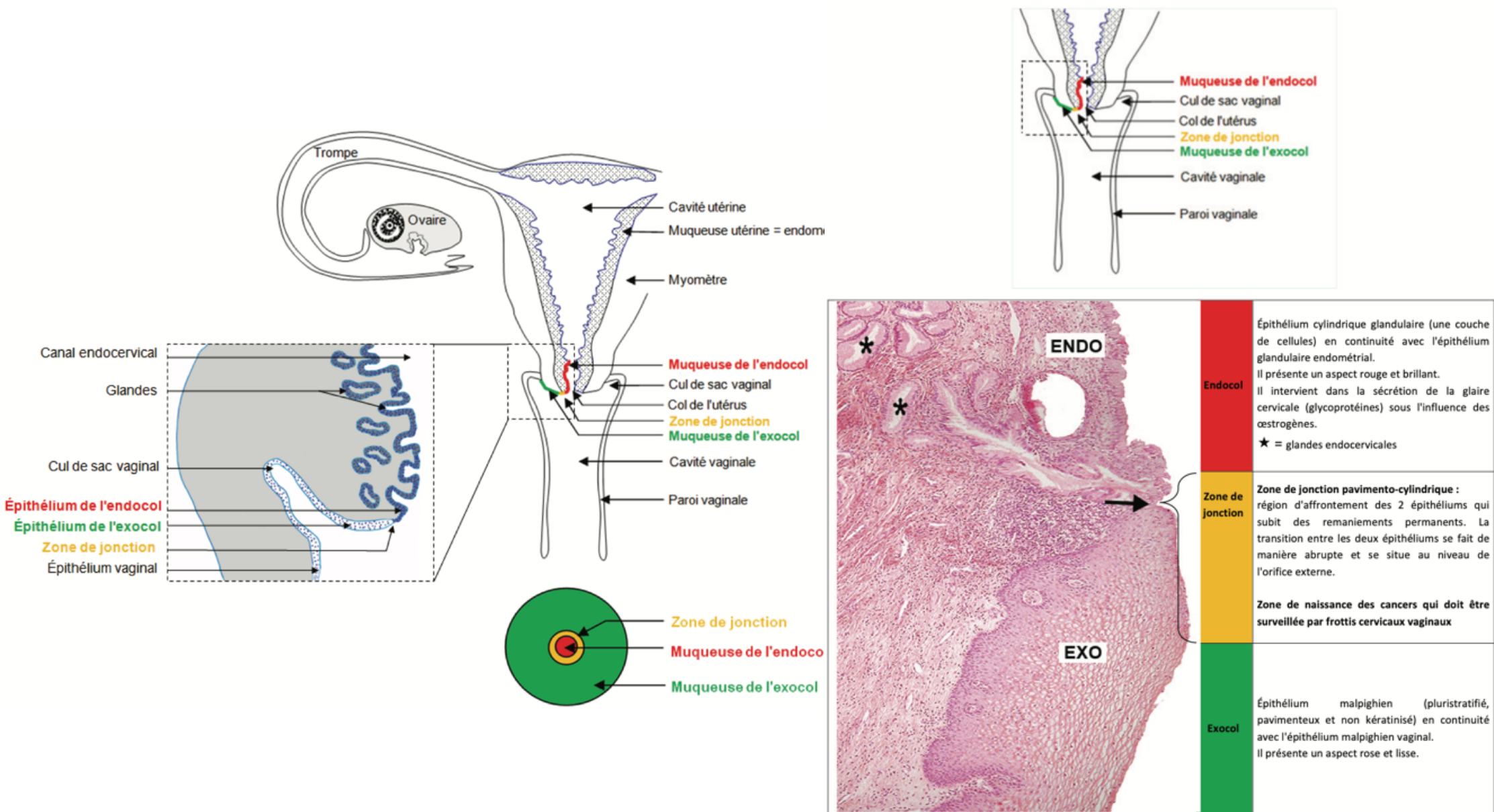


Figure 43. Histologie de l'adénocarcinome et du carcinome épidermoïde ²⁰

A. Cancer épidermoïde

Les carcinomes épidermoïdes représentent 85% des cas.⁵³ C'est un cancer qui prend naissance au niveau des cellules malpighiennes qui tapissent l'exocol, partie externe du col de l'utérus. Ce sont des cancers invasifs du col qui sont précédés d'une longue période à l'état précancéreux, appelée néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN).⁴⁹ Il apparaît le plus souvent dans la jonction pavimento-cylindrique, également appelée zone de transformation. Cette zone de transformation est l'endroit où les cellules cylindriques se transforment en cellules malpighiennes. C'est le processus normal de renouvellement cellulaire.⁴¹

En cas de pathologie, on a une anarchie de l'architecture tissulaire ainsi qu'une prolifération de cellules atypiques plus ou moins différenciées.¹⁷

Ces lésions progressent en plusieurs stades. A la suite d'une biopsie, la sévérité des lésions est évaluée en fonction des anomalies cellulaires. On retrouve notamment les stades CIN1, CIN2 et CIN3 comme évoqué précédemment.

A l'examen microscopique, on distingue dans la plupart des carcinomes cellulaires épidermoïdes des groupements de cellules néoplasiques envahissant le stroma cervical.

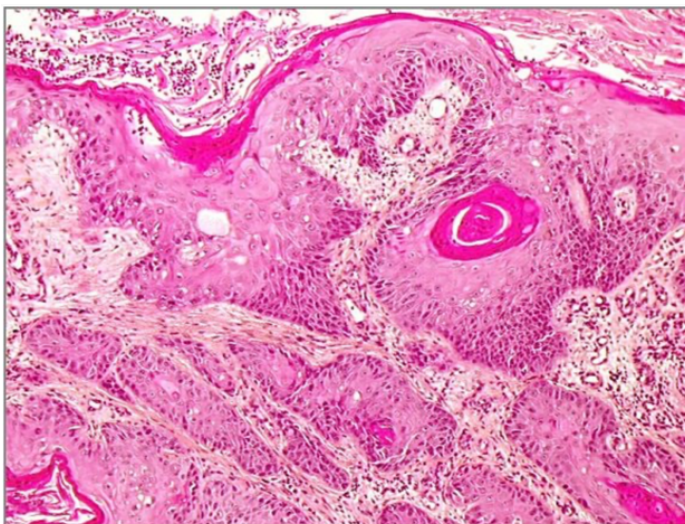


Figure 44. Histologie du cancer épidermoïde invasif kératinisant (x10) ⁵⁶

La réponse immunitaire amène les cellules plasmiques et les lymphocytes à infiltrer ce stroma. Ces carcinomes présentent une grande diversité de par leurs caractéristiques tumorales, leurs types cellulaires et leur degré de différenciation. Le carcinome épidermoïde est classé en deux catégories : kératinisant et non kératinisant. Les tumeurs peuvent être des carcinomes bien, modérément ou faiblement différenciés.

Quand les cellules malpighiennes se développent en amas de cellules qui contiennent de la kératine, on parle de carcinome kératinisant. Le carcinome épidermoïde kératinisant est constitué de volutes (=forme en spirale) caractéristiques de cellules épidermoïdes contenant des nids centraux de kératine. Leurs noyaux sont volumineux et hyperchromatiques avec une chromatine en forme de grain. On distingue des ponts intercellulaires ainsi que des granules de kératohyaline et une kératinisation cytoplasmique. On retrouve peu de figures mitotiques (Figure 42).

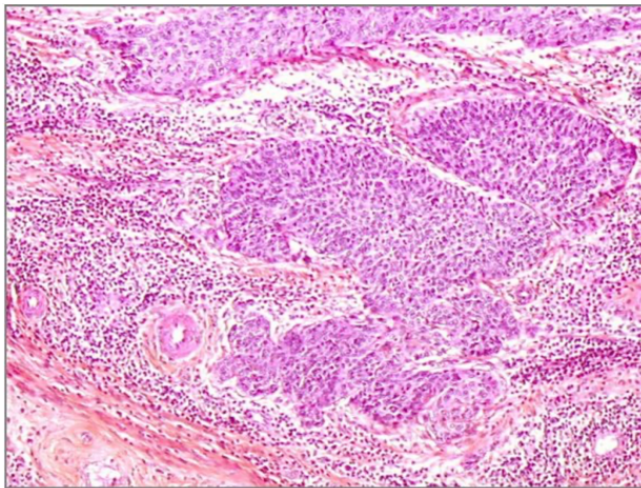


Figure 45. Histologie du cancer épidermoïde invasif non kératinisant (x10)⁵⁶

Dans le cas contraire, quand les cellules malpighiennes se développent en amas de cellules qui ne contiennent pas de kératine, on parle de carcinome non kératinisant. Le carcinome épidermoïde non kératinisant est constitué de nids irréguliers de cellules polygonales arrondies qui infiltrent le stroma cervical. Il peut y avoir une dyskératose et des ponts intercellulaires. Les polymorphismes cellulaires et nucléaires sont plus évidents et on dénombre beaucoup de figures mitotiques. On ne retrouve généralement pas de perles de kératines (Figure 43).

Il existe d'autres types de carcinomes épidermoïdes peu fréquents comme le carcinome épidermoïde condylomateux (carcinome verruqueux), le carcinome épidermoïde papillaire, le carcinome de type lymphoépithéliome, le carcinome épidermoïde transitionnel et le carcinome basaloïde.^{41 56}

B. Adénocarcinome

Les adénocarcinomes représentent 15% des cas.⁵³ C'est un cancer qui prend naissance dans les cellules glandulaires au niveau de l'endocol. Plusieurs types d'adénocarcinome existent comme l'adénocarcinome mucineux, étant le plus fréquent. Il existe également l'adénocarcinome endométriode qui est un type d'adénocarcinome semblable au cancer qui apparaît dans le revêtement de l'utérus.

Le carcinome à cellules claires peut se manifester chez les filles dont leur mère ont pris du diéthylstilbestrol (DES) lors de leur grossesse.

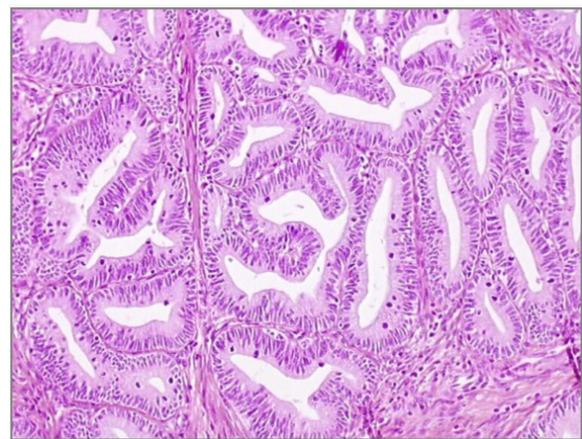


Figure 46. Histologie de l'adénocarcinome invasif bien différencié (x20)⁵⁶

Il existe des types rares d'adénocarcinome du col de l'utérus tels que les adénocarcinomes séreux papillaire, papillaire villoglandulaire, mésonéphroïde et endocervical microkystique.⁴¹

C'est un cancer qui débute le plus souvent à partir de l'épithélium glandulaire au niveau du canal endocervical. L'adénocarcinome de type endocervical est le plus fréquent. On observe des glandes anormales de forme et de taille variées avec des bourgeonnements et des ramifications. La plupart de ces tumeurs sont modérément à bien différenciées. Les éléments glandulaires sont agencés en un

motif complexe. On peut trouver des projections papillaires dans la lumière glandulaire et en surface. Certaines cellules contiennent beaucoup de mucine.⁵⁶

C. Carcinome adénosquameux

Le carcinome adénosquameux est formé de cellules malpighiennes et glandulaires.

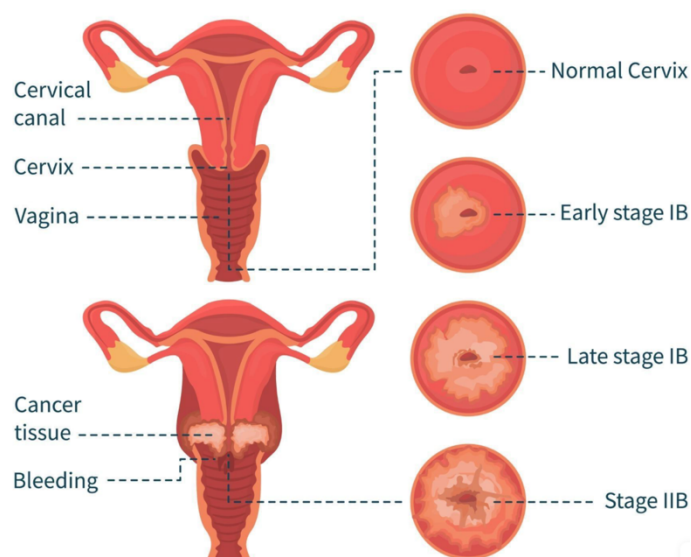


Figure 47. Évolution du cancer du col de l'utérus⁵⁷

8. Système de classification des cancers du col de l'utérus : la classification TNM / FIGO

La classification du stade est un code standard international. Il est utilisé par le personnel de cancérologie et permet la détermination du stade du cancer. C'est un facteur déterminant afin de cibler au mieux le traitement.

La lettre T (tumeur) est suivie d'un chiffre de 0 à 4. Il décrit la taille de la tumeur et son extension au vagin. Les tumeurs classifiées T1 sont les moins importantes contrairement au stade T4 qui est le stade le plus étendu aux tissus entourant le col.

La lettre N (ganglion ou Node en anglais) est suivie d'un chiffre allant de 0 à 3. Il indique si le cancer s'est étendu aux ganglions lymphatiques situés près du col de l'utérus. Si c'est le cas, on vérifie si les ganglions touchés sont fixés à d'autres structures anatomiques.

Nx	On ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux et/ou juxta-régionaux
N0	Pas de signes d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Signes d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

La lettre M (métastase) est suivie d'un 0 ou 1. Il indique si le cancer s'est étendu ou non à des organes distants (os ou poumon) ou aux ganglions lymphatiques qui ne sont pas près du col.

Mx	On ne dispose pas des conditions minimales requises pour apprécier la présence de métastases à distance
M0	Pas de signes de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Le système TNM est divisé en quatre stades. Le stade est dénommé par un chiffre romain allant de I à IV. Le stade I est le moins avancé tandis que le stade IV est le plus avancé. Le stade 0 est un stade qui correspond aux cancers in situ.^{58 59}

a. Les stades I

A ce stade, la tumeur est strictement limitée au col de l'utérus. Le carcinome est micro-invasif.

Tx	Tumeur primitive ne pouvant pas être évaluée
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ (carcinome pré-invasif)
T1	Carcinome cervical limité au col de l'utérus (ne pas tenir compte des cas s'étendant au corps utérin)
T1a	Carcinome invasif diagnostiqué seulement par histologie. Toutes les lésions macroscopiquement visibles (même avec invasions superficielles) sont à classer T1b/Stade IB
T1a1	Invasion du tissu conjonctif de moins de 3 mm de profondeur et de 7 mm ou moins en diffusion horizontale
T1a2	Invasion du tissu conjonctif comprise entre 3 mm et 5 mm avec une diffusion horizontale de 7 mm au maximum
T1b	Lésion cliniquement visible limitée au col ou à des lésions microscopiques supérieures à T1a2/IA2
T1b1	Lésion cliniquement visible de 4 cm ou moins dans sa plus grande dimension
T1b2	Lésion cliniquement visible supérieure à 4 cm dans sa plus grande dimension

b. Les stades II

Le cancer s'étend au-delà de l'utérus sans atteindre les parois pelviennes ou le tiers inférieur du vagin.

T2	Tumeur s'étendant au-delà du col mais sans atteindre les parois pelviennes ou le tiers inférieur du vagin
T2a	Sans infiltration du paramètre
T2b	Avec infiltration du paramètre

c. Les stades III

Le cancer s'étend jusqu'à la paroi pelvienne et / ou touche le tiers inférieur du vagin et / ou est responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet.

T3	Tumeur s'étendant à la paroi pelvienne, infiltrant le tiers inférieur du vagin, ou provoquant une hydronéphrose ou un rein muet
T3a	Tumeur intéressant le tiers inférieur du vagin, sans extension à la paroi pelvienne
T3b	Tumeur s'étendant à la paroi pelvienne ou présence d'hydronéphrose ou d'un rein muet

d. Les stades IV

Le cancer a envahi la muqueuse de la vessie ou du rectum et / ou s'étend au-delà du petit bassin. ^{58 59}

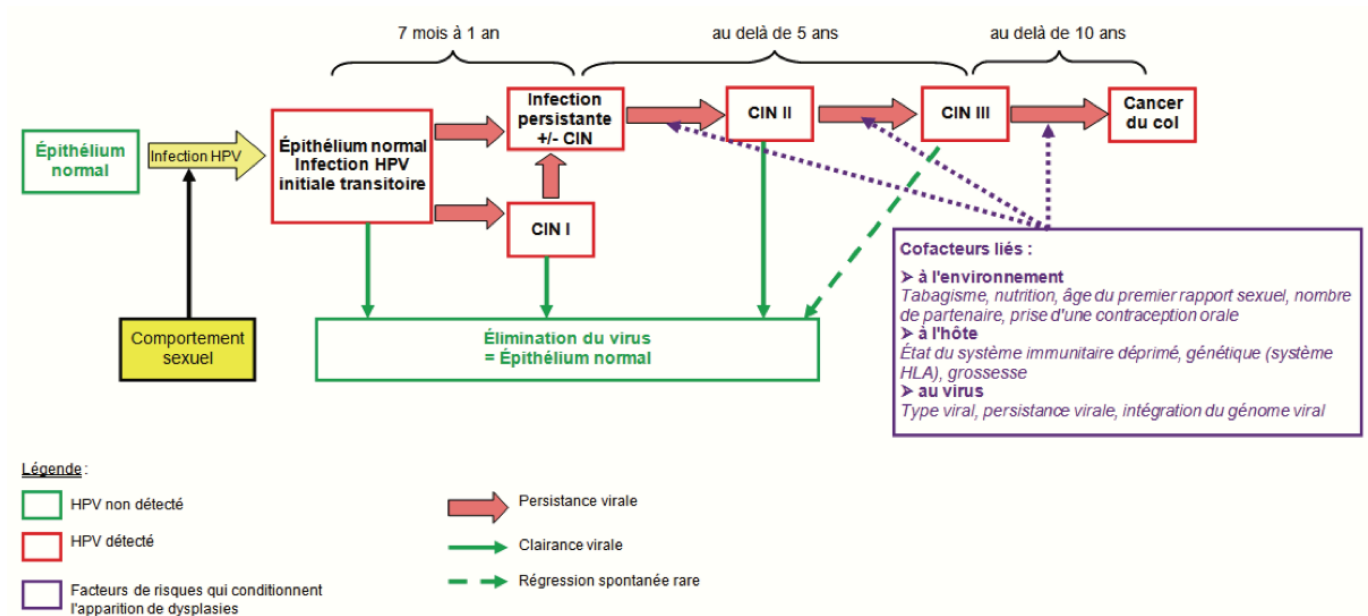


Figure 48. Schéma récapitulatif de l'infection incidente à l'infection persistante à l'HPV ²⁰

IV. Partie 2 : Pathologie - le cancer du col de l'utérus

1. Symptômes du cancer du col de l'utérus

L'infection est majoritairement asymptomatique mais certains symptômes peuvent tout de même apparaître en l'absence de prise en charge. Des saignements vaginaux, des pertes vaginales anormales (plus abondantes ou malodorantes) ainsi que des menstruations prolongées. Des difficultés à uriner et à aller à la selle, des fuites urinaires, des douleurs (région pelvienne, bas du dos, thorax, os, lors de rapports sexuels), une perte de poids, d'appétit, un essoufflement, des expectorations ensanglantées, un gonflement de la jambe ainsi qu'une fatigue anormale sont pleins de signes cliniques divers et variés pouvant être retrouvés dans le cancer du col de l'utérus.

La consultation médicale est alors vivement conseillée car ces symptômes ne sont pas spécifiques au cancer du col de l'utérus et peuvent résulter d'autres maladies. ^{36 60}

2. Prévenir la maladie

Le programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus a pour but de diminuer le taux de mortalité. Cela permet aussi d'améliorer l'information ainsi que la qualité de suivi et de soins.

Le dépistage permet de détecter, en l'absence de symptômes, des lésions susceptibles d'être cancéreuses ou d'évoluer vers un cancer. Des examens de surveillance sont alors effectués au sein d'une population saine.

Deux moyens efficaces pour prévenir le cancer du col de l'utérus existent de nos jours : le dépistage par frottis et la vaccination contre les papillomavirus humains.

Le frottis cervico-utérin est un examen cytologique qui consiste en l'observation des cellules de la muqueuse du col de l'utérus. Si le frottis se révèle positif alors le diagnostic doit être confirmé par une biopsie. Cela permet d'évaluer la profondeur de l'envahissement des cellules cancéreuses.

Il est important de se faire dépister régulièrement car le vaccin ne protège pas de toutes les souches virales.

A. Frottis cervico-utérin

a. Généralités

Le frottis cervico-utérin est un moyen efficace de prévention du cancer du col de l'utérus. Il est proposé aux femmes âgées de 25 à 65 ans.

En fonction de l'âge de la femme, les critères de recherche ne sont pas les mêmes. Le frottis permet d'analyser les cellules du col de l'utérus (cytologie) et/ou la réalisation d'un test HPV-HR (détection de la présence du virus HPV).

C'est un examen rapide et indolore.

Il peut être réalisé par différents professionnels de santé tels que le médecin généraliste ou le gynécologue au cours d'une consultation. La sage-femme et les infirmières spécialisées à la pratique du test peuvent également réaliser ce test. Les femmes peuvent aussi se tourner vers des centres de santé ou des laboratoires de biologie médicale sur prescription médicale.⁶²

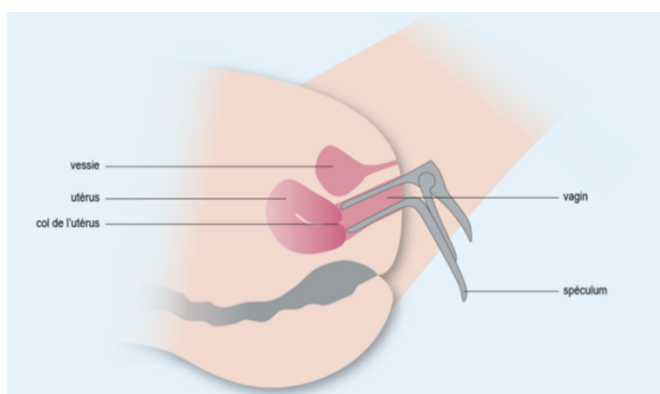


Figure 49. Représentation schématique du frottis⁶¹

b. Femmes entre 25 et 29 ans

Pour les femmes âgées de 25 à 29 ans, la présence de cellules anormales au niveau du col de l'utérus est recherchée. Le test de dépistage de cellules anormales est réalisé par un examen cytologique lors d'un frottis à 1 an d'intervalle pour les deux premiers tests puis tous les 3 ans si les résultats sont normaux.

Concernant l'analyse cytologique, le professionnel de santé prélève des cellules au niveau du col de l'utérus à l'aide d'une petite brosse appelée Cervex-Brush. Les cellules sont par la suite envoyées au laboratoire d'analyse. La recherche de cellules anormales se fait au microscope. Si le test se révèle anormal alors la présence du papillomavirus pourra être recherchée.⁶²

c. Femmes entre 30 et 65 ans

Pour les femmes d'âges plus mûres, la présence du papillomavirus (HPV) est recherchée.

A la différence de l'examen cytologique chez les femmes de 25 à 29 ans, le test HPV-HR recherche la présence du papillomavirus à haut risque chez les femmes entre 30 et 65 ans. Cet examen par frottis est réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique puis tous les 5 ans dès lors que le résultat des tests est négatif.

Concernant le test HPV-HR, les cellules sont prélevées et déposées sur des lames. Elles sont ensuite plongées dans un liquide permettant la recherche du virus. Si le test se révèle positif alors on recherchera la présence d'anomalies de cellules sur ce même prélèvement.

A la différence de l'examen cytologique qui s'intéresse à la morphologie des cellules, le test HPV recherche la présence d'ADN du virus HPV à haut risque.

Des examens complémentaires peuvent être effectués.⁶²

B. Vaccination contre les papillomavirus humain

Cf partie V. Le vaccin Gardasil

3. Diagnostiquer la maladie

Le cancer du col de l'utérus peut être détecté lors d'un frottis de dépistage ou lors de la présence de symptômes.

En cas de suspicion d'un cancer du col de l'utérus ou d'un résultat de frottis anormal alors un prélèvement des lésions suspectes est réalisé, c'est la biopsie. Cela permet de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. Elle est effectuée par colposcopie ou conisation.

La colposcopie est un examen qui consiste à observer le vagin et le col de l'utérus à l'aide d'un spéculum et d'une loupe binoculaire. Afin de mieux visualiser les zones anormales, le gynécologue peut tamponner un liquide sur le col (*Figure 48*). Il prélève un ou plusieurs échantillons de tissus du col de l'utérus afin de les analyser.

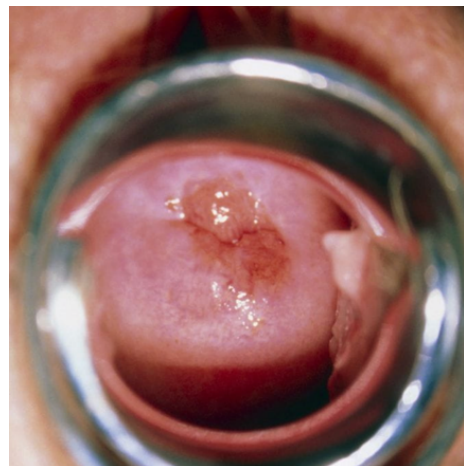


Figure 50. Colposcopie d'une patiente présentant une CIN1 ¹

La conisation est, quant à elle, effectuée lorsque les lésions du col de l'utérus sont plus difficilement accessibles. Le chirurgien découpe alors la partie du col suspecte en forme de cône et la retire. Cet examen est réalisé sous anesthésie, loco-régionale ou générale. Dans certains cas, l'intervention a permis de retirer toutes les cellules cancéreuses donc aucun autre traitement n'est nécessaire.

Dans les deux types de biopsie, et après l'intervention, la patiente peut ressentir des crampes au niveau abdominale ainsi que de l'inconfort et des saignements vaginaux pendant quelques jours.

Après la biopsie, une analyse anatomo-cytopathologique est réalisée et permet de confirmer ou non la présence de cellules cancéreuses. Si le cancer du col est confirmé alors des examens complémentaires seront réalisés afin d'évaluer l'étendue du cancer.

Une IRM pelvienne, une tomographie par émission de positons, une cytoscopie ainsi qu'une rectoscopie peuvent être demandés. ⁶³

5. Traitement curatif

Le traitement du cancer du col de l'utérus est adapté à chaque individu et est réalisé via la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie. Cela est décidé en accord avec une équipe médicale pluridisciplinaire. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou en association selon le type de la tumeur et son stade de développement. ⁶⁴

A. La chirurgie

La chirurgie du col de l'utérus consiste en l'ablation de tout ou une partie de l'utérus. Afin de limiter le risque de récurrence et d'enlever la totalité de la tumeur, l'évaluation du stade d'évolution du cancer est réalisée afin de choisir le traitement le plus approprié. La chirurgie est principalement effectuée dans le traitement des tumeurs de stades précoces (IA1, IA2, IB1, IB2 et IIA1).⁶⁵

Pour se faire, le chirurgien peut intervenir par différentes voies. Il peut effectuer une laparotomie qui consiste en l'ouverture de la paroi abdominale par une incision verticale entre le nombril et le pubis ou horizontale, au-dessus du pubis, cachant ainsi la cicatrice par les poils pubiens.

Il peut aussi faire une coelioscopie, c'est-à-dire qu'il réalise de petites incisions lui permettant d'insérer un système optique et des instruments chirurgicaux à l'intérieur du pelvis. Le système optique est relié à un écran externe et permet au chirurgien d'opérer en regardant directement l'écran.

Enfin, il peut accéder à la tumeur par la voie vaginale ou voie basse qui consiste à accéder à la tumeur directement par le vagin. La seule limite de cette voie est l'impossibilité d'enlever les ganglions lymphatiques.^{64 65}

a. L'hystérectomie

i. Définition

L'hystérectomie est l'ablation chirurgicale de l'utérus. C'est l'exérèse complète des différentes parties de l'utérus : corps, fond et col de l'utérus. Parfois, les trompes utérines et les ovaires sont également enlevés.

ii. Types d'hystérectomie

Plusieurs types d'hystérectomie existent et celle utilisée dépend de différents facteurs comme le type et la taille de la tumeur, le stade du cancer, l'âge de la patiente ainsi que des traitements reçus.

On évoque le terme d'hystérectomie totale (ou hystérectomie simple) lorsque l'utérus et le col de l'utérus sont enlevés.

L'hystérectomie subtotale consiste à n'enlever que l'utérus : on laisse le col de l'utérus en place.

Enfin, l'hystérectomie radicale (ou colpohystérectomie) est le fait d'enlever l'utérus, le col de l'utérus, la partie haute du vagin ainsi que les ligaments soutenant l'utérus.

L'hystérectomie totale est rarement pratiquée car elle est réservée aux tumeurs de petites tailles. C'est la colpohystérectomie qui est privilégiée.⁶⁴

Les ganglions lymphatiques du bassin peuvent également être enlevés : c'est le curage ganglionnaire ou lymphadénectomie pelvienne. Cette technique peut être précédée du ganglion sentinelle c'est-à-dire que l'on ne retire que les premiers ganglions lymphatiques atteints. Cela évite de retirer la totalité des ganglions lymphatiques du pelvis.⁶⁵

En fonction du stade du cancer, les ovaires et/ou les trompes de Fallope peuvent être enlevés. On parle alors de salpingo-ovariectomie bilatérale dès lors que l'on a l'ablation des deux ovaires et des deux trompes ou unilatérale lorsque seulement un ovaire et une trompe sont enlevés.

iii. Déroulement de l'hystérectomie

L'hystérectomie se déroule à l'hôpital, le plus souvent sous anesthésie générale. Différentes incisions peuvent être pratiquées. Lorsque l'incision se fait au niveau de l'abdomen, on parle d'hystérectomie abdominale. Si on utilise un laparoscope, on parle d'hystérectomie par laparoscopie. Cela consiste à effectuer de petites incisions au niveau de l'abdomen et d'enlever l'utérus par le vagin.

L'hystérectomie vaginale, quant à elle, nécessite l'incision dans la partie supérieure du vagin puis l'exérèse de l'utérus par le vagin.⁶⁶

b. Trachélectomie / Amputation du col de l'utérus : chirurgie conservatrice

Lorsque le cancer est détecté à un stade précoce ou chez une femme désirant avoir un enfant, il peut être possible de réaliser une chirurgie conservatrice. Le chirurgien effectue alors une trachélectomie simple. Cela consiste à ne retirer que le col de l'utérus.

La partie supérieure du vagin peut parfois être retirée ainsi que les ganglions lymphatiques et les paramètres (tissu cellulofibreux). On parle alors de trachélectomie élargie.

Une fois le col de l'utérus retiré, le chirurgien réalise des points de suture afin de fermer partiellement l'utérus à l'endroit où se trouvait le col. Ce nouvel orifice formé permet d'évacuer le sang de l'utérus vers le vagin lors des menstruations.

La fertilité est donc préservée et la femme pourra envisager une grossesse à l'avenir.⁶⁵

c. Conisation : la résection locale du col de l'utérus

Dans la majorité des cas, les carcinomes in situ sont traités par conisation ou par ablation du col de l'utérus. Ces interventions sont réalisées par les voies naturelles, c'est-à-dire la voie vaginale. La conisation est l'intervention la plus recommandée pour les jeunes femmes souhaitant procréer mais le risque de rechute est évalué aux alentours de 4% à trois ans.

La conisation consiste à retirer une partie du col de l'utérus grâce à une intervention chirurgicale. Elle est majoritairement pratiquée en cas de lésion intra-épithéliale sévère et de carcinome in situ. L'intervention consiste à confirmer le type de lésion et son étendue. La conisation permet ainsi d'éviter l'évolution vers un cancer du col de l'utérus.

L'intervention est réalisée soit par électroconisation (à l'aide d'un bistouri électrique), soit par un bistouri « classique » ou soit par laser. Elle est réalisée sous anesthésie locale, locorégionale (péridurale) ou générale selon le choix de la patiente et des décisions de l'anesthésiste.

Cette opération est compatible avec une grossesse ultérieure malgré le fait qu'il puisse exister une sténose cervicale (rétrécissement du col). Cela a pour conséquences une infertilité, un risque d'accouchement prématuré, un risque de fauche couche, une hématométrie (rétention de sang dans l'utérus) et un accès difficile à l'utérus en raison de la sténose.

Mais la sténose cervicale se traite.

Une surveillance post-opératoire est effectuée afin de s'assurer de l'ablation de la totalité de la lésion.

Cette chirurgie est possible pour les cancers du col de type épidermoïde et adénocarcinome inférieur à 2 centimètres et en l'absence d'atteintes ganglionnaires.⁶⁷

d. Effets indésirables et complications de la chirurgie

La survenue d'effets indésirables est surveillée lors de l'hospitalisation de la patiente et lors des consultations.

A court terme, et juste après l'intervention, la patiente peut ressentir de la fatigue. Cela peut être dû à l'anesthésie, à l'anxiété de l'opération ou à la survenue de la ménopause si une ovariectomie a été réalisée.

Des douleurs localisées peuvent persister pendant plusieurs semaines après l'opération. Dans ce cas, un traitement par antalgique sera à prendre jusqu'à ce qu'elles disparaissent.

Des problèmes de cicatrisation peuvent également survenir. Il arrive qu'un hématome ou une infection apparaisse au niveau de la cicatrice. Dans ce cas, des soins locaux adaptés devront être réalisés par des infirmiers.

On peut avoir des troubles de la miction ainsi que de la constipation. Une rétention urinaire peut survenir si les paramètres ont été retirés lors de l'intervention. Les paramètres sont une lame de tissu conjonctif traversée par l'uretère et les vaisseaux sanguins de l'utérus et du vagin et qui est tendue de l'aponévrose pelvienne au col de l'utérus.⁶⁸ Cette difficulté à uriner est donc due à l'ablation des nerfs qui contrôlent la vessie et qui sont localisés dans les paramètres. Une sonde afin d'évacuer les urines pourra être nécessaire. Ce trouble disparaît généralement en quelques jours.

Les saignements font aussi partis des effets indésirables.

A long terme, une ménopause liée au traitement, un rétrécissement du vagin suite à une hystérectomie radicale, une faiblesse des muscles et des ligaments soutenant le vagin ainsi qu'une accumulation de lymphes dans les jambes ou l'abdomen si les ganglions lymphatiques ont été retirés. Ces effets indésirables peuvent apparaître des mois voire des années plus tard suivant l'intervention.

En effet, lorsque les ganglions lymphatiques ont été retirés, la lymphe peut s'accumuler à l'endroit où ils étaient situés ainsi qu'au niveau du pubis. Cette complication, appelée lymphocèle peut nécessiter un drainage.

De même une accumulation dans les membres inférieurs, appelée lymphœdème peut se manifester. Cela entraîne un gonflement dans l'une ou les deux jambes.

Enfin, un impact sur la fertilité et la vie sexuelle peut avoir lieu. En effet, si une trachélectomie a été réalisée alors des risques lors de la grossesse sont possibles tels que des fausses couches ou accouchement prématuré. Concernant l'hystérectomie, toute grossesse est rendue impossible et provoque un arrêt définitif des règles.

Il est nécessaire de consulter son gynécologue avant la reprise des rapports sexuels. De plus, en fonction de la chirurgie pratiquée, le vagin doit avoir cicatrisé, soit au bout de 6 semaines post-opératoire.^{65 66}

B. La radiothérapie

Dans le cancer du col de l'utérus, la radiothérapie peut être associée à la chirurgie et/ou la chimiothérapie. La radiothérapie peut précéder ou suivre la chirurgie.

La radiothérapie est un traitement localisé des cancers invasifs du col de l'utérus. Il repose sur deux techniques : la radiothérapie externe et la curiethérapie. Comme leurs actions sont complémentaires, elles peuvent être réalisées l'une après l'autre.

L'objectif de la radiothérapie est de détruire les cellules cancéreuses en stoppant leur multiplication. Les tissus et organes avoisinants sains sont préserver le plus possible.

Afin de soigner le cancer, des rayonnements ionisants, également appelés radiations ou rayons, sont utilisés. Ceux-ci sont produits par un accélérateur de particules (radiothérapie externe) ou par des matériaux radioactifs appelés sources (curiethérapie).

Pour rappel, les rayonnements ionisants sont des faisceaux de particules qui transportent de l'énergie. Cette énergie leur permet de traverser la matière et de la modifier. Cette modification de la matière est appelée l'ionisation, d'où le terme de rayonnements ionisants.

Les rayonnements ionisants sont donc à la base des techniques de radiothérapie. Ils sont produits par un accélérateur à grande vitesse, appareil qui accélère les particules et notamment les électrons. Cela leur confère une forte énergie : c'est le principe de la radiothérapie externe.

Si on utilise une source radioactive dont la propriété est d'émettre spontanément et en continu des rayonnements ionisants, alors c'est le principe de la curiethérapie (radiothérapie interne).

La radiothérapie est indiquée dans les traitements des cancers invasifs du col. Dans le cas des tumeurs de stades avancés (IB3, IIA2, III et IVA), le traitement de référence associe la radiothérapie externe et la chimiothérapie à la curiethérapie : c'est ce que l'on appelle la radiochimiothérapie concomitante.

En amont de ces traitements, un prélèvement des ganglions lombo-aortiques peut-être effectué afin de vérifier l'absence ou la présence de cellules cancéreuses et ainsi d'adapter le traitement.

Dans certains cas, lors d'un cancer de stade précoce, la radiothérapie externe associée à la curiethérapie peut être proposée. Elle est réalisée au niveau de l'utérus et du vagin.

La radiothérapie peut aussi être administrée en complément des traitements des cancers présentant des métastases. Elle permet alors de soulager les symptômes causés par la tumeur ou les métastases.

Enfin, la radiothérapie peut être utilisée après un traitement par chimiothérapie afin de limiter les récives.

a. Radiothérapie externe

Il existe différentes techniques de radiothérapie externe. Pour les cancers invasifs, c'est la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) qui est privilégiée.

Cette technique consiste à faire correspondre le volume de la zone à traiter et le volume sur lequel vont être dirigés les rayons. Elle utilise des images en 3D obtenues par scanner, IRM ou TEP de la zone à traiter et des organes avoisinants. La forme des faisceaux d'irradiation et la distribution des doses à

utiliser est simulée via des logiciels 3D. Cela permet de s'adapter au mieux au volume de la zone à traiter. Cette technique permet de délivrer des doses efficaces de rayons en limitant l'exposition des tissus sains.

Ce type de traitement par radiothérapie externe est souvent réalisé en ambulatoire.

i. Déroulement de la radiothérapie externe

Plusieurs professionnels de santé interviennent dans la radiothérapie externe tels que des manipulateurs d'électroradiologie médicale, un physicien médical, le radiopharmacien, un dosimétriste (technicien en physique médical), un oncologue radiothérapeute.

Avant de débiter le traitement, une étape de repérage est réalisée. Elle consiste à repérer la zone à traiter et ainsi de calculer la distribution de la dose (dosimétrie). Il y a donc un délai entre la consultation et le traitement.

L'oncologue repère la cible sur laquelle les rayons vont être dirigés et les organes à risque à protéger comme les intestins (grêle et sigmoïde), le rectum, la vessie, le vagin etc. Puis il effectue un scanner. C'est ce que l'on appelle le scanner de repérage, de dosimétrie, de simulation ou scanner de centrage.

Pendant cette étape de repérage, la position que la patiente devra prendre à chaque séance est définie par un marquage punctiforme sur la peau (sous forme de points de tatouage). Différents accessoires sont également testés afin d'assurer l'immobilité de la patiente lors du traitement.

Une fois cette étape de repérage effectuée, s'en suit l'étape de dosimétrie. L'oncologue définit le volume à traiter (utérus et différentes aires ganglionnaires) et la dose à réaliser. Il définit aussi les organes à épargner. Associé au physicien médical et au dosimétriste, tous trois optimisent la répartition de la dose d'irradiation.

Le plan de traitement définitif est validé par l'oncologue et détermine ainsi la dose totale à administrer, les modalités de délivrance ainsi que le nombre de séances.

Le plus souvent, 25 séances sont réalisées à raison d'une séance par jours, 5 jours par semaine.

Lors de la phase de traitement, une salle est dédiée à la radiothérapie externe. Cette salle spécifique respecte les normes de protection contre les rayonnements ionisants.

En fonction de ce qui a été déterminé lors des consultations précédentes, la patiente se met dans la bonne position lors du scanner de repérage. Dans la majorité des cas, la patiente est allongée sur le dos, les bras sur la poitrine ou au-dessus de la tête, posés sur un support. Il est nécessaire pour la patiente de rester immobile lors de la séance car les rayons sont dirigés vers la région à traiter.

Lors de la séance, le temps de traitement est généralement de 15 minutes avec un temps d'irradiation de quelques minutes seulement. L'irradiation est invisible et indolore.

Quand le traitement est terminé, des consultations avec l'oncologue sont programmées régulièrement afin d'avoir un suivi.⁶⁹

ii. Effets indésirables

Des effets indésirables peuvent être observés lors du traitement comme des mictions douloureuses, des envies pressantes d'uriner, une gêne rectale, une diarrhée et une irritation des peaux et des muqueuses.

A plus long terme, on peut observer une fragilité intestinale avec une alternance de constipation et de diarrhée. Les mictions peuvent être plus fréquentes. L'irradiation des ovaires entraîne une ménopause.⁶⁷

b. Radiothérapie interne : Curiethérapie

La curiethérapie est une technique de radiothérapie interne. Cela consiste à placer de façon temporaire un élément radioactif, généralement de l'iridium 192, directement au contact de la tumeur.

Dans le cas des traitements de cancers invasifs du col de l'utérus, la curiethérapie est le traitement utilisé après une radiothérapie ou une radiochimiothérapie après la réalisation d'une IRM de réévaluation.

La source radioactive (ou élément radioactif) est diffusée par le biais d'un applicateur en plastique, positionné dans l'utérus et placé contre la tumeur. On parle alors de curiethérapie endocavitaire ou endoluminale.

Dans le cas où la source radioactive est envoyée dans de fins cathéters implantés de façon précise dans la tumeur ou les tissus qui l'entourent, alors on parle de curiethérapie interstitielle.

L'élément radioactif libère spontanément des rayons au fil du temps qui vont détruire les cellules cancéreuses. La curiethérapie est complémentaire à la radiothérapie externe puisqu'elle permet de délivrer une dose élevée de façon ciblée sur le col de l'utérus.

Deux types de curiethérapie existent : la curiethérapie à débit pulsé et la curiethérapie à haut débit de dose. La distinction se fait au niveau du débit d'activité de la source radioactive utilisée.

i. Curiethérapie à débit pulsé

Concernant la curiethérapie à débit pulsé, la source radioactive utilisée est l'iridium 192. Elle est projetée dans le matériel intra-utérin pendant 15 à 30 minutes, toutes les heures pendant 50 heures. Il faut compter environ 3 jours pour un traitement complet. L'élément radioactif avance à l'intérieur des câbles, de manière discontinue, par pas successifs de 2,5 à 5 millimètres. La durée d'arrêt entre chaque pas définit une quantité de rayonnements permettant ainsi d'adapter au mieux l'irradiation à la forme de la tumeur.

Le traitement peut se dérouler de manière continue, de jour comme de nuit. Les séances se déroulent dans la chambre du patient.

ii. Curiethérapie à haut débit de dose

La curiethérapie à haut débit de dose utilise également de l'iridium 192 comme source radioactive. Cependant, celle-ci possède une activité radioactive différente de celle utilisée pour la curiethérapie à débit pulsé. Le mode d'implantation du matériel est le même qu'en débit pulsé c'est-à-dire sous anesthésie. Le traitement nécessite également quelques jours d'hospitalisation.

A chaque séance, la patiente est emmenée au bloc opératoire afin de brancher le matériel intra-utérin au projecteur de source de haut débit. La séance dure quelques minutes et est indolore. La patiente est ensuite raccompagnée dans sa chambre. Deux schémas de traitement sont possibles.

Soit la patiente reçoit 4 séances réparties sur 2 semaines. Cela nécessite 2 hospitalisations à une semaine d'intervalle. A chaque hospitalisation, le dispositif est implanté selon le mode opératoire décrit précédemment et une sonde urinaire est posée. Une séance par jour est réalisée et la patiente est hospitalisée 2 jours et 1 nuit. Une fois les séances terminées, le retrait du matériel est effectué et la patiente peut rentrer chez elle. La même opération sera répétée la semaine suivante.

Soit la patiente reçoit 4 séances réparties sur 3 jours d'hospitalisation consécutifs à raison de 2 séances par jour.

iii. Déroulement de la curiethérapie

Dans un premier temps, avant le traitement, il est nécessaire de mettre en place un applicateur à l'intérieur de l'utérus. Cela se fait sous anesthésie générale ou locorégionale. Cet applicateur recevra la source radioactive. Il est en plastique et souvent de taille standard. Il n'est que très rarement fabriqué sur mesure. Il est composé d'une sonde intra-utérine et d'un applicateur constitué de deux barillets placés de part et d'autre du col de l'utérus.

La position de ce matériel par rapport à la tumeur et autres organes, est contrôlée par la réalisation d'une imagerie en 3 dimensions (IRM ou scanner).

Les images obtenues permettent ensuite de calculer la quantité et la répartition des rayons qui seront libérés par la source ainsi que la durée de traitement (dosimétrie).

Une sonde urinaire est également placée pendant l'anesthésie.

Une fois la mise en place du matériel effectuée et la dosimétrie calculée, le traitement peut commencer. Il est réalisé soit au bloc opératoire soit directement dans la chambre de la patiente selon le type de curiethérapie. Pendant le temps d'hospitalisation, la patiente ne doit pas se lever ni se déplacer. Cela est nécessaire afin que le matériel reste bien en place. De même les visites des proches ne sont pas autorisées pour des raisons de radioprotection.

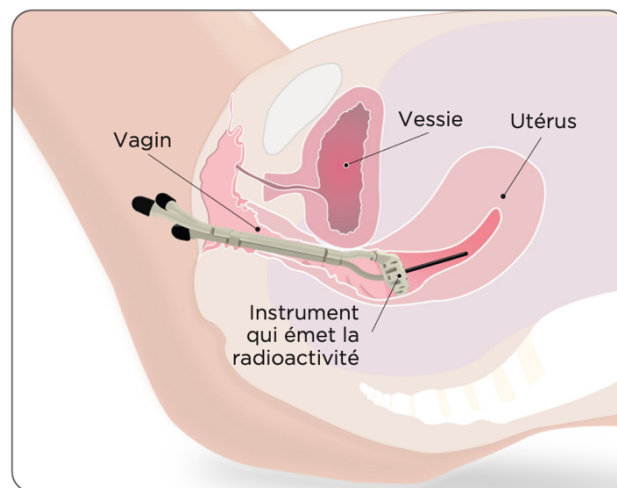


Figure 51. Applicateur utilisé en curiethérapie ⁷⁰

A la fin du traitement, l'applicateur et la sonde urinaire sont retirés. Le retrait ne nécessite pas d'anesthésie générale. Un rendez-vous de contrôle sera à effectuer avec le médecin qui suit la patiente.⁶⁹

iv. Effets indésirables

Les effets indésirables de la curiethérapie à court terme peuvent être une réaction inflammatoire du col de l'utérus, une infection urinaire (suite à la sonde urinaire). A plus long terme, des saignements vaginaux au moment des rapports ou des saignements d'origine vésicale ou rectale peuvent survenir.⁶⁷

C. Chimiothérapie

La chimiothérapie peut être prescrite avant et/ou après un traitement par chirurgie ou radiothérapie. Lorsqu'elle est administrée avant la chirurgie alors le but est de diminuer la taille de la tumeur afin de faciliter l'intervention chirurgicale, on parle de chimiothérapie palliative. Lorsqu'elle est administrée après la chirurgie (chirurgie adjuvante) alors la chimiothérapie vient en complément du traitement et a pour but de stopper la multiplication des cellules cancéreuses ainsi que leur migration.

En général, la chimiothérapie est administrée en association à la radiothérapie dans le cas de la radiochimiothérapie concomitante.

Il existe deux types de traitements médicamenteux : la chimiothérapie conventionnelle et la thérapie ciblée.

Le plus souvent la chimiothérapie se déroule en ambulatoire. Si la patiente reçoit la chimiothérapie par voie veineuse alors une chambre implantable est mise en place. Celle-ci est reliée à un cathéter qui est un tuyau souple et fin que l'on glisse dans la veine. Pendant toute la durée de la chimiothérapie, ce dispositif reste en place en permanence. Il permet d'injecter les médicaments à travers la peau tout en préservant les veines de la patiente.⁷¹

À la suite de la chimiothérapie, des effets indésirables sont susceptibles d'apparaître comme des nausées, de la diarrhée ou constipation, une chute des cheveux, de la fatigue etc.⁶⁴

Les médicaments utilisés dans la chimiothérapie sont des anticancéreux (ou cytotoxiques) capables de détruire les cellules cancéreuses.

Les agents chimiothérapeutiques le plus souvent administrés pour le cancer du col de l'utérus sont :

- Topotécan
- Irinotécan
- Epirubicine
- Doxorubicine
- Paclitaxel
- Docétaxel
- Vinorelbine
- Ifosfamide
- Gemcitabine
- Cisplatine

- Carboplatine
- Mitomycine
- 5-fluorouracil

Les associations chimiothérapeutiques sont les suivantes :

- Ifosfamide et cisplatine
- Paclitaxel et cisplatine
- Gemcitabine et cisplatine
- Topotécan et cisplatine ⁷²

a. Inhibiteurs de la topoisomérase I

L'irinotécan et le topotécan sont des dérivés semi-synthétiques de la camptothécine extraite d'un arbre chinois, le *Camptotheca acuminata*. Ce sont des inhibiteurs de la topoisomérase I.⁷³ La topoisomérase I est une enzyme nucléaire ubiquitaire dont la fonction principale est d'assurer la condensation et la décondensation des chromosomes lors de la division cellulaire. Elle contrôle la structure de la double hélice d'ADN en supprimant les contraintes de torsion occasionnées par la progression des fourches de réplication ou de transcription. La topoisomérase I a la capacité d'introduire des coupures simple-brin dans l'ADN. Le cycle catalytique de la topoisomérase I humaine est divisé en quatre étapes. La première est l'étape de liaison de l'enzyme à l'ADN. S'en suit une étape de clivage introduisant la coupure puis l'étape de rotation du brin coupé autour d'un brin non coupé permettant de diminuer la torsion. Enfin, l'étape de religation permettant de restaurer la continuité du brin d'ADN.

L'inhibiteur de la topoisomérase transforme cette enzyme en inhibant l'étape de religation. Donc si on bloque les topoisomérases alors on bloque la réplication.⁷⁴

b. Inhibiteurs de la topoisomérase II

L'épirubicine et la doxorubicine font partis des anthracyclines. Ce sont des inhibiteurs de la topoisomérase II. Contrairement à la topoisomérase I, la topoisomérase II a la capacité d'introduire des coupures double-brin dans l'ADN.

Les anthracyclines ont aussi d'autres propriétés comme la capacité à générer des radicaux libres et à induire une peroxydation lipidique au niveau membranaire. Cela est responsable d'une toxicité cardiaque. Ces effets toxiques conduisent aux coupures de l'ADN et donc à la mort de la cellule.⁷³

c. Poisons du fuseau mitotique

Le fuseau mitotique est une structure présente à l'intérieur de la cellule. Elle guide les chromosomes vers les pôles opposés de la cellule au cours de la mitose. Une fois le matériel génétique réparti équitablement, la cellule se scinde en deux afin de donner naissance à deux nouvelles cellules.⁷⁵

Les poisons de fuseau se lient à la tubuline qui entre dans la composition du fuseau mitotique et qui joue un rôle important dans le maintien du cytosquelette de la cellule. En effet, ils vont désorganiser la séparation des chromosomes au moment de la mitose et entraîner la mort de la cellule.

On distingue plusieurs types de poison de fuseau dont les alcaloïdes de la pervenche ou vinca-alcaloïdes et les taxanes.

La vinorelbine est un alcaloïde de la pervenche de Madagascar. C'est un inhibiteur de la polymérisation de la tubuline qui empêche l'allongement des microtubules et donc la formation du fuseau.

Le paclitaxel et le docétaxel sont des molécules dérivées des taxanes. Elles ciblent les microtubules des fuseaux mitotiques. A l'inverse de la vinorelbine, ce sont des inhibiteurs de la dépolymérisation. Ils stimulent l'assemblage des monomères de tubulines et stabilisent le fuseau.⁷³

d. Agents alkylants

Les agents alkylants ont la capacité d'établir des liaisons covalentes avec des sites nucléophiles du fait de leur groupements alkyles. Les agents alkylants se lient idéalement à l'azote N7 de la guanine.

La cisplatine et la carboplatine sont des dérivés du platine. Ce sont des agents alkylants bifonctionnels. Ce sont des intermédiaires électrophiles qui vont établir des liaisons covalentes avec certaines bases de l'ADN et ainsi créer des ponts intra ou inter-caténaires. Cela inhibe la transcription et la réplication et entraîne la mort cellulaire.

L'ifosfamide est un agent alkylant bifonctionnel de la famille des moutardes azotées. Il possède deux sites réactifs permettant de faire des ponts au niveau de l'ADN.

La mitomycine est un agent alkylant. C'est un éthylène imine qui agit sur les phases G1 et S.

Les alkylants ont également la propriété de libérer des radicaux libres ce qui entraîne des cassures de l'ADN. Le degré d'alkylation de l'ADN est corrélé à la cytotoxicité.⁷³

e. Antimétabolites

Les antimétabolites inhibent la synthèse des acides nucléiques de l'ADN en inhibant certaines enzymes en incarnant le rôle de substrat piège. Les antimétabolites sont plus actifs sur les cellules en phase S du cycle cellulaire.

Il existe plusieurs types d'antimétabolites dont les analogues pyrimidiques. Ce groupe comprend des médicaments qui ont en commun la capacité d'inhiber la synthèse des nucléotides pyrimidiniques.

Le 5-fluorouracil est un analogue structural des bases pyrimidiques. Il est comparable l'uracile mais se différencie par l'ajout d'un atome de fluor. La molécule va interagir avec les enzymes du métabolisme des pyrimidines telles que la TS. De plus, le 5-fluorouracil est phosphorylé en triphosphate et incorporé à la place de l'uracile dans les ARN messager.

La gemcitabine est un analogue nucléosidique pyrimidique. Elle agit sous forme de diphosphonate en inhibant le ribonucléotide réductase. La gemcitabine a deux atomes de fluor sur la deoxycytidine.

Ces médicaments se comportent comme de faux substrat pour les enzymes du métabolisme des pyrimidines et peuvent être incorporés de manière anormale dans l'ADN.⁷³

D. L'immunothérapie ou thérapie ciblée

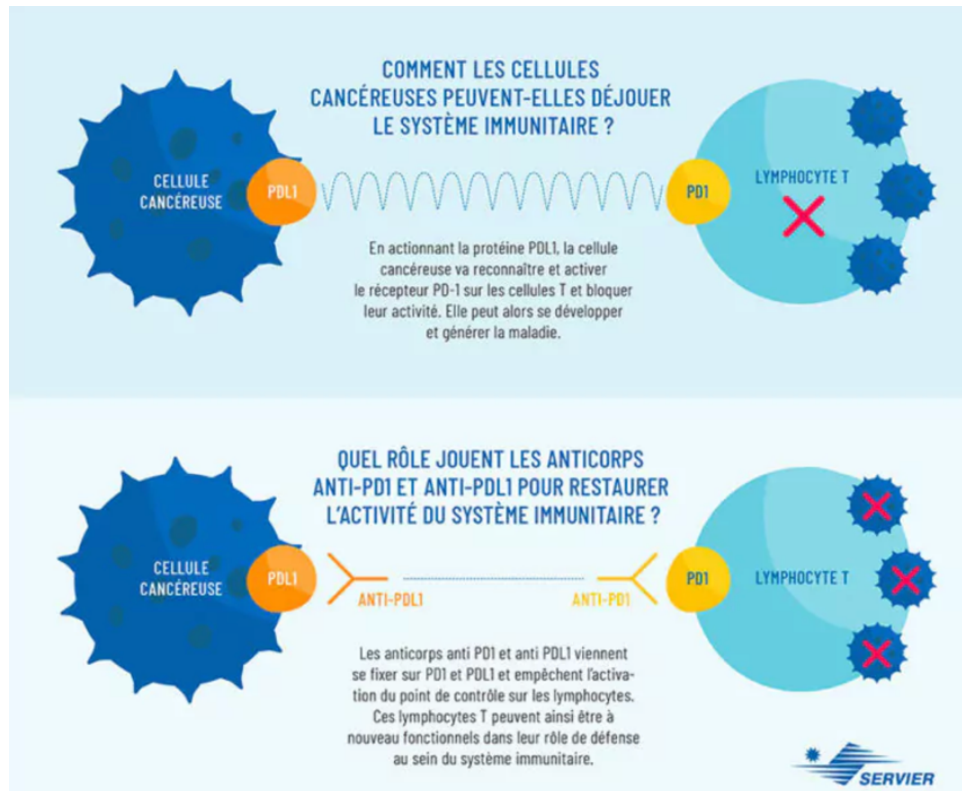


Figure 52. Principe de l'immunothérapie⁷⁶

L'immunothérapie utilise les anticorps monoclonaux comme cible antitumoral. Ces anticorps sont fabriqués par les lymphocytes B.

Dans le cas d'un cancer invasif du col de l'utérus à stade avancé, le traitement par thérapie ciblée peut être mis en place. La molécule utilisée la plus fréquente est le bevacizumab. C'est un anticorps monoclonal qui agit contre l'angiogenèse. Il cible le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ce qui empêche le développement de vaisseaux nouvellement formés par la tumeur.

Une autre molécule, le pembrolizumab est un anticorps anti-PD1. Le système immunitaire fabrique naturellement des protéines appelées « points de contrôle », comme la PD1 (Programmed cell death 1) qui est un récepteur présent à la surface des lymphocytes T. PD1 se fixe à PDL1 qui est une protéine exprimée par les cellules cancéreuses. Cette association ligand-récepteur joue un rôle dans la suppression des lymphocytes T favorisant ainsi le processus tumoral. Le rôle du pembrolizumab est donc de se fixer à PD1 ce qui empêche la liaison PD1/PDL1.^{71 77}

E. Mycothérapie : le Shiitaké

Le Shiitaké est un champignon médicinaal. Son terme provient de la langue japonaise où « Shii » renvoie à une espèce d'arbre similaire au châtaigner alors que « také » signifie champignon. C'est une espèce comestible. Il contient de nombreux composants bioactifs comme les phénols et les immunomodulateurs.

Le Shiitaké a des effets positifs sur la santé. En effet celui-ci a plusieurs propriétés bénéfiques tels que des propriétés immunostimulantes qui protégeraient contre le développement de cancers.

D'après plusieurs études réalisées, le composé actif AHCC issu du mycélium du shiitaké aurait des propriétés agissant sur la réponse immunitaire. Il jouerait donc un rôle contre l'élimination des papillomavirus.

Ce champignon reste cependant utilisé de façon empirique afin de stimuler le système immunitaire et en prévention des cancers.⁷⁸

5. Pronostic

Le pronostic est l'appréciation de l'évolution d'une maladie et de son issue. Il est établi en se référant à la propre situation du patient et à l'évolution généralement observée chez de nombreuses autres personnes présentant une maladie identique à un stade identique.⁷⁹

Selon une étude réalisée entre 2010 et 2015, le cancer du col de l'utérus a un bon pronostic avec une survie nette standardisée à 5 ans de 63%. Les facteurs pronostiques majeurs de ces cancers sont l'âge et le stade au diagnostic.

La survie observée et la survie nette à 5 ans sont similaires avec un taux respectif à 62% et 64%. Cela signifie que les femmes atteintes du cancer du col qui décèdent dans les 5 ans après leur diagnostic meurent essentiellement de leur cancer.

La survie nette diminue avec l'âge. En effet, à 5 ans elle passe de 88% pour les femmes âgées de 30 ans et à 37% pour celles âgées de 80 ans.⁸⁰

	1 an	5 ans
	Femmes	Femmes
Survie observée	85 [84 ; 86]	62 [60 ; 63]
Survie nette	86 [85 ; 87]	64 [62 ; 65]
Survie nette standardisée	85 [84 ; 86]	63 [61 ; 64]
Survie nette par âge		
30 ans	98 [97 ; 99]	88 [85 ; 91]
40 ans	96 [95 ; 96]	81 [79 ; 83]
50 ans	92 [90 ; 93]	72 [69 ; 74]
60 ans	86 [84 ; 88]	61 [59 ; 64]
70 ans	79 [77 ; 82]	51 [47 ; 54]
80 ans	69 [66 ; 72]	37 [33 ; 42]

Figure 53. Taux de survie à 1 an et 5 ans (en%) et en intervalle de confiance à 95% du col de l'utérus⁸⁰

V. Le vaccin Gardasil 9

1. Généralités



Figure 54. Vaccin Gardasil® ⁸¹

La vaccination permet de limiter les infections dues aux papillomavirus humains les plus fréquentes. Elle permet de renforcer les mesures de prévention du cancer du col de l'utérus mais ne se substitue pas au frottis cervico-utérin. En effet, la vaccination ne protège pas de tous les cancers du col de l'utérus.

C'est le 10 juin 2015 que le vaccin Gardasil 9® a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) et c'est en 2018 qu'il a été commercialisé en France. ⁸² Avant cela, un autre vaccin, le Gardasil® était sur le marché.

Gardasil® était un vaccin à but préventif dans les infections à papillomavirus humains. Le vaccin Gardasil® contenait seulement 4 génotypes : 6,11, 16 et 18.

Gardasil 9® est quant à lui un vaccin nonavalent avec 5 souches supplémentaires à haut risque : 31, 33, 45, 52 et 58.

Comme le Gardasil® ne couvrait seulement contre 4 souches, il a été retiré du marché le 31 décembre 2020.

Depuis seulement deux vaccins sont disponibles en France :

- Le Cervarix® : ce vaccin protège contre les HPV 16 et 18. Ce vaccin n'est plus recommandé.
- Le Gardasil 9® devant être utilisé pour toute nouvelle vaccination depuis le 1^{er} janvier 2021. C'est le vaccin recommandé.

Les vaccins contre les HPV sont des vaccins inactivés. ⁸³

2. Autorisation de mise sur le marché

L'autorisation de mise sur le marché européenne (AMM) a été obtenue le 10 juin 2015 grâce à l'AMM centralisée. ⁸² D'après l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), la procédure centralisée concerne les médicaments destinés à tous les états membres européens. L'AMM est délivrée par la Commission européenne et est valable pour l'ensemble des états membres, mais le laboratoire peut faire le choix de ne commercialiser son médicament que dans un certain nombre de pays. ⁸⁴

C'est seulement en août 2018 que Gardasil 9® a été commercialisé en France.

Concernant les USA, l'AMM a été obtenue le 10 décembre 2014.

A l'heure actuelle 86 pays commercialisent le Gardasil 9®. ⁸²

3. ASMR et SMR

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable. On distingue cinq niveaux d'ASMR :

- ASMR I : majeure
- ASMR II : importante
- ASMR III : modérée
- ASMR IV : mineure
- ASMR V : inexistante → c'est-à-dire que l'on a aucun progrès thérapeutique

Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
III (Modéré)	<u>Avis du 19/02/2020</u>	Réévaluation SMR et ASMR	" Compte tenu : - de l'efficacité de GARDASIL 9 dans la prévention des lésions précancéreuses et des verrues génitales (Condylomes acuminés) du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin, initialement recommandé chez les filles et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), - de la nouvelle recommandation élargissant la vaccination par GARDASIL 9 aux garçons, - et qui préconise de débiter toute nouvelle vaccination contre les infections à HPV avec GARDASIL 9 (chez les filles et les garçons), la Commission considère que GARDASIL 9 apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) - au même titre que GARDASIL lors de son évaluation initiale chez les filles - dans la stratégie de prévention des lésions anogénitales précancéreuses et cancéreuses liées à certains HPV dans les populations (filles et garçons) et selon les modalités recommandées. "
V (Inexistant)	<u>Avis du 13/09/2017</u>	Inscription (CT)	" Compte-tenu : - de l'efficacité de GARDASIL dans la prévention des lésions précancéreuses de haut grade dues aux HPV 6, 11, 16 et 18, - du faible surcroît d'efficacité de GARDASIL 9 par rapport à GARDASIL, limité aux HPV additionnels 31, 33, 45, 52 et 58 (réduction absolue de l'incidence de 0,2 pour 100 personnes-années à 43 mois de suivi), - des incertitudes concernant l'efficacité en termes de prévention des cancers qui seront obtenus dans les populations recommandées en France, la Commission considère que GARDASIL 9 n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à GARDASIL dans la prévention des lésions anogénitales précancéreuses et cancéreuses liées à certains HPV (cf. paragraphe 06), dans les populations recommandées par le HCSP. "

Figure 55. ASMR du Gardasil 9 ⁸⁵

Le service médical rendu (SMR) prend en compte plusieurs critères comme la gravité de la pathologie et les données propres au médicament. On regarde notamment les critères ci-dessous :

- Efficacité et effets indésirables
- Place dans la stratégie thérapeutique et existence d'alternatives thérapeutiques
- Intérêt pour la santé publique

En fonction de ces critères sont déterminés quatre niveaux de SMR :

- Médicament irremplaçable pour affections graves et invalidantes : 100%
- Médicament à SMR majeur ou important : 65%
- Médicament à SMR modéré : 30%

- Médicament à SMR faible : 15%

Le service médical rendu est mesuré à un moment donné et peut évoluer dans le temps. En effet, son évaluation peut être modifiée vis-à-vis de nouvelles données sur le médicament ou lorsque des alternatives apparaissent. Il permet de déterminer le taux de remboursement du médicament.⁸⁶

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Important	<u>Avis du 19/02/2020</u>	Réévaluation SMR et ASMR	Le service médical rendu par GARDASIL 9 est important dans l'indication de l'AMM et pour les populations (filles et garçons) recommandées suite à l'avis de la HAS de décembre 2019.
Important	<u>Avis du 13/09/2017</u>	Inscription (CT)	Le service médical rendu par GARDASIL 9 est important dans l'indication de l'AMM et pour les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique dans son avis du 10 février 2017.

Figure 56. SMR du Gardasil 9⁸⁵

L'avis de la commission de la transparence du 19 février 2020 a réévalué le SMR et l'ASMR. Le service médical rendu (SMR) du Gardasil 9® a été jugé important dans l'indication de l'AMM pour les populations (filles et garçons) recommandées.

L'amélioration du service médical rendu (ASMR), quant à lui, a été jugé modéré comme le mentionne la figure 52.⁸²

4. Indication

Le vaccin Gardasil 9® est indiqué pour l'immunisation active des personnes dès l'âge de 9 ans contre les maladies que peuvent transmettre les HPV. On retrouve les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus, des parties externes génitales de la femme (vulve), du vagin, de l'anus ainsi que les verrues génitales autrement appelées condylomes acuminés dues aux HPV 6 et 11.⁸⁷

5. Liste I

Gardasil 9® est sur liste I c'est-à-dire que c'est un médicament soumis à la prescription médicale et qui ne peut être obtenu seulement sur présentation d'une ordonnance rédigée par un professionnel de santé.^{82 88}

6. Administration

Le vaccin est administré par voie intramusculaire. Il est préférentiellement injecté dans le deltoïde qui est la partie supérieure du bras ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse.⁹⁰

7. Composition qualitative et quantitative entre Gardasil® et Gardasil 9®

Le vaccin anti-HPV, Gardasil 9® est un vaccin inactivé sous-unitaire. Le terme « sous-unitaire » signifie que le vaccin n'est composé que d'une partie du virus. Le terme « inactivé », quant à lui, signifie qu'il ne contient pas d'agents infectieux vivants. Ce vaccin cible les neuf génotypes viraux les plus hautement oncogènes HPV.

La dose de vaccin est égale à 0,5ml.

Le vaccin n'est constitué que d'une seule protéine virale, la protéine L1 (antigène) sous forme de pseudo particules virales (VLP pour Virus Like particles).

Les VLP sont des particules pseudo virales dépourvues de génome. Elles gardent cependant leurs propriétés immunogènes du virus. C'est un assemblage des protéines L1 qui sont non infectieuses et dans l'incapacité de se multiplier.

Ces protéines sont obtenues par génie génétique in vitro grâce à la technique de l'ADN recombinant. Cette technique vise à cloner un gène viral de la capside L1 dans un plasmide. On exprime par la suite ce gène dans un système eucaryote sur un milieu de culture (ici les levures, *Saccharomyces cerevisiae*). On obtient ainsi les protéines L1 qui s'assemblent spontanément afin de former des pseudos-virus, c'est-à-dire de particules vides.

Les excipients sont le chlorure de sodium, l'histidine, le polysorbate 80, le borax et l'EPPi (eau pour préparations injectables).

C'est donc un vaccin à base de VLP, nonvalent, recombinant et adsorbé. ^{89 90 91}

	GARDASIL®	GARDASIL 9®
Quantité de protéine L1 par dose de 0,5 ml pour chaque génotype	type 6 : 20 µg type 11 : 40 µg type 16 : 40 µg type 18 : 20 µg	type 6 : 30 µg type 11 : 40 µg type 16 : 60 µg type 18 : 40 µg type 31 : 20 µg type 33 : 20 µg type 45 : 20 µg type 52 : 20 µg Type 58 : 20 µg
Adjuvant	Hydroxyphosphate d'aluminium : 225 µg	Hydroxyphosphate d'aluminium : 500 µg

Figure 57. Composition des différents vaccins Gardasil en quantité de substances actives et en adjuvant ⁸⁷

8. Adjuvant

Les adjuvants constituent un groupe de substances ayant pour but de stimuler la réponse immunitaire innée. Ils augmentent l'amplitude et la durabilité de la réponse vaccinale et permettent de réduire la

quantité d'antigènes vaccinaux utilisés. La nature de l'adjuvant peut avoir plusieurs origines. Dans le cas du Gardasil 9®, l'adjuvant est un sel d'aluminium, l'hydroxyphosphate d'aluminium. Il a pour fonction de déclencher la réponse innée et de spécifier le type de réponse immunitaire.

L'hydroxyphosphate d'aluminium a plusieurs fonctions directe et indirecte. La fonction indirecte car le sel d'aluminium adhère à la protéine L1 présent dans le vaccin et ralentit la diffusion des antigènes. Cela permet d'obtenir une réponse immunitaire maintenu dans le temps.

La fonction directe car le sel d'aluminium active l'inflammasome via l'activation de la caspase 1 dans les cellules qui l'ont internalisé, les macrophages ou cellules musculaire. L'inflammasome est un complexe de l'immunité innée qui, en réponse à la détection d'agents infectieux conduit à l'activation d'une caspase inflammatoire, la caspase 1.⁹² Cela induit la production de cytokine inflammatoire (IL1 et IL18) qui vont-elles mêmes attirer les cellules de l'immunité innée et oriente la différenciation vers des cellules T helper (TH2) qui facilite l'activation des lymphocytes B mémoires et des plasmocytes.⁹¹

9. Schéma vaccinal en France

Ce vaccin porte plusieurs dénominations : Gardasil 9®, suspension injectable ; Gardasil 9®, suspension injectable en seringue préremplie ou Vaccin Papillomavirus Humain 9-valent (Recombinant, adsorbé).

C'est une suspension injectable à liquide clair avec un précipité blanc.

Depuis 2007, la vaccination contre les papillomavirus était recommandée essentiellement chez les filles. Depuis le 1^{er} janvier 2021, les recommandations du schéma vaccinal s'applique également aux garçons. Si la vaccination s'est étendue aux garçons c'est parce que les hommes contribuent également à la transmission des papillomavirus et peuvent en être affectés (cancer du pénis et de l'anus).

Le schéma vaccinal est le suivant :

- Entre 11 et 14 ans chez les filles et les garçons : deux doses sont administrées et espacées de six mois (M0, M6) (jusqu'à treize mois).
- Entre 15 et 19 ans chez les filles et les garçons : trois doses sont administrées selon un schéma zéro, deux et six mois (M0, M2, M6). C'est un rattrapage de la vaccination pour les adolescents ne s'étant pas fait vaccinés à 14 ans.
- Jusqu'à 26 ans révolus pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes : trois doses sont administrées selon un schéma zéro, deux et six mois (M0, M2 et M6).

On recommande également la vaccination aussi bien chez les filles et les garçons, dès l'âge de 9 ans jusqu'à 19 ans inclus, pour les personnes candidats à une transplantation d'organe solide.

De même, chez les personnes immunodéprimées qui bénéficieront de la vaccination aux mêmes âges que la population générale.

En cas de retard de vaccination, il n'est pas nécessaire de recommencer le schéma vaccinal, il suffit juste de compléter avec la ou les doses manquantes.

Une fois le schéma vaccinal initié, il n'est pas possible d'interchanger avec un autre vaccin.

Pour les personnes non antérieurement vaccinées alors toute nouvelle vaccination doit être commencée avec le Gardasil 9® d'après le Haut Conseil de la santé publique (HCSP).⁸³

10. Immunogénicité

Une personne vaccinée avec Gardasil 9® produit une réponse immunitaire avec développement d'anticorps contre les 9 types de HPV contenus dans le vaccin. Une réponse à médiation humorale témoigne de l'efficacité des vaccins VLP L1.

La vaccination stimule la réponse immunitaire contre les agents infectieux en exposant la personne à des formes non pathogènes ou des fractions antigéniques. Cela lui permet de développer une protection contre l'agent infectieux. La substance active d'un vaccin est un immunogène.

La vaccination au Gardasil 9® est une vaccination dite prophylactique c'est-à-dire qu'elle est à but préventive. En effet, elle est utilisée contre une potentielle infection.

Les anticorps neutralisants jouent un rôle essentiel dans la mémoire immunitaire. Afin de mesurer la réponse humorale spécifique et vérifier si la personne a efficacement été vaccinée alors une sérologie peut être effectuée.

Les antigènes, ici la protéine L1, sont des molécules constitutives de l'agent pathogène ou issues de sa production et capables de déterminer une réaction immunitaire. Ce sont des molécules immunogènes car elles activent le système immunitaire.

Les vaccins miment certaines des caractéristiques immunogènes des agents infectieux et induisent les mêmes défenses immunitaires protectrices que l'infection naturelle.

L'objectif de la vaccination préventive est donc de réaliser une immunisation avant tout contact avec l'agent pathogène.

Afin de prévenir les infections, la vaccination se base sur la mémoire du système immunitaire et sa manière à réagir de rapidement lors d'un contact ultérieur avec l'agent infectieux.

Ces vaccins sont en général très bien tolérés. La réaction immunitaire est assez rapide, de 24 à 48 heures en général. C'est rapide car le virus ne se multiplie pas dans l'organisme contrairement aux vaccins vivants qui peuvent provoquer des réactions retardées.

La prise d'antipyrétique n'est pas recommandée après l'injection du vaccin afin d'éviter de diminuer l'efficacité de celui-ci.^{22 93}

A. Les anticorps neutralisants

Lors de la première exposition à un antigène vaccinal, la réponse immunitaire est lente, peu spécifique et s'exprime principalement avec la production d'immunoglobulines M (IgM). Lors de contacts futurs avec l'antigène, comme dans le cadre des rappels vaccinaux alors le délai de réponse se raccourcit et les anticorps atteignent des titres beaucoup plus élevés. Il s'agit essentiellement d'anticorps d'isotype immunoglobulines G (IgG) dont la spécificité est beaucoup plus grande.

Parallèlement les réactions cellulaires sont accélérées et intensifiées. Lors d'un contact avec l'agent infectieux, l'induction de la réponse immunitaire de la personne vaccinée est suffisamment rapide pour empêcher l'apparition de manifestations cliniques. De ce fait, la personne est protégée grâce à la vaccination.

La protection vaccinale repose sur l'existence de cellules mémoires induites par la vaccination. Lors de la première administration vaccinale, les cellules productrices d'anticorps, les plasmocytes, augmentent jusqu'à la sixième semaine puis décroissent lentement.

Les lymphocytes B mémoires atteignent leur pic maximum au bout de dix à quinze semaines avant de décroître. Ces cellules participent à la production rapide d'anticorps plus affins et à une augmentation du pool de cellules mémoires lors de stimulations antigéniques ultérieures telles que les rappels vaccinaux.²²

11. Efficacité de la vaccination

L'intérêt est d'effectuer le vaccin avant les premiers rapports sexuels afin d'éviter toute contamination par un éventuel HPV. Dans ce cas, l'efficacité de la vaccination se rapproche des 100%. Autrement, quand la vaccination est effectuée après le début de la vie sexuelle alors la protection est amoindrie. En effet, le vaccin ne protège pas contre les infections antérieures au papillomavirus.

Dans les pays comme l'Australie ou l'Angleterre, en 2017, après dix années de vaccination où un nombre important de jeunes filles s'est fait vacciner, l'incidence de lésions précancéreuses du col de l'utérus ainsi que les verrues génitales ont beaucoup diminué.

En 2019, les résultats sur 60 millions de personnes suivies jusqu'à 8 ans après montrent l'efficacité de la vaccination contre les infections à HPV (souches 16 et 18), les dysplasies et les condylomes.

Depuis 2020, plusieurs études menées en Suède, Angleterre et Danemark ont montré que la vaccination précoce chez les jeunes filles permettait d'éviter 9 cancers du col de l'utérus sur 10.^{83 87}

A. Efficacité du vaccin Gardasil 9® comparée à celle du vaccin Gardasil®

Un essai clinique randomisé en double aveugle a été mis en place afin d'évaluer l'efficacité du vaccin Gardasil 9®. Cette étude clinique pivot porte le nom de Protocole 001. Deux groupes de jeunes femmes âgées de 16 ans à 26 ans ont été comparés selon un schéma à trois doses (0, 2 et 6 mois). La durée de suivi était de 3,5 ans. Un des groupes était vacciné par Gardasil® (7 105 femmes) tandis que l'autre groupe était vacciné avec Gardasil 9® (7 099 femmes).⁸⁷

a. Souches 6, 11, 16 et 18

L'efficacité de Gardasil 9® vis-à-vis des lésions et des infections persistantes dues aux génotypes communs 6, 11, 16 et 18 des deux vaccins a montré que Gardasil 9® avait une immunogénicité non inférieure au Gardasil® pour ces différentes souches.

Gardasil 9® est donc considéré comme comparable au Gardasil® vis-à-vis :

- Des lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (CIN1), des lésions vulvaires et vaginales de bas grade (VIN1, VaIN1)
- Des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (CIN2 et plus), des lésions précancéreuses vulvaires et vaginales de haut grade (VIN2 et plus, VAIN2 et plus)
- Des infections persistantes dues aux HPV 6,11,16 et 18
- Des condylomes⁸⁷

b. Souches additionnelles 31, 33, 45, 52 et 58

Concernant les souches additionnelles du Gardasil 9®, c'est-à-dire 31, 33, 45, 52 et 58, la prévention des lésions dues aux HPV comparé à Gardasil® et Gardasil 9® a permis de réduire le taux d'infection de 97,4% en prévention de l'ensemble des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade, des lésions vulvaires et vaginales de haut grade, du cancer du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et des lésions précancéreuses anales contre 97,1% des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade.

De même, la prévention de l'infection aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58 à plus de 6 mois et à plus de 12 mois a une efficacité respective de 96% et 96,7%.⁸⁷

B. Efficacité du vaccin Gardasil 9® comparée à celle du vaccin Cervarix®

Aucun essai comparatif n'a été réalisé entre les deux vaccins. Il n'a donc pas été possible de comparer leur efficacité. Cependant, tous deux ont montré leur efficacité vis-à-vis des lésions CIN2 et plus liés aux génotypes 16 et 18.⁸⁷

12. Couverture vaccinale en France

En 2020, la couverture vaccinale est faible avec seulement 40,7% de personnes vaccinées tous vaccins confondus. Cela est loin de l'objectif des autorités de santé qui planifient l'obtention d'une couverture vaccinale de 80% contre les HPV d'ici fin 2030.

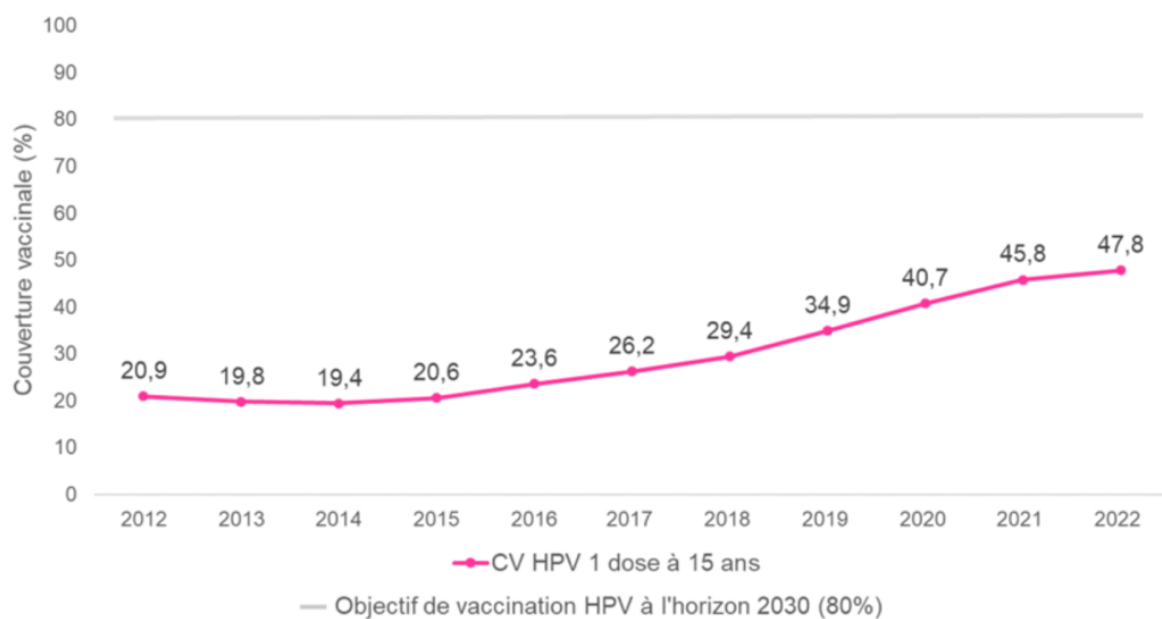
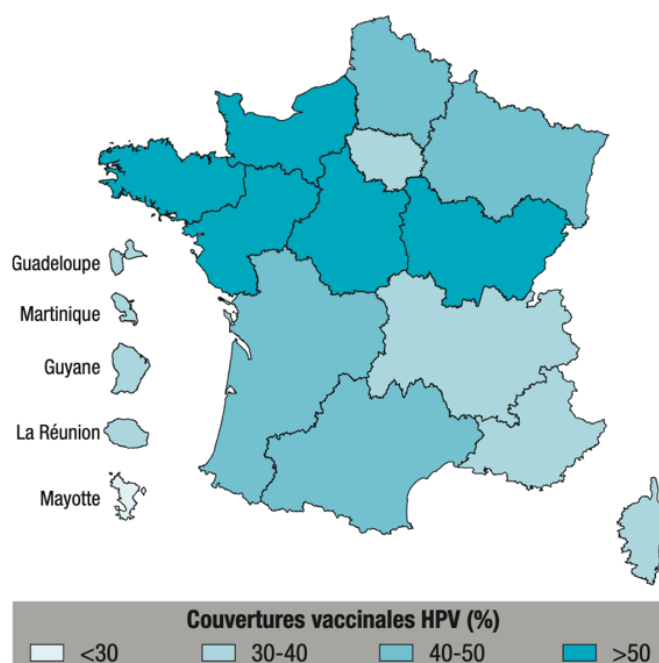


Figure 58. Évolution de la couverture vaccinale chez les filles âgées de 15 ans ⁸³

Comme le montre la figure ci-dessous, on a une disparité géographique à l'échelle nationale avec des jeunes filles moins vaccinées dans le Sud que dans le Nord de la France. De même dans les départements d'Outre-Mer où la couverture vaccinale est faible. Le taux de vaccination est corrélé au niveau socioéconomique des patientes.

Pour rappel, seules les jeunes filles peuvent être vaccinées en 2020.



Source : Santé publique France.
Date de création de la carte : septembre 2022.

Figure 59. Couverture vaccinale en France chez les filles âgées de 15 à 18 ans en 2021 ⁹⁴

En ce qui concerne les garçons âgés de 15 ans, la couverture vaccinale à une dose est insuffisante avec un taux à 12,8% en 2022. Le schéma complet à deux doses à 16 ans était de 8,5%. ^{22 83 95}

13. Couverture vaccinale dans le monde

En 2020, on dénombre plus de 100 millions d'enfants vaccinés (tous vaccins confondus) dans plus de 80 pays dans le monde. Contrairement à la France, la couverture vaccinale dépasse les 70% dans certains pays comme en Australie, au Canada ou au Royaume-Uni et n'excède pas les 50% comme en Allemagne, en France, aux Etats-Unis et en Italie.

Des études ont démontré l'importance d'une couverture vaccinale élevée. Cela entraînerait une réduction significative des infections liées aux papillomavirus avec une baisse de 83% des verrues génitales chez les filles âgées de 15 à 19 ans ; une baisse de 51% des lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les filles âgées de 15 à 19 ans et de 31% chez les femmes âgées de 20 à 24 ans.

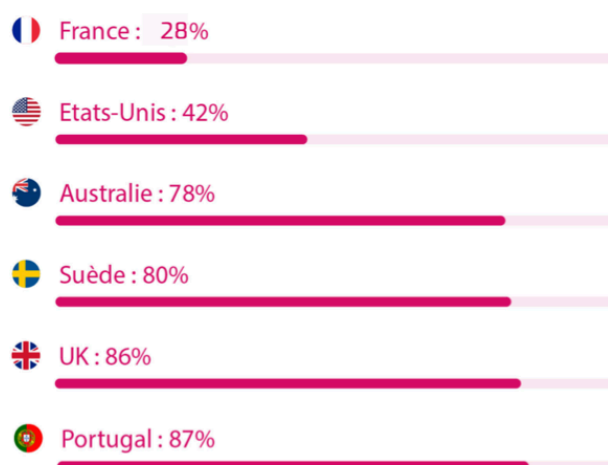


Figure 60. Couverture vaccinale en fonction des pays en 2017 ⁹⁶

Chaque pays a sa propre réglementation concernant la vaccination anti-HPV. Par exemple, aux Etats-Unis, la vaccination chez les femmes est recommandée jusqu'à l'âge de 45 ans d'après la FDA (Food and Drug Administration). Aux Pays-Bas, la couverture vaccinale est à plus de 80% grâce à un programme de vaccination organisé dans le pays. En Australie, la vaccination est proposée dès l'entrée au collège. En 2014, la couverture vaccinale était de 60% chez les garçons et 73% chez les filles. D'ici quelques années, le cancer sera potentiellement éradiqué en Australie. ⁹⁶

14. Campagne de vaccination

A. Vaccination gratuite au collège

En France, la couverture vaccinale est faible. En effet, en 2022, elle était de 41,5 % chez les filles et de 8,5% chez les garçons. C'est bien en dessous de l'objectif fixé par le ministère de la santé. C'est pourquoi une campagne vaccinale a été annoncée par le président de la République à la rentrée scolaire de 2023. Cette campagne propose aux élèves de cinquième de se faire vacciner avec l'accord préalable des parents d'élèves.

Le fait de proposer la vaccination au collège permet à chaque enfant de bénéficier gratuitement de ce vaccin et d'être protégé des lésions précancéreuses et / ou cancers. Elle permet également de réduire les inégalités en matière de santé.

800 000 élèves de cinquième dans près de 7 000 collèges sont concernés.

C'est en septembre 2023, qu'un kit concernant la campagne de vaccination a été remis aux élèves. Ce kit comprend un courrier expliquant la démarche, un dépliant permettant d'exposer aux parents les enjeux de la vaccination et son importance vis-à-vis de la santé de leur(s) enfant(s), une autorisation de vaccination à signer par les parents ainsi qu'une enveloppe de retour pour l'autorisation à remettre à l'établissement scolaire.

Une campagne d'information afin d'améliorer la connaissance des parents et des enfants sur les virus aux HPV a été diffusée via la radio et le digital du 4 au 30 septembre 2023. Ces messages diffusés régulièrement ont pour mission de transmettre les éléments nécessaires à la prise de décision quant à la vaccination de leur enfant. Ces messages abordent les bénéfices de la vaccination dès l'âge de 11 ans pour les filles et les garçons ainsi que la sûreté et l'efficacité du vaccin.⁹⁷

ON NE LES PROTÈGE JAMAIS TROP.

**Contre les cancers HPV*,
il existe un vaccin sûr et efficace.
Plus de 100 millions d'enfants
en ont déjà bénéficié
à travers le monde.**

Il est recommandé
pour les filles et les garçons
dès 11 ans.

Pour en savoir plus,
parlez-en avec votre médecin
ou rendez-vous sur **e-cancer.fr**



**POUR ÉVITER LES CANCERS DE DEMAIN,
C'EST AUJOURD'HUI QU'IL FAUT AGIR.**

*HPV : Human Papillomavirus ou Papillomavirus Humains.

POURQUOI EST-IL RECOMMANDÉ DE SE FAIRE **VACCINER** CONTRE LES **HPV** ?

LES HPV OU PAPILLOMAVIRUS HUMAINS SONT DES VIRUS



HPV est l'abréviation de Human Papillomavirus en anglais, soit **papillomavirus humains** en français. Il en existe plus de 200. Ils provoquent des infections à l'origine de lésions (plaies) sur la peau ou les muqueuses.

80 % des femmes et des hommes sont exposés à ces virus au cours de leur vie.

LES HPV SONT RESPONSABLES DE PLUSIEURS CANCERS



Certains HPV sont responsables de lésions précancéreuses et de cancers. Ces HPV peuvent causer des cancers situés dans 8 endroits différents, répartis dans tout le corps.

Chaque année en France, 6 400 nouveaux cas de cancers sont causés par les HPV.

LA VACCINATION PROTÈGE



Aujourd'hui, la vaccination prévient jusqu'à 90 % des infections HPV à l'origine des cancers.

LA VACCINATION EST SÛRE ET EFFICACE



À ce jour, plus de 100 millions d'enfants et d'adolescents ont été vaccinés dans le monde. La surveillance mise en place par de nombreux pays et par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ainsi que les résultats de plusieurs études ont confirmé que la vaccination est tout à fait sûre.

COMMENT SE FAIRE VACCINER ?

Par un professionnel de santé (médecin, infirmier, sage-femme, pharmacien) dans son cabinet, un centre de vaccination, une pharmacie ou au collège (classe de 5^e), avec l'autorisation de tes parents. Au collège, la vaccination est gratuite.


**SE FAIRE VACCINER DÈS 11 ANS,
C'EST GARANTIR UNE PLUS GRANDE
EFFICACITÉ DU VACCIN.
PARLES-EN À TES PARENTS !**

Plus d'informations
sur **e-cancer.fr**



B. Vaccination à l'officine

Depuis le 9 août 2023, les pharmaciens peuvent prescrire et administrer l'ensemble des vaccins du calendrier vaccinal chez les personnes âgées d'au moins 11 ans. Le Gardasil 9® fait partie des vaccins recommandés que peuvent administrer les pharmaciens.¹⁰⁰

14. Interactions avec d'autres médicaments

A. Avec d'autres vaccins

À la suite des résultats d'une étude clinique, un vaccin combiné dTPca a été administré avec la première dose de Gardasil 9® et aucune interférence significative avec la réponse en anticorps des composants de chaque vaccin n'a été remarqué.

Gardasil 9® peut donc être administré de façon concomitante avec les vaccins suivants : dTca, dTP ou dTPca soit « d » pour la diphtérie, « t » le tétanos, « ca » la coqueluche, et « p » la poliomyélite.⁹⁰

B. Avec des contraceptifs hormonaux

L'utilisation de contraceptifs hormonaux ne semble pas modifier la réponse immunitaire spécifique au Gardasil 9® d'après les études cliniques. En effet, 60,2% des femmes âgées de 16 à 26 ans ayant reçu Gardasil 9® utilisaient des contraceptifs hormonaux durant la période de vaccination des études cliniques.^{90,101}

15. Alternative thérapeutique

A. Candidat Vaccin « Lenti-HPV-07 »

À la suite de la collaboration entre l'Institut Pasteur et la biotech TheraVectys, un candidat vaccin onco-thérapeutique contre les HPV a été développé. Les premiers résultats précliniques affichent 100% d'efficacité. Ce candidat vaccin se base sur un vecteur lentiviral « Lenti-HPV-07 ». Son administration se fait par voie intramusculaire et son indication concerne aussi bien les cancers du col de l'utérus que les cancers oropharyngés induits par le papillomavirus humain.

Contrairement au Gardasil 9®, ce candidat vaccin a un effet sur les tumeurs déjà établies alors que le Gardasil 9® est un vaccin induisant des anticorps neutralisant le HPV et donc prévenant seulement l'infection.

Le candidat vaccin onco-thérapeutique anti-HPV est capable d'induire de fortes réponses cellulaires contre les principaux antigènes E6 et E7 de HPV16 et HPV18.

Sachant que les résultats précliniques ont démontré leur efficacité chez les animaux, un essai clinique de phase I/II chez l'homme est envisagé et aura lieu début 2024 au Moffitt Cancer Institute de Floride aux Etats-Unis sur des patients atteints de cancers du col de l'utérus ou oropharyngé.

L'essai préclinique a été réalisé chez des souris porteuses de tumeurs de petite, moyenne ou grande taille induite par le HPV. Une seule administration en intramusculaire a suffi à déclencher une réponse immunitaire. De même qu'une seule administration de Lenti-HPV-07 permet également d'éviter la rechute à long terme de la tumeur.

Cette réponse immunitaire cellulaire a une mémoire à long terme grâce aux lymphocytes T CD8+ cytotoxiques antitumoraux. Tout cela accompagné d'une modulation du microenvironnement tumoral ainsi que d'une éradication totale de la tumeur et d'une élimination complète des métastases chez 100% des animaux.

La thérapie immunitaire Lenti-HPV-07 est active sur des tumeurs de tailles importantes attestant de sa grande efficacité.

Cette oncothérapie peut également agir en association avec d'autres immunothérapies comme les traitements par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire comme les anticorps anti-PD1 (Programmed cell Death protein-1).

Par conséquent, cette immuno-oncothérapie semble très encourageante.¹⁰²

VI. Conclusion

Le pouvoir oncogène de certains papillomavirus, notamment les papillomavirus à haut risque oncogène, peut-être à l'origine du développement du cancer du col de l'utérus.

C'est 80 % des femmes sexuellement actives qui rencontreront au moins une fois dans leur vie ce virus. Alors même si dans la plupart des cas, l'infection au papillomavirus guérit spontanément, dans 10% des cas, le virus subsiste.

Afin de lutter contre ce virus, les deux moyens de prévention sont le frottis cervico-utérin et la vaccination.

Le vaccin Gardasil 9® reste actuellement le meilleur moyen de prévention. Cependant, il ne protège seulement que de 9 souches. Son action est donc limitée. Il est alors recommandé, en plus de la vaccination, de se faire suivre via un dépistage par frottis cervico-utérin.

La couverture vaccinale reste également peu élevée en France avec un taux de 41,5% de vaccinations chez les filles contre 8,5% chez les garçons en 2022. C'est bien en dessous de l'objectif fixé par le ministère de la santé.

Une campagne vaccinale avait alors été organisée à la rentrée scolaire de 2023 chez les élèves de cinquième. De plus, depuis le 9 août 2023, de nouvelles missions ont été attribuées au pharmacien d'officine. Ils sont habilités à prescrire et vacciner le Gardasil 9®. Le pharmacien détient un rôle important de prévention pouvant contribuer à l'augmentation de la couverture vaccinale en France.

Outre ces deux moyens de prévention, un candidat vaccin onco-thérapeutique Lenti-HPV-07 contre le papillomavirus est en cours de développement. Les premiers résultats indiquent une efficacité préclinique de 100% contre les cancers induits par le papillomavirus.

Un essai clinique de phase 1 évaluant le vaccin Lenti-HPV-07 a été initié pendant le premier trimestre de 2024 aux Etats-Unis. Cet essai de phase 1 contribue à évaluer la toxicité pour la première fois chez l'homme.

Les participants à l'étude sont atteints de cancers de l'oropharynx ou du col de l'utérus induits par le papillomavirus 16 ou 18.

Deux groupes sont étudiés. Le groupe A inclue des patients avec des cancers récurrents/métastatiques ayant reçus plusieurs traitements (y compris des immunothérapies). Le groupe B, quant à lui, comprend des patients ayant des cancers localement avancés, nouvellement diagnostiqués et jamais traités.

Le groupe A recevra deux injections intramusculaires de Lenti-HPV-07 à un mois d'intervalle alors que le groupe B recevra une seule injection intramusculaire. Les 36 patients incluent dans l'étude seront suivis pendant un an.

Contrairement au vaccin Gardasil 9® qui n'est qu'à visée préventive, ce nouveau vaccin aurait un effet sur les tumeurs déjà établies et serait déjà très prometteur.

Bibliographie

1. Gray's Anatomie Pour Les Étudiants 3ème Édition.
2. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. Le vagin. *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/vaginal/what-is-vaginal-cancer/the-vagina>.
3. Qu'est-ce que la flore vaginale ? *Secheresse Vaginale* <https://www.secheresse-vaginale.fr/comprendre/la-flore-vaginale> (2019).
4. Doucet, L. *et al.* Le clitoris, état des lieux pluridisciplinaire. *Obstetrica* 44 (2022).
5. Larousse, É. Définitions : clitoris - Dictionnaire de français Larousse. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/clitoris/16597>.
6. glande de Bartholin ou glande vulvovaginale - LAROUSSE. https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/glande_de_Bartholin/11503#:~:text=Leur%20r%C3%B4le%20consiste%20%C3%A0%20s%C3%A9cr%C3%A9ter,pouvant%20d%C3%A9boucher%20sur%20une%20infection.
7. Les-Trompes-utérines.pdf.
8. *Atlas d'anatomie Humaine Frank H. Netter 7ème Édition.*
9. Les ovaires. *IMAGYN* <https://www.imagyn.org/cancers/ovaire/maladie/les-ovaires/>.
10. l'ISHH, L. de. L'anatomie et fonctionnement des ovaires - Présentation. *ISHH* <https://ishh.fr/cancer-ovaires/anatomie-et-fonctionnement-des-ovaires/> (2023).
11. Le cycle ovarien et le cycle menstruel. *Alloprof* <https://www.alloprof.qc.ca/fr/eleves/bv/sciences/le-cycle-ovarien-et-le-cycle-menstruel-s1319>.
12. Montpellier, J.-M. R. & D. U. de. Histologie et pathologie des organes. <https://doc-pedagogie.umontpellier.fr/medecine/histologieLV/index.php?module=detail&subaction=desc&vue=5&itm=203&g=1>.
13. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. L'utérus. *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/uterine/what-is-uterine-cancer/the-uterus>.
14. Montpellier, J.-M. R. & D. U. de. Histologie et pathologie des organes. <https://doc-pedagogie.umontpellier.fr/medecine/histologieLV/index.php?module=detail&vue=5&itm=207&g=1&d=1>.
15. Le col de l'utérus. *IMAGYN* <https://www.imagyn.org/cancers/col-de-luterus/maladie/le-col-de-luterus/>.
16. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=sinus%20urog%C3%A9nital#:~:text=sinus%20urog%C3%A9nital%20l.m.&text=Partie%20inf%C3%A9rieure%20du%20cloaque%20embryonnaire,en%20dessous%2C%20la%20zone%20g%C3%A9nitale>.
17. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du col de l'utérus - Formes de la Maladie - Les différents types de cancers. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-col-de-l-uterus/formes-de-la-maladie/les-differents-types-de-cancers.html/>.
18. cycleovarien.png 1 307 × 706 pixels. <https://lemagazinedelanaturopathie.com/wp-content/uploads/2023/05/cycleovarien.png>.
19. STRUCTURE ET DEFINITION DES VIRUS. <http://www.microbes-edu.org/etudiant/virus.html>.
20. hpv-actualisation-des-connaissances-v13.pdf.
21. Alizon, S., Boulle, N., Segondy, M. & de Montpellier, C. LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS (HPV).
22. Monhurel, M. Papillomavirus: caractéristiques virales et prévention.
23. UCLOUVAIN FDP Virologie. *Initiation à la virologie* <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/exemples-choisis/papillomavirus>.
24. Verrues génitales - symptômes, causes, traitements et prévention. *VIDAL* <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/verrues-genitales-condylomes.html>.
25. Alain et al. - 2010 - Papillomavirus les virus et la physiopathologie .pdf.
26. OncologyPRO. Basal (et suprabasal). <https://oncologypro.esmo.org/fr/education-library/glossary-of-medical-terms/basal-et-suprabasal>.

27. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=virion#:~:text=virion%20n.m.&text=Forme%20finale%20de%20maturatio n%20du,plus%20souvent%20infectieuse%2C%20du%20virus>.
28. Ça (s')use, ça use : C'est quoi les télomères ? · Inserm, La science pour la santé. *Inserm* <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/ca-use-ca-use-c-est-quoi-telomeres/>.
29. 2021_BRAUNEISEN_Sarah.pdf.
30. https://www.spandidos-publications.com/article_images/or/28/6/OR-28-06-1945-g00.jpg.
31. Ségala, G. Cancer : stades précancéreux et stades cancéreux. *Futura* <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/4/>.
32. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. Types de tumeurs. *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/types-of-tumours>.
33. Définition tumeur. [https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/tumeur#:~:text=Les%20tumeurs%20b%C3%A9nignes%20\(comme%20par,d u%20corps%2C%20produisant%20des%20m%C3%A9tastases](https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/tumeur#:~:text=Les%20tumeurs%20b%C3%A9nignes%20(comme%20par,d u%20corps%2C%20produisant%20des%20m%C3%A9tastases).
34. Définition cancer. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>.
35. Cancer du col de l'utérus : points clés - Cancer du col de l'utérus. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Points-cles>.
36. Cancer du col de l'utérus et Papillomavirus. *Institut Pasteur* <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus?language=fr> (2015).
37. Cancer du col de l'utérus et facteurs de risque • Cancer Environnement. *Cancer Environnement* <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-du-col-de-luterus/>.
38. Cancer du col de l'utérus | Ligue contre le cancer. <https://www.ligue-cancer.net/questce-que-le-cancer/les-types-de-cancer/cancer-du-col-de-luterus>.
39. Incidence nationale des cancers en 2023 - Incidence et mortalité des cancers. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Incidence-et-mortalite-des-cancers/Incidence-nationale-des-cancers-en-2023#toc-quels-sont-les-cancers-les-plus-fr-quents-et-comment-volue-leur-incidence->.
40. Dépistage du cancer du col de l'utérus - Organisation du programme de dépistage organisé - Institut national du cancer 26/07/2022) Page 10.
41. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. Tumeurs cancéreuses du col de l'utérus. *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/cervical/what-is-cervical-cancer/cancerous-tumours>.
42. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. Tumeurs non cancéreuses du col de l'utérus. *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/cervical/what-is-cervical-cancer/non-cancerous-tumours>.
43. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du col de l'utérus - Maladie - Les tumeurs bénignes - dysplasie - CIN1 - CIN2 - CIN3. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-col-de-l-uterus/maladie/les-tumeurs-benignes.html/>.
44. Histopathologie et cytopathologie du col utérin - atlas numérique - glossaire. <https://screening.iarc.fr/atlasglossdef.php?key=Dystrophie&lang=2>.
45. Métaplasie | Lexique | Fondation contre le Cancer. <https://www.cancer.be/lexique/m/m-taplasie#:~:text=Transformation%20de%20cellules%20matures%20et,normalement%20pr%C3%A9s entes%20dans%20ce%20tissu>.
46. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. États précancéreux du col de l'utérus. *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/cervical/what-is-cervical-cancer/precancerous-conditions>.
47. Dysplasie : définition, causes et traitements. *Elsan* <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-des-os/dysplasie-definition-cause-traitement>.
48. Dysplasie | Lexique | Fondation contre le Cancer. <https://www.cancer.be/lexique/d/dysplasie>.
49. Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants. <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=2&lang=2>.
50. Koilocyte - an overview | ScienceDirect Topics. <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/koilocyte>.
51. Système de Bethesda | Lexique | Fondation contre le Cancer. <https://www.cancer.be/lexique/s/syst-me-de->

bethesda#:~:text=Le%20syst%C3%A8me%20de%20Bethesda%20se,le%20col%20de%20l%27ut%C3%A9rus.

52. https://www.researchgate.net/figure/Classification-of-Normal-Squamous-Epithelial-Cells-and-Human-Papillomavirus-HPV_fig1_350140918.

53. Comprendre le cancer du col de l'utérus. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-col-uterus/comprendre-cancer-col-uterus>.

54. https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2023-07/Brochure_canceruterus_SI.pdf.

55. Les différents formes. *IMAGYN* <https://www.imagyn.org/cancers/col-de-luterus/formes-de-la-maladie/les-differents-formes/>.

56. Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants. <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=2&chap=3>.

57. Télécharger stades du schéma infographique blanc du cancer du col de l'utérus gratuitement. *Vecteezy* <https://fr.vecteezy.com/art-vectoriel/3145603-stades-du-cancer-du-cervical-schema-infographique-blanc>.

58. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancers féminins - Cancer du col de l'utérus - Formes de la Maladie - Les stades de la maladie. *Infocancer* <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-col-de-l-uterus/formes-de-la-maladie/les-stades-de-la-maladie.html> (2023).

59. coluterus.pdf.

60. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. Symptômes du cancer du col de l'utérus. *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/cervical/signs-and-symptoms>.

61. Comment se déroule un frottis du col utérin ?

<https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/gynecologie/deroulement-frottis-col-uterin>.

62. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-col-uterus/depistage-organise-cancer-col-uterus>.

63. Cancer du col de l'utérus : un diagnostic précoce possible.

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-col-uterus/symptomes-diagnostic>.

64. Traitement du cancer du col de l'utérus. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-col-uterus/traitements>.

65. Cancer du col de l'utérus : la chirurgie - Cancer du col de l'utérus. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Chirurgie>.

66. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. Hystérectomie. *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/hysterectomy>.

67. Cancers du col de l'utérus : les traitements et soins de support | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-col-uterus/traitement-cancer>.

68. PARAMETRE : Définition de PARAMETRE.

<https://www.cnrtl.fr/definition/parametre//1#:~:text=masc.-,PARAM%C3%88TRE2%2C%20subst.,au%20col%20de%20l%27ut%C3%A9rus>.

,PARAM%C3%88TRE2%2C%20subst.,au%20col%20de%20l%27ut%C3%A9rus.

69. Cancer du col de l'utérus : la radiothérapie - Cancer du col de l'utérus. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Radiotherapie>.

70. 995-1-traiter-un-cancer-de-l-uterus-par-la-curietherapie_0.pdf.

71. Cancer du col de l'utérus : les médicaments anticancéreux (chimiothérapie et thérapies ciblées) - Cancer du col de l'utérus. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Chimiotherapie-et-therapies-ciblees>.

72. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. Chimiothérapie du cancer du col de l'utérus. *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/cervical/treatment/chemotherapy>.

73. Faure, S. Anticancéreux cytotoxiques. *Actualités Pharmaceutiques* **49**, 51–54 (2010).

74. Pourquier, P. De nouveaux rôles pour l'ADN topo-isomérase I. *Med Sci (Paris)* **18**, 975–981 (2002).

75. Le fuseau mitotique révèle des variations insoupçonnées | Institut Curie.

<https://curie.fr/actualite/ascb-embo/le-fuseau-mitotique-revele-des-variations-insoupconnees>.

76. Cancer : les anticorps anti-PD1 / PDL1, de nouvelles clés pour l'immunothérapie. *Servier* <https://servier.com/newsroom/dossiers/cancer-les-anticorps-anti-pd1-pdl1-de-nouvelles-cles-pour>.

limmunotherapie/ (2022).

77. Cancer du col de l'utérus - nouveaux traitements - immunothérapie. *Infocancer* <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-col-de-l-uterus/avenir/les-nouveaux-traitements.html/> (2024).

78. Perrine. Le shiitaké : un allié précieux pour éliminer le HPV. *Perrine Six* <https://perrinesix.com/le-shiitake-un-allie-precieux-pour-eliminer-le-hpv/> (2023).

79. Définition pronostic. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/P/pronostic>.

80. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Col de l'utérus. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-col-de-l-uterus>.

81. meSoigner - Gardasil 9, Suspension Injectable En Seringue Préremplie. Vaccin Papillomavirus Humain 9-valent (recombinant, Adsorbé) (PROTÉINE L1 RECOMBINANTE ADSORBÉE DU VIRUS HUMAIN PAPILLOMAVIRUS HPV TYPE 45). <https://www.mesoigner.fr/medicament-produit-parapharmacie/152479-gardasil-9-suspension-injectable-en-seringue-preremplie-vaccin-papillomavirus-humain-9-valent-recombinant-adsorbe>.

82. <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/09/26/20230628-rapport-7-enquete-pv-vaccins-hpv-gardasil-9.pdf>.

83. Infections à Papillomavirus humains (HPV). <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV> (2023).

84. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. *ANSM* <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>.

85. Fiche info - GARDASIL 9, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin Papillomavirus Humain 9-valent (Recombinant, adsorbé) - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65017887>.

86. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr.

87. *Haut Conseil de La Santé Publique – Place Du Vaccin Gardasil 9 Dans La Prévention Des Infections à Papillomavirus Humains – Février 2017*.

88. travail, M. du, solidarités, de la santé et des, travail, M. du & solidarités, de la santé et des. Liste I et II. *Ministère du travail, de la santé et des solidarités* <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/liste-i-et-ii> (2024).

89. Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. *Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès* <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/523-gardasil-9>.

90. [anx_158748_fr.pdf](https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/523-gardasil-9).

91. Ressource TpmV - HPV — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre. <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/fete-de-la-science-2017/ressources-fds/touche-pas-a-mon-vaccin-1/ressource-hpv/view>.

92. Jamilloux et Henry - 2013 - Les inflammasomes Plates-formes de l'immunité inn.pdf.

93. Principes immunologiques de la vaccination. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Principes-immunologiques-de-la-vaccination> (2018).

94. SPF. Couverture vaccinale contre les infections à papillomavirus humain des filles âgées de 15 à 18 ans et déterminants de vaccination, France, 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/couverture-vaccinale-contre-les-infections-a-papillomavirus-humain-des-filles-agees-de-15-a-18-ans-et-determinants-de-vaccination-france-2021>.

95. La vaccination contre les infections liées aux papillomavirus humains (HPV) pour prévenir les cancers - Agents infectieux. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Agents-infectieux/Prevenir-les-cancers-lies-aux-HPV>.

96. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03871461/document>.

97. DGS_Céline.M & DGS_Céline.M. La vaccination contre les HPV en pratique. *Ministère du travail, de la santé et des solidarités* <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/campagne-de-vaccination-hpv-au-college/article/la-vaccination-contre-les-hpv-en-pratique> (2024).

98. Affiche - enfants - Vaccination contre les HPV - 30x40 cm - Ref : AFFVACCHPVJP3023.
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Affiche-enfants-Vaccination-contre-les-HPV-30x40-cm>.
99. Affiche - 40x60 Vaccination contre les cancers HPV - Garçon - Ref : AFFVACCHPVG4023.
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Affiche-40x60-Vaccination-contre-les-cancers-HPV-Garcon>.
100. Les pharmaciens peuvent désormais vous prescrire et vous administrer vos vaccins.
<https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A16732>.
101. anx_137256_fr.pdf.
102. Développement d'un candidat vaccin onco-thérapeutique contre les cancers induits par le papillomavirus humain (HPV), basé sur des résultats précliniques affichant 100% d'efficacité. *Institut Pasteur* <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/developpement-candidat-vaccin-onco-therapeutique-contre-cancers-induits-papillomavirus-humain-hpv> (2023).

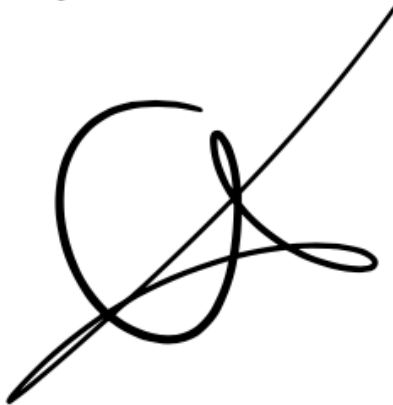
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Camille PERRIN

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21603717

N° Thèse : 103

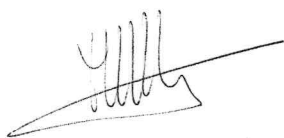
Nom et Prénom : Perrin Camille

Sujet : Gardasil et le cancer du col de l'utérus

Tours, le : 19/12/2024

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

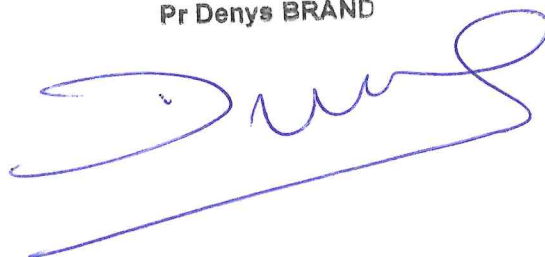
Pr Marie-Claude Viaud-Massuard



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant **PERRIN Camille**

N° 103

TITRE DE LA THÈSE

Gardasil et le cancer du col de l'utérus

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le cancer du col de l'utérus se classe en 4ème position parmi les cancers les plus fréquents chez la femme à l'échelle internationale.

Chaque année, c'est approximativement 600 000 nouveaux cas et plus de 300 000 décès. Le cancer du col de l'utérus est une tumeur maligne qui se développe à partir des cellules superficielles du col utérin, à la jonction entre l'endocol et l'exocol.

Imputable au papillomavirus, virus nu à ADN bicaténaire, le processus de cancérisation se développe sur plusieurs années.

Le papillomavirus a plusieurs souches dont certaines sont plus virulentes que d'autres. Dans la plupart des cas, l'infection au papillomavirus guérit spontanément. Mais, dans 10% des cas, le virus persiste. Des lésions précancéreuses sont alors susceptibles d'évoluer vers un cancer. Les deux principaux cancers impliqués sont le cancer épidermoïde et l'adénocarcinome. Cette maladie est une infection sexuellement transmissible. Elle se transmet donc principalement lors de rapports sexuels. C'est approximativement 80% des femmes qui seront infectées au moins une fois dans leur vie par le papillomavirus.

Afin de lutter contre, des moyens de prévention ont été mis en place par le gouvernement. Il en existe deux à ce jour : le frottis cervico-utérin et la vaccination. Le vaccin Gardasil 9 est recommandé pour toute nouvelle vaccination depuis le 1er janvier 2021.

De plus, les recommandations se sont étendues aux garçons, en plus des filles. Mais malgré l'efficacité prouvée de la vaccination, la couverture vaccinale reste peu élevée en France avec un taux de 40,7% en 2020 de personnes vaccinées tous vaccins confondus (Cervarix, Gardasil).

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Cancer, col de l'utérus, papillomavirus, frottis cervico utérin, dépistage, vaccination, Gardasil, traitements curatifs, prévention

JURY

PRÉSIDENT : Madame Marie-Claude Viaud-Massuard - Enseignante chercheuse Chimie Organique / Inserm (pathologies respiratoires)

MEMBRES :

Madame Hortense Carles - Pharmacienne Assurance Qualité DHL Supply Chain (Amilly)

Madame Alexia Hérisse Belaen - Pharmacienne Cheffe de projets réglementaire et qualité (Tours)

Madame Lisa Plesse - Pharmacienne Production Curium (Paris)

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE. 13 décembre 2024 - Faculté pharmacie de Tours