

Année 2020

Thèse N° : 257

**PLACE DE LA VACCINATION ANTI-
PAPILLOMAVIRUS HUMAIN DANS LA
PRÉVENTION DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS**
THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2020

Par

Monsieur KHTIRA Ayoub

Né le 06/06/1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots clés : Cancer du col de l'utérus – Cervarix® – Gardasil® – HPV – Vaccination

Membres de jury :

Monsieur A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Président

Monsieur R. ABI

Professeur de Microbiologie

Rapporteur

Monsieur D. MOUSSAOUI RAHALI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Juge



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u><i>Clinique Royale</i></u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u><i>Doyen de FMPO</i></u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u><i>Méd. Chef Maternité des Orangers</i></u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u><i>Dir. du Centre National PV Rabat</i></u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique,

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u><i>Doyen de FMPT</i></u>
Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <u><i>Doyen de la FMFA</i></u>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRISS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAoui Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Moncef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaïm *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Pr. BENCHEBBA Driss *

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pr. AIT EL CADI Mina

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pr. AMOR Mourad

Pr. AWAB Almahdi

Pr. BELAYACHI Jihane

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr. BENCHEKROUN Laila

Pr. BENKIRANE Souad

Pr. BENNANA Ahmed*

Pr. BENSCHIR Mustapha *

Pr. BENYAHIA Mohammed *

Pr. BOUATIA Mustapha

Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr. CHAIB Ali *

Pr. DENDANE Tarek

Pr. DINI Nouzha *

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr. ELFATEMI Nizare

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JAOUDI Rachid *

Pr. EL KABABRI Maria

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pr. EL KHLLOUFI Samir

Pr. EL KORAICHI Alae

Pr. EN-NOUALI Hassane *

Pr. ERREGUIG Laila

Pr. FIKRI Meryem

Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSI Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsia *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



Dédicaces



Je dédie cette thèse à ...

À ma très chère mère
Le docteur Zaina TALBI

A celle qui m'a donné la vie, et qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse. Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence. Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse Allah le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

À mon très cher père
Le professeur Abdelaziz KHTIRA

De tous les pères, tu es le meilleur. Aucuns mots ne pourraient exprimer mon affection et mon estime pour tous les sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et mon bien-être.

Tu as su m'inculquer le sens du travail tout en m'apprenant à vivre une vie d'épicurien.

Tu as fait plus qu'un père puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce modeste travail en témoignage de ma plus profonde admiration.

Je te souhaite santé et longue vie afin que je puisse te rendre une infime partie de ce que tu as fait pour moi.

*À mon cher frère,
le docteur Mehdi KHTIRA*

J'ai de la chance d'avoir un frère comme toi. Merci pour tes encouragements et ton soutien indéfectible.

Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité. Que Dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.



Remerciements



À notre maître et président de thèse
Monsieur GAOUZI Ahmed
Professeur de Pédiatrie
Hôpital des enfants - CHU Ibn Sina- Rabat

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre haute considération et de notre profond respect.

À notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur ABI Rachid
Professeur de Microbiologie
Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V- Rabat

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Vous m'avez éclairé tout au long de ce travail. Merci pour votre engagement, votre disponibilité et votre réactivité. Je vous en suis très reconnaissant.

À notre maître et juge de thèse
Monsieur MOUSSAOUI RAHALI Driss
Professeur de Gynécologie Obstétrique
Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V- Rabat

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Merci d'avoir partagé votre savoir au cours de mon stage de gynécologie dans votre service, j'en garde un très bon souvenir et une grande expérience.

***Au docteur Driss CHERIFI, délégué du ministère de la santé à
la province de Sidi Slimane***

Merci de m'avoir accueilli dans votre délégation. Veuillez trouver dans ce modeste travail ma grande reconnaissance et ma profonde gratitude, quant à ma 7^e année de médecine passée à l'hôpital provincial de Sidi Slimane. Ce fût une année très riche, aussi bien sur le plan médical que sur le plan humain.

***À Monsieur RADI, surveillant général de l'hôpital provincial de
Sidi Slimane***

En souvenir de nos innombrables gardes aux urgences.

***À Houda et Majda, sages femmes à l'hôpital provincial de Sidi
Slimane***

À la mémoire de tous les accouchements réalisés à la maternité.



Liste des abréviations



Abréviations

AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
CCU	: Cancer du col de l'utérus.
FCU	: Frottis cervico-utérin.
HAS	: Haute Autorité de Santé.
HPV	: Papillomavirus humain.
IST	: Infection sexuellement transmissible.
LIEC	: Lésion intra-épithéliale cervicale.
LIECBG	: Lésion intra-épithéliale cervicale de bas grade.
LIECHG	: Lésion intra-épithéliale cervicale de haut grade.
MGT	: Moyennes géométriques des titres.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine.
VLP	: Virus Like Particles ou Pseudo-particules virales.



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure1 : Structure de la capside virale des papillomavirus humains au microscope électronique	9
Figure2 : Modèle de la capside virale du papillomavirus humain	9
Figure3 : Représentation schématique du génome du papillomavirus humain 16	10
Figure4 : Représentation du cycle viral le long d'un épithélium malpighien	16
Figure5 : Histoire naturelle de l'infection à HPV	17
Figure6 : Mise en place schématique des réponses immunitaires anti-HPV lors de l'infection génitale à HPV	23
Figure 7 : Production des pseudoparticules virales (VLP) contenues dans les vaccins.....	30
Figure8 : Photographies des deux vaccins anti HPV disponibles sur le marché : Gardasil® et Cervarix®.....	31
Figure9 : Suivi de l'immunogénicité de Cervarix® jusqu'à 88 mois après la vaccination (études HPV- 001/007/023) - Taux de séroconversion (% de sujets) et moyennes géométriques des titres d'anticorps anti-HPV 6 et 11 en EL.I/mL	55
Figure10 : Arbre phylogénétique des papillomavirus humains.....	55

Liste des tableaux

Tableau I : Tableau récapitulatif de la fonction des protéines virales des HPV 13

Tableau II : Efficacité vaccinale de Gardasil® exprimée en termes de réduction du risque relatif de survenue des LIECHG dues aux HPV de types 16 ou 18 et des condylomes acuminés dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 dans la population per-protocole 36

Tableau III : Efficacité vaccinale de Gardasil® exprimée en termes de réduction du risque relatif de survenue des LIECHG dues aux HPV de types 16 ou 18 et des condylomes acuminés dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 dans la population en intention de traiter 37

Tableau IV: Efficacité vaccinale de Cervarix® exprimée en termes de réduction du risque relatif de survenue des LIECHG associés aux HPV 16/18, HPV 16 ou HPV 18.41

Tableau V: Effets indésirables de Gardasil® classés par ordre de fréquence 43

Tableau VI : Effets indésirables de Cervarix® classés par ordre de fréquence 46

Tableau VII : Réponses en termes d'anticorps neutralisant vis-à-vis de HPV 16 et HPV 18 chez les sujets âgés de 18 à 26 ans (critère principal) : MGT et rapport des MGT dans la population per protocole 54



Sommaire



Introduction	1
1^{ère} Partie : Rappels généraux	5
I-Rappels virologiques	6
1) Classification	6
2) Structure	7
3) Protéines virales	10
3-a : Les protéines virales précoces E (Early)	10
3-b : Les protéines virales tardives L (Late)	12
4) Cycle de réplication virale	13
1. Entrée cellulaire	14
2. Réplication de l'ADN viral	14
5) Histoire naturelle de l'infection à HPV	16
II-Rappels épidémiologiques	18
1) Transmission	18
2) Facteurs de risque	19
3) Réceptivité et immunisation	20
1) Réponse humorale	21
2) Réponse cellulaire	22
3) Échappement des HPV au système immunitaire	23
III-Principes de la vaccination	24
Partie 2 : Place de la vaccination anti-HPV dans la prévention du cancer du col de l'utérus	27
1) Mécanisme d'action	28
2) Les 2 vaccins disponibles sur le marché au Maroc	30

A) Composition	32
1-Gardasil®	32
2-Cervarix®	32
B) Indications	32
C) Schéma vaccinal	33
D) Voie d'administration	33
E) Coût	33
F) Efficacité vaccinale d'après les études cliniques	33
1) Efficacité de Gardasil®	34
2) Efficacité de Cervarix®	39
G) Tolérance et effets indésirables.....	42
1) Gardasil®	42
a.Effets indésirable d'après les essais cliniques	42
b.Effets indésirables après mise sur le marché	44
2) Cervarix	45
a.Effets indésirable d'après les essais cliniques	45
b.Effets indésirables après mise sur le marché	47
H) Interactions médicamenteuses	47
I) Vaccination et Grossesse / Allaitement.....	48
1-Gardasil® et Grossesse.....	48
2-Gardasil® et Allaitement	49
3-Cervarix® et Grossesse.	49
4-Cervarix® et Allaitement.	49
J) Immunogénicité.....	50

1) Immunogénécité de Gardasil®	50
2) Immunogénécité de Cervarix®	52
3) Immunogénécité de Gardasil®versus Immunogénécité de Cervarix®.....	54
K) Notion de protection croisée	54
1) Protection croisée induite par Gardasil®	56
2) Protection croisée induite par Cervarix®	56
3) Protection croisée induite par Gardasil®versus Protection croisée induite par Cervarix®	56
3) Impact de la vaccination.....	57
A) Modélisation de l'impact épidémiologique (Exemple de la France).....	57
B) Impact de la vaccination sur la population	59
B-1) Impact de la vaccination sur la prévalence de l'infection à HPV	59
B-2) Impact sur la prévalence et l'incidence des condylomes	60
B-3) Impact sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus.....	60
4) Freins à la vaccination.....	60
5) Acceptabilité de la vaccination anti-HPV	62
Conclusion	63
Résumés	65
Bibliographie	69



Introduction



Le cancer du col de l'utérus (CCU) touche chaque année environ 570 000 femmes dans le monde. Il est le deuxième cancer de la femme en termes d'incidence après le cancer du sein, et est responsable d'environ 311 000 décès par an au monde [1].

Au Maroc, le CCU représente 13,3% de tous les cancers féminins et est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes après le cancer du sein [2]. L'incidence standardisée du CCU était de 14,1 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an, selon le registre du Grand Casablanca, entre 2008 et 2012 [2].

Selon GLOBOCCAN, 2258 nouveaux cas de CCU ont été enregistré au Maroc en 2012 avec 1076 décès [3].

En l'absence de programme de dépistage, 70 à 80% des cas déclarés de CCU au Maroc sont diagnostiqués et pris en charge à des stades avancés [4].

L'incidence du CCU varie avec l'âge. Elle augmente à partir de 20 ans et est maximale entre 45 et 49 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 51 ans [5].

Le CCU est le premier cancer à être reconnu par l'OMS comme étant attribuable, dans près de 100% des cas, à une infection virale par un ou plusieurs papillomavirus humains. Le rôle des papillomavirus humains (connu sous l'acronyme « HPV » pour « Human papillomavirus ») dans l'oncogenèse du CCU a été mis en évidence par le virologue allemand Harald zur Hausen durant les années 1980.

Plus de 120 génotypes du papillomavirus ont été décrits chez l'être humain. À ce jour, une vingtaine d'HPV ont été identifiés comme étant à l'origine du CCU. Les deux génotypes les plus fréquemment associés au CCU sont les HPV 16 et 18, respectivement associés à environ 50 et 20% des CCU. En outre, les Papillomavirus Humains dits à « haut risque » oncogène sont retrouvés dans près de 99,7% des CCU[6].

Actuellement, une vaccination anti-HPV existe et a fait preuve de son efficacité dans la prévention primaire du CCU. Au Maroc, deux vaccins sont disponibles sur le marché ; le vaccin bivalent Cervarix® contre l'HPV 16 et 18 et le vaccin quadrivalent Gardasil® contre l'HPV 16, 18, 6 et 11.

Le papillomavirus humain se transmet principalement par contact sexuel et la plupart des personnes sont contaminées au tout début de leur activité sexuelle. La vaccination anti-HPV doit ainsi s'adresser aux jeunes filles avant le début de leur activité sexuelle ; la population cible s'avère donc très jeune.

L'infection par des papillomavirus humains oncogènes dits à haut risque est le facteur de risque majeur pour le développement du CCU [7]. En effet, l'apparition de ce cancer est précédée par le développement de lésions précancéreuses qui sont dépistables au moyen du frottis cervico-utérin, celui-ci constituant donc une bonne prévention secondaire.

Actuellement, la vaccination des jeunes filles contre les infections à papillomavirus humains est recommandée par l'OMS entre les âges de 11 et 14 ans afin de les immuniser avant qu'elles soient exposées au risque d'infection à HPV. Une mesure de rattrapage est prévue avec administration du vaccin jusqu'à 19 ans révolus. Cette vaccination n'est plus sous-tendue par la notion de l'âge de début de l'activité sexuelle, même si le vaccin est d'autant plus efficace que les

jeunes filles n'auront pas encore été infectées par les HPV ciblés par la vaccination [8].

En outre, la vaccination ne permet pas de prévenir la totalité des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Par conséquent, la prévention secondaire par frottis cervico-utérin (FCU) reste indiquée chez les patientes vaccinées au même titre que les non vaccinées.

Toutefois, le développement de la vaccination anti-HPV constitue une avancée médicale majeure dans la prévention primaire du cancer du col de l'utérus.

L'objectif de notre travail est :

- dans un premier temps, de rappeler les caractères virologiques et épidémiologiques des HPV.

- dans un deuxième temps, de décrire les deux vaccins anti-HPV disponibles sur le marché au Maroc, en particulier leur efficacité dans la prévention du cancer du col de l'utérus.



1^{ère} Partie : Rappels généraux



I-Rappels virologiques

Le groupe des HPV présentent des similitudes dans la structure de la capside, dans l'organisation génomique et au niveau du cycle de réplication virale.

1) Classification

À ce jour, sur un peu plus de 200 génotypes de papillomavirus humains identifiés, 120 ont été totalement séquencés, désignés par un nombre en fonction de leur ordre chronologique historique de découverte (HPV 1 à HPV 120) [9].

Malgré leur structure identique, le degré d'homologie génomique entre les différents HPV n'est que de 40 % [10].

La classification des HPV est corrélée au tropisme et au pouvoir pathogène des HPV. En effet, ces derniers sont classés en fonction de leur tropisme tissulaire (cutané ou muqueux) et de leur potentiel oncogénique (bas risque ou haut risque) [11].

Trois grands groupes de papillomavirus humains se dégagent de cette classification [11] :

- Les HPV à tropisme cutané : parmi lesquels les HPV-1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 27, 57, 60.

- Ils sont essentiellement à l'origine de lésions cutanées bénignes de type verrues se développant sur les mains et la plante des pieds.

- Les HPV à tropisme muqueux à faible risque oncogène : parmi lesquels les HPV 6 et 11.

➤ Ils sont responsables de lésions ano-génitales bénignes dominées par les condylomes acuminés ano-génitaux.

• Les HPV à tropisme muqueux à haut risque oncogène : HPV-16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58 et 59.

➤ Ils sont responsables des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Parmi les papillomavirus muqueux à haut risque oncogène, les HPV 16 et HPV 18 sont à eux seuls responsables de 70% des CCU, et plus de 60% lésions intra-épithéliales cervicales de haut grade (LIECHG)[11].

Il est actuellement admis que l'infection par un papillomavirus humain est une condition nécessaire au développement d'un CCU : en effet on retrouve la présence du génome viral dans 99,9% des CCU et dans plus de 80% des LIECHG. L'évolution d'une lésion intra-épithéliale cervicale de bas grade (LIECBG) vers une LIECHG puis un CCU nécessite la persistance de l'infection virale et se fait en général sur plusieurs années[20].

2) Structure [12]

Les papillomavirus humains sont des virus appartenant à la famille des *Papillomaviridae*[12].

Ce sont des virus de petite taille (55 nm de diamètre) et nus (c'est-à-dire non enveloppés). Ils sont composés d'une capside icosaédrique formée de 72 capsomères, et d'un génome fait d'un double brin d'ADN circulaire d'environ 8000 paires de base. Seul un seul brin est codant et il comporte 3 régions : la région tardive L (Late), la région précoce E (Early) et la région de régulation LCR (Long Control Region) [12].

- La région L, tardivement traduite, code pour les deux protéines de structures (L1 et L2) qui composent la capside. L1 constitue 80% de la capside, elle est dite protéine majeure de la capside ; L2 est dite protéine mineure de la capside.

- La région E, traduite précocement, subdivisée en plusieurs régions (E1, E2, E3, E4, E5, E6 et E7), code pour des protéines non structurales nécessaires à la réplication de l'ADN viral et à l'assemblage de nouvelles particules virales au sein des cellules infectées.

- La région LCR, non codante, contient des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription virale.

Les papillomavirus sont des virus dépourvus d'enveloppe et grâce à leur capside, les papillomavirus sont particulièrement résistants, dans le milieu extérieur, au froid et à la dessiccation. *Cette résistance considérable* facilite leur transmission directe par contact cutané ou muqueux, mais aussi leur transmission indirecte, via les sécrétions génitales, les surfaces, le linge souillé ou les mains[13].

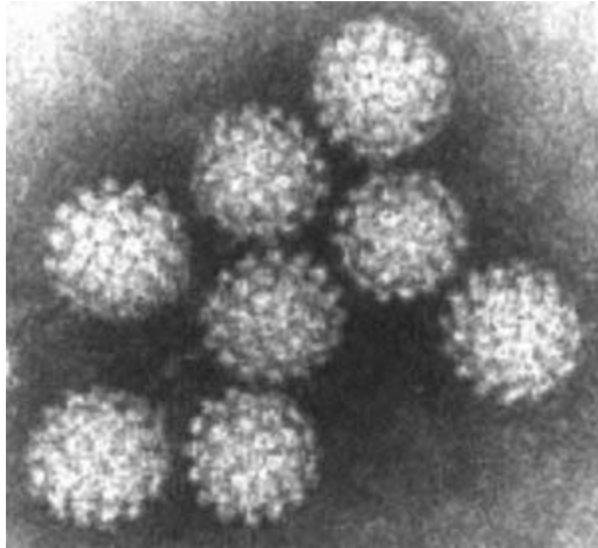


Figure 1 : Structure de la capside virale des papillomavirus humains au microscope électronique [13]

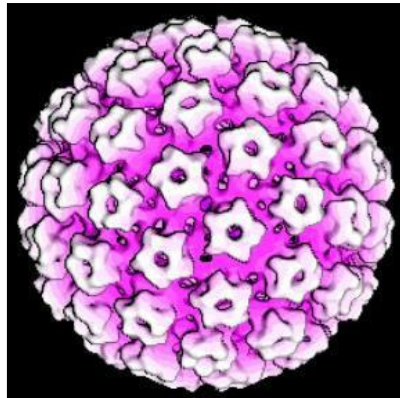


Figure 2: Modèle de la capside virale du papillomavirus humain [13]

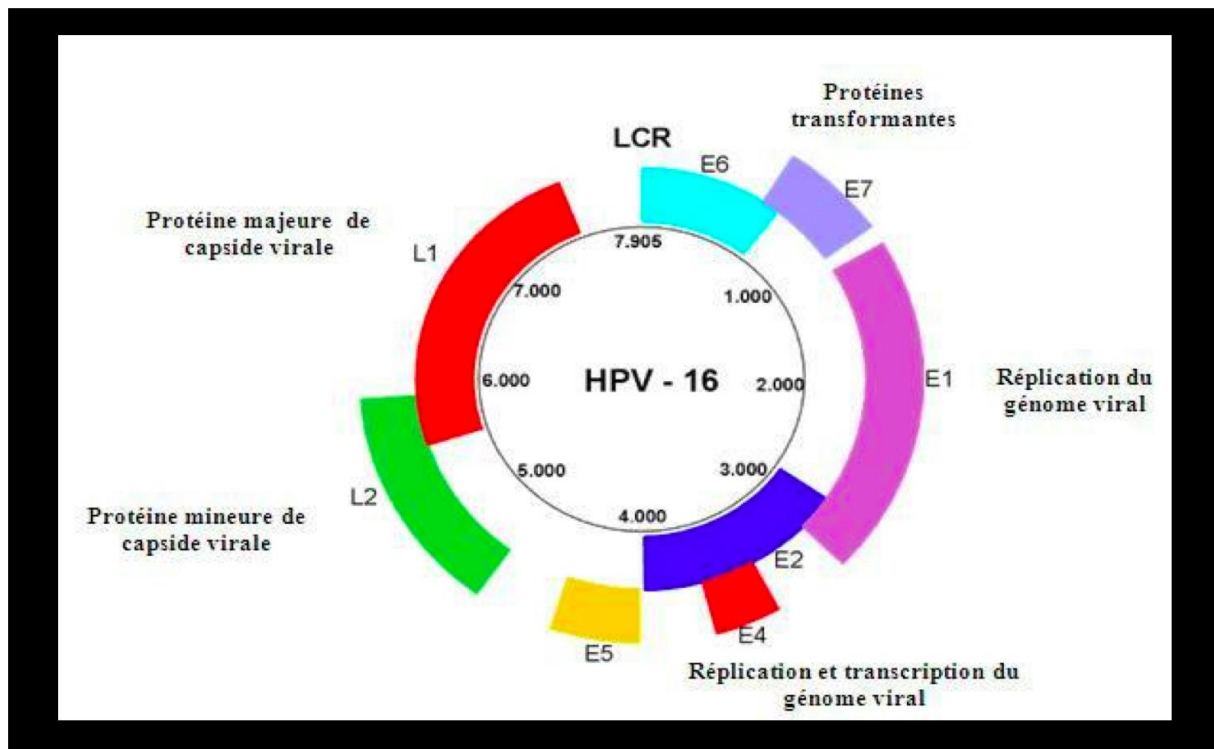


Figure 3 : Représentation schématique du génome du papillomavirus humain 16 [14]

3) Protéines virales [15]

3-a : Les protéines virales précoces E (Early)

La protéine E1

- La protéine E1 permet la réplication de l'ADN viral. Grâce à son activité hélicasique, elle permet de séparer les 2 brins d'ADN, au niveau du site d'origine de la réplication, et permet ainsi la mise en place d'un complexe d'initiation de la réplication.

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

au niveau du site d'origine de la réplication.

- Ainsi le rôle de E1 dans la réplication de l'ADN viral nécessite un couplage synergique avec la protéine E2 permettant la formation d'hétéro-dimères E1-E2.

La protéine E2

- D'une part, elle active la réplication de l'ADN viral en association avec E1, comme précisé auparavant.

- D'autre part, elle est impliquée dans la modulation de la transcription du génome viral. E2, sous forme d'homo-dimère, module la transcription des gènes E6/E7.

La protéine E3 n'est produite que par des très rares HPV et sa fonction reste inconnue et non décrite dans la littérature.

La protéine E4 facilite l'encapsulation du génome et favorise la diffusion et la libération des virions. En outre, elle est responsable des modifications du cytosquelette associées au trafic intracellulaire des constituants viraux.

La protéine E5 stimule de la prolifération cellulaire, par un mécanisme d'activation des récepteurs à l'EGF (Epidermal Growth Factor) et au PDGF (Platelet Derived Growth Factor).

E6 et E7 sont des protéines oncogènes (ou « onco-protéines ») qui jouent un rôle essentiel dans la transformation cellulaire. E6 et E7 entraînent respectivement la dégradation des protéines p53 et pRb, qui sont des protéines anti-oncogènes majeures assurant la protection du génome. Ainsi, l'inhibition des facteurs cellulaires suppresseur de tumeur p53 et pRB empêche la destruction des cellules transformées. C'est pourquoi les protéines E6 et E7 sont

à la base de l'oncogenèse virale dans le cancer du col de l'utérus. De plus, ce sont les seules protéines virales constamment exprimées dans le cancer du col de l'utérus.

3-b : Les protéines virales tardives L (Late)

L1 est la protéine majeure de la capside.

- Les protéines L1 peuvent s'auto-assembler en l'absence d'autres protéines virales et ainsi former des particules virales vides ressemblant à des capsides, appelées VLP (Virus Like Particles ou Pseudo-particules virales). C'est cette capacité à s'auto-assembler spontanément en pseudo-particules virales qui va être exploitée pour la fabrication des vaccins anti-HPV.

L2 est la protéine mineure de la capside :

- Elle est capable de se lier à l'ADN viral et de le positionner correctement au sein de la capside. Elle permet donc l'assemblage du virus et la stabilisation de la capside en association avec la protéine L1.

Protéine virale	Fonction
E1	Réplication de l'ADN viral
E2	Réplication de l'ADN viral Transcription du génome viral
E3	Pas de fonction connue. Aucune information dans la littérature.
E4	Encapsidation du génome viral Favorise la diffusion et la libération des virions Interaction avec le cytosquelette cellulaire
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine p53
E7	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome pRb
L1	Protéine majeure de capside
L2	Protéine mineure de capside

Tableau I : Tableau récapitulatif de la fonction des protéines virales des HPV

4) Cycle de réplication virale

Les HPV ont un tropisme particulièrement marqué pour les épithéliums malpighiens, qui sont les seuls permissifs à l'infection. Ces épithéliums malpighiens sont situés au niveau de l'épiderme, des voies aérodigestives supérieures, du canal anal et de l'appareil génital [16].

Les HPV pénètrent dans l'épithélium à travers des microlésions dans les cellules de la couche basale.

Au niveau de col de l'utérus, la zone de jonction entre l'épithélium glandulaire de l'endocol et l'épithélium malpighien de l'exocol est la plus vulnérable. Chez les jeunes adolescentes, l'extension de cette zone de jonction pourrait également expliquer la susceptibilité de cette tranche d'âge à l'infection lors des premiers rapports sexuels[16].

1. Entrée cellulaire

Les HPV se fixent sur des récepteurs cellulaires situés à la surface des cellules de la membrane basale exposée suite à un microtraumatisme, puis l'entrée dans la cellule se fait par endocytose[17].

L'ADN viral est libéré de sa capside et transporté au niveau du noyau via le réseau protéique du cytosquelette où il est maintenu sous la forme d'épisome (ADN circulaire extra-chromosomique)[17].

2. Réplication de l'ADN viral

Le cycle viral comporte 2 phases distinctes.

La première phase, non productive, est observée dans la couche basale de l'épithélium. Le génome viral subit une amplification, grâce aux protéines E1 et E2, jusqu'à atteindre 50 à 100 copies par cellule. Il. On parle de phase non productive, car il n'y a pas de production de virions[18].

La seconde phase, productive, est étroitement liée à l'état de différenciation

des cellules épithéliales. Elle se déroule dans les couches superficielles de l'épithélium[18].

Au fur et à mesure que les cellules épithéliales se différencient, deux processus viraux sont enclenchés dans les cellules infectées : une intensification de l'amplification du génome viral, et la transcription des gènes tardifs dans le cytoplasme[19].

Ainsi l'expression des protéines structurales L1 et L2 dans les couches superficielles de l'épithélium permet l'encapsidation du génome viral au niveau du noyau et la production de nouveaux virions.

Les cellules chargées de virions desquament et se lysent à la surface de l'épithélium, permettant la diffusion du virus, au niveau du même épithélium, ou vers d'autres épithéliums sains, voire être transmis à un autre individu par contact direct ou indirect[17].

Parfois, le virus peut rester à l'état latent dans les cellules basales de l'épithélium. Toutefois, le cycle de réplication peut se relancer à tout moment, sous l'influence de facteurs endogènes ou exogènes.

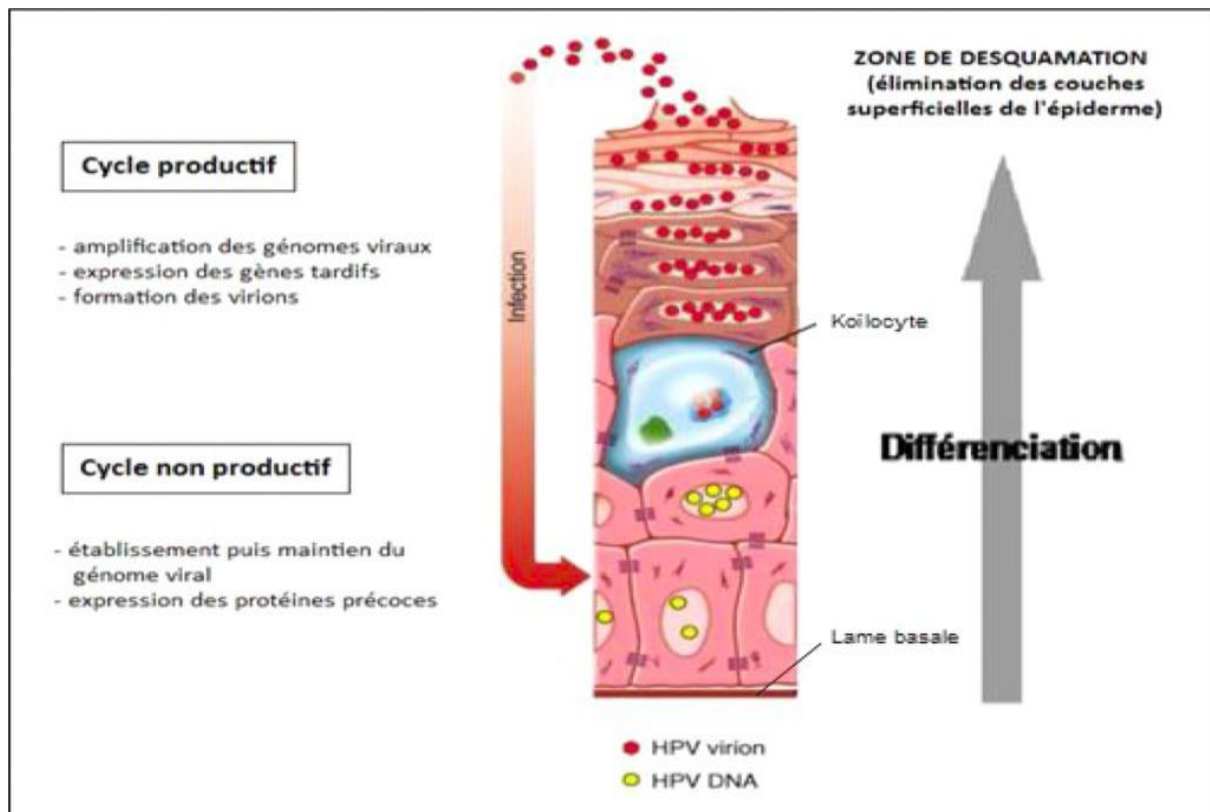


Figure 4 : Représentation du cycle viral le long d'un épithélium malpighien
[19]

5) Histoire naturelle de l'infection à HPV

L'infection à HPV est extrêmement fréquente. 80% des femmes contractent une infection à HPV au moins une fois au cours de leur vie. Elle sera le plus souvent transitoire sans aucune conséquence clinique. Elle régresse spontanément dans plus de 80% des cas (c'est la clairance virale). Le virus est alors éliminé en quelques mois avec disparition des anomalies cytologiques et histologiques. Ce n'est donc pas parce qu'il existe une infection à HPV qu'il y aura obligatoirement un CCU. L'infection à HPV est une condition nécessaire mais pas suffisante. Seule la persistance de l'infection à HPV est à risque de développer une LIEC, puis éventuellement un CCU sur une période longue

allant de 10 à 13 ans [20,21].

En effet, les LIEC ne progressent pas systématiquement vers 1 cancer. Comme pour la clairance virale, les LIEC conservent un potentiel de régression spontanée d'autant plus marqué que la LIEC est de faible sévérité. Ainsi une LIECBG régressera spontanément dans près de 70 % des cas sur une période de 2 ans alors qu'une LIECHG régressera dans moins de 30 % des cas sur la même période [21].

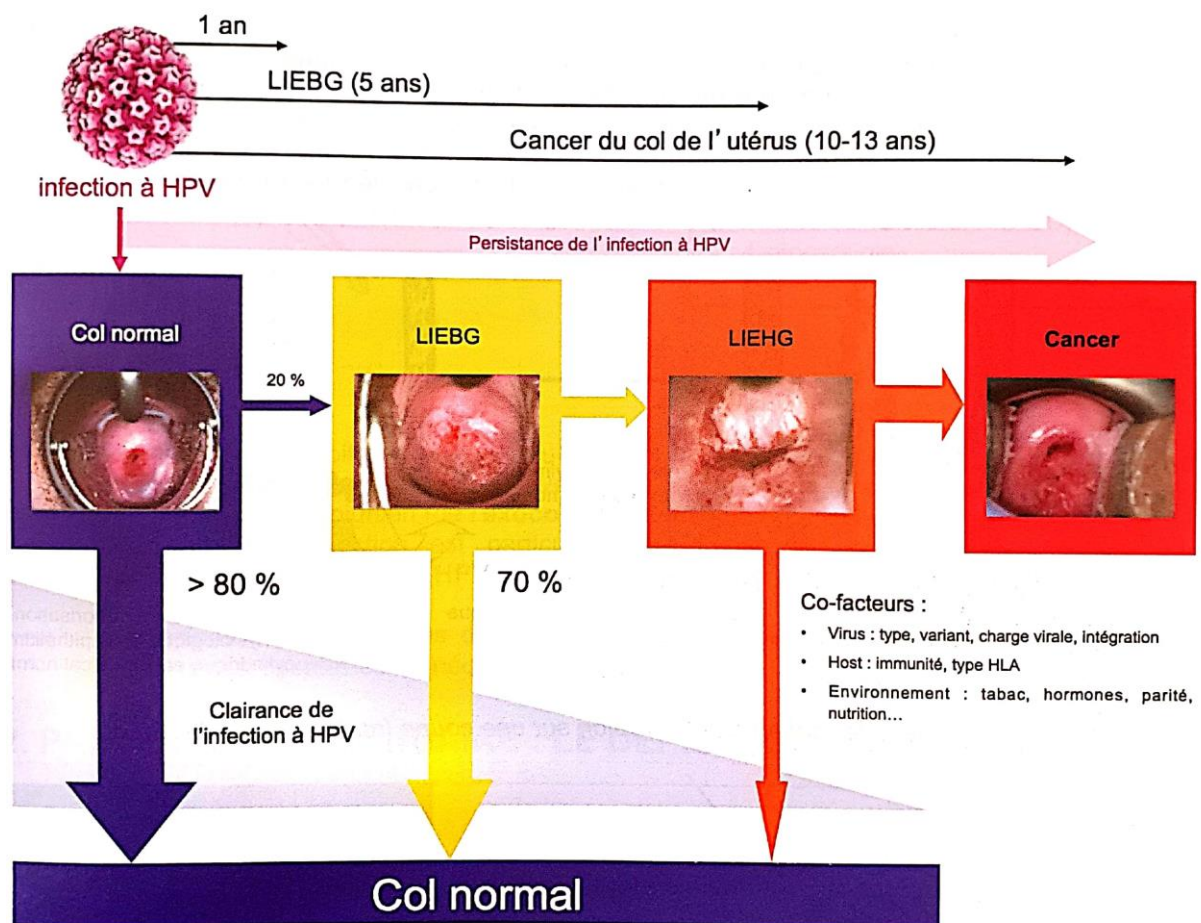


Figure 5 : Histoire naturelle de l'infection à HPV[21]

II-Rappels épidémiologiques

1) Transmission

L'infection génitale par un HPV est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus répandue dans le monde [23].

La transmission se fait principalement par voie sexuelle (rapports sexuels avec ou sans pénétration). Tout acte sexuel avec ou sans pénétration est associé à un risque d'infection par l'HPV [23]. Ainsi les adolescents qui ont des pratiques sexuelles comme des attouchements ou des préliminaires, même sans rapport sexuel avec pénétration, sont à risque [24].

Une étude canadienne de 2006 a permis d'estimer la probabilité de transmission des HPV lors d'une pénétration sexuelle à 40% en moyenne en cas de portage de l'un des partenaires [25]. Ce chiffre, beaucoup plus élevé que pour les autres IST virales (infections à VIH, HSV-2 et VHB), se rapproche de la probabilité de transmission des IST bactériennes (infections à *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Treponema pallidum*).

Les HPV sont donc des virus hautement transmissibles. 80% des femmes contractent une infection à HPV au moins une fois au cours de leur vie [20,21].

S'il contribue en partie à réduire le risque de transmission, le pouvoir protecteur du préservatif reste controversé, car le virus peut être présent sur toute la région ano-génitale (y compris sur les zones non recouvertes par le préservatif). Néanmoins selon une étude américaine de 2006, son utilisation systématique lors des rapports sexuels avec pénétration réduirait de 60 % l'incidence de l'infection [27].

D'autres modes de transmission ont été décrits.

La transmission materno-fœtale verticale lors de l'accouchement par voie

basse est possible. L'exemple majeur est la papillomatose laryngée juvénile qui touche des enfants de moins de 5 ans. Il s'agit d'une transmission des HPV 6 ou 11 lors de l'accouchement par voie basse par une mère porteuse de condylomes acuminés génitaux, au moment du passage dans la filière génitale [28,29].

Enfin, une transmission horizontale est beaucoup plus rare, mais également possible. En effet, rappelons que les HPV sont des virus extrêmement résistants aux conditions environnementales. Ils peuvent survivre dans le milieu extérieur et donc être transmis par contact indirect, via par des mains ou des objets souillés. Cette possibilité de transmission souligne l'importance de règles d'hygiène strictes, en particulier pour l'usage de matériel médical pour la pathologie cervicale, et l'utilisation de gants et matériel à usage unique [26].

Somme toute, il est important de préciser que les HPV ne peuvent pas être transmis via le sang, le sperme, la salive ou le lait maternel.

2) Facteurs de risque

Comme décrit précédemment, l'infection génitale à HPV est extrêmement fréquente, mais la majorité des femmes l'élimine spontanément (clairance virale). Seule la persistance de l'infection à HPV est à risque de développer une LIEC, puis éventuellement un CCU après plusieurs années. Il faut par conséquent distinguer les facteurs de risque favorisant l'infection à HPV de ceux favorisant la persistance de l'infection à HPV.

-On décrit trois principaux facteurs de risque favorisant l'infection à HPV [30] :

- Des rapports sexuels précoces (risque multiplié par 2 si activité sexuelle avant 17 ans).L'extension de la zone de jonction endocol-exocol chez les adolescentes pourrait expliquer la susceptibilité de cette tranche d'âge à l'infection lors des premiers rapports sexuels.
- Des partenaires sexuels multiples (augmentation du risque proportionnelle au nombre de partenaires).
- La multiparité, bien qu'on ne connaisse pas exactement le mécanisme.

-Parmi les facteurs de risque favorisant la persistance de l'infection à HPV, on décrit :

- Le tabagisme [31] (risque multiplié par 3) : excrétion d'hydrocarbures dans la glaire cervicale et toxicité locale.
- La présence d'une autre IST [31].
- La contraception orale œstro-progestative [32].
- L'immunodépression [33] : infection à VIH ; corticothérapie au long cours ; traitement par immunosuppresseurs.
- Le bas niveau socio-économique [34].

3) Réceptivité et immunisation

La régression spontanée de la majorité des infections par HPV laisse sous entendre une réponse immunitaire de l'hôte. Cette réponse est de deux types : une réponse humorale et une réponse cellulaire.

1) Réponse humorale

La réponse humorale est basée sur la production d'anticorps neutralisants dirigés contre les épitopes conformationnels portés par les protéines L1 et L2 de la capside. Ces anticorps, principalement de type IgG, sont produits par les lymphocytes B. Ils ont pour rôle d'empêcher la pénétration des virus dans l'épithélium cible.

Après une infection par HPV, on détecte ces anticorps dans le sérum et dans les sécrétions cervicales. Ils transsudent du sérum vers les sécrétions cervicales à une concentration beaucoup plus faible.

La cinétique d'apparition des anticorps dirigés contre les protéines structurales L1 et L2 de la capside est lente [35] ; ils n'apparaissent en général que 18 mois après la détection de l'ADN viral [36,37]. Ainsi cette réponse immunitaire humorale naturelle ne joue aucun rôle dans le contrôle des infections déjà établies. Par conséquent, les anticorps anti-capside sont davantage le reflet d'une infection naturelle que de véritables acteurs capables de lutter contre l'infection à HPV.

En outre, les anticorps anti-capside disparaissent avec le temps, mais peuvent persister longtemps, jusqu'à dix à vingt ans, néanmoins à un taux très faible [38]. L'absence de virémie est la cause de cette faible réponse humorale. En effet, le virus ne circulant pas dans le sang, la stimulation des lymphocytes B est faible ce qui conduit à un faible taux d'anticorps et peu de lymphocytes B mémoire. Par conséquent, les anticorps anti-capside ne sont pas efficaces contre une réinfection ultérieure par le même virus.

En somme, la réponse immunitaire humorale ne joue aucun rôle dans le contrôle d'une infection à HPV déjà établie et elle est inefficace en cas d'une réinfection ultérieure par le même virus.

2) Réponse cellulaire

Comme pour toute infection virale, les lymphocytes T CD4 auxiliaires (ou « helper ») et CD8 cytotoxiques jouent un rôle dans le contrôle de l'infection par HPV.

Lors de l'infection par HPV, ces cellules sont stimulées par les cellules de Langerhans de l'épithélium malpighien qui internalisent le virus [39] et le transportent au ganglion drainant où elles présentent les antigènes viraux aux cellules T. Les HPV sont éliminés par la mise en place d'une réponse immunitaire auxiliaire productrice de cytokines qui stimulent l'activation des lymphocytes CD8 cytotoxiques [40]. Les LT cytotoxiques, ainsi activés, lysent les kératinocytes infectés, grâce à la libération de molécules de perforines et granzymes.

Dans les lésions régressives, les lymphocytes CD4⁺ jouent un rôle important dans la clairance du virus [41]. Ils sont en effet présents dans l'infiltrat de ces lésions régressives, mais disparaissent des lésions persistantes et évolutives [42]. Le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à celui des lymphocytes CD8 dans les lésions régressives, alors que l'inverse est observé dans les lésions évolutives. Ils ont une fonction proliférative et produisent des cytokines, glycoprotéines semblables à des hormones, qui agissent essentiellement de façon paracrine pour, assister ou augmenter pratiquement tous les éléments de la réponse immunitaire[44].

Les lymphocytes CD8+ cytotoxiques sont les effecteurs antiviraux majeurs dans l'élimination des cellules infectées et sont dirigés contre de nombreux épitopes décrits dans E6 et E7 [45,46].

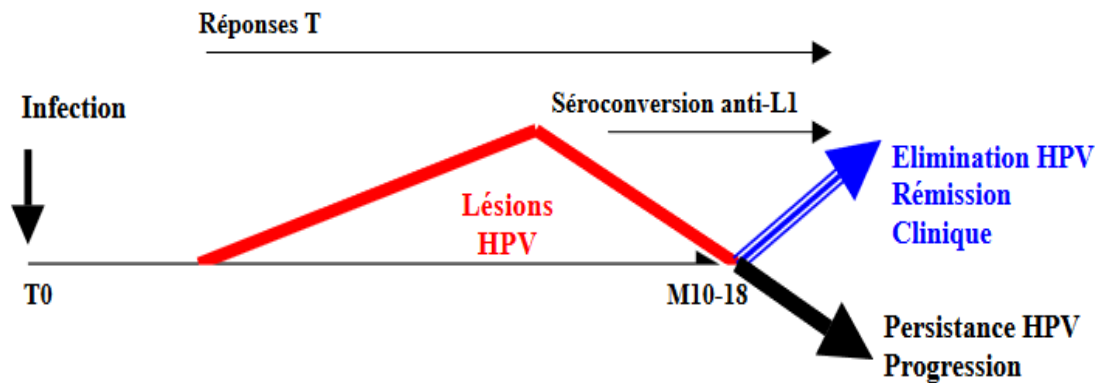


Figure 6 : Mise en place schématique des réponses immunitaires anti-HPV lors de l'infection génitale à HPV [47]

3) Échappement des HPV au système immunitaire

Chez certaines personnes, les HPV échappent au système immunitaire comme en témoignent les infections persistantes, ou récidivantes de même type, et la progression des lésions vers des formes précancéreuses et cancéreuses. Ce phénomène d'échappement à la réponse immunitaire est plus marqué dans le cas des infections à HPV à haut risque oncogène.

Plusieurs mécanismes d'échappement semblent impliqués [47] :

- La faible production virale.
- Un déficit en cellules de Langerhans qui s'accompagne alors d'un défaut d'initiation de la réponse immunitaire.

- Un défaut de lyse cellulaire et donc l'absence de réaction inflammatoire, et par conséquent le défaut d'activation lymphocytaire.
- La modification des niveaux d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité dans les cellules cancéreuses.

III-Principes de la vaccination

La vaccination consiste à introduire chez un individu un dérivé non pathogène d'un agent infectieux (bactérie ou virus), de manière à créer une réponse immunitaire capable de le protéger contre la survenue d'une maladie liée à cet agent infectieux [48].

L'objectif de la vaccination est de permettre à l'individu de développer une protection active spécifique vis-à-vis d'un agent infectieux, avant toute exposition à cet agent infectieux, en utilisant les ressources naturelles de l'immunité anti-infectieuse.

La vaccination est une immunisation dite active et artificielle. L'immunisation est le fait d'induire une immunité. Elle peut être active (administration d'antigènes et production d'anticorps par l'organisme lui-même) ou passive (administration directe d'anticorps). L'immunisation active peut être naturelle (immunité post-infectieuse) ou artificielle (cas de la vaccination) [49].

La vaccination est un instrument de prévention essentiel en santé publique. C'est une composante importante pour la lutte contre la mortalité et la morbidité. Elle a permis et permettra de diminuer, d'éliminer et d'éradiquer plusieurs infections épidémiques.

La vaccination vise deux points fondamentaux : une protection individuelle, certes, mais aussi une protection de masse. En effet, l'immunisation

active d'un grand pourcentage de la population réduit le risque de contamination chez un sujet non vacciné. En outre, l'âge, le sexe et le terrain sont tous des facteurs qui influencent de façon importante le choix de telle ou telle vaccination [50].

Le système immunitaire reconnaît les antigènes des agents infectieux : il s'agit de molécules constitutives de l'agent infectieux ou issues de sa production capables de déclencher une réaction immunitaire qui vise à neutraliser l'agent infectieux ou son pouvoir pathogène [51].

La vaccination exploite la mémoire du système immunitaire et sa réactivité plus grande lors d'un contact ultérieur avec l'agent infectieux de manière à prévenir des manifestations pathologiques. En effet, l'objectif de la vaccination est de stimuler la capacité du système immunitaire à mémoriser le premier contact avec un antigène donné issu d'un agent infectieux. Au contact ultérieur avec l'agent infectieux, la rapidité de la reconnaissance, et l'intensité de la réponse immunitaire spécifique permettront d'éviter l'infection [52].

Les vaccins sont classés selon leur nature (bactérien ou viral) et selon leur état d'atténuation ou d'inactivation [48].

En effet, certains vaccins sont des agents infectieux *vivants atténués*. « *Vivants* » c'est-à-dire capables de se multiplier chez l'homme, et « *atténués* », c'est-à-dire qu'ils entraînent une infection dite « atténuée », autrement dit inapparente mais stimulant suffisamment l'immunité spécifique protectrice contre l'agent infectieux pathogène. Parmi les vaccins vivants atténués, citons les vaccins contre la tuberculose, la rubéole, la rougeole et les oreillons.

D'autres vaccins sont des agents infectieux *inactivés*, c'est-à-dire rendus incapables de se multiplier chez l'homme (via un procédé physique ou chimique) mais composés de structures antigéniques de l'agent infectieux permettant tout de même au sujet vacciné de développer une réponse immunitaire adaptée et protectrice.

Parmi les vaccins *inactivés*, on distingue les vaccins *entiers* et les vaccins à *fractions antigéniques* (ou *sous-unités vaccinales*).

Les vaccins *inactivés entiers* désignent des vaccins où l'agent bactérien ou viral est entier, c'est-à-dire contenant les corps bactériens ou les particules virales dans leur totalité.

Les vaccins à *fractions antigéniques* ou *sous-unités vaccinales* regroupent plusieurs entités : *particules virales déshabitées* (antigène HBs pour le vaccin contre l'hépatite B ou pseudo-particules virales du vaccin contre le papillomavirus humain sous la forme de capsides virales déshabitées), *anatoxines* (exemple des vaccins contre le tétanos et la diphtérie), *polysaccharides* (exemple des vaccins anti-pneumococcique et anti-méningococcique) et autres.



*Partie 2 : Place de la vaccination
anti-HPV dans la prévention
du cancer du col de l'utérus*



1) Mécanisme d'action

Pour lutter contre l'infection à HPV et par conséquent contre le CCU, deux approches vaccinales différentes ont été développées : la vaccination prophylactique ainsi que la vaccination thérapeutique.

La vaccination prophylactique cherche à éviter l'infection virale en protégeant l'individu par la production d'anticorps (immunité humorale), alors que la vaccination thérapeutique a pour objectif d'entraîner la guérison des lésions histologiques viro-induites par sensibilisation de cellules immunocompétentes (immunité cellulaire). Dans cet exposé, nous nous intéresserons uniquement à la vaccination prophylactique, la vaccination thérapeutique étant encore aux stades d'essais cliniques.

La vaccination anti-HPV repose sur la capacité de la protéine majeure de la capside (L1) à s'auto-assembler spontanément en pseudo-particules virales ou VLP (virus-like particles). Ces dernières ont un fort potentiel immunogène car ils possèdent les mêmes épitopes conformationnels que la capside native, et ne sont pas infectieux car dénués de matériel génétique.

En d'autres termes, les VLP sont des pseudo-virions, c'est-à-dire qu'elles sont morphologiquement, structurellement et antigéniquement identiques à des virions, mais ne sont ni infectieuses, ni carcinogènes, car elles ne contiennent pas de génome viral.

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

La vaccination a pour objectif d'induire une production d'anticorps neutralisants dirigés contre l'HPV, aboutissant à une mémoire immunitaire permettant de lutter contre le virus plus rapidement en cas de contact. Lors de la contamination, le virus s'introduit dans la cavité vaginale ; les anticorps neutralisants, ayant transsudés du sérum vers les sécrétions cervicales, se fixent sur la protéine L1 de la capside, et empêchent l'infection par neutralisation virale [53].

Les VLP ressemblent à l'HPV, mais ne contiennent pas son matériel génétique. De ce fait une fois inoculés à des humains, elles ne sont ni infectieux ni cancérigènes.

Comment sont fabriqués les vaccins anti-HPV ? La culture in vitro des HPV est extrêmement difficile. De plus, en cas d'inoculation chez l'Homme, un risque carcinogène subsiste car le génome viral contient des oncogènes (E6 et E7). La fabrication des vaccins anti-HPV relève du génie génétique. En effet, l'introduction du gène de la protéine L1 (gène indemne de séquence oncogène) au sein de cellules eucaryotes aboutit à la production des VLP. Les cellules eucaryotes utilisées pour la fabrication de ces vaccins ont des origines différentes. Pour le vaccin Cervarix®, les VLP sont produites en introduisant le gène L1 dans des cellules d'insectes infectés par des Baculovirus, tandis que pour le vaccin Gardasil®, les VLP sont produites en introduisant le gène L1 dans des levures, les *Saccharomyces cerevisiae*.

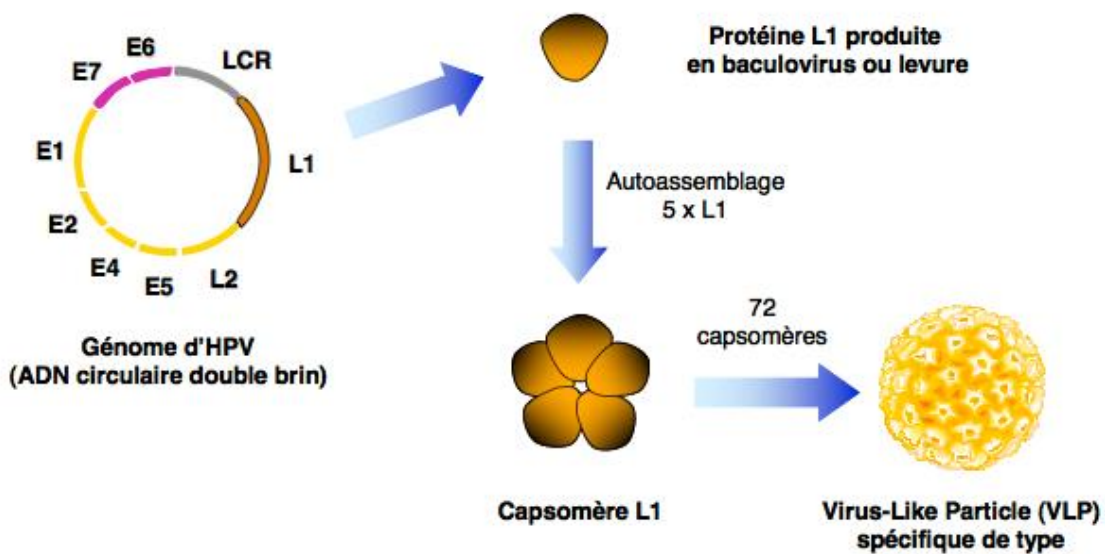


Figure 7 : Production des pseudoparticules virales (VLP) contenues dans les vaccins [54]

2) Les 2 vaccins disponibles sur le marché au Maroc

Actuellement, il existe deux vaccins anti-HPV sur le marché :

- Gardasil®, vaccin quadrivalent développé par le laboratoire américain Merck & Co., dirigé contre les HPV 6, 11, 16 et 18, permettant de protéger à la fois contre le CCU (HPV 16 et 18 impliqués dans 70% des cancers du col) et contre les condylomes acuminés (HPV 6 et 11 impliqués dans 90 % des condylomes acuminés)

- Cervarix®, vaccin bivalent développé par le laboratoire britannique Glaxo SmithKline, dirigé uniquement contre les HPV 16 et 18.



Figure 8 : Photographies des deux vaccins anti HPV disponibles sur le marché : Gardasil® et Cervarix® [55,56]

A) Composition

Gardasil® et Cervarix® n'ont pas la même composition. Ils diffèrent d'une part par leur adjuvant et d'autre part par leur principe actif.

1- Gardasil® [55]

a- Principe actif : 1 dose (0,5 ml) contient environ :

20 µg de protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 6,

40 µg de protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 11,

40 µg de protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16,

20 µg de protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 18.

b- Adjuvant : 225 µg de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe.

2- Cervarix® [56]

a- Principe actif : 1 dose (0,5 ml) contient environ :

20 µg de protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16,

20 µg de protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 18.

b- Adjuvant : AS04 contenant du 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)³ (500 µg d'hydroxyde d'aluminium + 50 µg de lipide A détoxifié).

B) Indications

Gardasil® est indiqué pour la prévention des condylomes acuminés anogénitaux dus aux HPV de types 6 et 11, ainsi que pour la prévention des LIECHG et du CCU dus aux HPV 16 et 18 [55].

Cervarix ®est indiqué pour la prévention des LIECHG et du CCU dus aux HPV de types 16 et 18 [56].

L'OMS recommande de vacciner les jeunes filles de 11 à 14 ans (cible vaccinale prioritaire). Une vaccination de rattrapage peut être proposée jusqu'à 19 ans révolus.

C) Schéma vaccinal

Pour Gardasil®, le schéma de vaccination comporte 3 doses de 0,5 ml administrées à : 0, 2 et 6 mois [55].

Pour Cervarix®, le schéma de vaccination comporte 3 doses de 0,5 ml administrées à : 0, 1 et 6 mois [56].

D) Voie d'administration

La voie d'administration est la même pour les 2 vaccins : c'est la voie intramusculaire, de préférence dans la région deltoïdienne[55,56].

E) Coût

Une dose de Gardasil® coûte 796 dirhams, soit 2388 dirhams pour un schéma vaccinal complet.

Une dose de Cervarix ®coûte 411 dirhams, soit 1233 dirhams pour un schéma vaccinal complet. Actuellement, ils ne sont pas remboursés au Maroc et ne figurent pas au calendrier vaccinal.

F) Efficacité vaccinale d'après les études cliniques

-Compte tenu de l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus et de son évolution lente sur plusieurs années, les LIEC ont été utilisées comme marqueur de substitution du CCU dans les études d'efficacité.

1) Efficacité de Gardasil® [55,58]

Quatre études cliniques internationales ont été réalisées pour évaluer l'efficacité préventive du Gardasil®. Ce sont des études contrôlées versus placebo, randomisées, en double aveugle : 2 études de phase II (études 005 et 007) et 2 études de phase III (études 013 et 015). Elles ont inclus 20 541 femmes au total, âgées de 16 à 26 ans, originaires d'Europe, d'Amérique latine, et d'Amérique du Nord.

Les femmes randomisées dans les 4 études pouvaient être infectées ou non par un ou plusieurs types d'HPV ciblés par le vaccin. Elles ne devaient pas avoir d'antécédent de LIEC observées sur FCU ou sur biopsie cervicale.

À l'inclusion, trois tests ont été réalisés : un FCU, une recherche du génomeviral d'HPV par PCR, et une sérologie HPV.

Une analyse combinée des résultats de l'efficacité vaccinale des 4 études avait été planifiée afin d'évaluer l'efficacité préventive du vaccin sur la réduction du risque de survenue :

- des LIECHG dues aux HPV 16 ou 18 (critère principal).
- des condylomes acuminés dus aux HPV 6, 11, 16 et 18 (critère secondaire).

L'évaluation de l'efficacité vaccinale s'est faite sur 2 types de population :

- Une population « per protocole » : population non infectée à l'inclusion par un ou plusieurs types d'HPV ciblés par le vaccin (PCR négative, avant la 1^{ère} dose et un mois après la 3^e dose, et ayant reçu le schéma vaccinal complet (3 doses à 0, 2 et 6 mois). Cette population est le reflet de la population cible.
- Une population « en intention de traiter » : population ayant reçue au

moins une dose de vaccin, quelque soit le statut HPV à l'inclusion.
Cette population est le reflet de la population générale.

Dans un premier temps, une analyse intermédiaire a été réalisée sur ces deux populations après un suivi moyen de 2 ans.

Dans la population « per protocole », l'efficacité vaccinale intermédiaire a été de :

- 100% sur la prévention des LIECHG associées aux HPV 16 et 18.
- 98,9% sur la prévention des condylomes acuminés associés aux HPV 6, 11, 16 et 18.

Dans la population « en intention de traiter », l'efficacité vaccinale intermédiaire a été de :

- 39% sur la prévention des LIECHG associées aux HPV 16 et 18.
- 68,5% sur la prévention des condylomes acuminés associés aux HPV 6, 11, 16 et 18.

	Gardasil		Placebo		% Efficacité vaccinale
	N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
LIECHG dues aux HPV de types 16 ou 18					
Étude 005*	755	0	750	12	100
Étude 007**	231	0	230	1	100
Étude 013***	2200	0	2222	19	100
Étude 015****	5301	0	5258	21	100
Analyse combinée	8487	0	8460	53	100
Condylomes acuminés dues aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18					
Étude 007**	235	0	233	3	100
Étude 013***	2261	0	2279	29	100
Étude 015****	5401	1	5387	59	98,3
Analyse combinée	7897	1	7899	91	98,9

TableauII : Efficacité vaccinale de Gardasil® exprimée en termes de réduction du risque relatif de survenue des LIECHG dues aux HPV de types 16 ou 18 et des condylomes acuminés dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 dans la population per-protocole[55]

* durée 44 mois**durée 36 mois*** durée 27 mois****durée 24 mois

	Gardasil		Placebo		% Efficacité vaccinale
	N	Nombre de cas	N	Nombre de cas	
LIECHG dues aux HPV de types 16 ou 18 *	9831	122	9896	201	39
Condylomes acuminés dues aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 **	8954	58	8962	184	68,5

Tableau III : Efficacité vaccinale de Gardasil® exprimée en termes de réduction du risque relatif de survenue des LIECHG dues aux HPV de types 16 ou 18 et des condylomes acuminés dus aux HPV de types 6, 11, 16 ou 18 dans la population en intention de traiter [55]

* Études 005, 007, 013 et 015** Études 007, 013 et 015

Durée des études (005 /44 mois ; 007/36 mois ; 013/27 mois ; 015/24 mois)

Ainsi, en termes d'efficacité vaccinale, l'analyse combinée a montré que les résultats de la population « per protocole » sont nettement supérieurs à ceux obtenus dans la population « en intention de traiter » :

-100 % versus 39% dans la prévention des LIECHG.

-98,9 % versus 68,5 % dans la prévention des condylomes acuminés.

Dans un second temps, une analyse finale a été réalisée sur ces mêmes populations après un suivi moyen de 3,6 ans.

Dans la population « per protocole », l'efficacité vaccinale en fin d'étude a été de :

- 98,2% sur la prévention des LIECHG associées aux HPV 16 et 18.

- 99,0% sur la prévention des condylomes acuminés associés aux HPV 6, 11, 16 et 18.

Dans la population « en intention de traiter », l'efficacité vaccinale en fin d'étude a été de :

- 51,8% sur la prévention des LIECHG associées aux HPV 16 et 18.
- 80,3% sur la prévention des condylomes acuminés associés aux HPV 6, 11, 16 et 18.

Ainsi :

- L'efficacité vaccinale de Gardasil® en prévention des LIECHG associées aux HPV 16 et HPV 18 évaluée lors de l'analyse intermédiaire à 2 ans a été confirmée et maintenue dans l'analyse finale après un suivi moyen de 3,6 ans dans toutes les populations analysées.
- L'efficacité vaccinale de Gardasil® en prévention des condylomes acuminés associés aux HPV de types 6, 11, 16 et 18 évaluée à 2 ans a également été confirmée et maintenue en fin d'étude.

Conclusion globale d'après l'analyse combinée des 4 études cliniques : chez les femmes de 16 ans à 26 ans non infectées à l'inclusion par les types d'HPV ciblés par le vaccin, l'efficacité vaccinale de Gardasil® (selon un schéma en 3 doses à 0, 2 et 6 mois) a été établie dans :

- la prévention des LIECHG dus aux HPV 16 et 18 (ces dysplasies ont été considérées comme marqueurs de substitution CCU).
- la prévention des condylomes acuminés dus aux HPV 6, 11, 16 et 18.

2) Efficacité de Cervarix® [56,59]

L'efficacité préventive de Cervarix® a été évaluée au cours d'une étude clinique internationale de phase III, contrôlée randomisée en double aveugle versus un placebo (vaccin anti-hépatite A), incluant au total 18 644 femmes âgées de 15 à 25 ans.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du vaccin (en 3 doses à 0, 1 et 6 mois) sur la prévention des LIECHG dues aux HPV de type 16 et/ou 18.

L'étude a inclus des femmes sans sélection préalable infectées ou non infectées et ayant un FCU normal ou de bas grade (18 644 femmes au total dont 9 319 dans le groupe vaccin et 9 325 dans le groupe placebo).

À l'inclusion, trois tests ont été réalisés : un FCU, une recherche du génome viral d'HPV par PCR, et une sérologie HPV.

À l'inclusion, l'existence d'une infection en cours et/ou antérieure a été détectée chez environ 27% des femmes.

- 20 % des femmes présentaient une infection antérieure (séropositives pour HPV 16 et/ou 18).
- 7% des femmes étaient infectées au moment de la vaccination (PCR positive pour HPV 16 et/ou 18) dont seulement 0,5 % avaient une PCR positive pour les 2 types d'HPV.

Dans un premier temps, une analyse intermédiaire a été réalisée après un suivi moyen de 15 mois après la 1^{ère} dose du vaccin. Cette analyse intermédiaire a été réalisée sur une population de femmes qui, à l'inclusion, n'avaient pas d'infection en cours (PCR négative), n'étaient porteuses ni d'anticorps anti-HPV 16 ni d'anticorps anti-HPV 18, avaient un FCU normal ou de bas grade, et avaient reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo. Elle a inclut 15626 femmes (7788 dans le groupe vaccin et 7838 dans le groupe placebo) sur les 18 644 femmes au total.

Le critère principal d'efficacité était la réduction par rapport au placebo du risque de survenue des LIECHG dues à l'infection par les HPV 16 et/ou 18 chez les femmes HPV ADN négatives et séronégatives vis-à-vis des HPV 16 et 18.

L'efficacité vaccinale préventive intermédiaire a été de :

- 90,4% sur la prévention des LIECHG associées à HPV 16 et/ou 18.
- 93,3% sur la prévention des LIECHG associées à HPV 16.
- 83,3% sur la prévention des LIECHG associées à HPV 18.

Étude HPV-008	Cervarix [®]		Placebo		% Efficacité vaccinale
	N	n	N	n	
LIECHG (critère principale d'efficacité)					
HPV 16 et/ou 18	7788	2	7838	21	90,4%
HPV 16	6701	1	6717	15	93,3%
HPV 18	7221	1	7258	6	83,3%
N = nombre de sujets inclus dans chaque groupe					
n = nombre de cas					

Tableau IV : Efficacité vaccinale de Cervarix® exprimée en termes de réduction du risque relatif desurvenue des LIECHG associés aux HPV 16/18, HPV 16 ou HPV 18 [56]

Ainsi l'efficacité vaccinale préventive a été constatée dans le cadre des LIECHG dues aux HPV de type 16 et/ou 18, et aux HPV de type 16. En revanche, elle n'a pas été constaté dans le cadre des LIECHG associés aux HPV de type 18.

Dans un second temps, l'efficacité vaccinale préventive de Cervarix® a été évaluée dans une analyse finale menée après un délai moyen de 40 mois après la 3^{ème} dose.

Cette analyse finale a été réalisée sur une population per protocole, c'est-à-dire les femmes HPV ADN négatives et séronégatives vis-à-vis des HPV 16 et 18 à l'inclusion, HPV ADN négatives à un mois après la 3^e dose, et ayant reçues le schéma vaccinal complet (3 doses à 0, 2 et 6 mois). L'efficacité vaccinale préventive dans l'analyse finale a été de :

-92,9% sur la prévention des LIECHG associées à HPV 16 et/ou 18

-95,7% sur la prévention des LIECHG associées à HPV 16

-86,7% sur la prévention des LIECHG associées à HPV 18

Ainsi cette analyse finale a démontré l'efficacité vaccinale de Cervarix® dans la prévention des LIECHG associées aux HPV de type 16 et/ou 18, et aux HPV de type 16. En revanche, l'efficacité vaccinale de Cervarix® n'a pas été formellement établie dans la prévention des LIECHG associées aux HPV de type 18.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude comparant l'efficacité préventive de Gardasil® et de Cervarix®. Cependant, en France, le Haut conseil de santé publique ainsi que la Commission de la Transparence, recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent Gardasil® par rapport au vaccin bivalent Cervarix® dans le cadre de la stratégie de prévention de la morbidité et de la mortalité liées aux HPV en raison :

- de l'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV 6 et 11 (notamment condylomes acuminés et LIEC),
- d'une efficacité non formellement démontrée bien que vraisemblable du vaccin bivalent sur les LIECHG des lésions dues aux HPV 18,
- de l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant du vaccin bivalent (AS04).

G) Tolérance et effets indésirables

1) Gardasil®

a. Effets indésirable d'après les essais cliniques[55]

La tolérance de Gardasil® a été évaluée dans :

- la population de l'ensemble de 5 études cliniques internationales (007-

013 - 015- 016 -018) contrôlées randomisées en double aveugle versus un placebo : 11 813 sujets ayant reçu Gardasil® et 9 701 ayant reçu le placebo.

- un sous-groupe suivi à l'aide de carnets de surveillance pendant 14 jours après chaque injection de Gardasil® ou du placebo : 6160 sujets ayant reçu Gardasil® et 4064 ayant reçu le placebo.

Chez les sujets ayant reçu Gardasil®, les effets indésirables liés au vaccin sont mentionnés dans le tableau ci-dessous en fonction de leur fréquence :

Fréquence	Effet indésirable
Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fièvre Érythème / Douleur / Gonflement au site d'injection
Fréquent ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Saignement / Prurit au site d'injection
Peu fréquent ($\geq 1/1000$; $< 1/100$)	Ø
Rare ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$)	Urticaire
Très rare ($\geq 1/100\ 000$; $< 1/10\ 000$)	Bronchospasme

Tableau V: Effets indésirables de Gardasil® classés par ordre de fréquence[55]

Les effets indésirables ont été dominés par des réactions locales au site

d'injection et des cas de fièvre transitoires, observées bien plus fréquemment dans le groupe GARDASIL que dans le groupe placebo.

On retiendra un profil de tolérance satisfaisant pour Gardasil®. Peu de sujets (0,2%) sont sortis d'étude en raison d'effets indésirables.

b. Effets indésirables après mise sur le marché[60]

Il n'existe pas à l'heure actuelle de données de pharmacovigilance de Gardasil® au Maroc. Nous nous intéresserons par conséquent aux données de pharmacovigilance Gardasil® en France.

Depuis son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2006, Gardasil® fait l'objet d'un suivi renforcé de sa tolérance dans le cadre d'un bilan de pharmacovigilance demandé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

L'ANSM est un organisme chargé de collecter des données supplémentaires en termes de tolérance, après la commercialisation d'un nouveau médicament ou d'un nouveau vaccin, dans le cadre de nouvelles réglementations communautaires relatives à la sécurité des médicaments.

Les bilans de pharmacovigilance concernant Gardasil® ont déjà fait l'objet de publications en 2008, 2009 et 2011 de la part de l'ANSM. Les données actualisées de pharmacovigilance présentées en avril 2014 sont résumées ici.

Depuis sa commercialisation jusqu'au 20 septembre 2013, 5,5 millions de doses de Gardasil® ont été distribuées en France. Avec un recul d'un suivi de sept ans, Gardasil® a fait l'objet en France de 2.092 notifications d'effets indésirables, dont 503 graves, depuis sa commercialisation. Un événement indésirable grave est défini par le code de la santé publique comme un effet létal

ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables.

Ainsi, on dénombre 503 événements indésirables graves sur 5,5 millions de doses distribuées. Parmi les 503 événements indésirables graves, il a été notifié 127 cas de maladies auto-immunes (principalement sclérose en plaque, syndrome de Guillain-Barré, diabète de type 1, polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé), soit en moyenne 23 cas pour 1 million de dose. Cependant, une analyse approfondie n'a pas permis d'établir l'imputabilité du vaccin.

2) Cervarix®

a. Effets indésirable d'après les essais cliniques[56]

La tolérance de Cervarix® a été évaluée dans des études cliniques qui ont inclus des filles et des femmes âgées de 10 à 72 ans (parmi lesquelles 79,2% étaient âgées de 10 à 25 ans au moment de l'inclusion). Cervarix® a été administré à 16 142 sujets tandis que 13 811 sujets ont reçu le vaccin placebo.

Ces sujets ont été suivis pendant toute la durée de l'étude pour détecter des effets indésirables graves. Dans un sous-groupe prédéfini de sujets (8130 dans le groupe CERVARIX et 5786 dans le groupe placebo), les événements indésirables ont été suivis durant les 30 jours suivant chaque injection.

Chez les sujets ayant reçu Cervarix®, les effets indésirables liés au vaccin sont mentionnés ci-dessous en fonction de leur fréquence :

Fréquence	Effet indésirable
Très fréquent ($\geq 1/10$)	Céphalée Myalgie Fatigue Réaction au site d'injection (douleur, rougeur, gonflement)
Fréquent ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale) Fièvre Prurit, éruption cutanée, urticaire Arthralgies
Peu fréquent ($\geq 1/1000$; $< 1/100$)	Infection des voies respiratoires supérieures Sensation vertigineuse Autre réaction au site d'injection (induration, paresthésie locale)

Tableau VI : Effets indésirables de Cervarix® classés par ordre de fréquence[56]

Dans les études cliniques, les données ont montré un profil de tolérance satisfaisant. Des réactions locales au site d'injection, une fatigue, des myalgies et des céphalées ont été observées plus fréquemment dans le groupe CERVARIX que dans le groupe placebo.

Parmi les 16 142 sujets ayant reçu le vaccin Cervarix® et les 13 811 ayant reçu le vaccin placebo, 882 ont eu au moins un événement indésirable grave (459 dans les groupes vaccin et 423 dans les groupes placebo). Parmi les 27 sujets ayant présenté un événement indésirable grave possiblement lié à une

vaccination, 5 concernaient une possible maladie auto-immune.

b. Effets indésirables après mise sur le marché [61]

Cervarix a obtenu son AMM en 2007. Jusqu'à décembre 2010, près de 107 000 doses ont été délivrées en France. On estime qu'environ 46 000 à 55 000 jeunes filles ou jeunes femmes ont été vaccinées par CERVARIX en France.

Les principales données de pharmacovigilance rapportent 25 notifications :

- 20 notifications sont des effets indésirables connus bénins et transitoires avec une prédominance de douleur au site d'injection, de myalgies et de céphalées.
- 5 notifications concernent des effets indésirables graves. Il s'agit d'un accident vasculaire cérébral, d'une péricardite, d'une myopie exacerbée et deux manifestations auto-immunes (lupus érythémateux disséminé et purpura thrombopénique idiopathique). L'évolution a été favorable pour la majorité de ces observations. Une analyse approfondie n'a pas permis d'établir un lien de causalité entre la vaccination et les complications notifiées.

H) Interactions médicamenteuses

- Interactions avec d'autres vaccins :

Gardasil®, tout comme Cervarix®, peuvent être administrés de façon concomitante avec un vaccin combiné de rappel diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire et/ou poliomyélitique, ainsi qu'avec un vaccin contre l'hépatite B, sans interférence significative avec la réponse immunitaire vis-à-vis de chaque vaccin [62,63].

- Interactions avec des hormones contraceptives :

Il n'a pas été démontré que la contraception hormonale a un impact sur l'efficacité de Gardasil® ou Cervarix®[58,59].

I) Vaccination et Grossesse / Allaitement

1- Gardasil® et Grossesse [64]

Lors des études cliniques internationales consacrées à Gardasil®, 3 819 femmes sont devenues enceintes pendant les études, dont 1894 femmes vaccinées et 1925 femmes ayant reçu le placebo.

Il n'y pas eu de différence significative sur la proportion de grossesses avec une issue défavorable, fausse couche y compris. De plus, les tests réalisés chez l'animal montrent que le vaccin n'a eu aucun effet délétère direct ou indirect sur le développement anténatal et postnatal.

Toutefois, ces données restent insuffisantes pour garantir l'innocuité de Gardasil®chez la femme enceinte. De ce fait, il est préférable de reporter la vaccination après l'accouchement.

2- Gardasil® et Allaitement [64]

Au cours des essais cliniques chez les mères allaitantes et ayant reçu Gardasil® ou le placebo pendant la période de vaccination, les taux d'effets indésirables chez la mère et le nourrisson allaité étaient comparables entre les groupes vaccin et placebo. De plus, l'immunogénicité était comparable chez les femmes allaitantes et les femmes non allaitantes pendant l'administration du vaccin. Par conséquent, Gardasil® peut être administré chez la femme qui allaite.

3- Cervarix® et Grossesse [65]

Lors des études cliniques internationales consacrées à Cervarix®, 1 737 femmes sont devenues enceintes pendant les études, dont 870 femmes vaccinées et 867 femmes ayant reçu le placebo.

Il n'y a pas eu de différence significative sur la proportion de grossesses avec une issue défavorable, fausse couche y compris.

Tout comme Gardasil®, les tests réalisés chez l'animal montrent que Cervarix® n'a eu aucun effet délétère direct ou indirect sur le développement anténatal et postnatal.

Toutefois, ces données restent insuffisantes pour garantir l'innocuité de Cervarix® chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter la vaccination par Cervarix® pendant la grossesse.

4- Cervarix® et Allaitement [65]

Aucune étude spécifique chez les mères allaitantes et les nourrissons allaités n'a été réalisée pour Cervarix®. De ce fait, Cervarix® ne doit être utilisé pendant l'allaitement.

J) Immunogénicité

L'immunogénicité est définie comme la capacité d'un antigène à provoquer une réponse immunitaire spécifique.

Il existe une forte corrélation entre le niveau des anticorps dans le sang et celui dans les sécrétions cervicales, c'est pourquoi l'immunogénicité des vaccins anti-HPV est évaluée sur la base des taux d'immunoglobulines G sériques [66].

Le taux minimal d'anticorps protecteurs n'ayant pas été défini pour les vaccins anti-HPV, le vaccin est considéré comme immunogène sur sa capacité à induire des taux d'anticorps supérieurs ou égaux à ceux obtenus lors de l'infection naturelle [58].

1) Immunogénicité de Gardasil®[55]

L'immunogénicité de Gardasil®a été analysée au cours de deux études spécifiques de non infériorité(étude 016 – étude 018). L'immunogénicité de Gardasil®a été évaluée chez :

- 8 915 femmes âgées de 18 à 26 ans (GARDASIL N= 4 666 ; placebo n = 4 249),
- 3 400 filles (GARDASIL N = 1 471 ; placebo n = 583) et garçons (GARDASIL N = 1 071 ;placebo n= 275) âgés de 9 à 15 ans.

Des tests immunologiques spécifiques, de type cLIA (competitiveLuminex-basedImmunoassay), utilisant des références spécifiques à chaque type ont été utilisés pour évaluerl'immunogénicité de chaque type d'HPV duvaccin.

Au total, selon une analyse combinée chez les sujets ayant reçu Gardasil®, il a été constaté qu'un mois après la 3^e dose, dans tous les groupes d'âge étudiés :

- 99,9% ont développé des anticorps anti-HPV 6,
- 99,8% ont développé des anticorps anti-HPV 11,
- 99,8% ont développé des anticorps anti-HPV 16,
- 99,6% ont développé des anticorps anti-HPV 18.

On constate que Gardasil®a induit, un mois après 3^e la troisième dose, une moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps anti-HPV élevée dans tous les groupes d'âge étudiés.

De plus, il a été constaté que les MGT d'anticorps anti-HPV 6, 11, 16 et 18 au cours du 7^e mois chez les garçons et les filles âgés de 9 à 15 ans ont été proches de celles observées chez les femmes âgées de 16 à 26 ans, pour lesquelles l'efficacité vaccinale a été établie au cours des études de phase III (études 013 et 015).

Ainsi, les réponses immunitaires observées ont permis d'extrapoler chez les jeunes adolescentes de 9 à 15 ans les données d'efficacité vaccinale de GARDASIL observées chez les jeunes femmes adultes [55].

Enfin, on a comparé l'immunogénicité de Gardasil® chez des filles de 9-15 ans à celle des femmes de 16-26 ans. On a constaté que les taux d'anticorps au 7^e mois post-vaccination étaient significativement plus élevés chez les filles de 9-15 ans (taux de séroconversion 1,7 à 2,7 fois supérieurs). La réponse vaccinale est ainsi d'autant meilleure que la vaccination est initiée plus tôt.

2) Immunogénicité de Cervarix® [56]

L'immunogénicité de Cervarix®a été analysée au cours de deux études cliniques de phase II (études 001 et 007) suivies d'une étude de phase III (étude HPV 023) chez des femmes de 15 à 25 ans. 99,9% des sujets ont eu une séroconversion 1 mois après la 3^{ème} dose de vaccin à la fois pour l'HPV de type 16 et 18.

Dans ces études, les courbes des MGT d'anticorps induites par le vaccinmontraient un pic au 7^e mois après la 1^{ère} dose, et diminuaient ensuite pour atteindre un plateau à partir du 18^e mois jusqu'au 101^e mois, date de fin du suivi.

À la fin du suivi,100% des femmes sont restées séropositives vis-à-vis des HPV 16 et 18 et les MGT d'anticorps anti HPV 16 et 18 étaient respectivement 13 et 11 fois plus élevées que celles observées à la suite d'une infection naturelle.

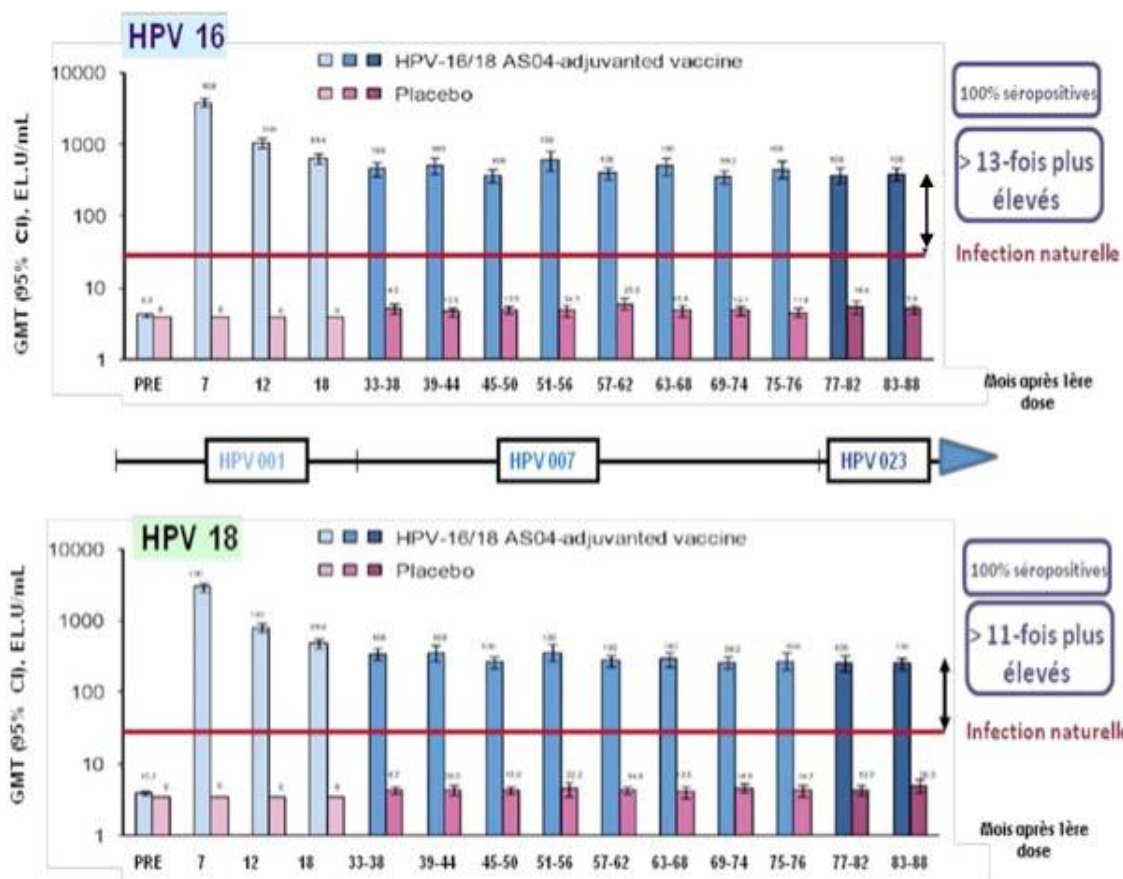


Figure9 : Suivi de l'immunogénicité de Cervarix® jusqu'à 88 mois après la vaccination (études HPV- 001/007/023) - Taux de séroconversion (% de sujets) et moyennes géométriques des titres d'anticorps anti-HPV 6 et 11 en EL.U/mL [67]

De plus, il a été constaté que les MGT d'anticorps anti-HPV 6 et 11 au cours du 7^e mois étaient au moins 2 fois plus élevées chez les adolescentes de 10-14 ans que chez les femmes de 15-25 ans, pour lesquelles l'efficacité vaccinale a été établie.

Ainsi, les réponses immunitaires observées ont permis d'extrapoler chez les jeunes adolescentes de 10 à 14 ans les données d'efficacité vaccinale de

Cervarix® observées chez les jeunes femmes adultes [56].

3) Immunogénéicité Gardasil® versus Immunogénéicité de Cervarix®

L'étude HPV-010 a comparé l'immunogénicité de Gardasil® à celle de Cervarix®.

Dans la population per protocole (sujets non infectés à l'inclusion par le type d'HPV considéré et ayant reçu le schéma vaccinal complet), il a été constaté que pour les sujets de 18 à 26 ans, les MGT d'anticorps anti HPV 16 et 18 induites par Cervarix® étaient respectivement 3,7 et 7,3 fois plus élevées que celles induites par Gardasil® [59]

	Cervarix		Gardasil		Ratio des MGT
	N	MGT	N	MGT	
HPV 16	104	36792	103	10053	3,7
HPV 18	118	16487	131	2258	7,3

Tableau VII : Réponses en termes d'anticorps neutralisant vis-à-vis de HPV 16 et HPV 18 chez les sujets âgés de 18 à 26 ans (critère principal) : MGT et rapport des MGT dans la population per protocole [59]

Néanmoins il n'a jamais été démontré qu'un titre d'anticorps plus élevé soit corrélé à une plus longue durée de protection.

K) Notion de protection croisée

La protection croisée correspond à la capacité d'un vaccin à prévenir une infection contre un ou plusieurs types viraux non directement ciblés par celui-ci.

Rappelons que l'immunité contre les HPV est spécifique de type. Ceci

signifie que les anticorps produits sont dirigés contre un seul type d'HPV.

Toutefois, une protection croisée est possible lorsqu'on observe l'homologie phylogénétique entre certains types d'HPV avec ceux ciblés par le vaccin (Figure n°10).

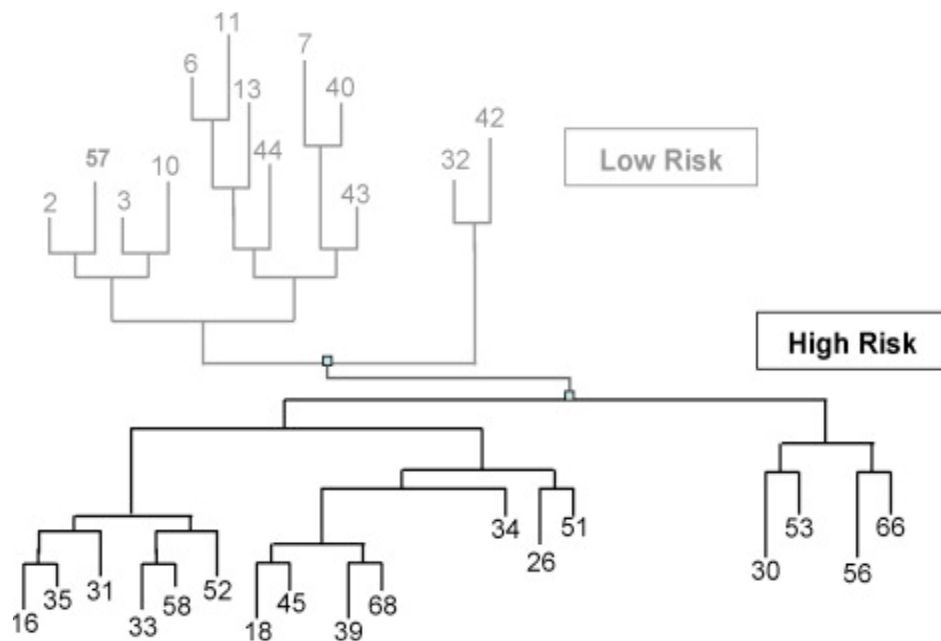


Figure 10: Arbre phylogénétique des papillomavirus humains

Ainsi, au sein des nombreux types d'HPV, il en existe qui sont phylogénétiquement proches :

- les HPV 35, 31, 33, 58 et 52 sont phylogénétiquement proches de l'HPV 16.
- les HPV 45, 39, 68, 34, 26 et 51 sont phylogénétiquement proches de l'HPV 18.

La possibilité d'une protection croisée obtenue avec les vaccins anti-HPV contre d'autres sérotypes est d'une extrême importance car cela pourrait

améliorer la prévention du CCU.

1) Protection croisée induite par Gardasil® [58,69]

L'efficacité de Gardasil® en terme de protection croisée a été évaluée pour 10 types d'HPV oncogènes non ciblés par le vaccin et structurellement apparentés aux HPV de type 16 ou 18 (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). Ces dix HPV sont détectés dans près de 20 % des CCU.

L'analyse combinée finale de 2 études de phase III (études 013 et 015) a montré, après un suivi moyen de 3,6 ans, une efficacité de Gardasil® dans la prévention des LIECHG liées à l'HPV 31 (réduction du risque de 55,6%).

L'efficacité en prévention des LIECHG a été établie uniquement pour l'HPV de type 31 parmi les 10 types d'HPV non vaccinaux testés. L'efficacité préventive n'a pas été démontrée pour les autres types d'HPV non vaccinaux testés.

2) Protection croisée induite par Cervarix® [59,69]

L'efficacité de Cervarix® en termes de protection croisée a été évaluée pour 12 types d'HPV oncogènes non ciblés par le vaccin (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68). L'étude HPV-008 a montré une efficacité de Cervarix® dans la prévention des LIECHG liées à l'HPV 31 (réduction du risque de 92%) et dans la prévention des infections persistantes à 6 mois liées aux HPV 31 (réduction du risque de 77,5%), 33 (réduction du risque de 45,1%) et 45 (réduction du risque de 76,1%).

3) Protection croisée induite par Gardasil® versus Protection croisée induite par Cervarix®

Dans une méta-analyse de 2012, l'efficacité de Cervarix® était plus élevée

que celle de Gardasil® contre les infections persistantes à HPV 31 (77,1 % pour Cervarix versus 46,2 % pour Garsasil) et HPV 45 (79,0 % versus 7,8 %), et contre les LIECHG liées aux HPV 33 (82,3 % versus 24,0 %) et HPV 45 (100 % versus 51,9 %) [70].

3) Impact de la vaccination

A) Modélisation de l'impact épidémiologique (exemple de la France) [71]

L'Institut national de veille sanitaire de France a publié en mars 2007, une modélisation de l'impact de l'organisation du dépistage du CCU et de l'introduction de la vaccination dans le calendrier vaccinal.

Trois stratégies ont été évaluées dans ce rapport :

- Le dépistage individuel seul. Cette stratégie constitue la stratégie de référence puisqu'il s'agit de la situation qui prévaut actuellement.
- Le dépistage individuel associé à la vaccination.
- Le dépistage organisé associé à la vaccination.

La stratégie "vaccination seule" n'a pas été envisagée car le vaccin ne protège pas contre tous les types d'HPV responsables du CCU.

Concernant la vaccination, les hypothèses suivantes sont posées : les HPV 16 et 18 sont responsables de 75 % des CCU - L'efficacité vaccinale contre les HPV vaccinaux est de 95% - Il n'y a pas de perte d'immunité au cours du temps avec trois doses - l'âge à la vaccination est fixé à 14 ans ; une stratégie de rattrapage jusqu'à 26 ans est envisagée pour les femmes n'ayant pas initié leur vie sexuelle - Trois taux de couverture sont envisagés : 30 %, 60 % et 80 %.

Les résultats sont présentés sous la forme du cumul d'événements de santé observés sur un horizon temporel de 70 ans. Les conclusions suivantes ont pu être tirées de cette modélisation :

- Dépistage individuel versus dépistage organisé :

Par rapport à la situation actuelle (dans laquelle prévaut le dépistage individuel), la mise en place d'un dépistage organisé national augmenterait le nombre de lésions précancéreuses diagnostiquées (+21,8 %) mais réduirait le nombre de cancers diagnostiqués et de décès liés à ces cancers (respectivement -16,1 % et -19,5 %).

- Vaccination sans dépistage organisé :

Pour un taux de couverture vaccinale de 30%, la vaccination à 14 ans sans dépistage organisé, aurait un impact épidémiologique limité (-11,2 %, -8,2 % et -6,1 % respectivement sur les LIEC, les CCU et les décès).

Pour un taux de couverture vaccinale de 80%, la vaccination à 14 ans sans dépistage organisé, aurait un impact plus important sur le nombre de LIEC (-29,8 %). Son impact sur les CCU et les décès serait proche de celui du dépistage organisé (respectivement -21,9 % et -16,3 %). Ainsi, l'impact de la vaccination avec une couverture de 80 % est légèrement supérieur à celui de l'organisation

du dépistage pour le nombre de cancers diagnostiqués (réduction additionnelle de 5,8 % par rapport à celle obtenue par le dépistage organisé) et légèrement inférieur pour le nombre de décès (réduction inférieure de 3,2 % à celle obtenue par le dépistage organisé).

-Vaccination associée au dépistage organisé : la mise en œuvre simultanée de ces deux interventions permettrait :

-de limiter ou de prévenir l'augmentation, sur la période de 70 ans considérée, du nombre de LIEC diagnostiquées (de +8,6 % pour une couverture vaccinale de 30 % à -13,4 % pour une couverture vaccinale de 80 %).

-de réduire l'incidence du CCU et la mortalité due à ce cancer au-delà de l'effet propre de chaque intervention mise en œuvre isolément : pour une couverture vaccinale de 80 %, des réductions de 34,3 % et 32,2 % par rapport à la situation actuelle sont attendues de la mise en œuvre des deux interventions, concernant respectivement l'incidence et la mortalité.

B) Impact de la vaccination sur la population :

Comme la plupart des pays industrialisés, la France a introduit la vaccination anti HPV depuis 2007. Après 13 ans de recul, qu'en-est-il de son impact en conditions réelles d'utilisation ?

Compte tenu de l'histoire naturelle longue du CCU, et sur le modèle des essais cliniques de phase III, les données d'impact utilisent des marqueurs précoces tels que l'infection à HPV, les condylomes acuminés et les lésions précancéreuses du CCU.

B-1) Impact de la vaccination sur la prévalence de l'infection à HPV

En Australie, *Tabrizi et al* ont montré une réduction de la prévalence des

HPV vaccinaux (6, 11, 16 et 18) de 28,7% à 6,7% pour des jeunes femmes âgées de 18 à 24 ans, quatre ans après l'introduction de la vaccination (72).

Aux Etats-Unis, *Markowitz et al* ont également montré que dans les quatre années suivant l'introduction de la vaccination, la prévalence des HPV vaccinaux a diminué parmi les jeunes filles de 14 à 19 ans passant de 11,5 à 5,1% [73].

B-2) Impact sur la prévalence et l'incidence des condylomes

En Australie, l'étude de *Ali et al* a montré une réduction importante de la proportion de condylomes acuminés ano-génitaux. Cette réduction, entre 2007 et 2011, a été de 85,3% chez les femmes âgées de 15 à 24 ans et de 33% chez celles âgées de 25 à 34 ans [74].

Aux États-Unis, l'étude de *Bauer et al* a montré une baisse significative de 35% entre 2007 et 2010, de la proportion de diagnostic de condylomes chez les jeunes femmes âgées de moins de 21 ans et de 19% chez les plus de 21 ans [75].

B-3) Impact sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus

Une analyse réalisée par *Crowe et al*, conduite sur les données des registres du dépistage et de vaccinations du Queensland en Australie entre 2007 et 2011, pour des jeunes filles âgées de 12 à 16 ans, a montré que l'efficacité vaccinale d'un schéma complet du vaccin quadrivalent était de 46% pour les LIECHG [76].

4) Freins à la vaccination

Depuis leur mise sur le marché, les vaccins anti-HPV ont suscités de nombreuses controverses au sein du monde médical. Les vaccins anti-HPV n'ont pas le succès escompté partout dans le monde, avec une faible couverture

vaccinale. Quels sont alors les freins à la vaccination anti-HPV ?

- Un vaccin qui n'est que recommandé : l'obligation vaccinale discrédite les vaccins recommandés. Le fait qu'un vaccin soit recommandé est non obligatoire pousse les parents et les professionnels de santé à le négliger ou à la juger non nécessaire [77].

- Une protection partielle des souches d'HPV : la vaccination anti-HPV protège contre les infections à HPV 16 et 18, responsables certes de 70% des CCU, mais ne protègent pas contre les infections par les autres HPV oncogènes qui sont également responsables de cancers cervicaux.

- Un scepticisme vis-à-vis de sa durée de protection : Le recul est encore insuffisant pour répondre à cette question [78].

- Un risque de développer des résistances contre le papillomavirus : il est légitime de se demander si la vaccination ne va pas modifier l'écosystème des HPV et aboutir à l'émergence de « souches » plus virulentes ou pathogènes. Même s'il est vrai que des virus avec un taux de mutations élevé peuvent subir des adaptations génétiques, les papillomavirus humains ont, quant à eux, peu, voire pas, de capacités de mutations. De plus, les dernières données disponibles n'ont pas montré de remplacement des HPV ciblés par d'autres HPV oncogènes [79].

- Le prix excessif du vaccin : 3 doses de Cervarix® coûtent 1233 dirhams ; 3 doses de Gardasil® coûtent 2388 dirhams, soit environ la valeur du SMIG au Maroc (2 570.86 dirhams), ce qui est extrêmement onéreux pour un vaccin. De plus, les vaccins anti-HPV au Maroc ne bénéficient d'aucune prise en charge par les différentes assurances maladies. À titre d'exemple, ces deux vaccins sont

remboursés en France à 65 % par Sécurité sociale.

5) Acceptabilité de la vaccination anti-HPV

Au Maroc, une étude transversale a été menée chez les mères et les pères de filles âgées de 12 à 15 ans dans 12 collèges situés dans six régions du Maroc (Selmouni et al. 2015). En dépit de faibles connaissances concernant les verrues génitales et l'infection par le papillomavirus humain, l'acceptabilité du vaccin contre le papillomavirus humain était de 76,8 % chez les mères et de 68,9 % chez les pères. Seuls 8,8 % des mères et 7,0 % des pères étaient opposés à l'administration du vaccin contre le papillomavirus humain à leurs filles. Les principales raisons d'acceptabilité évoquées par les parents étaient la prévention du cancer du col de l'utérus et le bien-être de leurs filles, l'efficacité ainsi que la sécurité du vaccin [80].



Conclusion



La vaccination anti-HPV a été mise en place pour permettre la diminution de l'incidence du cancer du col de l'utérus. Elle se base sur l'étroite relation de cause à effet entre les papillomavirus humains et le cancer du col utérin.

L'efficacité de la vaccination anti-HPV dans la prévention du col de l'utérus a été clairement établie chez les jeunes filles n'ayant jamais été en contact avec le virus, c'est-à-dire bien avant le début de la vie sexuelle.

La tolérance du vaccin est excellente ; les rares effets indésirables sont mineurs. Les cas de maladies auto-immunes apparues après la vaccination ne semble être qu'une coïncidence temporelle étant donné qu'aucun lien de causalité n'a été démontré.

Le message important à retenir est que la vaccination anti-HPV ne protège pas contre la totalité des HPV responsables du cancer du col de l'utérus. Ainsi, la vaccination anti-HPV doit être complémentaire au dépistage du cancer du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin. La mise en place de ces deux moyens de prévention, est finalement la clé du combat contre le cancer du col de l'utérus au Maroc. Encore faut-il être capable d'assurer une bonne couverture vaccinale, ainsi que de mettre en place un dépistage organisé sur le plan national.



Résumés



Résumé

Titre : Place de la vaccination anti-papillomavirus humain dans la prévention du cancer du col de l'utérus.

Auteur : Ayoub KHTIRA

Directeur de thèse : Pr Rachid ABI

Mots clés : Cancer du col de l'utérus – Cervarix® – Gardasil® – HPV – Vaccination

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme, après le cancer du sein. Avec 570 000 nouveaux cas par an dans le monde et près de 311 000 décès par an, le cancer du col de l'utérus est un véritable problème de santé publique dans le monde. Au Maroc, l'année 2012 a enregistré 2258 nouveaux cas et 1076 décès. Cette situation catastrophique au Maroc s'explique par l'absence d'un dépistage organisé par le frottis cervico-utérin, d'où le retard diagnostique. En effet, 70 à 80% des cas déclarés de cancer du col de l'utérus au Maroc sont diagnostiqués à un stade avancé.

Le cancer du col de l'utérus est viro-induit. L'infection par un papillomavirus humain est une condition nécessaire au développement d'un cancer du col de l'utérus. Avec plus de 200 génotypes de papillomavirus humains identifiés, l'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus répandue au monde.

Les HPV 16 et HPV 18 sont des papillomavirus humains dit à haut risque oncogène et sont responsables de 70% des cancers du col utérin. C'est pourquoi les laboratoires ont particulièrement axés leurs recherches sur ces 2 types d'HPV. Les chercheurs ont découverts que la protéine majeure de la capsid virale possède la capacité à s'auto-assembler spontanément en pseudo-particules virales, les « virus-like particles ». Ces dernières sont capables d'induire la production de hauts titres d'anticorps spécifiques, permettant la neutralisation du papillomavirus humain ciblé.

Cervarix® et Gardasil® sont les 2 vaccins disponibles sur le marché marocain. Leur efficacité prophylactique contre les lésions précancéreuses cervicales dues aux HPV 16 et 18 a été démontrée par plusieurs essais cliniques reconnus pour leur rigueur scientifique.

Summary

Title : Interest of human papillomavirus vaccination in prevention of cervical cancer.

Author : Ayoub KHTIRA

Supervisor : Pr Rachid ABI

Keywords : Cervical cancer – Cervarix® – Gardasil® – HPV – Vaccination

Cervical cancer is the second most common cancer among women, ranking after breast cancer. With 570 000 new cases per year worldwide and nearly 311 000 deaths per year, cervical cancer is a real public health problem around the world. In Morocco, the year 2012 recorded 2258 new cases and 1076 deaths. This catastrophic situation in Morocco can be explained by the lack of organized screening program with Pap smear, hence the diagnostic delay. Indeed, 70 to 80% of declared cases of cervical cancer in Morocco are diagnosed at an advanced stage.

Cervical cancer is virus-induced. Infection with a human papillomavirus is a necessary condition for the development of cervical cancer. With more than 200 HPV genotypes identified, HPV infection is the most common sexually transmitted infection in the world.

HPV 16 and HPV 18 are high-risk oncogenic HPV types and are responsible for 70% of cervical cancers. This is why the laboratories have particularly focused their research on these 2 HPV types. Researchers have discovered that the major capsid protein has the ability to spontaneously self-assemble into virus-like particles. These are able to induce the production of high titers of specific antibodies, allowing the neutralization of the targeted HPV type.

Cervarix® and Gardasil® are the 2 vaccines available on the Moroccan market. Their prophylactic efficacy against cervical precancerous lesions caused by HPV 16 and 18 has been demonstrated by several clinical trials recognized for their scientific rigor.

الملخص

العنوان : فائدة التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري في الوقاية من سرطان عنق الرحم.

المؤلف : اخطيرة أيوب

مدير الأطروحة : البروفيسور رشيد عابي

الكلمات الأساسية : سرطان عنق الرحم - Gardasil® - Cervarix® - HPV - التطعيم

يعد سرطان عنق الرحم ثاني أكثر أنواع السرطانات شيوعاً بين النساء بعد سرطان الثدي. مع وجود 570000 حالة جديدة سنوياً في جميع أنحاء العالم وحوالي 311000 حالة وفاة سنوياً، يعد سرطان عنق الرحم مشكلة صحية عامة حقيقية في جميع أنحاء العالم. وفي المغرب، سجل عام 2012 2258 إصابة جديدة و 1076 حالة وفاة. يمكن تفسير هذا الوضع الكارثي في المغرب من خلال الافتقار إلى الفحص المنظم بواسطة لطاخة عنق الرحم، ومن ثم التأخير في التشخيص. في الواقع، يتم تشخيص 70% إلى 80% من حالات سرطان عنق الرحم المعلن في المغرب في مرحلة متقدمة.

يحدث سرطان عنق الرحم بسبب فيروس الورم الحليمي البشري. تعد الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري شرطاً ضرورياً لتطور سرطان عنق الرحم. مع تحديد أكثر من 200 نمط وراثي لفيروس الورم الحليمي البشري، تعد عدوى فيروس الورم الحليمي البشري أكثر أنواع العدوى المنقولة جنسياً شيوعاً في العالم.

فيروس الورم الحليمي البشري 16 وفيروس الورم الحليمي البشري 18 هما فيروسات الورم الحليمي البشري التي يقال إن لها مخاطر عالية في تكوين الأورام وهي مسؤولة عن 70% من سرطانات عنق الرحم. هذا هو السبب في أن المختبرات ركزت أبحاثها بشكل خاص على هذين النوعين من فيروس الورم الحليمي البشري. اكتشف الباحثون أن البروتين الرئيسي في القفيصة الفيروسي لديه القدرة على التجمع الذاتي تلقائياً في جزيئات زائفة فيروسية ، "جزيئات شبيهة بالفيروس". هذه القدرة على تحفيز إنتاج عيارات عالية من الأجسام المضادة المحددة ، مما يسمح بتحديد فيروس الورم الحليمي البشري المستهدف.

Gardasil® و Cervarix® هما اللقاحان المتاحان في السوق المغربي. لقد تم إثبات فعاليتها الوقائية ضد آفات عنق الرحم السابقة للسرطان بسبب فيروس الورم الحليمي البشري 16 و 18 من خلال العديد من التجارب السريرية المقدمة لدقتها العلمية.



Bibliographie



- [1] F. Bray et al : Global Cancer Statistics 2018 Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers. 2018.
- [2] Rapport du registre du Grand Casablanca année 2005–2007. Casablanca: Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers. 2012.
- [3] GLOBOCAN 2012 database [Internet]. Geneva: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (<http://globocan.iarc.fr/> accessed 18 June 2015).
- [4] Berraho M, Obtel M, Bendahhou K, Zidouh A, Errihani H, Benider A, et al. Sociodemographic factors and delay in the diagnosis of cervical cancer in Morocco. *Pan Afr Med J*. 2012 ; 12:14. PMID:22826738
- [5] Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances. Institut de veille sanitaire. 2007
- [6] Walboomers et al : Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. 1999. Journal of Pathology ; Volume 189.
- [7] Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1 : Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003 ; 31: 3-13.
- [8] Vaccins anti-papillomavirus humain, note d'information de l'OMS, Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2017, 92:241-268.

- [9] de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zurHausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004 ; 324 : 17-27.
- [10] Segondy M. Classification des papillomavirus (HPV). *Revue francophone des laboratoires*. 2008.
- [11] Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of humanpapillomaviruses. *J Clin Virol* 2005 ; 32 (Suppl 1) : S1-6.
- [12] Mansour C. Human papillomaviruses. In : Tyring S, ed. *Mucocutaneous manifestations of viral diseases*. 2005.
- [13] Modis Y, Trus BL, Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J*.2002 Sep 16;21(18):4754–62.
- [14] [Monsonogo J. Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer DL. 2006
- [15] -Alain S, Hantz S, Denis F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *Mtpédiatrie*, vol 13, n° 1, janvier-février 2010, P.5-19.
- [16] **Riethmiller D, Schaal J.P, Mougin C.** Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *GynObst Fert*, 2002; 30: 139-146.
- [17] Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005 ; 32 (Suppl1) : S7-15.

- [18] Kadaja M, Silla T, Ustav E, Ustav M. Papillomavirus DNA replication - from initiation to genomic instability. *Virology* 2009 ; 384 : 360-8.
- [19] Judlin P. Infections en gynécologie. Paris: Masson, 2002, p 9-25. 8.
- [20] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* sept 1999;189(1):12-9.
- [21] Courbière B. Carcopino X. iKB Gynécologie obstétrique. Tumeurs du col utérin. 2017
- [22] Ancelle-Park R, Autran B, Baldauf. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. Comité Technique Des Vaccinations/Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France; 2007.
- [23] Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection : incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 1;157(3):218–26.
- [24] Moscicki A-B. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* 2005 Dec;37(6 Suppl):S3–9.
- [25] Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, Hanley J, et al. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol.* 2006 Mar 15;163(6):534–43.

- [26] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet Lond Engl*. 8 sept 2007;370(9590):890-907.
- [27] Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 22 juin 2006;354(25):2645-54.
- [28] Smith EM, Parker MA, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP, et al. Evidence for Vertical Transmission of HPV from Mothers to Infants. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 14 mars 2010.
- [29] Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH, Park JW, et al. Risk of Vertical Transmission of Human Papillomavirus throughout Pregnancy: A Prospective Study. 8(6).
- [30] Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/52-61.
- [31] Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection : incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003 Feb 1;157(3):218-26.
- [32] Roteli-Martins CM, de Carvalho NS, Naud P, Teixeira J, Borba P, Derchain S, et al. Prevalence of human papillomavirus infection and associated risk factors in young women in Brazil, Canada, and the United States: a multicenter cross-sectional study. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2011;30(2):173-84.

- [33] Gonzalez P, Hildesheim A, Rodriguez AC, Schiffman M, Porras C, Wacholder S, et al. Behavioral/lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(12):3044-54.
- [34] Lu B, Wu Y, Nielson CM, Flores R, Abrahamsen M, Papenfuss M, et al. Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. *J Infect Dis.* 2009;199(3):362-71.
- [35] Stanley M. Immune responses to human papillomaviruses. In: Sterling JC, Tyring ST, ed. *Human Papillomavirus. Clinical and scientific advances.* Arnold, London, 2001. P 38-49.
- [36] Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, Christensen ND, Lee SK, Kuypers J, et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J Infect Dis.* 1996 Nov;174(5):927-36.
- [37] Wang SS, Schiffman M, Shields TS, Herrero R, Hildesheim A, Bratti MC, et al. Seroprevalence of human papillomavirus-16, -18, -31, and -45 in a population-based cohort of 10000 women in Costa Rica. *Br J Cancer.* 2003 Oct 6;89(7):1248-54.
- [38] Orozco JJ, Carter JJ, Koutsky LA, Galloway DA. Humoral immune Response Recognizes a Complex Set of Epitopes on Human Papillomavirus Type 6 L1 Capsomers. *J Virol* 2005; 79.15: 9503-14.

- [39] Da Silva DM, Velders MP, Nieland JD, Schiller JT, Nickoloff BJ, Kast WM. Physical interaction of human papillomavirus virus-like particles with immune cells. *Int Immunol* 2001; 13: 633-41.
- [40] Stanley M. Immune responses to human papillomaviruses. In: Sterling JC, Tying ST, ed. *Human Papillomavirus. Clinical and scientific advances*. Arnold, London, 2001. P 38-49.
- [41] De Jong A, van Poelgeest MI, van der Hulst JM, Drijfhout JW, Fleuren GJ, Melief CJ *et al.* Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4⁺ T-cell immunity against early antigens E2 and E6. *Cancer Res* 2004; 64: 5449-55.
- [42] De Gruijl TD, Bonkes HJ, Walboomers JMM, Stukart MJ, Doekhie FS, Remmink AJ, *et al.* Differential T helper cell responses to human papillomavirus type 16 E7 related to viral clearance or persistence in patients with cervical neoplasia: a longitudinal study. *Cancer Res* 1998; 58: 1700-6.
- [43] Welters M.J., van der L.P., van den Eeden S.J., Kwappenberg K.M., Drijfhout J.W., Fleuren G.J., Kenter G.G., Melief C.J., Van der Burg S.H., Offringa R. Detection of human papillomavirus type 18 E6 and E7-specific CD4⁺ T-helper 1 immunity in relation to health versus disease *Int. J. Cancer*, 118 (2006), pp. 950-956
- [44] Sarkar AK, Tortolero-Luna G, Follen M, Sastry KJ, Sastry K. Inverse correlation of cellular immune responses specific to synthetic peptides from the E6 and E7 oncoproteins of HPV-16 with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia in a cross-sectional study. *Gynecol Oncol* 2005;

99: S251-61.

- [45] Nakagawa M, Stites DP, Patel S, Farhat S, Scott M, Hills NK, *et al.* Persistence of human papillomavirus type 16 infection is associated with lack of cytotoxic T lymphocyte response to the E6 antigens. *J Infect Dis* 2000 ; 182: 595-8.
- [46] Youde SJ, Dunbar PR, Evans EM, Fiander AN, Borysiewicz LK, Cerundolo V, *et al.* Use of fluorogenichistocompatibility leukocyte antigen-A*0201/HPV 16 E7 peptide complexes to isolate rare human cytotoxic T lymphocyte-recognizing endogenous human papillomavirus antigens. *Cancer Res* 2000 ; 60: 365-71.
- [47] Ancelle-Park R, Autran B, Baldauf. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. Comité Technique Des Vaccinations/Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France; 2007.
- [48] Guide des vaccinations. Edition 2012. Direction générale de la santé. Comité technique des vaccinations. Principes et bases immunologiques de la vaccination.
- [49] Ada G. Advances in immunology. Vaccines and vaccination. *N Eng J Med* 2001 ; 345 (14) : p. 1042-1053.
- [50] Beytout J., Laurichesse H., Rey M. Vaccinations. In : EMC – Maladies infectieuses (traité). Paris : Elsevier-Masson, 2001 ; 80-02-Q10 : 14 p.
- [51] Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales

(CMIT). Vaccinations.

- [52] Immunité anti-infectieuse : mécanismes, facteurs spécifiques et non spécifiques. Rev Prat 1994 ; 44 (18) : p. 2505-2512.
- [53] Thomas, K.K., et al., *Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types*. J Infect Dis, 2000. **182**(4): p. 1097-102.
- [54] L. Brun, D. Riethmuller. Prophylactic and Therapeutic vaccination against human papillomavirus. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 36 (2007) 631-641.
- [55] Commission de la transparence : avis du 18 avril 2007. Gardasil. Haute Autorité de Santé; 2007.
- [56] Commission de la transparence : avis du 5 mars 2008. Cervarix. Haute Autorité de Santé; 2008.
- [57] Organisation mondiale de la santé (OMS). Papillomavirus humain et cancer du col de l'utérus ; 24 janvier 2019
- [58] Commission de la transparence : avis du 1er février 2012. Gardasil. Haute Autorité de Santé ; 2012.
- [59] Commission de la transparence : avis du 1er février 2012. Cervarix. Haute Autorité de Santé ; 2012.
- [60] Comité technique de pharmacovigilance. Suivi national Gardasil®, 3ème rapport. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ; 2014.

- [61] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Cervarix® : Premier bilan du plan de gestion des risques européen et national ; 2011.
- [62] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Gardasil® ; 2014.
- [63] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Cervarix® ; 2014.
- [64] Vidal. Fiche du médicament Gardasil® susp inj en seringue préremplie. Mise à jour 02 janvier 2020
- [65] Vidal. Fiche du médicament Cervarix ® susp inj en seringue préremplie. Mise à jour 20 janvier 2020
- [66] Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, et al., HPV Study Group for AdultWomen. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04- adjuvantedprophylactic cervical cancer vaccine in womenaged 15-55 years. Vaccine. 2009 Jan 22;27(4):581–7.
- [67] De Carvalho, Teixeira LM, Pradel EM, Gabardo J, Joly C, Urbanetz AA. Vaccinatingagainst HPV : physicians' and medicalstudents' point of view. Vaccine. 2009;27(20):2637-40
- [68] Wieland U, Pfister H. Papillomaviruses in humanpathology : epidemiology, pathogenesis and oncogenicrole. Gross Barrasso editors. Human papilloma virus infection : aclinical atlas. Ullstein : Mosby . 1997. p. 1-18.

- [69] 65. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans ; 17 décembre 2010
- [70] Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012 Oct;12(10):781–9.
- [71] Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal. Institut de Veille Sanitaire et Centre Recherche et Etudes Politiques Sociales, Santé et Habitat; 2007.
- [72] Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis.* 2012 Dec 1;206(11):1645–51.
- [73] Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys,
- [74] Ali H, Guy RJ, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Decline in in-patient treatment of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis.* 2013;13:140.

- [75] Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *Am J Public Health*. 2012 May;102(5):833–5.
- [76] Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014;348:g1458.
- [77] Pierrefixe S. Vaccins : pourquoi font il peur ? *Sci Santé*. 2015 Avril;
- [78] Darden PM, Thompson DM, Roberts JR, Hale JJ, Pope C, Naifeh M, et al. Reasons for not vaccinating adolescents: National Immunization Survey of Teens, 2008-2010.
- [79] Poolman EM, Elbasha EH, Galvani AP. Vaccination and the evolutionary ecology of human papillomavirus. *Vaccine*. 2008 Jul 18 ; 26 Suppl 3 : C25-30.
- [80] F. Selmouni, A. Zidouh, C. Nejari, and R. Bekkali. Acceptability of the human papillomavirus vaccine among Moroccan parents: a population-based cross-sectional study. 2015

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

قسم أبقر اط

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي ... وأن أكون مخلصا لديني ...

ثم مليكي ووطنني.

وأن أحفظ للناس كرامتهم ... وأستر عورتهم ... وأكتم

سرهم.

وأن أصون حياة الإنسان ... في كافة أطوارها ...

في كل الظروف والأحوال ... من الهلاك والمرض والألم.

بأذلاً رعايتي الطبية ... للقريب والبعيد ... دون التفرقة

بينهم.

وأن أثابر على طلب العلم ... وأن أسخره لنفع الإنسان

وأن تكون حياتي ... مصداقا لإيماني ... في سري

وعلايتي.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 257

سنة: 2020

**فائدة التطعيم ضد فيروس سألور مالحليمي
البشري في الوقاية من سرطان عنق الرحم.
أطروحة**

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف
السيد خطيرة أيوب

المزداد في 1994/06/06 بالرباط

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان عنق الرحم - Gardasil® - Cervarix® - HPV - التطعيم
أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد رشيد عبي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد موساوي رحالي إدريس

أستاذ في طب النساء والتوليد