



Université Marien NGOUABI
Faculté des Sciences de la Santé



CANCER DU COL DE L'UTERUS

Professeur Léon Hervé ILOKI

Chef de service de Gynécologie Obstétrique : CHU de Brazzaville

Séminaire de chirurgie gynécologique :

Oncologie mammaire et pelvienne

Brazzaville, du 12 au 16 décembre 2011

Plan

- Rappels histologiques du col de l'utérus
 - Épidémiologie
 - Histoire naturelle
 - Dépistage et prévention
-

INTRODUCTION

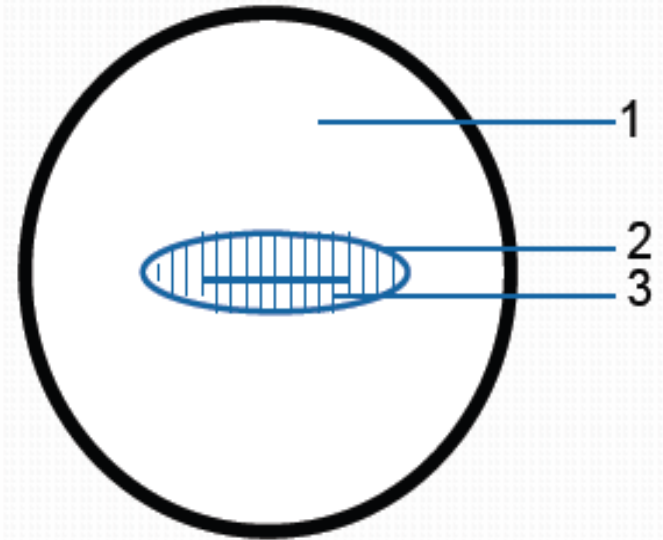
Cancer du col de l'utérus :

- Très redoutable par sa fréquence et sa malignité, avantage : accessible au dépistage précoce
 - Pays développés : dépistage systématique et diagnostic précoce \Rightarrow régression fréquence et mortalité
 - Pays en développement : fréquent et mortalité élevée
-

Rappels histologiques du col de l'utérus

Qu'est ce qu'un col normal ?

- Le col idéal est rare
- La situation où la jonction entre les deux épithéliums qui recouvrent le col coïncide exactement avec l'orifice externe anatomique



- 1 : épithélium malpighien
- 2 : jonction squamo-cylindrique
- 3 : épithélium glandulaire

Qu'est ce qu'un col normal ?

- A défaut on parlera en colposcopie:

- de transformation normale si la zone de transformation est étendue
- d'ectropion si la surface d'ectopie a un diamètre $> 1\text{cm}$
- d'exocol normal a JNV: le tissu glandulaire n'est pas visible ... la colposcopie n'est plus valable



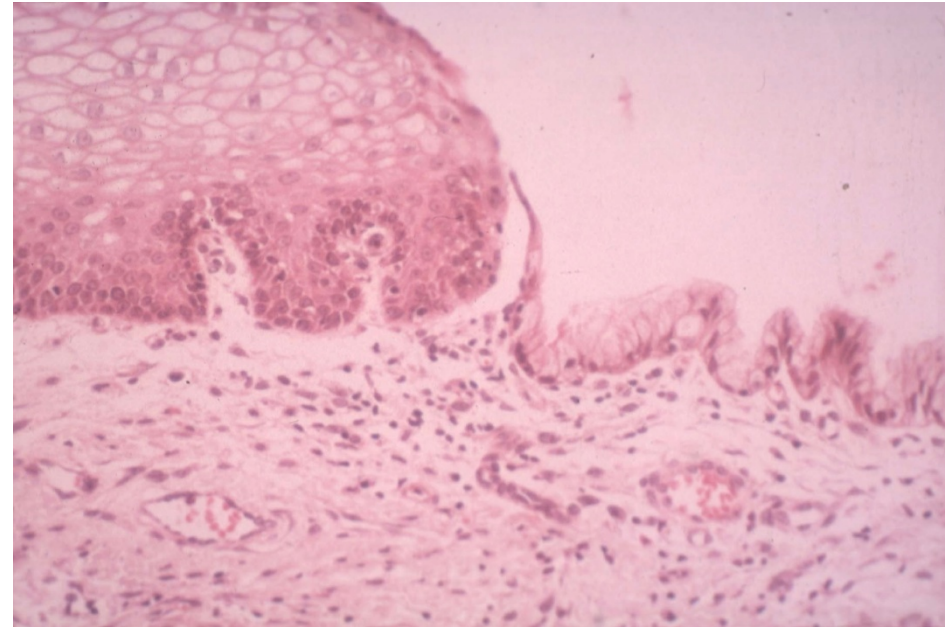
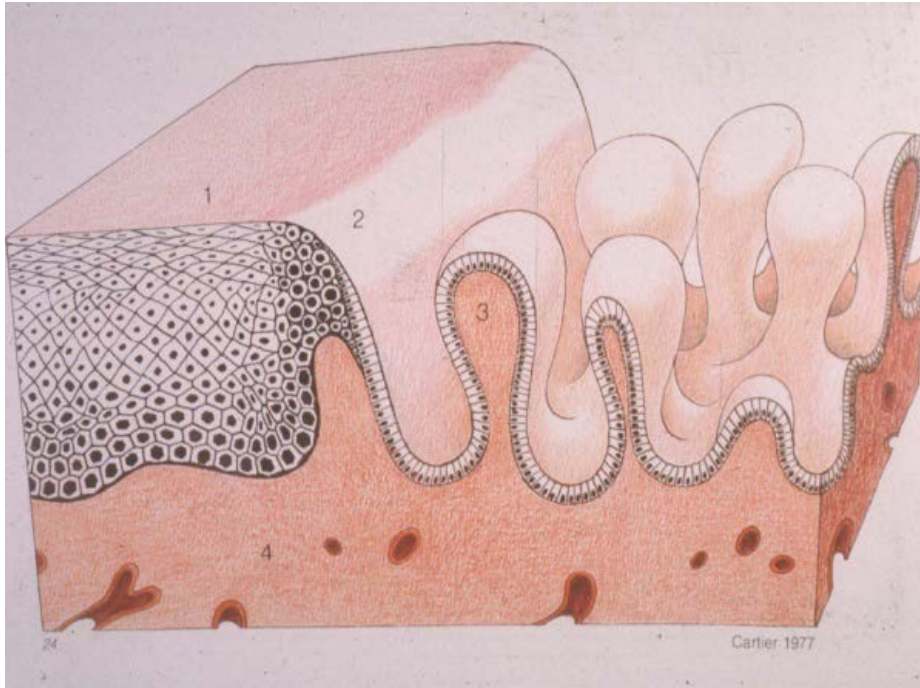
Le col normal change avec :

- le temps,
- les traitements,
- les grossesses et les accouchements.

Les moyens d'exploration macroscopique et microscopique n'ont pas changé.

Particularité du col utérin

- Comporte une zone frontière entre l'endocol et l'exocol.



Particularité du col utérin

- Endocol : simplement revêtu d'une assise mucosecrétante à renouvellement lent.
 - Exocol : fait pour résister aux attaques bactériennes et virales, à renouvellement rapide, épais, agencé en couches de structure et fonction diverses.
 - Zone frontière = **zone de jonction**: maillon faible, **sensibilité ++ à l'HPV** .
-

Embryologie

- Chez l'embryon de 8 semaines apparaissent par creusement du mésonéphros des canaux de Wolff et Müller; ces canaux forment les trompes avant de fusionner sur la ligne médiane pour donner l'utérus et viennent se terminer dans le sinus uro-génital, donnant le vagin.

Formation du col: Deux théories

- 1-L'épithélium müllérien revêt les trompes, l'endomètre, l'endocol, l'exocol et les 4/5 du vagin, en se transformant à chaque étage.
 - 2-L'épithélium müllérien (cylindrique) affronte en sortant de l'endocol l'épithélium sinusal (malpighien).
 - Quoique plus compliquée, la première est à peu près universellement admise.
-

L'exploration cytologique du col

Les frottis doivent être réalisés dans les conditions rigoureuses :

- ❑ En dehors des règles;
 - ❑ En absence d'infection cervico-vaginale;
 - ❑ En absence de rapports sexuels depuis 48H;
 - ❑ Pas de toilette depuis 24H;
 - ❑ Pas d'examen gynécologique préalable
-

L'exploration cytologique du col

- Le prélèvement recueillis par une spatule d'ayre sur l'exocol , la zone de jonction et l'endocol sont étalés sur lame et fixés dans une mélange d'alcool-ether ou par un aérosol fixateur
- Dans tous les cas, respecter quelques règles:
 - éviter de faire saigner
 - suivre les consignes techniques
 - indiquer le contexte clinique

Familles cellulaires

- Malpighienne (ou exocervicale)
 - Cylindrique (ou endocervicale)
 - Autres:
 - sub-cylindrique
 - endométriale
 - métaplasique
-

Familles cellulaires

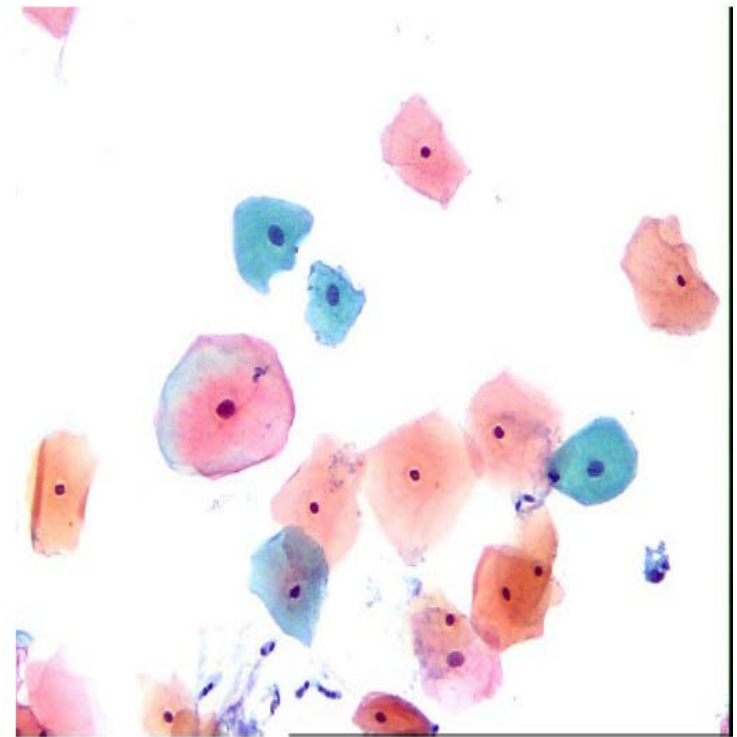
■ Cellules malpighiennes

A l'état normal et en l'absence de traitement hormonal, on observe en période d'activité génitale :

- des cellules superficielles;
 - des cellules intermédiaires;
 - et très souvent des cellules «métaplasiques».
-

Familles cellulaires

- **Cellules malpighiennes superficielles (cellules matures)**
 - ❑ Grandes
 - ❑ Petit noyau condensé
 - ❑ Éosinophiles ou orangéophiles
 - ❑ Non kératinisées
 - ❑ Isolées (1^omoitié) ou en amas (2^omoitié)
 - ❑ Très nombreuses
 - ❑ Solides et donc visibles

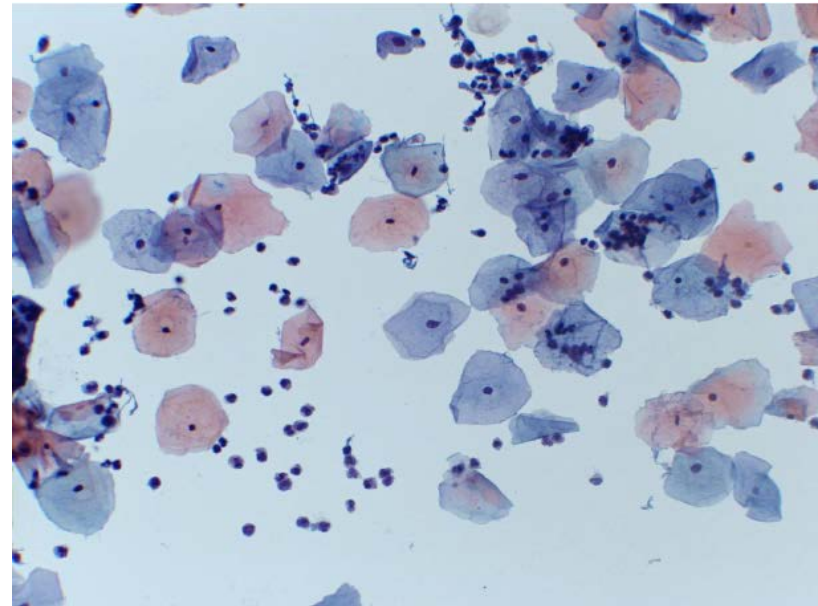


H. SEVESTRE/Amiens France

Familles cellulaires

■ Cellules malpighiennes intermédiaires

- ❑ Moins grandes
- ❑ Noyau plus volumineux, moins opaque
- ❑ Souvent basophiles ou vertes
- ❑ Non kératinisées
- ❑ Isolées ou en amas
- ❑ En nombre variable, selon le col, le préleveur, les jours...

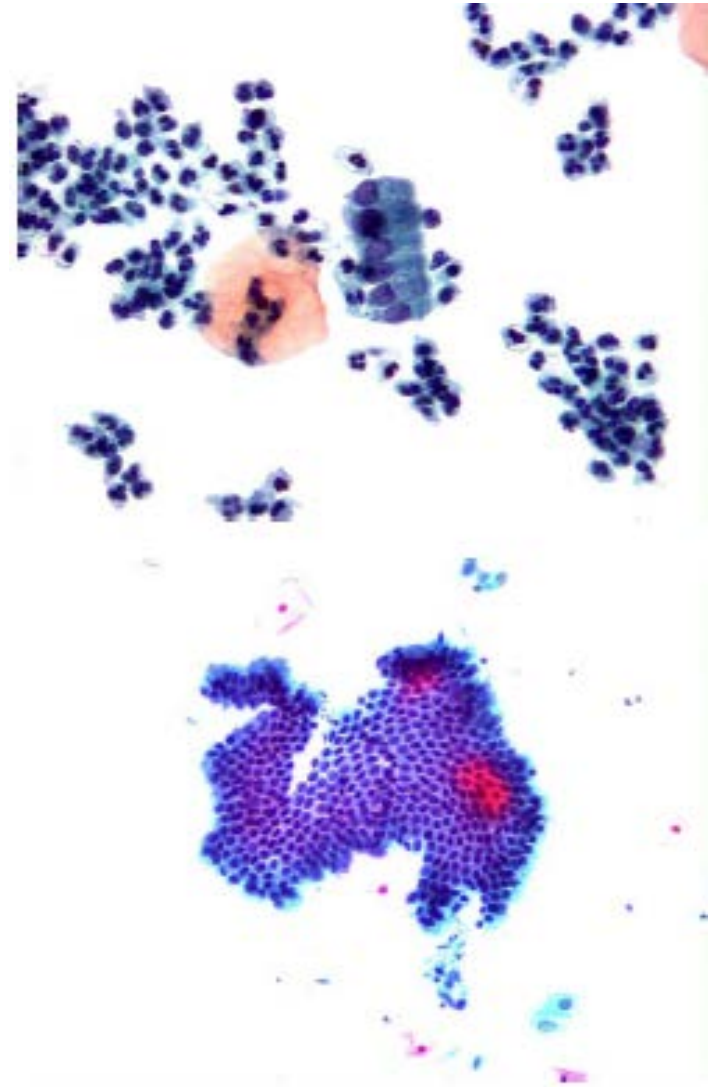


H. SEVESTRE/Amiens France

Familles cellulaires

■ Cellules endocervicales

- ❑ Cylindrique, rectangulaire sur lame
- ❑ Isolées, en amas ou en travées
- ❑ Vue en long: noyau basal et cytoplasme clair; vue d'en haut: gros noyau rond
- ❑ abondance très variable selon la topographie de la jonction
- ❑ leur présence indique que la zone de jonction est intéressée par le prélèvement



Familles cellulaires

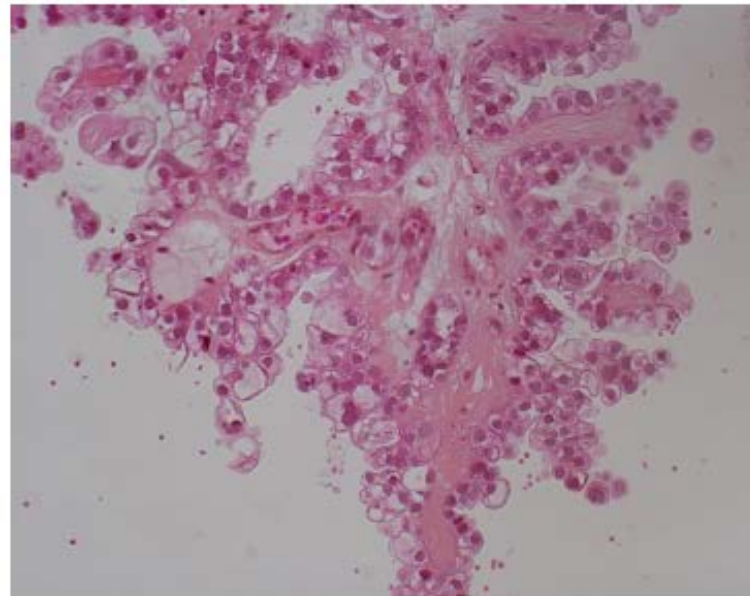
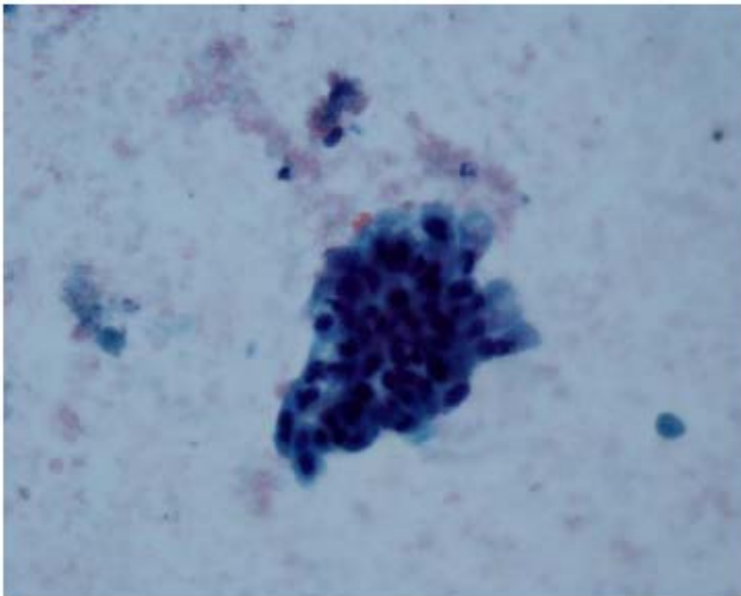
■ Cellules de réserve

- ❑ Groupes de cellules situées sous les cellules endocervicales à proximité de la zone de jonction
 - ❑ En amas, petites
 - ❑ Noyau dense et régulier
 - ❑ Peu nombreuses, desquament peu
-

Familles cellulaires

■ Cellules endométriales

- Peuvent être confondues avec des cellules endocervicales
- Normalement peu nombreuses, en amas, en nid d'abeilles (Visibles [mais anormales] dans 30% des cancers de l'endomètre)



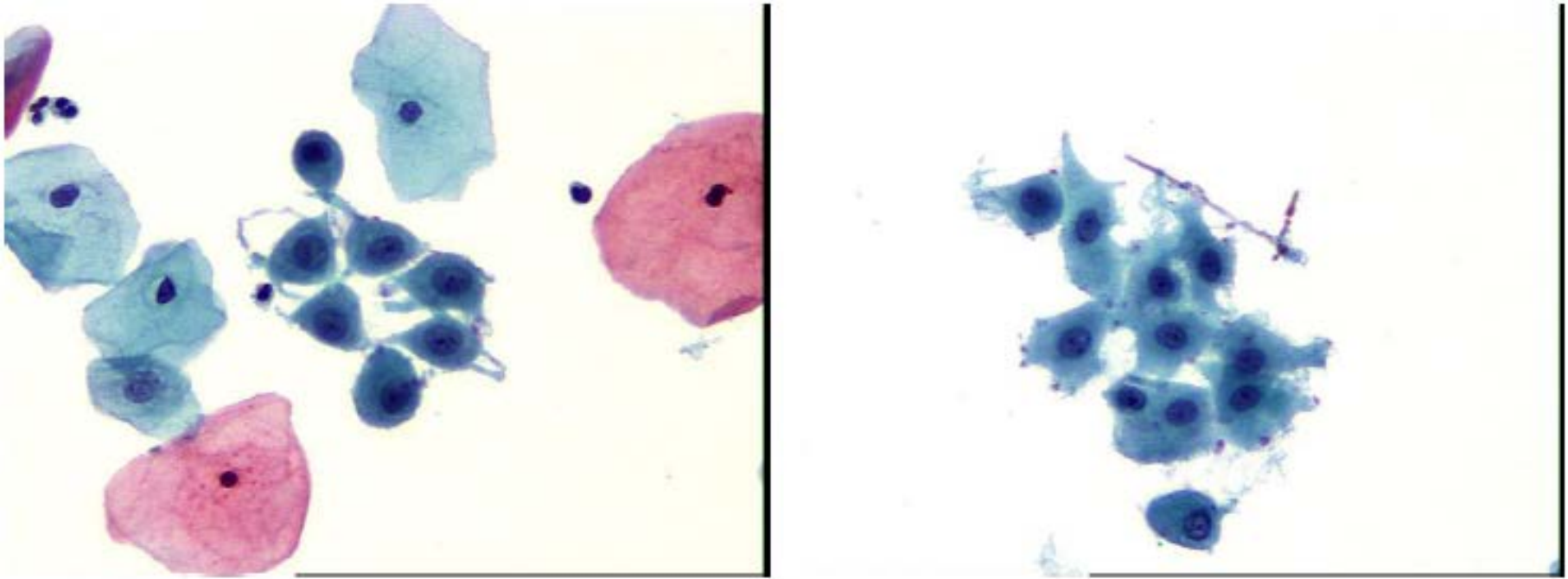
Familles cellulaires

■ Cellules métaplasiques

- ❑ Si fréquentes qu'elles en deviennent physiologiques sinon normales
 - ❑ Taille moyenne, polygonales
 - ❑ Noyau «actif», gros, vésiculeux
 - ❑ Isolées ou en amas
 - ❑ Plus ou moins matures et difficile à identifier (Asc-Us)
-

Familles cellulaires

Cellules métaplasiques polygonales, munies d'expansions cytoplasmiques



H. SEVESTRE/Amiens France

Modifications du col avec l'âge

- **Jeune âge:** plus riche en cellules intermédiaires et métaplasiques (jonction mobile)
- **pré-ménopause:** très variable
- **ménopause:**
 - cellules plus «jeunes», basales et parabasales;
 - anomalies nucléaires secondaires à la carence hormonale;
 - les cellules de la jonction sont rarement présentes car elles remontent dans le col

Modifications hormonales du col (1)

- Spontanées:
 - mieux appréciées sur la cytologie vaginale
 - Contraception:
 - oestro-progestative: tendance atrophiante des p. fortement dosées (Ethinil-oestradiol)
 - progestative (per os): sans effet
 - DIU: augmente la population inflammatoire
 - DIU+lévonorgestrel : sans effet
-

Modifications hormonales du col (2)

- Traitement substitutif:
 - effet difficile à apprécier car sécrétions résiduelles surrénaliennes et ovariennes, phyto-oestrogènes, automédication et réceptivité variable
 - réputé ramener l'aspect cytologique à la «normale»
 - Peut donner l'image d'un frottis de jeune femme.

Modifications hormonales du col (3)

(Grossesse et PP)

- La timidité des préleveurs donne souvent des frottis non représentatifs.
 - Attention à :
 - Ectropion de la grossesse
 - Aspect «régressif», cellules plissées, dites naviculaires
 - Post-partum: aspect «ménopausique» secondaire à la carence oestrogénique..
-

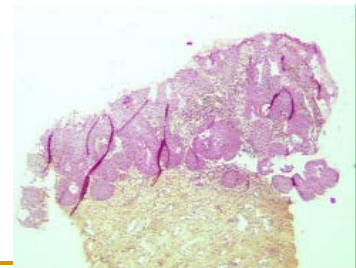
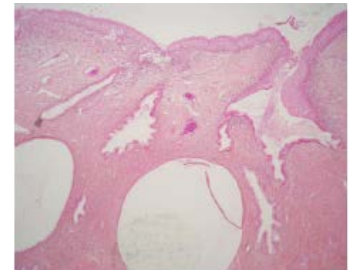
Modifications hormonales du col (4)

■ Ectropion:

- la zone de jonction est bien au delà de l'orifice externe;
- le revêtement endocervical creuse des glandes à la surface du col;
- leur comblement sera lent, laissera une membrane basale contournée.

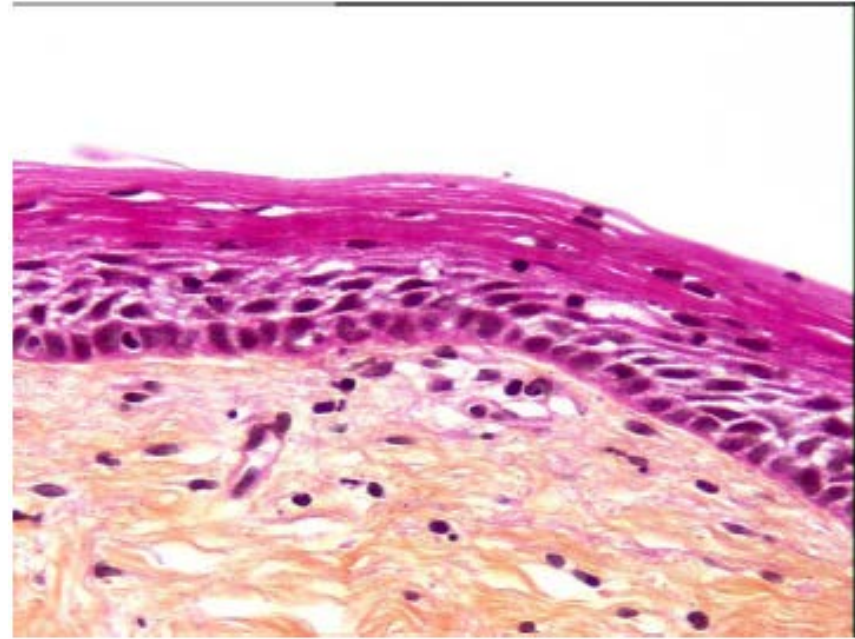


Ségolène Delmas-Lanta
Christian Quereux / Reims France



Modifications hormonales du col (5)

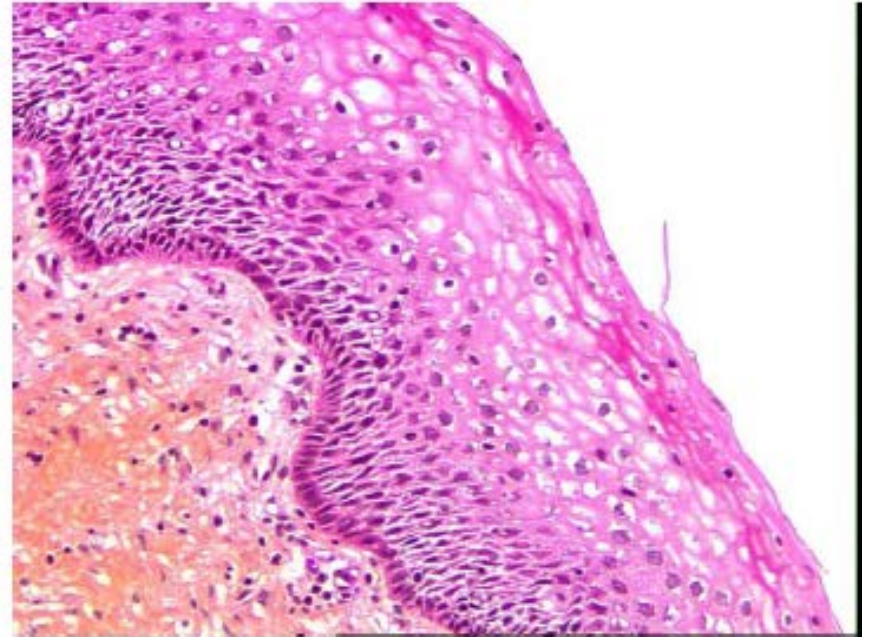
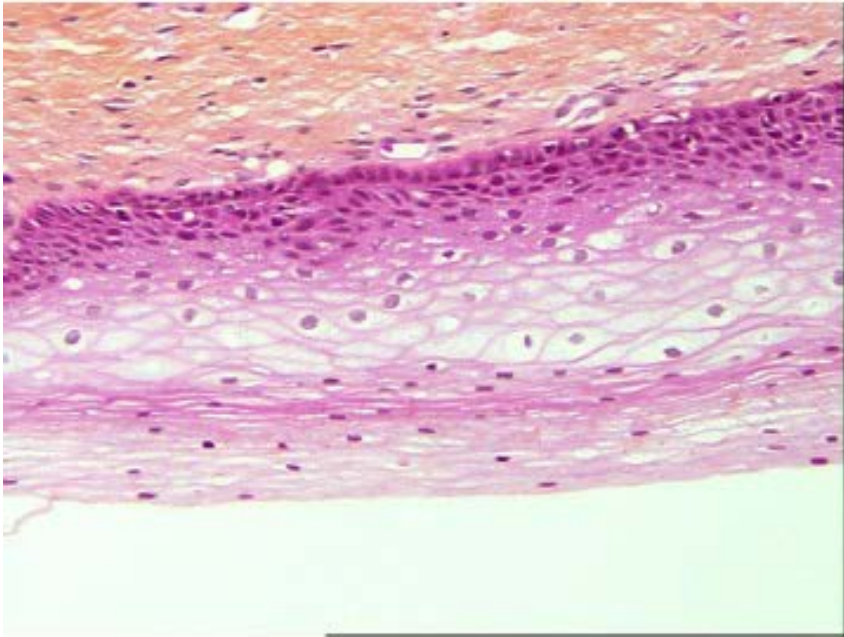
- **Ménopause:** atrophie épithéliale (aminci, cellules rétractées), métaplasie urothéliale, ascension de la zone de jonction.
- **Grossesse:** décidualisation du chorion (diagnostic avec condylome)



Exocol

- **Cellules malpighiennes stratifiées:**
 - ❑ assise basale: petites, à cytoplasme étroit
 - ❑ couches parabasales: le cytoplasme s'élargit
 - ❑ couches intermédiaires: le cytoplasme s'élargit, le noyau se réduit
 - ❑ couche pycnotique, inconstante: cellules aplaties
 - ❑ couches superficielles: noyau rétracté, cytoplasme large

Exocol normal



H. SEVESTRE/Amiens France

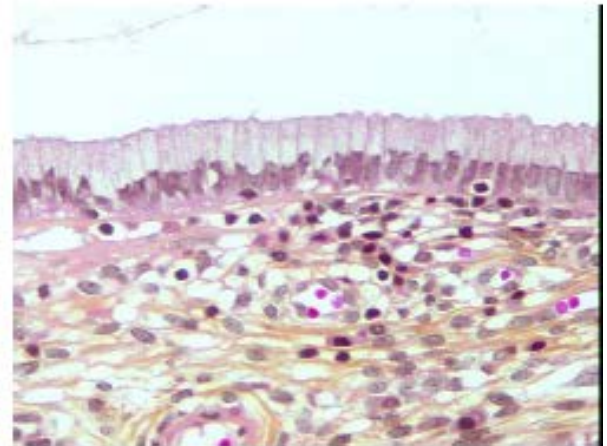
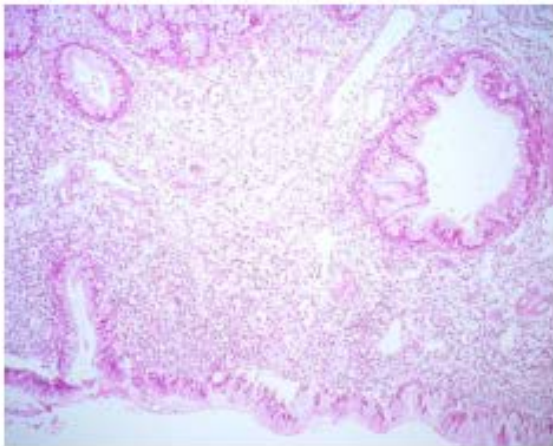
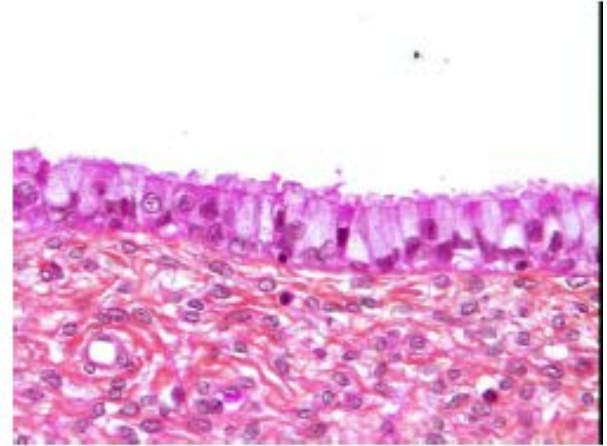
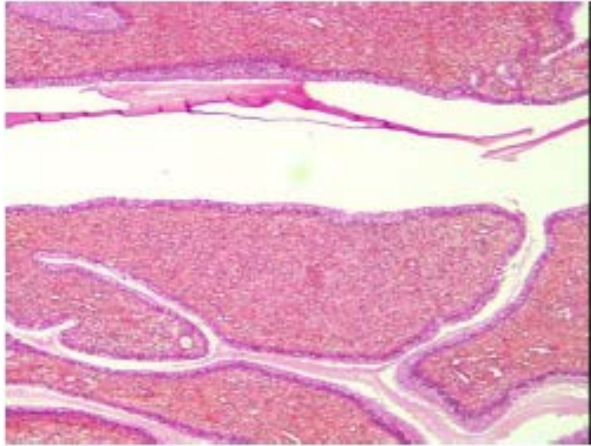
Exocol

- Epithélium disposé le long d'une membrane basale rectiligne
 - Epithélium solide et résistant aux attaques infectieuses en raison de sa structure en strates et de son renouvellement rapide; toutes les cellules situées au dessus de l'assise basale sont éliminées en quelques jours
-

Endocol

- Une seule assise de cellules cylindriques disposées le long d'une membrane basale.
 - Elle dessine des replis pour former les glandes endocervicales et se soulève pour former des papilles endocervicales.
 - Renouvellement lent, mucosecrétion d'abondance et de qualité variables..
-

Endocol

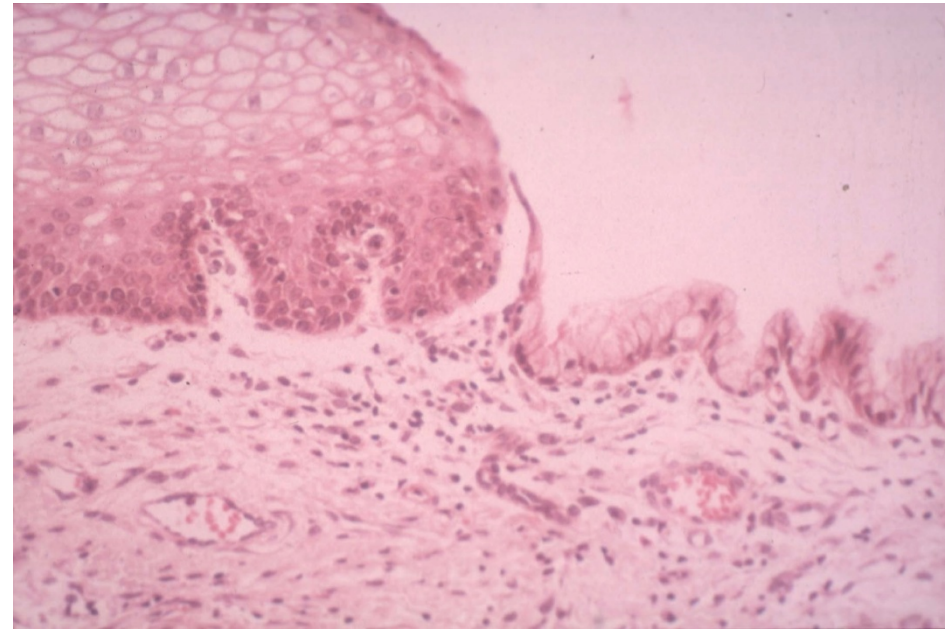
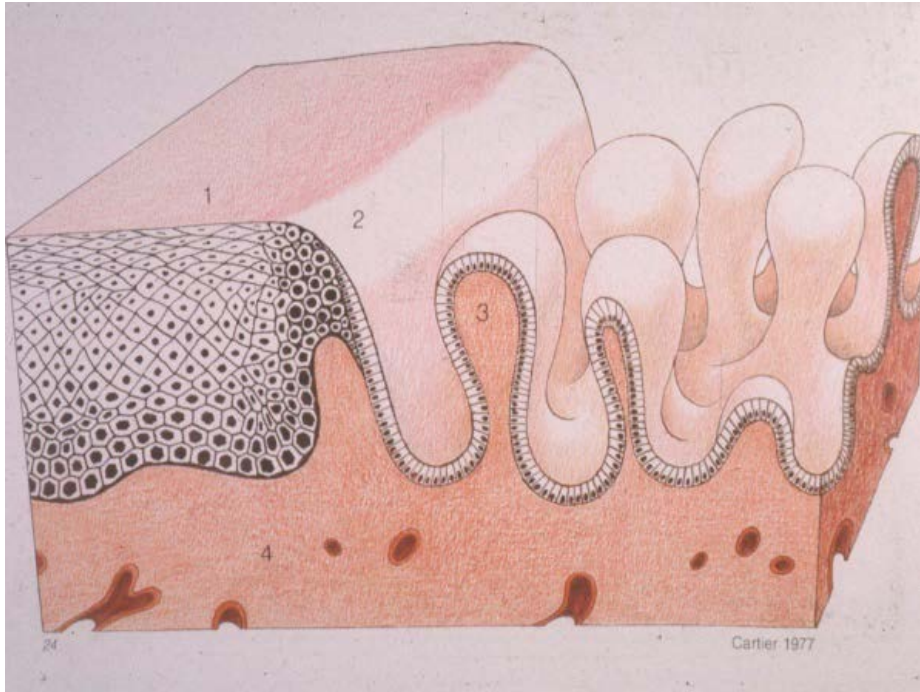


H. SEVESTRE/Amiens France

Zone de jonction

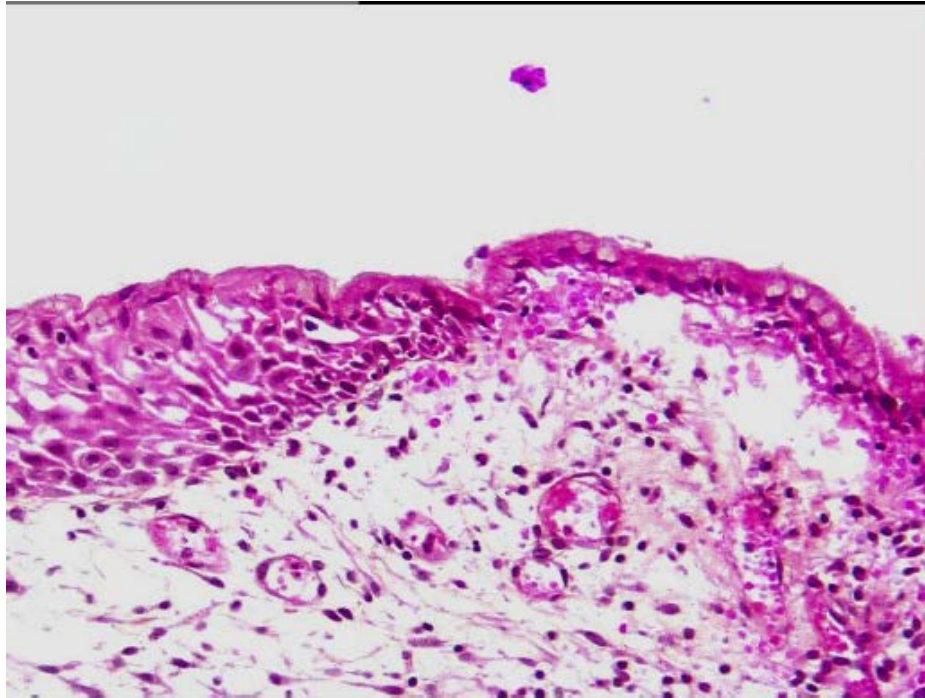
- Fragile et mobile
- Zone d'affrontement des deux épithéliums
- Après déplacement centrifuge de la jonction l'épithélium malpighien reprend du terrain
 - de proche en proche
 - et par métaplasie (à partir des cellules sub-cylindriques?)
- **Résultat : épithélium immature, hébergeant des cellules endocervicales**

Zone de jonction



Ségolène Delmas-Lanta
Christian Quereux / Reims France

Zone de jonction



H. SEVESTRE/Amiens France

Chorion

- Tissu conjonctif riche en fibres de collagène et en vaisseaux sanguins et lymphatiques, peu inflammatoire, contenant du muscle lisse en profondeur et parfois en surface
 - Très réactif (mastocytes)..
-

Conclusion

- L'aspect cytologique et histologique du col a une très grande valeur pour le dépistage et le diagnostic des lésions pré-cancéreuses et du cancer.
 - Il est l'objet de variations physiologiques (hormonales) et pathologiques (inflammation,...) à connaître.
-

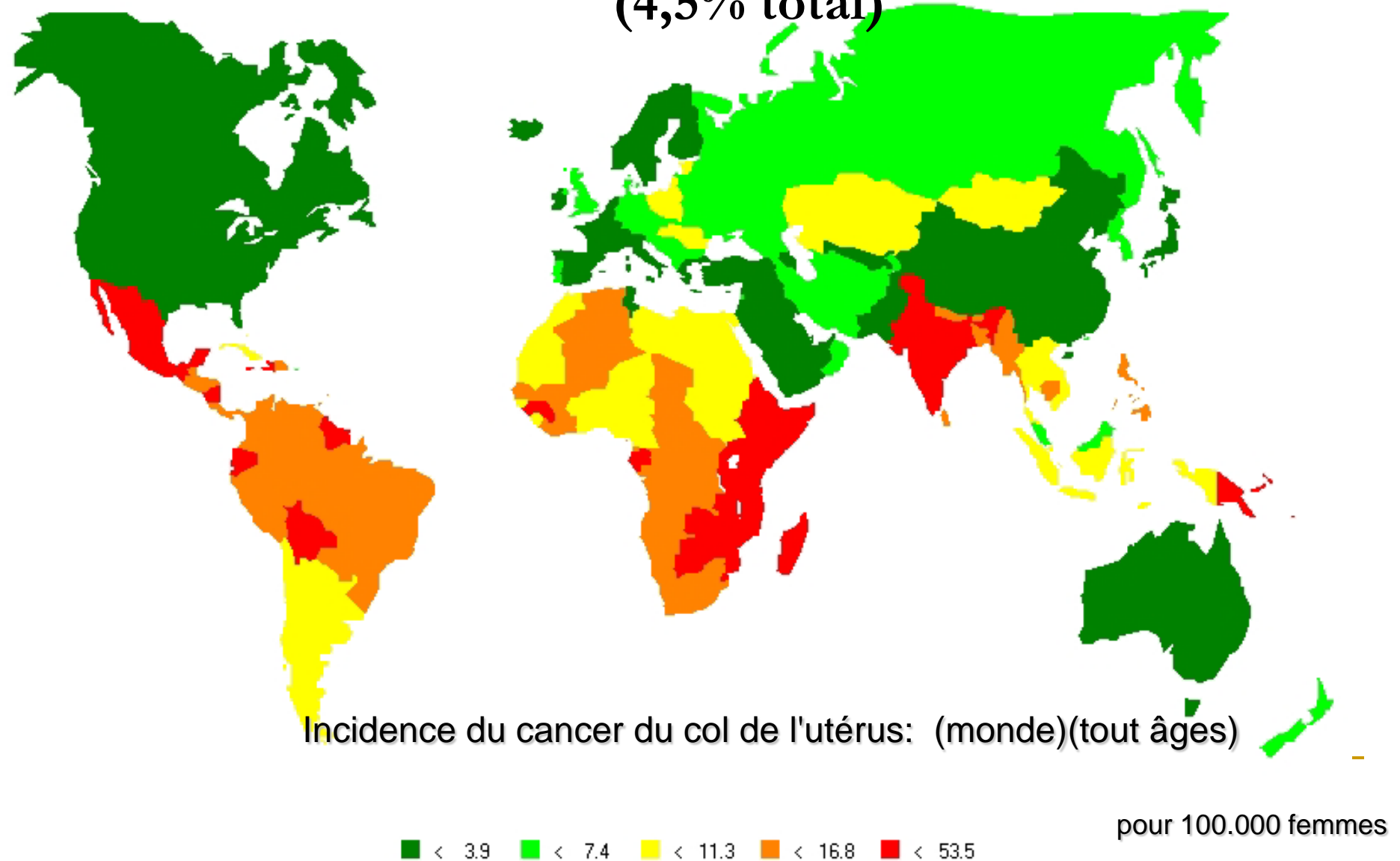
Épidémiologie du cancer du col de l'utérus

Un peu d'histoire

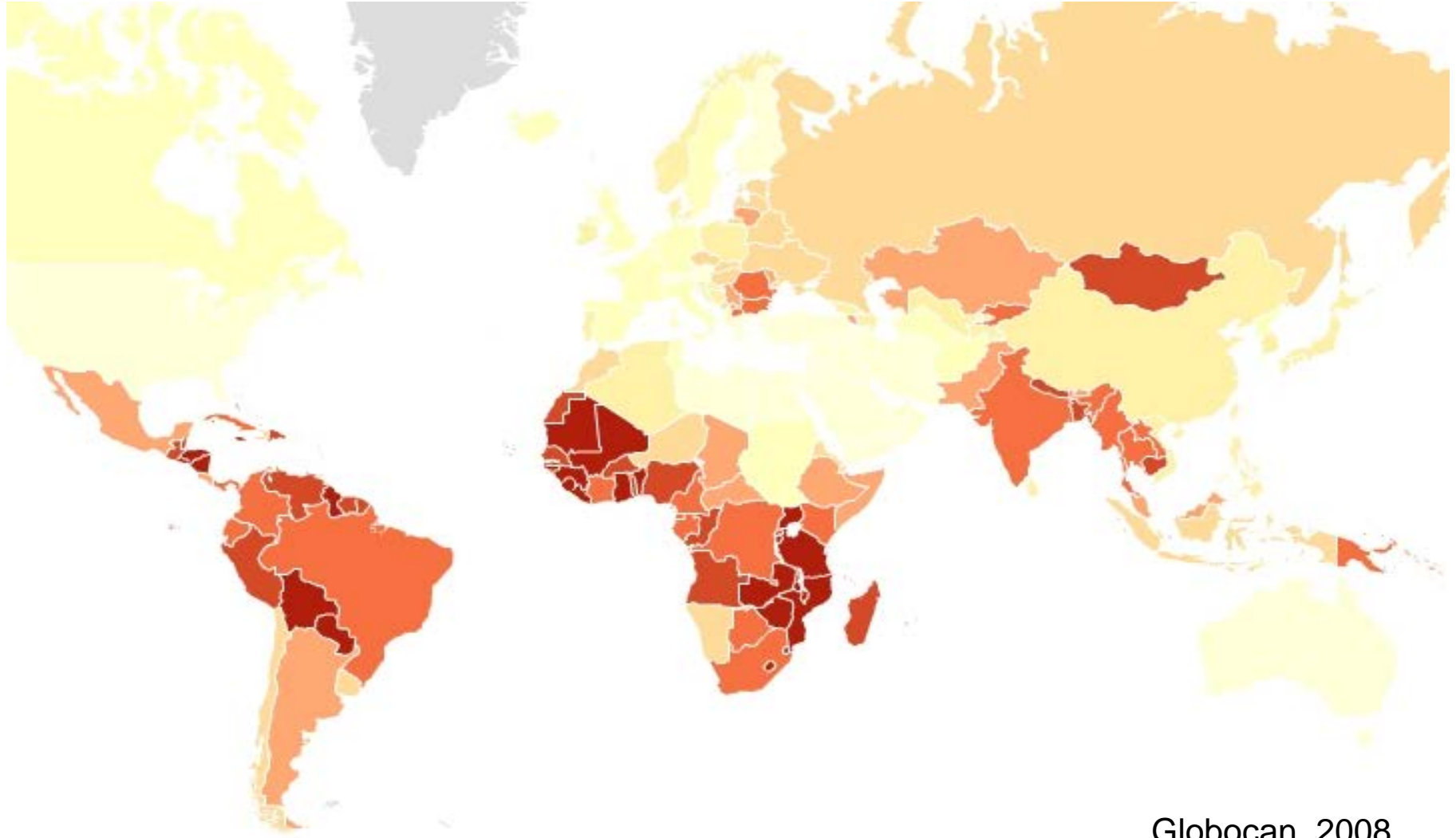
- **1850 : Rigoni Stern:** le cancer du col est une MST
 - **1965 :** La responsabilité de l'HSV est évoquée
 - **1975 : A Meisels** souligne la présence fréquente de koilocytes dans les lésions précancéreuses
 - **1975 : Harald zur Hausen :** Lien établi entre le cancer et le papillomavirus
 - **1980 :** Classification des différents génotypes d'HPV en haut risque (cancer) et bas risque (condylomes)
 - **1999 :** ADN d'HPV retrouvé dans 99,7% des cancers du col utérin
-

Epidémiologie(1)

Cancer du col de l'utérus: 493,000 cas en 2002
(4,5% total)



Epidémiologie (2)



Globocan, 2008



0 5.8 12.2 21.0 34.7 57

Age-standardised incidence rates per 100,000

Épidémiologie (3)

- L'incidence du cancer du col varie d'une région à l'autre du monde
 - Pays développés :
 - l'incidence du cancer invasif du cancer du col utérin diminue depuis 30 ans.
 - Représente 2 % des décès annuels aux USA en 1995, 3.8% des décès par cancer chez la femme en Europe pour un taux identique de 2 % de décès annuel.
-

Épidémiologie (4)

- ❑ Pays en développement : le cancer du col vient en tête des cancers génitaux de la femme
 - 1^{er} Cancer chez la femme en Afrique au Sud du Sahara
 - Incidence: 23% de tous les cancers féminins
 - ❑ Plus de 200 millions de sujets de 15 ans et plus sont à risque
 - 87% de décès parmi celles diagnostiquées
 - ❑ 71000 cas diagnostiqués chaque année
 - ❑ 62000 décès

Épidémiologie (5)

- PVD :
 - CI : 75,68%
 - Guinée : incidence = 90/100.000 femmes
 - Congo : 26% des cancers et 2^{ème} cancer après le cancer du Sein (Registre des cancers)
- PVD : 2^{ème} cause de mortalité par cancer chez la femme.

Épidémiologie (6)

■ Age :

- Incidence augmente progressivement à partir de l'âge de 30 ans;
- Age moyen de découverte : 55 ans ;
- MST : risque augmenté chez prostituées, patientes avec des partenaires sexuels multiples et/ou des premiers RS précoces.

+++ Rajeunissement depuis les années 1970 (moins de 35 ans) (HPV?)

Épidémiologie (7)

Facteurs de risque (1)

- Infection de la muqueuse du col utérin par le **HPV** = facteur de risque majeur.
 - Infection par **HPV 16 et 18** le plus souvent trouvée et corrélée au cancer du col utérin.
-

Épidémiologie (7)

Facteurs de risque (2)

- RS précoces
 - Mariages précoces
 - IST multiples/VIH
 - Partenaires multiples
 - Multiparité
 - Tabac
 - Alcool
-

Épidémiologie (8)

Facteurs de risque (3)

- Fréquence d'association avec HPV plus basse dans les dysplasies de bas grade (30% des lésions) que dans les dysplasies de haut grade où l'association est retrouvée dans 80% des cas, fréquence similaire à celle observée dans les cancers infiltrants.
-

Épidémiologie (9)

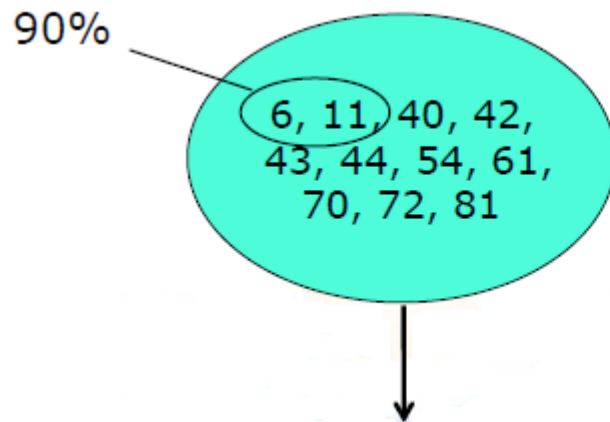
■ Papillomavirus

- Virus de 52 à 55 nm de diamètre, non enveloppés
 - Symétrie icosaédrique 72 capsomères
 - Ac. nucléique : ADN circulaire double brin (environ 8000 paires de base)
 - 118 ont été séquencés (96 retrouvés chez l'homme)
 - Virus non cultivables
-

Papillomavirus

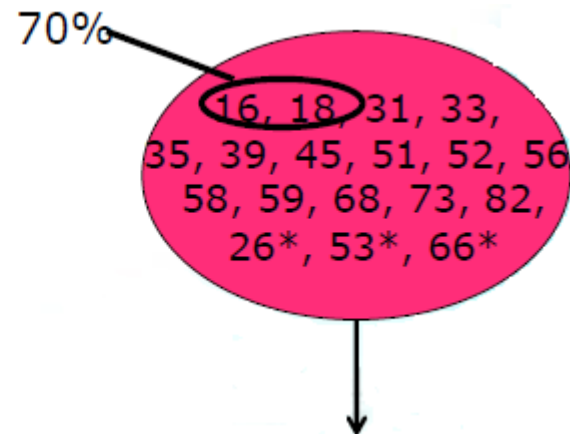
■ Classification des génotypes d'HPV

HPV à bas risque (BR)



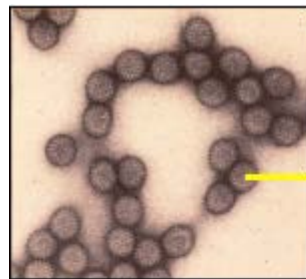
Condylome ou LSIL

HPV à haut risque (HR)

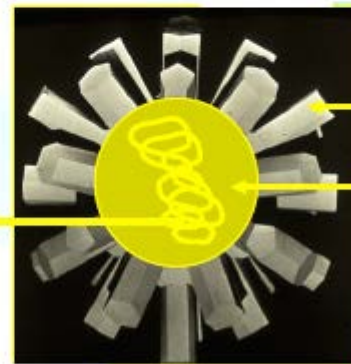
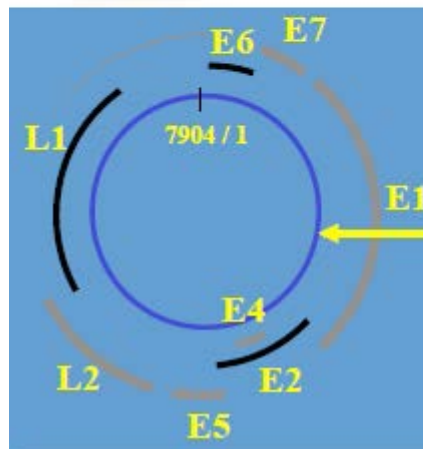
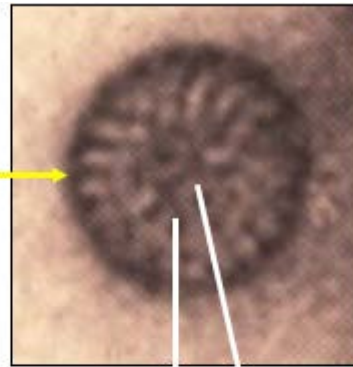


**Evolution possible vers HSIL
ou cancer**

Structure des papillomavirus



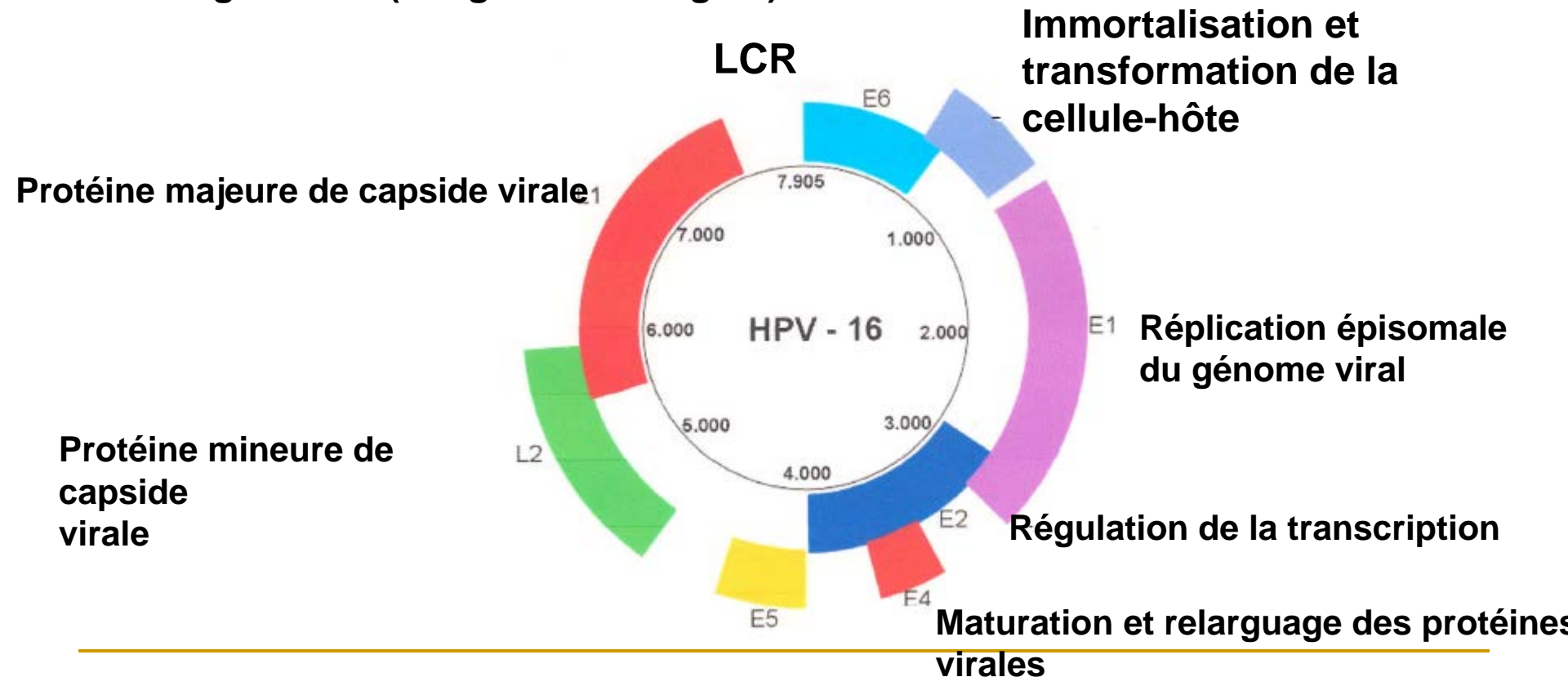
Virions



Protéines de capside
Génome

Papillomavirus

- **Génome de l'HPV avec ses 3 cadres de lecture(ORF):**
 - Région E région de transcription précoce
 - Région L région de transcription tardive
 - Région LCR (Long Control Region)



Acquisition de l'HPV (1)

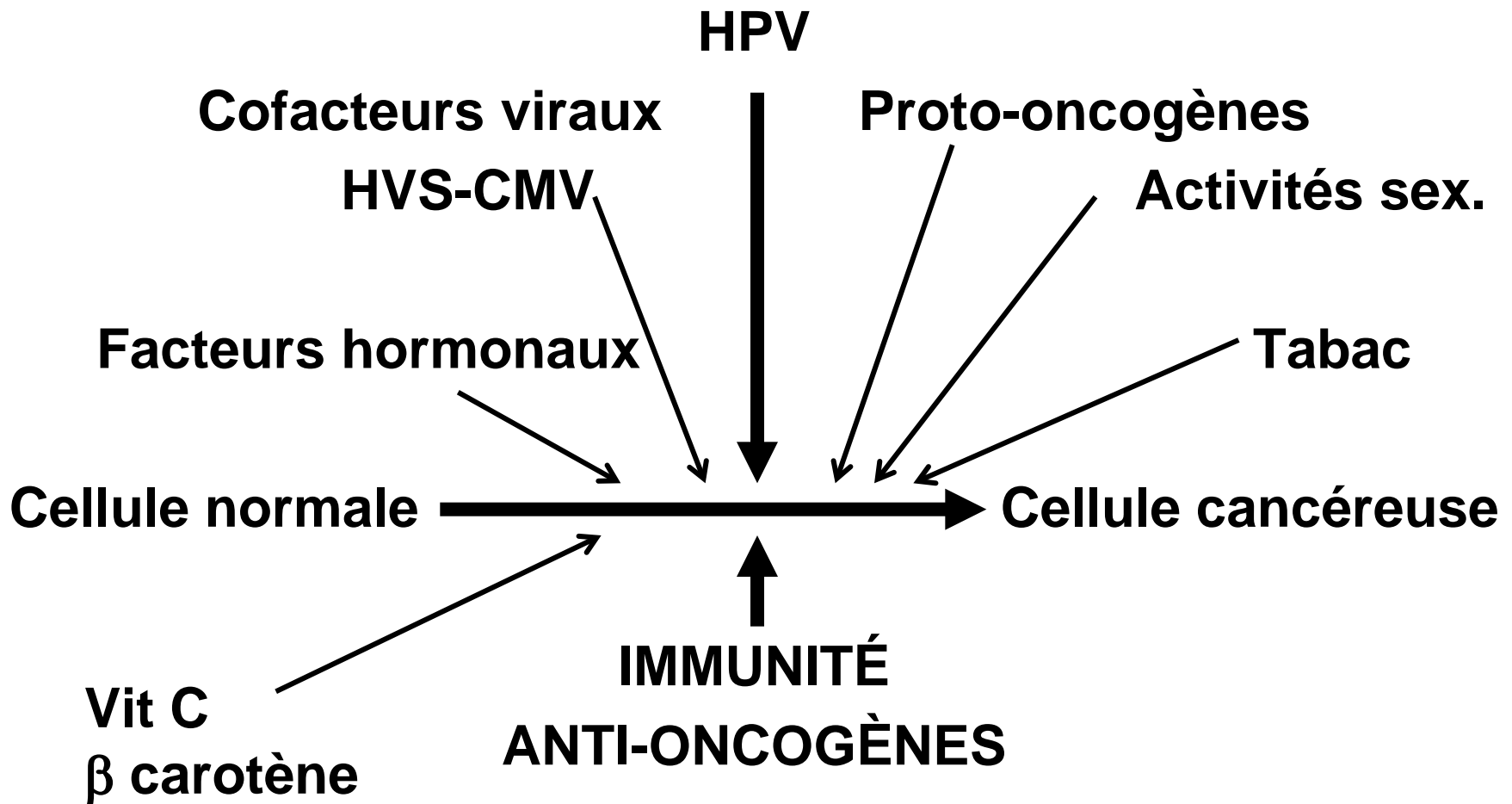
Mode de transmission des Papillomavirus génitaux

Voies de transmission	Évidence de la transmission	Importance de la transmission
Sexuelle		
• Muqueuses génitales	++++	++++
• Sperme	+	+/-
• Oro-génitale	+++	+
Transmission mère-enfant		
• Verticale	+	+/-
• Pendant l'accouchement	+++	+
Transmission horizontale non sexuelle		
• Mains contaminées	++	+
• Objets contaminés	++	+/-

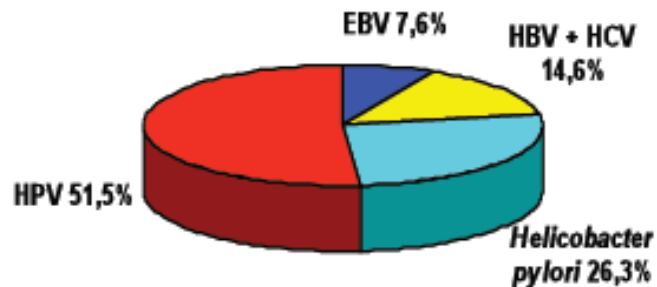
Acquisition de l'HPV (2)

- Acquisition dans les premières années de la vie sexuelle (incidence \approx 20%/an)
 - Infection multiple possible
 - Rôle du nombre de partenaires sexuels
 - Réduction du risque (70%) par usage systématique du préservatif (*N. Engl. J. Med. 2006, 354:26456-54*)
 - Possibilité d'infection en l'absence de pénétration (*Am. J. Epidemiol. 2003, 157: 218-226*)
-

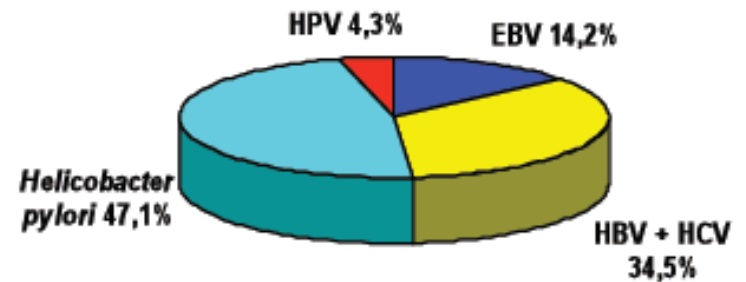
Facteurs de carcinogenèse cervicale



Estimation de l'incidence annuelle des cancers liés aux agents infectieux



Incidence chez les femmes :
1 006 500 : 19,9 % des cancers



Incidence chez les hommes :
1 025 500 : 17,7 % des cancers

zur Hausen H. - WILEY – VCH. 2006

Cancers attribuables aux HPV

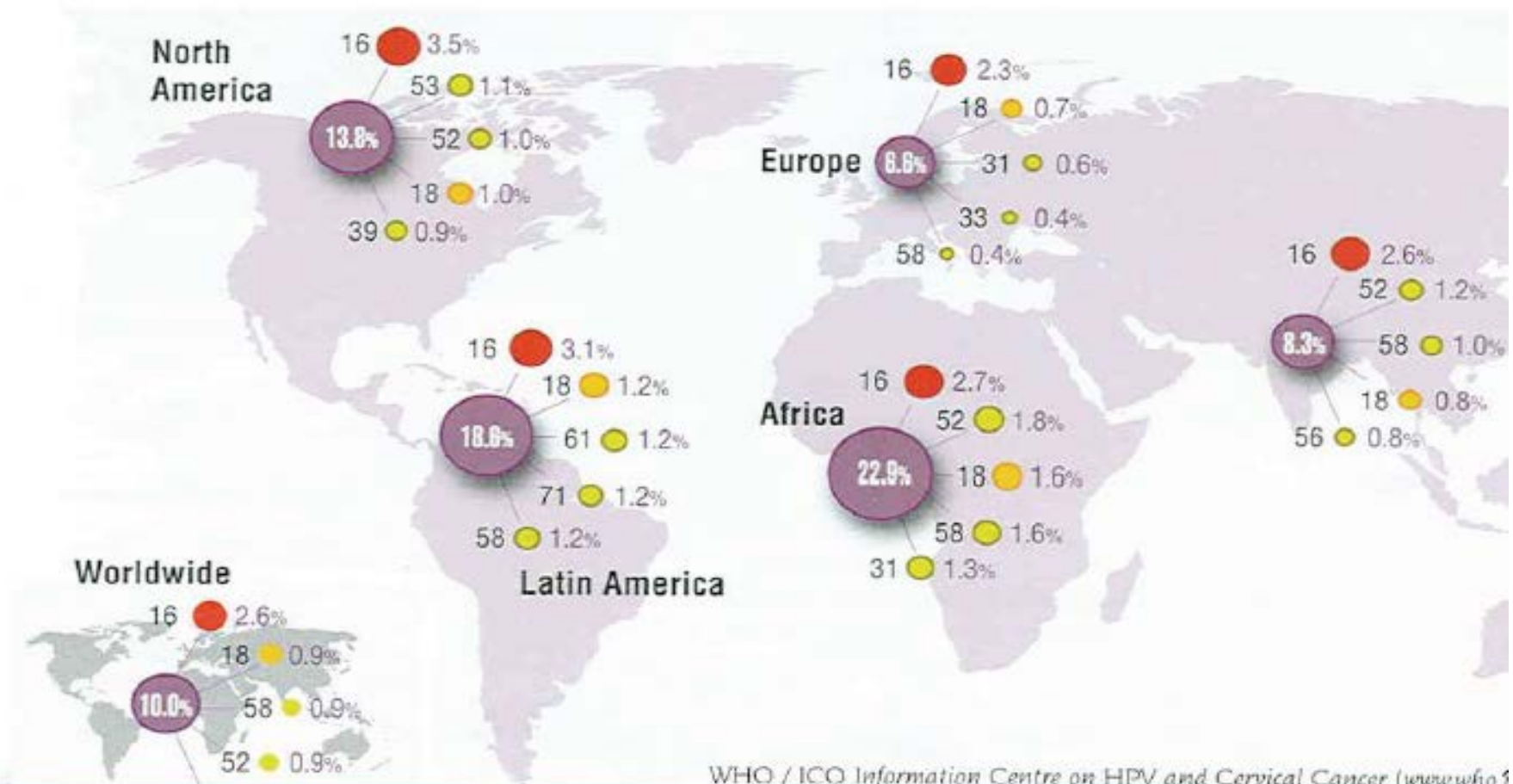
Localisation	Nombre	Nombre(%) attribuable à HPV	Fréquence HPV 16+18
Col utérus	492 800	492 800 (100%)	70%
Pénis	26 300	10 500 (40%)	63%
Vulve, vagin	40 000	16 000 (40%)	80%
Anus	30 400	27 300 (90%)	92%
Bouche	274 300	8 200 (3%)	95%
Oropharynx	52 100	6 200 (12%)	90%

Parkin & Bray, Vaccine 2006, 24 suppl. 3 : S3-S25

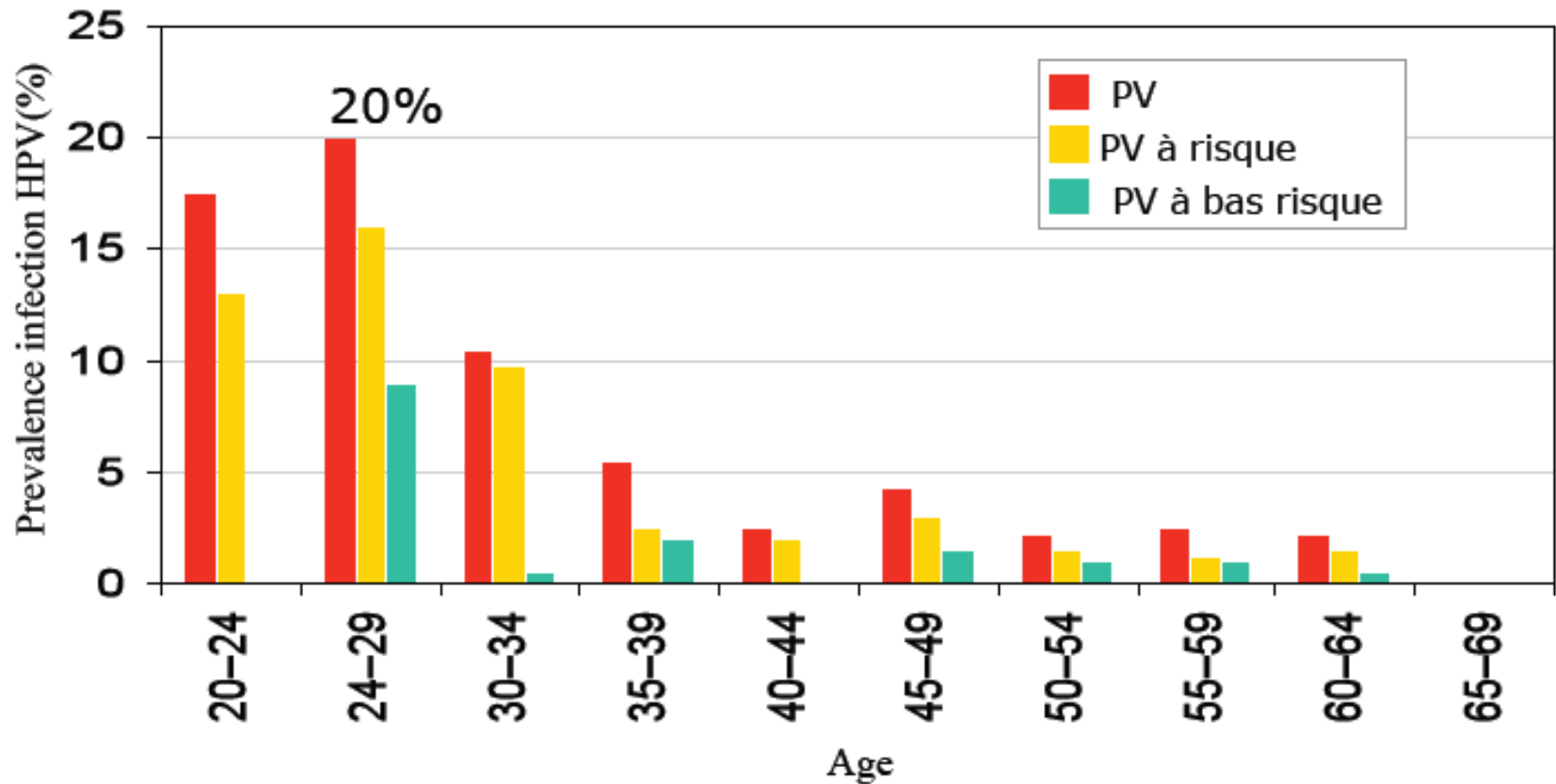
Risque d'exposition orale aux HPV

	OR
Nb Partenaires Sex. Oral	
2 -10	2,37
≥ 10	5,20
Nb Partenaires Sex.	
0 - 5	1
6 – 25	1,23
≥ 26	3, 91
Tabac	3,86
Alcool	1,29

Prévalence de l'infection à HPV en fonction des pays



L'infection à HPV est plus fréquente chez la jeune femme



Where PV = PapillomaVirus. 1. Koutsky. *Am J Med.* 1997;102:3-8. 2. Jacobs et al. *Int J Cancer.* 2000;87:221-227.

Clairance des HPV (1)

- *Insga - Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent, 2007*

HPV BR (6/11)
8 mois (4-12)

12 mois : 70 %
24 mois : 100 %

HPV HR (16/18)
16 mois (14-20)

12 mois : 40 %
24 mois : 75 %
36 mois : 90 %

Le système immunitaire joue un rôle clé
dans la clairance virale

Clairance des HPV (2)

- Infection le plus souvent TRANSITOIRE avec disparition des anomalies cytologiques et histologiques
 - Clairance virale importante
 - ❑ 70% à un an en moyenne, plus de 90% à 3 ans en moyenne
 - ❑ Plus précoce pour les HPV de bas risque que pour les HPV de haut risque clairance rapide avant l'âge de 30 ans
 - ❑ Plus tardive pour les HPV 16 en particulier
-

Histoire naturelle du cancer du col

Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (1)

- Évolution de la maladie: plusieurs années
 - Environ 1,4 millions de femmes de par le monde vivent avec le cancer du col
 - Deux à cinq fois plus (jusque 7 millions) de femmes pourraient présenter des lésions précancéreuses qu'il faut identifier et traiter.
-

Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (2)

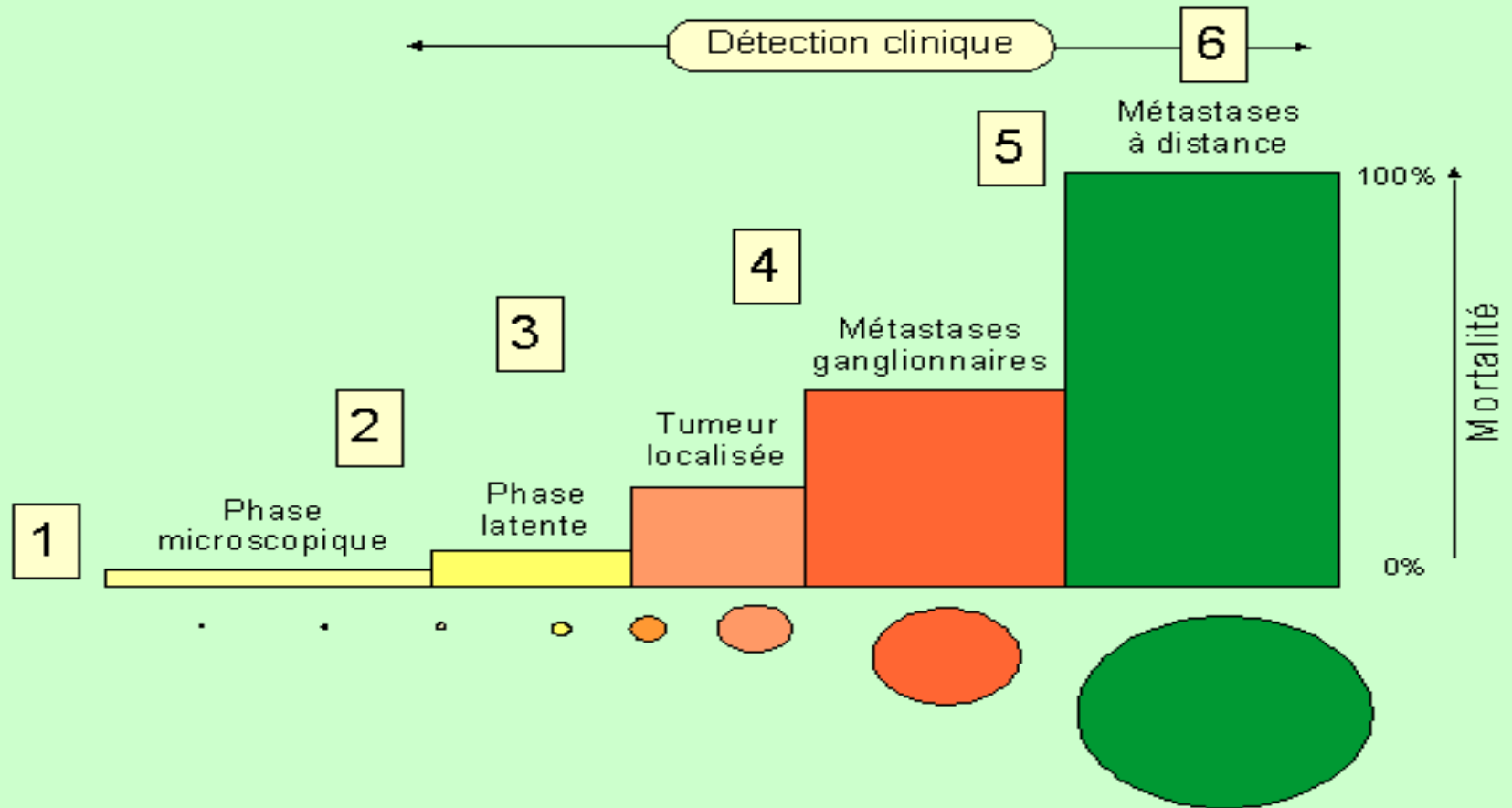
- S'il n'est pas détecté et traité à temps, le cancer du col est presque toujours fatal.
 - Maladie surtout des populations pauvres et vulnérables
 - Impact : familles et communautés qui dépendent essentiellement des femmes comme pourvoyeuses de soins et de revenus.
-

Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (3)

Phase de dépistage :

- Phase dite précancéreuse qui peut déjà être dépistée par :
 - IVA-IVL
 - FCU (phase microscopique)
 - Phase latente
 - Phase de tumeur localisée : FCU = desquamation des cellules cervicales
-

Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (4)



CNGOF

Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (5)

- **Mode d'action de l'HPV**
 - HPV attaque les épithélium malpighiens et pénètre par les couches basales

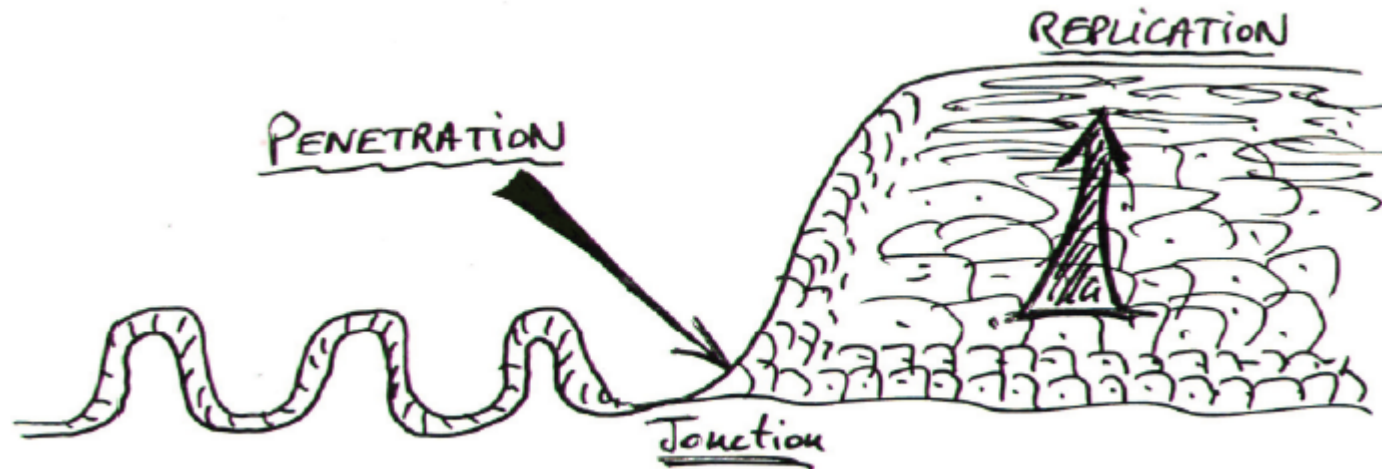
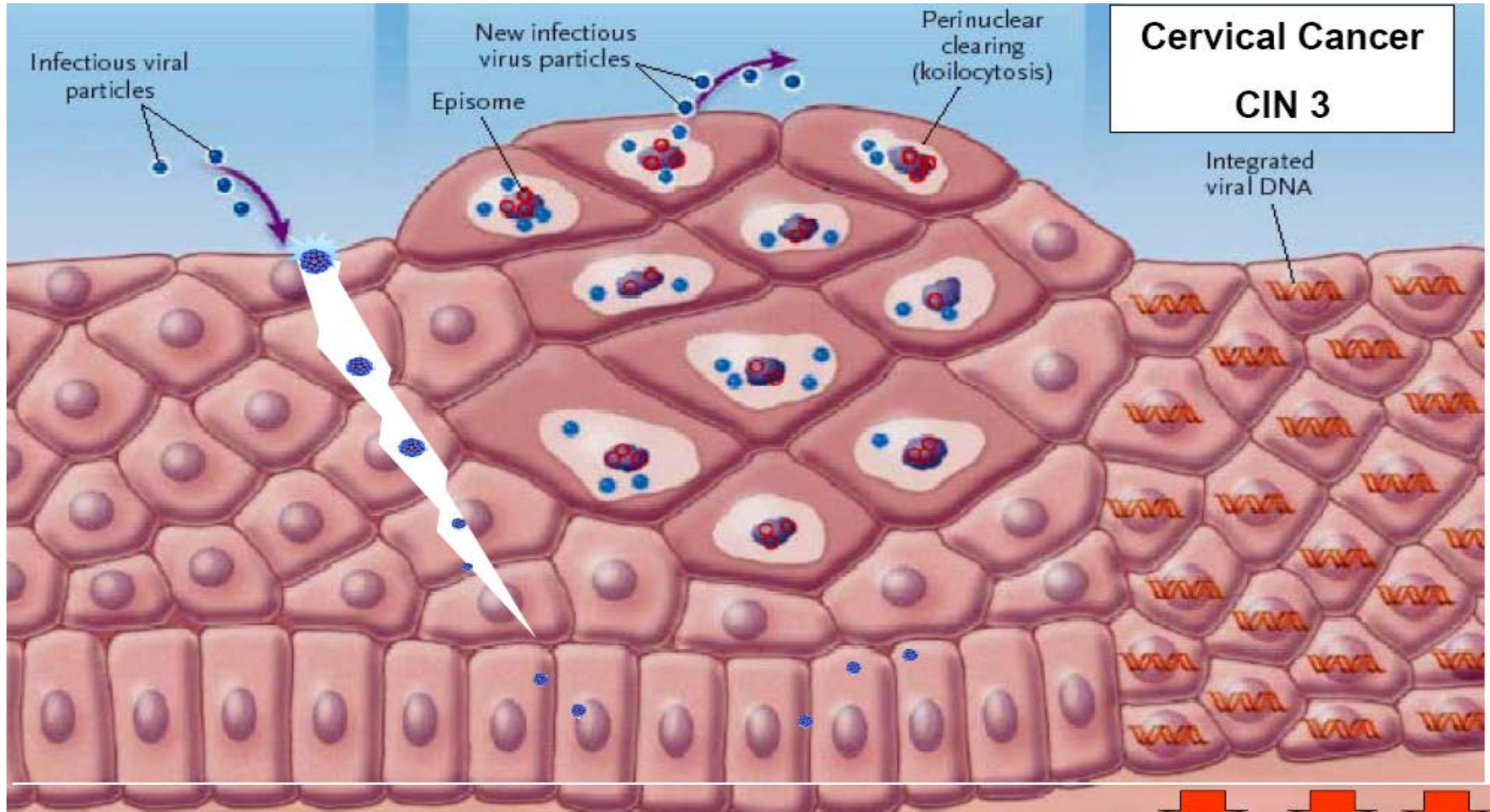


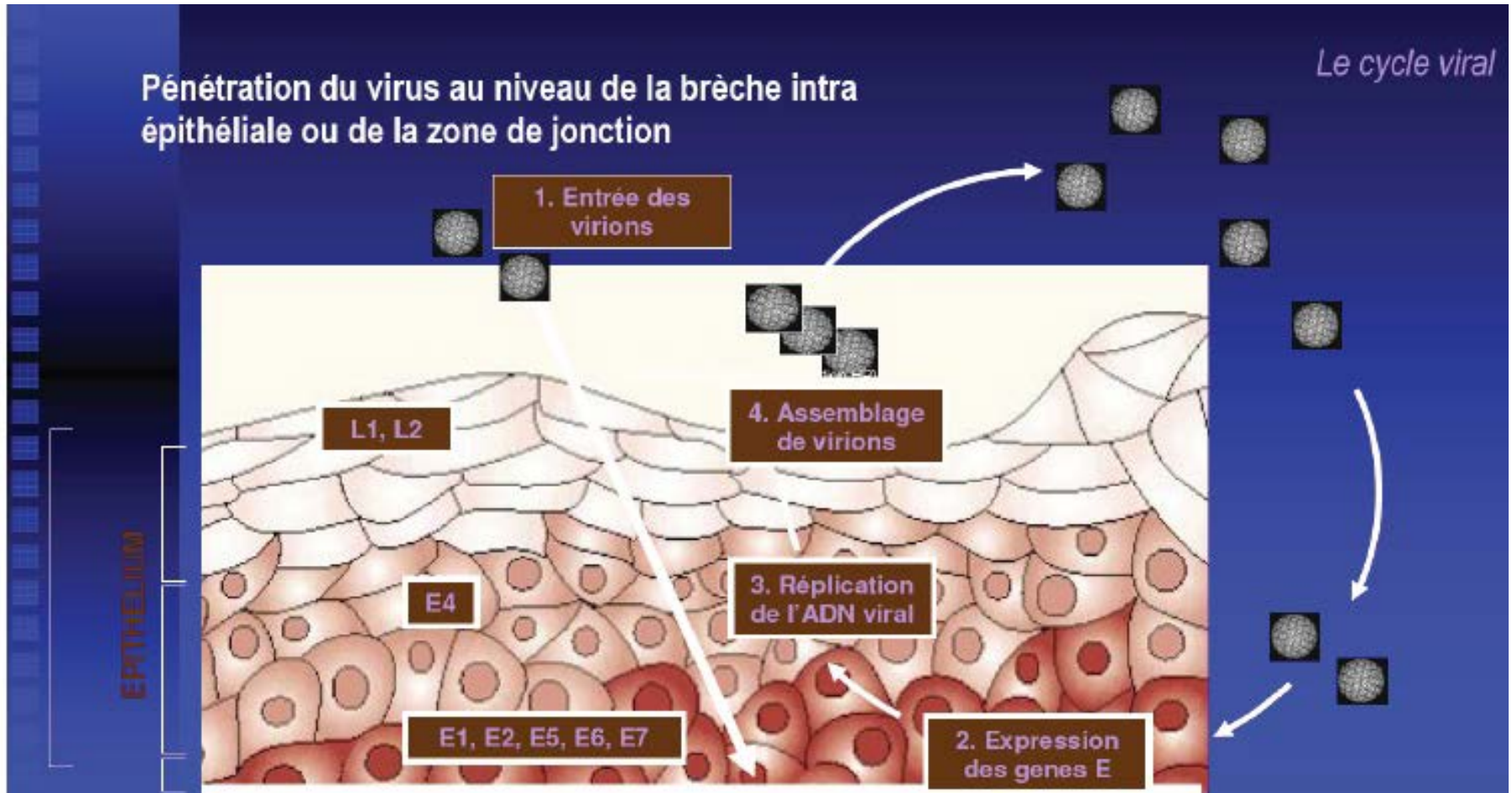
Schéma Dr E Darnis

Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (6)



Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (7)

Évolution de l'infection à HPV



Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (8)

HPV pathogénie

■ Mécanismes de carcinogénèse :

– HPV haut risque (oncogènes)

□ infection latente

– ADN viral libre

– réplication nulle

□ intégration de l'ADN viral au génome

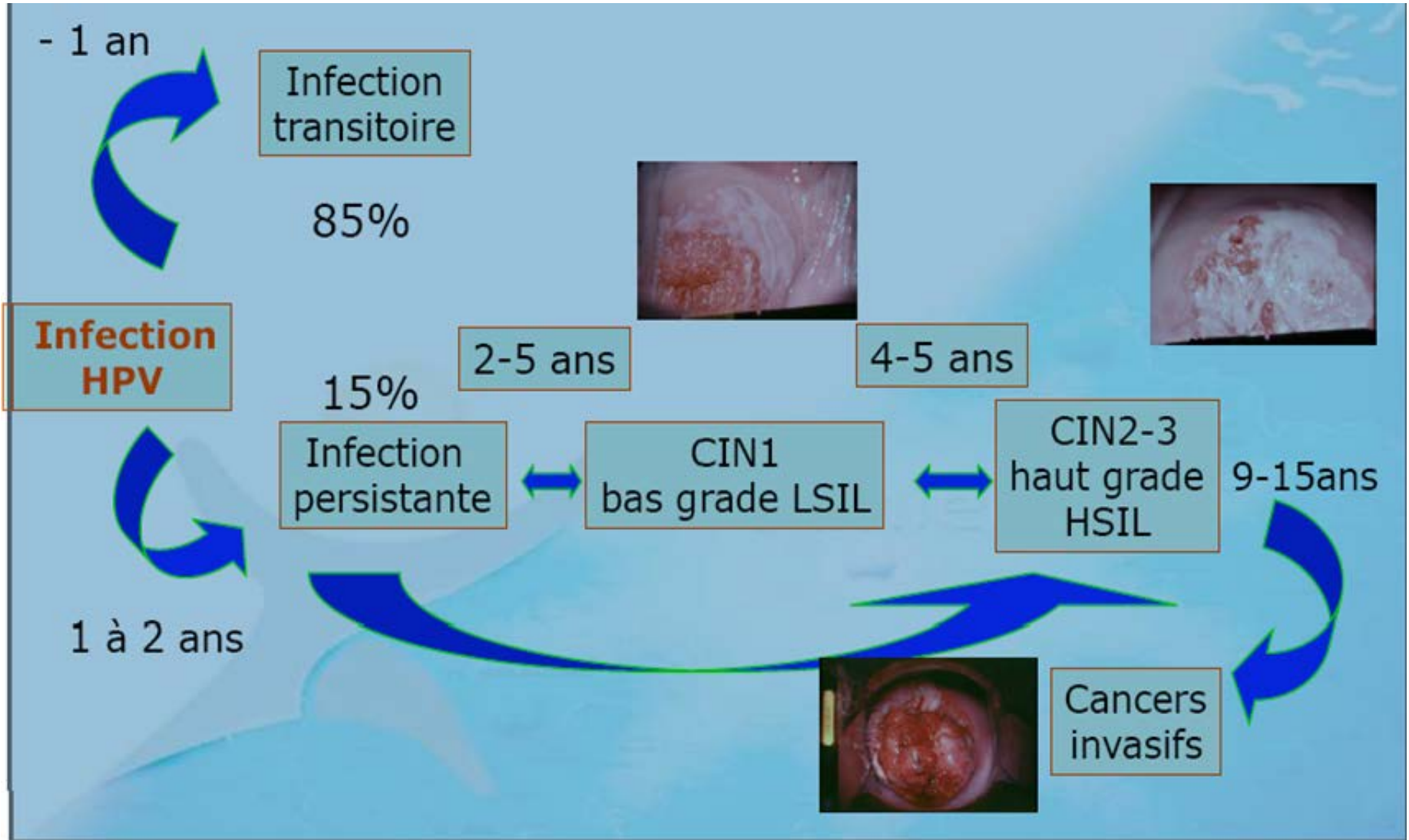
– ouverture boucle d'ADN HPV en E2

– perte de la répression de transcription de E6 et E7

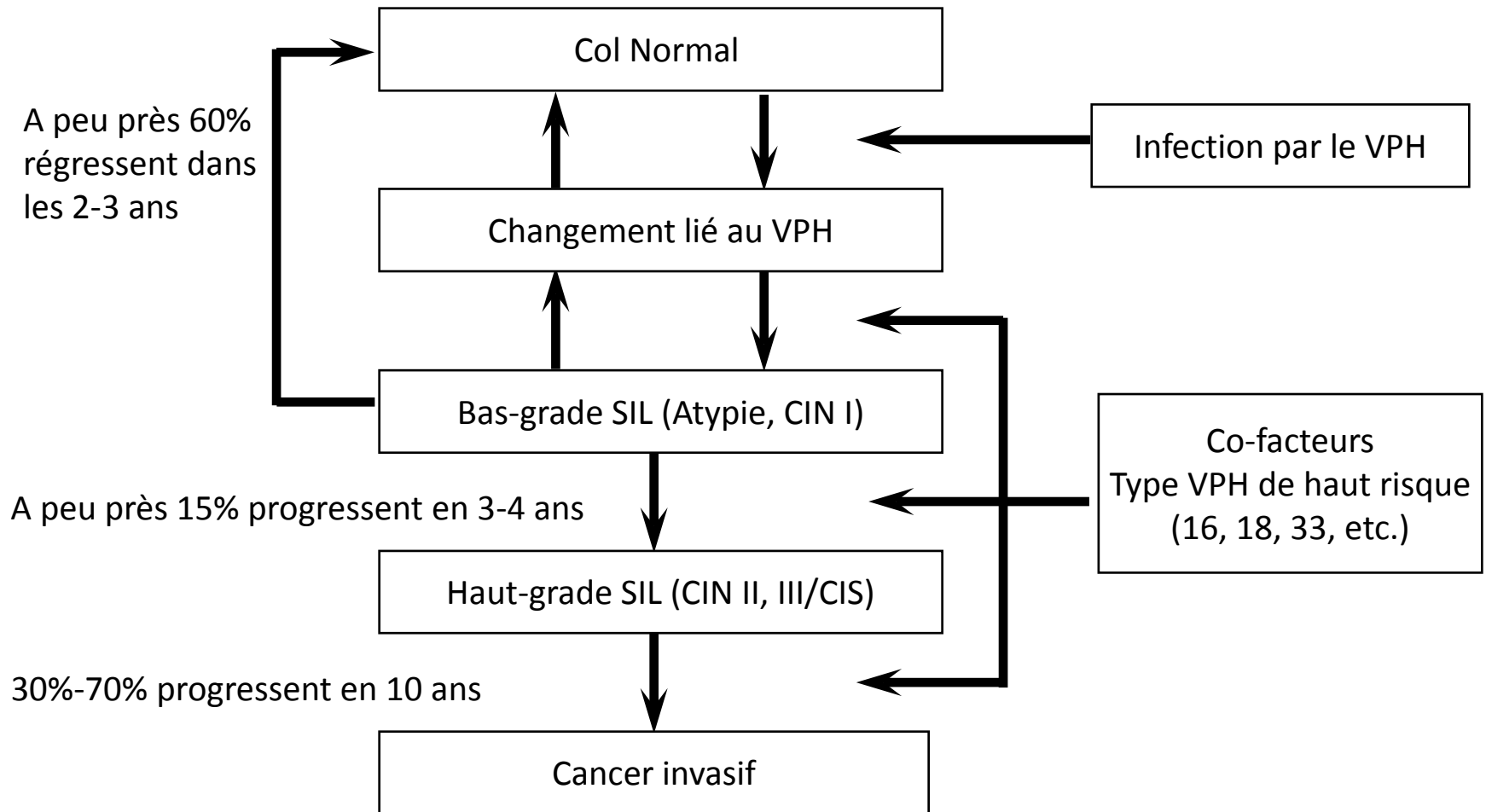
– augmentation production E6 et E7 interagissent avec protéines suppresseurs de tumeur p53 et p 105RB

– activation de proto-oncogènes (c-myc, c-ras)

Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (9)

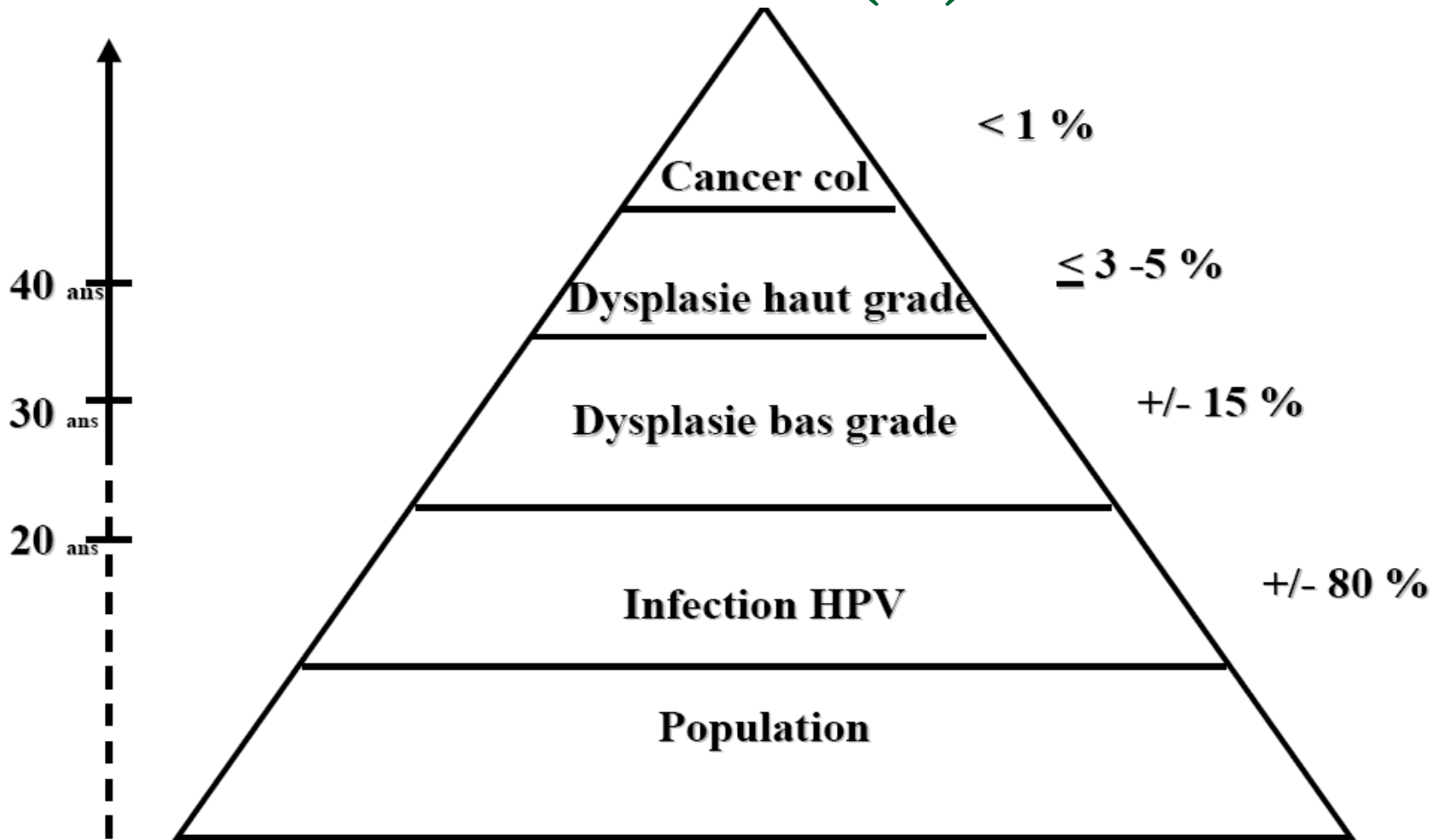


Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus(10)



Source: Sherris 1998; Bishop et al 1995.

Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (11)



Cancer du col = conséquence rare d'une infection fréquente

Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (12)

- **Persistance d'une infection à HPV oncogène = facteur de risque majeur du cancer du col utérin**
 - **MAIS: facteur nécessaire mais non suffisant : moins de 3% des femmes infectées par HPV 16 développeront un cancer du col au cours de leur vie**
-

Conclusion

- Agent causal identifié
 - Mécanisme de la cancérogénèse connu
 - Mais on ne sait pas pourquoi certains CIN à haut grade progressent et d'autres pas
-

Prévention et dépistage

Prévention et dépistage

- Il n'existe pas de mesures de prévention du cancer du col utérin ayant fait la preuve de leur efficacité.
 - Le dépistage est par contre particulièrement efficace grâce à la pratique du FCU et/ou IVA/IVL.
-

Prévention du cancer du col (1)

■ Prévention primaire









- Education pour réduire les comportements sexuels à haut risque
 - Utilisation des préservatifs,
 - Limitation du nombre de partenaires,
 - Changement dans les comportements sexuels
 - Vaccination
-

Vaccination

Prophylactic HPV VLP Vaccines

	Quadrivalent (Merck)	Bivalent (GSK)
Licensure status	Licensed in > 70 countries	Filed in US, Europe
Marketing status	Launched in > 80 countries	Licensed in Europe and many countries
Target groups	Girls/Women age 9-26 (age varies by country) Boys (Australia)	Girls proposed
Indications	Cervical cancer Precancerous/dysplastic lesions: CIN 2/3, CIN 1, AIS, VIN 2/3, VaIN 2/3 Genital warts	Proposed: Cervical cancer Precancerous/dysplastic lesions: CIN 2/3, CIN 1, AIS
Brand names	Gardasil, Silgard	Cervarix

Composition des vaccins quadrivalent et bivalent

	 GARDASIL®				 CERVARIX®	
Antigène : Types d'HPV						
VLP L1 technologie de production	Protéine L1 de la même taille que celle des virus natifs Levure				Protéine L1 tronquée ³ Cellules d'insecte	
Doses (µg)	20	40	40	20	20	20
Adjuvant	AAHS : - sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (225 µg) (Merck)				AS04 : - hydroxyde d'aluminium - monophosphoryl lipide A (500 µg/50µg) (MPL, Corixa / GSK)	
Indications	- Lésions précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin - Cancer du col de l'utérus - Verrues génitales (condylomes acuminés)				- Lésions précancéreuses du col de l'utérus - Cancer du col de l'utérus	



GARDASIL

Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] [Recombinant, adsorbed]
Humaner Papillomavirus-Impfstoff [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert)

Suspension for injection in a pre-filled syringe.
1 dose, 0.5 ml pre-filled syringe with a ferrule guard
and 2 needles
intramuscular [i.m.] use.
Induktionsinjektion in einer Fertigspritze
1 Dosis zu 0,5 ml in einer Fertigspritze mit Kanülenschutzvorrichtung
und 2 Nadeln
intramuskulär [i.m.] verabreichen




sanofi pasteur MSD




1 dose (0,5 ml) contient:

Protéine L1 d'HPV de type 16 ^{1,2}	20 microgrammes
Protéine L1 d'HPV de type 18 ^{1,2}	20 microgrammes
¹ avec adjuvant A504 contenant : 3-O-desacyl-4'- monophosphoryl lipide A (MPL) ²	50 microgrammes
² adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH) ₃)	0,5 milligrammes Al ³⁺ au total
Chlorure de sodium/ Phosphate monosodique dihydraté/ Eau pour préparations injectables	

Cervarix[®]

Suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin Papillomavirus Humain [Types 16, 18]
(Recombinant, avec adjuvant, adsorbé)

1 dose (0,5 ml)
1 seringue préremplie + 1 aiguille
Voie intramusculaire

 GlaxoSmithKline

Effacité contre les maladies liées au type de HPV inclu dans le vaccin chez les femmes non infectées par le HPV âge 15-26 ans

- **Les femmes incluses dans les essais l'étaient indépendamment de leur statut HPV**
 - **Les résultats pour les deux vaccins étaient très similaires**
 - **Les données des grands essais de phase III sont publiés pour le vaccin quadrivalent**
 - **Chez les femmes non infectées par le VPH (16 ou 18):**
 - **Effacité contre les infections persistantes dues à ce type était de plus de 90% chez les femmes ayant eu les 3 doses**
 - **Effacité contre les CIN 2 (bivalent) ou CIN 2/3/AIS (quadrivalent) due aux types 16 ou 18 était de presque 100%**
-

Quelle est l'efficacité vaccinale contre les maladies/infections liés aux souches incluses dans le vaccin chez les femmes VPH naïve à l'inclusion?

- Les résultats pour les deux vaccins sont très comparables
 - Efficacité contre les infections persistantes dues aux souches 16 et 18 est de plus de 90% chez les femmes qui ont reçu les trois doses
 - L'efficacité contre CIN 2 (bivalent), ou contre CIN 2/3/AIS (quadrivalent), dues aux souches 16 et 18 est proche de 100% avec un haut degré de certitude pour le vaccin quadrivalent.
-

Vaccination des jeunes filles de 14 ans : bénéfices attendus en France

Estimation du nombre de cas évités par la vaccination de 80% d'une
cohorte* de 370 000 jeunes filles de 14 ans

Vacciner **142** jeunes filles évite ...



* Estimation réalisée d'après un modèle de Markov

Cohorte suivie à vie (85 ans) et bénéficiant d'une prévention par dépistage + vaccination - couverture vaccinale = 80 %

Paramètres vaccinaux : efficacité = 100% sur les HPV 6, 11, 16, 18 - Durée de protection = vie entière

Bergeron C. et al. Abstract PS26-07, 24th IPV, Beijing 2007

Tolérance du vaccin

- Tolérance à court et moyen terme très satisfaisante (NP1)
 - Effets indésirables fréquents sur le site d'injection (> 80%)
 - Effets systémiques transitoires (> 50%)
 - faible intensité
 - aucune influence sur le déroulement du protocole vaccinal (99.8%)
 - Pas d'effet délétère sur l'issue des grossesses (NP1)
 - Si une grossesse survient au cours de la vaccination, suspendre les injections et les reprendre après l'accouchement (NP4)
 - *Des études de pharmacovigilance sont en cours afin de détecter d'éventuels effets indésirables rares qui ne peuvent être encore observés et confirmer la sécurité des vaccins à long terme chez les femmes et leurs futurs enfants (phase IV).*
-

Risque materno-fœtal du vaccin

	Bivalent (Cervarix®)	Témoin (Havrix®)	Quadrivalent (Gardasil®)	Témoin (placebo)
Grossesses observées	665	685	1598	1627
Grossesses en cours	201 (30%)	233 (34%)	283 (18%)	290 (18%)
Grossesses terminées	464	452	1315	1337
Pertes fœtales	153 (33%)	144 (32%)	447 (34%)	489 (37%)
Abrts spontanés	66 (14%)	51 (11%)	301 (23%)	322 (24%)
IVG	87 (19%)	93 (21%)	146 (11%)	167 (13%)
Accouchements	274 (59%)	272 (60%)	868 (66%)	848 (63%)
Enfants normaux	270 (58%)	264 (58%)	802 (61%)	795 (59%)
Enfants anormaux	4 (0,9%)	8 (1,8%)	64 (5%)	50 (3,7%)
Anom. congénitales	ND	ND	20 (1,5%)	15 (1,1%)
Autres anomalies	ND	ND	44 (3,5%)	35 (2,6%)

Paavonen J, et al. Lancet 2007;369:2161-70

The FUTURE II Study Group. N Engl J Med 2007;356:1915-27

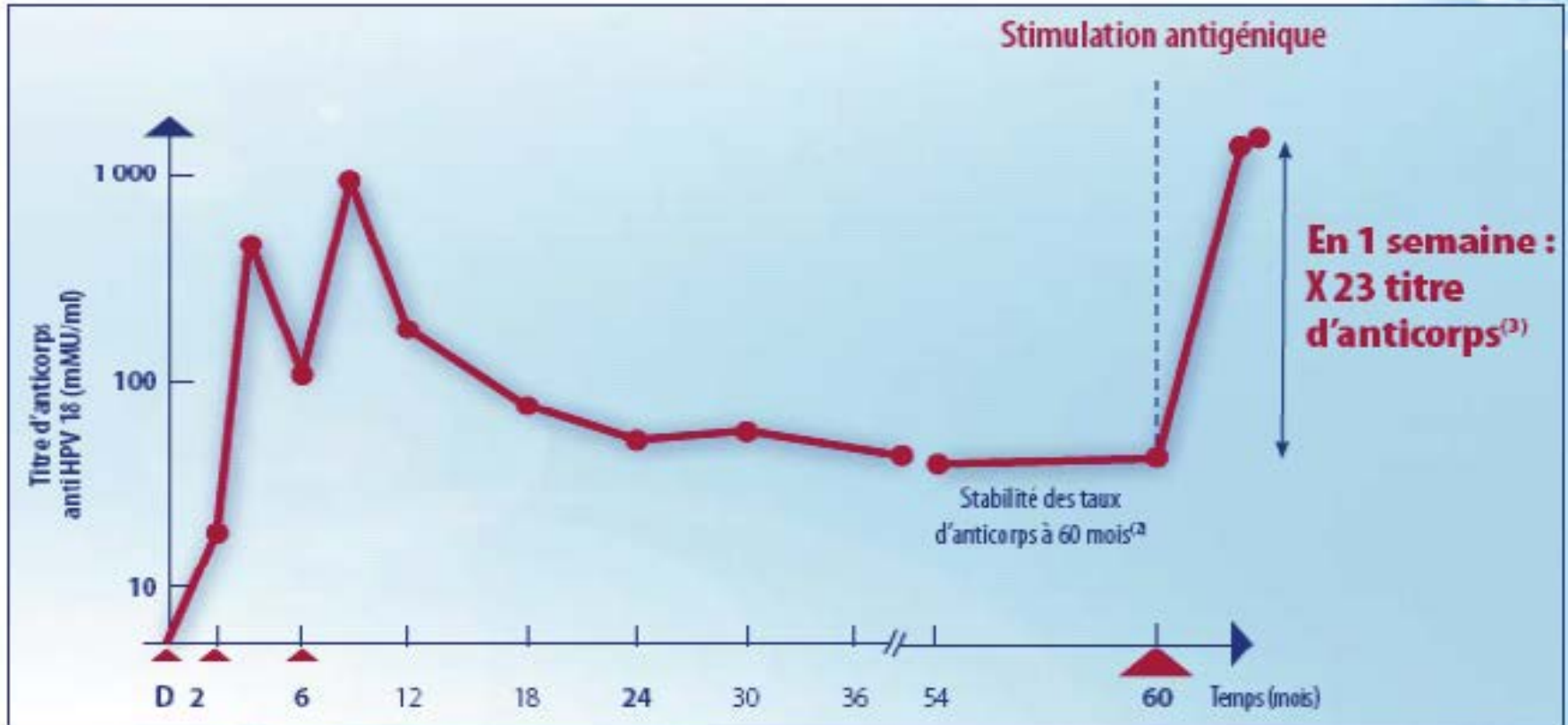
Durée de protection du vaccin

- Efficacité confirmée à 5 ans (NP1)
 - sur la prévention des infections persistantes (95%)
 - sur la prévention des dysplasies cervicales (100%) induites par les HPV 16 et 18
 - Efficacité des vaccins au delà de 5 ans ?
 - Rappel nécessaire ?
 - Réponse anamnesticque de qualité obtenue après une injection vaccinale quadrivalente 5 ans après primo vaccination (NP2).
-

Gardasil® : quelle durée de protection ?

➤ Une mémoire immunitaire démontrée
(Olsson SE et al. Vaccine 25 (2007); 4931-39)

Etude 007 : Suivi des taux d'Ac anti-HPV sur 60 mois.
241 femmes de 16 à 23 ans



Mais le rappel sera-t-il nécessaire ?

Comment vacciner?

- Conservation : +2°C à +8°C
 - Deltoïde en IM
 - Schéma :
 1. **M0 M2 M6 (quadrivalent)**
 2. **M0 M1 M6 (bivalent)**
 - En cas d'oubli les trois doses doivent être administrées en 12 mois
 - Importance de la 3^{ème} dose pour l'immunité à long terme
 - Les vaccins ne sont pas interchangeables
-

Qui vacciner?

- Les jeunes filles « naïves »
-

Recommandations européennes

Pays	Age	Rattrapage
Allemagne	12-17	
Autriche	9-26	
Belgique	10-13	→15
France	14	→23
Italie	12	
Luxembourg	11-12	→16
Suisse	11-14	→19

Recommandations françaises mars 2007

Jeunes filles de 14 ans

Rattrapage : 15 – 23 ans

- En l'absence de rapport ou dans l'année
après 1ers RS au plus tard

Promouvoir le dépistage...

Et les hommes ?

- Habituellement les vaccins sont pour filles et garçons
- HPV vaccine pour les filles de 12 ans
 - ↘ cancer = 62%
- HPV vaccine pour filles et garçons
 - ↘ = 64% (+ 2%)

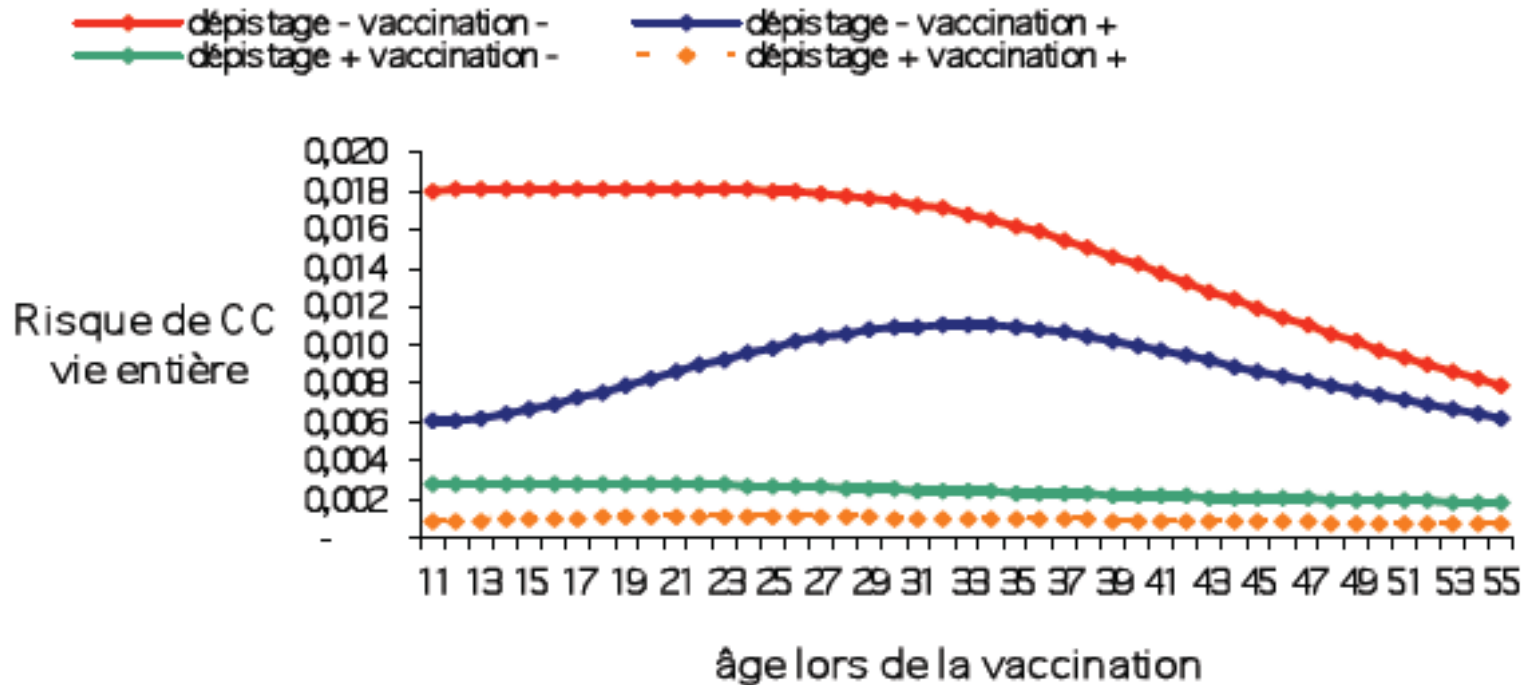
Taira AV, Emerg Infect Dis 2004; 10: 1915-23

Perspectives de la vaccination

- Vaccin nonavalent (HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58)
 - Administration unique
 - Voie muqueuse
-

Vaccination et dépistage (risque individuel)

- Les résultats confirment l'intérêt d'associer vaccination et dépistage



B. DETOURNAY Cemka-Eval

En complément du dépistage, l'effet du vaccin est important à tout âge

Recommandations actuelles : analyse de sensibilité

Vaccination des filles de 14 ans avec rattrapage 15-23 ans sans prise en compte de l'âge de démarrage de la sexualité

Population \approx population française actuelle (cohortes de naissance = 370 000 filles par an)

Nombre de CCU évités (% de réduction)	Couverture vaccinale				
	0%	50%	60%	70%	80%
50%	+17,3%	-17,3%	-24,7%	-32,2%	-39,8%
60%	Base 3400CCU	-29,6%	-35,9%	-42,3%	-48,8%
70%	-17,3%	-41,8%	-47,1%	-52,4%	-57,8%
80%	-34,5%	-54,1%	-58,2%	-62,5%	-66,8%

Situation actuelle

B. DETOURNAY Cemka-Eval

Prévention du cancer du col (2)

■ Prévention secondaire (1)

- Identification et traitement des lésions précancéreuses avant qu'elles ne progressent vers un cancer du col;
 - Identification et traitement des cancers précoces.
-

Prévention du cancer du col (3)

Prévention secondaire (2)

- Pourquoi de nouvelles approches sont nécessaires (IVA/IVL)?

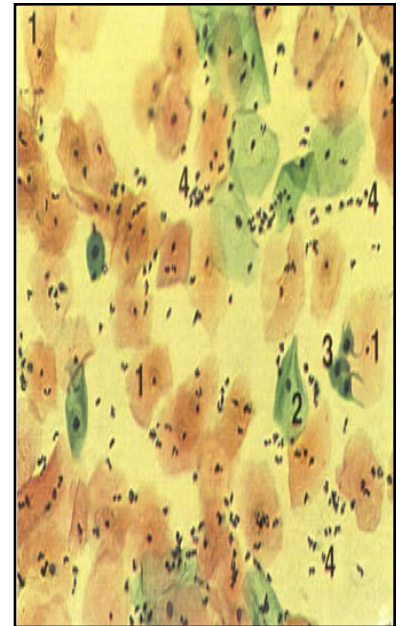
Les méthodes de dépistage disponibles et acceptées ne sont ni pratiques ni accessibles à la majorité des femmes vivant dans de nombreux pays (FCU, colposcopie)

Prévention du cancer du col (4)

Prévention secondaire (3)

■ le frottis

- ❑ Test de dépistage le plus commun
- ❑ Examen microscopique
- ❑ Nécessite des infrastructures coûteuses



Prévention du cancer du col (5)

Prévention secondaire (4)

■ le frottis (1)

- ❑ Sensibilité variable de manière importante
 - ❑ Résultats pas disponibles immédiatement
 - ❑ Perte dans le suivi des femmes
 - ❑ Assurance qualité difficilement garantie (PVD)
 - ❑ Difficile à mettre en œuvre à grande échelle dans les PVD
-

Prévention du cancer du col (6)

Prévention secondaire (5)

■ limites de la cytologie (2)

- ❑ Test de laboratoire complexe (collecte d'échantillon, lames, fixateurs, lamelles, équipement, microscopes);
 - ❑ Requiert un cyto technicien formé à la lecture des lames et un pathologiste pour la revue;
 - ❑ Surveillance continue est nécessaire pour maintenir des résultats de qualité;
-

Prévention du cancer du col (7)

Prévention secondaire (6)

■ limites de la cytologie (3)

- ❑ Les rapports peuvent prendre des mois avant d'être obtenus;
 - ❑ Le suivi des femmes est difficile;
 - ❑ En général disponible seulement dans les grandes villes de la plupart des pays.
-

Prévention du cancer du col (8)

Prévention secondaire (7)

■ Autres approches

- ❑ IVA/IVL
- ❑ Test ADN rapide d'HPV
- ❑ Hybrid Capture[®] 2 ADN test (HC2)
- ❑ Test moléculaire – similaire a un test de grossesse (sang, mucus, salive)
- ❑ Traitement par cryothérapie

Avantages :

- ❑ Infrastructure moindre (IVA/IVL, test ADN rapide)
 - ❑ un grand nombre de professionnels de santé peuvent les utiliser (IVA/IVL, test ADN rapide)
-
- ❑ Auto prélèvement pour les tests ADN rapides

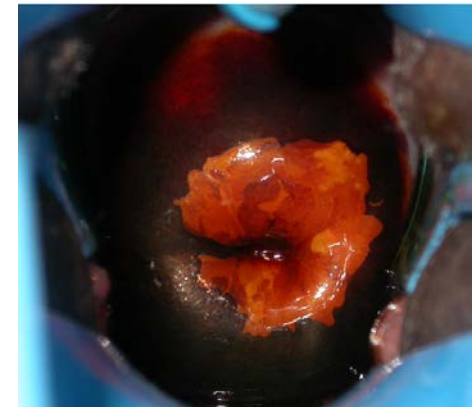
Prévention du cancer du col (9)

■ Méthodes d'inspection visuelle

□ IVA - inspection visuelle avec de l'acide acétique



□ IVL - inspection visuelle avec une solution de Lugol à base d'iode



Caractéristiques des tests de dépistage

Source: Sankaranarayan et al. Int J Obstet Gynaecol, 2005.

Caracteristiques	Cytologie conventionnelle	HPV DNA tests	Inspection visuelle	
			VIA	VILI
Sensibilité	47-62%	66-100%	67-79%	78-98%
Specificité (pour des lésions de haut grade et des cancers invasifs)	60-95%	62-96%	49-86%	73-91%
Commentaires	Évalué pendant les dernières 50 années dans des milieux très différents dans les pays développés et en développement	Évalués au cours des dix dernières années dans des milieux très différents, mais principalement dans les pays développés	Évalués au cours des dix dernières années dans de nombreux endroits dans les pays en développement	Évalués par les CIRC au cours des six dernières années en Inde et dans 3 pays d'Afrique
Nombre de visites requises pour le dépistage et le traitement	2 visites ou plus	2 visites ou plus	Peut-être sous la forme de "visite unique" or "voir et traiter"	

Colposcopie

- Colposcopie: examen du col de l'utérus avec un colposcope
- Instrument équipé d'une lentille grossissante et d'une puissante source de lumière

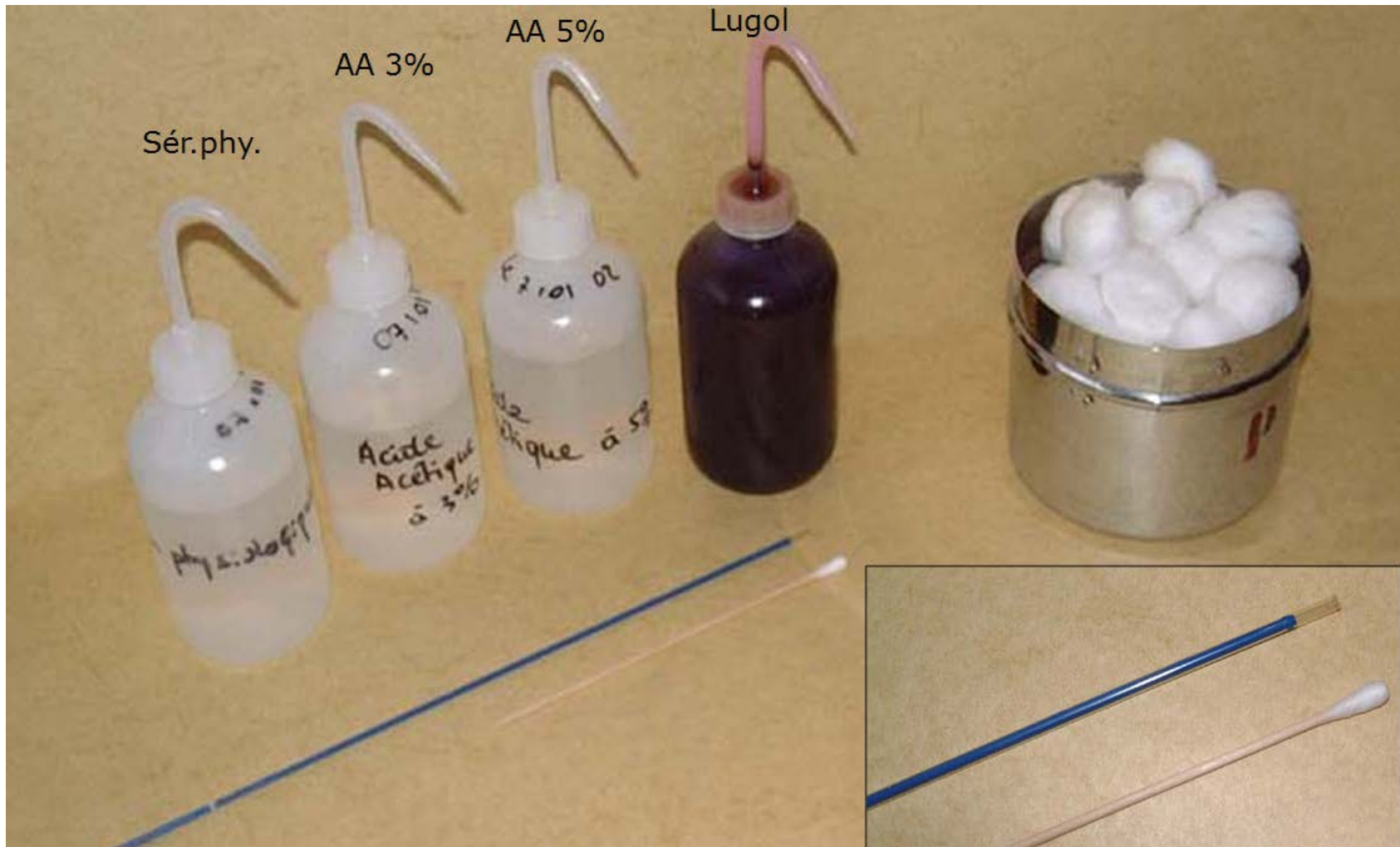


Instrumentations nécessaires (1)

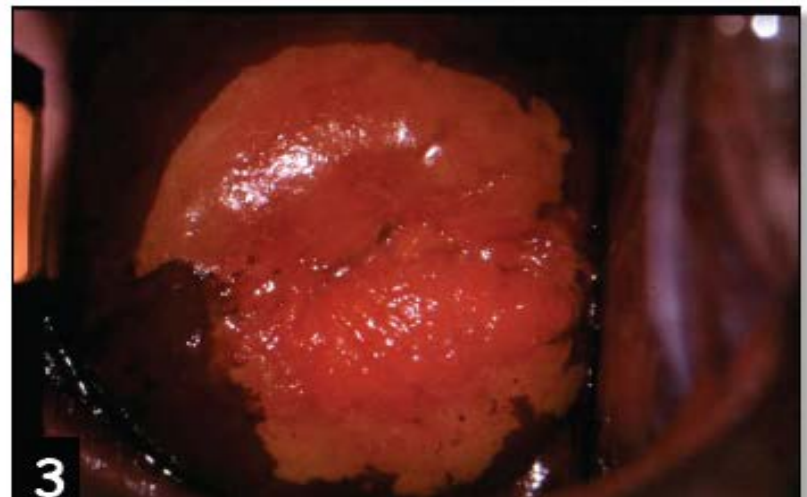
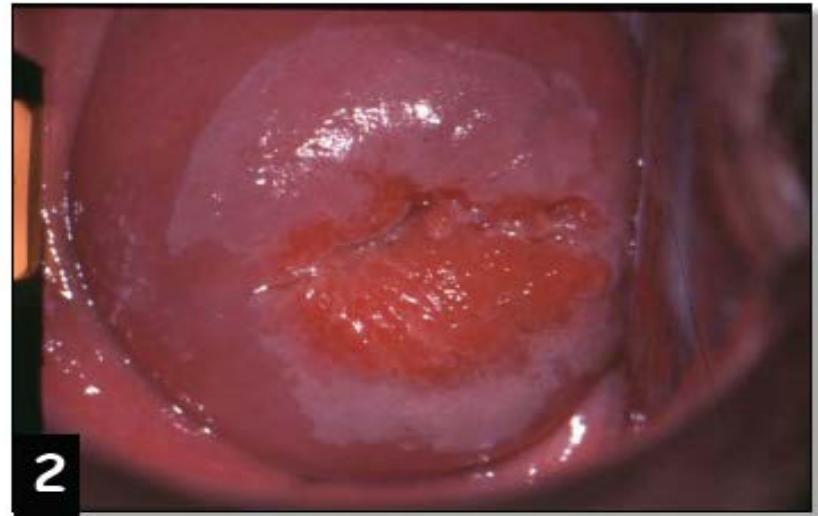


Spéculums
Jetables

Instrumentations nécessaires (2)



Résultats de la colposcopie



- 1) col sans préparation
- 2) Acide Acétique 3% ou 5%
- 3) Lugol

Différents types de dépistage (1)

- Dépistage organisé (ou communautaire)
 - Dépistage individuel (ou opportuniste)
 - Dépistage systématique / ciblé
-

Différents types de dépistage (2)

- **Dépistage organisé (ou communautaire):**
 - Dépistage proposé systématiquement à l'ensemble de la population–cible dans la communauté.
 - Participation volontaire, mais le dépistage s'inscrit dans une politique de dépistage précise, avec des tranches d'âges, des fréquences et des procédures.
 - Repose sur une équipe responsable de la gestion du programme
-

Différents types de dépistage (3)

- **Dépistage individuel (ou opportuniste) :**
 - Population recrutée lors d'un recours aux soins
 - hospitalisation,
 - consultation médicale,
 - centre de santé ou de dépistage,
 - médecine du travail.
-

Différents types de dépistage (4)

- **Dépistage systématique / ciblé :**
 - Systématique (ou « de masse ») : population recrutée non sélectionnée
 - Sélectif (ou ciblé) : sous-population sélectionnée sur des critères préalablement définis,
 - Considérée comme à « haut » risque (facteurs de risque, prévalence de la maladie plus élevée que dans la population générale).
-

Principes du dépistage organisé (1)

- **Planification et la coordination de l'ensemble des activités qui constituent le processus de dépistage:**
 - Analyse situationnelle
 - Mise en œuvre
 - Suivi
 - Évaluation de tous les aspects du programme
-

Principes du dépistage organisé (2)

- **Définition préalable de :**
 - ❑ Population cible ;
 - ❑ Stratégie de recrutement;
 - ❑ Gamme de services (dépistage, suivi et traitement);
 - ❑ Système d'assurance qualité;
 - ❑ Système d'information;
 - ❑ Évaluation.
-

Objectifs du dépistage organisé

- Contribuer à la diminution de la morbidité et de la mortalité par cancer du col
 - Faire participer le plus grand nombre de femmes de 25 à 65 ans
 - Promouvoir la qualité des différentes étapes du dépistage : prélèvement, interprétation du frottis, prise en charge des anomalies détectées.
-

Défis et perspectives

- Mobiliser les partenaires du secteur de la santé et ceux en dehors du secteur de la santé
 - Développer le dépistage de masse (IVA/IVL)
 - Intensifier la mise en commun des ressources limitées
 - Produire des données (registre des cancers) pour la prise de décision et l'action
-

CONCLUSION

- Cancer du col est le premier cancer gynécologique en Afrique et au Congo
- Col de l'utérus : organe accessible à l'examen clinique et paraclinique/dépistage et diagnostic précoces des lésions précancéreuses
- IVA/IVL = Alternative au FCU dans les PVD
- Nécessité d'un programme organisé de dépistage pour atteindre un maximum de femmes
- Réserver une place à la vaccination / dépistage doit être maintenu