

La prévention du cancer du col utérin

Preventing cervical cancer

P. Simon¹ et J.-C. Noël²

Services ¹de Gynécologie-Obstétrique, ²d'Anatomopathologie, Hôpital Erasme, ULB

RESUME

Le cancer du col utérin est heureusement devenu peu fréquent dans nos pays industrialisés grâce à la mise en place de mesures de préventions primaires et secondaires. Il reste cependant mortel pour une patiente sur deux. L'installation malheureusement non organisée des frottis cytologiques a fortement réduit la mortalité associée à ce type de cancer qui reste un fléau dans les pays en voie de développement. La diffusion progressive de la vaccination anti-HPV, l'élargissement du spectre des types viraux concernés, son association avec les mesures de screening déjà existantes et enfin, l'introduction du dépistage par recherche des virus oncogènes doivent optimiser les résultats déjà obtenus.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 260-2

ABSTRACT

The incidence of cervical cancer has hopefully been dropping down in our industrialized countries since the introduction of both primary and secondary prevention. Nevertheless, it is still lethal in one out of two affected women though the introduction of cytological screening has dramatically reduced the mortality. Progressive diffusion of anti-HPV vaccination, the broadening of the viral types concerned, its association with existing screening measures and finally the introduction of viral detection as a screening tool must optimize the results already obtained.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 260-2

Key words : preventing, cervical cancer

Le cancer du col utérin est certainement celui dont l'incidence a été la plus réduite par l'application de mesures médicales. Alors qu'il reste extrêmement fréquent dans les pays en voie de développement, son incidence est actuellement faible dans les pays Nord-européens et Nord-américains¹. L'introduction progressive de la cytologie de dépistage (Papanicolaou) et la réalisation subséquente de conisations ont permis, en effet, dans les populations qui pouvaient se le permettre financièrement, d'éliminer la plus grande partie des lésions précancéreuses et donc, de décès par cancers cervicaux.

Les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes endocervicaux représentent la majorité (78 % + 18 %) des formes histologiques de ces tumeurs. Elles sont toutes deux associées aux infections par papillomavirus oncogènes (HR-HPV). Celles-ci sont très fréquentes dès qu'une femme débute son activité sexuelle. 80 % d'entre elles présentent en effet une infection par un HPV dans le cours de leur vie. Le pic d'incidence et de prévalence de telles infections se situe avant 25 ans. L'incidence des lésions de dysplasies suit cette courbe de 10 ans et les cancers

quant à eux se développent principalement au-delà de 40 ans.

Les HPV de types 16 et 18 sont ensemble responsables de 70 % des cancers du col mais le type 16 est également celui retrouvé préférentiellement au niveau des cancers vaginaux, vulvaires, anaux, oraux et laryngo-pharyngiens.

L'INFECTION PAR PAPILOMAVIRUS (HPV)

L'infection par HPV débute dès que la femme (jeune fille) a des contacts sexuels. La pénétration vaginale n'est pas nécessaire à la transmission virale et la contamination est très efficace (plus de 50 % après un rapport). La grande majorité (80 %) de la population féminine (et masculine aussi probablement) est ainsi un jour porteuse d'une infection par un papillomavirus sans que cela ne prêle à conséquence. 15 % des femmes développent une dysplasie cervicale de bas grade, 5 % une dysplasie de haut grade et moins de 1 % un cancer infiltrant du col utérin. Le cancer du col est donc une manifestation rare et grave d'une infection extrêmement fréquente.

LA PREVENTION

La prévention du cancer du col utérin peut se décliner sous différentes formes : primaire, elle consiste à éviter l'infection par HPV (usage du préservatif, vaccination anti-HPV), secondaire, elle détecte les lésions précancéreuses par recueil des cellules desquamantes superficielles, ce qui permet la destruction / résection des lésions de dysplasie.

La prévention de la transmission de l'HPV a été étudiée dans plusieurs études². D'une part, l'emploi systématique du préservatif ne parvient pas à prévenir complètement l'infection, d'autre part, son emploi réduit néanmoins la persistance des lésions de dysplasie chez les femmes déjà infectées en limitant les cycles " infection/guérison/réinfection " entre les partenaires.

Historiquement, c'est la réalisation des " frottis de dépistage " qui a représenté la clef de voûte de la prévention contre le cancer du col. Actuellement, les recommandations européennes visent à réaliser un frottis cytologique chez 80 % des femmes entre 25 et 65 ans et d'y associer une vaccination contre l'HPV.

En Belgique toutefois, la réalité est encore loin de ces recommandations, puisque le taux de couverture global³ de cette population cible est de 61 % (62 % à Bruxelles, 63 % en Wallonie et 60 % en Flandres). Si la population " jeunes " est assez bien couverte (70 % entre 25 et 34 ans), la population plus âgée (60 à 64 ans) n'est plus que très partiellement dépistée (44 %) alors que c'est elle actuellement qui paye le plus lourd tribut au cancer du col.

Le *screening* par frottis devrait vraisemblablement subir des modifications dans le futur : d'une part, le dépistage par cytologie devrait céder progressivement sa place au *screening* de l'HPV (dont la sensibilité est meilleure mais la spécificité moins bonne), d'autre part, les méthodes de *self-sampling* permettant aux femmes de recueillir elles-mêmes leurs échantillons améliorent significativement le taux de participation.

Le dépistage par frottis a réduit de façon indéniable la survenue et la mortalité des cancers du col dans les pays qui l'ont implémenté. Cependant, cette prévention secondaire n'évite pas l'écueil de la prise en charge des lésions détectées qui requièrent un traitement pour prévenir le risque de progression. La conisation cervicale^{4,5} remplit ce rôle mais se complique d'un risque important de complications obstétricales telles accouchements prématurés, ruptures prématurées des membranes, admission en centre néonatal...). La mise en place d'une prévention primaire efficace a donc toute raison d'être.

LA VACCINATION ANTI-HPV

Deux vaccins anti-HPV sont actuellement disponibles sur le marché belge.

Gardasil® est un vaccin quadrivalent générant

une immunité contre les souches 6, 11, 16 et 18. Il a démontré son efficacité dans la protection contre le développement des lésions de dysplasies sévères du col (mais aussi de l'anus, de la vulve et du vagin) liées aux types 16 et 18 de même que contre les condylomes acuminés liés aux types 6 et 11.

Cervarix® est un vaccin bivalent générant une immunité contre les types viraux 16 et 18. Associé à un adjuvant puissant (ASO4), il protège contre les lésions de dysplasie cervicales associées à ces deux types viraux mais également contre d'autres types de papillomavirus oncogènes.

Le choix des antigènes des HPV 16 et 18 repose sur le fait que plus de 70 % des cancers du col dans le monde sont causés par ces virus. De façon plus générale, c'est l'HPV 16 qui apparaît partout et dans tous les organes cibles comme le plus oncogène.

Ces deux vaccins sont très bien tolérés et associés à peu d'effets secondaires.

Des études démontrent une efficacité clinique à cette vaccination.

Dans une population " naïve " non encore infectée, la vaccination par Cervarix® diminue ainsi le risque de CIN 2+ de 65 % et celui de CIN 3 de 93 % (ce qui confirme l'extension de l'immunisation au-delà des HPV 16 et 18 et confirme ainsi la " *cross protection* " aux autres types viraux oncogènes. Des études similaires établissent l'efficacité de la vaccination par Gardasil® à 43%⁶.

Ceci explique pourquoi la firme Merck a développé un nouveau vaccin nonavalent (qui ajoute au Gardasil® les 5 types d'HPV HR (à haut risque oncogène) les plus fréquents : 31, 33, 45, 52, 58). Ce nouveau vaccin préserve l'efficacité du Gardasil® contre les HPV 16 et 18, contre les condylomes, mais élargit l'efficacité à ces nouveaux types viraux supplémentaires.

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DISPONIBLES

Trois ans après l'introduction du Gardasil® en Australie, une équipe australienne produisait les premiers résultats épidémiologiques tirés de l'analyse des frottis cytologiques de la province de Victoria. Ceux-ci confirmaient peu de temps après l'introduction de la vaccination organisée en milieu scolaire une régression significative du nombre de cytologies de haut grade (CIN 2+) chez les patientes de moins de 18 ans alors que les dysplasies de bas grade (habituellement associées aux HPV non oncogènes) ne se raréfiaient pas et que ni les frottis de haut grade, ni les dysplasies légères, ne diminuaient chez les patientes plus âgées. Trois ans après l'introduction de la vaccination anti HPV, une diminution de 40 % des risques de conisation chez des jeunes filles était donc observée.

Une étude d'un design identique conduite en

Ecosse⁷ après l'introduction de la vaccination par Cervarix® a démontré des bénéfices similaires.

CONCLUSIONS

Le cancer du col utérin est devenu dans nos pays industrialisés une pathologie assez rare grâce à l'introduction voici plus de 40 ans de la cytologie de dépistage. Malheureusement, le traitement " préventif " des lésions ainsi dépistées n'est pas dénué d'effets secondaires. C'est la raison pour laquelle les recommandations européennes plaident en faveur de l'association de la vaccination ET du frottis de dépistage, qu'il soit cytologique actuellement ou virologique dans un futur proche.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer Incidence in Belgium, 2008, Belgian Cancer Registry, Brussels 2011
2. Simon P, Roumeguère T, Noel JC : Human papillomavirus infection in couples with female low-grade intraepithelial cervical lesion. Eur J Obstet Gynecol 2010 ; 153 : 8-11
3. Arbyn M, Simoens C, Fabri V : Participation au dépistage du cancer du col de l'utérus en Belgique, 2014

4. Van Hentenryck M, Noel JC, Simon P : Obstetric and neonatal outcome after surgical treatment of cervical dysplasia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012 ; 162 : 16-20
5. Simoens C, Goffin F, Simon P *et al.* : Adverse obstetrical outcomes after treatment of precancerous cervical lesions : a Belgian multicenter study. BJOG 2012 ; 119 : 1247-55
6. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM : A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. Vaccine 2012 ; 30 (Suppl 5) : F123-38
7. Pollock KGJ, Kavanagh K, Potts A *et al.* : Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. Br J Cancer 2014 ; 111 : 1824-30

Correspondance et tirés à part :

P. SIMON
Hôpital Erasme
Service de Gynécologie-Obstétrique
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : philippe.simon@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 4 mai 2015 ; accepté dans sa version définitive le 18 juin 2015.