

L'infection par HPV et la prévention du cancer du col utérin

Pr Jean-Paul Stahl - Grenoble*

L'infection par HPV (transmissible par contact cutané et par voie sexuelle) est responsable du cancer du col utérin. En France, on estime la prévalence de l'infection chez les jeunes femmes à 40 %. Le dépistage (cytologie tous les 3 ans) au niveau du col utérin concerne toutes les femmes de 25 à 65 ans. La vaccination contre les infections à Papillomavirus humain (HPV) est recommandée pour toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans. Cette vaccination est bien tolérée.

Preuves :

Ce que nous savions¹

HPV est l'acronyme anglais de *Human Papilloma Virus* (VPH en français). Il s'agit d'une famille de virus qui comprend environ 200 génotypes différents, dont 40 sont capables d'infecter la peau et les muqueuses humaines. Parmi eux enfin, certains sont à risque de provoquer une tumeur bénigne (condylome) et d'autres, une tumeur maligne (cancer du col de l'utérus ou ORL).

HPV est un virus à ADN, transmissible par contact cutané et par voie sexuelle. Il est résistant dans le milieu extérieur (froid, solvants organiques, détergents), ce qui explique sa grande fréquence. Sa prévalence est maximale entre 16 et 25 ans. On considère qu'après 1 an d'activité sexuelle, plus de 70 % des individus ont été exposés au moins une fois au virus. Il s'ensuit soit une élimination du virus (de 80 à 90 %

des individus), soit une persistance locale qui peut alors être la source de tumeurs bénignes ou malignes, en fonction des génotypes.

On distingue ainsi 3 grandes catégories de génotypes :

- génotypes muqueux et génitaux à potentiel cancérigène élevé : HPV-16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 (mais plus de 80 % des cancers sont liés aux types 16 et 18),
- génotypes muqueux et génitaux à faible potentiel cancérigène : HPV-6, 11 (papillomes et condylomes acuminés ano-génitaux),
- génotypes cutanés : HPV-1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 27, 57, 60.

Le virus est oncogène en raison de sa capacité à s'intégrer au génome de la cellule, il commande la production de protéines qui inactivent les protéines produites par les gènes chargés de supprimer le développement tumoral.

La survenue du cancer du col est liée dans pratiquement 100 % des cas à une infection préalable par un HPV oncogène. La transformation maligne survient dans un délai moyen de 15 ans après l'infection initiale.

En France, on rapporte environ 3 000 nouveaux cas de cancer du col par an et 1 100 décès. Le taux d'incidence était de 6,1 pour 100 000 femmes en 2018. Ce cancer est la 12^{ème} cause de cancer et la 10^{ème} cause de mortalité par cancer chez la femme en France.

Pratiques :

Ce que nous faisons

Un dépistage régulier était recommandé, par frottis au niveau du col, afin de diagnostiquer le plus tôt possible les lésions précancéreuses, et proposer une intervention préventive : cytologie par frottis cervico-vaginal tous les 3 ans après 2 frottis nor-

maux à 1 an d'intervalle chez toutes les femmes de 25 à 65 ans (mais en pratique, dès le début de l'activité sexuelle). Les résultats du frottis sont alors classés en 3 catégories (CIN 1, 2 ou 3)* en fonction de leur évolutivité potentielle vers un cancer (respectivement 1, 5 et 12 %).

Les lésions histologiques de bas grade (CIN 1) sont une indication de destruction physique (vaporisation au laser) en cas de persistance à 6 mois, ou d'une résection (électro résection) s'il est constaté une persistance de plus de 24 mois des lésions cyto-histologiques.

Les lésions histologiques de haut grade (CIN 2 ou 3) sont l'indication impérative d'une conisation : électro-résection ou exérèse haute du col de l'utérus.

*CIN : *Cervical Intra épithélial Neoplasia*

Preuves :

Ce que nous avons appris

Une vaccination est efficace pour la prévention de l'infection par HPV. Trois vaccins sont actuellement sur le marché : un bivalent avec les génotypes 16 et 18 (les plus fréquents), un tétravalent (16, 18, 6 et 11), et un nonavalent (génotypes précédents additionnés de 5 types moins fréquents).

L'efficacité en termes de production d'anticorps est bonne, les anticorps ayant également un certain degré d'activité croisée envers les autres génotypes non inclus dans les vaccins. La protection conférée par cette vaccination avoisine les 100 %, à condition d'être faite avant le premier contact avec le virus.

Les vaccins contre HPV sont tous similaires en matière de mode de fabrication. Ce sont des vaccins recombinants, composés de protéines L1 de capsid, mis sous forme de pseudoparticules virales qui entraînent la synthèse d'anticorps neutralisants. Il ne s'agit pas de virus réels capables de se reproduire, mais seulement d'assemblages de protéines simulant le virus.

La tolérance de ces vaccins est excellente. Les effets secondaires rapportés et authentifiés sont communs à tous les vaccins : rougeur locale et fièvre à la 48^{ème} heure.

Il a été parfaitement montré que la crainte de pathologies auto-immunes secondaires à la vaccination était infondée. Il n'existe pas de relation entre cette vaccination et ces pathologies.

L'efficacité clinique de la vaccination est montrée par le programme australien (pays qui a mis en place une politique de vaccination étendue depuis 2007). L'étude a porté sur les consultations effectuées de 2004 à 2011 pour 85 000 femmes. En 2004, 8,9 % des femmes examinées présentaient des condylomes et 9,6 % en 2007. En 2011, soit quatre ans après le début de la campagne, seulement 2,7 % des patientes présentaient des condylomes. La proportion de femmes âgées de 21 à 30 ans consultant pour cette affection était passée de 11,3 % en 2007 à 3,1 % en 2011. Enfin, alors que 11,5 % des patientes âgées de moins de 21 ans présentaient ces condylomes l'année de lancement du programme, elles n'étaient plus que 0,85 % en 2011 (soit une réduction de près de 93 %). Les patientes atteintes étaient exclusivement des jeunes femmes n'ayant reçu aucune dose de vaccin.

En termes virologiques, la prévalence dans cette population de HPV 16 et 18 était passée de 29 % à 7 %, ce qui correspond à une efficacité de 73 % pour la prévention des contaminations par ces deux génotypes.

La survenue d'un cancer étant plus tardive que cette période étudiée, il n'était pas encore possible de démontrer très clairement la diminution des cancers. Cependant la protection contre la contamination, ainsi démontrée, devrait immanquablement déboucher sur une réduction de la fréquence des cancers.

Pratiques :

Ce que nous devrions faire²

• Dépistage

Le dépistage par cytologie au niveau du col utérin est recommandé pour toutes les femmes de 25 à 65 ans, tous les 3 ans. Il est complémentaire de la vaccination, car cette dernière ne peut prétendre à protéger 100 % des personnes vaccinées (déficit de réactivité immunitaire, rares génotypes non couverts par la vaccination, très rares cancers sans lien avec HPV).

• Vaccination

La vaccination est recommandée pour toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans. 2 ou 3 injections sont nécessaires en fonction du vaccin utilisé et de l'âge. Par ailleurs, dans le cadre du rattrapage vaccinal, la vaccination est recommandée pour les jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 19 ans.

Cette vaccination est également recommandée dans des situations particulières :



- ▶▶ ✓ Jusqu'à l'âge de 19 ans, chez les enfants et adolescents ayant reçu une greffe, ou vivant avec le VIH, et dès l'âge de 9 ans chez les enfants candidats à une transplantation d'organe solide.
- ✓ Jusqu'à l'âge de 26 ans, chez les hommes ayant ou ayant eu des relations sexuelles avec d'autres hommes.

Le schéma de vaccination diffère selon le vaccin utilisé.

Vaccin bivalent :

- ✓ Début entre 11 et 13 ans révolus : 2 doses espacées de six mois.
- ✓ Début entre 14 et 19 ans révolus : 3 doses (1 dose, 1 dose deux mois plus tard, 1 dose six mois plus tard).
- ✓ Jusqu'à 26 ans chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes : 3 doses (1 dose, 1 dose deux mois plus tard, 1 dose six mois plus tard).

Vaccin quadrivalent :

- ✓ Début entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de six mois.
- ✓ Début entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses (1 dose, 1 dose un mois plus tard, 1 dose six mois plus tard).

Vaccin nonavalent :

- ✓ Début entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de six à treize mois.
- ✓ Début entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses (1 dose, 1 dose deux mois plus tard, 1 dose six mois plus tard).
- ✓ Jusqu'à 26 ans chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes : 3 doses (1 dose,

1 dose deux mois plus tard, 1 dose quatre mois plus tard).

En cas de retard, il est inutile de tout recommencer, il suffit de compléter avec la ou les doses manquantes.

Discussion

L'infection par HPV est le prototype d'une infection cancérogène. HPV partage cette caractéristique avec les virus des hépatites (le cancer survient cependant surtout à la suite d'une inflammation chronique) et le virus Epstein Barr, agent de la mononucléose infectieuse (il est parfaitement identifié comme un virus potentiellement responsable de lymphomes).

La vaccination contre ce virus est donc fondamentale pour contribuer à diminuer de façon drastique la fréquence de l'infection et donc la fréquence de ces cancers. Plus en amont, la vaccination permet de réduire, comme l'ont parfaitement montré les pays qui ont une politique efficace de vaccination, les mutilations chirurgicales liées à la découverte par dépistage cytologique de lésions pré-cancéreuses³.

Conclusion

Si la vaccination des jeunes filles contre HPV est bien codifiée, HPV n'épargne pas les garçons, même si les cancers de l'anus et ORL dus à ce virus sont moins fréquents que les cancers du col utérin. La vaccination des garçons est donc une problématique importante, en cours de discussion. Elle aurait de plus l'immense avantage de rompre la chaîne de transmission.

**Pr Jean-Paul Stahl
Infectiologie, Université et CHU Grenoble Alpes
JPStahl@chu-grenoble.fr*

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références :

- ◆ 1. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus>
- ◆ 2. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>
- ◆ 3. Rebecca Lockett and Sarah Feldman. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical Cancer. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2016, 12: 1332–1342