

Prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus

En 2011, les professionnels de santé disposent de deux moyens pour prévenir le cancer du col de l'utérus :

- les vaccins qui préviennent l'infection par certaines papillomavirus ;
- le dépistage par frottis cervical, qui permet de rechercher des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Si le vaccin ne doit être proposé qu'aux jeunes filles n'ayant pas été exposées à l'infection par les papillomavirus, toutes les femmes, qu'elles aient été vaccinées ou non, doivent avoir régulièrement des frottis entre 25 et 65 ans.

L'infection à papillomavirus humain (HPV), une infection banale qui se transmet le plus souvent sexuellement ^(1,2,3)

Au niveau du col

Il existe plus de **100 génotypes de papillomavirus humains**, dont 40 infectent la sphère anogénitale. Quinze d'entre eux sont retrouvés dans le cancer du col de l'utérus et, à ce titre, sont nommés oncogènes. Deux de ces HPV, les **HPV 16 et 18**, sont mis en évidence dans 70 % des cas de cancer du col de l'utérus en France.

L'infection HPV est très fréquente : parmi les hommes et les femmes âgés de 50 ans, au moins 80 % sont infectés.

Elle s'acquiert le plus souvent au début de la vie sexuelle. Chez les jeunes femmes, plus de 60 % des primo-infections surviennent dans les **cinq ans suivant les premiers rapports sexuels**.

La transmission du virus se fait par **contact cutanéomuqueux**, le plus souvent lors de **rapports sexuels, avec ou sans pénétration**. Comme le virus peut être présent dans toute la sphère anogénitale, l'utilisation des préservatifs ne protège que partiellement de la contamination par les HPV.

Cette infection peut être inapparente. Elle est le plus souvent transitoire : les virus s'élimineront naturellement en un à deux ans. La persistance d'une infection par HPV oncogène est rare (environ 10 % des cas) et peut être alors responsable du développement d'une lésion qui va, le plus souvent, régresser, mais qui peut évoluer vers une lésion précancéreuse. L'évolution de la lésion précancéreuse vers le cancer invasif est également rare et se fait en cinq à dix ans.

1- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 5 décembre 2006 relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18 [www.hcsp.fr].

2- Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 9 mars 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 [www.sante.gouv.fr].

3- Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J., Rodriguez A.C., Wacholder S. Human Papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 2007, vol. 370, n° 9590 : p. 890-907.

Autres localisations

D'autres HPV, **non oncogènes**, peuvent être à l'origine de **condylomes génitaux** (HPV 6 et 11 essentiellement). Des HPV peuvent aussi être retrouvés dans certains cancers de la vulve, du vagin, du canal anal chez la femme et chez l'homme.

HPV à haut risque, lésions précancéreuses et dépistage

L'apparition d'un cancer à partir des HPV passe d'abord par le stade des lésions précancéreuses (CIN2, CIN3 – carcinome épidermoïde *in situ*, adénocarcinome *in situ*). Le passage de lésions de haut grade au cancer nécessite plusieurs années, ce qui fait toute la force du dépistage.

Une vaccination efficace, si elle est effectuée avant la rencontre avec le virus...^(1,2,4,5)

La vaccination, pour être efficace, doit être effectuée avant le risque de contact avec l'agent infectieux (comme la plupart des vaccins).

En France, la moitié des femmes a ses premiers rapports sexuels avant 17 ans et seulement 5 % des jeunes filles ont leur premier rapport sexuel avant l'âge de 15 ans.

C'est pourquoi la vaccination contre le papillomavirus est recommandée^(1,2,4,5) :

- chez les **jeunes filles de 14 ans avant l'exposition** au risque de l'infection HPV* ;
- en **ratrappage** chez les **jeunes filles** et **jeunes femmes de 15 à 23 ans** qui n'auraient **pas eu de rapports sexuels** ou, au plus tard, **dans l'année suivant le début de la vie sexuelle**.

La vaccination n'est pas recommandée chez les autres femmes ayant débuté leur vie sexuelle depuis plus d'un an

- L'infection étant très fréquente, les femmes ayant une activité sexuelle depuis plus d'un an peuvent donc avoir déjà été infectées.
- Il n'y a pas de test qui permette de savoir par quels types d'HPV une femme qui a déjà eu des rapports sexuels a été infectée.
- Lorsqu'une femme a déjà été infectée par des génotypes contenus dans le vaccin, la vaccination ne renforce pas ses défenses naturelles. Par conséquent, le vaccin n'est pas efficace.
- Le vaccin n'a aucune efficacité sur une infection en cours : c'est un vaccin préventif.

Les vaccins anti-HPV ne protègent ni contre tous les cancers du col ni contre toutes les lésions précancéreuses...^(1,2,4,5)

La vaccination est efficace contre les lésions précancéreuses dues aux **HPV 16 et 18**, si elle est complète (trois injections) et effectuée avant l'infection par ces HPV (et donc, avant les premiers rapports sexuels). Ces HPV étant responsables de la moitié des lésions précancéreuses et de 70 % des cancers, les femmes vaccinées peuvent avoir des lésions dues aux autres HPV.

Les données disponibles en décembre 2010 mettent en évidence l'existence d'une protection croisée avec une efficacité (statistiquement significative) contre certains des HPV oncogènes différents des HPV 16 et 18.⁽⁵⁾

Il reste cependant indispensable que les femmes vaccinées se fassent dépister régulièrement pour rechercher des lésions précancéreuses et un cancer du col.

En pratique

- Il existe deux vaccins, remboursables à 65 % par la Sécurité sociale dans la population précisée dans le calendrier vaccinal⁽⁴⁾ :
 - le vaccin Gardasil®, quadrivalent (6 et 11 impliqués dans les verrues génitales, 16 et 18 dans les lésions précancéreuses et cancéreuses du col) ;
 - le vaccin Cervarix®, bivalent (16 et 18 impliqués dans les lésions précancéreuses et cancéreuses du col).
- Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que les deux vaccins disponibles contre les infections par les HPV ne sont pas interchangeables. Toute vaccination initiée avec l'un des deux vaccins doit être menée à terme avec le même vaccin.
- Le schéma vaccinal comprend trois injections respectant un intervalle d'un ou deux mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle de quatre ou cinq mois entre la deuxième et la troisième injection. Se reporter au résumé des caractéristiques des produits (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm>, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>), à la fiche de bon usage du médicament de la HAS [www.has-sante.fr], et au calendrier vaccinal du BEH⁽⁴⁾ sur le site Internet de l'InVS [www.invs.sante.fr].
- La durée de la protection apportée par la vaccination est d'au moins cinq ans, mais la durée de protection à long terme n'est pas encore connue.
- Aucune donnée n'est disponible pour l'instant sur la nécessité d'un rappel.

4- Calendrier vaccinal 2011. BEH n° 10-11 du 22 mars 2011 [www.invs.sante.fr].

5- Avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) du 17 décembre 2010 relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans [www.hcsp.fr].

* Le HCSP recommande aussi que la vaccination contre les HPV puisse être proposée avant l'âge de 14 ans aux jeunes filles devant bénéficier d'une greffe (en restant dans la fourchette d'âge de 9 à 15 ans indiquée par l'AMM de ces vaccins). Il recommande que ces personnes puissent bénéficier d'un suivi annuel des taux d'anticorps vaccinaux. Avis du HCSP du 5 mai 2008 [www.hcsp.fr].

Les effets indésirables des vaccins (1,2,6)

Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont des réactions locales au point d'injection, parfois de la fièvre, et plus rarement des syncopes.

L'utilisation du vaccin chez la femme enceinte n'est pas recommandée, en raison de l'insuffisance de données précliniques et cliniques disponibles à l'heure actuelle.

Quelle surveillance des risques pour ce vaccin ?

Tous les médicaments mis sur le marché font l'objet d'une surveillance. Certains d'entre eux font l'objet d'une surveillance plus spécifique qui peut prendre la forme d'un plan de gestion des risques (PGR) ou d'une enquête de pharmacovigilance. Les vaccins contre les infections à papillomavirus humains (HPV), notamment le Gardasil® et le Cervarix®, font partie de la liste des médicaments sous surveillance. Quatre ans après leur arrivée sur le marché, il n'y a pas d'éléments remettant en cause leur bénéfice/risque et la recommandation de vacciner à partir de 14 ans. Les résultats d'une étude réalisée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en partenariat avec la Cnamts, chez près de 6 millions de jeunes filles exposées ou non à la vaccination, ne montre pas d'augmentation du risque de maladies auto-immunes associées à la vaccination anti-HPV après deux ans de suivi. En conséquence, l'Afssaps considère que conformément aux recommandations du calendrier vaccinal, les actions de vaccination et de prévention peuvent être poursuivies en toute sécurité, dans le respect des indications et contre-indications [www.afssaps.fr].

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave et/ou inattendu doit obligatoirement être déclaré par les professionnels de santé au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) correspondant à leur lieu d'exercice : les coordonnées figurent sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.sante.fr] ou dans le cahier complémentaire du Dictionnaire Vidal.

NB : l'administration concomitante avec le vaccin de l'hépatite B est possible. L'association avec d'autres vaccins n'a pas été évaluée.

Quand et à qui en parler ? Le sujet sera abordé différemment selon le public (1,2,4)

Le sujet peut être présenté comme la prévention d'une infection qui peut être à l'origine de verrues génitales, comme la prévention de lésions précancéreuses ou d'un cancer.

• **Chez la jeune fille**, le vaccin peut être proposé à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour un autre motif : gynécologique (IST, mycose, prurit, écoulement, cystite, test VIH, IVG, etc.), ou non gynécologique (vaccination, certificat sportif, vaccination hépatite B, etc.). Le sujet est l'occasion d'aborder la sexualité et la prévention des IST (dont l'hépatite B et le VIH) et de promouvoir le préservatif.

• **Chez les parents**, décisionnaires de la vaccination pour l'adolescente, le sujet peut s'avérer délicat. Évoquer avec eux la prévention d'une IST et du cancer du col peut faire naître des difficultés, notamment celle de projeter la vie sexuelle de leur enfant.

En pratique

L'Inpes met gratuitement à disposition des documents d'information pour les adolescents sur la sexualité, la contraception, les IST, le VIH... (*Les Premières fois, Questions d'ados, Le livre des IST, Choisir sa contraception...*). Cf. aussi le *Guide des vaccinations*, le guide -calendrier vaccinal [www.inpes.sante.fr] et le site Internet [www.choisirsacontraception.fr].

Le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses

En France, ces vingt dernières années, l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus ont pratiquement diminué de moitié, notamment grâce au dépistage par frottis.^(1,2)

Le dépistage repose sur le frottis (7,8)

Le frottis est un examen simple et efficace qui permet de diagnostiquer les lésions précancéreuses afin de les traiter avant une éventuelle transformation en cancer.

La Haute Autorité de santé (HAS) recommande de réaliser un frottis cervical **tous les trois ans** chez les femmes de **25 à 65 ans** (20 à 65 ans dans les DOM), après deux frottis consécutifs négatifs à un an d'intervalle. Il est important

de rappeler et d'expliquer à la patiente le « pourquoi » du frottis. En ayant intégré, au fil des années, le réflexe du frottis, les patientes en ont parfois perdu les objectifs (« que recherche-t-on ? »).

NB : actuellement, en France, le dépistage par le test HPV seul n'est pas justifié. La recherche des HPV oncogènes peut être effectuée en cas d'atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) au frottis.

6- Avis du Haut Conseil de la santé publique du 1^{er} février 2008 [www.sante.gouv.fr].

7- Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Anaes. Mai 2004 [www.has-sante.fr].

8- Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Anaes. Septembre 2002 [www.has-sante.fr].

Des pratiques inégales de dépistage? ^(1,2,9,10)

À la lecture des différents résultats d'enquêtes, certaines femmes auraient trop souvent des frottis et d'autres pas assez, voire pas du tout, avec des disparités de niveau socio-économique.

Quelle est l'opinion des femmes qui échappent au dépistage ⁽¹⁰⁾?

Les femmes qui n'ont pas effectué de frottis (jamais ou il y a plus de trois ans) disent ne pas en avoir eu le temps (27 %), ou n'avoir eu aucun symptôme (17 %). Pour celles n'ayant jamais effectué de frottis, 18 % ne se sentent pas concernées à leur âge (elles sont pourtant majoritairement âgées de 20 à 34 ans) et pour celles qui n'ont pas effectué de frottis dans les trois ans, 16 % le relient au fait de ne plus aller chez le gynécologue. Ces femmes trouvaient que le frottis était un examen douloureux (28 %), qu'il était gênant (61 %) et qu'il pouvait être dangereux pour la santé (19 %).

Le dépistage : à poursuivre, à renforcer ^(1,2)

Une meilleure couverture du dépistage pourrait permettre de diminuer encore l'incidence du cancer du col. Il est important de renforcer la pratique du dépistage du cancer du col et des lésions précancéreuses, de le proposer systématiquement à celles qui y échappent, en rappelant son intérêt aux femmes.

Quelles sont les disparités sociales chez les femmes? ⁽¹¹⁾

- Les ouvrières, les exploitantes agricoles, les artisans commerçants, les employées, les femmes sans profession ont effectué moins de frottis que les cadres et les professions intermédiaires.
- Les frottis* sont aussi moins fréquents chez les bénéficiaires de la CMU, sans couverture médicale complémentaire.

* Remboursement du frottis (60 à 70 %).

En pratique

En cas de frottis anormal (présence d'anomalies cytologiques)

Il est nécessaire de réaliser des tests diagnostiques (frottis de contrôle, colposcopie-biopsie, curetage de l'endocol, conisation diagnostique, test HPV). Les arbres décisionnels en fonction des anomalies cytologiques ont été publiés par la HAS^(7,8) et peuvent être retrouvés sur son site [www.has-sante.fr].

L'Institut national du cancer met gratuitement à disposition des documents : le calendrier du dépistage des cancers et un dépliant d'information pour les patientes [www.e-cancer.fr] à commander à [diffusion@institutcancer.fr].

9- L'état de santé de la population en France – Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique – Rapport Drees. 2007 [www.sante.gouv.fr].

10- Baromètre cancer 2005, Baromètre santé 2005. Éditions Inpes [www.inpes.sante.fr].

11- Enquête décennale Insee 2002-2003.

Il est très important de continuer à dépister toutes les femmes, qu'elles soient vaccinées ou non.

Pour en savoir plus

- État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Synthèse et recommandations. HAS, juillet 2010 [www.has-sante.fr].
- Site Internet du Centre national de référence pour les papillomavirus humains [www.info-HPV.fr].