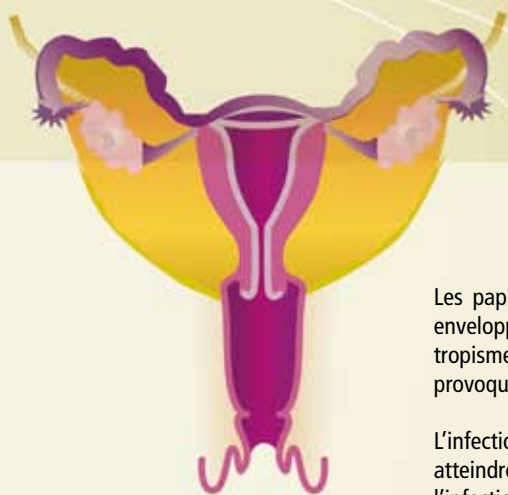


CANCER DU COL DE L'UTÉRUS ET PAPILLOMAVIRUS



DE L'INFECTION À PAPILLOMAVIRUS AU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Les papillomavirus humains [Human Papillomavirus, HPV] sont de petits virus à ADN bicaténaire circulaire non enveloppés de la famille des Papillomaviridae dont il existe plus d'une centaine de génotypes. Ils possèdent un tropisme épithélial et infectent les cellules germinales de la couche basale des épithéliums malpighiens où ils provoquent une prolifération cellulaire accompagnée d'un effet cytopathique caractéristique nommé koïlocytose.

L'infection génitale à HPV est la plus fréquente des infections sexuellement transmises avec une prévalence pouvant atteindre 30% chez l'adolescent et l'adulte jeune au cours des premières années de la vie sexuelle. Dans nos pays, l'infection du col utérin prédomine chez la femme jeune entre 20 et 30 ans puis diminue avec l'âge. La transmission virale est exclusivement interhumaine et se fait principalement par contact épithélial direct.

La plupart des génotypes de HPV dits à « bas risque » provoquent des proliférations bénignes qui régressent le plus souvent spontanément. Ils sont responsables de lésions telles que verrues, papillomes, condylomes acuminés et de certaines néoplasies cervicales intraépithéliales de bas grade. D'autres génotypes potentiellement oncogènes sont dits à « haut risque » et sont responsables de lésions cutanées ou muqueuses **persistantes** avec un risque de transformation maligne à terme. Ces génotypes sont impliqués dans les carcinomes invasifs du col utérin, dans les carcinomes des organes génitaux externes et de la région anale ainsi que dans certains carcinomes oropharyngés.

Le cancer du col de l'utérus est le plus fréquent des cancers viro-induit par les papillomavirus. Il occupe la seconde place en terme d'incidence chez la femme au niveau mondial et se situait au 8ème rang en France en 2000 avec 3400 cas reportés. Près de 100% des tumeurs contiennent le génome viral intégré au génome cellulaire alors qu'il est le plus souvent présent sous forme épisomale dans les lésions bénignes. Certains génotypes à haut risque et en particulier les HPV 16 et 18 sont impliqués dans 70% des cas de cancer tandis que les HPV à haut risque 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 sont responsables de la majorité des autres cas. Leur potentiel oncogène est lié à leur capacité de transformation et d'immortalisation des cellules infectées via l'expression des oncoprotéines virales E6 et E7 qui inhibent l'action des protéines suppresseur de tumeur p53 et Rb.

Si l'infection par HPV est nécessaire pour causer le développement du cancer du col de l'utérus, elle nécessite également d'autres cofacteurs: facteurs viraux (type de HPV, charge virale, capacité d'intégration de l'ADN viral, ...), facteurs d'hôte (âge précoce des premiers rapports, multiplicité des partenaires, multiparité, immunodépression, type HLA), facteurs exogènes (tabac, traitements hormonaux, antécédents de MST).

PLACE ET INTÉRÊT DES TESTS HPV

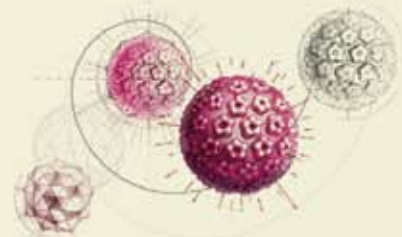
Le dépistage du cancer du col basé sur l'examen cytologique des cellules cervicales prélevées sur frottis permet d'identifier les femmes ayant des lésions intraépithéliales. Depuis plus de 50 ans, ce dépistage a permis de réduire de manière importante l'incidence du cancer du col dans les pays qui le pratiquent. Cette technique souffre malheureusement d'un manque de sensibilité (de l'ordre de 55%), ce qui implique de nombreux résultats faux négatifs et la nécessité de dépistages fréquents.

Les techniques de biologie moléculaire sont de nouveaux outils permettant la recherche directe des infections par HPV oncogènes et l'identification des femmes à risque de développer un cancer du col. Elle sont applicables à partir d'un frottis cervical dédié ou à partir du liquide résiduel d'un frottis déchargé en milieu liquide (milieu Preservcyt®, Cytoc). Ces tests sont basés sur l'hybridation moléculaire (ex : Hybrid Capture®, Digene) ou sur des techniques d'amplification par PCR (ex : HPV amplior®, Roche) et permettent de détecter un ensemble déterminé de virus à haut risque. Plus récemment, un nouveau test basé sur la détection des ARNm des oncoprotéines E6 et E7 a été développé (NucliSENS EasyQ® HPV, Biomérieux). Ce test présenterait l'avantage de détecter directement l'activité oncogénique des HPV mais son utilisation clinique n'est pas encore validée.

Plusieurs études ont montré que les techniques de capture d'hybride et de PCR sont plus sensibles que la cytologie pour le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col mais leur spécificité est inférieure.

En dépistage, il existe actuellement plusieurs possibilités pour l'utilisation des tests HPV (recommandations Eurogin 2003):

- **En dépistage primaire du cancer du col** en combinaison à l'examen cytologique du frottis. L'âge recommandé pour débiter ce dépistage est de 30 ans (au minimum 8 ans après les premiers rapports) en raison de la prévalence élevée du portage transitoire avant cet âge.
 - + **Cytologie normale et HPV -** : En cas de négativité des deux tests, l'excellente valeur prédictive négative (>99%) permettrait d'espacer les dépistages entre 3 et 5 ans.
 - + **Cytologie normale et HPV +** : répétition de la cytologie à la recherche d'anomalies et contrôle de la persistance virale après 1 an. Une coloscopie doit être pratiquée en cas d'infection persistante.
 - + **Cytologie ASCUS et HPV -** : répétition de la cytologie à 1 an
 - + **Cytologie ASCUS et HPV +** : coloscopie immédiate
 - + **Cytologie L-SIL ou H-SIL et HPV+ ou -** : coloscopie immédiate
- **En triage des examens cytologiques de signification indéterminée (ASCUS).** Cette option est actuellement privilégiée en Europe.
 - + **HPV +** : coloscopie immédiate
 - + **HPV -** : suivi cytologique à 1 an



N.B. Le test HPV n'a pas ou peu d'intérêt lorsque des lésions de bas grade (L-SIL) ou de haut grade (H-SIL) sont retrouvées: la coloscopie immédiate est de règle.



VACCINATION

Deux nouveaux vaccins :

- Gardasil ® Merck: vaccin quadrivalent, cible HPV 6 et 11 (90% des verrues anogénitales) et HPV 16 et 18 (70% des cancers du col), schéma de primovaccination en 3 injections (0, 2, 6 mois)
- Cervarix ® GSK: vaccin bivalent, cible HPV 16 et 18

Depuis mars 2007, le Conseil Supérieur d'Hygiène Luxembourgeois recommande la vaccination de toutes les femmes à l'âge de 11-12 ans avec vaccination de rattrapage chez les femmes de 13 à 18 ans.

A savoir *:

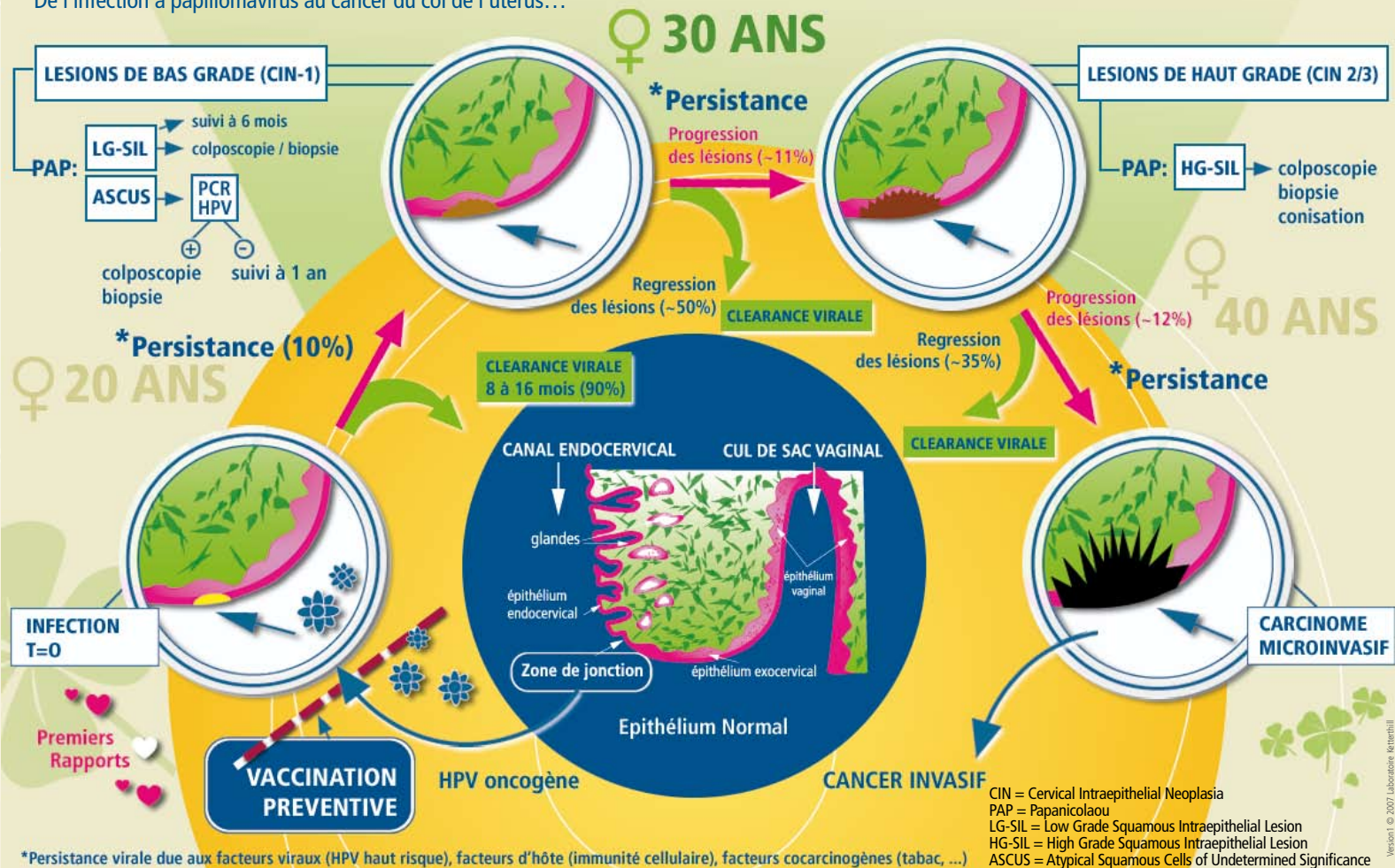
- Vaccination uniquement préventive et non thérapeutique (ne protège pas les femmes déjà infectées), il est donc important de vacciner avant le premier rapport sexuel
- Efficacité démontrée en prévention des lésions précancéreuses mais non encore démontrée en prévention du cancer du col (nécessite une période d'évaluation de 15 à 25 ans).
- Durée de protection inconnue au-delà de 5 ans (nécessité d'un rappel ?)
- Couverture partielle : ne prévient pas l'infection contre 30% des papillomavirus à haut risque !

- Le dépistage du cancer du col par frottis cervico-vaginal reste indispensable, y compris chez les femmes vaccinées.
- La première protection comme pour les autres MST reste l'usage du préservatif.

*Source: Haute Autorité de Santé Française, Août 2007

- + L'infection par HPV est la plus commune des infections sexuellement transmissibles
 - + Il n'y a pas de cancer du col sans infection préalable par un HPV
 - + La majorité des infections en dessous de 30 ans sont transitoires et la plupart des femmes se débarrassent des HPV en 8 à 16 mois
 - + Seule l'infection persistante d'un petit nombre de femmes est impliquée dans le développement, le maintien et la progression des lésions précancéreuses et cancéreuses.
- ➔ Le cancer du col peut être considéré comme une complication rare d'une infection très fréquente.

De l'infection à papillomavirus au cancer du col de l'utérus...



*Persistence virale due aux facteurs viraux (HPV haut risque), facteurs d'hôte (immunité cellulaire), facteurs cocarcinogènes (tabac, ...)



ketterthill

LABORATOIRES D'ANALYSES MÉDICALES

37, r. Romain Fandel • B.P. 143 • L-4002 Esch-sur-Alzette • Tél. 488 288-1 • Fax: 488 288-306 • info@ketterthill.lu

www.ketterthill.lu