

Feuilleton en 3 épisodes

19/03/2010

Journée de formation
Cancer du col utérin
Eléonore Delarue

série « télévisuelle »

La femme, son col et son dépistage

• Vendredi 19 mars 8h45

Le virus HPV

• Vendredi 19 mars 9h00

Leur mariage et leurs déboires

• Vendredi 19 mars 9h15

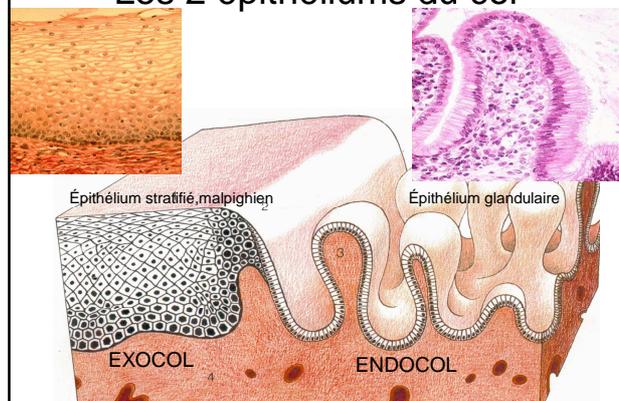
Série 1:
la femme, son col et son dépistage

PLAN-SEQUENCES de la série 1

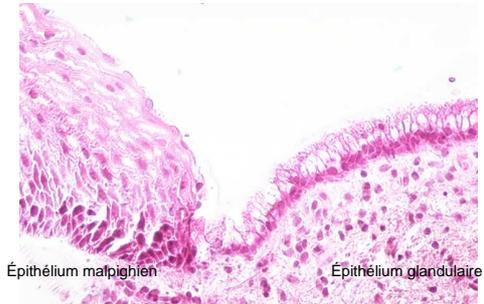
- Bases anatomiques
- Bases cytologiques
- Les anomalies cytologiques
- La biopsie et les grades histopathologiques

- BASES anatomiques et cytologiques

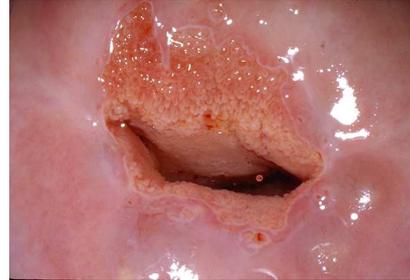
Les 2 épithéliums du col



La zone entre les deux (zone de « jonction »)



Zone de jonction extériorisée



Techniques de frottis

Frottis conventionnel sur lame (Papanicolaou)

- Utilisé depuis 1950
- Sensibilité faible (60%) [Fahey 1995]

Frottis en milieu liquide

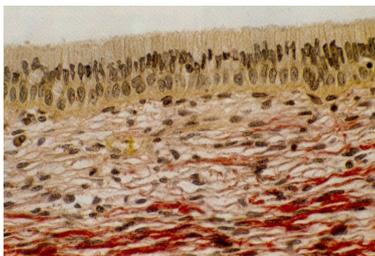
- Utilisé depuis 1996
- Légère meilleure sensibilité (72 à 83%)

[Monsonogo 2001, Coste 2003]

- =>2 techniques possible,
- bonne spécificité pour les 2

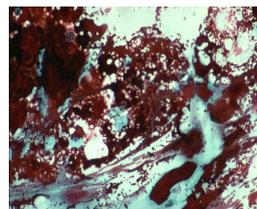
Les anomalies cytologiques

Pathologies « bénignes »



Métaplasie

Frottis non interprétables



• FCV hémorragique

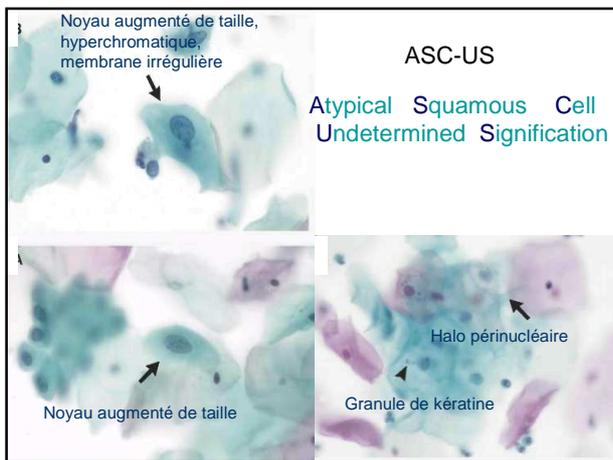
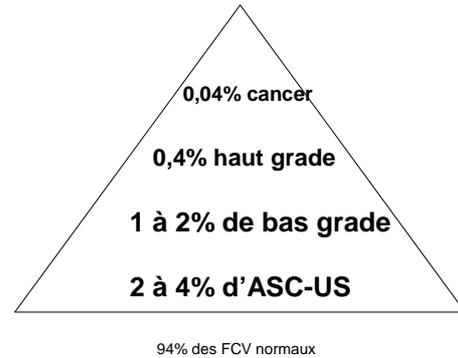


FCV inflammatoire

Utilisation de la classification de Bethesda (depuis 2002)

- ASC : Atypies des cellules épithéliales
- ASC-US : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
- ASC-H : Atypical Squamous Cells, cannot exclude HSIL
- LSIL : Low grade Squamous Intraepithelial Lesion
- HSIL : High grade Squamous Intraepithelial Lesion

Répartition des FCV anormaux



CAT en cas de FROTTIS ANORMAL

ASC (atypies des cellules malpighiennes)

- ASC-US
 - . frottis de contrôle
 - . colposcopie
 - . test HPV (milieu liquide)
- ASC-H colposcopie

atypies glandulaires : colposcopie

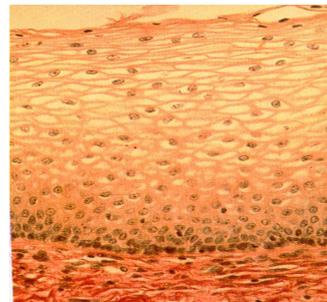
LSIL : colposcopie
HSIL : colposcopie

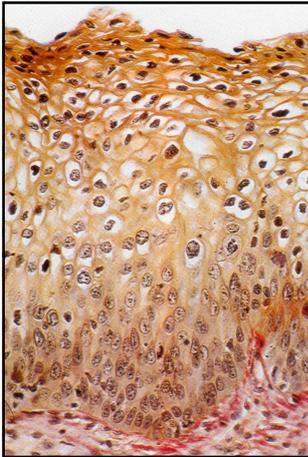
Société de colposcopie et de pathologie Nord américaine - Sept 2001

WRIGHT - JAMA 2002

- Biopsies et anomalies histologiques

Epithélium malpighien normal

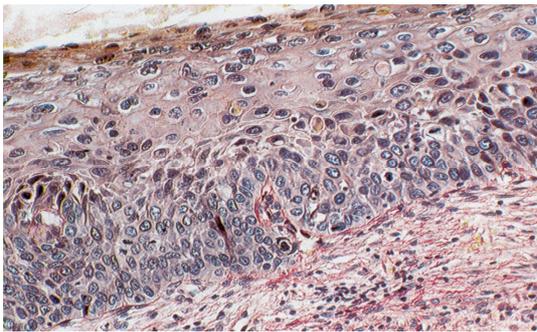




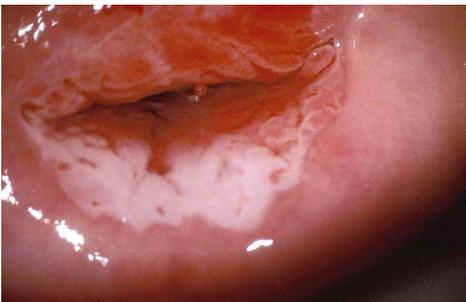
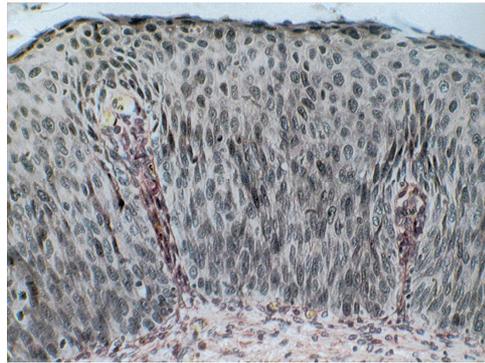
Dysplasie légère (CIN1)

Quel devenir pour un CIN 1 ?

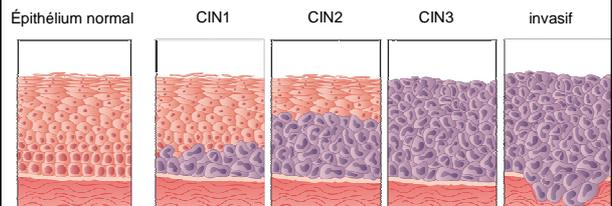
Dysplasie moyenne (CIN 1-2)



Dysplasie sévère (CIN2 ou 3)



Développement histologique du cancer du col de l'utérus



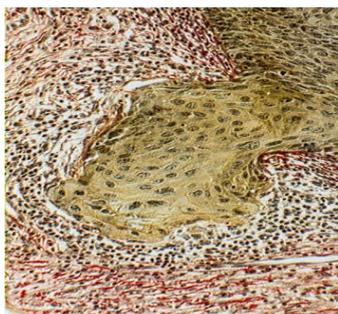
Durée des transitions des CIN

Stades	Années
CIN 1 → CIN 2	1,6
CIN 2 → CIN 3	2,2
CIN 1 → CIN 3	4,5

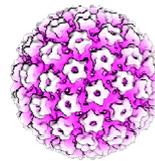
Évolution vers cancer invasif

CIN
tous stades
confondus  1.4 %

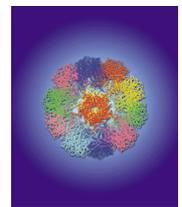
Cancer invasif



Franchissement de la ligne basale



Série 2: Le virus HPV



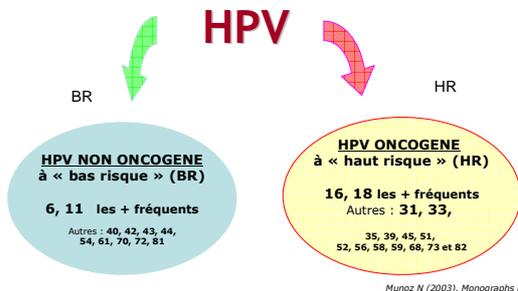
Le papillomavirus

- Caractéristiques de l'HPV
- Histoire naturelle de son infection
- Diagnostiquer le portage de l'HPV
- Intérêts du test HPV
- La vaccination

Le virus HPV

- Virus à **ADN**
- 120 génotypes environ dans l'espèce humaine
- Epithéliotropes (peau et muqueuse)
 - Différentes formes cliniques : verrues cutanées et anogénitales, papillomes oraux et laryngées, dysplasie du col utérin, cancer du col utérin, carcinomes des amygdales, épidermodysplasie verruciforme
 - Une 40aine sont à tropisme génital
- Certains génotypes sont potentiellement oncogènes (dits à « haut risque ») notamment au niveau de la sphère anogénitale

Les HPV: génotypes

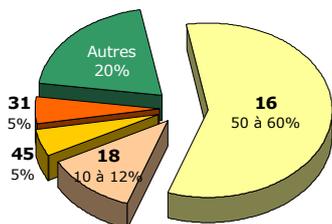


Munoz N (2003). Monographs N°31

Histoire naturelle de l'infection HPV

Les HPV HR : prévalence dans le monde

La prévalence des HPV 16 et 18 est de 60 à 70 %

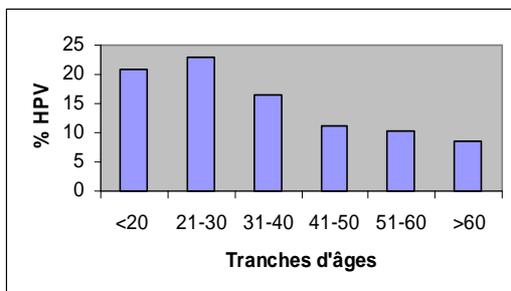


IARC JNCI 1995

Histoire naturelle de l'infection HPV

- Lors du contagage:
 - Seulement 2/3 des femmes sont contaminées par le virus si Mr est porteur.
 - La transmission peut se faire même lors d'un rapport protégé (transmission avant mise en place du préservatif)
 - La période d'incubation est très variable:
 - 3 mois à 10 ans
- => années d'exposition impossible à déterminer

Prévalence infection HPV HR selon l'âge



Cohorte de 10 359 femmes de 15 -72 ans en France
Clavel C. Gynécologie Pratique 2003

Après contamination: guérison ?

% de femmes qui deviennent HPV négatives:

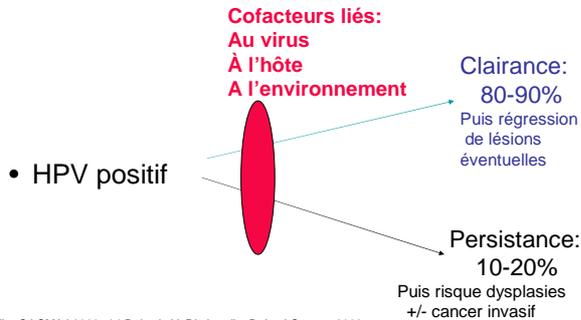
70 % à 1 an
90 % à 3 ans

Délai moyen que met l'organisme pour éliminer spontanément le virus:

6 mois - 1 an

HO GY. New Engl J Med 1998 - Dalstein V. Int J Cancer 2003 - Munoz N. J Infect Dis 2004 - Franco EL. J Infect Dis 1999

Histoire naturelle à HPV: Existence de cofacteurs

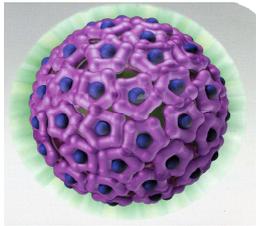


*Meijer CJ.CMAJ 2000; ** Dalstein V, Riethmuller D. Int J Cancer, 2003; *** Einstein et Burk. Papillomavirus Report, 2001

Cofacteurs influençant l'infection à HPV

- **Facteurs liés au virus**
 - Génotype viral
 - Charge virale (2)
 - Lieu d'intégration du génome viral (proche de proto- ou anti-oncogène)
- **Facteurs liés à l'hôte**
 - Nombre de partenaires
 - Infections
 - carences alimentaires
 - facteur génétique (système HLA)
 - Système immunitaire
- **Facteurs environnementaux**
 - Tabac
 - Age, parité
 - Nutrition
 - Contraception orale, facteurs hormonaux

Relation causale : HPV \Leftrightarrow cancer



Prix Nobel de médecine 2008



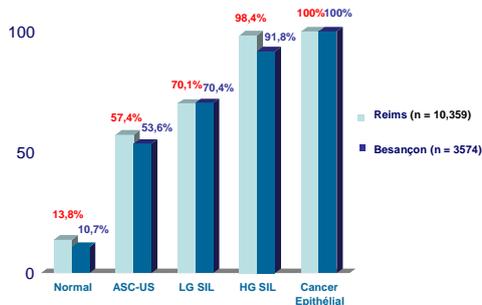
Dr Zur Hausen

The Lancet Dec 1984

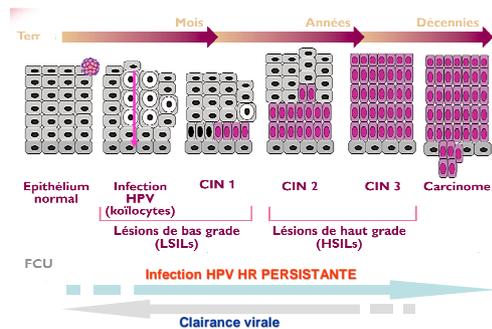
Historiquement

- 1842: Cancer lié aux rapports sexuels
- ~1970: travaux Dr Zur Hausen
herpès:non
virus responsable= virus à ADN (lequel?)
- 1984: Publication du Lancet
 - HPV =>cancer du col
- ~2000: Découvertes reprennent
Implication de l'HPV dans la régulation du cycle cellulaire (2003)
RR cancer si HPV positif =160 (2003)
Cancer « viro-induit »

Corrélation entre HPV HR et anomalies cytologiques



Lésions histologiques : HPV induites



Diagnostiquer l'infection à HPV

Diagnostiquer l'infection à HPV

- Indirectement par étude anatomopathologique avec présence de koilocytes sur une biopsie cervicale
=non spécifique
- Directement par test « hybride capture » (hc®2) :
 - Sur FCV prélevé en milieu liquide « validé* »
 - Avec cytobrosse prélevée uniquement pour le test HPV sur milieu spécifique
 - Sur biopsie cervicale non formolisée



* Thinprep ou Surepath

Pourquoi le test HPV est-il réservé aux ASC-US?

Avantages du test HPV:

Sensibilité excellente >90%
Valeur prédictive négative élevée (99 %) bien supérieure au FCV
Auto-dépistage possible

Inconvénients:

Incidence élevée de l'infection par HPV
20 à 50% des femmes < 35 ans
Taux de progression faible vers une dysplasie

- ◆ Dépistage « secondaire » essentiellement
 - Sélection des atypies mineures
 - Surveillance des dysplasies traitées (non « remboursé »)

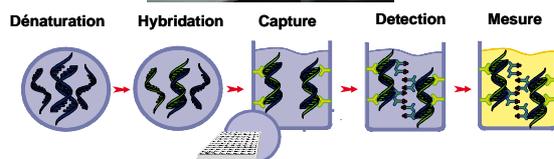
Le prélèvement et son transfert

- Depuis qu'il existe ces milieux spécifiques de transport:
=>Il n'existe plus de problème de température à respecter, ou de délai quant au transport
(15 jours à température ambiante pour les CS)

En pratique:

Préciser sur le bon de cytologie si demande de test HPV associé car sinon, le prélèvement n'est jamais transféré secondairement au laboratoire de virologie

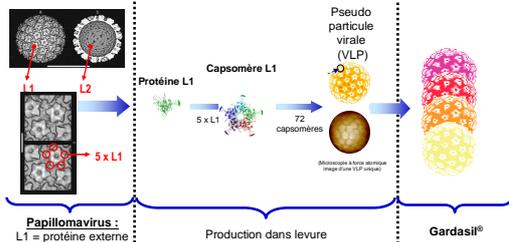
Analyse et résultat du test HPV



Le laboratoire de biologie transmet les résultats au praticien (délai de 3 à 30js). Depuis peu, tests spécifiques à 13 HPV HR

Vaccination

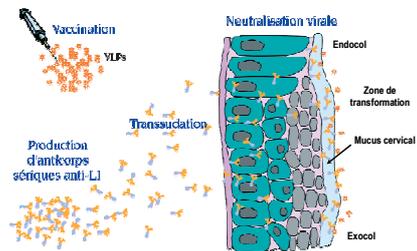
Un vaccin qui mime les particules virales¹



Capside virale de synthèse
→ Absence de matériel génétique

1. Schiller JT, Davies P. Nat Rev Microbiol 2004; 2:343-7.

Principes de la vaccination



Neutraliser les particules virales pour empêcher les maladies génitales associées aux Papillomavirus humains de type 6, 11, 16 et 18

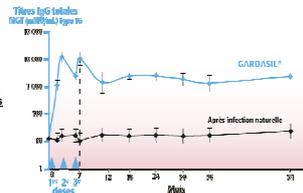
1. Adesiti de Schiller JT, Davies P. Nat Rev Microbiol 2004; 2:343-7.

Un vaccin durable

Une protection à long terme contre 4 types de papillomavirus : 6, 11, 16 et 18
Qui prévient 70% des cancers du col

- Le vaccin induit :
 - une mémoire immunitaire¹
 - une réponse hautement immunogène, qui persiste jusqu'au 60e mois au moins^{*1}

Suivi des taux d'Ac anti-HPV sur 5 ans chez des femmes âgées de 16 à 23 ans²



Le taux minimum d'anticorps protecteur n'a pas été défini pour les vaccins Papillomavirus Humains
* À partir de la 1^{re} dose
1. RCP Gardasil®. 2. Dossier d'AMM Gardasil®, 2005.

Indications de la vaccination

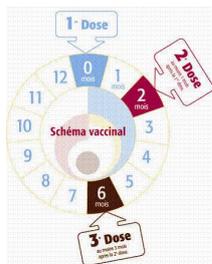
“Avis relatif à la vaccination contre les Papillomavirus Humains 6, 11, 16 et 18 (29/03/2007)” www.sante.gouv.fr

⇒ Toutes les filles jusqu'à 23 ans, jusqu'à l'année (comprise) de leur premier rapport sexuel.

- Exemples: fille de 15 ans avec troubles acnéiques ; jeune fille ayant « son premier copain » depuis 6 mois,...

⇒ Y penser !

Un schéma vaccinal simple



- 3 doses (0,5ml)
- En IM
- En moins d'1 an
- Remboursé à 65%
- Gardasil® ou Cervarix®

Série 3:
Le cancer du col et ses caractères épidémiologiques

Epidémiologie

2^{ème} cancer de la femme dans le monde

[ANAES, 1998]

- 200 000 décès /an

2^{ème} cancer de la femme en France

- 3 400 nouveaux cas / an

- 1 000 décès /an

[DGS, 2003]

Dépistage en France efficace

Diminution incidence des cancers invasifs

Divisé par 2 en 25 ans

Diminution mortalité par cancer du col

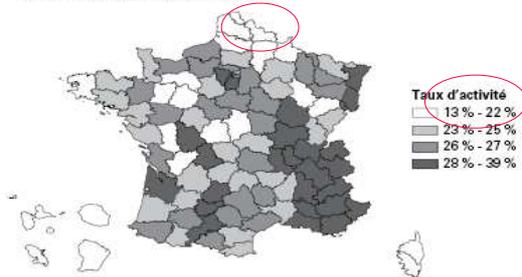
Divisé par 2 en 25 ans (*4,6 / 100 000 en l'an 2000*)

MAIS Seulement **60%** des femmes dépistées

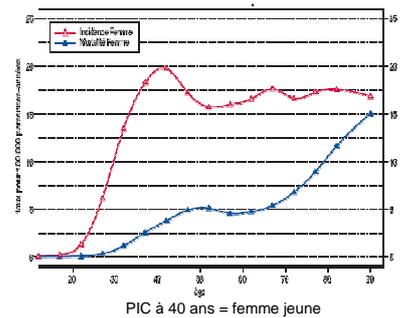
Cependant, l'activité frottis est inégalement répartie entre les départements français.

Figure 2

Taux d'activité frottis en 2000 chez les femmes de 20 à 69 ans, CNAMTS et Mutuelles, CANAM, MSA



Incidence et mortalité du cancer du col



Effet espéré des vaccins

sur les lésions induites par HPV 16 & 18

Bas Grade : - 30%

Haut Grade : - 64%

