

E.P.U. 95

Formation Médicale Continue du Val d'Oise
ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE
MONTMORENCY

PREVENTION ET PRISE EN CHARGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

Dr Jean Paul Cléophas et Dr Yves Benhaïm

Chirurgiens Groupement Hospitalier Eaubonne- Montmorency
Séance du 6 décembre 2007

1. QUELQUES DONNEES SUR L'EPIDEMIOLOGIE

C'est un problème majeur de santé publique dans le monde :

- ▶ 500 000 nouveaux cas et 270 000 décès par an
- ▶ 2ème cancer féminin en incidence et 3ème en mortalité

Cependant, la répartition mondiale est très hétérogène

- ▶ Dans les pays en voie de développement : 85 % des décès et une incidence variant de 2.5 à 55 cas pour 100 000 femmes
- ▶ En Europe occidentale, l'incidence varie de 4 (Finlande) à 12 cas (Autriche) pour 100 000 femmes

En France, l'incidence est de 8 pour 100 000 femmes et elle a diminué de 50 % entre 1975 et 1995. En 2000, c'est 3387 nouveaux cas et 1000 décès. C'est le 8^{ème} cancer féminin en incidence et 15^{ème} en mortalité

L'incidence varie en fonction de l'âge de manière non linéaire. L'incidence augmente entre 20 et 40 ans jusqu'à atteindre 20/100 000, ensuite, après 50 ans, l'incidence est quasi stable. L'âge médian au diagnostic est de 51 ans.

2. LE DEPISTAGE EN FRANCE

Il est individuel et non organisé, à l'exception du département de l'Isère, de l'Alsace et de la Martinique. Il repose essentiellement sur les gynécologues car seuls 15 % des généralistes (5 % en IDF) le réalise. Les recommandations de l'ANAES n'ont pas évoluées ainsi que les conditions du remboursement : un frottis tous les trois ans après deux frottis normaux à un an d'intervalle.

Actuellement, on estime qu'environ 40 % des femmes sont mal dépistées :

- ▶ Moins d'un frottis par 3 ans : 40%,
- ▶ Moins d'un frottis par 6 ans : 30 %, et encore moins, après 60 ans !

3. LES CAUSES ET LES FACTEURS DE RISQUE

3.1. Généralités

Les grands facteurs de risque sont

- ▶ Une infection par le HPV 16-18 qui sont présents dans 70 % des cancers du col (CIN 2 et 3).
- ▶ Un premier rapport précoce et des partenaires multiples.
- ▶ Un tabagisme.
- ▶ Un niveau socio-économique bas.

3.2. Les papillomas virus (HPV)

Ce sont des maladies sexuellement transmissibles. L'implication des différents sérotypes dans la pathogénie du cancer du col est variable :

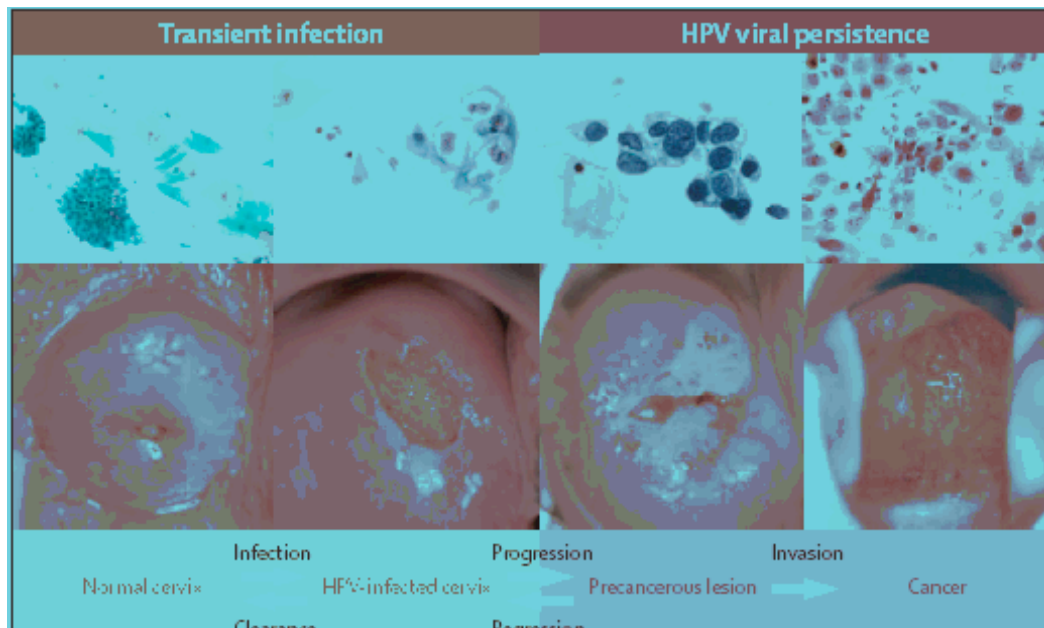
- ▶ Les HPV 16-18 sont les plus fréquents des HPV oncogènes
 - Le HPV 16 prédomine dans cancers de type épidermoïde
 - Le HPV 18 est plus commun dans les adénocarcinomes
- ▶ Les HPV 6-11 causent les condylomes vénériens mais ont un faible potentiel cancérogène.

3.3. L'infection à HPV

Elle est très répandue. On estime qu'environ 70 % des hommes et des femmes font, au moins une infection HPV, dans leur vie.

Le pic de fréquence de l'infection virale est à 20 ans et le pic de fréquence, pour le cancer du col, est à 40 ans. Dans plus de 60 % des cas, la primo infection par HPV se fait dans 5 ans qui suivent les premiers

rapports sexuels. C'est donc un « marqueur de sexualité » car plus de 80 % des femmes sont infectées. Cependant, le virus est, dans 70 % des cas, éliminé en 12 mois et, dans 90 % des cas, il l'est en 24 mois. Une infection à HPV persistante peut évoluer vers une néoplasie cervicale intra épithéliale ou CIN. Il s'agit de CIN3 dans environ 15 % des cas. Dans 32 à 57 % Les lésions de bas grade régressent spontanément..



3.4. Le protocole de vaccination

Il existe deux vaccins préventifs contre le HPV (Gardasil™ et Cervarix™). Les deux vaccins s'administrent sous forme de 3 injections sous cutanées à M0, à M1 (pour Cervarix™) ou à M2 (pour Gardasil™) et à M6. L'efficacité prouvée est de cinq ans. La nécessité d'un rappel après 5 ans fait l'objet d'études et la question n'est pas tranchée.

3.5. Les populations ciblées

Il s'agit d'une part des jeunes filles avant 14 ans et le premier rapport sexuel. D'autre part, la vaccination concerne toutes les femmes entre 15 et 23 ans dans l'année qui suit le premier rapport sexuel.

3.6. L'efficacité de la vaccination

Trois études ont été réalisées mondialement et ont porté sur 17 000 femmes (Lancet 2007;369: 2161–70, Lancet 2007;369:1861–8 Lancet 2006;367:1247–55 - NEJM 2002;347:1645-51 ; Lancet Oncol 2005; 6: 271–78)

Les résultats globaux sont les suivants :

L'analyse « per protocole - PP», chez les 16 000 femmes non infectées et qui ne l'ont pas été jusqu'à la 3^{ème} injection, l'efficacité du vaccin, mesurée par l'incidence de CIN2 et 3, et des cancers in situ, est à 100 %. Elle permet, aussi de prévenir 99 % des condylomes.

L'analyse en « intention de traiter - ITT», chez les 17 000 femmes ayant reçu, au moins une injection du vaccin et qui n'étaient pas infectées le jour de l'injection, l'efficacité de celui-ci quant à la prévention des CIN2 et 3, et des cancers in situ est à 95 %. La prévention condylomes, elle est à 95 %. C'est ces valeurs qui peuvent être retenues pour mesurer l'efficacité du vaccin dans la situation dans laquelle il sera utilisé, en pratique.

En revanche, chez les 17000 femmes ayant reçu au moins une injection du vaccin infectées ou non, l'efficacité des vaccins, quant à la prévention des CIN 2 et 3, et des cancers in situ est seulement de 40 %, et la prévention des condylomes est de 70 %.

3.7. Implications en matière de surveillance et de dépistage

Les recommandations de l'ANAES

Elles demeurent inchangées : un frottis cervico-utérin systématique à partir de 25 ans. Si deux frottis sont normaux à l'intervalle de 1 an, la surveillance est faite par un frottis tous les 3 ans.

La vaccination

Elle ne doit pas changer l'organisation du dépistage par frottis, car la vaccination est une prévention primaire des lésions précancéreuses et le frottis est une prévention secondaire du cancer du col. DE plus, en l'état actuel des connaissances, le vaccin est inefficace vis-à-vis de 30 % des cancers.

Conclusions et recommandations

Une vaccination doit être proposée aux jeunes filles de 14 ans. Elle doit, aussi l'être pour les jeunes filles et les jeunes femmes entre 15 et 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année qui suit le début de la vie sexuelle.

L'intérêt du dépistage par frottis demeure, aussi bien chez les femmes vaccinées que chez les femmes non vaccinées.

L'impact du vaccin sur l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin ne deviendra apparent qu'à long terme dans 15 à 25 ans.

4. LE DIAGNOSTIC

Il peut se faire à l'occasion d'un examen systématique. Plus souvent, il est évoqué devant des signes d'appel, comme des métrorragies, des leucorrhées et, à un stade avancé, des douleurs.

4.1. Le bilan initial

Il est généralement simple. Il comprend un examen au spéculum, la réalisation d'un frottis et de biopsies de la lésion. L'examen est complété par un « TV » et un « TR ».

4.2. La classification FIGO

Stades	Tumeur « T »	Ganglions pelviens	Ganglions lombo-aortiques
« 0 »	Tumeur intra-épithéliale ou cancer in situ	0	0
« I »	Tumeur limitée au col		
IA1	Extension en profondeur < 5 mm et < 7 mm horizontalement	< 1 %.	0
IA2	Extension en profondeur 5 à 7 mm et < 7mm horizontalement	4 à 8 %.	< 1 %
IB1	Tumeur limitée au col < 4cm	15 %	5%
IB2	Tumeur limitée au col > 4 cm		
IIA	Tumeur débordant la partie supérieure du vagin	20 %	10 %
IIB	Envahissement des annexes		16 %
IIIA	Tumeur limitée au col plus étendue	45 %	30 %
IIIB	Tumeur débordant la partie supérieure du vagin		
IVA	Envahissement des annexes	60 %	60 %
IVB	Métastases à distance		

4.3. Les facteurs pronostiques reconnus

Il s'agit

- ▶ Du stade FIGO : I et IIA vs IIB et plus
- ▶ La taille tumorale : < ou > 4 cm
- ▶ L'existence ou non d'un envahissement ganglionnaire : NO vs N+ pelvien vs N+ LA

Les taux de survie à 5 ans, s'établissent ainsi :

- ▶ Le stade FIGO: stade I : 90 ; stade II, 75 ; stade III, 60 et stade IV 30 %,
- ▶ L'envahissement ganglionnaire : « N0 », 90 ; N+ pelviens, 60 et N+ lombo-aortiques (LA) 30 %
- ▶ Pour les tumeurs T < 4 cm : 90 %, T > 4 cm 60 %

4.4. Le bilan pré thérapeutique

Les objectifs des investigations complémentaires sont de rechercher les différents éléments pronostiques dans le but de classer la tumeur en deux catégories dont le traitement est radicalement différent

Les tumeurs à un stade limité

Ce sont des tumeurs

- ▶ Limitées au col et au vagin (Stade I et IIA)
- ▶ De moins de 4 cm
- ▶ Sans envahissement ganglionnaire

Les tumeurs à un stade avancé

Ce sont des tumeurs

- ▶ De stade IIB et plus
- ▶ De plus de 4 cm
- ▶ Avec envahissement ganglionnaire

Les moyens et leur intérêt

Il s'agit de l'examen clinique et de l'imagerie médicale. L'examen de base est l'IRM qui peut être utilement complété par la TEP Scanner

La clinique et l'IRM permettent une excellente appréciation de la taille tumorale et de l'infiltration des paramètres. Il faut souligner, qu'aucun examen complémentaire n'est pleinement satisfaisant pour évaluer l'atteinte ganglionnaire. Par exemple, la TEP a une bonne spécificité de plus de 90 % mais sa sensibilité est insuffisante car au plus égale à 50 %. Dans ce contexte, la stadification ganglionnaire chirurgicale reste le seul moyen satisfaisant à ce jour.

5. LES OPTIONS THERAPEUTIQUES

Les grands principes thérapeutiques sont les suivants :

- ▶ Pour les stades limités : **Chirurgie** +/- radiothérapie
- ▶ Pour les stades avancés : **Radio chimiothérapie** +/- chirurgie

5.1. La chirurgie

Elle permet de réaliser

- ▶ La stadification ganglionnaire pelvienne soit par coelioscopie (pour limiter les adhérences post opératoire) ou par laparotomie.
- ▶ La stadification ganglionnaire lombo-aortique qui se fait, maintenant, uniquement par laparoscopie rétro péritonéale
- ▶ Une hystérectomie élargie (Piver 2) par laparotomie ou par coelioscopie

5.2. La radio chimiothérapie

Elle consiste en une radiothérapie externe sur l'ensemble du pelvis à la dose de 45 Gy avec un champ étendu de L4-L5 à 4 cm sous la tumeur. La radiothérapie est sensibilisée par six cycles de chimiothérapie à base de cisplatine hebdomadaire, à la dose de 40 mg/m². Au terme de ce traitement, une curiethérapie complémentaire à la dose de 15 Gy est proposée.

5.3. Les protocoles de traitement stades limités :

La tumeur fait moins de 2 cm

Une lymphadénectomie iliaque externe avec examen extemporané est réalisée. Deux cas de figure alors :

- ▶ Si N- → hystérectomie élargie dans le même temps
- ▶ Si N+ → Radio chimiothérapie

La taille de la tumeur est comprise entre 2 à 4 cm

Toujours une lymphadénectomie iliaque externe de première intention. Deux cas de figure sont possibles :

- ▶ Si N- → Curiothérapie utéro vaginale à la dose de 60 Gy suivie d'une hystérectomie élargie 6 semaines plus tard
- ▶ Si N+ → Radio chimiothérapie

5.4. Les protocoles de traitement des stades avancés

La première étape comporte toujours une stadification lombo-aortique rétro-péritonéale réalisée par laparoscopie. Au terme de ce bilan, deux cas de figure :

Si N- → Radio chimiothérapie pelvienne puis hystérectomie simple 8 semaines plus tard

Si N+ → Radio chimiothérapie pelvienne et lombo aortique +/- chirurgie

6. TROIS CAS CLINIQUES POUR ILLUSTRER LA PRESENTATION

Madame B.F (75 ans)

Le dossier...

Antécédents

- ▶ Gynéco-Obstétrique : G0, P0
- ▶ Ménopause à 50 ans
- ▶ Pas de traitement hormonal
- ▶ Chirurgicaux : Appendicectomie

Problème actuel : consulte pour leucorrhées jaunâtres et mini métrorragies

A l'examen clinique

- ▶ Abdomen : RAS
- ▶ Seins : RAS
- ▶ Au spéculum : cratère avec disparition de relief du col utérin
- ▶ TV : absence de cul de sac sur toute la circonférence, cratère localisé à gauche
- ▶ TR : paramètre droit tendu ; paramètre gauche envahi jusqu'à la paroi pelvienne ; faible mobilité ; pas d'atteinte rectale

Biopsie : carcinome épidermoïde différencié mature infiltrant

Que proposer à la patiente ?

Bilan pré thérapeutique: IRM: Paramètre gauche envahi jusqu'à la paroi pelvienne mais pas d'atteinte rectale

Traitement : radio-chimiothérapie

Madame G.C (39 ans)

Le dossier...

Antécédents

- ▶ Gynéco-Obstétrique : G4, P3 ; 3 accouchements normaux en 1989, 1993 et 1997 ; 1 GEU traitement médical (méthotrexate) en 1995 ; Contraception : Nuvaring™
- ▶ FCV en Mars 2004 : normal

Problème actuel : depuis mars 2005, métrorragies post coïtales

Frottis 30.09.2005 ASCUS → colposcopie + Biopsie → épithélioma épidermoïde moyennement différencié mature et invasif.

A l'examen clinique : Paramètres non atteints ; lésion intéressant les _ de la circonférence cervicale

Que proposer à la patiente ?

- 1- Une chimiothérapie première, néo-adjuvante
- 2- Une colo-hystérectomie avec curage iliaque
- 3- Une radiothérapie complémentaire

Madame CH.F (46 ans)

Le dossier...

Antécédents :

- ▶ Gynéco-Obstétrique : G2, P1 ; 1 accouchement par césarienne en 1993. ; 1 IVG en 2003 ; Contraception : Miréna™
- ▶ Chirurgicaux : cœlioscopie en 2002 avec épreuve au bleu → endométriose ; césarienne

Consultation systématique en janvier 2007

Frottis à titre systématique : Classe 2

Reconsulte en Septembre 2007 suite à un frottis fait en ville en cours d'un examen gynécologique dans le cadre d'une « sub-urgence », CIN3.

Que proposer à la patiente ?

- 1- Une conisation avec curetage biopsique → anatomopathologie: CIN3 et endomètre sain
- 2- Compte tenu de l'âge, une hystérectomie totale inter annexielle.

7. ANNEXES

7.1. Système de Bethesda (2001)

QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT

- ▶ Satisfaisant pour évaluation
- ▶ Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

INTERPRÉTATION/RÉSULTAT

Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (NIL/M).

S'il y a lieu, préciser :

- ▶ La présence de micro-organismes :
 - *Trichomonas vaginalis*
 - Eléments mycéliens, par exemple évoquant le candida
 - Anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne
 - Bactéries de type actinomyces
 - Modifications cellulaires évoquant un herpès simplex
- ▶ Les autres modifications non néoplasiques :
 - Modifications réactionnelles : inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin « DIU »,
 - Présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.

Anomalies des cellules malpighiennes

- ▶ Atypies des cellules malpighiennes (ASC)
 - De signification indéterminée (ASC-US)
 - Ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) ;
- ▶ Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koïlocytes/dysplasie légère/CIN 1
- ▶ Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) ;
- ▶ Carcinome malpighien.

Anomalies des cellules glandulaires :

- ▶ Atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre précision (NOS) ;
- ▶ Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (NOS) ;
- ▶ Adénocarcinome endocervical in situ (AIS) ;
- ▶ Adénocarcinome.

Autres (liste non limitative) :

- ▶ Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

7.2. Arbre décisionnel

