

HIV AND CERVICAL CANCER CANCER DU COL ET VIH

B. NKEGOUM

MD, Pathologist

Yaounde - Cameroon



Plan

- I- INTRODUCTION
- II-EPIDEMIOLOGIE
 - II.1- VIH et lésions préinvasives
 - II.2-VIH et lésions invasives
- III- PRISE EN CHARGE
 - III-1 Traitement des lésions préinvasives
 - III-2-Traitement des lésions invasives
- IV-CONCLUSION
- V-REFERENCES



I-INTRODUCTION

- L'association entre le cancer du col et Human Papilloma Virus (HPV) et cancer du col est bien connue puisque le HPV a été reconnu comme étant impliqué dans 99,7% des cas de cancers du col
- De nombreuses études ont mis en évidence une prévalence élevée de la coinfection à HPV avec l'infection à VIH, avec une augmentation à la fois des infections à HPV latentes et des infections symptomatiques
- Des études prospectives utilisant la PCR (Polymerase Chain Reaction) pour détecter le HPV ont retrouvé une incidence de 95% chez les femmes VIH-positives, contre 22% chez les femmes VIH-négatives.

Walboomers et al. J Pathol 1999

SUN XW et al. obstet gynecol 1995



- Plus de 22% présentent une infection à HPV à haut risque, avec une incidence des types oncogéniques de HPV qui augmente avec la progression de la suppression immunitaire.
- Cette co-infection peut-être en partie expliquée par les mêmes modes de transmission et le même profil de risque()- Mais une autre explication pourrait être une augmentation synergique de la transmission des deux virus.

INTRODUCTION

En 1993, le CDC a déclaré le carcinome cervical invasif comme critère d'entrée dans la maladie SIDA avec une incidence estimée à 1,3% de cas de cas de cancers du col chez femmes ayant un SIDA.



II-EPIDEMIOLOGIE

- II-1. VIH et lésions préinvasives
- L'incidence de survenue des lésions de dysplasie est environ de 2 à 3% dans la population générale
- La plupart de ces lésions sont intraépithéliales de bas grade;elles peuvent être liées à la fois à des HPV de faible risque et à des HPV de haut risque d'oncogénèse

Ho GY et al. N Engl J med 1998

NKEGOUM B et al, Gynecol Obstet Fertil 2001

- 25 % des lésions de bas grade évolueront vers des lésions de haut grade
- Il faudra ensuite entre 10 et 20 ans pour qu'elles se transforment en carcinome
- Le type de HPV est le même chez les patientes infectées ou non par le HIV;
- Il existe en revanche un taux plus important de persistance de ces infections à HPV (PCR-3-12 mois) → ce qui explique que l'incidence de types de HPV oncogènes augmente avec la progression de la suppression immunitaire.

- Il existe donc assez logiquement une incidence supérieure des NIC chez les patientes VIH-négatives



- Dans une étude prospective de cohorte, une femme VIH-positif sans anomalie cervicale initiale a une chance sur 5 de développer une lésion intraépithéliale dans les trois ans qui suivent le début de la surveillance soit quatre fois plus que la femme VIH-négative
- L'association entre infection à HPV et CIN est plus prononcée chez les patientes infectées.
- Ces résultats font recommander la réalisation immédiate d'une colposcopie chez les patientes VIH-positives présentant un ASCUS sur leur frottis.



- La réponse immunitaire au HPV est critique dans l'évolution de l'infection à HPV.
- Une étude a recherché - par analyse immunohistochimique à caractériser le type et l'organisation des cellules de l'inflammation sur des cols normaux ou porteurs d'une dysplasie de haut grade chez des femmes VIH-positives et chez des femmes VIH-négatives
- Des follicules lymphoïdes sont souvent retrouvés dans les lésions de haut grade, quelque soit le statut VIH, mais le type de follicule lymphoïde retrouvé chez les patientes VIH positives est différent de celui retrouvé chez les patientes VIH-négatives
- Ce sont des agrégats de cellules CD8+ qui dominent chez les patientes VIH-positives - Ces différences sont associées à un pronostic plus sombre.



VIH et lésions invasives

- La prévalence des carcinomes in situ et des cancers liés au HPV (cancer du col utérin, du vagin, de la vulve et du canal anal) est plus importante chez les patientes VIH-positives que chez les patientes VIH négatives.
- C'est le cancer le plus fréquent parmi les cancers associés au SIDA chez les femmes. (55% des cas) suivi par le lymphome et le KS.
- Les malades du SIDA qui présentent un cancer du col montrent certaines différences:
 - --Elles sont moins immunodéprimées (taux de CD4 plus de deux fois supérieur à celui des femmes avec d'autres cancers),
 - --le diagnostic de cancer précède moins fréquemment le diagnostic d'infection à VIH (70% des cas)

PRISE EN CHARGE

- Lésions pré-invasives
- Les traitements habituels des dysplasies du col sont des techniques d'excision ou de destruction. Dans les lésions de bas grade, on peut utiliser des techniques destructrices comme le laser ou la cryothérapie. Dans les lésions de haut grade, on a l'habitude d'utiliser les techniques d'excision qui permettent de confirmer définitivement le diagnostic histopathologique (qui a été réalisé sur des biopsies) et d'être sûr de ne pas méconnaître un foyer invasif. Les deux techniques d'excision les plus utilisées sont la conisation et l'électrorésection à l'anse.
- L'un des facteurs les plus importants pour éviter la récurrence est la qualité de l'exérèse chirurgicale, le risque de récurrence étant en effet plus faible lorsque les marges d'exérèse chirurgicale passent en zone saine (résection in sano).

Wright, J.C. et al. Gynecol oncol. 1994

Boardman, LA et al. Am J Obstet Gynecol. 1999

- Les dysplasies survenant chez les patientes séropositives semblent présenter au niveau thérapeutique plusieurs originalités par rapport à celles survenant chez les patientes dont le statut VIH est inconnu ou négatif.
- Dans les CINi:---le taux de récurrence n'est pas plus important chez les patientes bénéficiant d'une méthode destructrice que chez celles ayant bénéficié d'une surveillance seule.
- ---Des travaux récents ont rapporté des taux de récurrence importants prouvés histologiquement après utilisation de méthodes destructrices et même après électrorésection à l'anse pour traiter des dysplasies chez des patientes VIH-positives 39% versus 9 % chez les femmes VIH-négatives

- --et la cause du décès est plus souvent liée au cancer qu'à des infections opportunistes.
- Le risque relatif pour un cancer du col semble être le même quelque soit le statut immunitaire(taux de CD4) ce qui n'est pas le cas pour les SK et les LMNH dont l'incidence augmente avec la diminution des lymphocytes CD4.
- Les femmes de plus de 13 ans et malades du SIDA ont un cancer du col dans 1,3 à 4%des cas.
- La vitesse d'évolution vers l'invasion est plus rapide chez les patientes VIH-positives
- Le pronostic de ces cancers est beaucoup plus mauvais chez les patientes VIH-positives, puisque 80% d'entre elles en mourront.()



- Ces résultats pouvaient peut-être être expliquées par des taux de résection non in sano plus fréquents chez les patientes séropositives.
- Dans les HSIL, le taux de résection non in sano est significativement plus élevé chez les patientes VIH+ que chez les femmes VIH- (47% versus 32%)
- Et même, lorsque les zones de résection chirurgicales sont saines, les taux de récurrence restent élevés, atteignant 50% chez les femmes VIH+ ayant subi une conisation. Toutefois, aucune évolution vers un cancer invasif n'a été observée chez les patientes ayant présenté une récurrence.
- Ces différents éléments pourraient inciter à proposer un traitement plus agressif, à type d'hystérectomie.

- Plusieurs études ont souligné l'intérêt de réaliser un traitement médical associé au traitement chirurgical de la dysplasie(EX: Prophylaxie par application locale vaginale du 5FU pendant 6 mois ou encore l'utilisation de thérapies antivirales actives(le risque de récurrence passe de 70% chez les femmes n'ayant pas reçu de thérapie antivirale à 17% pour celles l'ayant reçu).
- TRAITEMENT DES LÉSIONS INVASIVES
- Le traitement standard des carcinomes du col utérin associe en fonction du stade,une chirurgie et une irradiation et,parfois,une chimiothérapie.

KLEVENS et al. Obstet et gynécologie 1996

ROBINSON W. Semin Oncol 2000

SWIFT PS. Oncology 1997.

- Plusieurs questions se posent dans le traitement de patientes séropositives:
- ---Faut-il leur proposer le traitement standard?
- ---Peut-on attendre une augmentation de la toxicité de ces traitements combinés du fait de l'immunodépression des patientes?
- --Le traitement du carcinome cervical va-t-il aggraver l'évolution de la maladie SIDA?

Il n'existe pas à notre connaissance, d'études spécifiques publiées concernant le traitement par radiochimiothérapie ou par chirurgie, des carcinomes du col utérin chez des patientes séropositives. Certaines études peuvent cependant permettre de répondre partiellement à ces questions.



1) FAUT-IL PROPOSER AUX PATIENTES SEROPOSITIVES PRESENTANT UN CANCER DU COL UTERIN UN TRAITEMENT STANDARD OU « MINIMALISTE »?

Plusieurs études montrent une agressivité particulière de ces carcinomes du col utérin, se traduisant par des stades plus avancés du cancer au diagnostic et par une évolution plus rapide. Les patientes séropositives présentant un carcinome du col utérin sont plus jeunes et moins immunodéprimées que les patientes du sida sans cancer du col . Ces données suggèrent donc de ne pas proposer de désescalade thérapeutique à ces patientes. Certains auteurs suggèrent néanmoins de moduler le traitement du carcinome du col en fonction du pronostic de la maladie sida, et en particulier du taux de CD4

▪
Ainsi, pour un taux de CD4 inférieur à 50/mm³ OU l'espérance de vie est de quelques années, il pourrait être proposé une irradiation pelvienne hypofractionnée palliative.

La décision thérapeutique nécessite donc une collaboration étroite entre gynécologues, cancérologues et infectiologues



- Existe-il une majoration de la toxicité des traitements combinés pour ces patientes séropositives?
- La morbidité de la chirurgie des carcinomes utérins n'apparaît pas supérieure pour les patientes séropositives asymptomatiques.
- La toxicité de la chimiothérapie dans le traitement des carcinomes du col utérin, spécifiquement pour les séropositives, est peu connue.
- Pour Swift(San Francisco), la toxicité de la radiothérapie des patients séropositifs avec un taux de CD4 supérieur à 200/mm³ n'est pas différente de celle observée chez les patients séronégatifs.



- Une vigilance particulière sera apportée à la réalisation technique de la radiothérapie (choix des volumes) et à la surveillance clinique (digestive) et hématologique en cours de traitement et au choix des antirétroviraux myélotoxiques.

LE TRAITEMENT DU CARCINOME CERVICAL VA-T-IL MODIFIER L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE SIDA?

La radiothérapie a un effet immunosuppresseur et pourrait augmenter la réplication du VIH. Certains auteurs suggèrent de renforcer le traitement antirétroviral et la prophylaxie infectieuse en cas de traitement immunosuppresseur, et plus particulièrement le taux si le taux de CD4 est faible.



Au total, du fait de l'agressivité particulière des carcinomes du col utérin chez les patientes séropositives, il paraît licite de proposer à ces patientes le traitement standard. Ce traitement sera néanmoins modulé en fonction de la gravité du SIDA, et en particulier du taux de CD4.



CONCLUSION

- Il existe une prévalence élevée de la coinfection à HPV avec l'infection à VIH.
- L'incidence des types de HPV oncogènes augmente avec la suppression immunitaire
- Le ca du col infiltrant fait partie des critères d'entrée dans la maladie SIDA depuis 1993
- Une collaboration entre pathologues, gynécologues, infectiologues, radio et chimiothérapeutes est indispensable pour la surveillance et la prise en charge de ces patientes.



REFERENCES

1. Patricia P, Philippe M, Renaud de C. Cancer du col et infection à HIV. Bull cancer 2003; 90(5): 399-404.
2. Alex F. et al. Human Papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. CMAJ 2003;169(5): 431-434.
3. J.S Mandelblatt et al. Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia? Cancer epidemiol.Biomark 1999.
4. La Ruche G.et al. Squamous intraepithelial lesions of the cervix, invasive cervical cancer and human immunodeficiency virus-induced immunosuppression i Africa.Cancer 1998.
5. La Ruche G, Ramon R et al. Human papillomavirus and human immunodeficiency virus infections: relation with cervical dysplasia-neoplasia in African women. Int J. Cancer.
6. La Ruche G.et al. Short- term follow-up of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV and human papillomavirus infections in Africa . Int. J. Std AIDs 1999.



REFERENCES

7. B. Clarke, R Chetty. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. J Clin Pathol: Mol Pathol 2002.

