

LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN BELGIQUE : LE POINT EN 2003

P. DELVENNE (1), N. JACOBS (2), C. LAMBERT (3), J. DOYEN (4), F. KRIDELKA (5)

RÉSUMÉ : Le cancer épidermoïde du col de l'utérus est la cause d'une morbidité et d'une mortalité considérables dans le monde et en Belgique. Son développement est étroitement associé à l'infection par certains types oncogènes de papillomavirus humains (HPV). Il est précédé par des altérations dysplasiques de l'épithélium de surface qui peuvent être détectées par un frottis cervical analysé selon la méthode de Papanicolaou. Le but de cet article est de faire le point sur le dépistage du cancer du col utérin en Belgique.

SCREENING OF UTERINE CERVICAL CANCER IN BELGIUM :
SITUATION IN 2003

SUMMARY : Squamous cell cancer of the uterine cervix is associated with a high morbidity and mortality worldwide and in Belgium. Its development is related to the infection by oncogenic human papillomavirus (HPV) types. Cervical cancer is preceded by dysplastic stages (squamous intraepithelial lesions) which can be detected by a Pap smear. The goal of this paper is to review the screening of uterine cervical cancer in Belgium.

KEYWORDS : Uterine cervix - Cancer - Cytology - Human papillomavirus

INTRODUCTION

Le cancer du col utérin est, par ordre de fréquence, la deuxième des causes de mort par cancer chez la femme dans le monde. Environ 500.000 cas de cancer invasif du col utérin sont recensés chaque année, ce qui représente 15 % des tumeurs malignes diagnostiquées chez les femmes (1). En Europe, 22.000 nouveaux cas de cancer cervical invasif sont diagnostiqués chaque année et 13.000 femmes décèdent de cette maladie (2). En Belgique, on compte approximativement 800 nouveaux cas de cancers invasifs par an et la mortalité annuelle due à ce cancer est égale à environ la moitié de son incidence (3).

De nombreuses études épidémiologiques ont démontré l'importance de divers facteurs sexuels dans le développement des cancers cervicaux (précocité des rapports sexuels, promiscuité sexuelle avec des partenaires multiples,...) mais lorsque ces facteurs de risque sont corrigés en fonction de la présence ou non de certains types d'HPV, il ressort que ces virus sexuellement transmissibles constituent le facteur de risque principal (4). Si l'infection par HPV semble constituer un événement essentiel dans le développement des néoplasies cervicales, celle-ci n'est très vraisemblablement pas suffisante. Les infections génitales dues aux HPV sont très répandues, en particulier chez les femmes jeunes, et un long délai est observé entre l'infection et le développement d'un cancer invasif. D'autres facteurs semblent jouer un rôle déterminant dans

l'expression du potentiel oncogène de ces virus, comme, par exemple, les interactions avec le système immunitaire (5-14).

Les carcinomes épidermoïdes invasifs du col utérin sont précédés par des altérations dysplasiques de l'épithélium malpighien du col qui sont désignées par les termes de "néoplasie intraépithéliale cervicale" (CIN; Cervical Intraepithelial Lesion) (15) ou de "lésion squameuse intraépithéliale" (SIL; Squamous Intraepithelial Lesion) (16). Dans la terminologie utilisant les initiales SIL, les lésions dites de "bas grade" incluent les condylomes où l'infection par HPV est morphologiquement évidente et les CIN I, tandis que les lésions dites de "haut grade" sont constituées par les CIN II et les CIN III.

DÉPISTAGE DU CANCER DU COL : ASPECTS CLINIQUES

L'accès direct du col utérin aux analyses cytologiques/histologiques d'une part, à l'examen visuel direct par colposcopie d'autre part, ont permis l'étude de l'histoire naturelle des pathologies cervicales.

L'évolution progressive, graduelle et asymptotique des lésions cervicales intraépithéliales préalablement à l'existence d'une néoplasie invasive franche forme la base théorique du dépistage de masse du cancer cervical par frottis cervico-vaginal.

Il existe aujourd'hui des évidences scientifiques solides confirmant l'efficacité du dépistage cytologique en termes de réduction du risque de mortalité par cancer cervical, cette réduction étant directement liée à la proportion de la population se soumettant au dépistage. Une femme suivie par frottis annuel régulier voit son risque personnel de décès par cancer cervical réduit par un facteur de 90 % (4/1.000 à 5/10.000).

(1) Maître de Recherches FNRS, (2) Collaborateur FNRS, Service d'Anatomie pathologique (Pr. J. Boniver), CHU Sart Tilman.

(3) Chef de Laboratoire adjoint (Cytologie gynécologique), Service d'Anatomie pathologique (Pr. J. Boniver), CHR Citadelle.

(4) Consultant, (5) Collaborateur, Service de Gynécologie (Pr. J.M. Foidart), CHR Citadelle.

L'intervalle idéal entre deux examens de dépistage a été longuement discuté et a abouti à la publication par l'American Cancer Society du texte suivant : "Toute femme sexuellement active ou ayant atteint l'âge de 18 ans, doit idéalement se soumettre à un frottis cervico-vaginal et à un examen gynécologique pelvien annuellement. Après trois examens de dépistage négatifs, l'intervalle entre deux frottis peut être prudemment étendu à un maximum de trois ans".

L'analyse coût-bénéfice du dépistage a cependant amené plusieurs pays, dont le nôtre, à recommander un dépistage par frottis tous les trois ans de 24 à 65 ans.

Appliqué de manière opportuniste, c'est-à-dire proposé aux patientes sans système de registre de population, le dépistage n'atteint néanmoins pas ses objectifs et aboutit plutôt à une situation déséquilibrée dans laquelle une population à faible risque est sur-dépistée et une population à haut risque (provenant souvent d'un milieu socio-économique défavorisé où l'accès aux soins est aléatoire) est sous-dépistée et rend compte de la plupart des cancers cervicaux avancés encore dépistés dans nos pays.

Les efforts doivent donc se concentrer non seulement sur l'apprentissage des méthodes optimales de prélèvement et de lecture des frottis mais aussi sur l'application systématique de techniques sensibles de dépistage à la totalité de la population. Il est important de veiller également, pour les résultats nécessitant une conduite sortant du dépistage, à un accompagnement qui devrait être assuré par un personnel rompu à la connaissance approfondie de la pathologie en cause et qui touche à la virologie, la vénérologie, la cancérologie et la psychologie.

HPV ET DÉPISTAGE DU CANCER DU COL

Plus de 99 % des néoplasies cervicales sont associées à une infection par HPV (17). Le génome des HPV se retrouve non seulement dans les cancers invasifs mais aussi dans les lésions intra-épithéliales (SILs) qui les précèdent. Ces données suggèrent que la détection de l'HPV est potentiellement utile, dans le cadre du dépistage du cancer du col, pour améliorer la détection des lésions pré-néoplasiques.

Une proposition de résolution visant à organiser, au niveau national, le dépistage du cancer cervical a été approuvée, à l'unanimité, en octobre 2001, par la Chambre des Représentants du Parlement belge. Celle-ci recommande notamment de détecter les HPV en cas d'anomalies cytologiques du frottis cervico-vaginal

TABLEAU I. PROPOSITION DE RÉOLUTION CONCERNANT LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS APPROUVÉE PAR LA CHAMBRE DES REPRÉSENTANTS DU PARLEMENT BELGE (2001)

"La Chambre des Représentants...demande au gouvernement fédéral :

1. de mettre sur pied, en concertation avec les communautés, un programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus prévoyant l'utilisation généralisée de la meilleure technologie disponible pour effectuer un frottis, ainsi qu'un typage HPV en cas d'anomalie dans le résultat de l'examen cytologique;
2. de charger les différentes catégories de pathologistes, les laboratoires cliniques, les gynécologues et les généralistes d'élaborer des directives concernant le groupe cible, la fréquence et les normes qualitatives des tests de dépistage;
- 2bis. d'élaborer un système de contrôle de qualité, fondé sur des directives fixant clairement les normes qualitatives auxquelles doit satisfaire l'examen cytologique et de développer en outre un système de suivi des patientes englobant l'ensemble de la population;
3. de profiter de la Présidence Belge de l'Union Européenne pour entamer une concertation et des recherches visant à déterminer les conséquences d'un screening PVH et la mesure dans laquelle les études cliniques sont coordonnées au niveau européen."

(tableau I). Les indications précises pour la réalisation du test HPV ne sont cependant pas mentionnées mais devraient faire l'objet d'une concertation entre les pathologistes, les laboratoires cliniques, les gynécologues et les généralistes.

Il existe aujourd'hui des techniques efficaces pour détecter et typer les HPV, comme la PCR (Polymerase Chain Reaction) et l'hybridation en solution (Hybrid Capture II). Ces techniques sont utilisées essentiellement dans des Centres de Diagnostic Moléculaire, créés depuis 1998, sous l'égide de l'INAMI, pour organiser les tests de biologie moléculaire dans différents domaines de la médecine (comme l'hématologie, la bactériologie ou la virologie). Dans ce cadre, les indications qui ont été retenues pour la détection des HPV sont les suivantes : atypies épidermoïdes ou glandulaires de signification indéterminée (ASCUS/AGUS; atypical squamous cell/glandular of undetermined significance); lésions intra-épithéliales de bas grade; suivi post-thérapeutique des lésions intra-épithéliales de haut grade. Le typage viral pourrait ainsi fournir un marqueur objectif de la présence d'une lésion et du risque de progression de celle-ci. Il faut signaler également que la détection des HPV pourrait aider le pathologiste à diagnostiquer des lésions équivoques en histologie et éviter ainsi des résultats faussement positifs qui conduisent à des traitements inutiles (18). La détection des HPV est également recommandée, en association avec la cytologie, dans le suivi clinique des femmes traitées pour une lésion intra-épithéliale cervicale de haut-grade. Certains résultats suggèrent, en effet, qu'un test positif pour HPV est le premier signe d'une

maladie résiduelle ou récurrente dans plus de la moitié des cas (19).

En conclusion, l'examen cytologique du frottis du col a certainement contribué à une baisse significative de l'incidence et de la mortalité du cancer du col de l'utérus. La performance du dépistage de ce cancer pourrait cependant être améliorée par différents moyens : test HPV; optimisation de la fréquence des frottis; augmentation du pourcentage de la population féminine dépistée (par exemple, par la réalisation systématique d'un frottis cervical lors des consultations prénatales ou dans les centres de planning familial confrontés à des demandes d'IVG ou de contraception); progrès réalisés dans la technologie disponible pour effectuer un frottis, avec notamment les nouvelles méthodes de préparation des échantillons cellulaires en milieu liquide. Une proposition de résolution votée par la Chambre des Représentants du Parlement belge vise à implémenter ces moyens dans un programme national de dépistage et recommande une concertation multi-disciplinaire pour élaborer des directives concernant le groupe cible, la fréquence et les normes qualitatives des tests de dépistage.

BIBLIOGRAPHIE

- Parkin DM, Laara E, Muir CS.— Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer*, 1988, **41**, 184-97.
- European Guidelines for quality assurances in cervical cancer screening. *Eur J Cancer*, 1993, **29A**, S1-S38.
- Registre national du cancer en Belgique. 1990-1992.
- Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al.— Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 1995, **87**, 796-802.
- Friedl F, Kimura I, Osato T, Ito Y.— Studies on a new human cell line (SiHa) derived from carcinoma of uterus. I. Its establishment and morphology. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1970, **135**, 543-545.
- Delvenne P, Hubert P, Jacobs N, et al.— The organotypic culture of HPV-transformed keratinocytes: an effective in vitro model for the development of new immunotherapeutic approaches for mucosal (pre)neoplastic lesions. *Vaccine*, 2001, **19**, 2557-2564.
- Al-Saleh W, Giannini SL, Jacobs N, et al.— Correlation of T-helper secretory differentiation and types of antigen-presenting cells in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J Pathol*, 1998, **184**, 283-290.
- Giannini SL, Al-Saleh W, Piron H, et al.— Cytokine expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix : implications for the generation of local immunosuppression. *Clin Exp Immunol*, 1998, **113**, 183-189.
- Giannini SL, Hubert P, Doyen J, et al.— Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells : implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Int J Cancer*, 2002, **97**, 654-659.
- Jacobs N, Giannini SL, Doyen J, et al.— Inverse modulation of interleukin-10 and -12 in the blood of women with preneoplastic lesion of the uterine cervix. *Clin Exp Immunol*, 1998, **111**, 219-224.
- Hubert P, van den Brule F, Giannini SL, et al.— Colonization of in vitro-formed cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions with dendritic cells: role of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *Am J Pathol*, 1999, **154**, 775-784.
- Hubert P, Giannini SL, Vanderplasschen A, et al.— Dendritic cells induce the death of human papillomavirus-transformed keratinocytes. *FASEB J*, 2001, **15**, 2521-2523.
- Renard I, Mezzananza D, Canevari S, et al.— Anti-CD3/Anti-epidermal growth factor receptor-bispecific antibody retargeting of lymphocytes against human neoplastic keratinocytes in an autologous organotypic culture model. *Am J Pathol*, 2002, **160**, 113-122.
- Havard L, Delvenne P, Frere P, et al.— Differential production of cytokines and activation of NF- κ B in HPV-transformed keratinocytes. *Virology*, 2002, **298**, 271-285.
- Richard RM.— The natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*, 1967, **10**, 748-784.
- Solomon D.— The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnosis. *Acta Cytol*, 1989, **33**, 567-574.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al.— Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide [see comments]. *J Pathol*, 1999, **189**, 12-19.
- Delvenne P, Fontaine MA, Delvenne C, et al.— Detection of human papillomaviruses in paraffin-embedded biopsies of cervical intraepithelial lesions: analysis by immunohistochemistry, in situ hybridization, and the polymerase chain reaction. *Mod Pathol*, 1994, **7**, 113-119.
- Meijer CJ, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, et al.— HPV typing and testing in gynaecological pathology: has the time come ? *Histopathology*, 1998, **33**, 83-86.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Ph. Delvenne, Maître de Recherches du FNRS, Département d'Anatomie Pathologique, CHU Sart Tilman, 4000 Liège. E-mail: P.Delvenne@ulg.ac.be