

# Lésions précancéreuses et cancer du col de l'utérus chez les femmes séropositives pour le VIH

Isabelle Heard

Hôpital Georges Pompidou (Paris)

**Le cancer invasif du col de l'utérus et ses lésions précurseurs sont les plus importantes manifestations gynécologiques de l'infection par le VIH. Différentes publications récentes permettent de faire le point sur le risque de cancer invasif du col et sur l'incidence et les facteurs prédictifs d'avoir une lésion cervicale chez les femmes vivant avec le VIH.**

Les mêmes auteurs qui avaient rapporté, en 1990, que le cancer du col était plus fréquent et d'évolution plus rapide chez les femmes séropositives pour le VIH, ont analysé les caractéristiques socio-démographiques de 160 femmes ayant un cancer du col dépisté aux Etats-Unis (dont 28 séropositives pour le VIH) (1). Il apparaît que le facteur de risque majeur est l'absence de suivi gynécologique et en particuliers de frottis de dépistage. Il est probable que la plupart des femmes séropositives ayant un cancer du col se sont contaminées après l'initiation du processus néoplasique. Autrement dit, ce serait la marginalisation sociale (il s'agit dans la plupart des cas de toxicomanes) qui serait liée d'une part au cancer du col, ce qui n'est pas nouveau, et d'autre part au risque d'une contamination par le VIH, et non le VIH qui serait responsable du cancer du col.

Diego Serraino a étudié le taux standardisé d'incidence de cancer du col dans une cohorte de toxicomanes, séropositives ou non, du sud de la France et d'Italie, et dans un groupe de femmes séropositives contaminées par voie sexuelle (2). L'article ne précise pas les possibilités d'accès aux soins des femmes. Le

taux standardisé d'incidence de cancer du col est plus élevé chez les femmes séropositives (12,8; IC à 95% 6,6-22,4). Cependant, cette augmentation n'est significative que chez les toxicomanes. Le débat reste donc ouvert, la seule conclusion qui s'impose étant qu'il faut faire des frottis à toutes les femmes, et surtout à celles qui n'en demandent pas !

Les relations entre l'infection par le VIH et les lésions précancéreuses du col ne sont pas non plus clairement établies. Jeanne Mandelblatt et coll. ont repris 15 études récentes pour répondre à travers une méta-analyse à la question des relations entre HIV, HPV (papillomavirus humain) et maladie du col (lésions intra-épithéliales de bas grade et de haut grade) (3). Les résultats de cette méta-analyse montrent que les femmes ayant une infection à HPV ont un risque d'avoir une lésion du col 8 fois plus élevé que les femmes non infectées par l'HPV (odds ratio (OR) 8,1, [IC 95%, 6,5-10,1]). Parmi les femmes ayant une infection à HPV, les femmes séropositives pour le VIH ont un risque d'avoir une maladie du col plus élevé que les femmes séronégatives (OR respectivement: 8,8; [IC 95%, 6,3-12,5], et 5,0; [IC 95%, 3,7-6,8]). Il existe de plus une interaction significative entre les infections par les deux virus HIV et HPV. L'immunosuppression ( $CD4 < 400/mm^3$ ) serait également un facteur de risque d'avoir une lésion. Pour les auteurs, le VIH serait un cofacteur dans l'association entre l'infection à HPV et la maladie du col, l'effet de ce cofacteur variant en fonction du degré d'immunosuppression. Quelques restrictions peuvent être faites à cette méta-analyse : elle repose sur des données de frottis sans confirmation colposcopique ni histologique des lésions; l'infection à HPV est définie comme positive ou négative sans tenir compte ni du caractère oncogène ou non des papillomavirus, ni du nombre de types infectants, ni de la charge virale en HPV, tous ces facteurs étant connus comme jouant un rôle dans le risque de maladie du col. Malgré cela, cette étude permet de confirmer l'interaction VIH-HPV et de formuler des hypothèses sur les mécanismes biologiques qui sous-tendent cette interaction: y a-t-il une interaction moléculaire entre les deux virus bien qu'ils n'infectent pas les mêmes cellules ? et/ou les modifications immunitaires liées au VIH affectent-elles la susceptibilité ou l'oncogénicité des papillomavirus ?

Pour étudier l'histoire naturelle de l'infection par le VIH et des maladies liées à cette infection chez des femmes séropositives, une vaste cohorte multicentrique prospective a été créée il y a quelques années aux Etats-Unis (WISH cohort). L.S. Massad et coll. viennent de rapporter les résultats des frottis et de la présence d'HPV dans les sécrétions cervicales de 1713 femmes suivies dans ce cadre (4). Il était normal pour près des deux tiers (62%) d'entre elles, alors qu'il l'était pour 84% des femmes de la

population de contrôle séronégative pour le VIH. Lorsque le frottis était anormal, il s'agissait dans 54% des cas d'atypies cellulaires de signification incertaine (ASCUS), dans 39% des cas de lésions de bas grade et dans 7% des cas de lésions de haut grade ou de cancers. Même les femmes peu immunodéprimées (CD4 supérieurs à 500/mm<sup>3</sup>) avaient un taux de frottis anormaux plus élevé que les femmes séronégatives (26%, contre 16%,  $p < 0,001$ ).

L'étude de la répartition des lésions du col (ASCUS, bas grade, haut grade) en fonction du degré de déficit immunitaire apporte des informations très intéressantes: la prévalence des lésions de haut grade est constante et de l'ordre de 3%, quel que soit le chiffre des CD4; par contre, le taux de lésions de bas grade et d'ASCUS augmente beaucoup avec l'importance du déficit immunitaire. De la même façon, la corrélation qui existe entre la prévalence des lésions du col et la valeur de la charge virale plasmatique pour le VIH ne concerne que les lésions de bas grade. La recherche de l'infection HPV dans les prélèvements montre que cette infection est deux fois plus fréquente chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives pour le VIH (63% et 30%, respectivement,  $p < 0,001$ ). Chez les femmes séropositives, les taux d'infection à papillomavirus oncogène et d'infections multiples sont deux fois plus élevés que dans la population contrôle.

Cet article est impressionnant par la taille de la cohorte étudiée mais décrit peu la maladie du col. L'absence de confirmation colposcopique et histologique des anomalies dépistées au frottis ne permet pas d'étiqueter correctement les lésions; en effet, les ASCUS cachent une lésion intra-épithéliale dans 38 à 50% des cas, dont 12% de lésions de haut grade. Par ailleurs, le résultat des frottis n'est jamais mis en rapport avec l'infection à HPV, or c'est vraisemblablement l'association de l'infection HPV et de sa traduction cyto-histologique qui définit la maladie du col. Les auteurs ont tout à fait conscience de cette insuffisance puisqu'ils recommandent dans leurs conclusions de faire des colposcopies à toutes les femmes séropositives pour le VIH dont le frottis n'est pas normal. Le problème est qu'aux Etats-Unis, la colposcopie est un examen très onéreux.

Une autre cohorte de femmes séropositives ou non a été mise en place aux Etats-Unis pour comprendre la maladie du col et connaître ses facteurs de risque (New York Cervical Disease Study). Une étude prospective dont l'objet était de comparer l'incidence des lésions du col chez des femmes séropositives pour le VIH et chez des femmes séronégatives (pour la plupart toxicomanes) vient d'être publiée (5). Neuf cent vingt-cinq femmes dont le frottis initial était normal ont été suivies pendant une durée moyenne de 30 mois. L'incidence des lésions intra-épithéliales du col a été de 8,3 cas pour 100

personnes-années chez les femmes séropositives et 1,8 cas pour 100 personnes-années chez les femmes séronégatives ( $p < 0,001$ ). Autrement dit, parmi les femmes séropositives à frottis initial normal, une sur cinq a développé une lésion du col dans les trois ans qui ont suivi ce frottis normal, contre seulement une sur vingt chez les femmes séronégatives.

Chez les femmes séropositives, il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre l'incidence des lésions et le chiffre des CD4 lors du frottis initial. Les lésions rapportées au frottis étaient de bas grade dans 91% des cas, aucun cancer invasif n'a été identifié.

Une infection à HPV était présente chez 54% des femmes séropositives contre 32% des femmes séronégatives ( $p < 0,001$ ) avec le même pourcentage de papillomavirus à potentiel oncogène. Mais cette infection était transitoire pour 75% des femmes séronégatives alors qu'elle a persisté pour 61% des femmes séropositives ( $p < 0,001$ ).

Un des intérêts de cet article est qu'il décrit les facteurs de risque d'avoir une lésion du col. Les femmes séropositives ont 4,5 fois plus de risque de développer une pathologie du col que les femmes séronégatives. Chez les femmes séropositives, ni le jeune âge, ni le fait d'être fumeuse ne sont des facteurs de risque (alors que c'est le cas chez les femmes séronégatives); le degré d'immunodépression n'est pas non plus un facteur de risque; seule l'infection persistante à HPV, quel que soit son génotype, est associée significativement avec le développement d'une lésion du col.

---

1 - Fruchter M, Maiman M, Arrastia C et al.

"Is HIV infection a risk factor for advanced cervical cancer ? "

J AIDS, 1998, 18, 241-5

2 - Serraino D, Carrieri P, Pradie C et al.

" Risk of invasive cervical cancer among women with or at risk for, HIV infection "

Int J Cancer, 1999, 82, 334-7

3 - Mandelblatt JS, Kanetsky P, Eggert L, Gold K

" Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia ? "

Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 1999;8:97-106.

4 - Massad LS, Riestler KA, Anastos KM, et al.

" Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1 "

J AIDS, 1999, 21, 33-41.

5 - Ellerbrock T, Chiasson MA, Bush TJ et al.

" Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women "

JAMA, 2000, 283