

ADENOCARCINOME DU COL UTERIN DE LA JEUNE FILLE : ASPECTS ETIOPATHOGENIQUES ET THERAPEUTIQUES

A. MOUELLE SONE*, C. NDEUMENI**, M. ESSOMBA BIWOLE*, B. BOLLO**, A. MBAKOP***

RESUME

Les auteurs rapportent le cas d'une jeune fille de 15 ans sans antécédents de prise de DES par la mère pendant sa grossesse, traitée pour un adénocarcinome à cellules claires du col utérin. Cette pathologie rarissime chez la jeune fille amène à faire le point sur les aspects étiopathogéniques et thérapeutiques actuels.

SUMMARY

The authors present a history of a 15 years old girl without any exposure to DES who was treated for a prenatal clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix. This exceedingly rare entity in young girls leads to discussion of the aetiology and the treatment on the ground of previous studies.

INTRODUCTION

L'adénocarcinome du col utérin chez la jeune fille est une tumeur rare. Le registre du SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) au «National Cancer Institute» aux Etats-Unis donne une incidence annuelle approximative d'une trentaine d'adénocarcinomes à cellules claires du vagin ou du col de l'utérus (1). Le registre central de cancérologie aux Pays-Bas n'a enregistré que 55 cas de Janvier 1985 à Juillet 1988 (4). Sa description est faite dans la période de l'après deuxième guerre mondiale de façon incisive quand les premiers auteurs révèlent le rôle étiologique joué par la prise de Di-Ethyl-Stilboestrol pour prévenir l'avortement du premier trimestre de la grossesse par la mère. Viennent ensuite les années au cours desquelles avec le développement des techniques immuno-enzymatiques, des auteurs décrivent les inter-connections entre ce type de cancer et les infections génitales par les virus de type papilloma (HPV) et notamment les types 16 et 18.

Le 4 Septembre 1996, le diagnostic d'adénocarcinome à cellules claires posé chez une jeune fille de 15 ans

nous amène à faire le point sur les facteurs étiologiques et à poser le problème d'attitude thérapeutique en l'absence de consensus ; la pathologie étant rare.

Cas clinique

Mlle S.G. née le 28.07.1981 avait été reçue en consultation pour des ménométorrhagies évoluant depuis 3 mois. Elle était alors à peine âgée de 15 ans. Deux années auparavant, elle avait eu cette désagréable surprise des jeunes filles de voir du sang dans sa culotte pour la toute première fois de sa vie, en rentrant de l'école ; mais tout s'était bien passé chaque mois jusqu'à l'apparition de ces troubles. Cinquième enfant d'une fratrie de 6 dont les parents originaires du Nigeria étaient venus chercher pitance à Douala, elle avoua difficilement son premier rapport sexuel consommé quelques mois avant sa première consultation et 2 mois seulement avant la survenue des ménométorrhagies. Il y avait eu ensuite un deuxième et dernier rapport sexuel. Sa mère, âgée de 40 ans lors de la consultation n'avait jamais utilisé de pilules de son existence ; encore moins de DEC durant ses grossesses, nom qu'elle entendait pour la première fois. Aucun des membres de la famille n'était habitué à l'usage du tabac.

L'examen clinique du 05.09.96 révélait une énorme tumeur cervico-utérine en bouchon de champagne détruisant la totalité du col, léchant les culs-de-sac vaginaux et infiltrant les paramètres jusqu'à mi-distance du

* Service de Radiothérapie Oncologie Hôpital Général de Douala - B.P. 4856 - Douala (Cameroun). E-mail : hgd@camnet.cm.

** Hôpital Laquintinie de Douala.

*** Service d'anatomopathologie Hôpital Central de Yaoundé.

pelvis osseux. Aucune atteinte métastatique n'avait été objectivée.

Du 05.09 au 02.10.96, une radiothérapie loco-régionale néo-adjuvante couvrant la totalité du volume tumoral et les extensions ganglionnaires supposées en iliaque externe bilatéral et iliaque primitif avait été administrée à la dose de 40 Gy en 20 séances et 28 jours par 2 faisceaux de photons de 1,25 Mev également pondérés opposés en antérieur et postérieur.

La colpohystérectomie totale élargie programmée pour le 20 Novembre 1996 est réalisée après 2 mois d'attente et de négociations avec la famille qui réfute toute possibilité de transfusion sanguine quelle qu'elle soit. Elle est suivie par une radiothérapie externe de surimpression qui porte la dose au pelvis à 50 Gy. La patiente est alors considérée en rémission complète. Les pièces opératoires sont transférées au laboratoire d'anatomie pathologique et de cytologie du centre Alexis Vautrin en vue de la recherche d'HPV 16 et 18 par technique d'hybridation in situ, celle-ci est négative.

En novembre 1997, la patiente refait une récurrence centro-pelvienne massive qui mène au décès 2 mois plus tard dans un tableau d'anurie.

DISCUSSION

L'adénocarcinome à cellules claires du col utérin appartient à la famille des carcinomes glandulaires du col utérin. L'OMS classe les atteintes lésionnelles de cette famille en 5 entités :

- l'adénocarcinome endocervical,
- l'adénocarcinome endométrioïde,
- l'adénocarcinome à cellules claires,
- l'adénocarcinome adénoïde cystique,
- l'adénocarcinome adénosquameux.

En comparaison avec les carcinomes épidermoïdes, cette famille n'a qu'une fréquence de 4 à 20 % (9). L'adénocarcinome à cellules claires de la jeune fille ou de la femme jeune survenant dans le col utérin ou le vagin, a réveillé l'intérêt des communautés scientifiques internationales depuis les travaux de HERBST et Coll. en 1971 à Boston qui révélaient le risque élevé encouru par les filles dont les mères avaient été soumises à un traitement antiabortif par le Diethylstilboestrol (DES) œstrogène non stéroïdien (6). La molécule avait été synthétisée pour la première fois dans les années 1940 et sa promotion dans les menaces d'avortement à des

doses allant jusqu'à 25 mg par jour au 1er trimestre de la grossesse avait été assurée par les travaux de SMITH O.W. et SMITH G. La drogue fut utilisée jusqu'aux années 1950 principalement aux Etats-Unis d'Amérique et en Europe avant que des essais randomisés démontrent son manque d'action dans la préservation des grossesses.

Le rôle favorisant du DES dans la genèse des adénocarcinomes à cellules claires a été initialement mis en évidence sur l'analyse rétrospective des dossiers de femmes nées entre 1940 et 1960 (5). Ce rôle n'a pas été reconnu par de nombreux autres travaux, notamment le rapport en 1982 du «study of the Incidence and Natural History of Genital Tract Anomalies and Cancer in Offspring Exposed in Utero to Synthetic Estrogens» baptisé DESAD, qui ne présentait que 2 cas non significatifs pour les 3980 femmes dont les mères avaient pris du DES pendant la grossesse (5).

En expérimentation animale sur les rats et les hamsters, les femelles des mères exposées au DES pendant la gestation présentaient surtout des malformations de type adénose cervicale ou vaginale. Quelques cas d'adénocarcinome vaginal ou cervical et de carcinomes épidermoïdes du vagin ont toutefois été reproduits par Mc LACHLAN et Coll. en 1980 (7, 10).

Le DES agirait chez la fille par dépression du système immunitaire avec réduction de la réponse des cellules «killer» intervenant dans la surveillance immunologique de l'organisme. Une deuxième hypothèse fait intervenir le produit ou ses métabolites dans l'altération des cellules au cours de la fœtogenèse ou de l'embryogenèse avec risque plus accru de dégénérescence en adénocarcinome (8).

En 1976, ZUR HAUNSEN émet l'hypothèse du rôle favorisant du «Human Papillomavirus» (HPV) dans la genèse du cancer du col utérin (13). Des techniques d'hybridation d'ADN sont mises en place afin de rechercher la présence du virus dans les lésions cervicales. Il s'en suit de multitudes travaux de recherche clinique et fondamentale. Il existe plusieurs types de HPV caractérisés par des séquences d'ADN variables. Les infections à HPV régressent spontanément. Elles peuvent être à l'origine de lésions cytologiques qui vont mener au carcinome invasif. Les types 16 et 18 sont les principaux incriminés dans ces phénomènes. Ils agiraient de façon similaire à celle du virus herpès simplex type 2 (HSV2) par un mécanisme de «hit and run» (2, 11, 12). L'hypothèse virale aurait été plus plausible avec notre jeune

filles. Pourtant, la recherche virale par hybridation in situ en particulier pour les types 16 et 18 était négative. Il est vrai que les recommandations selon lesquelles la technique devrait se faire dans les 48 heures au plus tard après le prélèvement n'avaient pas été suivies ; la pièce opératoire après radiothérapie néo-adjuvante n'ayant seulement été transmise au laboratoire que quelques mois après.

Sur le plan thérapeutique, plusieurs considérations rentrent en ligne de compte : l'aspect curateur du traite-

ment, l'avenir obstétrical, le devenir matrimonial.

Chaque fois que cela est possible notamment dans les formes peu évoluées, un traitement conservateur devrait être mis en œuvre.

Nos vifs remerciements à Monsieur le Dr Michel PARACHE et son équipe du laboratoire d'anatomopathologie du Centre Alexis Vautrin de Nancy pour leur gracieuse collaboration à la réalisation des recherches de HPV à des fins scientifiques.

BIBLIOGRAPHIE

1 - F.X. BOSCH, M.M. MANOS, N. MUNOZ, M. SHERMAN, A.M. JANSEN, J. PETO et AL, J. NATL.

Prevalence of human papilloma virus in cervical cancer : a world-wide perspective.

International Biologic Study on Cervical Cancer. Cancer Inst. 1995 ; 87 : 796-802.

2 - J. BOYD, H. TAKAHASHI, S.E. WAGGONER, L.A. JONES, R.A. HAJEK, J.T. WHARTON, F.S. LIU, T. FUJINO, J.C. BARRETT, J.A. Mc LACHLAN.

Molecular genetic analysis of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix associated and unassociated with diethylstilbestrol exposure in utero.

Cancer, 1996 ; 77 (3) : 507-13.

3 - J.M. EMENS.

Continuing problems with diethylstilbestrol.

Br J. Obstet. Gynaecol, 1994 ; 101, (9) : 748-50.

4 - A. HANSELAAR, M. LOOSBROEK, O. SCHUURBIERS, T. HELMERHORST, J. BULTEN, J. BERNHEIM.

Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix : An update of the Central Netherlands registry showing twin age incidence peaks.

Cancer 1997 ; 79 (11) : 2229-36.

5 - A.G. HANSELAAR, N.D. VAN LEUSEN, P.C. DE-WILDE, G.P. VOOIJS.

Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. A report of the Central Netherlands registry with emphasis on early detection and prognosis.

Cancer 1991 ; 67 (7) : 1971-8.

6 - A.L. HERBST.

Clear cell adenocarcinoma and the current status of DES exposed females.

Cancer 1981 ; 48 : 485-88.

7 - P.H. JONGBLOET, A.G. HANSELAAR, J.L. BERNHEIM.

Clear cell adenocarcinoma associated with diethylstilbestrol.

Am. J. Obstet. Gynecol., 1995 ; 172, (5) : 1651-2.

8 - R.H. KAUFMAN, M.O. KORHONEN, T. STRAMA, E. ADAM, A. KAPLAN. Development of clear cell adenocarcinoma in DES exposed offspring under observation.

Obstet. Gynecol. 1982 ; 59 : 68S-72S.

9 - R.M.C. LELLAN, M.B. DILLON, J.D. WOODRUFF, G.J. HEATLEY, A.L. FIELD, N.B. ROSENSHEIN.

Long term follow up of stage I cervical adenocarcinoma treated by radical surgery.

Gynecol Oncol. 1994 ; 52 (2) : 253-9.

10 - J.P. STALENS, P. MATON, S. GOSSEYE, P. CLAPUYT, J. NINANE.

Hemihypertrophy, bilateral wilms'tumor and clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix in a young girl.

Med. Pediatr. Oncol. 1993 ; 21, (9) : 671-5.

11 - S.E. WAGGONER, S.M. ANDERSON, S. VAN EYCK, J. FULLER, M.C. LUCE, AL. HERBST.

Human papilloma virus detection and p53 expression in clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix.

Obstet. Gynecol. 1994 ; 84, (3) : 404-8.

12 - S.E. WAGGONER, S.M. ANDERSON, M.C. LUCE, H. TAKAHASHI, J. BOYD.

P53 protein and gene analysis in clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix.

Gyneco. Oncol. 1996 ; 60, (3) : 339-44.

13 - H. ZUR HAUSEN.

Human genital cancer : synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events ?

Lancet (1982) : 1370-72.