

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N°145/22

DIAGNOSTIC, TRAITEMENT ET ÉVOLUTION DES LÉSIONS CERVICALES CIN2

EXPÉRIENCE DU SERVICE DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE DE L'HÔPITAL MILITAIRE

MOULAY ISMAIL DE MEKNÈS

(à propos de 30 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/04/2022

PAR

Mlle. BELMLIH AYDA

Née le 24 Septembre 1996 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Col utérin- CIN2 - Diagnostic - Traitement - Pronostic

JURY

M. BOUKAIDI LAGHZAOUI OMAR..... PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR

Professeur agrégé de Gynécologie-Obstétrique

M. SINAA MOHAMED

Professeur agrégé d'Anatomie pathologique

M. TRAIBI AKRAM

Professeur agrégé de Chirurgie thoracique

M. LAOUTID JAOUAD.....

Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation

JUGES

PLAN

SOMMAIRE :

INTRODUCTION	17
RAPPELS	20
I. ANATOMIE DU COL UTERIN :	21
II. HISTOLOGIE DU COL UTERIN :	27
III. ETHIOPATHOGENIE DES LESIONS CERVICALES INTRA-EPITHELIALES :	40
A. Le papillomavirus humain HPV :	41
1. Bases virologiques :	41
2. Classification :	43
3. Transmission de l'infection virale à HPV :	Erreur ! Signet non défini.
B. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION AU PAPILOMAVIRUS HUMAIN :	48
1. Cycle viral de l'HPV :	48
2. Clairance des infections au papillomavirus :	54
3. Persistance de l'infection et risque de développement de néoplasies cervicales intra-épithéliales :	54
IV. PATHOLOGIE DES LESIONS CERVICALES INTRA-EPITHELIALES :	59
1. Pathogénèse des néoplasies cervicales intra-épithéliales :	59
2. Terminologie et classification :	60
3. Caractéristiques cytologiques et histologiques des lésions cervicales intra- épithéliales :	64
3-1. Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade :	64
3-2. Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade :	68

3-3. Atypies cellulaires de signification indéterminée :.....	73
MATERIELS ET METHODES	75
I. MATERIELS :.....	76
1. Type d'étude :	76
2. Critères d'inclusion et d'exclusion :.....	76
II. METHODES :.....	76
1. Paramètres étudiés :	77
2. Aspects éthiques :.....	77
3. Saisie et analyse des dossiers :.....	77
RESULTATS.....	78
I.EPIDEMIOLOGIE :.....	79
1. L'âge des patientes :.....	79
2. L'origine des malades :	79
3. Le niveau intellectuel :	80
4. Le niveau socio-économique :.....	80
5. Le travail du mari :.....	81
II. LES ANTECEDENTS :.....	82
A. Antécédents personnels :.....	82
1. Les antécédents gynéco-obstétricaux :.....	82
1.1 Age des ménarches :.....	82
1.2 Age du début de l'activité génitale :.....	82
1.3 Gestité :	83

CERVICALES CIN2 (À PROPOS DE 30 CAS)

1.4	Parité :	83
1.5	Moyens de contraception :.....	84
1.6	Antécédent d'infection génitale :	84
2.	Antécédents médicaux :	85
3.	Antécédents chirurgicaux :.....	85
4.	Habitudes toxiques :	86
B.	Antécédents familiaux :	86
III.	LA CLINIQUE :	86
A.	Motif de consultation/ Circonstances de découverte :.....	86
B.	Examen clinique :	87
1.	Examen au spéculum :	87
1.1	Examen du col de l'utérus :	87
1.2	Examen de la cavité vaginale :	88
2.	Examen des seins :	88
IV.	MOYENS DE DIAGNOSTIC DES NEOPLASIES CERVICALES INTRA-EPITHELIALES DE GRADE 2 :	88
1.	Le frottis cervico-vaginal :.....	88
2.	La colposcopie :.....	88
3.	La biopsie cervicale :.....	89
4.	L'étude histologique de la pièce de biopsie :	89
V.	CONDUITE THERAPEUTIQUE :	90
1.	Moyens de traitement :	90
2.	Surveillance des patientes :	90

VI. EVOLUTION POST-THERAPEUTIQUE :	90
VII. PRONOSTIC OBSTETRICAL :	91
DISCUSSION	92
I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :	93
A. Age au moment du diagnostic :	93
B. Facteurs de risque :	94
1. Facteurs infectieux :	95
2. Comportements sexuels :	102
3. La contraception orale :	106
4. Le tabagisme :	108
5. Le niveau socio-économique :	110
6. Autres facteurs de risque :	111
II. DEPISTAGE DES NEOPLASIES CERVICALES INTRA-EPITHELIALES DE GRADE 2 :	114
1. Le frottis cervico-vaginal (FCV) :	115
2. Test HPV :	126
3. Marqueurs biologiques :	129
III. DIAGNOSTIC DES LESIONS CERVICALES INTRA-EPITHELIALES DE GRADE 2 :	131
1. Circonstances de découverte :	131
2. La colposcopie :	131
2.1. Définition :	131

CERVICALES CIN2 (À PROPOS DE 30 CAS)

2.2. Indication et objectifs :.....	133
2.3. Conditions de réalisation :.....	134
2.4. Déroulement de la colposcopie :.....	137
2.5. Classifications des tableaux colposcopiques :.....	142
3. La biopsie cervicale :.....	153
IV.TRAITEMENT DES LESIONS CERVICALES INTRA-EPITHELIALES DE GRADE 2 (CIN2) :.....	156
1. Objectifs du traitement :.....	156
2. Méthodes thérapeutiques :.....	157
2.1. Méthodes destructrices :.....	157
2.2. Méthodes d'exérèse :.....	161
3. Indications thérapeutiques :.....	166
V. COMPLICATIONS POST-THERAPEUTIQUES :.....	170
A. Complications immédiates :.....	170
1. Les hémorragies :.....	170
2. Les infections :.....	171
3. Les douleurs per-opératoires :.....	171
B. Complications tardives :.....	172
1. Les sténoses cervicales post-thérapeutiques :.....	172
2. L'infertilité :.....	173
3. Les complications obstétricales :.....	174
VI. MODALITES DE SURVEILLANCE ET EVOLUTION POST-THERAPEUTIQUE :.....	176
A. Suivi post-thérapeutique :.....	176

CERVICALES CIN2 (À PROPOS DE 30 CAS)

1. Intérêt du suivi post-thérapeutique :	176
2. Situations à risque de récurrence après traitement d'une CIN2+ :.....	177
3. Moyens de surveillance :	179
4. Modalités de surveillance :	182
B. Evolution post-thérapeutique :.....	184
VII. PREVENTION DU CANCER DU COL UTERIN :.....	187
A. Prévention primaire :.....	187
1. Information, éducation et communication :.....	187
2. Prévention de l'infection génitale à HPV :.....	187
3. Vaccin prophylactique :	188
B. Prévention secondaire :.....	189
RECOMMANDATIONS :	190
CONCLUSION.....	191
RESUMES	194
ANNEXES.....	201
BIBLIOGRAPHIE	207

LISTE DES FIGURES

Figure 1:Schéma de l'utérus et du col utérin chez une femme en âge de procréer[8]	22
Figure 2: Les moyens de fixité du col de l'utérus[10]	23
Figure 3:vascularisation du col de l'utérus.[6]	24
Figure 4:Drainage lymphatique du col utérin[6]	26
Figure 5:Epithélium pavimenteux stratifié(x20)[9]	28
Figure 6:Epithélium cylindrique, schéma et histologie(x40)[9]	29
Figure 7:Zone de jonction pavimento-cylindrique[8]	32
Figure 8:les différentes localisations de la JPC chez la femme[9]	33
Figure 9:Hyperplasie des cellules de réserve[15]	35
Figure 10:Métaplasie malpighienne immature[15]	36
Figure 11:Début de différenciation d'une métaplasie malpighienne[15]	36
Figure 12:Cellules parabasales sur un frottis cervico-vaginal[15]	37
Figure 13:Les différentes voies d'évolution de la métaplasie immature[9]	38
Figure 14:Schéma de la zone de remaniement[8]	39
Figure 15:Représentation schématique de la zone de remaniement[14]	39
Figure 16:Représentation schématique du génome de HPV montrant la disposition des différentes régions E, L et URR[17]	42
Figure 17:Arbre phylogénétique basé sur les séquences ORF L1 de 170 types de HPV, de papillomavirus animaux uniques et de papillomavirus humains nouvellement identifiés grâce au séquençage métagénomique.[29]	45
Figure 18:Organisation du cycle de vie du HPV [53]	53
Figure 19:Histoire naturelle de l'infection génitale au papillomavirus humain[19]	58

Figure 20 :Aspect cytologique d'une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade [84].....	66
Figure 21:Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (CIN1)[84]	67
Figure 22:Néoplasie intra-épithéliale du col de grade 1 (CIN1) avec koilocytes[13] ..	68
Figure 23:Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade[84]	69
Figure 24:Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade [13]	70
Figure 25:Néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 2 (CIN2)[84]	72
Figure 26:Néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 3 (CIN3)[84]	72
Figure 27:Atypie malpighienne de signification indéterminée (ASC-US)[84]	74
Figure 28:Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne de haut grade (ASC-H)[84].....	74
Figure 29:Répartition des patientes selon leur milieu d'origine :	79
Figure 30:Répartition des malades en fonction de leur niveau intellectuel	80
Figure 31:Répartition des patientes selon leur niveau socio-économique	81
Figure 32:Répartition des patientes en fonction de la profession de leurs maris	82
Figure 33:Répartition des femmes selon la parité en pourcentage :	84
Figure 34:Répartition des patientes selon la présence d'un antécédent d'infection génitale.....	85
Figure 35:Circonstances de découverte des CIN 2	87
Figure 36:Taux de réalisation de colposcopie chez nos patientes	89
Figure 37:Prévalence du HPV par âge chez les femmes présentant une cytologie normale, par région du monde. Les zones ombrées représentent les IC à 95 %.[107]99	
Figure 38:Estimations mondiales de la prévalence du HPV selon l'âge, en fonction de l'état de développement du pays.[107]	100

Figure 39:Frottis conventionnel : matériels et étapes.[157].....	120
Figure 40:Technique du frottis en milieu liquide[6], [157]	121
Figure 41:Algorithme de triage des femmes âgées de 30 à 65 ans auxquelles un test HPV.....	129
Figure 42:Examination au colposcope[169].....	132
Figure 43:Représentation schématique de l'utérus en coupe frontale (en haut) et colposcopie (en bas) des différents types de zones de transformation (zones rouges).[171]	136
Figure 44:Aspect rose d'un col normal à l'examen sans préparation [168].....	139
Figure 45:Images photographiées de colposcopie de 4 aspects du col utérin : Normal, CIN1, CIN2/3, et Cancer respectivement [1].....	140
Figure 46:Images photographiées des différentes étapes de l'examen colposcopique d'un col pathologique [168]	141
Figure 47: Ponctuations larges[172]	150
Figure 48:47 : (*) Mosaïques ...	150
Figure 49:Schéma représentant des ponctuations et des mosaïques.[172].....	150
Figure 50: Lésions acidophiles dans une CIN 2 avec des ponctuations larges (a) et des mosaïques larges (b).[172]	151
Figure 51:Aspect colposcopique d'une lésion CIN 2 après application d'acide acétique : Zone acidophile dense bien délimitée avec des marges régulières et une mosaïque large.[172]	152
Figure 52:Aspect colposcopique d'une lésion CIN 2 après application du soluté de Lugol : Zone iodo-négative jaune moutarde sur la.....	153
Figure 53:Pince à biopsie du col de l'utérus[8]	155
Figure 55:Position de la sonde cryogénique sur le col et congélation.[8].....	159

Figure 56:Réalisation d'une conisation au bistouri froid.[8]	162
Figure 57:Résection à l'anse diathermique de l'exocol en un seul passage : exérèse de la lésion à l'aide d'une anse métallique et hémostase à l'aide d'une électrode à boule.[8]	165
Figure 58: Arbre décisionnel du suivi post-thérapeutique des lésions CIN2 + (à l'exception des carcinomes in situ).[220]	183

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Liste des protéines virales de l'HPV et leurs principales fonctions[27].....	43
Tableau 2: Différents génotypes de HPV fréquents classés selon leur potentiel oncogène.	47
Tableau 3: Probabilités moyennes de régression, de persistance et d'évolution des CIN[19]	57
Tableau 4: La corrélation entre les différentes classifications cytologiques et histologiques des lésions cervicales[81]	63
Tableau 5: Répartition des patientes par nombre de gestes :	83
Tableau 6: Répartition des patientes selon la parité	83
Tableau 7: Le pronostic obstétrical chez nos patientes	91
Tableau 8: Le système Bethesda 2001[158]	123
Tableau 9: Classification de la Société française de colposcopie et de pathologie cervico- vaginale.....	143
Tableau 10: Terminologie colposcopique de la TAG 1 selon la SFCPCV :[168].....	144
Tableau 11: Terminologie colposcopique de la TAG 2 selon la SFCPCV :[168].....	145
Tableau 12: Nomenclature recommandée par la Fédération internationale de.....	148
Tableau 13: Critères décisionnels pour le choix du traitement des lésions intraépithéliales du col de l'utérus[174]	168

Liste des abréviations

CCU : Cancer du col de l'utérus

HPV : Papillomavirus humain

CIN : Néoplasie cervicale intra-épithéliale

DIERKS : Couche superficielle ou zone de kératinisation intra-épithéliale

JPC : Jonction pavimento-cylindrique

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADNv : Acide désoxyribonucléique viral

ARN : Acide ribonucléique

Pb : Paire de base

ORF : Open reading frame

URR : Upstream regulatory region

LCR : Long control region

HR : High risk : haut risque

Lr : Low risk : faible risque

IST : Infection sexuellement transmissible

TGN : Réseau transgolgien

RE : Réticulum endoplasmique

EN : Enveloppe nucléaire

E2BS : E2 binding site : site de liaison à E2

Ori : Site d'origine de la réplication

ATP : Adénosine triphosphate

E1BS : E1 binding site : site de liaison à E1

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor : récepteur du facteur de croissance épidermique

LIEBG : Lésion intra-épithéliale de bas grade

LIEHG : Lésion intra-épithéliale de haut grade

OMS : Organisation mondiale de la santé

LSIL : Low grade squamous intraepithelial lesion : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade

HSIL : High grade squamous intraepithelial lesion : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

ASC-US : Atypical squamous cells of undetermined significance : atypie cellulaire malpighienne de signification indéterminée

ASC-H : Atypie cellulaire malpighienne sans exclure une lésion de haut grade

Pap : Classification originale de Papanicolaou

AGC : Atypical glandular cells : atypie de cellules glandulaires

EMC : Encyclopédie médico-chirurgicale

FCV : Frottis cervico-vaginal

TAG 1/2 : Transformation atypique grade 1/2

PCR : Polymerase chain reaction : réaction de polymérase en chaîne

IC : Intervalle de confiance

HSV-2 : Herpes Simplex Virus 2

CT : Chlamydia trachomatis

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer=IARC : International Agency for Research on Cancer

CD4 : Cluster of differentiation 4

CHU : Centre hospitalier universitaire

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

HLA : Human leucocyte antigen

KIR : Killer immunoglobuline-like receptor

HAS : Haute autorité de santé

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

HCII : Capture d'hybrides II

APV : Auto-prélèvement vaginal

SFCPCV : Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale

IFCPC : Fédération internationale de colposcopie

ALTS : ASC-US LSIL Triage Study

CO2 : Dioxyde de carbone

N2O : Monoxyde d'azote

RAD : Résection à l'anse diathermique=LEEP : Loop Electrosurgical Excision Procedure

CHRU : Centre hospitalier régional et universitaire

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus (CCU) représente le deuxième cancer féminin le plus fréquent[1] et la quatrième cause de décès par cancer dans le monde[2], avec environ 570 000 nouveaux cas par an dont plus de 80 % surviennent dans les pays en voie de développement.[3]

Au Maroc, il demeure un véritable problème de santé publique. Il est classé au deuxième rang en termes d'incidence et de mortalité, après le cancer du sein avec environ 3388 nouveaux cas et 2 465 décès recensés chaque année.[2]

Le carcinome épidermoïde constitue le type histologique le plus fréquent, il est retrouvé dans 80% à 90% des lésions invasives du col de l'utérus.[4]

Le papillomavirus humain (HPV) est considéré comme l'agent pathogène principal dans le développement du cancer du col utérin.[5] Néanmoins, d'autres facteurs sexuels et non sexuels conditionnent la progression de l'infection par HPV vers un cancer du col.[6]

Le CCU a l'avantage d'être précédé pendant plusieurs années de lésions précancéreuses ou néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN).[7] Ces dernières sont classées selon l'importance des anomalies cytologiques et nucléaires en lésions de bas grade (CIN1) et lésions de haut grade (CIN2 et CIN3). Seules les lésions de haut grade ont un potentiel de progresser vers un cancer invasif.

C'est un cancer qui se prête particulièrement bien au dépistage grâce au frottis cervico-vaginal[4], ce qui constitue la base de la prévention secondaire. Alors que la prévention primaire repose sur la vaccination des femmes contre les types oncogènes d'HPV. C'est une maladie curable si diagnostiquée à son début.[7]

Le diagnostic est basé sur le trépied cytologie–colposcopie–histologie.[6] L'étude anatomo–pathologiste permet de déterminer la nature de la lésion et son degré de malignité afin d'assurer une prise en charge appropriée aux patientes.

Notre présent travail de thèse a pour principal objectif d'étudier les différentes modalités diagnostiques, le profil thérapeutique et évolutif des lésions cervicales CIN2 chez 30 patientes du service de Gynécologie et d'Obstétrique de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

RAPPELS

I. ANATOMIE DU COL UTERIN :

♠ Configuration générale :

Partie centrale de l'appareil reproducteur féminin, l'utérus est un muscle creux en forme de poire ; la partie haute et large représente le corps de l'utérus, et la partie basse et étroite occupant son tiers inférieur[8], en constitue le col. (Figure 1)

Le col utérin est une portion fibro-musculaire de forme cylindrique ou conique, il mesure entre 3 à 4 cm de long, pour 2.5 à 3.5 cm de diamètre. Sa forme et dimensions varient selon la parité, l'âge et le statut hormonal de la femme.[9]

Il est soutenu par les ligaments cardinaux (base des ligaments larges) et les ligaments utéro-sacrés qui s'étirent entre les parties latérales et postérieure du col, et les parois de l'os pelvien.[10] (Figure 2)

La moitié inférieure du col de l'utérus est nommée « portio vaginalis », c'est sa paroi antérieure qui s'avance dans le vagin. Alors que sa moitié supérieure, appelée supra-vaginale, est située au-dessus du vagin.[9] Elle se joint au corps musculaire utérin au niveau de l'orifice cervical interne. Cependant, le col s'ouvre dans le vagin par l'orifice cervical externe.[9] Celui-ci, après un ou plusieurs accouchements, se présente sous l'aspect d'une large fente transversale béante et irrégulière.[8]

Les deux orifices cervicaux interne et externe sont liés par le canal endocervical qui met en relation la cavité utérine avec le vagin. Il est fusiforme avec un diamètre qui atteint, en général 6 à 8mm, en son point le plus large.[11]

On appelle 'endocol' la portion du col qui s'étend à l'intérieur et au-dessus de l'orifice externe. Cependant 'exocol' est la partie qui s'étend à l'extérieur de l'orifice

CERVICALES CIN2 (À PROPOS DE 30 CAS)

externe du col utérin [9] ; pouvant être observée après mise en place d'un spéculum.[8], [9]

La plupart des cancers du col débutent à la jonction entre l'exocol et l'endocol.[8]

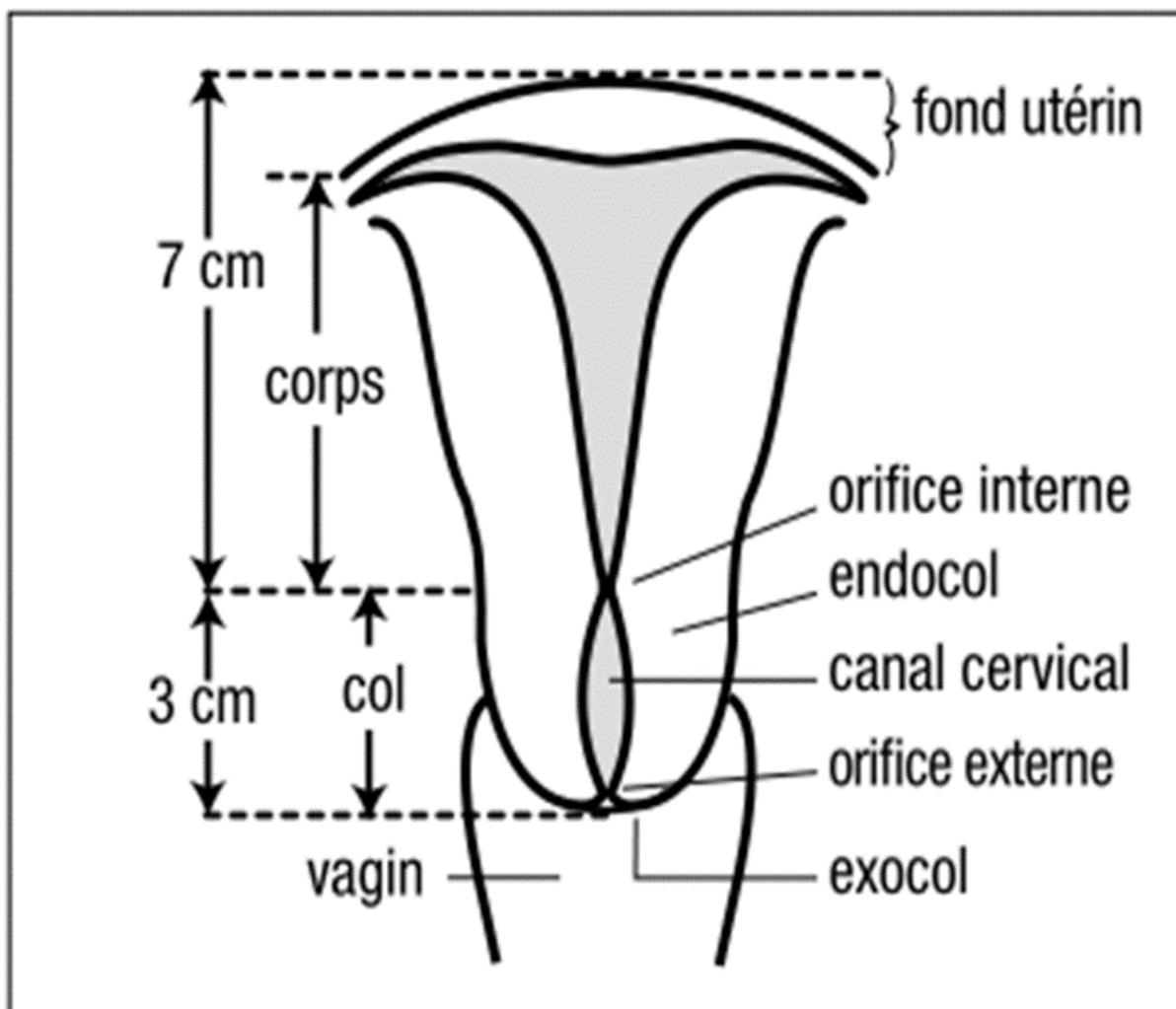


Figure 1:Schéma de l'utérus et du col utérin chez une femme en âge de procréer[8]

Un plexus complexe fait de réseaux vasculaires, lymphatiques et nerveux, donne au stroma du col utérin son aspect dense.

1. Vascularisation artérielle :

Le réseau artériel est constitué par les branches cervicales et vaginales des artères utérines, dérivées des artères iliaques internes.[9] (Figure 3)

Sur une coupe sagittale, les branches cervicales des artères utérines descendent en position 3 heures et 9 heures.[9]

2. Vascularisation veineuse :

Parallèlement aux artères, les veines du col empreintent le même trajet pour se jeter dans le plexus veineux hypogastrique.[9] (Figure 3)

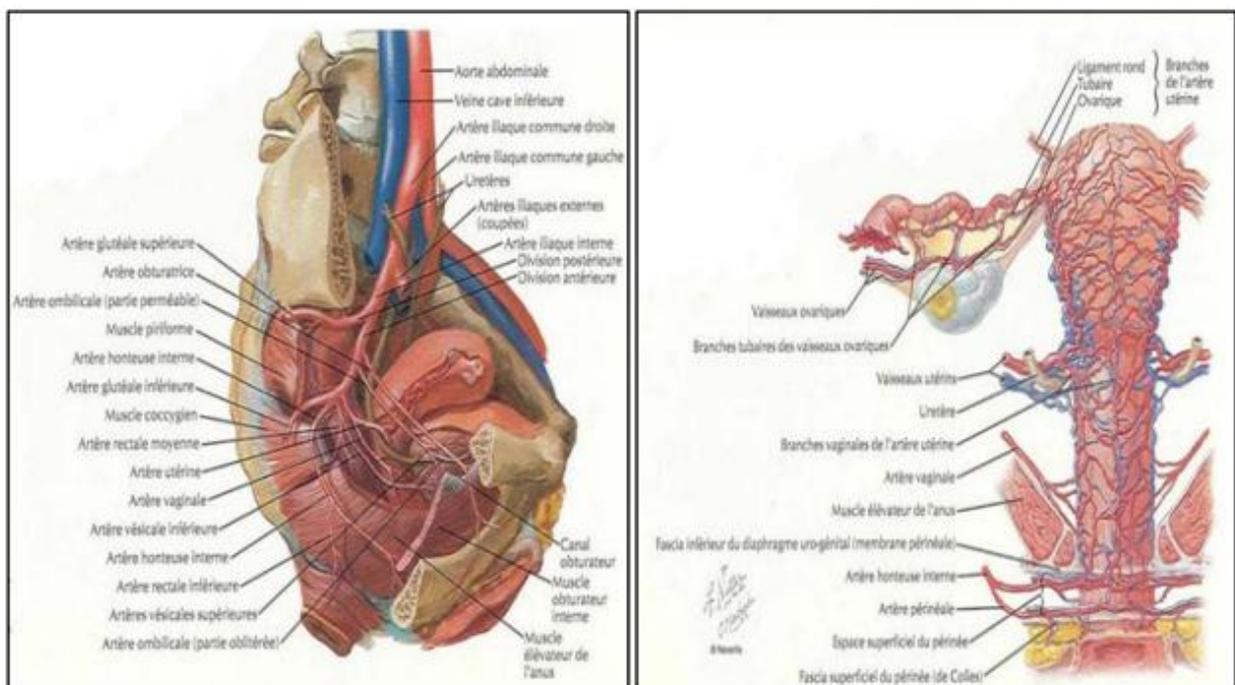


Figure 3:vascularisation du col de l'utérus.[6]

3. Drainage lymphatique :

Le réseau lymphatique du col utérin est riche, et particulièrement abondant dans les couches musculaires. Le drainage cervical débute du réseau collecteur péri-cervical et se jette dans les trois pédicules principaux[6] : (Figure 4)

- Le pédicule pré-urétéral : qui traverse le paramètre en direction des ganglions iliaques externes (ganglion obturateur de Leveuf et Godard sous la veine). Ils se drainent dans les ganglions situés au niveau de la bifurcation iliaque externe- iliaque interne.
- Le pédicule iliaque interne : derrière l'uretère, se draine dans les lymphatiques iliaques internes (hypogastriques).
- Le pédicule sacral : en postérieur, au sein des ligaments utérosacrés, se jette dans les lymphatiques sacraux et dans ceux du promontoire dans l'angle de la bifurcation aortique. Il existe également un groupe intermédiaire (entre l'artère et la veine) et un groupe latéral. Les ganglions pelviens se jettent ensuite dans les ganglions iliaques primitifs puis se drainent vers les ganglions lomboaortiques.

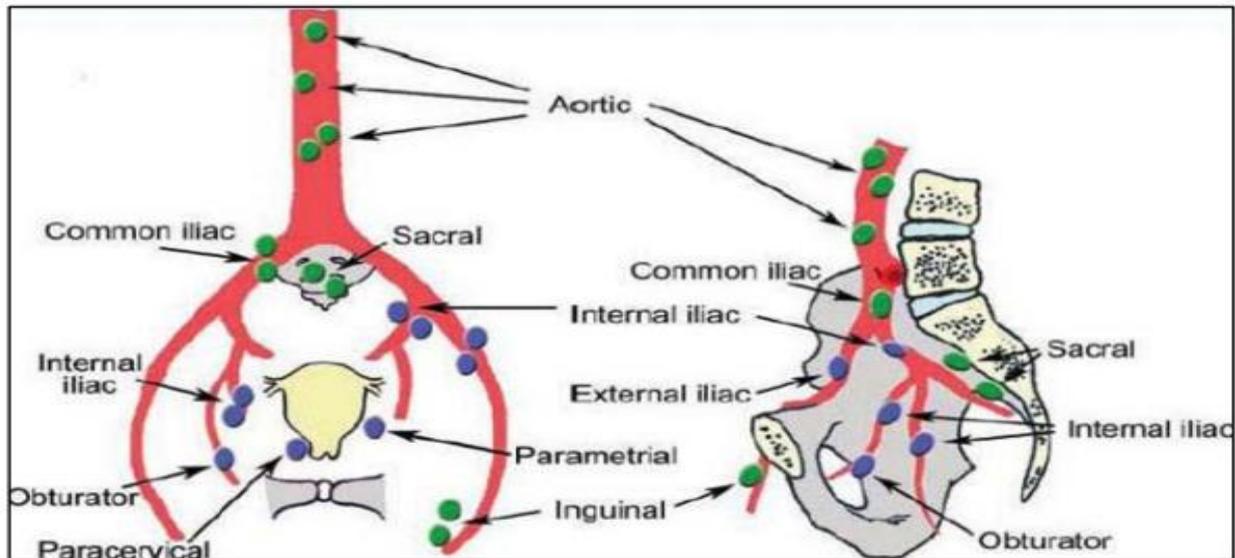


Figure 4: Drainage lymphatique du col utérin[6]

4. Innervation du col de l'utérus :

Le réseau nerveux du col est issu du plexus nerveux hypogastrique.

Les terminaisons nerveuses sensibles sont étendues au niveau de l'endocol ; par contre elles sont moins abondantes au niveau de l'exocol, ce qui explique la bonne tolérance par les femmes des prélèvements biopsies et de certains traitements de cryothérapie sans anesthésie locale préalable.[9]

A noter que les fibres sympathiques et parasympathiques sont abondantes au niveau de l'endocol, ainsi certaines manipulations peuvent entraîner un malaise vagal chez les patientes avec parfois des pertes de connaissance brèves.[9]

II. HISTOLOGIE DU COL UTERIN :

Le col de l'utérus est recouvert par un épithélium pavimenteux stratifié au niveau de l'exocol, et un épithélium cylindrique au niveau de l'endocol. La transition entre les deux épithéliums est brutale, nommée zone de jonction pavimento-cylindrique.

1. L'exocol :

De couleur rose pâle, l'exocol est tapissé par un épithélium pavimenteux pluristratifié, non kératinisant, riche en glycogène.[9] Il est constitué de plusieurs couches cellulaires lui donnant son aspect opaque. En allant de la profondeur vers la superficie, on trouve : (Figure 5)

- La couche germinatrice ou basale profonde : formée d'une seule assise de petites cellules cylindriques, au noyau volumineux et au cytoplasme restreint. Elles sont regroupées en palissade reposant sur une membrane basale qui sépare l'épithélium du stroma sous-jacent.[11], [12]
- La couche basale externe : faite de 3 ou 4 assises de cellules analogues, mais un peu plus grandes. On retrouve des mitoses dans les cellules les plus profondes.[11], [12]
- La couche intermédiaire : formée par 5 ou 6 couches plus volumineuses, où les cellules, espacées, sont reliées par des ponts.[11], [12]
- La couche superficielle ou zone de kératinisation intra-épithéliale DIERKS : faite de 6 à 8 assises de cellules qui s'applatissent progressivement vers la surface. Ici les membranes cellulaires sont épaisses, les noyaux sont petits,

alors que le cytoplasme est occupé par le glycogène et qui apparaît brun acajou après application du Lugol.[11], [12]

- La zone de desquamation : où les cellules se détachent facilement de la surface de la muqueuse. Elles desquament isolément et gardent leurs noyaux. Elles constituent l'essentiel du frottis cervico-vaginal.[11], [12]

En allant de la couche basale à la couche superficielle, les cellules voient la taille de leur noyau diminuer tandis que celle de leur cytoplasme augmente.[9]

Le cytoplasme des cellules des couches intermédiaires et superficielles est très riche en glycogène, ce qui reflète la maturation et le développement normaux de l'épithélium pavimenteux. Une maturation altérée ou anormale se traduit par l'absence de production de glycogène.[12]

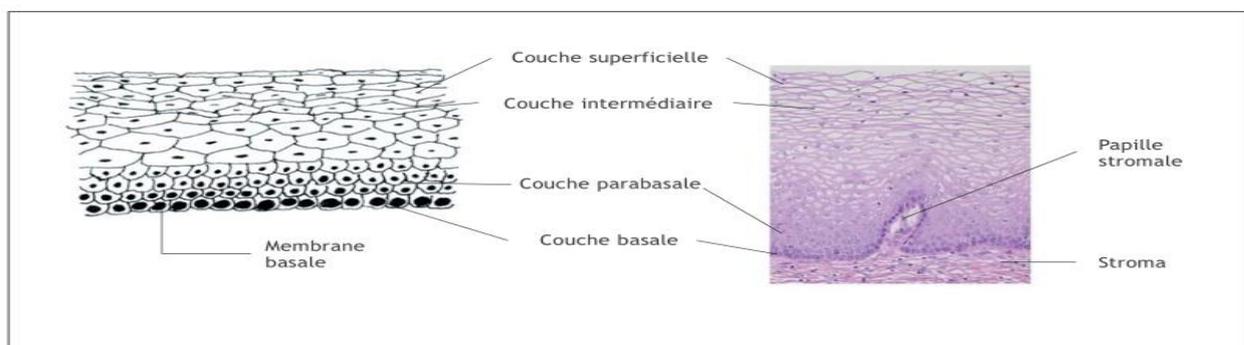


Figure 5: Epithélium pavimenteux stratifié(x20)[9]

2. L'endocol :

Le canal endocervical est recouvert par un revêtement cylindrique mucosécrétant ; également désigné sous le nom d'épithélium glandulaire ; accompagné de cellules de réserve (cellules basales de régénération, bipotentes, capables d'une différenciation aussi bien malpighienne que glandulaire).[13]

L'épithélium glandulaire est formé par une seule couche de cellules hautes cylindriques, à noyau basal sombre à la coloration, et un cytoplasme clair. Du fait de sa finesse, il apparaît rouge à l'examen visuel, laissant voir les vaisseaux du chorion sous-jacent.[9] (Figure 6) Il s'invagine dans le stroma cervical provoquant la formation de cryptes endocervicales[9] pouvant atteindre une profondeur de 5 à 8 mm. Il projette également de nombreuses crêtes longitudinales dans la lumière du canal cervical donnant naissance aux projections papillaires. Ces dernières, associées aux cryptes ou glandes endocervicales, sont responsable de l'aspect granuleux de l'endocol à l'examen visuel.[12]

Les cellules cylindriques sécrètent du mucus assurant ainsi la lubrification du col et du vagin.[8], [9]

L'épithélium cylindrique fusionne avec l'épithélium endométrial du corps utérin dans sa limite supérieure. Par ailleurs, il rencontre l'épithélium pavimenteux de l'exocol dans sa limite inférieure, au niveau de la zone de jonction pavimenyo-cylindrique.[9]



Figure 6:Epithélium cylindrique, schéma et histologie(x40)[9]

3. La jonction endocol–exocol ou jonction pavimento–cylindrique

La zone de jonction pavimento–cylindrique se présente sous forme d'une ligne étroite séparant l'épithélium pavimenteux multistratifié de l'exocol, de l'épithélium cylindrique unistratifié de l'endocol. (Figure 7) Vu la différence d'épaisseur entre les deux épithéliums, cette ligne est marquée par une dénivellation brusque.[8]

Cette jonction est très mouvante, elle s'infecte et s'ulcère facilement ce qui fait d'elle la zone la plus fragile du col.[12]

Elle est située au niveau ou à proximité de l'orifice cervical externe.[8] C'est une zone hormono–dépendante.[13] Cependant sa localisation dépend de plusieurs facteurs hormonaux et environnementaux : essentiellement l'âge de la femme et son statut hormonal, mais aussi l'acidité du vagin, l'inflammation, l'existence d'antécédents de traumatismes provoqués par l'accouchement, la contraception orale et certaines conditions physiologiques comme la grossesse.[9]

Cette zone de jonction subit de nombreuses modifications physiologiques au cours de la période de reproduction chez la femme.[8] On appelle 'originelle' la zone de jonction formée au cours de la phase embryonnaire et la période intra–utérine chez la fille.[12] (Figure 8)

De la naissance à la période prépubertaire : la zone de jonction originelle est présente chez toutes les filles à la naissance. Elle se situe au niveau de l'orifice cervical externe.[8]

Des premières règles au début de la période de reproduction : à la puberté, quand les ovaires commencent à sécréter des œstrogènes, le col augmente de volume et le canal endocervical s'élargit. Il en résulte une éversion de l'épithélium cylindrique sur l'exocol, désignée sous le terme d'ectropion. Ainsi, la JPC originelle se situe sur l'exocol, loin de l'orifice externe. L'action tampon du mucus tapissant les cellules cylindriques est contrariée, lorsqu'il est exposé à l'acidité du vagin lors de l'ectropion. Ceci aboutit à la destruction et à l'éventuel remplacement de l'épithélium cylindrique par un épithélium pavimenteux plus solide nouvellement formé. Ce phénomène est nommé métaplasie pavimenteuse.[9]

Chez la femme dans la trentaine : sous l'influence des oestrogènes, la métaplasie pavimenteuse s'installe davantage, et les JPC originelle et nouvelle sont parfaitement visibles. La zone qui les sépare est appelée 'zone de remaniement'[8], elle mesure d'après Fluhmann 6 mm de long en moyenne chez l'adulte.[11] C'est une zone très vulnérable, ulcérable, dynamique à régénération active[13] qui subit de multiples remaniements continus, rendant sa consolidation nécessaire d'où l'existence d'une véritable pathologie de la jonction ; constituant le point de départ du cancer du col utérin.[11]

Quand la femme passe de la période reproductive à la périménopause : la JPC se rapproche progressivement de l'orifice externe à cause du nouvel épithélium métaplasique qui se forme.[9]

Autour de la ménopause : avec l'âge, l'influence des oestrogènes diminue, le col rétrécit, et l'épithélium cylindrique ainsi que la zone de remaniement se déplacent plus rapidement de l'exocol vers le canal endocervical.[8]

Après la ménopause : en absence de stimulation oestrogénique, la JPC originelle est toujours visible à l'examen au spéculum.[8] Par contre la nouvelle JPC et la zone de remaniement sont aspirées dans le canal endocervical.[11]

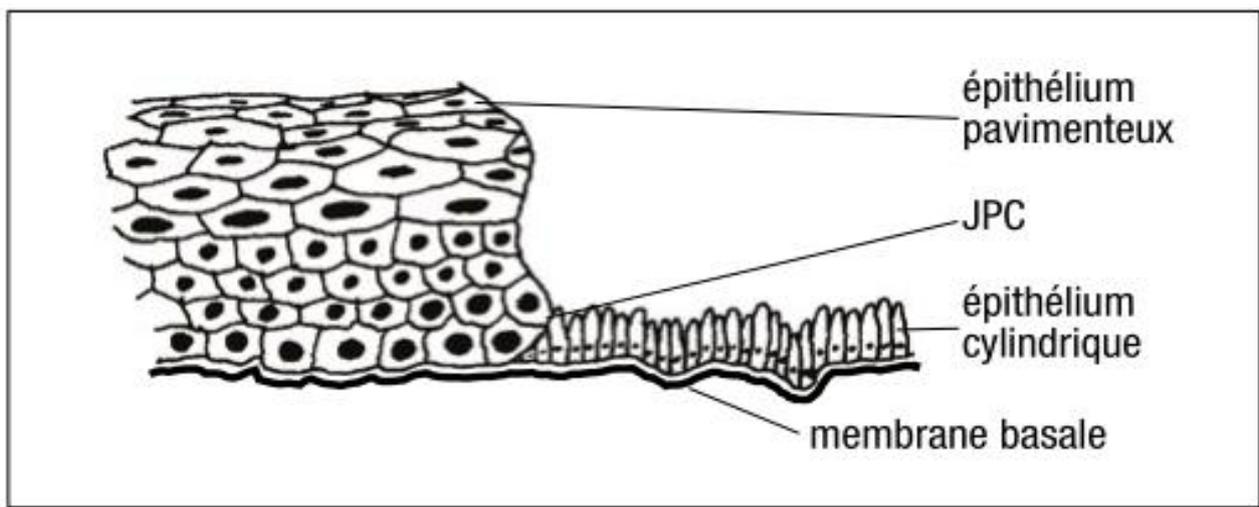


Figure 7:Zone de jonction pavimonto-cylindrique[8]

CERVICALES CIN2 (À PROPOS DE 30 CAS)

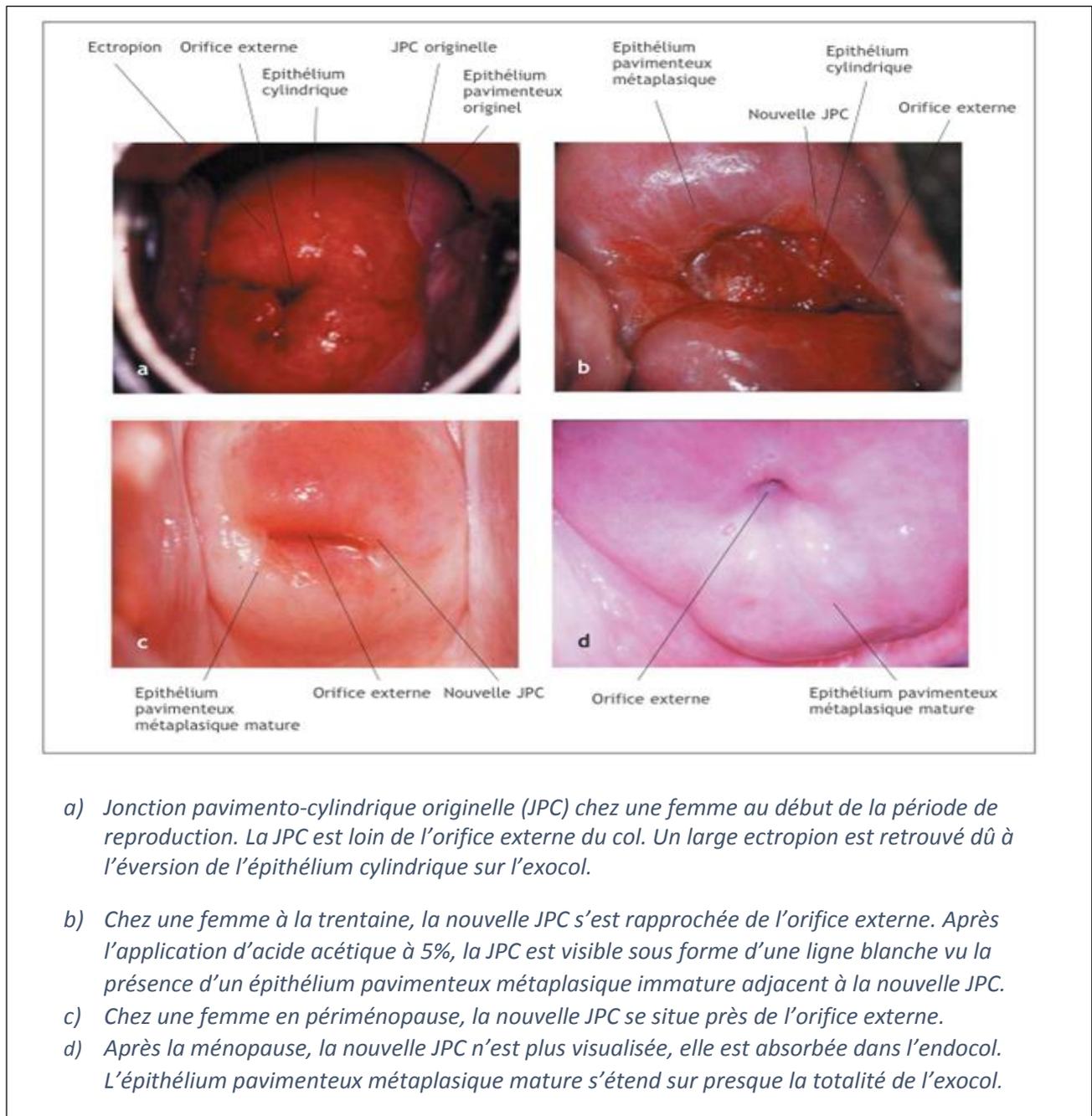


Figure 8: les différentes localisations de la JPC chez la femme[9]

4. Ectopie ou ectropion :

L'ectopie est définie par l'existence de l'épithélium glandulaire de l'endocol éversé sur l'exocol. Ceci se traduit par un exocol apparaissant très rouge à l'examen visuel.[13]

Elle se trouve plus particulièrement sur les lèvres antérieures et postérieures du col. Parfois, l'épithélium cylindrique peut s'étendre jusqu'aux culs de sac vaginaux.[12], [14]

L'éversion au cours de l'ectropion, concerne toute la muqueuse y compris les cryptes et le stroma sous-jacent. D'autant plus que cette zone est le lieu de transformation normale en épithélium pavimenteux sous le nom de métaplasie, mais aussi de transformation anormale à l'origine du cancer du col utérin.[12], [14]

5. Métaplasie pavimenteuse :

La métaplasie malpighienne au niveau du col utérin est un processus physiologique de transformation du tissu glandulaire éversé à l'orifice externe en tissu malpighien. C'est un évènement fondamental qui a lieu au cours de la période reproductive chez la femme. Cette transformation est complexe, caractérisée par un double mécanisme[15] :

- Un processus de glissement du tissu malpighien périphérique : c'est un mécanisme purement mécanique qui permet de recouvrir de dehors en dedans le tissu glandulaire. Il assure les deux tiers de la transformation métaplasique.[15]
- Un vrai processus métaplasique, assurant le tiers restant de la transformation. Il consiste à l'apparition d'îlots dispersés d'épithélium malpighien au sein du tissu glandulaire. Ces îlots vont se propager, confluer et fusionner avec le tissu malpighien à évolution centripète.[15]

La transformation du tissu glandulaire débute dans les régions exposées de l'épithélium cylindrique[9], et est garantie par des cellules de réserve sous-

cylindriques, bipotentes qui permettent également la différenciation malpighienne.[9], [15] Dans un premier temps, on note une multiplication de ces cellules, c'est l'hyperplasie des cellules de réserves.[15] (Figure 9)

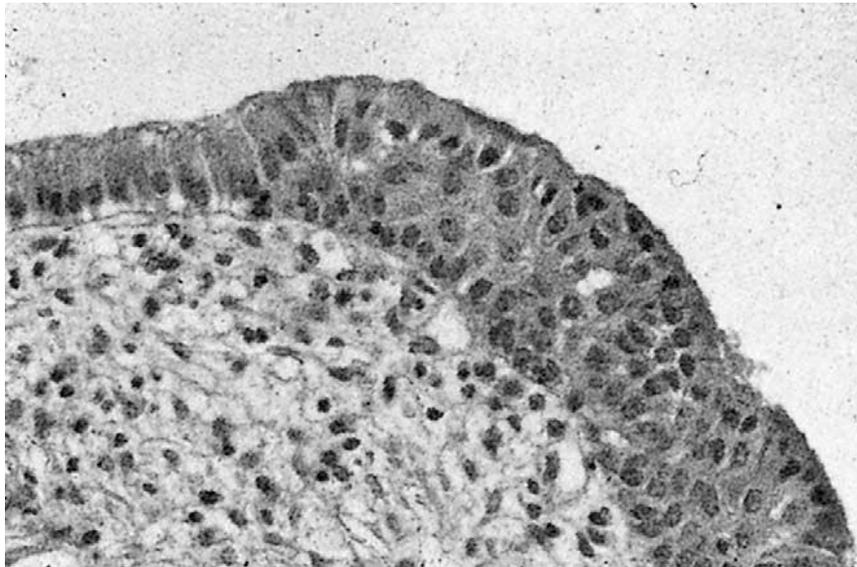


Figure 9:Hyperplasie des cellules de réserve[15]

Par la suite, ces cellules composent un tissu malpighien peu différencié, c'est la métaplasie malpighienne immature. (Figure 10) A ce stade, les cellules basales, au noyau actif, et à chromatine fine, sont empilées de façon régulière réalisant un épithélium peu épais. Parfois, on trouve des images de mitoses régulières. Ainsi qu'il persiste souvent en surface des cellules mucosécrétantes.[15]

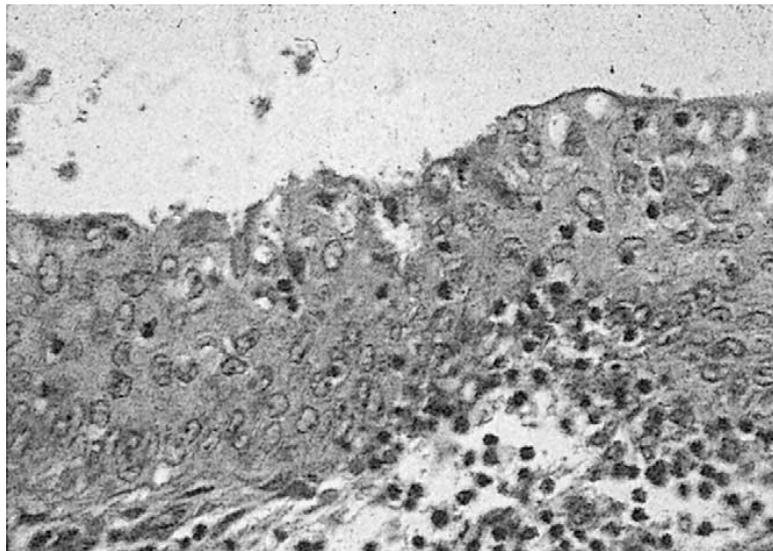


Figure 10: Métaplasie malpighienne immature[15]

Ultérieurement, l'épithélium s'épaissit. Il se différencie (Figure 11). Les cellules augmentent de volume, et le cytoplasme se charge progressivement en glycogène.[15]

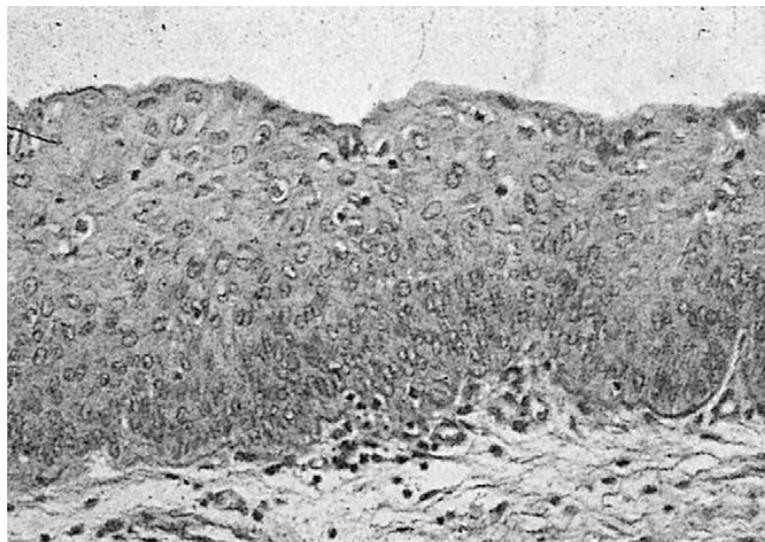


Figure 11: Début de différenciation d'une métaplasie malpighienne[15]

Cette transformation concerne non seulement le revêtement endocervical de surface, mais aussi les glandes endocervicales. Ce qui est bien visualisé en cytologie. Plus précisément, on observe sur le frottis, à la fois des cellules endocervicales et des cellules parabasales de remaniement avec souvent de petites vacuoles de

mucosécrétions dans leurs cytoplasmes. C'est la traduction cytologique de la métaplasie.[15]

Un prélèvement cytologique sur frottis est dit valable lorsqu'il contient des cellules glandulaires et/ou parabasales (Figure 12). Ainsi, on est sûr qu'il a intéressé la zone de transformation, lieu électif des lésions précurseurs du cancer du col.[15]

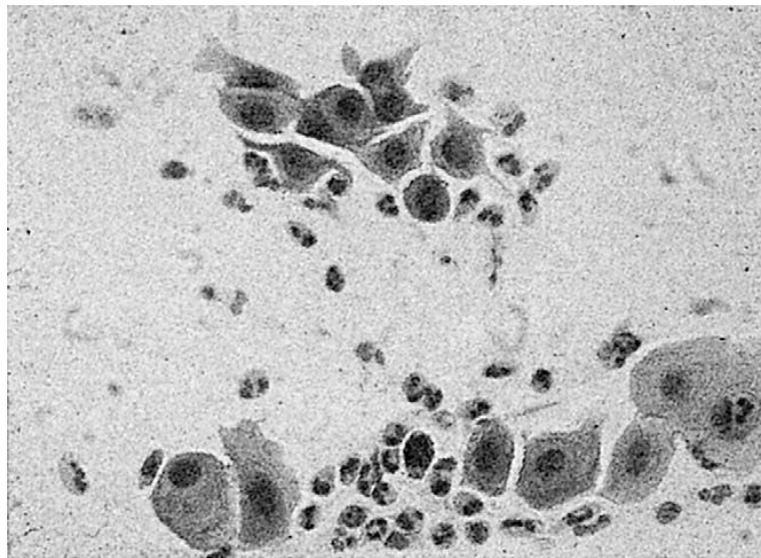


Figure 12:Cellules parabasales sur un frottis cervico-vaginal[15]

Chez une très petite minorité des femmes, la métaplasie malpighienne immature ne se différencie pas en métaplasie mature, mais se développe en un épithélium dysplasique atypique suite à l'infection par certains types de virus du papillome humain (HPV).[9] En effet, ces virus entraînent des anomalies nucléaires et cytoplasmiques. Après leur multiplication, les cellules atypiques vont former un épithélium dysplasique qui peut suivre 3 voies : soit redevenir normal ; ou persister à l'état dysplasique ; ou bien évoluer dans plusieurs années en un cancer évolutif du col utérin.[12] (Figure 13)

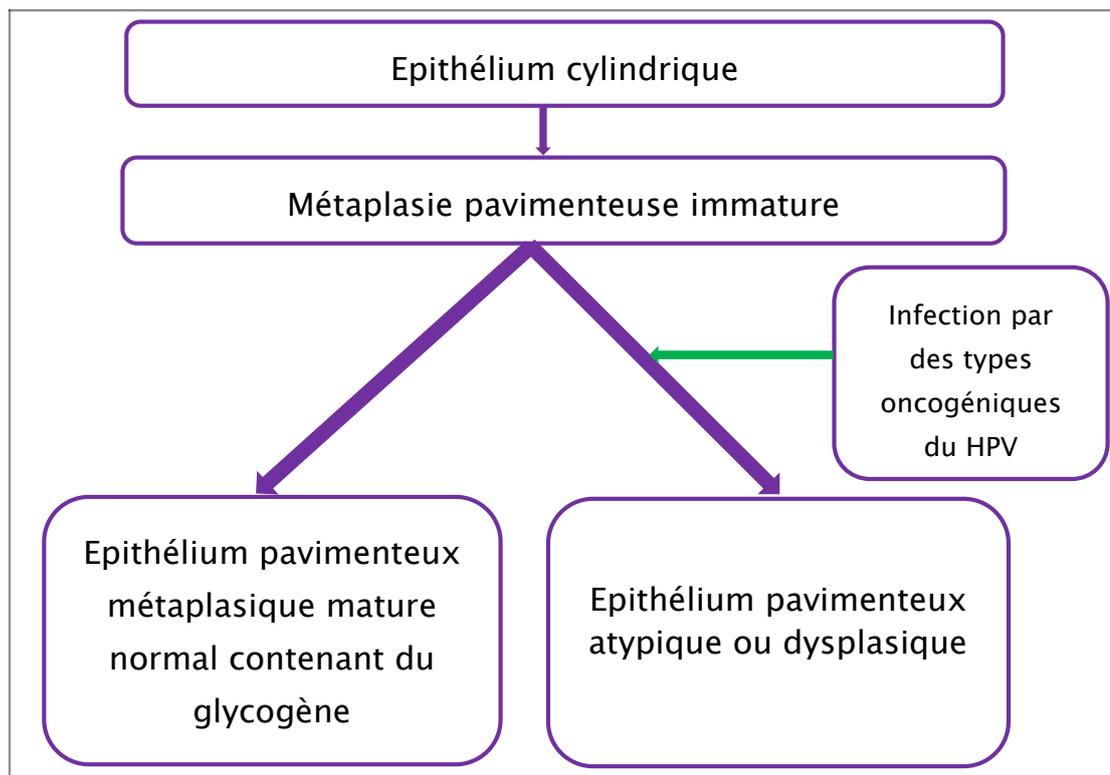


Figure 13: Les différentes voies d'évolution de la métaplasie immature[9]

6. Zone de remaniement :

Il s'agit de la région du col où s'effectue la métaplasie pavimenteuse, plus précisément la région où l'épithélium cylindrique est ou a été remplacé par un épithélium pavimenteux.[9]

Il est possible de l'identifier à l'œil nu lors d'un examen visuel. En effet, elle est délimitée en dehors par la jonction pavimento-cylindrique originelle ; et en dedans par la jonction nouvellement formée.[9] (Figure 14)

La zone de remaniement est très fragile, subit de nombreux remaniements. Les cellules de cette zone sont particulièrement sensibles à l'infection par le virus HPV. D'autant plus que c'est dans cette région où se développe la plupart des carcinomes épidermoïdes du col utérin.[8]

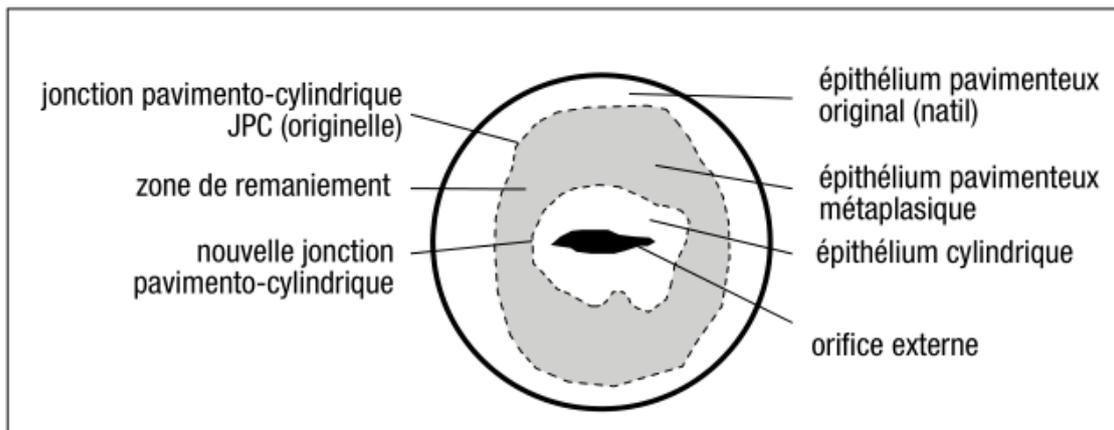


Figure 14:Schéma de la zone de remaniement[8]

Elle peut être décrite comme normale, lorsque cette zone comporte une métaplasie malpighienne mature et/ou immature avec des régions ou îlots intermédiaires d'épithélium cylindrique, et sans signes de carcinogenèse cervicale (Figure 15a). En revanche, cette zone est dite anormale si on y observe des signes évocateurs d'une éventuelle lésion précancéreuse (Figure 15b).[14]

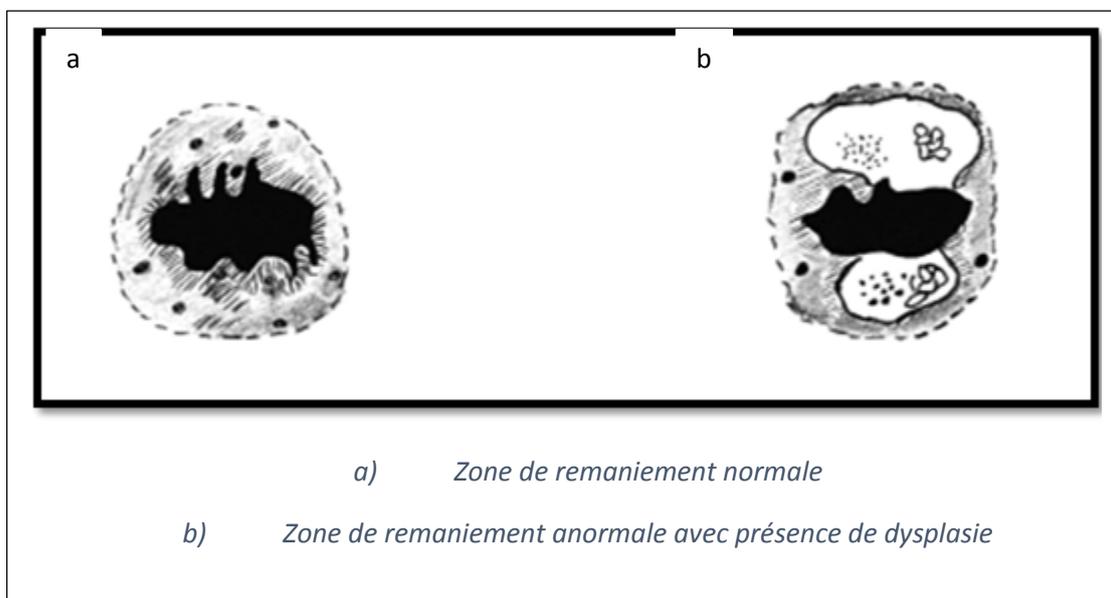


Figure 15:Représentation schématique de la zone de remaniement[14]

Ainsi, identifier la zone de remaniement à la colposcopie est d'une très grande importance, vu que presque toutes les manifestations de la carcinogenèse cervicale se trouvent dans cette zone.

III. ETHIOPATHOGENIE DES LESIONS CERVICALES INTRA-EPITHELIALES :

Le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent dans le cancer du col utérin. En effet, il représente environ 80% à 90% des lésions invasives du col.[13] Il est généralement précédé par une longue phase de la maladie à l'état pré-invasif. De point de vue microscopique, cette phase est caractérisée par un large spectre d'évènements précurseurs allant de l'atypie cellulaire aux différents grades de dysplasie ou néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN) avant de progresser vers un carcinome invasif du col utérin.[16]

Le Papillomavirus humain (HPV) est un facteur étiopathogénique nécessaire, mais non suffisant dans la carcinogenèse cervicale.[17] Il est retrouvé dans 99.7% des cancers du col de l'utérus.[18] Cependant, l'infection persistante à HPV est une condition essentielle pour le développement des cancers du col et des CIN.[13]

Actuellement, avec la progression des recherches, les mécanismes de la carcinogenèse liée à l'infection à HPV sont de mieux en mieux connus.[13] L'intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte va entraîner la formation de cellules cervicales néoplasiques dont la prolifération est à l'origine des différents grades des CIN ; susceptibles d'évoluer par la suite en un cancer invasif.[9], [13]

La longue durée d'évolution des CIN est une preuve pertinente de l'efficacité du dépistage du cancer du col.[13]

A. Le papillomavirus humain HPV :

1. Bases virologiques :

Les papillomavirus humains sont des virus nus[19] (sans enveloppe) qui appartiennent à la famille des Papillomaviridae.[18] Ce sont des virus ubiquitaires avec un risque d'infection universel[20], Ils ont été identifiés comme la cause d'environ 5% de tous les cancers dans le monde.[21] Ce sont des virus très anciens et extrêmement stables ayant évolués avec leurs hôtes respectifs.[18]

Ils possèdent une spécificité d'espèce très étroite[22] : il n'y a pratiquement pas d'exemple de transmission croisée entre espèces. Plus de 200 génotypes de papillomavirus humains ont été identifiés jusqu'à ce jour[21] ; dont 40 sont à tropisme génital.[13] Ces virus sont épithéliotropes[18], [22] : ils infectent les épithéliums des muqueuses et de la peau, avec un tropisme préférentiel pour les épithéliums malpighiens pluristratifiés.[22]

Les virus HPV sont des virus de petite taille, non enveloppés, constitués d'une capsidie icosaédrique de 45 à 55 nm de diamètre formée de 72 capsomères.[13] Leur génome viral se présente sous forme d'un acide désoxyribonucléique (ADN) circulaire bicaténaire, formé de 8000 paires de base (pb) environ dont les séquences codant les protéines virales sont regroupées sur un seul brin.[23] Celui-ci, s'associant aux histones, forme des nucléosomes.[20] Il contient plusieurs phases ouvertes de lecture (open reading frame, ORF) dont certaines se chevauchent. Les transcrits d'HPV sont des ARN polycistroniques.[24]

L'organisation génomique distingue 3 régions importantes (Figure 16) : dont 2 régions codantes et qui sont la région E (Early) et la région L (Late-expressing genes) ; ainsi qu'une région non codante URR (Upstream regulatory region), désignée également sous le nom LCR (Long control region).[25]

- i. La région E (Early) : code pour des protéines non structurales E1–E7.[23] Elle est située en aval de la région URR et se compose de 6 phases ouvertes de lecture (open reading frame, ORF) : E1, E2, E4, E5, E6 et E7.[25] Ces dernières sont nécessaires pour la réplication de l'ADN viral et pour l'assemblage des particules virulentes nouvellement produites dans les cellules infectées.[17]
- ii. La région L (Late) : contient 2 phases ouvertes de lecture (ORF) nommées L1 et L2, codant pour les protéines de structure de la capsid virale[25], avec L1 dite protéine majeure (55kDa) et L2 dite protéine mineure (72 kDa).[26]
- iii. La région URR (Upstream regulatory region) : contient des séquences de régulation de la réplication et la transcription virale.[23], [26]

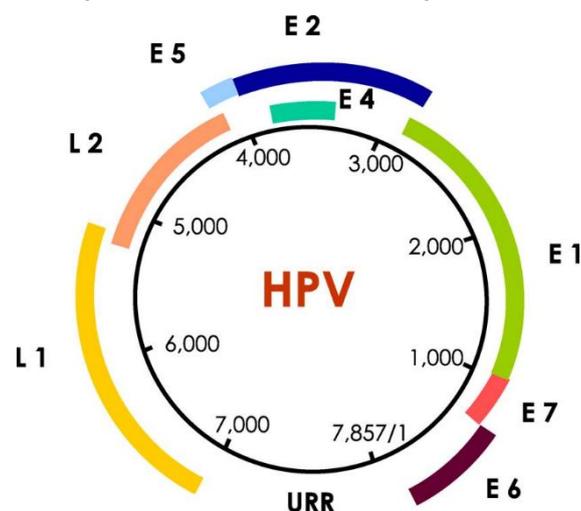


Figure 16: Représentation schématique du génome de HPV montrant la disposition des différentes régions E, L et URR[17]

Le génome viral code pour 8 protéines uniquement, énumérées dans le tableau ci-dessous, dont chacune joue un rôle majeur dans le cycle de vie du virus et dans la transformation des cellules hôtes en cellules cancéreuses.[27] (Tableau 1)

Tableau 1: Liste des protéines virales de l'HPV et leurs principales fonctions[27]

Viral Protein	Protein Functions
E1	Viral DNA replication and transcription
E2	Viral DNA replication, apoptosis, transcription repressor of E6/E7
E4	Viral DNA replication
E5	Immune recognition (major histocompatibility complex, MHC)
E6	p53 degradation, alteration of cell cycle regulation, apoptosis resistance
E7	retinoblastoma (pRb) degradation, re-entry into S phase cell cycle, p16 overexpression
L1	Major viral capsid protein
L2	Minor viral capsid protein

2. Classification :

a. Selon la structure du génome viral et le tropisme :

Les virus HPV ont été regroupés en différents genres (Alpha-, Nu-/Mu-, Bêta- et Gamma-papillomavirus) en fonction de la structure du génome viral, et du tropisme pour les tissus épithéliaux humains.[21] La classification génomique est basée sur la comparaison de la séquence nucléotidique du gène ORF L1, étant le gène le plus conservé.[28] Ceci est représenté sous forme d'un arbre phylogénétique (Figure 17) construit à l'aide du programme Treeview de l'Université de Glasgow.[28]

Le genre Alpha comprend des génotypes qui ont été décrits comme causant le cancer et sont le plus souvent à tropisme muqueux, tandis que les genres Bêta et Gamma-papillomavirus sont généralement asymptomatiques mais les états d'immunosuppression (infection par le VIH, greffe d'organes...) peuvent déclencher

chez ces types la production de papillomes cutanés ou augmenter la prédisposition au cancer de la peau.[21]

Les virus HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement aux genres Bêta et Gamma-papillomavirus, mais aussi aux genres Mu et Nu-papillomavirus.[20]

Cette distinction n'est pas absolue, il existe quelques types d'HPV n'ayant pas de tropisme strict pour la peau ou les muqueuses.

CERVICALES CIN2 (À PROPOS DE 30 CAS)

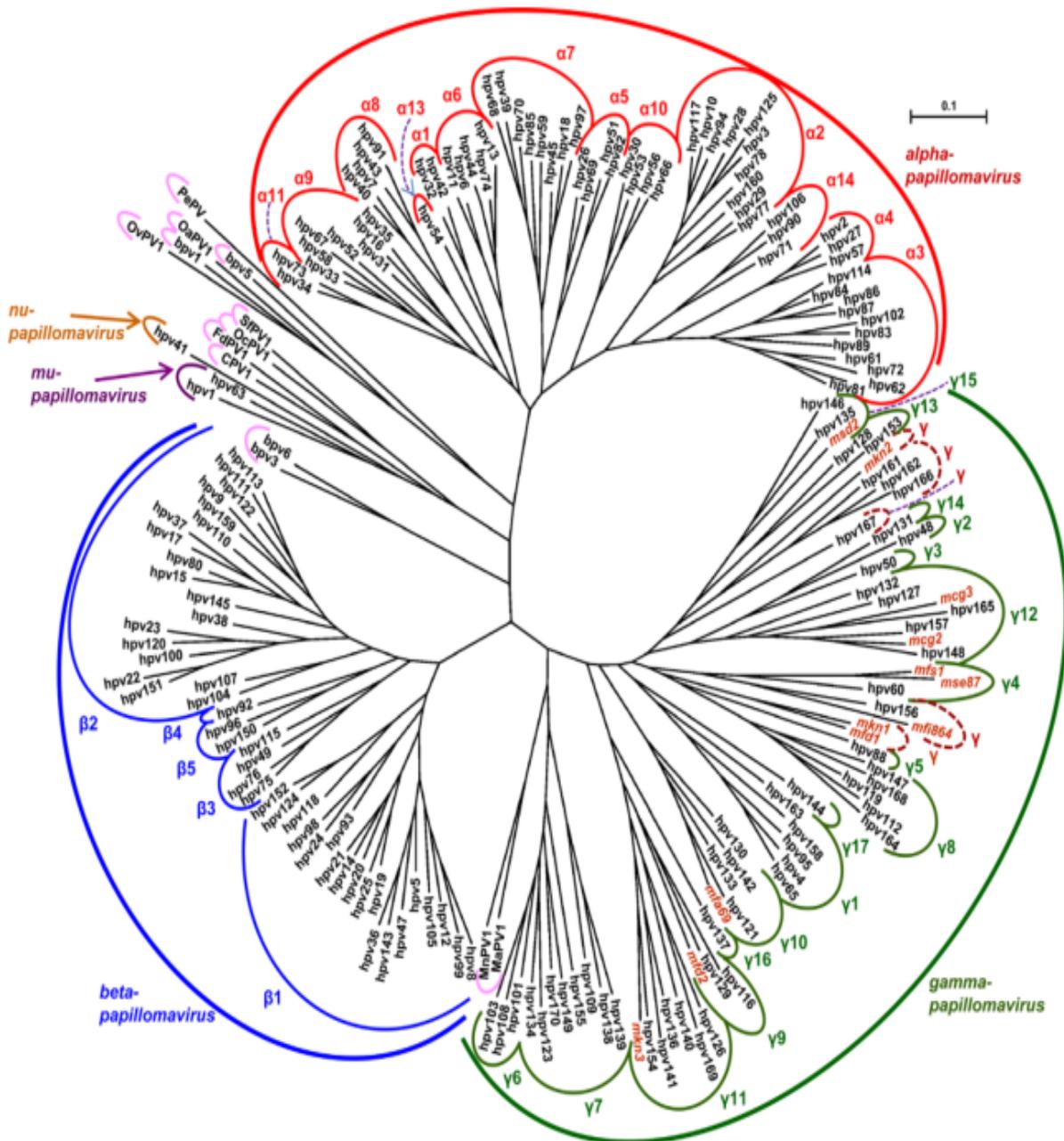


Figure 17:Arbre phylogénétique basé sur les séquences ORF L1 de 170 types de HPV, de papillomavirus animaux uniques et de papillomavirus humains nouvellement identifiés grâce au séquençage métagénomique.[29]

Les numéros aux extrémités de chacune des branches identifient un type de HPV, et les symboles semi-circulaires extérieurs déterminent le genre des papillomavirus.

b. Selon le potentiel oncogène :

On peut classer les papillomavirus humains également selon le potentiel oncogène, ainsi on distingue les virus HPV à haut risque et à bas risque. (Tableau 2)

La plupart des types oncogènes ou à haut risque (HR) associés au cancer invasif du col de l'utérus sont regroupés dans un clade des alpha-HPV qui contient les groupes d'espèces alpha-5, alpha-6, alpha-7 et alpha-9 et représentent environ 90% de tous les cancers du col utérin dans le monde.[30] En effet :

- Le groupe Alpha-5 regroupe les espèces : HPV 26, 51, 69 et 82.
- Le groupe Alpha-6 contient : HPV 30, 53, 56 et 66.
- Le groupe Alpha-7 rassemble : HPV 18, 39,45, 59, 68, 70, 85 et 97.
- Le groupe Alpha-9 est constitué de : HPV 16, 31, 33, 35, 52, 58 et 67.[30]

Le virus HPV16 est le plus pathogène. Par ailleurs, le virus HPV18 est le 2^{ème} type le plus fréquemment associé au cancer du col utérin dans le monde, sauf qu'il est beaucoup moins répandu que le HPV16 dans la population.[30]

En revanche, les types de HPV à faible risque (lr : low risk) entraînent des lésions hyperprolifératives bénignes et ne sont pas une cause fréquente de carcinome malin dans la population générale.[31] En raison de leur faible impact en tant qu'agents cancérigènes, et donc de leur risque moindre, la recherche sur les virus HPV à faible risque n'a pas été considérée comme prioritaire.

En général, les lésions causées par les HPV lr sont auto-limitées, et éventuellement éliminées par le système immunitaire de l'hôte, ce qui est également le cas pour les types de HPV HR qui ne produisent qu'une infection asymptomatique chez la plupart des individus.[31]

Les HPV Hr provoquent un large éventail de lésions bénignes apparentes ; notamment les verrues génitales (causées essentiellement par les HPV6 et HPV11), les verrues communes (HPV2, 27 et 57), les verrues planes (HPV3 et 10), les myrmécies (HPV1), ainsi que de nombreuses autres lésions cutanées.[31]

Tableau 2:Différents génotypes de HPV fréquents classés selon leur potentiel oncogène.

HPV à haut risque	HPV à bas risque
HPV16, 18, 26, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 82, 85 et 97.	HPV1, 2, 3, 6, 10, 11, 27 et 57

3. Transmission de l'infection virale à HPV :

Les rapports sexuels constituent la principale voie de transmission de l'infection génitale par le virus HPV[32], avec ou sans pénétration.[33] C'est l'infection virale sexuellement transmissible la plus fréquente.[13] Le papillomavirus humain pénètre dans les cellules basales de l'épithélium génital, à travers des micro-abrasions de la muqueuse, ou bien du fait de l'exposition quasi physiologique de ces cellules basales au niveau de la jonction pavimento-cylindrique du col de l'utérus.[13] Cette infection est principalement acquise au cours de l'adolescence[34], et est très fréquente chez les adolescentes et les jeunes adultes sexuellement actives.[35]

Les co-infections sont fréquentes et plusieurs espèces d'HPV peuvent être transmises de façon simultanée ou successive.[13] Ces co-infections sont détectées dans 20 à 30 % des infections féminines et dans 51.1 % des infections masculines.[13], [36]

La durée d'incubation du virus est d'environ trois mois mais peut aller jusqu'à dix ans, rendant difficile l'identification de la période d'exposition.[33]

Un certain nombre de facteurs peuvent influencer la probabilité de transmission d'une infection sexuellement transmissible (IST) comme : le nombre de partenaires sexuels, la précocité des rapports sexuels, la charge virale, l'immunodéficience, les autres IST, la circoncision, l'utilisation de préservatifs, le tabagisme et la contraception hormonale.[32]

Bien que plausibles, les mécanismes autres que les rapports sexuels sont des voies moins courantes d'infection par le HPV génital notamment par un contact digito-génital ou oro-génital, voire même par transmission périnatale ; mais le risque de transmission reste minime.[32]

B. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION AU PAPILLOMAVIRUS HUMAIN :

1. Cycle viral de l'HPV :

Après transmission, les HPV vont infecter les cellules souches épithéliales présentes au niveau de la couche basale. Ces cellules indifférenciées sont capables d'auto-renouvellement ; ce qui est nécessaire au maintien d'une infection virale chronique. Le cycle de réplication virale progresse en parallèle de la différenciation des cellules souches de l'épithélium malpighien.[18] En effet, le HPV ne peut établir une infection qu'à l'intérieur de cellules en division active car il dépend des cellules hôtes pour la réplication du génome, étant donné que le virus lui-même ne code pour aucune enzyme ou polymérase qui faciliterait l'auto-réplication. Par conséquent, seules les cellules basales sont infectées car les cellules épithéliales plus différenciées ne subissent pas de mitose.[37] L'infection se produit généralement via des micro-abrasions dans les tissus.[26]

Tout un processus coordonne la liaison et l'intégration cellulaire du HPV par endocytose.[18], [38] Après l'internalisation, le virus traverse le système endosomal où la capsid se désassemble grâce à un environnement à faible pH et où L2 reste associée à l'ADN viral.[37], [38] Le complexe L2/ADNv assure la médiation du trafic de l'ADNv et voyage jusqu'au réseau transgolgien (TGN), éventuellement à travers le réticulum endoplasmique (RE), et finalement jusqu'au noyau de l'hôte pendant la rupture de l'enveloppe nucléaire au cours de la prophase précoce.[38] Plus précisément, les événements cellulaires de la prophase précoce comprennent la dégradation de l'enveloppe nucléaire (EN) et des changements dans la structure de la chromatine, étant essentiels à l'infection par le HPV.[39] Ce dernier se réplique et s'assemble exclusivement dans le noyau de l'hôte.[40]

L'ADN viral étranger qui pénètre dans le cytoplasme de la cellule hôte est susceptible d'être détecté par des capteurs immunitaires innés. En conséquence, pour échapper à la reconnaissance immunitaire, le HPV réside dans une vésicule de transport du côté luminal du TGN jusqu'à la fin de la mitose ; ce qui retarde l'expression du génome viral. Ainsi, le HPV a développé une stratégie unique pour délivrer le génome viral dans le noyau des cellules en division.[41]

Le cycle de vie productif du HPV peut être regroupé en trois phases : établissement, entretien et amplification végétative/productive.[37] (Figure 18)

i. La phase d'établissement :

Cette phase implique la transcription virale et l'amplification du génome après l'entrée dans le noyau.[37] Les protéines virales E1 et E2 sont impliquées dans cette phase d'amplification initiale du génome viral.[42], [43] L'ADN viral est maintenu initialement sous forme d'épisomes contrôlant étroitement l'expression des gènes viraux.[37] E2 est une protéine multifonctionnelle qui contrôle la transcription et l'initiation de la réplication du génome viral par l'interaction avec des partenaires cellulaires et E1.[44] E2 se lie à des séquences spécifiques de liaison à l'ADN : E2BS (E2 binding site) localisées dans la région LCR ou URR, correspondant au site d'origine de la réplication (Ori).[26], [44] Elle recrute E1, une hélicase ATP-dépendante et la seule enzyme codée par le HPV[45], qui se fixe sur un site de liaison à l'Ori (E1BS), et forment un complexe spécifique de la séquence.[26], [37] Puis E2 se dissocie du complexe E1/E2/Ori de manière ATP-dépendante et le complexe E1 résultant est capable de dérouler l'ADN viral et de recruter les facteurs de réplication de l'ADN de l'hôte pour répliquer l'ADN viral.[45] En fin de compte, chaque cellule hôte contient environ 50 à 100 épisomes viraux.[42], [46] Cette étape du cycle de multiplication est dite non productive car il n'y a pas de production de virions, seuls les gènes précoces sont transcrits.[18]

ii. La phase de maintenance ou d'entretien :

Cette phase correspond au maintien d'un nombre constant de génomes d'HPV au fur et à mesure des divisions cellulaires, avec une expression minimale du gène viral.[47] Elle est observée dans les couches basales et supra-basales de l'épithélium.[18] Les génomes d'HPV nouvellement synthétisés se répartissent, comme l'ADN cellulaire, dans chaque cellule fille.[20] Afin de maintenir une infection

persistante, la protéine E2 joue un rôle important dans la ségrégation des génomes viraux au cours de la division cellulaire. En effet, elle permet d'attacher les épisomes des papillomavirus aux chromosomes mitotiques en se liant à une ADN hélicase (ChlR1), qui joue un rôle dans la cohésion des chromatides sœurs.[48]

Les génomes viraux se répliquent une fois par cycle cellulaire, en moyenne, pendant la phase S, assurant une infection persistante des cellules basales.[49] Durant cette phase "latente" du cycle viral, on pense que les génomes du HPV persistent dans les cellules épithéliales basales pendant des années, voire des décennies. Cependant, à un moment donné, il faut passer de la réplication stable (phase d'entretien) à la réplication végétative afin de permettre la production de nouveaux virions.[50]

iii. La phase d'amplification végétative ou productive :

La réplication productive de l'ADN viral se produit dans les cellules en voie de différenciation de l'épithélium pavimenteux. Normalement, ces cellules ne sont pas en mesure de supporter la synthèse de l'ADN viral étant donné qu'elles n'ont plus d'activité mitotique. Cependant, les HPV sont capables d'activer la machinerie cellulaire pour permettre la synthèse d'ADN viral végétatif grâce aux actions des protéines virales essentiellement E6 et E7.[50] E5, E6 et E7 sont des oncogènes viraux dont l'expression induit l'immortalisation et la transformation des cellules.[40] En tant que troisième protéine transformatrice du papillomavirus humain, E5 est chargée de la régulation positive de la voie de signalisation de l'EGFR ce qui retarde la différenciation cellulaire et permet l'hyperprolifération des kératinocytes.[51] En outre, E6 et E7 sont deux oncoprotéines virales qui inactivent, respectivement, p53 et pRb, deux protéines cellulaires suppressives de tumeurs³⁹ ; et ceci de façon moins efficace dans les HPV à faible risque que dans ceux à haut risque.[52] Ainsi, E6 et E7

des HPV à haut risque contribuent à la progression maligne en induisant une instabilité génomique.[50] En parallèle à la différenciation des cellules épithéliales et l'amplification du génome viral, il se produit l'induction de l'expression des gènes tardifs codants pour les protéines de la capsid. Dès la réplication du génome viral dans le noyau, les protéines L1 et L2 nouvellement synthétisées dans le cytoplasme rejoignent le noyau ; où de nouveaux virions sont produits par encapsidation du génome. Du fait de la nature non lytique du papillomavirus, la libération des particules virales ne survient que lorsque les cellules infectées atteignent la surface de l'épithélium via la zone de desquamation. Cette étape correspond donc à la phase productive puisque les virions sont formés.[18]

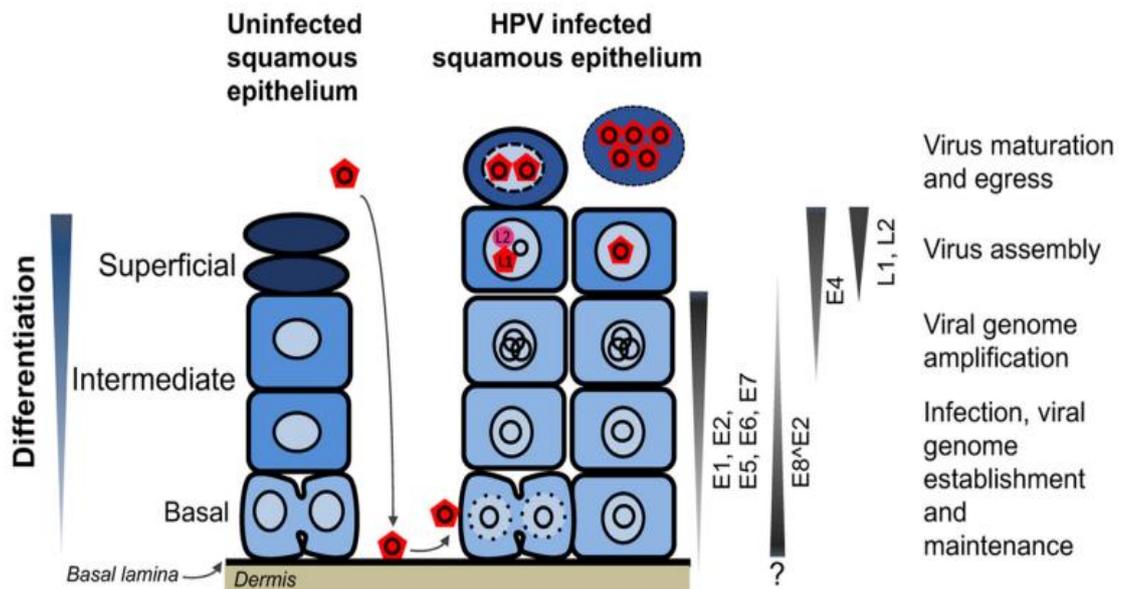


Figure 18: Organisation du cycle de vie du HPV [53]

Le pentagone rouge représente la particule virale, quant au cercle noir, il correspond au génome viral. Le cycle de vie du HPV débute par l'accès de la particule virale à la membrane basale, ensuite par l'infection du kératinocyte basal indifférencié ; actif sur le plan mitotique. Le génome viral est maintenu dans ces cellules basales en tant que réplicon extra-chromosomique jusqu'à leur différenciation et l'élévation de l'expression des protéines précoces de l'HPV. Les cellules en cours de différenciation sont repoussées dans le cycle cellulaire. Parallèlement, le génome viral s'amplifie jusqu'à atteindre un nombre élevé de copies. Finalement, la cellule achève sa différenciation, et exprime les protéines tardives de structure : L1 et L2, qui assurent l'assemblage puis la sortie des virions. La transcription et la réplication virale sont assurées par un régulateur viral E8^{A2}. [53]

2. Clairance des infections au papillomavirus :

Généralement, la majorité des infections à HPV évolue dans le sens d'une clairance virale,[54] guérissant spontanément 1 à 2 ans après l'infection initiale.[13] Cette clairance a lieu grâce au développement d'une réponse immunitaire efficace, faisant essentiellement intervenir l'immunité cellulaire.[55] Le rôle de l'immunité humorale, par contre, reste minime avec un faible taux d'anticorps produits lors de l'infection naturelle par l'HPV.[55]

Le délai d'élimination des HPV oncogènes est plus long par rapport aux virus non oncogènes.[56] Cependant, la clairance de l'infection est environ 2 fois plus rapide pour les HPV à bas risque que pour les HPV à haut risque.[13] Plus les clairances sont faibles, plus les éliminations sont tardives. Par ailleurs, les clairances les plus faibles ont été observées pour les HPV 16, 18, 31 et 33[57] étant tous classés à haut risque. Pour tout type d'HPV, la clairance est augmentée durant les premiers mois de l'infection puis tend à diminuer avec le temps.[13] Pour les infections à HPV à haut risque, la clairance est plus importante et plus précoce chez les femmes jeunes. Le taux de disparition peut aller de 50% à 6mois jusqu'à 90% à 2 ans.[13]

3. Persistance de l'infection et risque de développement de néoplasies cervicales intra-épithéliales :

a. Persistance de l'infection génitale à HPV :

Les infections persistantes par des HPV oncogènes prédisent clairement le risque de cancer du col de l'utérus chez les femmes.[58], [59] Il n'existe pas de définition consensuelle de la persistance.[18] Munoz et al. ont défini la persistance comme les infections qui durent plus que la durée médiane.[60] D'autres la définissent

par la présence de deux tests d'ADN viral consécutifs positifs à un intervalle de temps indéterminé pouvant aller de 4 mois à 5-7 ans.[61]

L'infection génitale par le papillomavirus peut persister sous une forme latente ; asymptomatique sur le plan cytologique et colposcopique.[18] Elle est caractérisée par un ADN viral persistant en intra-cellulaire sous forme épisomale. En effet, dans ce cas, l'ADN du HPV ne se réplique pas, et ne s'intègre pas dans le génome des kératinocytes.[18] Ceci s'explique d'une part par la faiblesse de la réponse immune de l'hôte, et d'autre part par l'absence de virémie responsable éventuellement d'un faible taux d'anticorps circulants y compris ceux dirigés contre les protéines L1; composants majeurs de la capsidie directement exposés au système immunitaire.[13], [18]

Les HPV persistants à haut risque peuvent passer d'une infection productive (produisant des virions) à une infection abortive ou transformante, après quoi un cancer peut survenir suite à une accumulation généralement lente de mutations génétiques de l'hôte.[62]

Le taux de persistance semble varier selon le génotype viral. En effet, l'HPV 16 constitue le génotype ayant le plus fort taux de persistance[63], [64], suivi par les coinfections par de nombreux types d'HPV.[64]

Selon une étude, le suivi pendant au moins trois ans, de femmes infectées par les HPV 16 et 18, a montré que la persistance de l'infection en absence de CIN a été décrite dans 2.5% des cas, la durée moyenne de persistance étant de 1,2 an.[65]

b. Risque de développement de néoplasies cervicales intra-épithéliales :

La persistance des HPV-HR dans les tissus est liée au maintien et à la progression des lésions (pré)-cancéreuses.[66]-[68] Le délai médian entre la première détection de l'infection par HPV et la détection de la première lésion cytologique est d'environ quatre mois.[69]

Les infections persistantes peuvent induire le développement de lésions intra-épithéliales de bas grade LIE BG (ou CIN1) qui régressent le plus souvent spontanément grâce à la clairance virale. Dans 10% à 15% des cas, les dysplasies de bas grade progressent vers des lésions intra-épithéliales de haut grade LIE HG (CIN2 et CIN3), précurseurs du cancer du col utérin.[55] Le taux de régression de chaque lésion cervicale précancéreuse vers un épithélium normal varie en fonction de la gravité de la lésion (de 32% à 57%), ainsi que la probabilité de progression vers un stade plus avancé.[26] (Tableau 3)

Tableau 3: Probabilités moyennes de régression, de persistance et d'évolution des CIN[19]

Lésion	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN1	57%	32%	11%	1%
CIN2	43%	35%	22%	5%
CIN3	32%	<56%	-	>12%

En fait, les lésions de bas grade (CIN1) présentent une fréquence de régression élevée et une fréquence de progression vers une CIN plus sévère ou un cancer invasif faible. En contrepartie, les lésions de haut grade (CIN2 et CIN3) régressent à un degré moindre, alors que le taux de passage à un cancer invasif est élevé.[26]

Dans certaines études, l'évolution des infections à HPV passe par les CIN1 puis CIN 2 avant de progresser vers les CIN3, alors que dans d'autres, cette transition n'est pas valable.[13]

Dans une méta-analyse portant sur 41 études, la durée de l'infection à HPV et/ou de l'intervalle entre deux détections de l'infection est corrélée à l'augmentation du risque de développement de lésion cervicale sévère (CIN2 ou +).[70] En général, la persistance du HPV est fortement et positivement associée à tous les grades de néoplasie du col de l'utérus, bien que les associations semblent plus fortes pour les CIN2-3 que pour les CIN1.[70] De plus, le risque de développer une CIN de haut grade est 14 fois plus élevé pour les femmes qui ont eu au moins trois tests positifs pour le HPV à haut risque par rapport aux femmes qui ont eu des tests négatifs.[71] En

CERVICALES CIN2 (À PROPOS DE 30 CAS)

particulier, l'HPV16 est à lui seul retrouvé dans environ la moitié des LIE-HG et près des deux tiers des cancers invasifs du col de l'utérus.[55], [61]

En conclusion, l'histoire naturelle du cancer du col utérin passe par plusieurs étapes de durées variables, dont certaines sont facultatives. En moyenne, il faut 12 à 15 ans avant qu'une infection persistante par le HPV-HR puisse finalement, par le biais de stades consécutifs de pré-malignité (c'est-à-dire des lésions CIN), conduire à un carcinome cervical déclaré.[68], [72] (Figure 19)

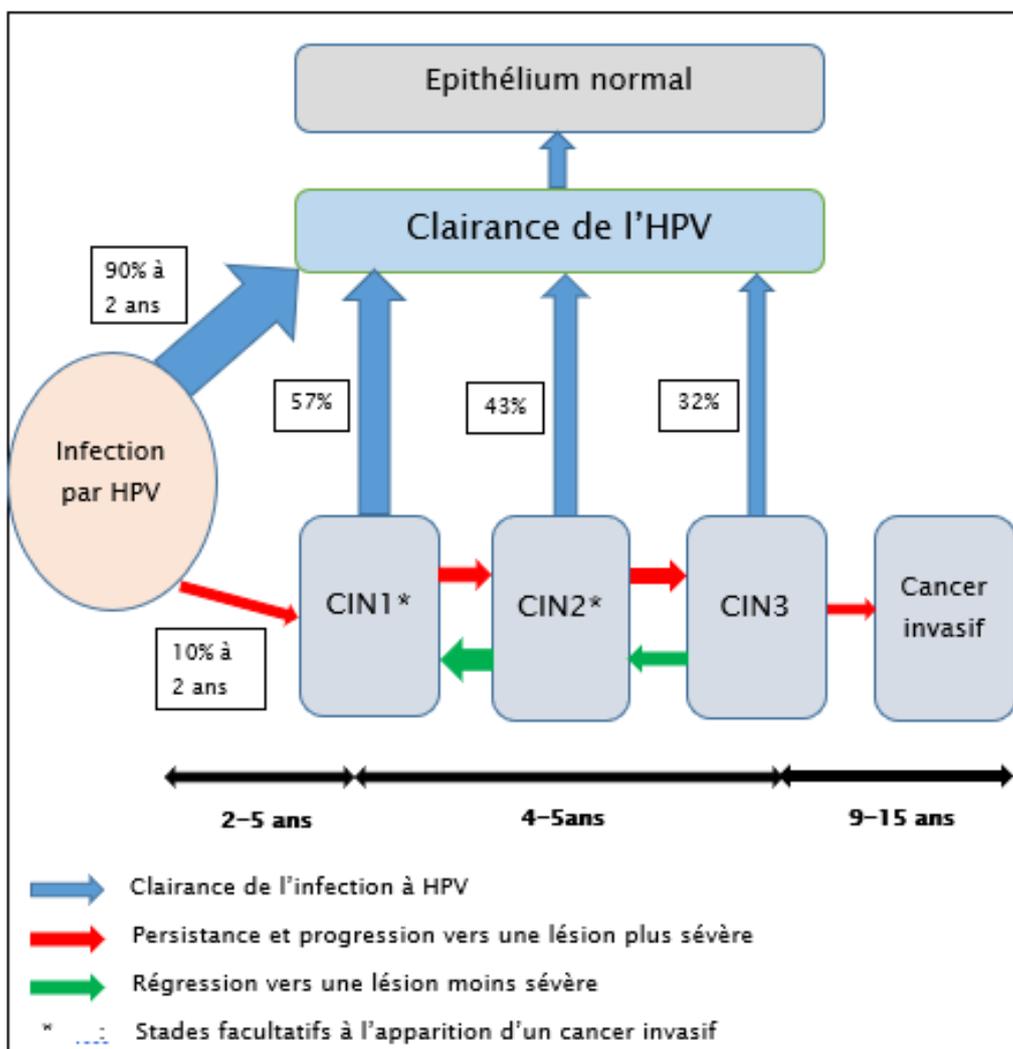


Figure 19: Histoire naturelle de l'infection génitale au papillomavirus humain[19]

IV. PATHOLOGIE DES LESIONS CERVICALES INTRA-EPITHELIALES :

1. Pathogenèse des néoplasies cervicales intra-épithéliales :

L'infection à HPV intéresse les cellules basales et de réserve, auxquelles les virus accèdent grâce à des micro-abrasions de l'épithélium de surface. Les papillomavirus humains exploitent les mécanismes de la cellule hôte pour leur réplication. Par conséquent, ils requièrent des cellules cibles en cycle. Conjointement, c'est l'occasion idéale pour intégrer le génome cellulaire.[13]

Au cours de leur maturation, les cellules infectées migrent vers la surface de l'épithélium. L'effet viral cytopathogène devient alors visible sous forme de koïlocytes.[13] En conséquence, on retrouve des copies virales en grande quantité, principalement de localisation épisomique.[18], [73]

L'intégration virale dans le génome humain se produit souvent dans la région virale E1 ou E2 et peut entraîner la perte du rétrocontrôle négatif de l'expression oncogène par la protéine régulatrice E2.[73] A vrai dire, l'infection chronique par un HPV oncogène peut mener à la perturbation du complexe protéique fonctionnel pRB-E2F. E7 est une protéine oncogène exprimée par le virus, dont la tâche principale est l'inhibition de la fonction de la pRB[13], une protéine chargée du contrôle de la transition entre les phases G1 et S du cycle cellulaire.[55] Ainsi, sous son action, la pRB ne se lie plus au facteur de transcription E2F, ce qui engendre la transcription de gènes favorisant la prolifération cellulaire.[74] Et c'est uniquement au cours des infections à HPV oncogènes que le taux de protéine E7 est élevé.[13]

L'oncoprotéine E6 inhibe le gène suppresseur de tumeur p53,[75] qui assure la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose.[55] Elle active aussi la télomérase,

promouvant ainsi l'immortalisation de la cellule.[76] La simple expression de E6 et E7 n'est pas en soi suffisante pour le développement d'un cancer. Cependant, une ou deux altérations génétiques en plus de leur expression peuvent conférer un caractère tumorigène aux kératinocytes cervicaux normaux.[77]

L'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire avec liaison covalente à l'ADN hôte est pris pour l'événement critique de progression vers une lésion de haut grade, voire un cancer. Dans tous les HPV oncogènes, la surexpression des oncogènes E6/E7 entraîne l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs p53 et pRb. En conséquence, il y aura une dérégulation du cycle cellulaire avec prolifération incontrôlée des cellules ainsi « transformées », immatures et atypiques sur toute l'épaisseur du revêtement sans maturation.[78], [79]

2. Terminologie et classification :

Pour prédire le risque de cancer déjà présent ou futur, plusieurs systèmes de nomenclature histologique et cytologique ont été développés, dont certains sont utilisés au niveau international.[62] Les classifications des lésions cervicales ont été admises depuis les années 50 avec une tendance à la simplification [12]:

- Initialement, en histologie, quatre groupes lésionnels ont été individualisés : la dysplasie légère, modérée, sévère, et le carcinome in situ, repris dans la classification de l'OMS en 1968.[18]
- Ultérieurement, le terme de néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN) fut introduit par Richart en 1973, réduisant ces lésions à trois grades, de 1 à 3, selon leur sévérité.[80] La corrélation entre les deux classifications est facilement établie. La CIN 1 correspond à la dysplasie légère et la CIN 2 à la

dysplasie modérée. La CIN 3 regroupe à la fois la dysplasie sévère et le carcinome in situ.[12], [80]

- En 1990, la terminologie histologique présentée était la suivante : la CIN de bas grade regroupait des anomalies du genre atypie koïlocytique et CIN1, tandis que la CIN de haut grade rassemblait les CIN2 et les CIN3.[12]

La progression de la CIN 1 vers la CIN 3, puis le cancer invasif, est établie et l'on a longtemps retenu le concept de continuum lésionnel. Néanmoins, le taux très élevé de régression spontanée des CIN 1 laisse penser qu'il s'agit de lésions à très faible potentiel d'agressivité, remettant en cause leur rôle de précurseur.[80]

- Dans les années 1990, le National Cancer Institute des Etats-Unis a élaboré un autre système de classification, le système **Bethesda**, destiné uniquement au compte-rendu de la cytologie[81], puis il a été réévalué et corrigé en 2001.[12]

La classification cytologique de Bethesda propose quant à elle deux groupes pathologiques : la lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (rassemblant infection à papillomavirus humain [HPV] et CIN 1) et la lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade, correspondant à la CIN 2 et à la CIN 3. Cette classification, consacrée initialement à la cytologie, a ensuite été proposée pour l'histologie.[80]

➤ **Classification de Bethesda 2001 :**

La différenciation est malpighienne dans la majorité des lésions. On distingue :

- ✓ **Les lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (LIEBG) ou low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) assimilées aux CIN1 englobant les condylomes et la métaplasie papillaire immature.**[13]
- ✓ **Les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (LIEHG) ou high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), assimilées aux CIN2 et CIN3.**[13]
- ✓ **Le système Bethesda permet également de décrire des atypies de signification indéterminée (atypical squamous cells of undetermined significance [ASC-US]) et des atypies ne permettant pas d'exclure le diagnostic de lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (ASC-H).**[13]
 - Les systèmes cytologiques utilisés pour le dépistage comportent la classification originale de Papanicolaou ("Pap"), dans laquelle la sévérité (I-V) est classée en fonction du degré de perte de maturation cytoplasmique des cellules cervicales et des atypies cytologiques (figures mitotiques anormales et modifications de la forme et de la taille des noyaux).[62]

Il ressort de la littérature que la plupart des classifications sont binaires, les grades de CIN étant classés en deux catégories : négatif (Normal/ CIN1) et positif (CIN2 ou plus).[82]

Le tableau ci-dessous (Tableau 4) regroupe les différentes terminologies employées dans la description cytologique et histologique des lésions précancéreuses du col de l'utérus.

Tableau 4:La corrélation entre les différentes classifications cytologiques et histologiques des lésions cervicales[81]

Classification cytologique (Employée pour le dépistage)		Classification histologique (Employée pour le diagnostic)	
Pap (frottis)	Système Bethesda	CIN	Classifications descriptives OMS
Classe I	Normal	Normal	Normal
Classe II	ASC-US ASC-H	Atypie	Atypie
Classe III	LIEBG	CIN1, y compris condylome plan	Koilocytose Dysplasie légère
Classe III	LIEHG	CIN2	Dysplasie modérée
Classe III	LIEHG	CIN3	Dysplasie sévère
Classe IV	LIEHG	CIN3	Carcinome in situ
Classe V	Cancer invasif	Cancer invasif	Cancer invasif

CIN : néoplasie cervicale intra-épithéliale ; LIEBG : lésion intraépithéliale épidermoïde de bas grade ; LIEHG : lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade ; ASC-US : cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée ; ASC-H : cellules épidermoïdes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade.

3. Caractéristiques cytologiques et histologiques des lésions cervicales intra-épithéliales :

Par rapport à un épithélium normal, une CIN présente des perturbations architecturales, caractérisées essentiellement par un trouble de la différenciation, associé à des anomalies cytologiques. L'intensité et la topographie de ces anomalies au niveau de l'épithélium constituent les deux critères majeurs pour classer les CIN.[80]

- Dans la CIN 1, les anomalies sont cantonnées aux couches les plus profondes, à savoir le tiers inférieur du revêtement.[9], [80]
- Dans la CIN 2, elles intéressent la moitié ou, au maximum, les deux tiers de la hauteur de l'épithélium.[9], [80]
- La totalité du revêtement est désorganisée en cas de CIN 3.[9], [80]

Les stigmates histologiques de l'infection à HPV sont retrouvés généralement au sein de l'épithélium transformé.[80] Les koïlocytes sont des cellules atypiques avec une cavitation périnucléaire ou un halo dans le cytoplasme indiquant les changements cytopathiques dûs à l'infection par le HPV.[16] La koïlocytose se voit très fréquemment dans la CIN 1 et s'observe volontiers à la surface d'une CIN 2, tandis qu'elle est rarement visualisée dans la CIN 3.[80]

3-1. Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade :

3-1-1. Cytologie :

Les modifications cellulaires concernent les cellules superficielles et intermédiaires. Au cours des différentes étapes de la réplication virale, la cellule malpighienne de l'hôte subit plusieurs types de modifications[13] :

- **Modifications nucléaires** : il s'agit de la dyskaryose caractérisée essentiellement par l'augmentation du volume nucléaire (jusqu'à trois fois la normale), la densification chromatinienne (ou hyperchromatisme) et l'irrégularité des contours, avec ou sans binucléations ou multinucléations [13], [83] ;
- **Modifications cytoplasmiques** : qui se schématisent par un halo clair périnucléaire et une densification cytoplasmique périphérique définissant les koilocytes.[13], [83] (Figure 20)
- **Modifications nucléaires et cytoplasmiques caractérisant la parakératose** qui regroupe pycnose, allongement, hyperchromatisme, irrégularité nucléaire avec densification et éosinophilie du cytoplasme avec augmentation du rapport nucléocytoplasmique. La parakératose atypique n'est pas spécifique d'une lésion intraépithéliale de bas grade, elle peut s'observer dans une lésion de grade plus élevé ou un carcinome malpighien invasif kératinisant.[13]

Pour faire le diagnostic de lésion intraépithéliale de bas grade, deux des trois critères sont impératifs.[13]

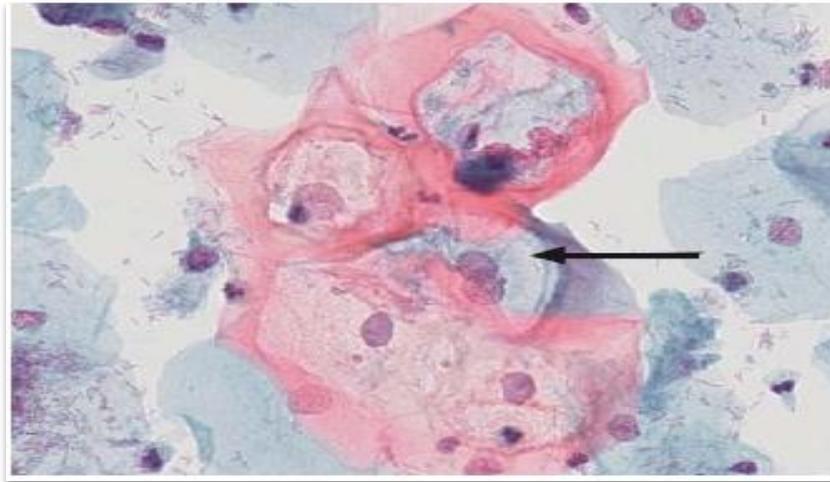


Figure 20 :Aspect cytologique d'une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade [84].

Les cellules superficielles ont un noyau augmenté de volume et un halo périnucléaire, correspondant à une koilocytose (Pap x 400).

3-1-2. Histologie :

L'épithélium malpighien du col utérin est pluristratifié. La couche basale unicellulaire repose sur la membrane basale et entre en liaison avec les couches parabasale, intermédiaire et superficielle. Dans les CIN1, les modifications cytonucléaires (dyskaryose, koilocytose, parakératose) intéressent les couches superficielles et intermédiaires associées à une légère hyperplasie des cellules basales et parabasales, sans perte de la maturation.[13] (Figure 21)

L'immunomarquage par la p16INK4a des lésions induites par les HPV oncogènes (HPV-HR) objective un marquage basal diffus nucléaire et cytoplasmique dans 95% des cas, cependant il peut être focal ou négatif (quand il s'agit d'une lésion induite par des HPV non oncogènes).[13] (Figure 22)

L'index de prolifération (Ki-67 ou Mib 1) demeure faible avec un marquage des cellules basales/supra-basales et d'un faible taux de cellules intermédiaires et superficielles (généralement moins de 30 %).[13]

De nombreuses études ont démontré une excellente valeur prédictive négative de l'immunomarquage par p16INK4a pour le risque de progression ou de persistance des CIN1.[85]

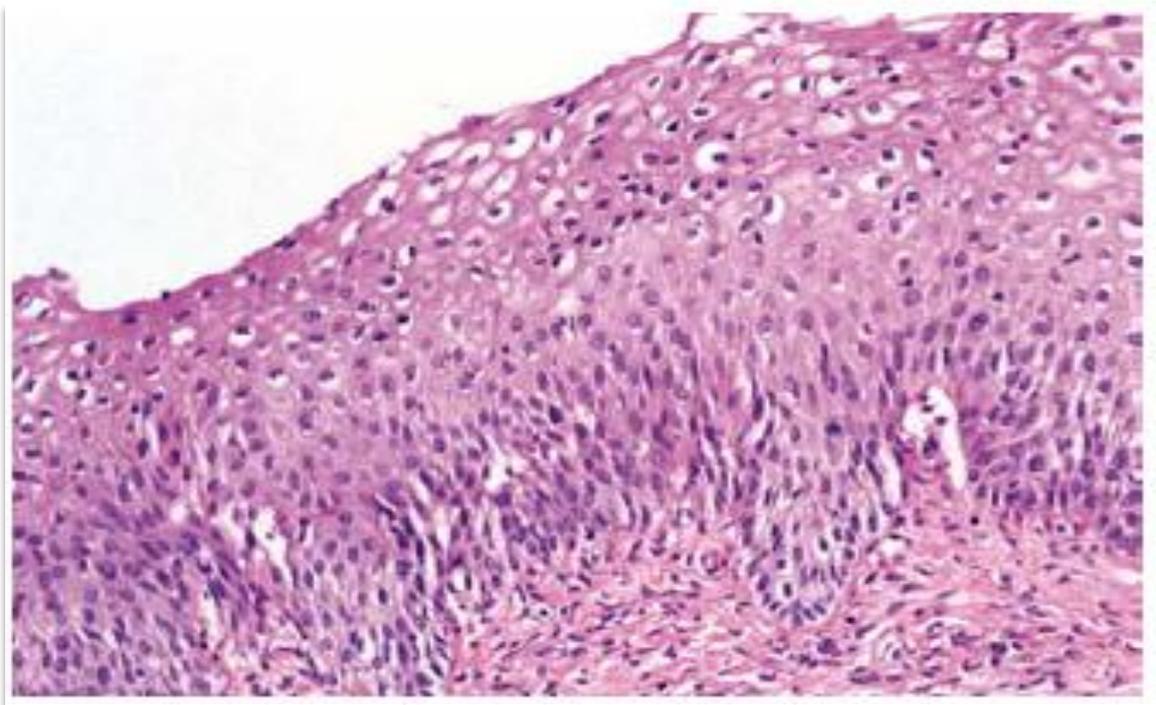


Figure 21:Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (CIN1)[84]

Les couches basales de l'épithélium sont hyperplasiques et légèrement désorganisées. Les couches superficielles contiennent des koïlocytes (Hématoxyline éosine x 100).

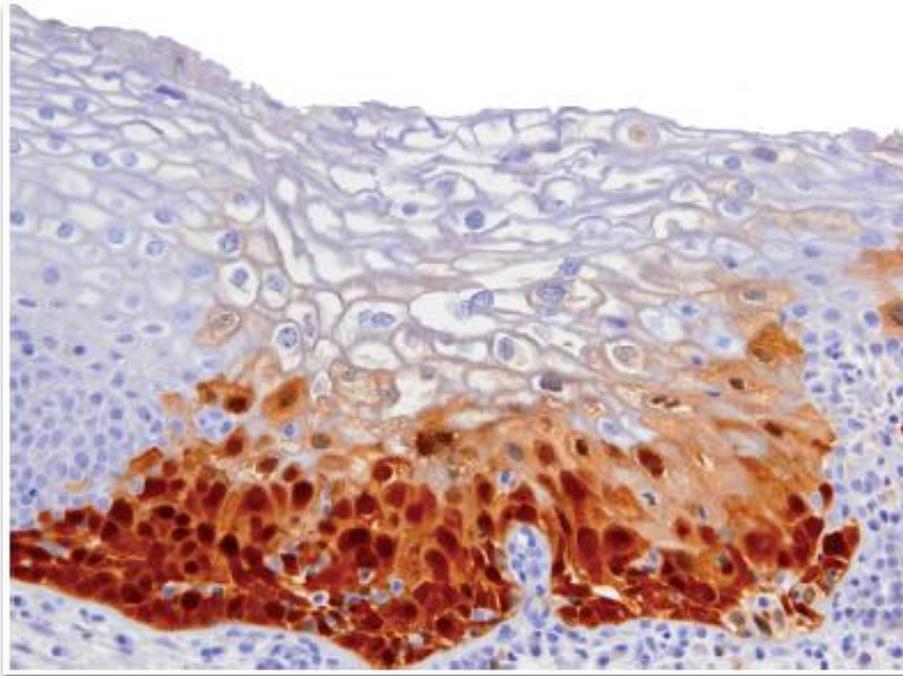


Figure 22: Néoplasie intra-épithéliale du col de grade 1 (CIN1) avec koilocytes[13]

Immunohistochimie de p16INK4a $\times 400$. Marquage diffus basal.

3-2. Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade :

3-2-1. Cytologie :

Les cellules atypiques basales ou parabasales ont un aspect immature, autrement dit de taille plus petite que celles d'une LIEBG et présentent un rapport nucléocytoplasmique et une densité nucléaire élevés. Les noyaux sont augmentés de taille, hyperchromatiques avec des contours irréguliers de la membrane nucléaire. Le cytoplasme est réduit, pâle ou dense, orangéophile dans les cellules dyskératosiques atypiques dérivant de la parakératose atypique.[13] (Figure 23)

Les cellules atypiques peuvent être de taille très petite, souvent isolées ou colligées en amas syncytiaux. Leur ressemblance avec des cellules métaplasiques immatures, glandulaires dystrophiques ou atrophiques est parfois responsable d'un diagnostic faux négatif ou faux positif.[13]

L'immunomarquage de p16INK4a et de Ki-67 sur lame cytologique peut aider au diagnostic. Le double marquage avec p16INK4a et Ki-67 (CINtec Plus®) a une sensibilité équivalente et une spécificité supérieure à celles du test HPV dans le dépistage des LIE de haut grade.[13] (Figure 24)

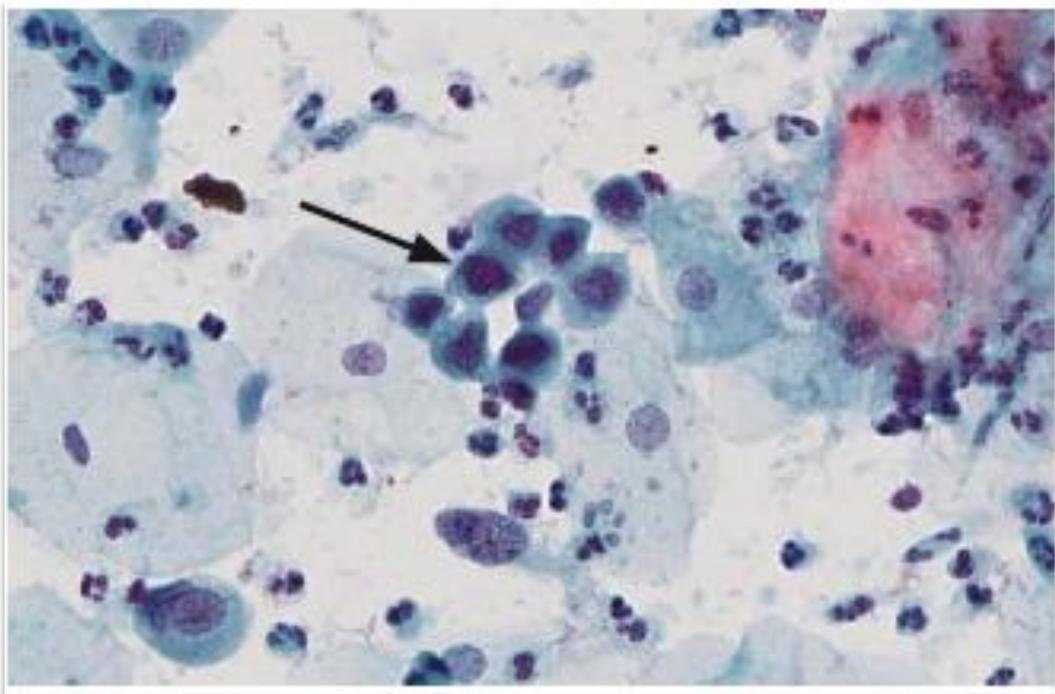


Figure 23:Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade[84]

Les cellules basales ont d'importantes atypies nucléaires (Pap x 400).

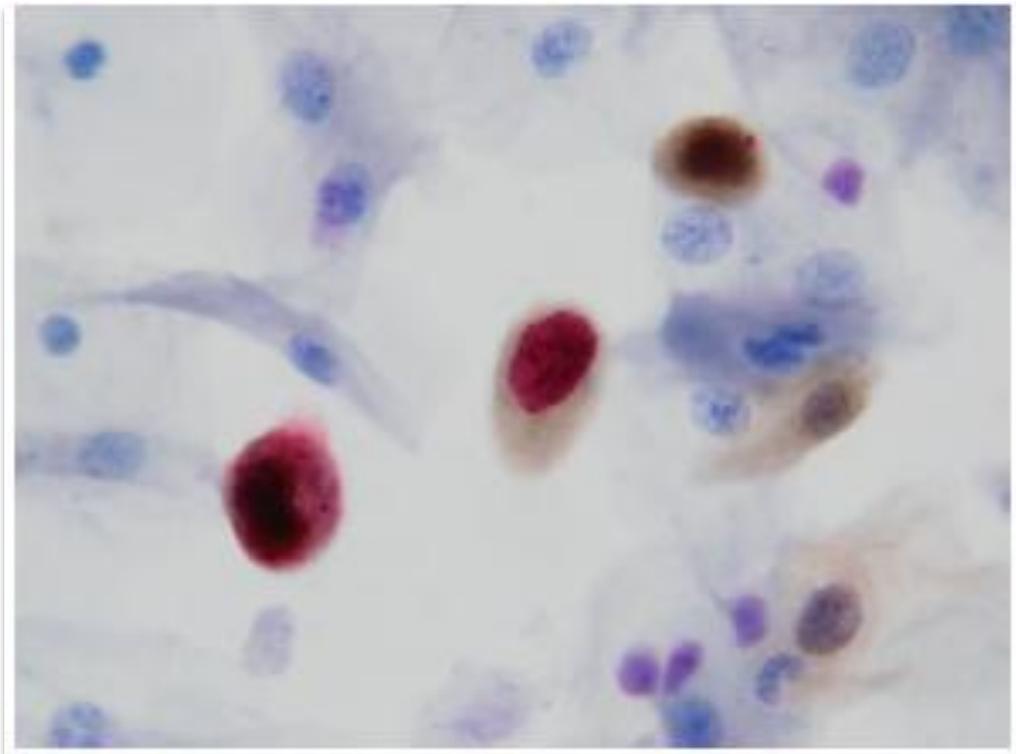


Figure 24:Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade [13]

CINtecPlus© : double marquage de p16 (brun) et Ki-67 (rouge)×1000

3-2-2. Histologie :

Les LIEHG se caractérisent principalement par la perte de maturation du revêtement avec des cellules parabasales/basales atypiques occupant les deux tiers de l'épaisseur épithéliale dans les CIN2 (Figure 25) et la totalité de l'épaisseur dans les CIN3.[83] (Figure 26)

Ces cellules se distinguent par :[13]

- Un aspect syncytial dans les couches basales et parabasales ;
- Des koïlocytes rares ou absents, et à petit halo clair ;
- Un rapport nucléocytoplasmique élevé des cellules superficielles
- Des mitoses fréquentes jusqu'aux deux tiers dans les CIN2, et sur toute l'épaisseur dans les CIN3.

Vu qu'une proportion non négligeable des lésions CIN2 régresse spontanément, sa classification parmi les lésions intra-épithéliales de haut grade reste controversée.[13] Pour le diagnostic histopathologique des CIN 2 et CIN 3, il existe une variabilité inter-observateur modérée entre les pathologistes avec des erreurs de surnombre et de sous-nombre qui ne sont pas rares. A titre d'exemple, la métaplasie immature, l'atrophie et les processus réparateurs peuvent être interprétées à tort comme des CIN 2 et des CIN 3 alors qu'elles sont sans risque d'évolution vers un cancer.[83]

L'immunomarquage de p16INK4a des LIEHG est positif. Le signal, en même temps cytoplasmique et nucléaire, est diffus et intense sur au moins les deux tiers du revêtement malpighien à partir de la basale.[13] Ce marquage spécifique se voit donc très utile pour le diagnostic différentiel.[86]

Les marqueurs de prolifération (Ki-67 et Mib 1) existent dans plus de 30% des cellules en cas de CIN2 et dans plus de 50% en cas de CIN3 avec un marquage présent dans toutes les couches du revêtement.[13]

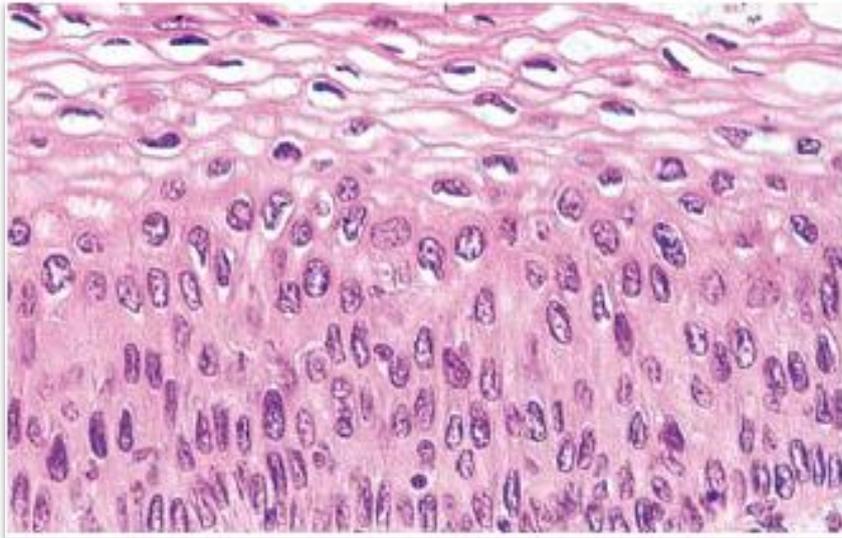


Figure 25:Néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 2 (CIN2)[84]

Les couches basales anormales remontent jusqu'aux deux tiers de la hauteur de l'épithélium et les couches superficielles contiennent des koilocytes (Hématoxyline éosine x 200).

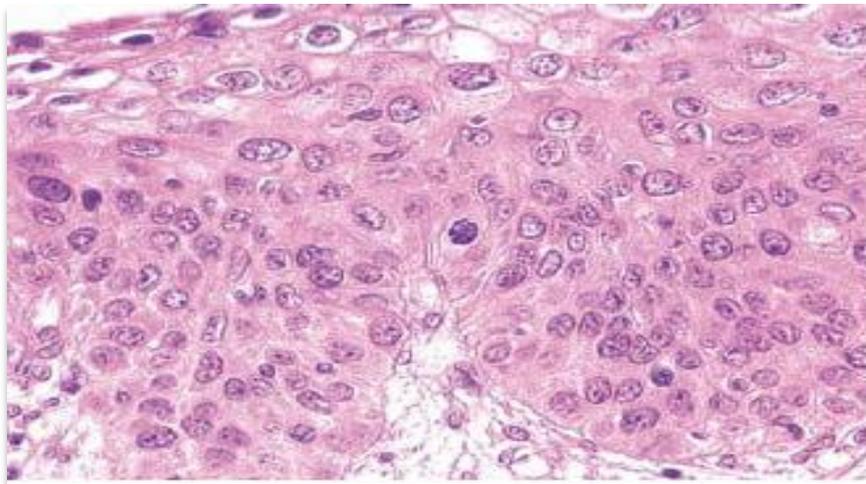


Figure 26:Néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 3 (CIN3)[84]

Toute la hauteur de l'épithélium est désorganisée et comporte des atypies cellulaires (Hématoxyline éosine x 200).

3-3. Atypies cellulaires de signification indéterminée :

Selon la classification de Bethesda 2001, la catégorie englobant les atypies cellulaires de signification indéterminée rapporte l'existence d'un doute diagnostique. Elle est composée de trois sous-catégories comme suit :[13]

- ASC-US : ce sont des atypies de signification indéterminée, ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intraépithéliale de faible grade. La recherche d'HPV oncogènes par capture d'hybrides constitue une des options de triage des ASC-US actuellement recommandées.[13] (Figure 27)
- ASC-H (atypical cells of undetermined significance, high grade not excluded) il s'agit d'atypies cellulaires de signification indéterminée annonçant la présence de cellules immatures plus ou moins atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ;[13] (Figure 28)
- AGC (atypical glandular cells) : il s'agit d'atypies des cellules glandulaires d'origine endocervicale ou endométriale, avec la mention sans certitude en faveur d'une néoplasie ou non.[13]

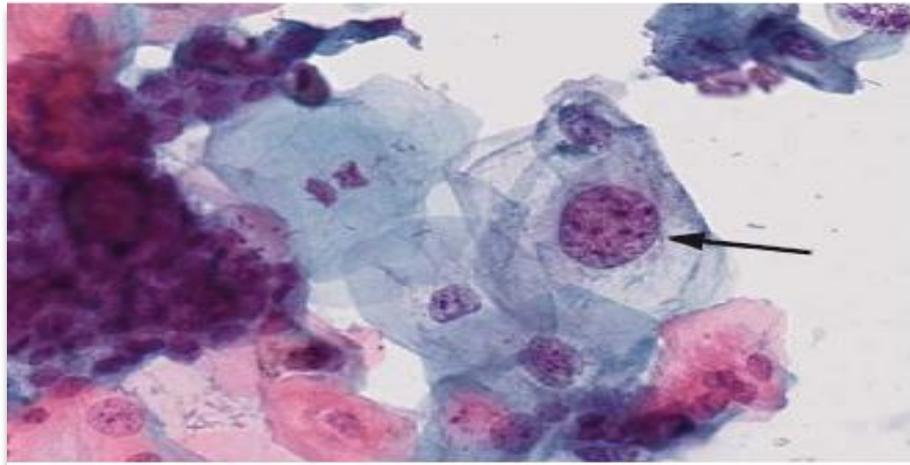


Figure 27:Atypie malpighienne de signification indéterminée (ASC-US)[84]

Les cellules superficielles ont un rapport nucléo-cytoplasmique augmenté

(Pap x 400).

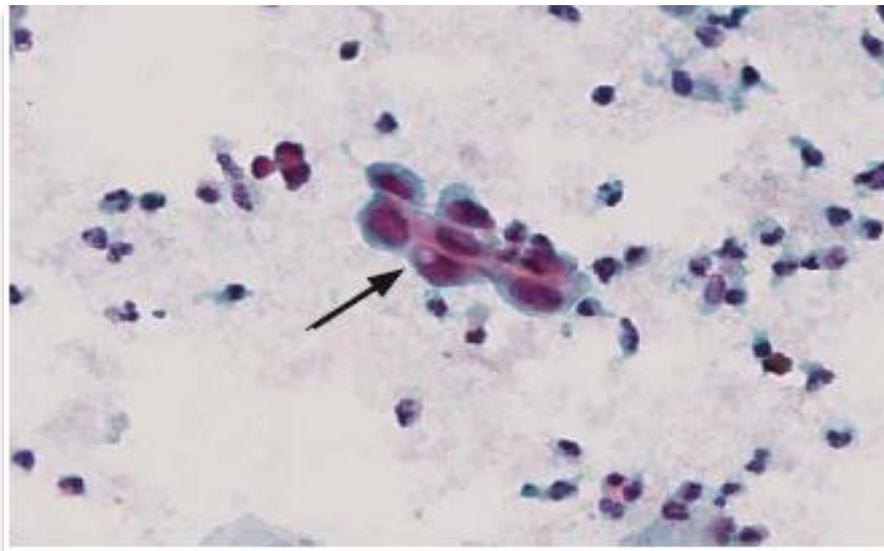


Figure 28:Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne de haut grade (ASC-H)[84]

Les cellules basales ont un noyau hyperchromatique sans autre critère de malignité (Pap x 400).

MATERIELS ET METHODES

I. MATERIELS :

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique exploitant 30 dossiers de patientes présentant des néoplasies cervicales intra-épithéliales grade 2 colligés au service de Gynécologie-Obstétrique de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 04 ans allant de Mars 2018 à Mars 2021.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Nous avons inclus dans notre étude, toutes les femmes présentant des lésions cervicales intra-épithéliales de grade 2 (CIN2) confirmées histologiquement.

Nous avons exclu les patientes atteintes de CIN2 dont les dossiers d'hospitalisation sont inexploitable, ou celles présentant un cancer du col de l'utérus avancé.

II. METHODES :

A l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie « Annexe 1 », la consultation et l'analyse des différents dossiers médicaux des patientes durant la période d'étude, nous avons récolté des renseignements comportant des données sociodémographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ; dans le but de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

Nous avons procédé à une recherche bibliographique au moyen de PubMed, EMC, Science Direct, et Sci-hub.

1. Paramètres étudiés :

Dans notre travail, nous avons recueilli les données suivantes :

- **Données socio-démographiques** : regroupant l'âge, l'origine des malades, le niveau intellectuel et socio-économique, le travail du mari, les antécédents personnels : toxiques, gynéco-obstétricaux, médicaux et chirurgicaux, puis les antécédents familiaux.
- **Données cliniques** : incluant le motif de consultation / circonstances de découverte, l'examen du col, de la cavité vaginale et celui des seins.
- **Données paracliniques** : à noter le frottis cervico-vaginal, la colposcopie, la biopsie, et l'étude histologique.
- **Données thérapeutiques** : concernant la chirurgie conservatrice et la surveillance des patientes.
- **Données évolutives** : rassemblant l'évolution post-opératoire et le pronostic obstétrical.

2. Aspects éthiques :

Le recueil des renseignements a été effectué en respectant l'anonymat des patientes et la confidentialité des informations.

3. Saisie et analyse des dossiers :

La saisie des textes et des tableaux a été réalisée sur le logiciel Microsoft Word 2016.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2016.

RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE :

1. L'âge des patientes :

Dans notre série de 30 cas, et sur une durée d'étude de 04 ans étalée de mars 2018 à mars 2021, l'âge moyen des patientes présentant des lésions cervicales CIN2 était de 25 ans. L'âge minimal était de 22 ans, et l'âge maximal était de 42 ans.

2. L'origine des malades :

Le nombre de patientes originaires du milieu urbain était de 26 (87%), alors que celui des femmes en milieu rural était de 4 (13%). (Figure 29)

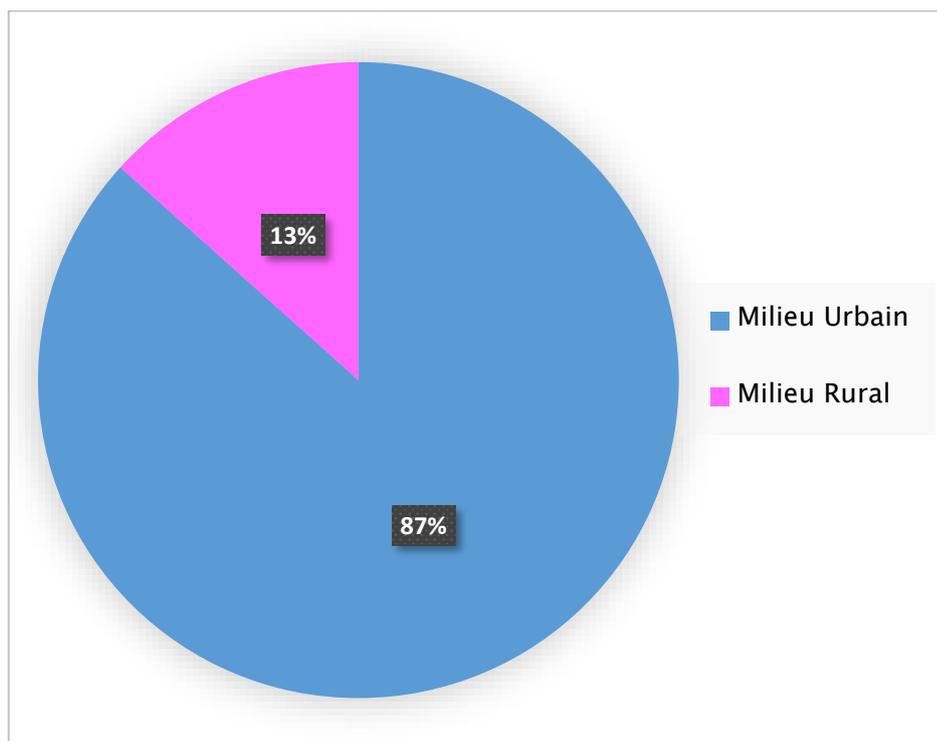


Figure 29: Répartition des patientes selon leur milieu d'origine :

3. Le niveau intellectuel :

Parmi les 30 patientes de notre série, 20 femmes (67%) étaient scolarisées jusqu'au primaire, 8 (27%) avaient poursuivi leurs études jusqu'en secondaire, et 2 (6%) faisaient des études supérieures. (Figure 30)

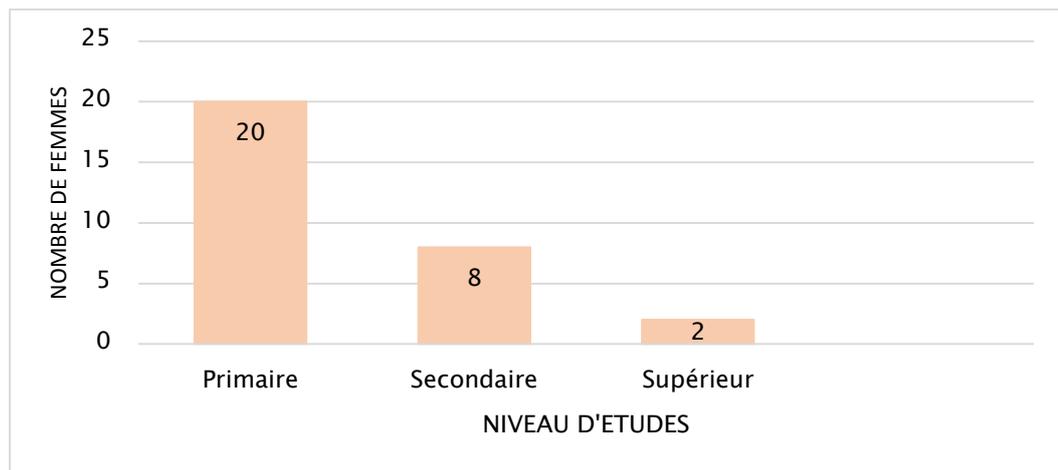


Figure 30: Répartition des malades en fonction de leur niveau intellectuel

4. Le niveau socio-économique :

Parmi les 30 patientes, 28 femmes appartenaient à un niveau socio-économique moyen soit un taux de 93%, alors que les 2 restantes avaient un statut socio-économique supérieur (7%). (Figure 31)

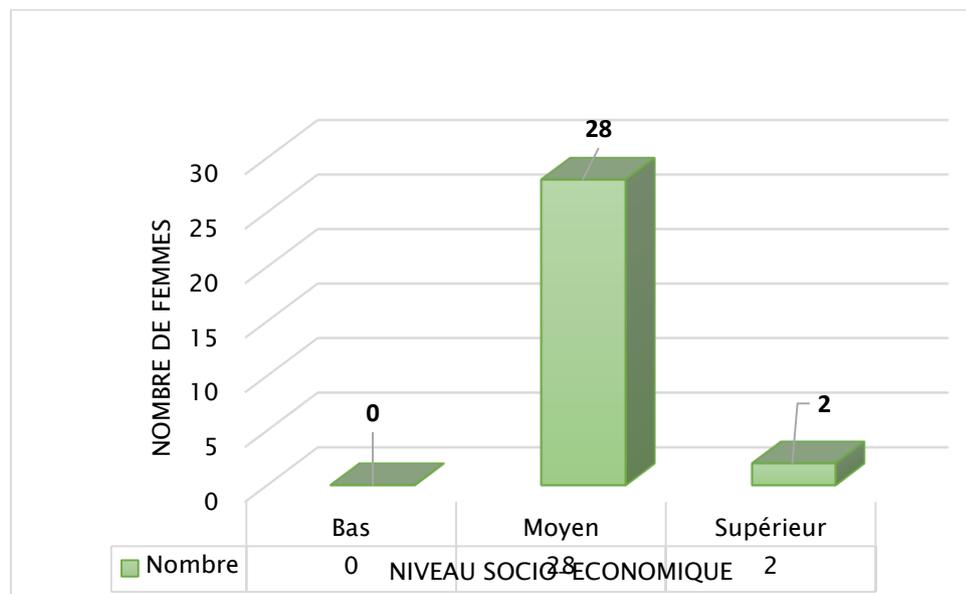


Figure 31: Répartition des patientes selon leur niveau socio-économique

5. Le travail du mari :

Quant à la profession des maris de nos patientes, 43% étaient militaires vivant dans la même ville que leurs femmes, 33% étaient militaires ne vivant pas dans la même ville que leurs femmes, 10% étaient instituteurs, alors qu'aucun des maris n'était représentant de société ou transporteur national ou infirmier. Nous avons également constaté que 13% exerçaient d'autres professions. (Figure 32)

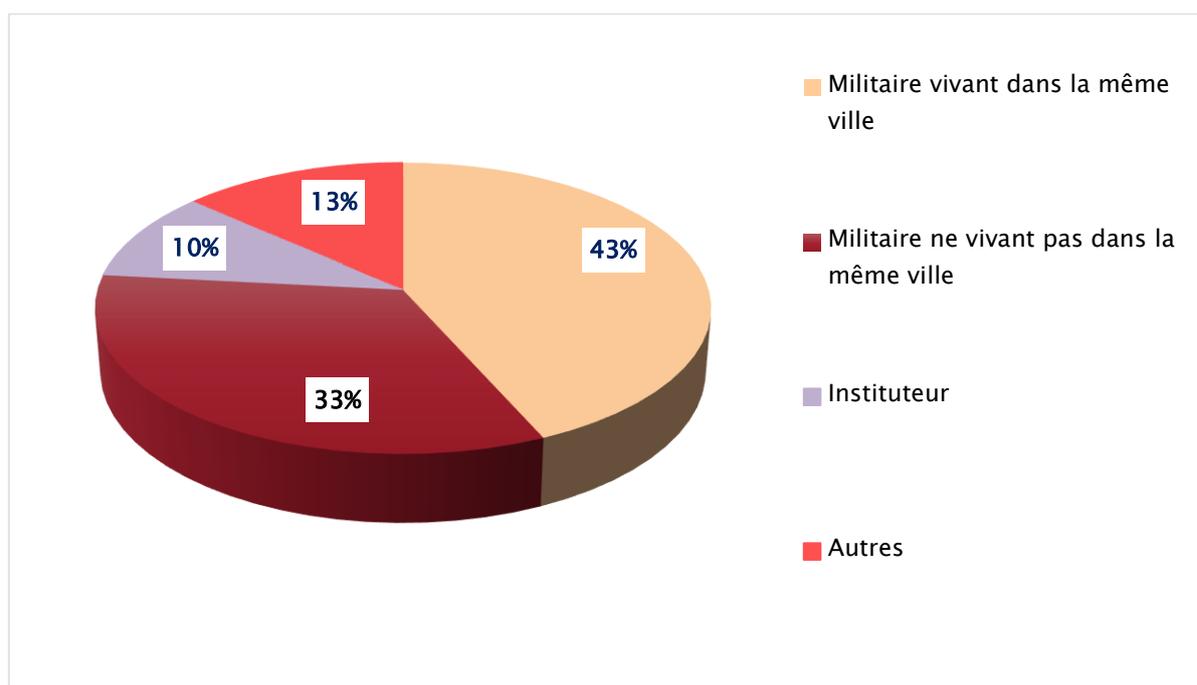


Figure 32: Répartition des patientes en fonction de la profession de leurs maris

II. LES ANTECEDENTS :

A. Antécédents personnels :

1. Les antécédents gynéco-obstétricaux :

1.1 Age des ménarches :

Pour les femmes de notre étude, l'âge moyen des premières règles était de 11 ans. L'âge minimal détecté des ménarches était de 9 ans, et l'âge maximal était de 16 ans.

1.2 Age du début de l'activité génitale :

L'âge du début de l'activité génitale chez nos patientes variait entre 18 et 25 ans, avec un âge moyen de 22 ans.

1.3 Gestité :

Dans notre série, 73.33% des femmes avaient eu 3 grossesses ou plus, 20% étaient primigestes, et 6.67% nulligestes. (Tableau 5)

Tableau 5: Répartition des patientes par nombre de gestes :

Gestité	Nombre de cas	Pourcentage
Nulligeste	2	6.67%
Primigeste	6	20%
Multigeste (≥ 3)	22	73.33%
Total	30	100%

1.4 Parité :

La parité a été précisée chez toutes les patientes. 22 femmes avaient 3 enfants ou plus soit un taux de 73.33%, 6 femmes n'avaient qu'un seul enfant soit 20%, alors que 2 femmes étaient nullipares soit 6.67%. (Tableau 6) (Figure 33)

Tableau 6: Répartition des patientes selon la parité

Parité	Nombre de cas	Pourcentage
Nullipare	2	6.67%
Primipare	6	20%
Multipare (≥ 3)	22	73.33%
Total	30	100%

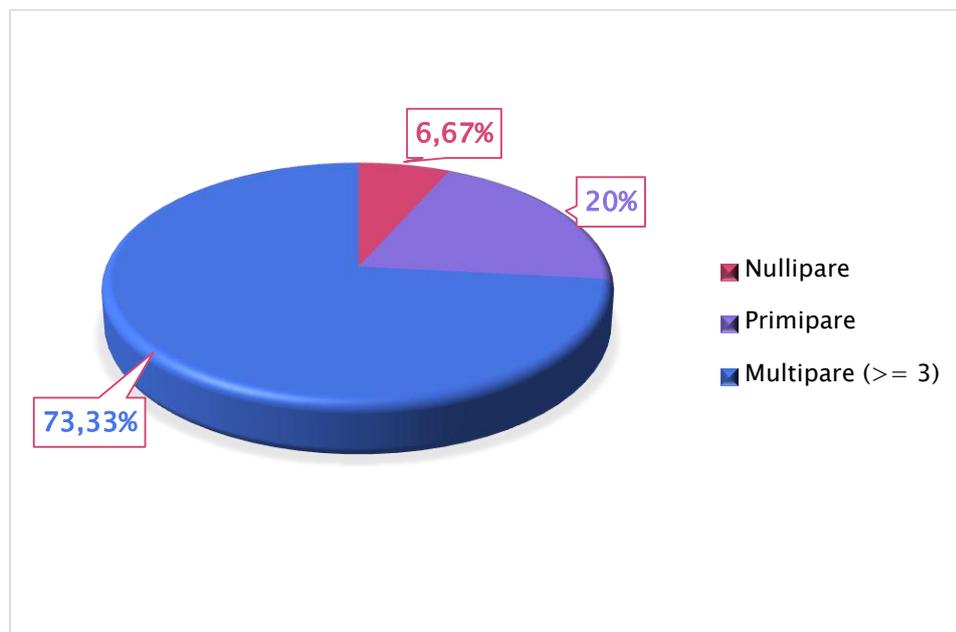


Figure 33: Répartition des femmes selon la parité en pourcentage :

1.5 Moyens de contraception :

Uniquement 30% des patientes utilisaient des moyens de contraception ; réparties comme suit : 27% étaient sous contraception orale, et 3% avaient un dispositif intra-utérin. Par contre aucune des femmes n'utilisaient des préservatifs.

1.6 Antécédent d'infection génitale :

Parmi les 30 cas que nous avons étudiés, 23 patientes soit 76.6% avaient un antécédent d'infection génitale. 20 femmes avaient eu une infection cervico-vaginale ; réparties en 16 femmes ayant eu une infection virale (Herpès chez 12 patientes et condylomes chez 4 patientes) et 4 femmes ayant eu une infection mycosique. Les 3 femmes restantes avaient eu une salpingite classée comme infection génitale haute. (Figure 34)

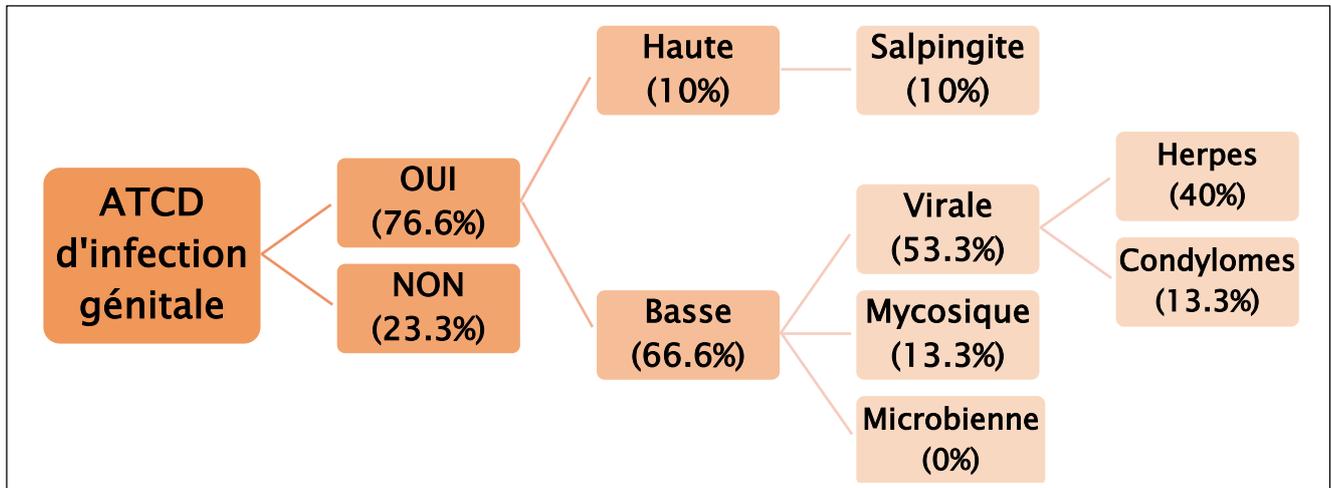


Figure 34: Répartition des patientes selon la présence d'un antécédent d'infection génitale

2. Antécédents médicaux :

Dans notre série, on note l'absence d'antécédents médicaux pathologiques dans 28 observations soit 93% des cas.

Dans les 2 observations restantes, soit 7% des cas étudiés avaient des antécédents médicaux type :

- ✓ **Tuberculose** : chez 1 femme, traitée et déclarée guérie.
- ✓ **VIH** : chez 1 femme sous traitement.

3. Antécédents chirurgicaux :

Un antécédent chirurgical a été noté dans 20% des cas. Dans 13% des cas, il s'agissait d'une chirurgie gynécologique type césarienne chez 4 femmes. Chez les 7% restantes, il s'agissait de chirurgies non gynécologiques :

- Enclouage centro-médullaire du tibia : chez 1 femme

- Intervention chirurgicale pour Hernie discale : chez 1 femme.

4. Habitudes toxiques :

Concernant les habitudes toxiques de nos patientes, seule une femme soit 3.3% des cas enquêtés a déclaré être tabagique.

B. Antécédents familiaux :

La présence d'antécédents familiaux a été notée chez 4 femmes soit 13.3% ayant toutes des mères hypertendues.

III. LA CLINIQUE :

A. Motif de consultation/ Circonstances de découverte :

Dans notre série, la découverte d'une néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 2 était faite soit : (Figure 35)

- ✚ De façon fortuite à l'occasion d'un frottis cervico-vaginal (FCV) au cours d'un examen systématique : chez 16 femmes (53.3% des cas).
- ✚ A l'occasion de signes cliniques d'appel : chez 14 femmes (46.7% des cas) ; dont 12 femmes (40%) présentaient des leucorrhées, et 2 patientes (6.7%) avaient un saignement génital. Par contre aucune patiente ne souffrait d'algies pelviennes, ou de dyspareunies.

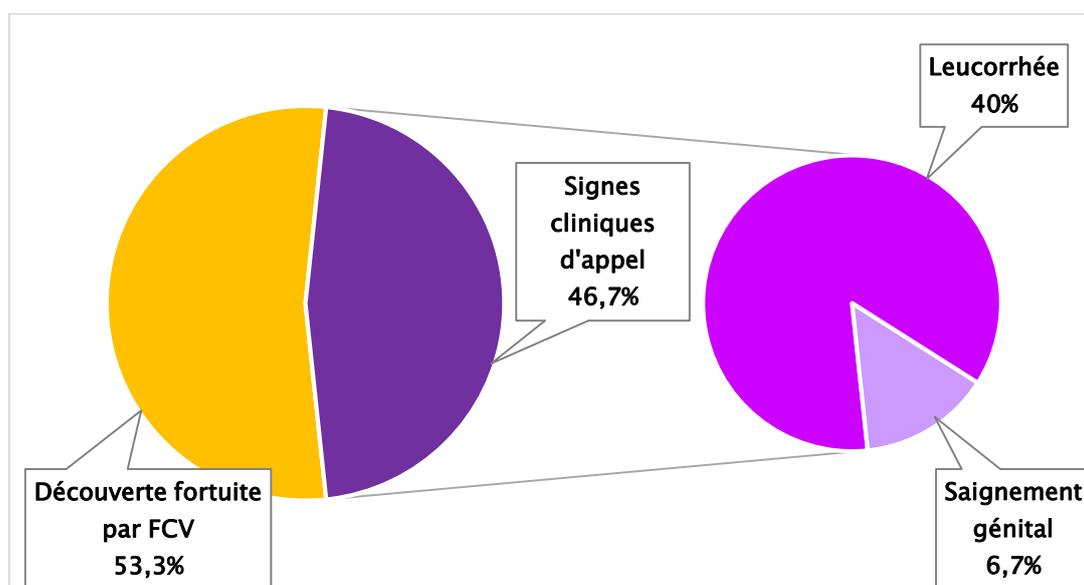


Figure 35: Circonstances de découverte des CIN 2

B. Examen clinique :

1. Examen au spéculum :

1.1 Examen du col de l'utérus :

A l'examen du col des patientes de notre série, la ligne de jonction pavimonto-cylindrique était visible chez 28 femmes soit 93.3% des cas. Par contre chez le reste (6.7% des cas), elle n'était pas visible.

La présence de polypes a été notée chez 1 patiente (3.3%), et la visualisation des œufs de Naboth a été constatée chez 6 patientes (20%).

Un saignement spontané a été remarqué chez 2 patientes (6.7%), et un saignement provoqué chez 3 patientes (10%).

Des leucorrhées ont été observées chez 12 femmes soit 40% des patientes de notre étude. Il s'agissait de vaginose bactérienne chez 8 femmes (26.7%) mises sous

traitement, et de candidose à répétition chez 4 femmes (13.3%) surtout celle atteinte de VIH.

1.2 Examen de la cavité vaginale :

A l'inspection de la cavité vaginale, on a noté un aspect rose chez 8 femmes, un aspect pâle chez 18 femmes, et une cavité vaginale sèche chez 4 femmes.

2. Examen des seins :

L'examen des seins était sans particularités chez toutes les femmes de notre série.

IV. MOYENS DE DIAGNOSTIC DES NEOPLASIES CERVICALES INTRA-EPITHELIALES DE GRADE 2 :

1. Le frottis cervico-vaginal :

Un frottis cervico-vaginal a été réalisé chez toutes les patientes de notre série. Il était revenu en faveur de néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 2 (100% CIN 2).

Des choilocytes ont été remarqués chez 4 femmes soit 13.3% des cas.

Des HPV oncogènes ont été détectés dans 20% des cas lors du suivi post-conisation par le FCV.

2. La colposcopie :

La colposcopie n'a été réalisée que chez le 1/3 des patientes de notre série ; celles qui avaient des HPV oncogènes et des choilocytes au frottis. (Figure 36)

Les résultats colposcopiques étaient en faveur de transformation atypique grade 1 (TAG1) chez 4 patientes soit 13.3% des cas, et de transformation atypique grade 2 (TAG2) chez les 6 autres patientes soit 20% des cas.

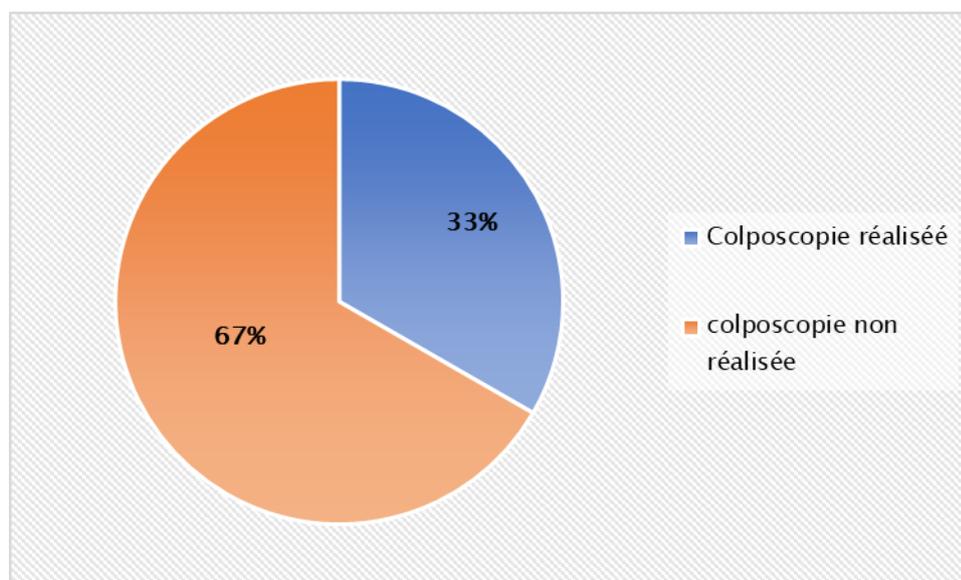


Figure 36: Taux de réalisation de colposcopie chez nos patientes

3. La biopsie cervicale :

Dans notre série, la biopsie cervicale a été réalisée :

- ✚ De façon dirigée sous colposcopie chez le 1/3 des cas (10 patientes ayant bénéficié d'une colposcopie).
- ✚ A l'aveugle chez 2/3 des cas (20 patientes).

4. L'étude histologique de la pièce de biopsie :

Les résultats de l'examen histologique des pièces de biopsie se sont prononcés en faveur de néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 2 « CIN2 » chez la totalité des cas de notre série.

Aucun cas n'était en faveur de carcinome in situ.

V. CONDUITE THERAPEUTIQUE :

1. Moyens de traitement :

Dans notre étude, seule la chirurgie conservatrice a été envisagée chez nos patientes.

Le traitement par conisation à l'anse diathermique conventionnelle a été réalisé chez 29 patientes soit environ 97% des cas.

Une amputation cervicale a été réalisée chez 1 femme (3% des cas).

2. Surveillance des patientes :

Le rythme du suivi adopté par notre formation était fixé à 6 mois. Les patientes ont été surveillées par frottis cervico-vaginal tous les 6 mois, et colposcopie si indication.

VI. EVOLUTION POST-THERAPEUTIQUE :

Après 3 ans de suivi, l'évolution après traitement était normale chez 25 de nos patientes soit 83.3% des cas.

Une récurrence de lésion de haut grade au FCV a été notée chez 2 patientes de notre série (6.7%). La biopsie de ces lésions était en faveur de carcinome en situ.

Durant le suivi post-thérapeutique, 2 femmes multipares âgées de 41-42 ans, vivant dans le milieu rural, avaient subi une hystérectomie après 3 ans d'évolution.

VII. PRONOSTIC OBSTETRICAL :

Dans notre série, 20% des femmes ont pu tomber enceintes et accoucher après la conisation.

La présence de synéchies a été notée chez 4 patientes soit 13.3% des cas. Elles ont été traitées par bougirage. (Tableau 7)

Tableau 7:Le pronostic obstétrical chez nos patientes

Pronostic obstétrical	Nombre de cas	Pourcentage
Grossesses et accouchements	6	20%
Synéchies	4	13.3%

DISCUSSION

I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

A. Age au moment du diagnostic :

En étudiant la littérature, nous retrouvons que les lésions CIN2 sont identifiées chez des femmes de plus en plus jeunes.[87] Généralement, l'âge des patientes au moment du diagnostic est autour de la trentaine.[88], [89] C'est le facteur prédisposant le plus rapporté.[90]

En France, l'âge moyen des patientes diagnostiquées par une CIN ne cesse de baisser ; en passant de 35,5 ans selon Boulanger en 1989, à 31,5 ans en 1994 et enfin à 29,7 ans en 2004.[91]

L'âge moyen de survenue des lésions augmente avec leur sévérité.[90] Cette constatation est expliquée par le fait que l'incidence des infections HPV diminue avec l'âge des femmes alors que, parallèlement, les infections HPV prévalentes persisteront davantage.[92] Par conséquent, la proportion d'infections HPV plus anciennes augmente avec l'âge des femmes et, compte tenu de la corrélation entre la durée de l'infection HPV et le risque de carcinogénèse, le risque de néoplasie de haut grade augmente également avec l'âge des patientes.[4]

En effet, chez les femmes âgées de 13–22 ans, la plupart des lésions sont de bas grade, régressent fréquemment et ne progressent que rarement. Alors que les anomalies cytologiques de haut grade ne correspondent que dans 50 % des cas à une CIN2+ dont majoritairement des CIN2.[93] On observe un pic de survenue des CIN3 entre 25 et 30 ans. Aussi, l'âge moyen de survenue d'un carcinome invasif chez les patientes est de 51 ans.[80]

Selon une étude menée par Insinga et al. portant sur 1 50052 femmes ayant subi un dépistage systématique du cancer du col de l'utérus aux Etats Unis, les taux de CIN2/3 (avec une incidence de 1.5 pour 1000) étaient les plus élevés chez les femmes âgées de 25 à 29 ans.[88]

Ceci rejoint les résultats d'une étude réalisée par N'Golet et al., qui montre que sur 200 cas de CIN détectées sur frottis, 12% était en faveur de CIN2 chez des femmes dont l'âge variait entre 20 et 29 ans.[89]

L'étude de B.R. SOUDRE et al. au BURKINA-FASO a noté que l'âge des femmes variait entre 15 et 55 ans avec une moyenne d'âge de 27,55 ans. Il a été rapporté également que 82,56% des femmes avaient moins de 35 ans.[94]

Une campagne de dépistage de masse du cancer du col de l'utérus dans la région des Rhamnas au Maroc menée par M.-A. Benhmidoune et son équipe en 2008 intéressant 861 femmes dont l'âge variait entre 17 et 82 ans, a montré que seulement un taux de 3,53% de femmes présentaient des lésions CIN2. La tranche d'âge entre 30 et 50 ans était la plus touchée par les atypies des cellules malpighiennes.[95]

Dans notre série, la moyenne d'âge était de 25 ans, avec des extrêmes de 22 et 42 ans.

Ces résultats ne peuvent s'étendre malheureusement sans un système de dépistage bien organisé qui couvre la majorité de la population, ainsi que nos patientes consultent souvent tardivement face à des symptômes inquiétants.

B. Facteurs de risque :

Plusieurs études fondamentales et épidémiologiques ont été menées pour comprendre les principaux facteurs de risque associés au développement du cancer du col de l'utérus et des néoplasies cervicales intra-épithéliales. En fait, il s'agit d'une

maladie multifactorielle à multiples cofacteurs, principalement l'infection au papillomavirus humain, qui est souvent amplifiée par l'absence de dépistage ou une mauvaise compliance au dépistage.

1. Facteurs infectieux :

Les infections génitales répétées constituent un terreau fertile pour les dommages cellulaires au niveau du col de l'utérus. Plusieurs agents infectieux ont été impliqués dans le développement du cancer du col de l'utérus : l'Herpès simplex II, Chlamydia trachomatis, et surtout le papillomavirus humain (HPV).

1.1 Le papillomavirus humain (HPV) :

Actuellement, il est reconnu que l'HPV est la condition nécessaire mais non suffisante du cancer du col qui est le premier exemple de tumeur solide viro-induite.[96] Il existe bien d'autres facteurs qui seront détaillés par la suite, qui favorisent le développement de néoplasies cervicales intra-épithéliales puis l'apparition du cancer du col de l'utérus.

L'infection à HPV représente l'infection virale sexuellement transmissible, la plus fréquente. Le virus se transmet facilement au cours des contacts sexuels. Sa pénétration dans les cellules basales de l'épithélium génital a lieu soit par l'intermédiaire de micro-abrasions de la muqueuse, soit du fait de l'exposition quasi-physiologique de ces cellules basales au niveau de la jonction squamocylindrique du col de l'utérus.[93]

Les différences génétiques du virus HPV influencent grandement le risque de développement de pré-cancer.[62] En particulier, on distingue la charge virale élevée, le type viral (le génotype 16 voire 18, les plus virulents)[97], l'infection simultanée par

plusieurs types oncogéniques[23], [97], [98], et l'infection par des variants viraux à plus haut risque au sein du même génotype (exemple du HPV 16 E6-350G)[99].

L'utilisation de préservatifs ne confère qu'une protection partielle, de l'ordre de 70%, contre l'infection par l'HPV[100], ainsi même avec une utilisation constante des préservatifs lors des rapports sexuels, les infections par l'HPV peuvent toujours être transmises par contact avec des zones de peau génitale non protégée.[32], [101] L'effet protecteur de l'utilisation du préservatif même s'il existe, peut s'atténuer au fil des rapports sexuels multiples.[32]

Quelques études d'observation ainsi qu'un essai randomisé menés par Tobian et son équipe ont démontré que la circoncision chez l'homme réduit la prévalence de l'infection par les types d'HPV à haut risque chez sa partenaire du sexe féminin. En effet, chez les deux sexes, le risque d'infection par les virus HPV à haut risque est diminué si l'homme a subi une circoncision, et ceci en réduisant l'acquisition et en augmentant la clairance du virus.[102]

En France comme partout dans le monde, l'infection au papillomavirus humain se voit très fréquente chez les adolescentes et chez les jeunes adultes sexuellement actives.[93]

a. Incidence de l'infection virale :

Pour déterminer la propagation d'une IST, la mesure-clé est l'incidence ; c'est-à-dire le nombre de nouvelles infections par l'HPV dans une population sensible au fil du temps.[32]

En dépit d'autres influences démographiques, les jeunes femmes présentent des taux élevés d'acquisition de l'HPV, bien que l'influence de l'âge ne soit pas aussi claire pour les hommes.[32] Plusieurs études ont rapporté des incidences cumulées

de 40% ou plus après 3 ans de suivi.[103] Les taux d'incidence sont généralement plus élevés pour les types HPV-HR que pour les types HPV-Lr, les estimations variant selon la population étudiée et le nombre de types de HPV testés.[103] Les taux d'incidence du HPV-16 ont tendance à être plus élevés que ceux observés pour les autres types de HPV.[103]

Les taux d'infection par le HPV associée à l'acquisition d'un nouveau partenaire sexuel est élevé chez les jeunes femmes.[104]

Au début de la vie sexuelle, c'est-à-dire après le premier rapport sexuel, l'incidence de l'infection à HPV chez les jeunes femmes est élevée.[105] Dans une analyse multivariée, par rapport aux femmes qui ont eu leur premier rapport sexuel dans les trois ans suivant la ménarche, celles qui ont reporté leur premier rapport au-delà de cette période présentaient un risque d'infection plus élevé. Ainsi, nous avons constaté que le risque d'une infection cervicale HPV incidente augmente avec l'intervalle entre la ménarche et le premier rapport sexuel, après contrôle des autres déterminants de l'infection.[105] Ce résultat est biologiquement plausible, étant donné que le cycle de vie de l'HPV dépend de la réplication et de la différenciation des cellules hôtes, qui sont caractéristiques de la métaplasie squameuse survenant dans la zone de transformation du col de l'utérus. Les cellules basales, cibles de l'infection par l'HPV, sont plus accessibles dans la zone de transformation qui, chez les jeunes femmes, augmente en taille avec le temps à partir de la ménarche, indépendamment des facteurs sexuels et autres facteurs de reproduction.[105]

L'incidence chez les femmes tend à diminuer avec l'âge, bien que des seconds-pics soient parfois observés chez les femmes plus âgées.[32] Le risque cumulé

d'infection à HPV a été estimé entre 40 à 80 % dans les 2 à 5 ans après le début de l'activité sexuelle chez les femmes de moins de 20 ans, pour atteindre 12,4 % après l'âge de 45 ans.[13]

En Finlande, le risque pour une femme de contracter l'infection à l'HPV au cours de sa vie sexuelle reste quand même élevé aux alentours de 79%.[106]

b. Prévalence de l'infection à HPV :

La sensibilité du test utilisé (polymérase chain reaction PCR ou capture d'hybrides), le nombre et la périodicité des test de détection constituent des facteurs déterminants dans l'étude de la prévalence de l'infection HPV dans la population générale.[13] Cette prévalence dépend également du taux de contamination et de la persistance de l'infection, quel que soit le type d'HPV. Vu son élimination plus faible et tardive, l'infection par l'HPV 16 présente le plus fort taux de persistance.[13]

La prévalence des génotypes de papillomavirus humains varie d'un pays à l'autre : chez des patientes avec frottis normaux, et en cas de cancer ou de CIN.[13]

Les études utilisant les tests de détection par l'ADN du HPV chez des femmes asymptomatiques dans la population générale estiment que la prévalence de l'infection par l'HPV est de l'ordre de 2 à 44 %.[103]

L'estimation brute de la prévalence mondiale du HPV chez les femmes présentant une cytologie normale était de 10.0%. Alors que l'estimation correspondante de la prévalence ajustée était de 10.4%. L'Afrique, en particulier l'Afrique de l'Est, a enregistré la prévalence ajustée du HPV la plus élevée (31.6%). L'Asie, en particulier l'Asie du Sud-Est, a enregistré la prévalence ajustée du HPV la plus faible (6.2%), suivie par l'Europe du Sud (6.8%).[107]

CERVICALES CIN2 (À PROPOS DE 30 CAS)

Dans toutes les grandes régions du monde, la prévalence observée est fortement liée à l'âge, bien que les courbes d'âge de l'infection par l'HPV diffèrent sensiblement d'une région à l'autre.[34] En effet, dans une méta-analyse réalisée par Silvia de Sanjosé et al., les estimations de la prévalence de l'HPV étaient plus élevées chez les femmes de moins de 34 ans et diminuaient dans le groupe des 35-44 ans. Une augmentation a été observée dans les groupes d'âge plus élevés (45-54 ans, et plus de 54 ans) dans toutes les régions, à l'exception de l'Asie où les taux ont continué à diminuer.[107] (Figure 37)

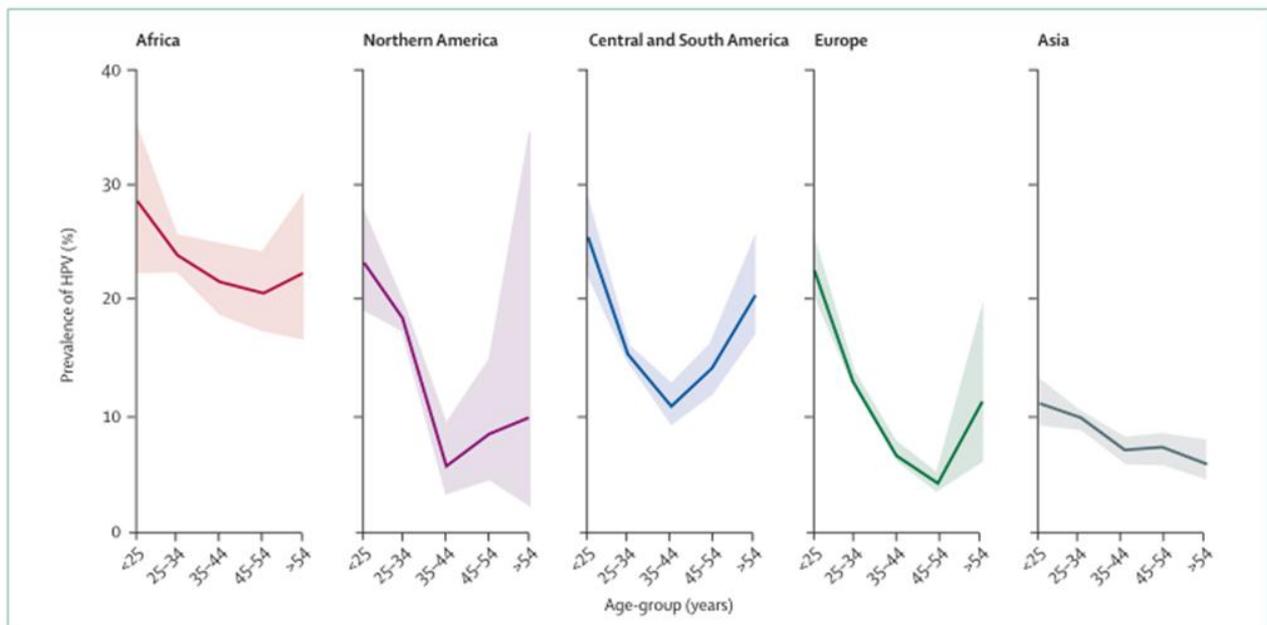


Figure 37:Prévalence du HPV par âge chez les femmes présentant une cytologie normale, par région du monde. Les zones ombrées représentent les IC à 95 %.[107]

La prévalence de l'infection par HPV change également entre les pays développés et ceux moins développés.[107] Les estimations sont pondérées en fonction de la structure d'âge de la population féminine dans les régions

correspondantes. Après l'âge de 25 ans, la prévalence du HPV était plus élevée dans les pays moins développés que dans les pays plus développés. Mais les deux groupes de pays ont montré un déclin continu avec l'augmentation jusqu'au groupe d'âge 45–54 ans, où les estimations ont augmenté dans les deux régions. La prévalence globale du HPV a été estimée à 15.5% dans les régions moins développées et à 10.0% dans les régions plus développées.[107] (Figure 38)

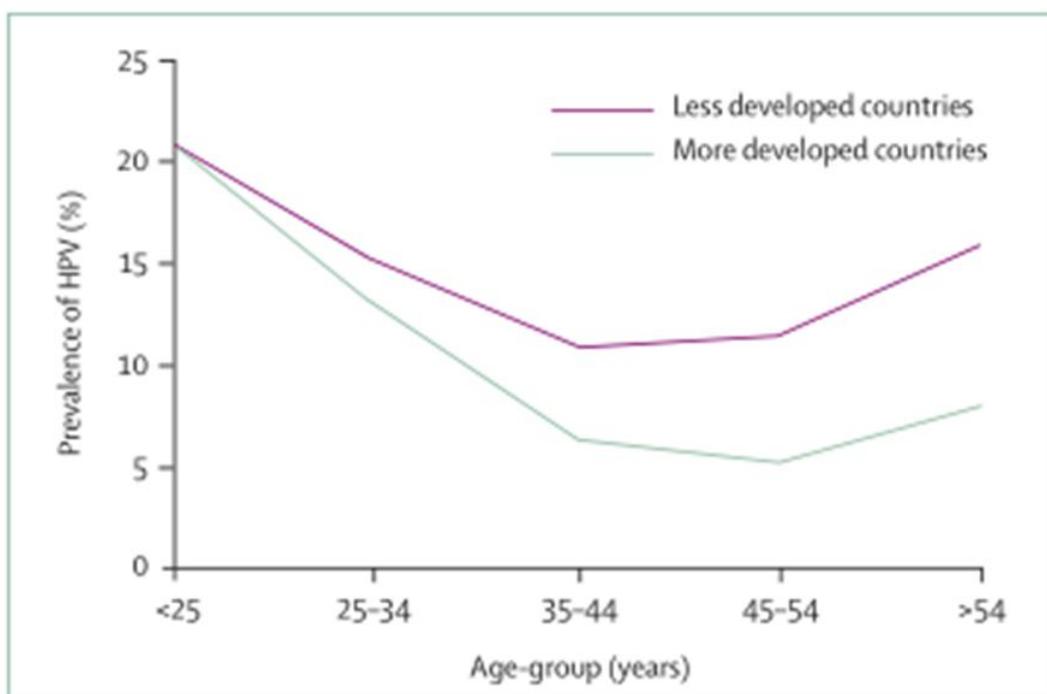


Figure 38:Estimations mondiales de la prévalence du HPV selon l'âge, en fonction de l'état de développement du pays.[107]

L'étude de la prévalence de l'infection à l'HPV dans les pays scandinaves (Danemark, Islande, Norvège et en Suède), en utilisant la PCR sur des prélèvements vaginaux, montre des taux d'infection de 54% chez les femmes entre 18 et 26 ans, et de 22% entre 27 et 50 ans.[106] Dans ces deux tranches d'âge, la prévalence de l'HPV 16 est respectivement de 13,8 et 4 %.

Aux Etats-Unis, la prévalence de l'infection HPV selon l'âge est de 24,5 % (95 % IC : 19,6-30,5) chez les femmes âgées entre 14-19 ans et de 44,8 % (95 % IC : 36,3-55,3) chez les 20-24 ans.[108]

Dans une étude de cohorte prospective incluant entre 1988 et 1993 49655 femmes vivant à Manchester, la prévalence de l'infection HPV a été estimée à 24 % chez la femme âgée de moins de 20 ans contre environ 10 % entre 30 et 34 ans, et moins de 4 % à partir de 40 ans.[109]

En Afrique, la prévalence de l'infection à l'HPV atteint 21,3 % avec des variations notables en fonction des régions : 33,6 % en Afrique de l'Est, 21,5 % en Afrique de l'Ouest et 21 % en Afrique australe.[110]

Dans notre série, aucune patiente n'avait bénéficié du typage viral dans le cadre du diagnostic des CIN2. Par contre, l'infection à HPV dont le témoin est la présence de koïlocytes était présente chez 4 patientes soit dans 13,3 % des cas.

1.2 Chlamydia Trachomatis et l'Herpès Simplex II :

L'infection du col de l'utérus par d'autres IST, comme C. trachomatis (CT) et l'Herpès Simplex II (HSV-2), peut accroître la sensibilité à l'infection par l'HPV en provoquant une inflammation du col de l'utérus ou des micro-brèches, ou en facilitant la persistance de l'infection par l'HPV par des mécanismes immunologiques.[32]

Les résultats de différentes études cas-témoin menées par le CIRC compilés dans une analyse montrent que le risque de développement de cancer du col utérin était multiplié par 2 lors d'une association avec HSV-2 ou CT.[92], [111], [112]

Selon J.-R. Giraud et al., il a été rapporté que des signes biologiques d'infection à Chlamydia Trachomatis sont plus fréquents chez les femmes qui ont des CIN.[113]

Dans une étude cas-témoins menée par N. El Gnaoui et al., les anticorps de Chlamydia Trachomatis ont été retrouvés chez 31% des patientes atteintes de cancer du col utérin comparés à 11% chez les témoins.[114]

Une analyse groupée de sept études cas-témoins examinant l'effet de l'infection par le HSV-2 dans l'étiologie du cancer invasif du col utérin a montré que parmi les femmes positives à l'HPV, le HSV-2 était associé à une multiplication par trois du risque de développer un cancer du col utérin après correction pour d'éventuels facteurs de confusion.[111]

Dans notre étude, l'antécédent d'infections génitales a été rapporté chez 76,6 % des patientes, dont 40% avaient eu une infection à l'HSV-2.

2. Comportements sexuels :

L'importance de la vie sexuelle dans l'épidémiologie du cancer du col est évidente, connue depuis 1842 avec Rigoni-Stern[115], puis elle a été mise en évidence pour les néoplasies cervicales intraépithéliales.[116] En effet, il existe un lien direct entre le comportement sexuel et les facteurs déterminants de l'infection par l'HPV, à la fois chez l'homme et chez la femme.[12]

Un certain nombre de comportements sexuels a été décelé chez la majorité des femmes présentant un cancer du col de l'utérus, dont :

- ✚ La précocité des premiers rapports sexuels
- ✚ La multiplicité des partenaires sexuels
- ✚ La précocité de la première grossesse
- ✚ La multiparité

2.1 L'âge précoce des premiers rapports sexuels :

Au cours de l'adolescence, l'immaturité du col de l'utérus le rend vulnérable aux traumatismes subis lors des coïts et pendant l'accouchement. En effet, le col de l'adolescente est plus sensible aux infections en raison de l'éversion physiologique de la muqueuse glandulaire (l'épithélium monocouche est plus exposé aux brèches permettant l'entrée du virus), et l'immunosuppression locale cellulaire ou humorale chez les adolescents.[93], [117] Ces traumatismes facilitent la transformation maligne des cellules cervicales caractérisées par un renouvellement cellulaire très rapide.

Une étude réalisée par J. LANSAC démontre que les femmes ayant leur premier rapport sexuel entre 15 et 17 ans ont un risque multiplié par 2 de développer des lésions précancéreuses.¹¹⁵

Ceci rejoint l'étude de B.Nkegoum et al. au Cameroun qui montre que 30 % des lésions précancéreuses étaient notées chez des femmes ayant eu leurs premiers rapports sexuels entre 10 et 15 ans, et 40 % des CIN étaient observées chez des femmes ayant eu leurs premiers rapports sexuels entre 16 et 18 ans.[118]

Une autre étude rétrospective menée au CHU IBN SINA de Rabat par S. Kessabi portant sur 53 patientes ayant des lésions précancéreuses, indique que 11% des femmes étaient mariées avant l'âge de 16 ans, 6% avant l'âge de 20 ans. Cependant, malheureusement l'âge du mariage n'était pas précisé chez 74% des femmes, en précisant que l'âge de mariage ne correspond pas toujours à l'âge de début des rapports sexuels.[90]

Dans notre étude, l'âge du premier rapport sexuel chez les femmes ayant des CIN2 variait entre 19 et 25 ans avec un âge moyen de 22 ans.

2.2 La multiplicité des partenaires sexuels :

Toutes les études de cohorte ont montré que le nombre de partenaires sexuels est le facteur principal de l'infection HPV, qu'il s'agisse du nombre de partenaires au cours de la vie ou du nombre de partenaires récents.[13] Il faut ajouter que plus la charge virale HPV est importante chez l'un des partenaires, plus le risque que l'autre partenaire ait un statut HPV identique positif est élevé.[33]

Certains auteurs ont également suggéré le nombre élevé de rapports sexuels par semaine comme facteur d'aggravation de risque d'atteinte par l'HPV et donc de cancer cervical.[12]

Le comportement sexuel du conjoint semble déterminant. Certaines études constatent une relation linéaire entre le comportement sexuel masculin et les taux d'infection par l'HPV chez les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus.[119] En effet, Il paraît que les femmes dont les conjoints ont plusieurs partenaires sexuelles ont plus de risque de développer des lésions précancéreuses.[90]

2.3 La précocité de la première grossesse :

L'âge précoce du premier geste constitue un facteur de risque aux néoplasies cervicales intra-épithéliales et au cancer du col de l'utérus.

Ainsi, selon une étude menée par B.Nkegoum et al. au Cameroun, un fort pourcentage (60 %) de lésions précancéreuses a été enregistré chez des femmes ayant eu leur premier accouchement précocement (entre 13 et 21 ans).[118]

Du même avis, Dr El Aarji dans son étude rétrospective au CHU Ibn Rochd à Casablanca a constaté que 45,31% des femmes avec cancer du col ont eu leur première grossesse avant l'âge de 20 ans.[120]

2.4 La multiparité :

Une parité élevée est un cofacteur de l'infection à l'HPV.[121] En effet, la grande multiparité intervient en elle-même sans être le reflet de l'activité sexuelle, du fait de l'éversion de l'épithélium cylindrique pendant la grossesse ce qui révèle un épithélium métaplasique immature très sujet à des transformations cellulaires.[90]

Une étude rétrospective réalisée par Dr El Aarji N. portant sur 172 femmes prises en charge au service de Gynécologie Obstétrique A au CHU Ibn Rochd de Casablanca sur une période de 5 ans, a montré que chez les patientes présentant un cancer du col utérin les grandes multipares ont représenté 63,37% des cas, suivies des multipares avec un taux de 19,76%.[120]

D'après huit études cas-témoins sur le cancer invasif du col utérin et deux études sur le cancer in situ (CIS) provenant de quatre continents, on constate que par rapport à des femmes qui n'ont jamais eu d'enfant, celles qui en ont eu trois ou quatre ont 2,6 fois plus de risque de contracter un cancer du col utérin ; celles qui en ont eu sept ou plus avaient 3,8 fois plus de risque.[122]

Dans le même contexte, une étude cas-témoins portant sur 759 patientes atteintes d'un cancer invasif du col de l'utérus et 1430 témoins en Colombie, au Costa Rica, au Mexique et au Panama, réalisée en 1986-1987, a démontré une association avec le nombre de grossesses ayant persisté après ajustement des variables sexuelles et socio-économiques. Les risques de survenue de cancer du col utérin augmentaient régulièrement jusqu'à 5,1 pour celles qui avaient 14 grossesses ou plus et une relation du risque avec la multiparité a été observée dans les quatre pays étudiés. Les associations avec la grossesse semblaient être liées au nombre de naissances vivantes plutôt qu'aux fausses couches ou aux avortements.[123]

Concernant les facteurs de risque liés aux comportements sexuels, les données de notre série se rapprochent des résultats mentionnés plus haut : 73,33% des patientes étaient des multipares (≥ 3) et des multigestes. 20% représentait le taux des primipares et primigestes de notre étude, alors que seulement 6,67% des femmes étaient nullipares et n'ayant aucun geste.

3. La contraception orale :

Les données de la littérature concernant le rôle des différentes méthodes contraceptives dans le développement des CIN sont clairement contradictoires. En réalité, leur interprétation est très complexe et doit tenir compte de l'influence de nombreux facteurs tiers liés à l'activité sexuelle et aux méthodes de dépistage des lésions cervicales.[124]

Une enquête épidémiologique menée sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a montré que la prise de contraceptifs oraux pendant plus de 8 ans multiplie par 2,2 le risque de cancer du col de l'utérus.[125] Concernant les lésions intra-épithéliales, l'effet apparaît moins important[125], voire nul[126] ou protecteur[127].

L'analyse des résultats de 10 études cas-témoins menés par V. Moreno et al. de patientes atteintes de cancer du col invasif ou d'un CIS déduit que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux sur une durée de 10 ans ou plus pourrait augmenter le risque du cancer du col jusqu' à 4 fois chez les femmes ayant une infection à HPV.[128]

Ces résultats concordent avec ceux d'une analyse effectuée par la collaboration internationale des études épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus qui montre que le risque de cancer invasif du col augmente avec la durée d'utilisation chez les

femmes sous contraceptifs oraux. En effet, l'utilisation de ces derniers pendant 10 ans, entre 20 et 30 ans environ, augmente l'incidence cumulative du cancer invasif du col de l'utérus à l'âge de 50 ans de 7,3 à 8,3 pour 1000 dans les pays moins développés et de 3,8 à 4,5 pour 1000 dans les pays plus développés. Toutefois le risque de développement du cancer du col a diminué après arrêt de l'usage des contraceptifs oraux.[129]

L'emploi à long terme de pilules contraceptives n'augmente pas le risque de cancer du col de l'utérus chez les femmes qui ne sont pas infectées par l'HPV. Ceci suggère que les contraceptifs oraux peuvent promouvoir certaines étapes de l'histoire naturelle de l'infection par l'HPV en augmentant la probabilité de carcinogenèse. En revanche, les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux utilisent moins de protection mécanique, ce qui augmente le risque de contracter l'HPV.[90]

Par contre, pour Gerbaulet, aucune étude n'a pu prouver que l'utilisation de contraceptifs oraux augmente le risque de CIN et de cancer du col. En revanche, une transition accélérée de la dysplasie au cancer mini-invasif et un risque de progression plus élevé ont été rapportés.[130]

Cette contradiction des résultats peut s'expliquer par le fait que les utilisatrices d'oestroprogestatifs sont davantage suivies sur le plan gynécologique que les autres (nécessité de prescription) et subissent par conséquent davantage de frottis. Ainsi un facteur de risque est contrebalancé par un facteur protecteur.[131]

Le risque de CIN est nettement diminué lors de l'emploi de préservatifs ou de diaphragmes comme moyens de contraception. Ceci est attribué au rôle protecteur contre les maladies sexuellement transmissibles dont l'infection à HPV et aux

propriétés antivirales de certaines substances spermicides fréquemment associées à l'utilisation des diaphragmes et des préservatifs.[126]

Dans notre étude, seulement 27% des patientes étaient sous contraception orale, et 3% avaient un dispositif intra-utérin. Par contre aucune des femmes n'utilisaient des préservatifs. Ceci ne permet pas de tirer une conclusion.

4. Le tabagisme :

Le tabagisme, passif ou actif, semble être fortement lié au développement de lésions cervicales pré-cancéreuses et du cancer.[132], [133] Fumer est l'un des cofacteurs environnementaux le plus souvent identifié pouvant affecter le risque de cancer du col de l'utérus.[121]

Certains mécanismes moléculaires ont été suggérés pour expliquer pourquoi le tabagisme peut contribuer à la carcinogenèse cervicale :

- L'un implique l'exposition directe de l'acide désoxyribonucléique (ADN) des cellules épithéliales cervicales à la nicotine et à la cotinine.[134], [135] En effet, une exposition prolongée à la nicotine pourrait affecter la prolifération cellulaire persistante, l'inhibition de l'apoptose et la stimulation du facteur de croissance endothélial vasculaire.[136]
- L'autre implique l'exposition aux produits métaboliques résultant des réactions d'autres composants de la cigarette, tels que les hydrocarbures polycycliques aromatiques et les amines aromatiques.[134] Le mucus cervical des fumeurs contient des quantités mesurables de composants de la cigarette et de leurs métabolites dont un entraîne l'amplification du génome du HPV ce qui augmente la probabilité d'intégration de l'ADN viral

dans le génome de l'hôte, une étape importante dans le développement du cancer du col de l'utérus.[137], [138]

- D'autres mécanismes de la cancérogenèse liée au tabagisme sont liés aux anomalies des systèmes immunitaires systémique et périphérique des fumeurs suite à une diminution importante du nombre de cellules de Langerhans dans leur col utérin.[139], [140]

Une méta-analyse basée sur des études cas-témoins publiées auparavant, montre que les femmes qui ne fument jamais mais qui sont exposées au tabagisme voient leur risque de cancer du col de l'utérus augmenter de 73% par rapport aux femmes non exposées.[133]

Dans le même sens, certains auteurs ont souligné que le tabagisme passif entraîne un risque d'apparition des lésions cervicales intra-épithéliales qui dans un tiers des cas, sont de haut grade (CIN2+).[141], [142]

Il existerait une relation dose-effet, puisque le tabagisme modéré multiplie par 3 le risque d'apparition des lésions de haut grade, alors que le tabagisme important (plus d'un paquet par jour) le multiplie par 4.[142]

L'étude menée par A Hildesheim et al. approuve également l'effet dose en se basant sur une population de 10 077 femmes au Costa Rica. Les femmes qui fumaient 6+ cigarettes/jour avaient un risque relatif pour HSIL/cancer invasif de 2,7 par rapport aux non-fumeuses.[143]

L.Thirry, en collaboration avec une dizaine de gynécologues à Bruxelles, a mené une enquête en septembre 2000 sur les effets de la cigarette chez 1035 femmes ayant un comportement tabagique stable au cours des 10 dernières années.[141]

L'analyse de ces résultats affirme que chez les femmes porteuses de HPV16 ,18 ou 33, la prévalence des lésions de bas grade est semblable chez les fumeuses et les non fumeuses, tandis que les lésions de haut grade (CIN2/3) sont trois fois plus fréquentes chez les fumeuses.

Pour les cas sans HPV16 ,18 ou 33 décelés, le tabagisme augmente de deux fois la prévalence de lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade, et près de cinq fois celle des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade.

Lors du suivi de 264 femmes, deux à six mois plus tard, les lésions avaient régressé du stade de bas grade vers la normale, malgré la présence de HPV16 ,18 ou 33, chez 11% des non fumeuses, mais chez aucune des 52 femmes qui fumaient depuis 10 ans. Ainsi, il paraît que le tabac empêche la guérison spontanée des lésions précancéreuses et permet l'évolution vers le cancer établi.[141]

Le risque de survenue du cancer du col de l'utérus est également influencé par la durée d'exposition au tabac. En effet, selon HOCHÉ C. et al., le risque relatif du cancer du col augmente de 1,5 sur une durée de 3 à 39 ans alors qu'il s'élève à 2,6 pour une durée de plus de 40 ans.[142]

Dans notre contexte socioculturel, le tabagisme reste encore peu fréquent chez les femmes malgré son augmentation ces dernières années. Ainsi, dans notre étude, il a été rapporté chez une seule patiente.

5. Le niveau socio-économique :

Le faible statut socio-économique est considéré comme un facteur de risque pour de nombreux problèmes de santé, y compris le cancer du col de l'utérus, en particulier dans les milieux à faibles ressources. Les femmes issues d'un niveau socio-économique bas ont souvent des revenus limités, un accès restreint aux services de

santé, une malnutrition, un mauvais assainissement et peu de connaissances sur les problèmes de santé et les comportements préventifs.

Une étude a été réalisée par B. Nkegoum et son équipe évaluant les aspects cytologiques et épidémiologiques de 946 femmes camerounaises atteintes de néoplasie cervicale intraépithéliale dont 663 présentaient des CIN de haut grade. Ces dernières ont été observées chez environ 62,4% des femmes de niveau socio-économique bas, 34,8% de femmes issues d'un niveau socio-économique moyen, alors qu'elles n'étaient constatées que chez 2,7% de femmes de statut socio-économique élevé.[118]

Ceci concorde avec une autre étude réalisée au Congo sur une population de 5700 femmes qui montre que le niveau socio-économique défavorable caractérise plus de 70% des congolaises présentant des lésions précancéreuses. Son association à un niveau éducationnel bas, à une précocité des premiers rapports sexuels, à une mauvaise hygiène génitale, et à une multiparité a été notée.[89]

Parmi les 30 patientes de notre série, et vu que la majorité de leurs maris étaient des militaires, 93% appartenaient à un niveau socio-économique moyen, alors que les 7% restants avaient un statut socio-économique supérieur.

6. Autres facteurs de risque :

6.1 Statut immunitaire :

Le statut immunitaire est un déterminant important de la persistance de l'infection au papillomavirus[62] ; par exemple, l'immunosuppression due au VIH augmente le risque de persistance et la progression néoplasique de nombreux virus oncogènes dont l'HPV.[144]

Les femmes infectées par le VIH sont plus facilement infectées par des types d'HPV à risque élevé et risquent davantage de développer des lésions précancéreuses (et de les développer plus rapidement) que les femmes séronégatives au VIH dans la même catégorie d'âge.[121] En effet, le Centre international de recherche sur le Cancer (IARC) a conclu dans l'évaluation globale du VIH et des anomalies cervicales qu'il existe une association entre l'infection par le VIH à un stade avancé et la prévalence croissante des néoplasies cervicales intraépithéliales néoplasie (CIN).[145] L'augmentation de la prévalence des CIN chez les sujets infectés par le VIH est corrélée à l'immunodépression (quantifiée par le taux de CD4) et à la charge virale.

Dans l'étude de cohorte ALIVE portant sur 268 femmes de Baltimore, Maryland (dont 184 étaient séropositives au VIH), Ahdieh et al. ont identifié une prévalence initiale plus élevée d'anomalies cervicales chez les femmes infectées par le VIH (13,4%) par rapport aux femmes séronégatives (2,4%). Au cours du suivi, 11 femmes ont été identifiées avec une CIN (7 avec une lésion de bas grade et 4 avec une lésion de haut grade). Toutes les femmes atteintes de CIN étaient séropositives et avaient un nombre médian de cellules CD4 de 253 par mm³. [146]

Dans notre étude, le statut immunitaire de nos patientes a été évalué par la recherche d'une notion d'infection par le VIH et des antécédents pathologiques pouvant affecter le système immunitaire (chimiothérapie, corticothérapie à long terme...). Seule une patiente était infectée par le VIH, mise sous traitement adapté. Cette infection pourrait être responsable d'effet sur l'apparition de lésions CIN2 chez la patiente vu son état d'immunodépression.

6.2 Les facteurs diététiques :

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de l'influence de divers facteurs nutritionnels tels que les folates, la vitamine C, la vitamine E et les caroténoïdes sur les cellules épithéliales cervicales.[147], [148] Lors de l'étude de la nutrition et du cancer du col de l'utérus, l'activité des micronutriments alimentaires doit être considérée comme conjuguée plutôt qu'interdépendante.

En 1992, Buckley et al. ont effectué une étude cas-temoins portant sur le lien entre les micronutriments alimentaires (folates, vitamine C, vitamine E, rétinoïdes et caroténoïdes) et les dysplasies cervicales chez les indiennes des Etats-Unis ; un faible apport en vitamine C, vitamine E, et folates était associé à une élévation du risque de CIN. Van Eweyk et al. ont également prouvé l'effet protecteur des folates érythrocytaires contre les CIN.[147], [148]

En se basant sur ces différents résultats, il paraît plus plausible que les micronutriments alimentaires exercent leurs effets durant les premiers stades de la carcinogenèse plutôt que lorsque des tumeurs agressives se sont développées.

6.3 Les facteurs génétiques :

Certains facteurs génétiques interviennent dans la persistance de l'infection à HPV, spécifiquement le groupe de gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain codant pour les protéines présentatrices d'antigène de surface, le système HLA.[23] Un rapport récent a établi l'effet protecteur du gène HLA-DRB1 vis-à-vis du cancer du col de l'utérus.[149] Au contraire, le polymorphisme des antigènes HLA de classe I et II, Tap 1, Tap 2 et le killer immunoglobuline-like receptor (KIR) peut prédisposer des individus au développement de dysplasies cervicales et de cancers.[150]

II. DEPISTAGE DES NEOPLASIES CERVICALES INTRA-EPITHELIALES DE GRADE 2 :

Le cancer du col de l'utérus se prête particulièrement bien au dépistage vu : son évolution lente, l'existence de tests de dépistage et de diagnostic acceptables et de stratégies disponibles de traitements efficaces pour les lésions précancéreuses et les cancers débutants. Le test de dépistage a pour objectif principal de détecter des lésions précancéreuses ou des cancers du col de l'utérus à un stade localisé et de pouvoir les traiter efficacement. En effet, si le diagnostic est établi précocement, il y aura une amélioration de la survie, une réduction de la lourdeur et la durée des traitements, bien évidemment avec limitation des séquelles potentielles de ces traitements.[151]

Le dépistage peut se faire selon deux modalités : individuel ou organisé. Il a été prouvé qu'un dépistage organisé est plus efficace, plus efficient et plus équitable qu'un dépistage individuel, avec une participation plus importante et une plus grande probabilité de toucher des femmes à risque plus élevé.[151]

Jusque très récemment, le dépistage des lésions précancéreuses du col utérin reposait sur le frottis cervico-vaginal à partir de l'âge de 25 ans et jusqu'à 65 ans. Cependant, depuis Juillet 2019, la Haute Autorité de Santé recommande que le dépistage se fasse en première intention par un test HPV afin de détecter la présence d'un HPV-HR sur le prélèvement cervical chez toute femme de plus de 30 ans.[152]

1. Le frottis cervico-vaginal (FCV) :

Il s'agit d'un examen simple et indolore, effectué dans le cadre du dépistage du cancer du col utérin. Il est pratiqué normalement au cours de l'examen gynécologique. Le frottis cervico-utérin consiste à prélever des cellules au niveau du col de l'utérus par un professionnel de santé (gynécologue, médecin généraliste, médecin biologiste, sage-femme). Le prélèvement est ensuite examiné au microscope dans un laboratoire de cytologie par un anatomopathologiste.[6], [151]

Les lésions précancéreuses sont généralement asymptomatiques. Le seul moyen d'éviter leur évolution vers le cancer reste leur dépistage et leur traitement. La pratique courante du frottis a permis de réduire de façon significative la mortalité par le cancer du col de l'utérus.

C'est un examen qui dure moins de cinq minutes. Aucune préparation préalable n'est nécessaire.

1.1 Indication :

Les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé) en France préconisent la réalisation d'un frottis cervico-vaginal (FCV) tous les 3 ans (après 2 FCV normaux réalisés à 1 an d'intervalle) à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans chez les femmes asymptomatiques ayant ou ayant eu une activité sexuelle, qu'elles soient vaccinées ou non contre le Papillomavirus. Néanmoins, la HAS a actualisé ses recommandations depuis le 11 Juillet 2019 et propose désormais que le test HPV remplace l'examen cytologique en dépistage primaire du cancer du col utérin chez toute femme à partir de 30 ans.[13], [152]

La spécificité du frottis à détecter une lésion de haut grade est excellente (1 à 5 % de faux positifs), par contre sa sensibilité reste imparfaite (10 à 30 % de faux négatifs).[153], [154] Afin de compenser partiellement ce défaut de sensibilité, il faut répéter cet examen tous les trois ans ,compte tenu de l'évolution habituellement lente des lésions.[151]

Tout frottis cervico-vaginal positif (avec examen anormal) doit être complété par d'autres investigations diagnostiques (colposcopie+/- biopsie cervicale dirigée pour une analyse histologique).[151]

1.2 Conditions préalables à la réalisation d'un FCV :

Pour éviter certaines erreurs qui empêchent une interprétation correcte du frottis cervico-vaginal, certaines conditions doivent être respectées :

- Le col doit être parfaitement exposé à l'aide d'un spéculum.[12]
- Le frottis doit être réalisé en dehors de la période des règles ou de saignement, et à distance des rapports sexuels (48heures).[6]
- Il faut éviter de faire le toucher vaginal avant le frottis ou d'utiliser un lubrifiant.[12]
- Le frottis ne doit pas être effectué après une toilette vaginale, ou après la mise en place d'ovules ou de crèmes locales, ou bien en cas d'infection cervico-vaginale (dans ce cas, il faut attendre 1 mois après le traitement de l'infection pour faire le frottis).[6]
- Chez la femme ménopausée, un traitement oestrogénique peut être nécessaire au préalable du fait de l'atrophie.[12]

1.3 Techniques :

Le prélèvement du frottis doit intéresser la totalité de la zone de transformation englobant l'orifice cervical externe et l'endocol. L'instrument utilisé doit être conforme aux conditions anatomiques et notamment à la situation exo ou endocervicale de la jonction pavimento-cylindrique.[6]

Le frottis cervico-vaginal peut s'effectuer selon deux techniques :[155]

- Technique conventionnelle, dite de Papanicolaou : elle se déroule en 2 temps :[155] (Figures 39)

- Premièrement, le prélèvement de l'exocol et de la jonction exo-endocervicale qui est réalisé à l'aide d'une spatule d'Ayre. Le matériel cellulaire recueilli à l'extrémité de la spatule est ensuite étalé sur une première lame de verre de façon uniforme. La fixation se fait immédiatement à l'aide d'un spray projeté perpendiculairement à la lame, à une vingtaine de centimètres de distance pour éviter le décollement des cellules.

- Deuxièmement, le prélèvement de l'endocol à l'aide d'une cytobrosse type Cervex Brush® ou encore appelée spatule d'Ayre modifiée qui est introduite dans le premier centimètre du canal endocervical et, par un mouvement de va-et-vient à l'intérieur de l'endocol, on recueille les cellules glandulaires et le mucus endocervical. L'étalement du suc se fait sur une deuxième lame et doit être régulier, linéaire et continu en réalisant une couche mince de cellules sans les écraser. La fixation doit également être immédiate.

Les performances du frottis conventionnel ont été évaluées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en 1998. Quand le seuil de détection

est une LSIL, la sensibilité varie entre 32% et 73%, et la spécificité entre 40% et 83%. Et lorsque le seuil de détection est une HSIL, la sensibilité oscille entre 32% et 98%, et la spécificité entre 57% et 82%.[155]

✚ **Frottis en milieu liquide** : Il s'agit d'un prélèvement qui met en suspension les cellules dans un liquide de conservation. Ce frottis est réalisé à l'aide de l'usage combiné d'une spatule avec une brosse endocervicale, ou bien comme dans le frottis conventionnel en utilisant une brosse en plastique qui peut prélever la jonction squamo-cylindrique et l'endocol. Ensuite, le matériel prélevé est immédiatement rincé dans un flacon contenant un fixateur pour être acheminé au laboratoire. Le clinicien peut utiliser une brosse sécable qui sera gardée dans le flacon. Deux modalités techniques utilisant des automates sont les plus utilisées actuellement : procédé ThinPrep® (filtration et collection des cellules sous vide sur une membrane) et procédé Prepstain® (la centrifugation et sédimentation à travers un gradient de densité). L'étalement en couche mince issu de ces techniques subit un nettoyage après expulsion d'une grande partie des cellules inflammatoires, de la nécrose et des hématies.[155] (Figures 40)

Le frottis en milieu liquide est d'un coût plus élevé, cependant les cyto-technologistes et les pathologistes le préfèrent car l'interprétation microscopique est facilitée par l'étalement uniforme des cellules épithéliales dans une couche mince. Un autre avantage est que des investigations supplémentaires peuvent être réalisées sur le reliquat de liquide après l'examen cytologique, comme le dépistage des types de papillomavirus humains à haut risque pour trier les femmes dont les résultats de Pap sont équivoques.[156]

D'après l'analyse de l'ANAES en 2002, la sensibilité du frottis en milieu liquide est le plus souvent supérieure à celle du frottis conventionnel, mais la différence n'est pas significative. Concernant la spécificité de cet examen, les données ne permettent pas d'aboutir à une conclusion.[155]

CERVICALES CIN2 (À PROPOS DE 30 CAS)

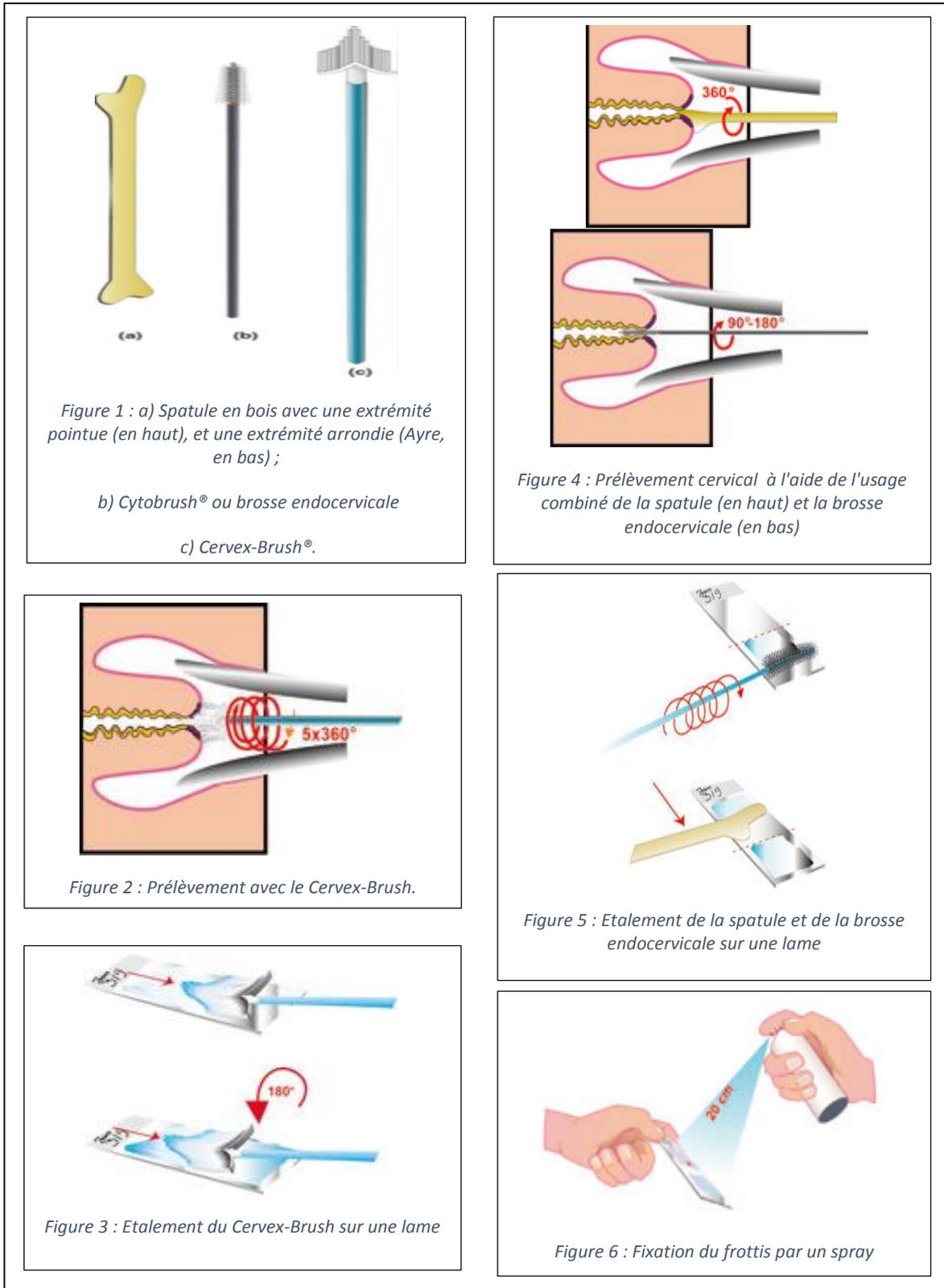


Figure 39:Frottis conventionnel : matériels et étapes.[157]

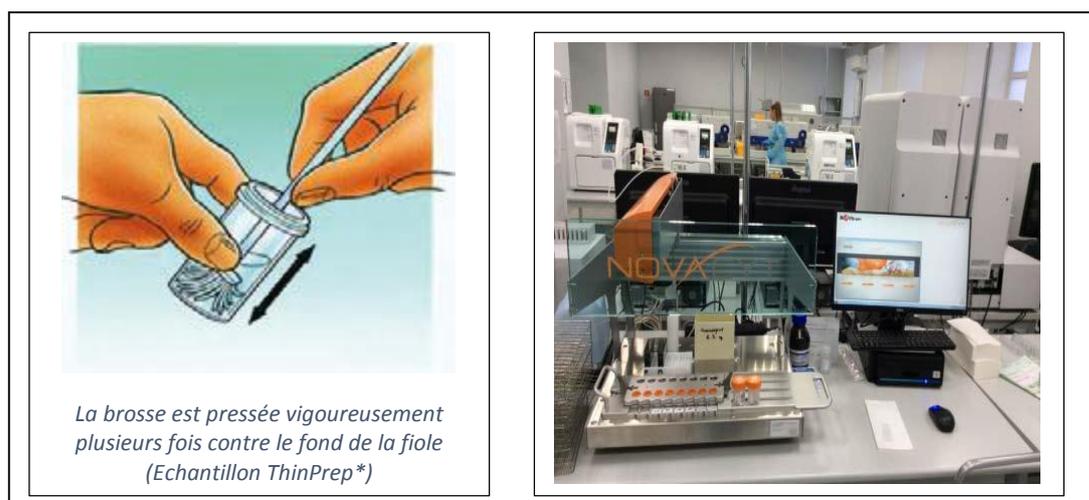


Figure 40: Technique du frottis en milieu liquide[6], [157]

1.4 Qualité du prélèvement :

La qualité du prélèvement est importante pour détecter la présence de cellules anormales au microscope. Les causes majeures qui empêchent l'interprétation des frottis sont la pauci-cellularité principalement, la présence d'hématies ou de cellules inflammatoire et un défaut de fixation. On considère qu'un à deux tiers des faux négatifs de la cytologie cervicale sont dûs à un mauvais prélèvement.[155]

La présence de cellules endocervicales constitue le témoin d'une bonne représentativité de la jonction squamo-cylindrique et permet aussi de détecter une éventuelle lésion de l'épithélium cylindrique endocervical. Or, leur absence ne correspond plus à un critère qui rend le frottis non interprétable dans le système de Bethesda 2001, mais elle doit être mentionnée dans le compte rendu pour que le clinicien décide de refaire éventuellement le prélèvement ou non en fonction de la situation anatomique de la jonction pavimento-cylindrique.[155]

Tout frottis doit être accompagné de renseignements cliniques facilitant l'interprétation de l'histologiste[12] :

- Le prénom et le nom de la patiente ;
- La date du prélèvement ;
- La date de naissance ou l'âge de la patiente ;
- La date des dernières règles ou indiquer si la femme est ménopausée ou enceinte ;
- Le motif de l'examen (dépistage, contrôle) ;
- Les éventuels antécédents gynécologiques et thérapeutiques (traitement du col, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie) ;
- Le type de contraception utilisée (contraception hormonale, dispositif intra-utérin).

1.5 Interprétation du frottis :

Quelle que soit la technique du FCV utilisée, la HAS recommande le système de Bethesda, qui offre un compte rendu cytologique faisant tout d'abord état de la qualité du prélèvement puis de la classification des anomalies cytologiques. Le compte rendu est adressé au prescripteur et le double à la patiente.

Les anomalies sont classées selon la terminologie consensuelle du système de Bethesda 2001, qui remplace la classification de Papanicolaou.[155] (Tableau 8)

Tableau 8:Le système Bethesda 2001[158]

Type du prélèvement (conventionnel, phase liquide, ou autre,)

Qualité du prélèvement :

– satisfaisant pour l'évaluation (indiquer la présence ou l'absence de cellules endocervicales/de cellules de la zone de jonction et signaler tout autre indicateur de qualité, par exemple : masquage partiel par du sang, une inflammation, etc.)

– non satisfaisant pour l'évaluation (préciser la raison).

- Document rejeté et non lu (en donner la raison).
- Document lu et interprété mais non satisfaisant pour l'interprétation des anomalies épithéliales (en donner la raison).

Catégorie globale (optionnel) :

– négatif pour une lésion intraépithéliale ou maligne.

– autre (concerne exclusivement « la présence de cellules endométriales chez une femme de 40 ans ou plus »).

– anomalies des cellules épithéliales : voir le chapitre Interprétation/Résultats (préciser les termes de malpighien ou glandulaire).

Interprétation — résultats

- 1) Négatif pour une lésion intraépithéliale ou maligne** (quand il n'y a pas de signes cytologiques évidents de néoplasie, le mentionner dans le chapitre Catégorie globale ci-dessus et/ou dans le chapitre Interprétation/Résultats qu'il y ait ou non des micro-organismes ou d'autres éléments non néoplasiques).

Micro-organismes :

- Trichomonas vaginalis.
- Éléments mycéliens dont la morphologie est compatible avec Candida spp*.
- Modifications de la flore suggérant une vaginose bactérienne.
- Bactéries dont la morphologie est compatible avec Actinomyces spp
- Modifications cellulaires compatibles avec le virus Herpes simplex. ale.

Autres éléments non néoplasiques :

- Modifications cellulaires réactionnelles associées à :
 - Inflammation (comprenant la réparation simple).
 - Radiation.
 - Dispositif contraceptif intra-utérin.
- Cellules glandulaires après hystérectomie totale.
- Atrophie.

- 2) Autres :** cellules endométriales chez une femme de ≥ 40 ans. (Préciser si « négatif pour une lésion intraépithéliale ou maligne »).

CERVICALES CIN2 (À PROPOS DE 30 CAS)

3) Anomalies des cellules épithéliales :*Des cellules malpighiennes :*

- Cellules malpighiennes atypiques :
 - De signification indéterminée (ASC-US).
 - Sans pouvoir exclure une LMIEHG (ASC-H).
- Lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade (LMIEBG).
 - Incluant HPV/dysplasie légère/CIN1.
- Lésion malpighienne intra épithéliale de haut grade (LMIEHG).
 - Incluant dysplasie modérée et sévère, CIN2 et CIN3, CIS.
 - Avec des éléments faisant suspecter une invasion.
- Carcinome épidermoïde.

Des cellules glandulaires :

- Atypiques SAP** :
 - Cellules endocervicales SAP.
 - Cellules endométriales SAP.
 - Cellules glandulaires SAP.
- Atypiques en faveur d'une néoplasie :
 - Cellules endocervicales en faveur d'une néoplasie.
 - Cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie.
- Adénocarcinome endocervical in situ.
- Adénocarcinome :
 - Endocervical.
 - Endométrial.
 - Extra-utérin.
 - SAP.

4) Autres néoplasies malignes (préciser)**Notes informatives et suggestions** (optionnel)

Des suggestions concises et conformes aux recommandations concernant le suivi des patientes, publiées par des organisations professionnelles compétentes, peuvent être proposées (les références peuvent être mentionnées).

Contrôle par une technique de lecture automatisée (si oui, indiquer laquelle et ses résultats).

Tests complémentaires : (donner une brève description de la méthode et expliciter les résultats en les corrélant au résultat du frottis cervico-utérin de telle sorte qu'ils soient facilement compréhensibles pour le clinicien).

Quelques explications :

Le chapitre interprétation/résultats qui comporte les microorganismes et les autres éléments non néoplasiques se rapporte intégralement à la catégorie « négatif pour une lésion intraépithéliale ou maligne ».

La rubrique « cellules endométriales chez une femme \geq 40 ans » se rapporte exclusivement à la catégorie « autre ».

Tout le chapitre des « anomalies des cellules épithéliales » se rapporte à la catégorie du même intitulé. Un frottis est non satisfaisant si le prélèvement n'a pu être examiné (ex : lames cassées) ou s'il comporte moins de 8 000 à 12 000 cellules malpighiennes pour le frottis conventionnel et moins de 5 000 cellules malpighiennes pour le LBC. Il n'y a plus de catégorie « satisfaisant mais limité par... » dans le TBS 2001.

* spp species ** SAP sans autre précision

1.6 Données de la littérature :

En vue de montrer l'intérêt du frottis cervico-vaginal dans le dépistage des lésions précancéreuses cervicales, une étude rétrospective a été effectuée par A. Nahet et al. portant sur 1931 frottis cervico-vaginaux (FCV) à Médéa au sud d'Alger entre 2008 et 2011. Sur l'échantillon global, 57,7% des FCV étaient normaux, alors que les anomalies des cellules épithéliales représentaient 14,5% réparties comme suit : 16,9% des ASC-US, 8,5% de lésions intra-épithéliales de bas grade (LIEBG), et 1,3% de lésions intraépithéliales de haut grade (LIEHG).[159]

Selon une étude menée par B. Nkegoum et son équipe au Cameroun sur une période de 5 ans, il a été démontré que sur 13 524 frottis interprétables, 7% révélaient des lésions précancéreuses dont 70% étaient de haut grade (CIN2+), et 30% de bas grade.[118]

L'étude réalisée par Arthur N'Golet et al. au Congo, a montré que sur 3088 frottis pathologiques, 200 cas de néoplasies cervicales intra-épithéliales ont été identifiés se répartissant comme suit : 87% de CIN1, 12% de CIN2 et 1% de CIN3.[89]

Une autre étude rétrospective des résultats de FCV a été effectuée par N. El Gnaoui et son équipe au laboratoire d'anatomie pathologique de l'institut Pasteur du Maroc sur un échantillon de 32979 femmes. Les anomalies des cellules épithéliales représentaient 3 % ; dont 0,9 % sont des ASCUS, 1,1 % des lésions intraépithéliales de bas grade, 0,6 % des lésions de haut grade, et 0,4 % sont des carcinomes épidermoïdes.[160]

Notre travail concerne une série de néoplasies cervicales intra-épithéliales grade 2, pas tous les frottis de dépistage. Conséquemment, nous ne possédons

aucune information sur le pourcentage exacte des différentes lésions. Cependant, des choilocytes ont été remarqués chez 4 femmes soit 13.3% des cas.

2. Test HPV :

Le test HPV est une méthode de détection par biologie moléculaire des acides nucléiques des génotypes d'HPV à haut risque de cancer du col de l'utérus, à partir d'un prélèvement cervico-utérin en milieu liquide.[1], [12] Il est habituellement réalisé sur le même prélèvement du frottis cervical, avec des conditions de transport adaptées pour la biologie moléculaire. Il existe différentes techniques du typage d'HPV ; la capture d'hybrides HCII (Hybrid Capture II) et la PCR sont les plus utilisées.[161]

L'objectif de sa réalisation n'est pas d'identifier les infections à HPV en elles-mêmes mais celles associées au risque de développer une lésion cervicale précancéreuse ou cancéreuse.[152]

Des études randomisées internationales ont objectivé la meilleure sensibilité d'un test HPV dans le dépistage primaire des lésions précancéreuse par rapport au test cytologique. En effet, selon une étude menée par Cuzick J., il a été démontré que le dépistage primaire par capture d'hybrides II (HCII) détecte généralement plus de 90% de tous les cas de CIN2, CIN3 ou de cancer, et est 25% plus sensible que la cytologie à un seuil de détection des lésions ASC-US ou LSIL, mais il est 6% relativement moins spécifique.[162] Sa sensibilité est pratiquement équivalente à celle d'un test combiné (frottis +test HPV), celle-ci étant supérieure à la sensibilité du frottis seul d'environ 30 à 35%.[154]

De manière plus forte, le but de ce test est d'affirmer qu'en cas de négativité, le risque d'avoir une infection à papillomavirus humain est très faible (très forte valeur prédictive négative > 95 %).[151] En effet, lors du suivi longitudinal de cohortes, le taux de lésions précancéreuses à six ans demeure aux alentours de zéro (0,25 pour 10 000) dans les groupes HPV négatif au départ alors qu'il est quatre fois plus élevé dans les groupes frottis négatif au départ.[163] De ce fait, un test HPV négatif assure une garantie de protection contre les CIN3+ sur le long terme (au moins six ans), et autorise un espacement davantage du rythme du dépistage en toute sécurité.[154]

La spécificité du test HPV reste pourtant faible ; il ne permet pas de différencier une infection transitoire d'une infection persistante.[161] C'est la raison pour laquelle le typage HPV n'est pas recommandé chez les femmes âgées de moins de 30 ans ; car si une grande partie d'entre elles présente bien une infection au HPV, la majorité de ces infections est transitoire et sera éliminée spontanément de leur corps avant l'âge de 30 ans.[8]

Le test HPV est considéré comme « outil de triage » pour identifier les femmes qu'il faut orienter vers une colposcopie lorsque le résultat du frottis est à la limite de la significativité. Un résultat de frottis "cellules atypiques de signification indéterminée" (ASC-US) représente en effet la principale indication du test HPV. Parmi les femmes présentant cette anomalie, seules celles dont le test de détection des types de HPV à haut risque est positif seront guidées vers une colposcopie et une biopsie, ainsi le nombre de colposcopies sera amplement réduit.[90]

L'auto-prélèvement vaginal (APV) par écouvillon ou prélèvement urinaire constitue une alternative au test papillomavirus effectué par un professionnel de santé, avec une sensibilité comparable. Ceci pourra améliorer la participation au

dépistage de certaines femmes en situation de précarité et/ou éloignées du système de soins.[151]

L'actualisation des recommandations de la HAS en France en Juillet 2019 concerne :

- Le maintien des modalités de dépistage du cancer du col utérin et des stratégies de triage pour les femmes âgées de 25 à 30 ans (deux frottis à un an d'intervalle, puis 3 ans après si le résultat des deux premiers est normal)[152]
- Évolution des modalités de dépistage du cancer du col pour les femmes âgées de 30 à 65 ans : le test HPV remplace l'examen cytologique en dépistage primaire. Après réalisation d'un examen cytologique à un rythme triennal entre 25 et 30 ans, le test HPV chez les femmes à partir de 30 ans, sera réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal.[152] (Algorithme ci-dessous)

-

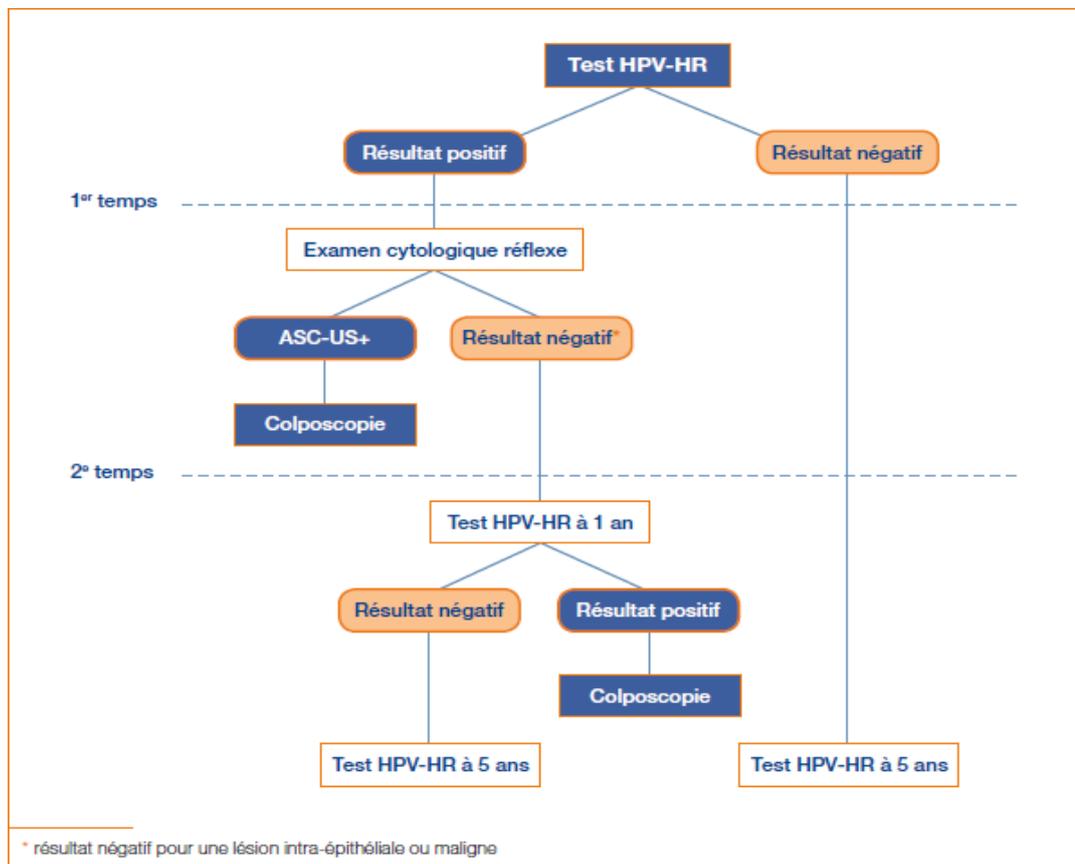


Figure 41: Algorithme de triage des femmes âgées de 30 à 65 ans auxquelles un test HPV

3. Marqueurs biologiques :

En pratique, les cytologistes rencontrent parfois des difficultés dans l'identification de cellules anormales, en particulier « les atypies mineures ». Ceci a conduit à la recherche de marqueurs biologiques susceptibles de rendre l'approche cytologique plus sensible et aussi spécifique, grâce à l'immunohistochimie et l'immunocytochimie.[164] Parmi eux, la protéine p16 et le Ki67 semblent les plus intéressants.

La protéine p16 joue un rôle essentiel dans la régulation du cycle cellulaire. Son expression est alors strictement contrôlée dans les cellules normales. Par contre, dans

les cellules dysplasiques, elle est surexprimée à cause de l'activité transformante de la protéine E7 qui inhibe la protéine suppressive de tumeur pRb.[164] La plupart des CIN1 présentent une coloration p16-positif.[161] Normalement, la protéine p16 n'est pas détectable par les méthodes immunochimiques vu son expression à des taux faibles au niveau des cellules normales. Toutefois, il se peut qu'elle soit exprimée et détectée de façon transitoire dans les cellules normales métaplasiques.[164]

Le Ki67 assure un marquage au niveau des noyaux cellulaires, et permet ainsi de créer un index de prolifération. Cet index est élevé dans les lésions intra-épithéliales de haut grade. Cependant, à lui seul, il ne permet pas de différencier entre les lésions de haut grade et les modifications réactionnelles ou de régénération.[12]

Par conséquent, la double coloration de p16 et de Ki67 permet d'identifier les cellules réellement malignes. Concernant la détection des CIN2 et plus, la sensibilité de la double coloration p16/Ki67 est considérablement améliorée comparée au test HPV ou à une seule coloration de p16, la spécificité en est la même. Les données d'un vaste essai de dépistage italien proposent d'orienter immédiatement les femmes HPV16/18+ vers une colposcopie, en association avec des tests p16 et Ki67 positifs à double coloration. Cela pourrait réduire le taux de faux positifs du test HPV, ce qui permet un meilleur triage des femmes HPV-positives.[161]

III. DIAGNOSTIC DES LESIONS CERVICALES INTRA-EPITHELIALES DE GRADE 2 :

1. Circonstances de découverte :

Les néoplasies cervicales intra-épithéliales sont en général des lésions infra-cliniques, inapparentes à l'examen au spéculum. Elles sont le plus souvent découvertes lors d'un frottis cervico-vaginal de dépistage, mais elles peuvent être associées à des signes cliniques révélateurs de l'infection à HPV tels des leucorrhées à répétition, des exocervicites qui peuvent entraîner des métrorragies minimales le plus souvent provoquées par les rapports sexuels ou l'examen gynécologique voire des dyspareunies.

Dans notre série, des signes révélateurs ont été notés dans 46,7% des cas : 40% des patientes présentaient des leucorrhées, et 6,7% se plaignaient de saignement génital.

2. La colposcopie :

2.1. Définition :

La colposcopie constitue une procédure clinique consistant à examiner l'épithélium du col de l'utérus et de la zone anogénitale environnante à l'aide d'un instrument grossissant, afin de détecter la présence d'une néoplasie cervicale et d'identifier les tissus anormaux pour une biopsie.[165] Elle a été introduite en 1925 par Hinselman.[166] Cette procédure est améliorée par l'utilisation de certaines solutions chimiques aidant à distinguer les tissus normaux des lésions anormales.[165]

La colposcopie requiert un matériel indispensable à sa réalisation. Il s'agit en général d'un **colposcope**, ou d'un système d'imagerie numérique spécialement conçu

pour cet examen.[8], [167] Le colposcope (Figure 41) est un microscope binoculaire stéréoscopique doté d'une source lumineuse puissante permettant de grossir et éclairer l'épithélium de surface et le stroma de tissu conjonctif sous-jacent. Il permet de visualiser des images tissulaires avec des caractéristiques morphologiques des cellules épithéliales et des schémas vasculaires, ce qui facilite la reconnaissance clinique de la pathologie. L'utilisation d'un filtre vert ou bleu sur les colposcopes réduit l'éclairage global mais bloque la transmission de la lumière rouge, de sorte que les vaisseaux sanguins apparaissent noirs et sont plus facilement discernables.[165]

Enfin, la disposition de possibilités d'iconographie s'avère indispensable pour l'archivage des résultats dans le dossier médical, pour l'enseignement ou d'éventuelles publications. Dans ce domaine, une véritable révolution a eu lieu ; puisqu'après les différents coloscopes disponibles sur le marché soit couplés avec des appareils photo numériques ou avec une caméra vidéo, une nouvelle génération de vidéocolposcopes a vu le jour. Ils sont composés d'une caméra sur pied reliée à un moniteur vidéo et l'observation ne peut se faire que sur l'écran.[168]

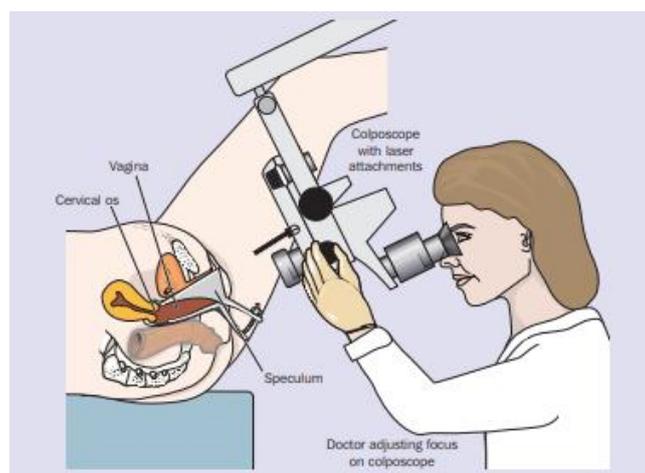


Figure 42:Examen au colposcope[169]

En outre du colposcope, il faut disposer d'un certain nombre d'instruments :[168]

- ✚ **Des spéculums** : pour une exposition parfaite du col de l'utérus
- ✚ **Des pinces à pansement**
- ✚ **Des spéculums endocervicaux de Koogan ou de Burke** : parfois indispensables pour visualiser la jonction
- ✚ **Des aspiglares et des Coton-Tige®** : parfois indispensables pour se débarrasser de la glaire, gênante quand elle est épaisse et colorée
- ✚ **Des pissettes** : pour l'application d'acide acétique et de lugol permettant d'éviter les souillures des verres à pied
- ✚ **Des pinces à biopsie** : pour réalisation de biopsies si localisation colposcopique des lésions. Le choix de la taille est important pour éviter un saignement si la pince est très grande, ou un échantillon insuffisant si la pince est trop petite.
- ✚ **Un appareil d'électrocoagulation** : pour réaliser exceptionnellement une hémostase
- ✚ **Une curette de Kevorkian** pour éventuellement faire un curetage de l'endocol

2.2. Indication et objectifs :

La colposcopie a pour but de déterminer l'état de santé du col de l'utérus et des voies génitales inférieures visuellement et histologiquement.[165]

Son objectif est de reconnaître les aspects normaux de la zone de transformation, les modifications non significatives (polype, inflammation...), les lésions significatives (lésions à papillomavirus [HPV] et néoplasies cervicales

intraépithéliales [CIN]) et enfin les modifications hautement significatives évoquant un cancer invasif débutant ou franc.[166]

Elle est réalisée chez toute patiente chez qui un test de dépistage s'avère positif (le plus souvent une cytologie anormale du col décelée au frottis cervico-vaginal) pour vérifier la présence, l'étendue et le type de lésions précancéreuses ou cancéreuses. Elle sert à guider la réalisation de biopsies de toutes les zones anormales observées permettant d'aboutir à un diagnostic et aide à déterminer le traitement le plus approprié.[8]

Si après un frottis cervico-vaginal anormal, la colposcopie est revenue normale avec une jonction pavimento-cylindrique parfaitement vue, il est recommandé de refaire un nouveau frottis après un intervalle de 3 à 6 mois. D'autant plus que si au cours de cette surveillance une nouvelle cytologie s'avère positive évoquant une lésion de haut grade, une conisation s'impose même si la colposcopie est normale.[90]

Elle doit être réalisée par des agents de santé hautement qualifiés. Ce n'est pas un outil approprié pour le dépistage ni une étape indispensable entre le dépistage et le traitement.[8]

2.3. Conditions de réalisation :

Chez la femme jeune en période d'activité génitale, la colposcopie devrait être réalisée idéalement en première phase du cycle pour bénéficier de l'ouverture du col liée à l'imprégnation oestrogénique. Toutefois, elle est faite sans programmation chez de nombreuses femmes sous contraception hormonale. Ce n'est qu'en cas de difficultés que la femme sera invitée à la refaire selon les recommandations.[168]

Chez la femme ménopausée, l'examen colposcopique doit être effectué après une préparation aux œstrogènes par voie locale ou générale.[168]

La jonction squamo-cylindrique et la zone de transformation doivent être identifiées pour que l'examen soit satisfaisant.[170] En effet, on distingue 3 types de zones de transformation à la colposcopie : (Figure 42)

- ♠ **Type 1** : la zone de transformation et sa limite interne sont entièrement visibles et entièrement exocervicales. L'examen colposcopique est satisfaisant.
- ♠ **Type 2** : la limite interne de la zone de transformation est partiellement ou entièrement endocervicale, mais reste totalement visible. L'examen colposcopique est satisfaisant.
- ♠ **Type 3** : la limite interne de la zone de transformation est partiellement ou entièrement endocervicale mais n'est pas totalement visible. L'examen colposcopique est insatisfaisant.

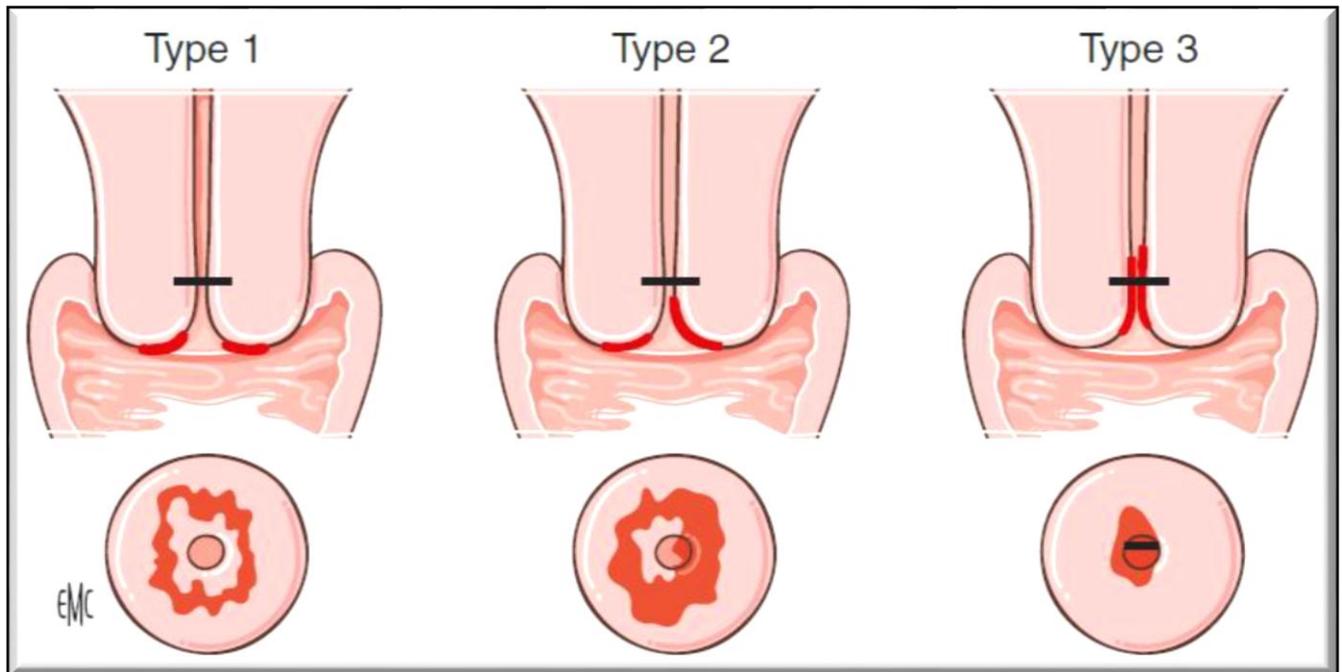


Figure 43:Représentation schématique de l'utérus en coupe frontale (en haut) et colposcopie (en bas) des différents types de zones de transformation (zones rouges).[171]

La ligne horizontale (noire) sur les coupes frontales indique la limite de la visibilité en colposcopie. Le trait rouge schématise la zone de transformation.

Un examen colposcopique complet doit inclure la documentation de la visibilité du col, de la jonction paviméto-cylindrique, de la présence d'un blanchiment acétylique, de la présence d'une ou de plusieurs lésions, de la visibilité de ces lésions, de leur taille et de leur emplacement, les modifications vasculaires, d'autres caractéristiques de la ou des lésions, et l'impression colposcopique. Les critères minimaux de déclaration incluent les quatre premiers critères associés à l'impression colposcopique.[167]

2.4. Déroulement de la colposcopie :

La colposcopie passe par trois temps successifs : examen sans préparation, puis examen après application d'acide acétique à 3%, et finalement examen après application de solution de Lugol.[168] (Figures 44, 45)

- **Examen sans préparation :** (Figure 43) il permet de visualiser d'éventuelles leucorrhées, leur caractère, rechercher la présence de sang, et de déterminer la qualité de la glaire. Par la suite, il y a le nettoyage du col de ses sécrétions à l'aide d'une pissette de sérum physiologique pour éviter un essuyage traumatisant. Normalement, le col est rose uniforme.[168] Lorsque l'épithélium de recouvrement est très épais, il prend une couleur plus ou moins blanche. Par contre, quand cet épithélium est très mince voire absent, il apparaît rouge centré le plus souvent par l'orifice externe, car le stroma sous-jacent est mieux visible.[12]

C'est le meilleur moment pour visualiser le mieux les vaisseaux, analyser leur disposition, leur trajet et leur calibre, d'où l'intérêt de l'interposition du filtre vert avant la fin de l'examen sans préparation. Les anomalies sont plus évidentes en début d'expérience.[168]

- **Examen après application d'acide acétique à 3-5% :** après une attente de 30 secondes à 1 minute. Cette étape constitue probablement le temps le plus important de la colposcopie.[168] L'acide acétique est responsable de la déshydratation des cellules, la coagulation des protéines cellulaires et l'élimination du mucus. Lorsqu'on l'applique sur un épithélium contenant de fortes quantités de protéines cellulaires, la coagulation sera maximale et masquera la couleur rouge du stroma. C'est une réaction acidophile se

manifestant par un blanchiment notable de l'épithélium comparé à la couleur rosâtre habituelle du col normal. Cet effet, généralement visible à l'œil nu, dépend des taux de protéines cellulaires présents dans l'épithélium. Les modifications de coloration les plus spectaculaires se voient dans les zones qui sont le siège d'une intense activité nucléaire et dont les taux d'ADN sont élevés.[9] Ainsi, quand on badigeonne un épithélium normal d'acide acétique, il n'y aura pas de blanchiment et l'épithélium malpighien pâlit à peine. L'épithélium cylindrique devient facilement décelable composé de papilles coalescentes arrondies en petits « grains de raisin », parfois allongées en « doigts de gant », translucides.[168] Les CIN et les cancers invasifs se caractérisent par de nombreuses cellules indifférenciées et donc présentent de fortes quantités de protéines nucléaires, si bien que la coagulation est maximale et empêche la lumière de passer à travers l'épithélium. Dès lors, l'épithélium apparaît nettement blanc car le réseau vasculaire sous-épithélial est masqué. Par ailleurs, la réaction acidophile est limitée à la zone de remaniement, près de la jonction pavimento-cylindrique en cas de CIN alors que dans le cas d'un cancer, la totalité du col est souvent affectée.[9]

- **Examen après application de solution de Lugol** : c'est le test de Schiller. L'iode étant glycophile, l'application de solution iodo-iodurée de Lugol colore en brun-acajou l'épithélium malpighien normal car il est constitué de cellules différenciées et matures riches en glycogène dans ses couches superficielles. De la même façon, il n'y a pas de coloration si les cellules sont indifférenciées ou immatures. C'est le cas des zones affectées par une

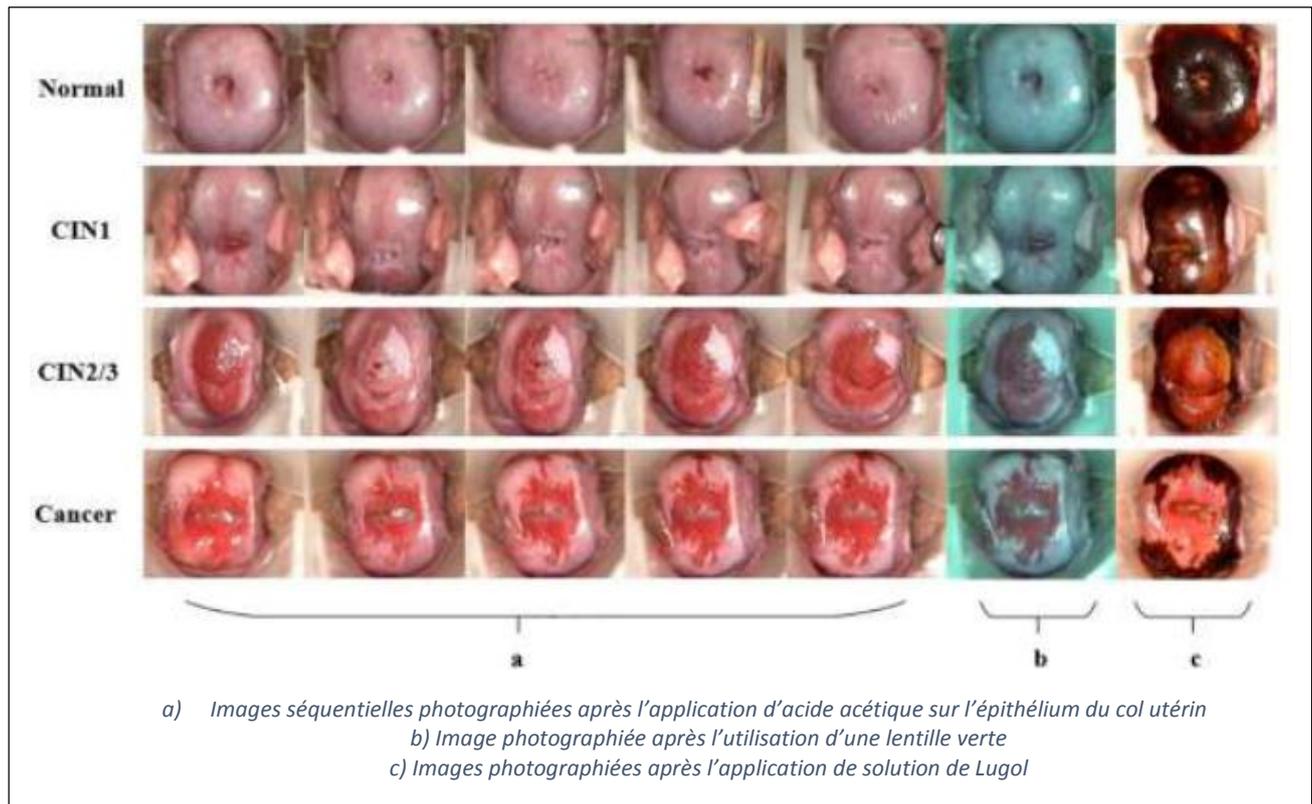
CIN ou un cancer invasif dites iodo-négatives, et apparaissent sous l'aspect de régions jaune moutarde ou safran, épaisses.[9], [168]

Une fois l'examen colposcopique est achevé, il est fondamental d'en consigner les données sur un schéma colposcopique[168] : (Voir **Annexe 2**).



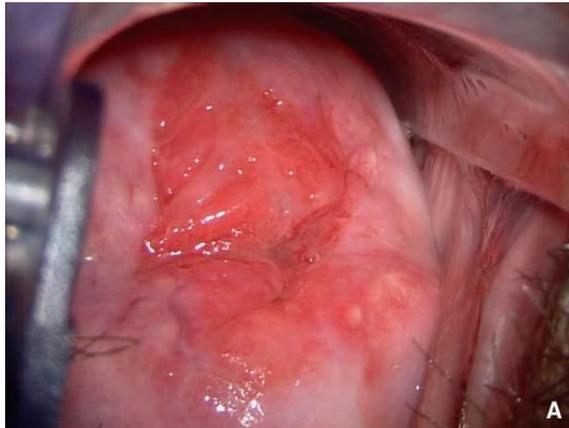
Figure 44:Aspect rose d'un col normal à l'examen sans préparation [168]

CERVICALES CIN2 (À PROPOS DE 30 CAS)

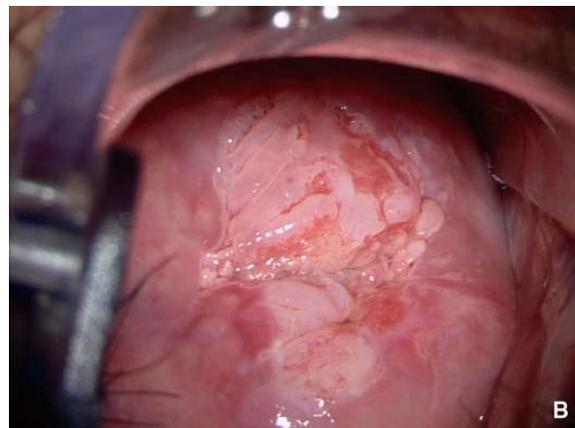


**Figure 45: Images photographées de coloscopie de 4 aspects du col utérin :
 Normal, CIN1, CIN2/3, et Cancer respectivement [1]**

CERVICALES CIN2 (À PROPOS DE 30 CAS)

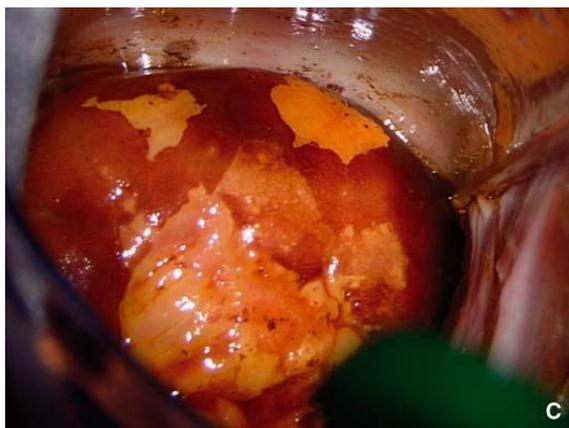


A) Aspect anormal, congestif d'un col à l'examen sans préparation



B) Même col après application d'acide acétique.

On voit que la zone rouge est devenue blanche, très acidophile



C) Même col après application de Lugol.

On voit que la zone rouge initiale a pris une couleur jaune chamois

Figure 46: Images photographiées des différentes étapes de l'examen colposcopique d'un col pathologique [168]

2.5. Classifications des tableaux colposcopiques :

Il existe plusieurs classifications utilisant toutes les mêmes termes dans le but de qualifier les images élémentaires en colposcopie.

2.5.1. Classification française de la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV) :

La classification colposcopique baptisée par Fernand Coupez et la SFCPCV (Société française de colposcopie et pathologie cervico-vaginale) en 1983 a été adoptée et aujourd'hui largement utilisée par la majorité des colposcopistes en France, mais également au sud de l'Europe. Elle utilise essentiellement une terminologie basée sur des tableaux colposcopiques précis à la place des images élémentaires :[12], [168]

- ✓ TAG1 (transformation atypique de grade 1 a et b) (Tableau 10)
- ✓ TAG2 (transformation atypique de grade 2 a ou b ou c) (Tableau 11)

Cette classification préconise la diffusion de la colposcopie par une terminologie simple, reproductible, suffisamment spécifique pour limiter les biopsies. Le démembrement de la zone de transformation atypique reflète en particulier tout l'effort de cette classification.[168] (Tableau 9)

Tableau 9:Classification de la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale.

<p>1. Col normal Exocol Zone de jonction Épithélium glandulaire</p> <p>2. Ectropion pur</p> <p>3. Transformation normale Séquelles de transformation normale</p> <p>4. Transformations atypiques Grade 1 (a, b) Grade 2 (a, b, c)</p> <p>5. Lésions diverses Polypes muqueux Papillomes - condylomes Colpites Endométriose Adénose Déciduose</p> <p>À toute rubrique peut être ajouté :</p> <ul style="list-style-type: none">- jonction visible : JV- jonction non visible : JNV- infection : I+- grossesse : G+- traitement hormonal : H+
--

Tableau 10: Terminologie colposcopique de la TAG 1 selon la SFCPCV :[168]

Transformation atypique grade 1 (TAG1)		
	TAG1a : période de début, de réparation active, le stade constitutionnel	TAG1b : période d'état
Sans préparation	Zone rouge périorificielle souvent lisse en périphérie (tissu malphigien) et plus irrégulière vers le centre (tissu cylindrique).	L'exocol apparaît normal ou discrètement congestif.
Après application d'acide acétique :	<p>Se dessinent trois couronnes concentriques formées de la périphérie vers l'orifice cervical par :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ Un épithélium malphigien normal ; ✚ Une zone blanche séparée de l'épithélium sain par un bord bien marqué en « coup de hache » correspondant à l'ancienne zone de jonction alors que vers l'intérieur la réaction acidophile se perd insensiblement dans les premières papilles cylindriques ; cette zone blanche peut avoir une surimpression vasculaire de type mosaïque ou ponctuation régulière ; ✚ L'épithélium glandulaire normal qui se poursuit dans l'orifice cervical. 	<p>La réaction acidophile a des bords externes bien marqués.</p> <p>La zone blanche est sans orifice glandulaire.</p> <p>La zone de jonction est en place.</p>
Après application de Lugol	Le bord de la réaction acidophile est net et parfois très découpé comme une carte géographique ; toute la zone acidophile est iodonégative.	Les bords sont nets, à l'emporte-pièce en périphérie.

Tableau 11: Terminologie colposcopique de la TAG 2 selon la SFCPCV :[168]

Transformation atypique grade 2 (TAG2)			
	TAG2a : stade constitutionnel immature ou peu mature	TAG2b : période d'état	TAG2c : stade de remaniement destructif
Sans préparation	Zone rouge, orificielle, sans limite nette, souvent lisse mais parfois irrégulière, voire mamelonnée.	Les zones rouges sont congestives, voire érosives et peuvent s'associer à des leucoplasies ; il peut exister des anomalies vasculaires.	Les zones rouges sont irrégulières, érosives, ulcérées, voire bourgeonnantes. L'hyperplasie vasculaire est à son maximum. Les hémorragies sont fréquentes à l'essuyage.
Après application d'acide acétique	La réaction acidophile est franche, souvent inhomogène avec des gradations dans le blanc, plus marquée vers l'orifice cervical qu'en dehors (aspect d'albumine coagulée). Il y a souvent adjonction de mosaïque et ponctuation. Les limites sont volontiers floues en périphérie, plus nettes au niveau de la zone de jonction. Les orifices glandulaires peuvent exister en dehors de la zone de progression, parfois épais en fente.	Il y a une réaction acidophile importante mais certaines zones restent rouges. Les lésions sont très accusées, à bords flous.	Les réactions acidophiles sont possibles mais le rouge et l'érosion l'emportent sur le blanc, l'épithélium de couverture ayant souvent disparu.
Après application de Lugol	La zone est théoriquement iodonégative à bords flous, mais elle peut être à bord encore nets et le lugol est volontiers hétérogène.	Identique à TAG2a.	Négatif à bords flous.

La TAG1 correspond principalement à des dystrophies de réparation d'un ectropion mais aussi à des condylomes et CIN1 en soulignant l'intérêt du Lugol hétérogène ou polytonal, en particulier à des lésions de haut grade. Les zones iodonégatives pures ne correspondent à des lésions que dans moins de 10 % des cas, la biopsie n'est pratiquée que si le frottis est anormal. En cas de zone iodonégative hétérogène, les lésions sont beaucoup plus fréquentes, une biopsie de première intention se voit justifiée.[168]

La TAG2 est pathologique dans au moins 75 % des observations. Elle correspond à une CIN :

- Parfois condylome plan ou lésion de bas grade ;
- Le plus souvent lésion de haut grade.

Dans ce cas, la biopsie d'emblée est souhaitable.[168]

Dans notre série, la colposcopie n'a été réalisée que chez le 1/3 des patientes. Les résultats étaient en faveur de transformation atypique grade 1 (TAG1) chez 4 patientes soit 13.3% des cas, et de transformation atypique grade 2 chez les 6 autres patientes soit 20% des cas.

2 .5.2. Classification de la Fédération internationale de la colposcopie (IFCPC) :

La terminologie proposée par la Fédération internationale de colposcopie (IFCPC) après le congrès de Rome (1990) et revisitée en 2002 à Barcelone est la plus utilisée dans le monde. Depuis Juillet 2012, elle s'est beaucoup rapprochée de celle de Coupez.[12], [168] Elle permet d'exprimer une conclusion diagnostique colposcopique en :

- ✓ Anomalies mineures : grade 1
- ✓ Anomalies majeures : grade 2

Cette classification internationale considère principalement les images unitaires qui seront classées en cinq catégories (Tableau 12). Les aspects anormaux sont décrits au niveau ou en dehors de la zone de transformation, et pour chaque image élémentaire (acidophilie, mosaïque, ponctuation, leucoplasie), il est précisé discret ou marqué. Par conséquent, une distinction est faite entre les modifications mineures et majeures, en précisant à chaque fois leur topographie par rapport à la zone de transformation :[168]

- Mineures : mosaïque fine, ponctuation fine, leucoplasie mince, acidophilie légère ;
- Majeures : mosaïque grossière, ponctuation grossière, leucoplasie épaisse, vaisseaux atypiques, érosion, acidophilie dense.

Cette terminologie reste très descriptive (images élémentaires), pas toujours reproductible d'un observateur à un autre, mais elle permet de mieux identifier le pathologique.[168]

Tableau 12: Nomenclature recommandée par la Fédération internationale de

1. Aspects normaux	
A. Épithélium stratifié originel	
B. Épithélium cylindrique	
C. Zone de transformation normale	
2. Aspects anormaux	
A. Au niveau de la zone de transformation	B. En dehors de la zone de transformation exocol et vagin
1. Épithélium acidophile (préciser discret ou marqué)	1. Épithélium acidophile (discret ou marqué)
a : plat	a : plat
b : micropapillaire ou cérébriforme	b : micropapillaire ou cérébriforme
2. Mosaïque (préciser discrète ou marquée)	2. Mosaïque (préciser discrète ou marquée)
3. Ponctuation (préciser discrète ou marquée)	3. Ponctuation (préciser discrète ou marquée)
4. Leucoplasie (préciser discrète ou marquée)	4. Leucoplasie (préciser discrète ou marquée)
5. Zone iodonégative	5. Zone iodonégative
6. Vascularisation atypique	6. Vascularisation atypique
3. Suspicion colposcopique de cancer invasif	
4. Examen non satisfaisant	
A. Jonction squamocylindrique non visible	
B. Inflammation ou atrophie sévère	
C. Col non visible	
5. Lésions diverses	
A. Surface micropapillaire non acidophile	
B. Condylome exophytique	
C. Inflammation	
D. Atrophie	
E. Ulcère	
F. Autres	

1.6. Caractéristiques colposcopiques des néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 2 :

Le diagnostic colposcopique des néoplasies cervicales nécessite une bonne compréhension et l'identification de quatre caractéristiques principales : coloration et intensité de la réaction acidophile (blanchiment à l'acide acétique), marges et aspect de surface des zones acidophiles, vascularisation et coloration à l'iode.[172] La néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 2, étant classée comme lésion de haut grade, se caractérise par certains aspects à la colposcopie :

- **A l'examen sans préparation** : L'épithélium anormal apparaît plus foncé (rouge, hyperémique) que l'épithélium normal. Les caractéristiques vasculaires les plus souvent associées aux lésions de haut grade sont les ponctuations larges (Figure 46) et les mosaïques larges. (Figures 47 and 48). Ce sont des vaisseaux de fort diamètre, séparés par des distances intercapillaires importantes.[172]

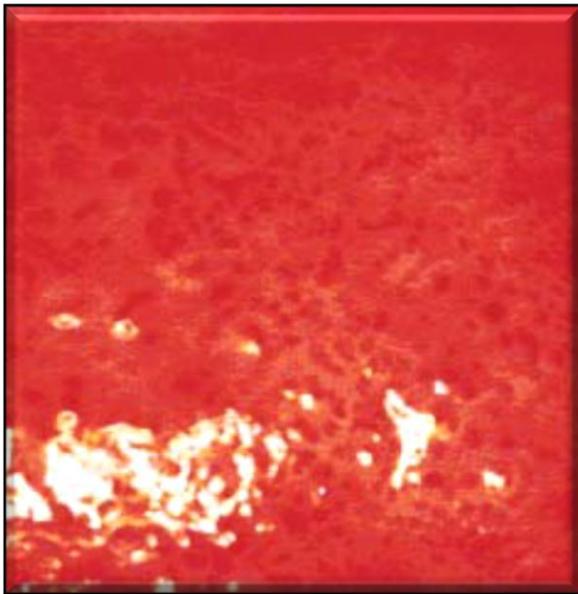


Figure 47: Ponctuations larges[172]

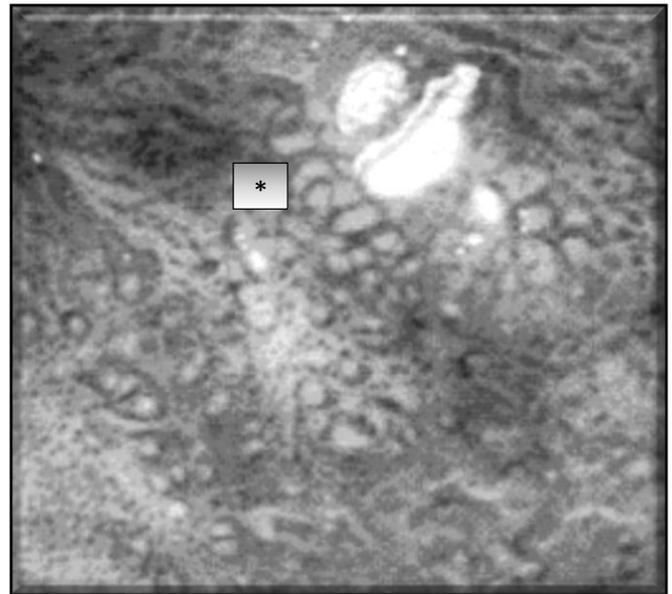


Figure 48:47 : (*) Mosaïques

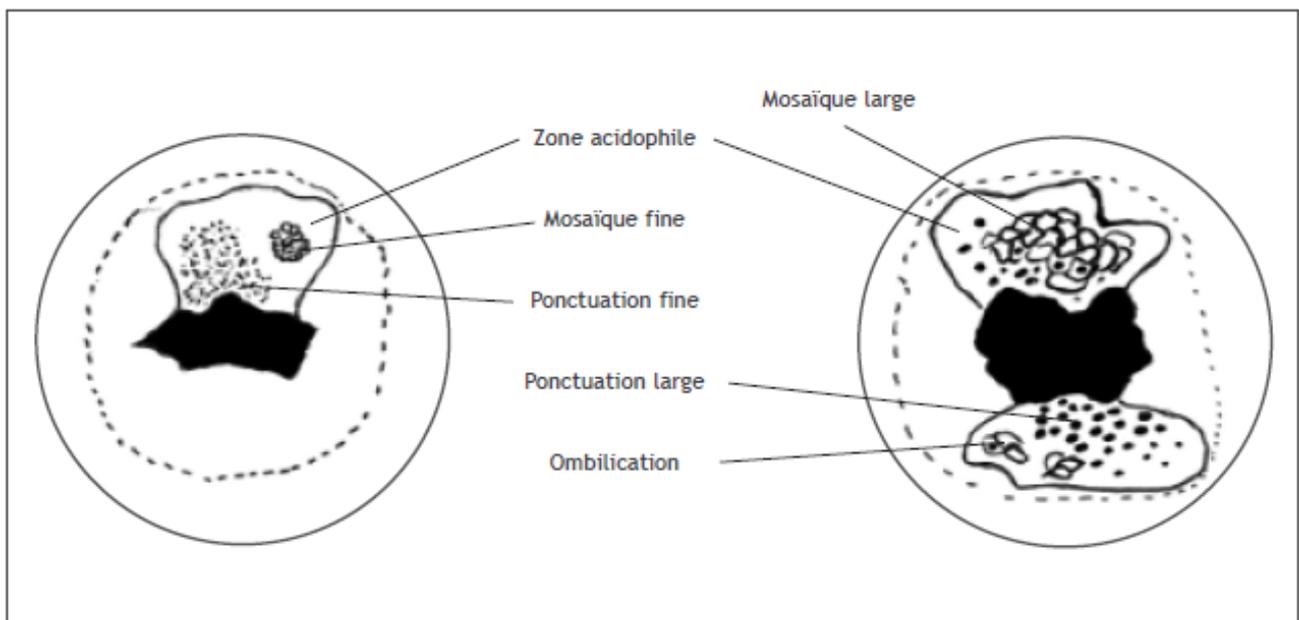


Figure 49:Schéma représentant des ponctuations et des mosaïques.[172]

- **Après application d'acide acétique à 5%** : La CIN 2 se caractérise par des régions acidophiles épaisses, denses, ternes, opaques ou d'un blanc grisâtre, aux bords bien nets et réguliers un peu surélevés qui s'enroulent sur eux-mêmes. Des lésions plus hétérogènes et plus étendues peuvent

s'étendre parfois jusque dans le canal endocervical. La surface de ces zones acidophiles tend généralement à être moins lisse, voire irrégulière et nodulaire. Une lésion acidophile est dite de haut grade si on y distingue un ou plusieurs bords surélevés à l'intérieur, ainsi que différentes intensités de coloration au sein de la même lésion.[172] (Figures 49, 50)

Ces lésions de haut grade affectent le plus souvent les deux lèvres du col.[173]

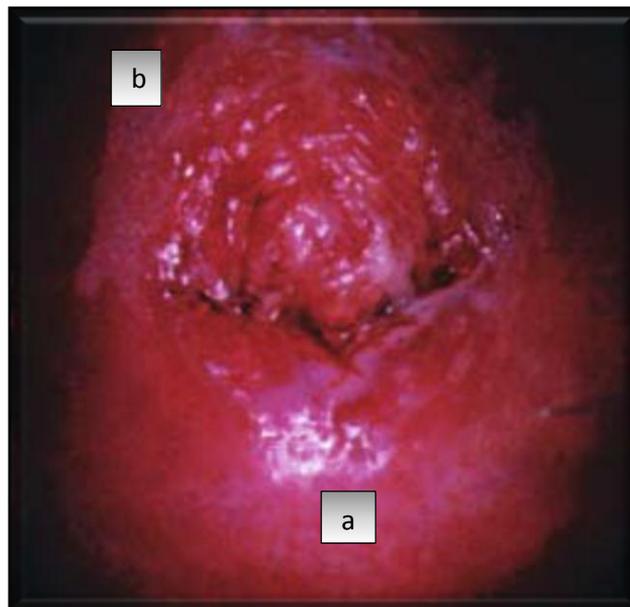


Figure 50: Lésions acidophiles dans une CIN 2 avec des ponctuations larges (a) et des mosaïques larges (b).[172]

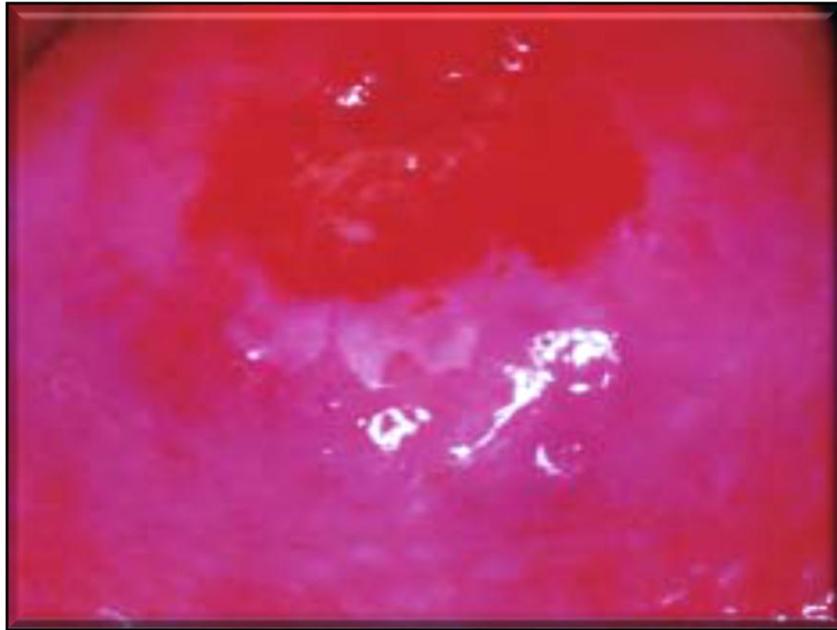


Figure 51:Aspect colposcopique d'une lésion CIN 2 après application d'acide acétique : Zone acidophile dense bien délimitée avec des marges régulières et une mosaïque large.[172]

- **Après application du soluté de Lugol** : Les lésions CIN 2 ne contiennent que très peu ou pas de glycogène et ne prennent donc pas la coloration à l'iode lorsqu'elles sont exposées au soluté de Lugol ; elles apparaissent jaune moutarde ou safran.[172] (Figure 51)

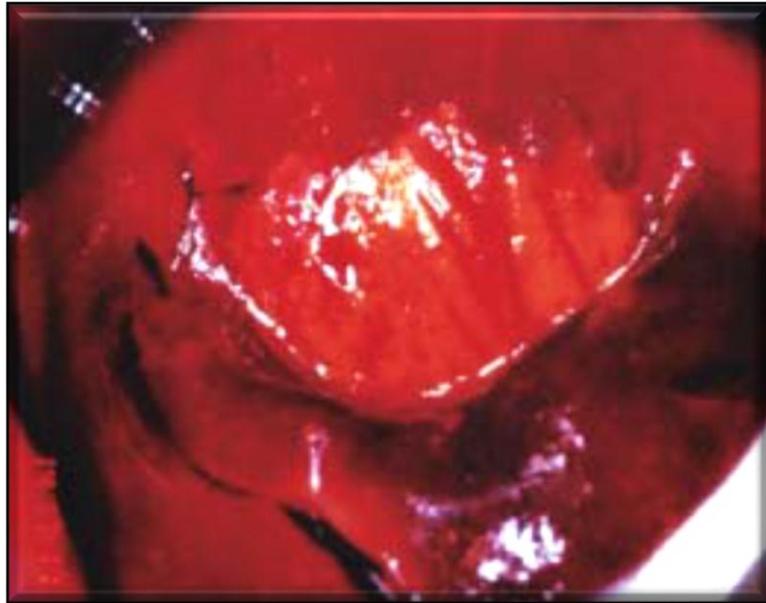


Figure 52:Aspect colposcopique d'une lésion CIN 2 après application du soluté de Lugol : Zone iodo-négative jaune moutarde sur la lèvre antérieure.[172]

3. La biopsie cervicale :

La biopsie dirigée sous contrôle colposcopique et après un frottis anormal constitue l'examen de référence ou « l'étalon-or » du diagnostic des lésions précancéreuses cervicales. Elle complète l'impression colposcopique par un diagnostic histologique optimisant ainsi les performances de la colposcopie.[174]

Elle peut être réalisée directement si la lésion est visible au spéculum.

Si la JPC ou la zone de remaniement se trouvent partiellement ou complètement cachées dans le canal endocervical, un spéculum cervical doit être utilisé pour visualiser l'ensemble de la lésion, et un curetage endocervical doit être effectué pour prélever un échantillon pour analyse histologique.[175]

De ce fait, lorsque la zone de jonction n'est pas visible à la colposcopie, la fiabilité de la biopsie a tendance à baisser de 88,8 % à 58,3 %. Skehan a évalué le risque de sous-estimer une CIN3 ou une micro-invasion en l'estimant à 54 % et Burney à 41,7 %.[176]

La biopsie cervicale consiste à réaliser des prélèvements de petits échantillons de tissu anormal pour les examiner au microscope afin d'obtenir un diagnostic.[8] La zone d'apparence la plus suspecte doit toujours être biopsiée en premier quelle que soit la localisation cervicale.[165] Dans l'intention d'améliorer la précision de la colposcopie, au moins deux fragments biopsiques doivent être prélevés.[170] Le prélèvement s'effectue à l'aide d'une pince à biopsie spéciale (Figure 52), par un personnel formé.[8]

L'utilité de la biopsie consiste à déterminer la sévérité du stade des modifications cellulaires au niveau du col et éliminer la présence d'un cancer. Après qu'elles soient examinées, les biopsies sont classées en différents stades : normal, néoplasie cervicale intra-épithéliale (de bas grade (CIN1), ou de haut grade (CIN2+)), ou carrément un cancer invasif ; dont le traitement diffère selon la sévérité.[8]

Le spécimen peut être orienté sur du papier et mis dans un flacon séparé étiqueté (quant à la position radiale à l'heure du site de la biopsie) contenant du formol tamponné à 10%.[165]

In fine, l'état de la maladie cervicale est représenté de façon valide par un examen colposcopique et une biopsie dirigée du foyer le plus grave de la néoplasie cervicale. Les résultats du frottis cytologique, de l'évaluation histologique et de l'impression colposcopique conditionnent collectivement la prise en charge appropriée de la patiente.[165]

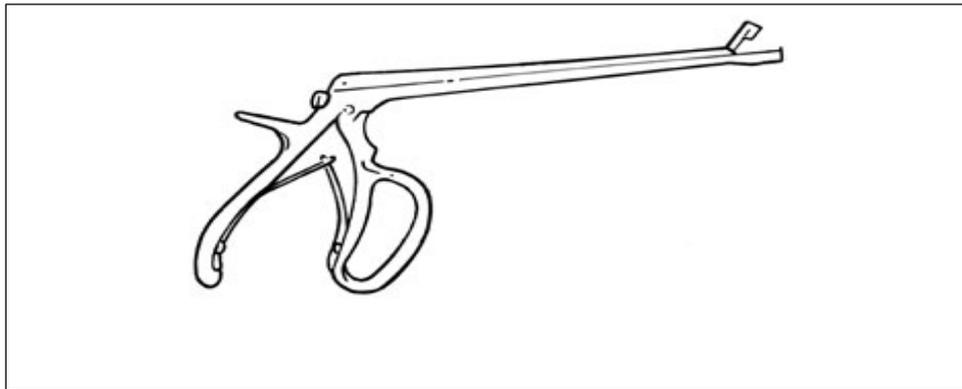


Figure 53: Pince à biopsie du col de l'utérus[8]

Dans notre contexte, la biopsie représente le seul examen qui permet de poser et de confirmer le diagnostic des CIN. Elle a été réalisée chez toutes nos patientes, de façon directe chez les 2/3 des femmes, et sous contrôle colposcopique chez le 1/3 restant. L'étude histologique de tous les échantillons était en faveur de néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 2.

Selon une étude menée par ALTS Group aux États-Unis portant sur 3488 patientes ayant un FCV classé ASC-US, D.Solomon et al. ont montré que la biopsie dirigée par colposcopie n'est pas performante pour évaluer complètement les lésions précancéreuses, étant donné que 8,6% des CIN3 et 50% des CIN2 confirmées sur pièce de résection, avaient été identifiées comme CIN1 après colposcopie-biopsie. Quand la colposcopie-biopsie n'était pas satisfaisante, une lésion de haut grade (CIN3) était retrouvée après résection dans 10% des cas.[177]

La concordance entre le résultat de la biopsie dirigée par la colposcopie et celui de la conisation dans la littérature est de 70% environ :

En 2006, une étude portant sur 352 patientes, réalisée par S.Boonlikit et al. a montré un taux de 66,2% de concordance entre le résultat histologique obtenu lors de la biopsie dirigée par colposcopie et celui de la pièce opératoire de résection.[178]

Dans le même sens, une autre étude menée par J.Starzewski et al. en 2003, portant sur 104 patientes, rejoint les données précédentes avec une compatibilité de 64,5% entre les résultats histologiques de la biopsie dirigée et ceux de la pièce opératoire.[179] ;

Toutefois, les déductions de notre étude semblent être en désaccord avec celles de la littérature, puisque les résultats de l'étude anatomopathologique des pièces de résection sont à 100% compatibles avec ceux de la biopsie dirigée sous colposcopie.

IV. TRAITEMENT DES LESIONS CERVICALES INTRA-EPITHELIALES

DE GRADE 2 (CIN2) :

1. Objectifs du traitement :

Les néoplasies cervicales intra-épithéliales demeurent des lésions asymptomatiques.[4] Globalement, les CIN 2 ne régressent que dans 40% des cas avec un risque important de progression vers un cancer invasif ; ce qui impose la réalisation d'un geste thérapeutique.[174], [180] Le trépied colposcopie-cytologie-histologie permet de déterminer les principales indications thérapeutiques et les modalités de traitement les plus adaptées.[4]

L'objectif du traitement est de détruire les zones du col de l'utérus où la lésion précancéreuse a été identifiée.[8] Sous des conditions précises, on peut opter pour l'abstention thérapeutique de certaines lésions susceptibles de régresser spontanément. L'efficacité et la moindre iatrogénie constituent les principales conditions dans le choix de la méthode et l'étendue du traitement. L'efficacité dans la prévention du cancer du col de l'utérus se résume dans l'ablation ou la destruction la plus complète possible de l'épithélium pathologique. La moindre iatrogénie impose,

quant à elle, la conservation d'un maximum d'épithélium et de stroma sains afin d'éviter les troubles fonctionnels et de préserver les fonctions du col dans la fécondation, le maintien de la grossesse et l'accouchement chez ces patientes, qui sont désormais de plus en plus souvent nullipares au moment du diagnostic.[4]

2. Méthodes thérapeutiques :

Toute femme avant d'être traitée doit recevoir des informations précises par un agent de la santé sur les procédures à utiliser afin de faire son propre choix de la technique. Le consentement de la patiente (écrit ou oral) est obligatoire avant la réalisation de toute procédure.[8]

Le choix du traitement doit répondre à certains critères :[8]

- Les avantages et les inconvénients de chaque méthode
- L'emplacement, l'étendue et la gravité de la lésion
- Les coûts et les ressources nécessaires pour fournir un traitement
- La formation et l'expérience de l'agent de santé.

Deux principales catégories de méthodes thérapeutiques des néoplasies cervicales intra-épithéliales sont disponibles : les méthodes destructrices et les méthodes d'exérèse.[8], [13]

2.1. Méthodes destructrices :

L'absence de pièce opératoire est le principal inconvénient de toutes ces méthodes. L'impossibilité de réaliser un examen histologique prive le thérapeute de deux informations fondamentales : le caractère complet ou non du traitement et la sévérité exacte de la lésion et plus particulièrement concernant l'existence d'un foyer micro-invasif ou invasif occulte, non détecté auparavant à la colposcopie.[13]

Entre 0,5 et 8% de cancers sont de ce fait découverts à l'examen des pièces d'exérèse.[181], [182] Pour limiter ce risque, le traitement destructeur ne doit être pratiqué qu'en l'absence de signes de gravité colposcopique, pour des lésions de petite taille parfaitement visibles et en cas de colposcopie satisfaisante. En pratique, une application de Lugol permet de définir les limites externes de la lésion que le traitement destructeur comme l'exérèse doit dépasser avec une marge de sécurité d'environ 3mm.[13]

2.1.1 Electrocoagulation :

Cette technique consiste à réaliser une coagulation des tissus par le passage d'un courant de haute fréquence. Il s'agit d'une méthode économique vu que l'appareil est disponible dans la plupart des blocs opératoires pour les actes de chirurgie classique. Le fait d'utiliser une lame ou une boule permet une destruction étendue en superficie. L'utilisation d'une pointe pouvant être enfoncée dans le tissu cervical a pour rôle de détruire en profondeur (théoriquement jusqu'à 7 mm), mais sans précision ni contrôle. La diffusion thermique entraîne des altérations tissulaires responsables de phénomènes de rétraction tissulaire et donc une mauvaise cicatrisation pouvant gêner la surveillance ultérieure.[13]

2.1.2 Congélation cellulaire par cryothérapie :

Le principe de cette technique est de réaliser une cryonécrose des tissus par congélation des cellules à une température située entre -20 et -40 °C. Cette congélation est obtenue en appliquant un disque de métal (appelé cryode ou sonde cryogénique) porté à très basse température à la surface des lésions précancéreuses pendant environ trois minutes. (Figure 53) Cette cryode est refroidie en utilisant de la neige carbonique (dioxyde de carbone : CO₂) ou de l'azote liquide (monoxyde

d'azote : N₂O) contenu dans un réservoir. La cryonécrose tissulaire est limitée à une profondeur ne dépassant pas les 5 mm. Elle a lieu suite à deux phases de congélation séparées par un intervalle de cinq minutes. Les grandes lésions nécessitent parfois plusieurs applications contiguës de la cryode.[8], [13]

Sa réalisation est généralement si bien tolérée (une légère sensation désagréable seulement) qu'elle peut être effectuée sans anesthésie. La zone congelée guérit de façon progressive et est remplacée par un épithélium normal.[8], [13]

Les avantages de cette méthode se résument au faible coût et au faible risque d'hémorragie peropératoire.

Ses principaux inconvénients regroupent l'absence de contrôle de la profondeur de la destruction et la difficulté d'application des cryodes en cas de remaniement cicatriciel ou de lésion jonctionnelle.

Plusieurs auteurs réservent cette méthode aux petites lésions sans extension endocervicale.[13]

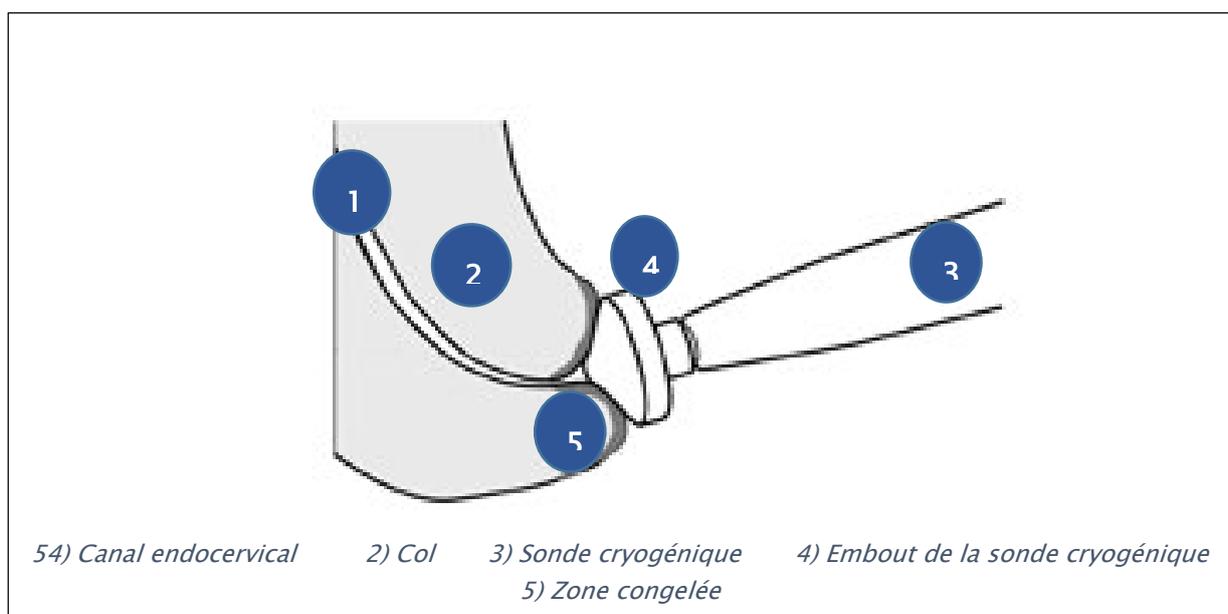


Figure 55:Position de la sonde cryogénique sur le col et congélation.[8]

- ♣ **Critères à remplir :** Les femmes dont le dépistage est positif et qui présentent des lésions CIN2+ confirmées histologiquement sont éligibles au traitement par cryothérapie si la totalité de la lésion et de la JPC sont visibles, et que la lésion ne recouvre pas plus que les trois quarts de l'exocol. Les patientes ne doivent pas subir de cryothérapie si la lésion est plus large que la sonde cryogénique utilisée ou si elle s'étend à l'intérieur du canal endocervical et en cas de suspicion de cancer invasif.[8]
- ♣ **Après l'intervention :** La régénération du tissu cervical dure environ un mois. La patiente doit être avertie qu'elle peut pendant cette période avoir des pertes aqueuses abondantes et doit éviter d'avoir des rapports sexuels jusqu'à la disparition de ces pertes, ou utiliser des préservatifs si elle n'est pas en mesure de respecter l'abstinence sexuelle.[8]

2.5.1. Vaporisation au laser :

Les tissus sont détruits à l'aide d'un faisceau lumineux monochromatique infrarouge, unidirectionnel et de forte densité d'énergie. L'énergie transmise aux tissus est proportionnelle à la puissance d'émission et inversement proportionnelle à la surface d'impact du faisceau. Une densité d'énergie élevée entraîne une vaporisation tissulaire due à l'ébullition des molécules d'eau dans les cellules. L'hémostase des vaisseaux de petits calibres est obtenue à la suite d'émission de faisceaux avec une densité d'énergie plus faible.

La faible propagation de l'énergie cantonne les dégâts thermiques à 0,1-0,5mm et favorise la précision du geste et la qualité de la cicatrisation. Les autres avantages de la méthode rassemblent la possibilité d'une destruction complète des tissus sur une profondeur pouvant atteindre 7mm avec un contrôle colposcopique permanent,

la modulation des effets de vaporisation et de coagulation, et la possibilité de pouvoir réaliser une conisation et une vaporisation complémentaire sans changer d'instrument. Ce type de traitement se caractérise par le parfait contrôle de la profondeur, ce qui permet son utilisation en toute sécurité pour traiter les lésions vaginales associées. La majorité des vaporisations sont réalisées sous anesthésie locale.

Le coût du matériel et de maintenance représente le principal inconvénient du traitement au laser.[13]

2.2. Méthodes d'exérèse :

L'avantage majeur des méthodes d'exérèse réside dans la disposition d'une pièce opératoire dont l'analyse anatomopathologique permet de confirmer le caractère complet du traitement[183] et évite de méconnaître les cancers invasifs ou micro-invasifs sous-estimés au bilan colposcopique initial.[181], [182] Pour améliorer l'appréciation du caractère complet de la résection, certains préconisent un curetage endocervical associé à la conisation malgré des valeurs prédictives imparfaites.[184] En raison du faible coût et de la simplicité de la technique, les conisations à l'anse diathermique ont presque complètement remplacé les conisations au bistouri froid ou au laser.[185]

2.2.1 Conisation au bistouri froid :

La conisation à froid consiste à exciser une région en forme de cône du col de l'utérus comprenant à la fois une partie de sa paroi externe (exocol) et de sa paroi interne (endocol) (Figure 54). La quantité de tissu retiré dépend de la taille de la lésion et de la probabilité de trouver un cancer invasif. Le tissu prélevé est envoyé à un

laboratoire d'anatomopathologie pour analyse diagnostique et histologique afin de s'assurer que tous les tissus anormaux ont été retirés.[8]

L'avantage de cette technique est d'éviter les artefacts thermiques qui peuvent interférer avec l'interprétation anatomopathologique. Elle est généralement réalisée sous anesthésie générale, mais est parfaitement réalisable sous anesthésie locale.[13] Pour limiter les saignements peropératoires, la ligature préventive des artères cervicovaginales et l'infiltration du tissu cervical par une solution vasoconstrictive peuvent être effectuées. L'hémostase définitive est obtenue par la suture cervicale, soit à l'aide de points de Sturmdorf, qui sont très invaginants, soit à l'aide d'un surjet passé de la muqueuse exocervicale au voisinage du néo-orifice. Ces sutures induisent souvent des cicatrices rétractiles, chose qui peut gêner la surveillance ultérieure.[186], [187] La fréquence des hémorragies secondaires est comprise entre 2 et 15 %. Ces hémorragies sont généralement traitées par un simple méchage, une électrocoagulation ou une suture hémostatique élective.[187]

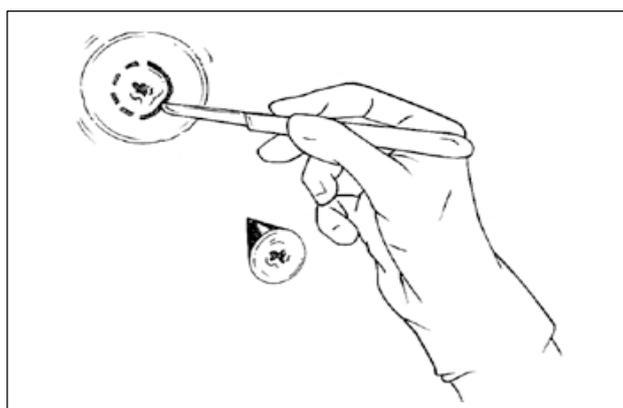


Figure 56:Réalisation d'une conisation au bistouri froid.[8]

- ♣ **Critères à remplir :** La conisation à froid est réservée aux cas ne pouvant pas être traités par cryothérapie ou par résection à l'anse diathermique (RAD).

Elle peut être utilisée en cas de lésions précancéreuses glandulaires ou de cancer micro-invasif du col de l'utérus.

- ♣ **Après l'intervention** : La guérison du tissu cervical prend une durée de 4 à 6 semaines environ selon l'ampleur de l'intervention. Après la conisation à froid, la patiente doit être prévenue qu'elle pourra ressentir de légères crampes pendant quelques jours et présenter des pertes vaginales sanglantes qui prendront une couleur jaunâtre après 7 à 14 jours. Elle doit également éviter d'avoir des rapports sexuels durant cette période, ou utiliser des préservatifs si elle n'est pas en mesure de respecter l'abstinence sexuelle.[8]

2.2.2 Conisation au laser :

Il y a une trentaine d'années, la conisation au laser s'est imposée comme une alternative efficace à la conisation au bistouri froid en raison de sa précision et de la qualité de l'hémostase qui peut être obtenue sans sutures cervicales.[13]

La conisation au laser peut être réalisée sous anesthésie locale. L'utilisation d'un laser à haute densité d'énergie avec un faisceau focalisé (moins de 1 mm de diamètre) permet une coupe très précise avec une profondeur de diffusion thermique inférieure à 0,5 mm, ne gênant l'interprétation histologique que de 0,05 à 0,1 mm.[13]

La cicatrisation est obtenue en 3 à 4 semaines, et sa qualité est conditionnée par la faible diffusion thermique de cette technique. La conisation réalisée sous contrôle colposcopique soit par l'intermédiaire d'un micromanipulateur directement adapté au colposcope, soit à l'aide d'une pièce à main, a le pouvoir d'adapter précisément les dimensions de l'exérèse à la taille et à la situation de la lésion. La profondeur des conisations au laser peut varier entre 15 et 35mm. La diminution des

saignements écarte les sutures hémostatiques et raccourcit le geste opératoire dont la durée moyenne varie entre 9 et 17 minutes. Un complément d'hémostase peut être effectué par l'impact défocalisé du rayon laser.[13]

2.2.3 Conisation ou résection à l'anse diathermique :

La résection à l'anse diathermique (RAD), ou Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) en anglais, consiste à enlever les zones anormales du col de l'utérus à l'aide d'une fine anse métallique liée à un générateur électrochirurgical. Cette anse permet de couper les tissus et d'assurer l'hémostase simultanément. Cette hémostase est ensuite suppléée à l'aide d'une électrode à boule. (Figure 55).[8]

La RAD est conçue pour éliminer complètement les lésions ainsi que les zones de remaniement. Le tissu prélevé peut être envoyé à un laboratoire pour un examen histopathologique, ce qui permet d'évaluer l'étendue de la lésion.[8]

La RAD a donc un double objectif : elle élimine et ainsi traite les lésions précancéreuses et permet d'obtenir des échantillons pour un examen histopathologique.[8]

Cette technique a connu une expansion incroyable en raison de son coût faible, de son apprentissage facile et de la simplicité de sa mise en œuvre. La rapidité de la procédure constitue l'un de ses principaux avantages. Elle est réalisée dans la très grande majorité des cas en ambulatoire (consultation externe ou dans une unité de chirurgie ambulatoire) sous anesthésie locale et prend généralement moins de 30 minutes. Cependant, après la RAD, la patiente doit rester quelques heures dans le service de consultations externes pour s'assurer qu'aucune hémorragie ne surviendra.[8], [13]

La forme et la taille de l'anse doivent être adaptées à la lésion afin d'obtenir une exérèse complète et une préservation maximale de tissus cervicaux sains.[13].

Les anses actuellement disponibles sur le marché sont soit de taille fixe comprise entre 10 et 25mm de diamètre, soit de taille variable.

Lorsque la hauteur de la résection à réaliser est supérieure au diamètre de l'anse, une résection endocervicale complémentaire avec une anse de petit diamètre peut être nécessaire. Dans ces cas, l'identification et l'orientation précises des différents fragments sont essentielles pour une bonne interprétation anatomo-pathologique, notamment pour apprécier le caractère complet de la résection.[13]

La résection endocervicale a été proposée chez les patientes dont la limite supérieure de la lésion n'est pas visible à la colposcopie, car l'analyse histologique de cette recoupe confirme plus facilement la complétude de l'exérèse. Grâce à ces recoupes, la profondeur moyenne des RAD peut atteindre 30mm. En cas de lésions exocervicales très étendues, une destruction périphérique par électrocoagulation ou par vaporisation est envisagée afin d'éviter une exérèse trop importante.[13]

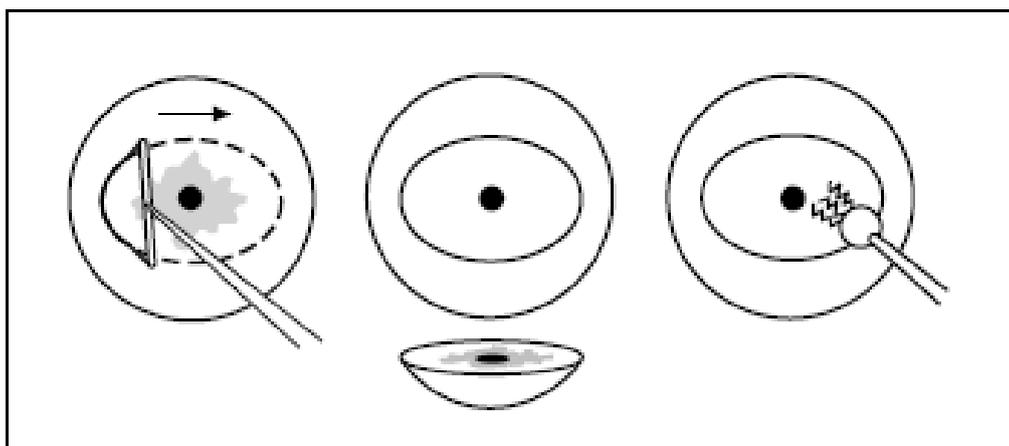


Figure 57: Résection à l'anse diathermique de l'exocol en un seul passage : exérèse de la lésion à l'aide d'une anse métallique et hémostase à l'aide d'une électrode à boule.[8]

- ♣ **Critères à remplir :** Les femmes dont le dépistage s'avère positif et qui présentent des lésions CIN2+ confirmées histologiquement sont éligibles au traitement par RAD s'il n'y a pas de suspicion de cancer invasif.[8]
- ♣ **Après l'intervention :** La régénération du tissu cervical dure environ un mois. Il faut avertir la patiente qu'elle pourra ressentir de légères crampes pendant quelques jours et présenter des pertes vaginales pendant un mois au maximum. Ces pertes pourront s'accompagner de saignements pendant 7 à 10 jours, puis prendre une couleur jaunâtre. La patiente doit donc aussi être avertie qu'elle doit éviter d'avoir des rapports sexuels durant cette période, ou utiliser des préservatifs si elle n'est pas en mesure de respecter l'abstinence sexuelle.[8]

3. Indications thérapeutiques :

Bien que la régression spontanée d'une néoplasie intraépithéliale cervicale de type 2 (CIN 2) soit possible dans près de 40 % des cas, un tel diagnostic impose classiquement la réalisation d'un traitement d'exérèse. Toutefois, ce type de traitement expose à des complications obstétricales, à la mortalité et à la morbidité néonatale qui en découlent, ainsi qu'au risque de compromettre le suivi post-thérapeutique par sténose de l'orifice cervical.[174]

La compréhension de l'histoire naturelle des CIN 2 et de la morbidité des traitements conservateurs nous contraint de raffiner nos indications thérapeutiques et de reconsidérer la place de l'abstention thérapeutique ainsi que celle de l'utilisation des traitements destructeurs dans cette indication.[174]

Le risque d'erreur de diagnostic initial et en particulier le risque d'ignorer une lésion micro-infiltrante constitue la principale limite à l'abstention thérapeutique et aux traitements destructeurs.[174]

Pour pallier à ces difficultés, Mergui et al., dans leur récente proposition d'une « méthode d'évaluation de risque et d'aide à la décision thérapeutique », se sont fondés sur cinq facteurs qui influencent significativement les performances diagnostiques du couple colposcopie-biopsie et le risque de méconnaître une lésion micro-invasive sous-jacente afin de guider le clinicien dans le choix de sa prise en charge thérapeutique. Ces cinq facteurs incluent : l'impression colposcopique, le type de la JPC, l'étendue de la lésion, l'âge de la patiente et la concordance des résultats du FCV et de la biopsie cervicale.[188], [189] La méthode consiste à attribuer trois niveaux de gravité progressivement croissants à l'aide de codes de couleur universels (vert, orange et rouge) pour chacun de ces facteurs en fonction du risque de manquer une lésion sous-jacente. (Tableau 13).

Tableau 13: Critères décisionnels pour le choix du traitement des lésions intraépithéliales du col de l'utérus[174]

Critères décisionnels	Grade		
	1	2	3
	Code vert	Code orange	Code rouge
Impression colposcopique	Absence de signes de gravité	Impression colposcopique intermédiaire	Présence de signes de gravité faisant évoquer la possibilité d'un début d'invasion
Type de la zone de transformation/ position de la lésion	Type 1	Type 2	Type 3
Surface de la lésion	Q1	Q2	Q3-Q4*
Age de la patiente (ans)	20 à 30	31 à 39	≥ 40
Résultats cyto-histologiques	Résultats concordants évocateurs d'une CIN 1	Résultats concordants évocateurs d'une CIN 2	Résultats discordants ou évocateurs d'une CIN 3

L'existence d'un seul critère de grade 3 (code rouge) ou de deux critères de grade 2 (code orange) exige un traitement d'exérèse, a priori par résection à l'anse, permettant d'obtenir une analyse histologique de la pièce opératoire et de ne pas méconnaître une micro-invasion. Un traitement destructeur ou une simple

surveillance ne pourrait être considéré que s'il n'existe qu'un seul critère de grade 2 (code orange) ou si les cinq critères sont de grade 1 (code vert). La seule exception serait les CIN 1 étendues sur trois ou quatre quadrants chez une femme de moins de 30 ans pour laquelle l'abstention thérapeutique reste indiquée*.[174]

De ce fait, une abstention thérapeutique ou un traitement destructeur est envisageable pour une CIN 2 diagnostiquée chez une femme de moins de 30 ans dont la lésion cervicale est étendue à un seul quadrant, avec une zone de transformation de type 1, ne présentant aucun signe de gravité en colposcopie et dont les résultats du FCV sont en accord avec les résultats de la biopsie cervicale.[190]

L'attitude d'abstention thérapeutique adoptée requiert une surveillance régulière de la lésion CIN 2, et suppose la réalisation d'une conisation secondaire immédiate en cas d'aggravation de cette lésion, voire simplement en cas de persistance de la CIN2 au-delà de 18 mois.[13]

Dans tous les autres cas, un traitement d'exérèse sera indiqué. Les dimensions de l'exérèse dépendent à la fois de la taille et de la situation de la lésion sur le col.[13]

La conisation constitue le traitement de référence pour les CIN de haut grade.[185]

La réalisation d'une résection à l'anse sous guidage colposcopique direct par un opérateur expérimenté est préférée.[174]

Dans notre formation, la conisation à l'anse diathermique conventionnelle a été réalisée chez 29 patientes soit environ 97% des cas, au bloc opératoire sous anesthésie locale nécessitant des hospitalisations ambulatoires qui durent quelques heures après le geste thérapeutique. Cependant, une amputation cervicale a été réalisée chez 1 femme (3% des cas).

Au final, le traitement des CIN, qu'il soit destructeur ou d'exérèse, a une excellente efficacité, estimée à 80–95 %.[174], [191] À ce jour, il ne semble pas y avoir de traitement plus efficace pour les CIN qu'un autre.[192] Ainsi, le choix du type de traitement ne sera pas basé sur des critères d'efficacité, mais prendra en compte d'autres arguments : la possibilité d'une analyse histologique de la zone traitée et la morbidité à court et à long terme à laquelle la technique choisie expose la patiente. Il convient de noter que, pour les traitements de résection, l'état de la marge de résection affecte directement le risque de lésion résiduelle et de récurrence.[193]–[195] Ce risque existe même avec des marges saines. Il est alors estimé à 3 % et monte à 18 % en cas de marges envahies.[196]

V. COMPLICATIONS POST-THERAPEUTIQUES :

A. Complications immédiates :

Parmi les complications immédiates figurent les hémorragies, les infections et les douleurs per-opératoires.

1. Les hémorragies :

Les hémorragies sont en général de faible abondance. Elles apparaissent entre 4 et 10 jours durant la phase de cicatrisation, correspondant le plus souvent à la chute des escarres et nécessitent rarement un traitement spécifique.[171]

Les saignements peropératoires et postopératoires graves sont moins fréquents avec la conisation au laser (1,7%) et la conisation à l'anse diathermique (1,3%) qu'avec la conisation au bistouri froid (4,6%).[90], [171]

Dans notre série, nous n'avons pas noté de complications hémorragiques ni en phase immédiate ni en phase de cicatrisation.

2. Les infections :

Les infections pelviennes demeurent exceptionnelles après vaporisation du fait de l'absence de manipulation cervicale pendant le traitement et de l'absence de nécrose tissulaire associée à une faible diffusion thermique de l'effet laser. A l'inverse, des infections pelviennes sévères se développent parfois après électrocoagulation ou cryothérapie. La nécrose tissulaire provoquée par de tels traitements favorise ces infections. L'hydrorrhée survient chez 50 % des patientes traitées par cryothérapie.[197]

Dans notre étude, aucune complication infectieuse per ou post-opératoire immédiate n'a été rapportée chez nos patientes.

3. Les douleurs per-opératoires :

Elles surviennent le plus souvent suite à un traitement ayant lieu sous anesthésie locale. Les douleurs per-opératoires sont ressenties plus fréquemment au cours d'une conisation au laser.[192]

D'après une étude rétrospective menée par J. CATTIN et al. au CHRU de Besançon entre novembre 2013 et octobre 2014, portant sur 84 femmes ayant bénéficié d'une conisation en ambulatoire, il a été démontré que pendant la conisation : 30% des patientes n'avaient ressenti aucune douleur alors que 45,7 % ont déclaré avoir ressenti une douleur modérée. Concernant la douleur au cours de l'anesthésie locale : 18,6 % des patientes n'ont ressenti aucune douleur et 55,7% avaient eu une douleur modérée.[198]

Dans notre série, aucune patiente n'a eu des douleurs lors de la réalisation de la conisation.

B. Complications tardives :

Quelle que soit l'approche thérapeutique, il existe un risque de séquelles fonctionnelles après traitement des néoplasies cervicales intra-épithéliales. Ces séquelles sont particulièrement inquiétantes chez les jeunes femmes essayant de concevoir.[90]

1. Les sténoses cervicales post-thérapeutiques :

Parmi les séquelles du traitement des CIN, les sténoses cervicales peuvent entraîner des troubles menstruels, conduire à l'infertilité, interférer avec le déroulement de la grossesse et de l'accouchement et gêner le suivi post-thérapeutique en masquant la zone de jonction pavimento-cylindrique.[197], [199]

Les sténoses cervicales surviennent chez environ 9 % des femmes conisées dans les 12 mois suivant l'intervention.[199]

Selon Brun, des sténoses iatrogènes ont été retrouvées chez 3 patientes sur 15 (20%), avec un risque accru lors d'interventions réalisées au bistouri électrique.[200]

Ceci rejoint l'étude de Baldauf qui a démontré que globalement, la sténose survient chez 29 % des femmes de moins de 30 ans et chez 26,3 % des observations chez des nullipares. Il ajoute, dans un travail antérieur, que le risque de sténose est d'autant plus important que la hauteur du cône dépasse 20 mm.[199]

Il semblerait que le taux de sténose change en fonction de la sévérité des lésions traitées, de la taille de la conisation, de l'âge de la patiente et de la technique opératoire utilisée. En littérature, ce pourcentage varie entre 2 et 50% avec une moyenne de 10%. Toutefois, La RAD semble diminuer le risque de sténoses (1,3 à 5,2 %).[201]

Dans notre série, des synéchies post-thérapeutiques ont été déduites chez 4 femmes soit 13,3% des cas. Leur traitement s'est basé sur le bougirage.

2. L'infertilité :

Le facteur principal semble être mécanique, lié à la sténose cervicale.

Dans le cadre d'une stérilité secondaire, une série rapportée par Mathevet a objectivé que le taux était faible (1,4 %) et n'intéressait que les conisations au bistouri.[202]

De sa part, Turlington a noté que 91,6% des femmes conisées sont tombées enceintes, contre 100% du groupe témoin.[203]

Selon Grio et al., le taux de grossesses obtenu n'était pas significativement lié au mode opératoire, 93,3 % pour la vaporisation laser, 96,6 % pour la résection et 87,69 % après conisation au bistouri froid, bien que, là aussi, cette dernière technique semble la plus nocive.[204]

Buller dans son étude, ne note pas d'incidence défavorable sur la fertilité.[205]

Par contre, dans notre série, uniquement 20% des femmes avaient réussi à tomber enceintes et accoucher après avoir bénéficié d'une conisation.

Nous avons également constaté, comme cause des difficultés à concevoir après résection cervicale, une perturbation de la glaire cervicale et donc la suppression du tampon acide. Ceci est gravement délétère pour les spermatozoïdes dont les conditions de survie sont alors fortement modifiées.[197]

Les gestes cervicaux peuvent provoquer des changements dans la structure des glandes cervicales, qui peuvent être détruites. Cela se traduit par une sécrétion de mucus insuffisante ou nulle. En conséquence, les spermatozoïdes ne peuvent plus

remonter dans la cavité utérine dans des conditions optimales. En même temps, tous les phénomènes de capacitation et de sélection deviennent alors médiocres.[206]

Nicholson, pour sa part, constate une augmentation des anticorps anti-spermatozoïdes après la conisation. Par conséquent, il recommande l'utilisation d'une méthode barrière de contraception jusqu'à cicatrisation complète afin de minimiser ce phénomène immunitaire.[207]

3. Les complications obstétricales :

Les conséquences obstétricales du traitement des néoplasies intra-épithéliales du col (CIN) méritent d'être étudiées étant donné que les femmes porteuses de ces lésions sont de plus en plus jeunes et ont un souhait de grossesses ultérieures.[208]

3.1. Accouchement prématuré :

Dans la littérature, le taux d'accouchement prématuré chez les patientes conisées varie selon les études entre 6,5% et 25,5%,[208] avec un risque relatif compris selon les études entre 1,4 et 7,0.[12]

Une analyse croisée des données du registre du cancer de Norvège avec celui du registre des accouchements a porté sur la période 1967 à 2003 au cours de laquelle ont accouché 2 164 006 femmes jamais conisées, 15 108 après conisation et 57 136 avant conisation. Cette analyse a établi chez les patientes conisées un risque d'accouchement prématuré entre 24 et 27 semaines, 28 à 32 semaines et 33 à 36 semaines, respectivement de 1,5 %, 3,5 % et 10,6 %.[209]

Crane et coll., dans leur étude de cohorte prospective ont montré que la conisation au bistouri froid est la technique la plus génératrice d'accouchements prématurés (19 % contre 13 % en cas de LEEP et 2,8 % pour la cryothérapie).[210]

Dans notre série, aucun accouchement prématuré n'a été noté chez nos patientes. Malgré le faible taux de grossesse post-conisation, les 6 femmes ont pu mener leurs grossesses à terme.

Actuellement, le mécanisme physiopathologique de l'insuffisance fonctionnelle cervicale post-conisation aboutissant à l'accouchement prématuré n'est pas totalement connu. Cependant, dans la littérature, la profondeur de l'exérèse fut désignée comme un facteur directement corrélé au risque d'accouchement prématuré et de rupture prématurée des membranes.[211]

Pour minimiser ce risque, certains auteurs conseillent un délai minimal de deux à trois mois entre la conisation et la survenue de la grossesse.[208]

3.2. Rupture prématurée des membranes :

Dans la littérature, le taux de ruptures prématurées des membranes observées au cours des grossesses survenues chez les patientes conisées à l'anse diathermique, est compris entre 3,5 et 6,3% avec un risque relatif entre 1,17 et 10,5 par rapport aux populations témoins.[208]

3.3. Mortalité périnatale :

Globalement la mortalité périnatale détectée en cas de grossesse post-conisation est de l'ordre de 0,8 % pour Sjoborg et al.[212] et 1,2 % pour Werner et al.[213], et est non significativement augmentée par rapport à la population témoin.

Une méta-analyse publiée en 2008 estime à 2‰ grossesses le taux de décès périnataux liés au traitement.[214]

3.4. Intérêt du cerclage préventif du col utérin :

L'objectif du cerclage du col utérin est de prolonger la grossesse afin de diminuer la mortalité néonatale liée à la fausse-couche tardive et à la prématurité. Il

permet la fermeture anatomique du col et l'augmentation de la longueur cervicale échographique d'environ 1 cm.[211]

Le bénéfice du cerclage prophylactique réalisé entre 13 et 16 semaines d'aménorrhée a été prouvé chez les patientes à haut risque d'incompétence cervicale ayant présenté trois ou plus de trois antécédents de fausses-couches tardives ou d'accouchements prématurés.[211]

En contrepartie, certains auteurs considèrent que le cerclage représente en lui-même un risque d'accouchement prématuré, le fil pouvant constituer un facteur irritatif induisant les contractions voire une source d'infection vaginale pouvant conduire à la fragilisation et à la rupture prématurée de la poche des eaux.[215]

Récemment, une analyse rétrospective menée par Mark A Turrentine et al. a montré une augmentation de la pratique du cerclage chez les patientes considérées sans que l'efficacité de ce geste dans cette indication ne soit établie ni les modalités soient précises (date et seuil de mise en œuvre).[216]

VI. MODALITES DE SURVEILLANCE ET EVOLUTION POST-

THERAPEUTIQUE :

A. Suivi post-thérapeutique :

1. Intérêt du suivi post-thérapeutique :

Malgré l'efficacité des différents traitements disponibles, les patientes traitées pour CIN 2 ou 3, sur un suivi de 10 ans, gardent un risque significativement plus élevé de cancer du col de l'utérus que les autres patientes, quelle que soit la technique utilisée.[217] De plus, ces patientes présentent un risque significativement plus élevé

que les autres de mourir d'un autre cancer, notamment d'un cancer du poumon, ou d'un cancer anogénital associé à une infection à HPV.[218]

C'est la raison pour laquelle un suivi spécifique est recommandé dans le but de dépister les différentes lésions résiduelles (suite à un traitement incomplet des CIN de haut grade) et les récurrences (reprise du processus lésionnel après traitement complet) dont le risque est plus élevé et prolongé (5 fois plus important que la population générale et prolongé au-delà de 25 ans).[219], [220]

Ainsi la surveillance des patientes traitées pour des CIN 2 doit être :[220]

- ✚ Plus serrée que pour la population générale
- ✚ Plus prolongée (au-delà de l'âge limite retenu pour le dépistage standard des lésions cervicales)
- ✚ Etendue aux autres cibles potentielles de l'infection HPV.

2. Situations à risque de récurrence après traitement d'une CIN2+ :

De nombreux facteurs de risque ont été incriminés dans la récurrence des lésions CIN 2+ après leur traitement, certains étant débattus.[220]

2.1. Marges de résection :

Dans la prise en charge des lésions intraépithéliales cervicales, l'état de la marge de résection affecte directement le risque de lésion résiduelle et de récurrence, qui existe même en présence de marges saines. Ce risque est estimé à 3 % avec des marges saines, passant à 18 % avec des marges non saines, avec un risque relatif de 5,47 ; (IC = 95 % ; 4,37-6,83).[171]

Le risque de trouver des limites non in sano est inversement proportionnel avec la hauteur du cône de résection ; en effet, le risque est augmenté lorsque la hauteur

du cône est faible.[221] Cependant, le fait d'avoir des marges de résection envahies n'implique pas obligatoirement des lésions persistantes. Ceci dit, l'option de suivi post-thérapeutique est pleinement justifiée plutôt que la reprise chirurgicale systématique.[171]

F. Bretelle et al. ont mené une étude rétrospective portant sur 220 conisations dont 55 étaient identifiées par des marges de résection non saines. Le taux réel de lésion résiduelle après conisation non in sano a été de 14,5 %.[222]

Dans une autre étude, Lapaquette et al. ont détecté un taux de lésions résiduelles de 50 % en cas de conisation non in sano.[193]

D'après ces résultats, on peut conclure que l'existence de lésions résiduelles persistantes est loin d'être systématique en cas de marges non in sano.

2.2. La nature de l'infection à HPV haut risque :

Le grade lésionnel constitue un facteur de persistance d'infection postopératoire et conjointement de récurrence.

La charge virale élevée avant traitement est à l'identique incriminée.

Le type d'HPV HR semble important : comme prévu l'HPV 16 est volontiers retrouvé dans les récurrences, en particulier les variants non européens (qui sont aussi plus pourvoyeurs de lésions de haut grade).[220]

2.3. Le terrain :

Certains auteurs ont retenu l'âge (plus de 50 ans, étant également un facteur de risque de persistance de l'infection à HPV) ainsi que la multiparité comme des sources de récurrence des néoplasies cervicales intra-épithéliales. En contrepartie, d'autres ne se sont pas mis d'accord sur ce point.[220]

3. Moyens de surveillance :

3.1. Frottis cervico-vaginal (cytologie) :

C'est l'outil le plus utilisé en raison de son faible coût et de sa facilité de mise en œuvre : il a démontré son efficacité pour réduire le cancer du col de l'utérus dans les programmes de dépistage, où sa sensibilité moyenne est compensée par la répétition.

Dans le cadre du suivi post-conisation, la sensibilité et la spécificité de la cytologie restent inférieures à celles observées dans le programme de dépistage. Les principaux problèmes sont : le nombre élevé de faux négatifs associés à une variabilité inter-pathologiste des lectures et à un échantillonnage moins satisfaisant du col de l'utérus traité.[220] En effet, pour Paraskaivadis et al, la sensibilité du frottis dans le suivi des femmes traitées pour lésion de haut grade n'est que de 49% ce qui explique l'apparition de faux négatifs.[223] Cela peut être compensé par des frottis répétés, mais ce dernier point est en partie dû au manque d'adhésion des patientes au suivi cytologique qui n'est que de 30% à 50%. D'autre part, la spécificité du frottis est réduite.[220]

3.2. Test HPV :

Il est admis que l'infection persistante au papillomavirus humain (HPV) est nécessaire pour induire le processus de transformation qui pourra mener à terme à un cancer invasif. La progression des lésions ne peut avoir lieu sans HPV à haut risque (HR). La littérature récente sur l'utilisation du test HPV dans la surveillance des patientes après traitement pour CIN2—3, approuve une optimisation de la prise en charge post-thérapeutique de ces patientes en permettant une sélection rapide et efficace du sous-groupe réellement à risque d'invasion (patientes encore infectées)

par rapport à celui des femmes à risque faible (ayant effectué leur clairance virale).[219]

L'utilisation du test HPV dans le suivi des patientes conisées a été évaluée et comparée à la cytologie. En effet, dans le cadre de l'évaluation de l'apport du test HPV dans le suivi post-thérapeutique, une étude a été menée par D.Riethmullera et al. portant sur 386 patientes conisées pour lésion cervicale de haut grade dans un même centre et suivies sur une période de 80 mois. La sensibilité du test HPV pour le dépistage des lésions résiduelles et des récives a atteint 100%, celle de la cytologie était de 72% alors que celle de l'analyse histologique des berges n'atteignait que 67%. La valeur prédictive négative d'un test HPV négatif associé à une cytologie normale était de 100%.[219]

Dans le même sens, Zelinski et al. dans leur méta-analyse de 11 séries objectivent une valeur prédictive négative du test HPV de 98 % supérieure à celle du suivi cytologique (93 %).[224] Ils recommandent ainsi une double surveillance par test HPV couplé au frottis (avec alors une sensibilité de 96 %, spécificité de 81 %, VPP de 46 % et VPN de 99 %), ce qui permettra d'espacer l'intervalle entre deux dépistages et de retourner rapidement dans un suivi de routine.[219], [224]

D'autres études rejoignent l'enquête précédente et retrouvent des chiffres voisins, meilleure sensibilité du test HPV, pour une spécificité proche de 80 %, et un bénéfice au couplage test HPV et suivi cytologique en terme de sensibilité et de valeur prédictive négative.[220]

Enfin, selon la ALTS Study, 7 % des patientes ont une récive CIN2+ dans le suivi à deux ans après électrorésection : la combinaison test HPV et frottis offre la

meilleure sensibilité (96,9 %) avec une spécificité de 62,9 % comparée au suivi cytologique seul ou au test HPV seul.[225]

3.3. La colposcopie :

La colposcopie n'est jamais utilisée seule, elle est soit associée à d'autres examens pour le dépistage des lésions résiduelles ou récidivantes, soit utilisée pour la prise en charge des patientes avec un frottis anormal et/ou un test HPV positif.[13]

La colposcopie a l'avantage d'améliorer la sensibilité du frottis lorsqu'elle lui est associée (au détriment de sa spécificité toutefois) ou d'apporter des informations complémentaires à la cytologie. Elle pourrait donc être un excellent examen de triage dans le suivi post-conisation.[226]

Après une conisation à l'anse diathermique, la fréquence des colposcopies non satisfaisantes est comprise entre 6 et 46% et augmente avec l'âge des patientes et la profondeur de l'exérèse.[227]

La sténose cervicale constitue une difficulté quasi invincible pour la réalisation de la colposcopie. Les modifications postopératoires liées au processus de cicatrisation, qui donnent des images mimant l'infection à HPV (parakératose), ou les transformations atypiques de grade 2 HPV-induites (métaplasie), peuvent être confondues avec la néoplasie intraépithéliale et constituent une difficulté supplémentaire.[13], [220] Le curetage de l'endocol peut être proposé afin de prélever du tissu endocervical non accessible à l'observation directe ou aux pinces à biopsie en cas de colposcopie non satisfaisante ou de discordance entre le résultat du frottis et de la colposcopie.[13]

4. Modalités de surveillance :

Les modalités de surveillance post-thérapeutique des CIN doivent prendre en considération la sensibilité imparfaite des examens et le risque d'abandon de la surveillance, qui augmente avec le délai postopératoire pour atteindre 30% après 12 mois.[228] Un arbre décisionnel a été élaboré dans le cadre du suivi post-thérapeutique des CIN. (Figure 56)

- Un premier contrôle est envisagé entre trois et six mois associant frottis et test HPV (à trois mois on augmentera la compliance à la surveillance mais on s'exposera à un plus fort taux de faux positifs). La très forte sensibilité des deux tests couplés évite de méconnaître une lésion grave persistante. La valeur prédictive négative très élevée des deux tests négatifs autorise un contrôle à 18 mois après la conisation et en cas de négativité maintenue des deux tests une surveillance comparable à celle de la population générale qui sera prolongée cependant plus de 25 ans;[220]
- En cas de positivité d'un des deux tests ou des deux tests, une colposcopie se voit nécessaire : normale, elle conduira à un contrôle à six mois cytologique et virologique, pathologique à une prise en charge adaptée regroupant des biopsies dirigées et/ou un curetage endocervical à faire selon l'aspect colposcopique et la situation de la jonction squamocylindrique.[13], [220]
- Si la colposcopie n'est pas interprétable et que seul le test virologique est positif (donc avec une cytologie normale), il faut recontrôler par cytologie et frottis à six mois (en attendant la clairance virale) ;[220]

- Si la colposcopie n'est pas interprétable et que le frottis est pathologique, une prise en charge au cas par cas est indiquée.[220]

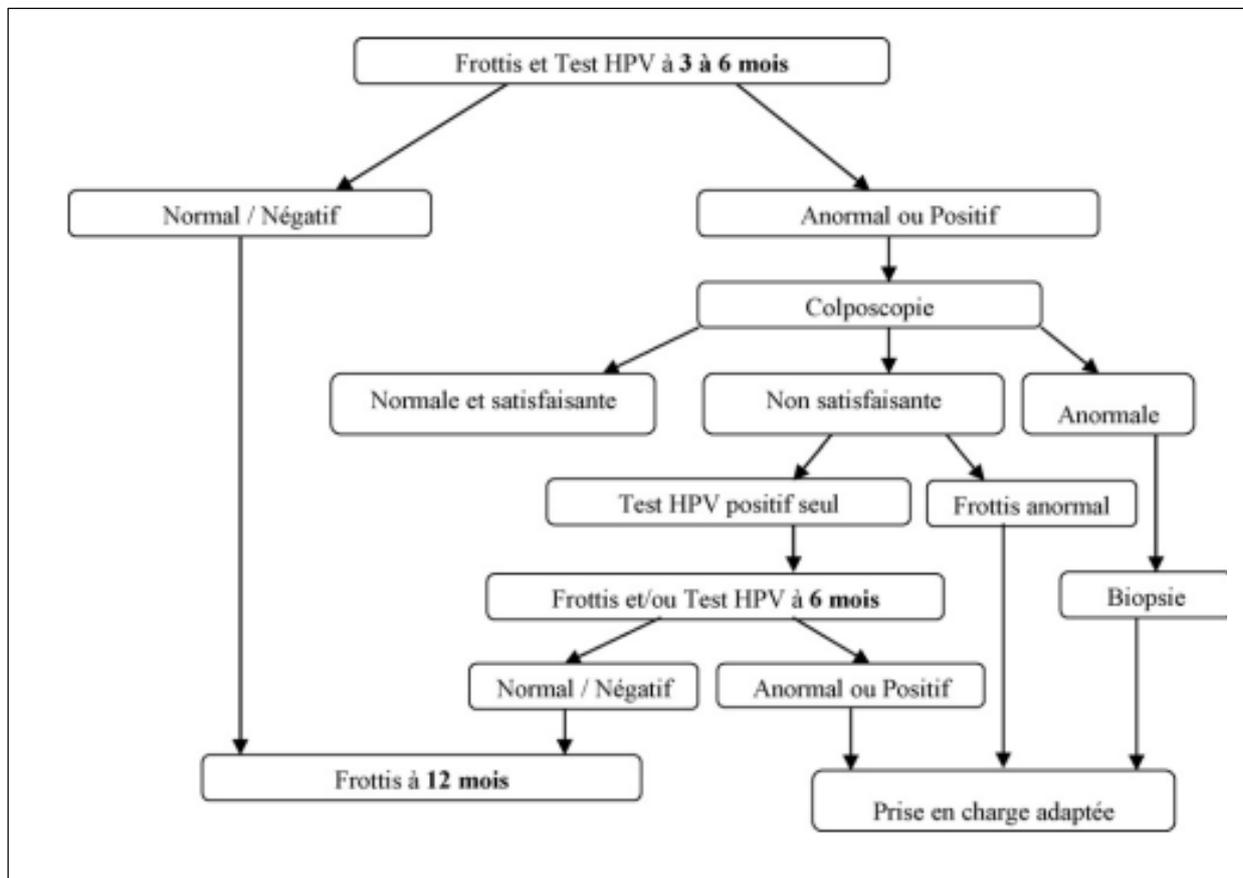


Figure 58: Arbre décisionnel du suivi post-thérapeutique des lésions CIN2 + (à l'exception des carcinomes in situ).[220]

Dans notre formation, et par défaut de moyens, la surveillance des patientes traitées pour CIN 2 s'est basée principalement sur le frottis cervico-vaginal (cytologie). Des HPV oncogènes ont été mis en évidence chez 20% des femmes ayant subi une conisation.

Le rythme adopté du suivi était de 6 mois chez toutes nos patientes. Si les résultats cytologiques étaient pathologiques, un complément de surveillance par colposcopie était nécessaire.

B. Evolution post-thérapeutique :

La disparition progressive de l'ADN de l'HPV au niveau des tissus cervicaux après le traitement est principalement associée à l'exérèse des lésions et à la réaction immunitaire induite.[229] À six mois d'évolution post-thérapeutique, 32,4% (23,6-41,2) des patientes traitées sont encore porteuses d'HPV.[230] Le risque de rester HPV positif est corrélé à la charge virale préopératoire[231] et s'avère par ailleurs plus important si l'HPV causal était HPV16.[232]

Sur ce principe, l'évolution post-thérapeutique des lésions CIN 2 est marquée globalement par 2 modes :

- Un mode où la disparition de l'HPV est totale, réalisant ainsi une population indemne d'infection persistante, à faible risque chez qui la surveillance peut être espacée ;
- L'autre à risque important et prolongé de récurrence et de lésions malignes cervicales et extra-cervicales justifiant d'une surveillance renforcée comprenant la colposcopie comme examen de triage et la cytologie et le test HPV comme examens de première intention.[220]

Une étude longitudinale a été réalisée par Tachezy et al. portant sur 198 patientes traitées chirurgicalement pour des lésions intra-épithéliales squameuses de bas grade et de haut grade et 35 témoins appariés selon l'âge suivis pendant 18 mois à intervalles de 6 mois. La récurrence postopératoire de la lésion a été signalée chez 5 à

35 % des patientes. Elle peut être attribuée à l'échec du traitement, à une infection par le virus du papillome humain (HPV) nouvellement acquise ou à la réactivation d'une infection latente par l'HPV.[229]

D.Riethmuller et son équipe, dans leur étude rétrospective portant sur 386 femmes ayant bénéficié d'une conisation pour des lésions de haut grade sur une période de 80 mois entre 1997 et 2004, ont démontré que 4,6 % des patientes ont présenté soit une lésion résiduelle (2%) dans les 12 mois post-conisation, soit une récurrence (2,6%), avec un délai moyen de diagnostic qui était de 15 mois ; le test viral était positif dans 100 % des cas chez ces patientes.[219]

Andersen et al. ont mené une étude incluant 473 femmes traitées pour des néoplasies cervicales intra-épithéliales de haut grade (confirmées histologiquement) par une conisation laser combinée avec un suivi sur une période moyenne de 70 mois.[233] Ils ont objectivé une CIN dans 3,4 % des cas durant cette période, et dans 2,1 % des cas au cours de la première année après le traitement. Le grade de la CIN dans la pièce conique n'avait pas de valeur prédictive de la récurrence. Quand les marges d'excision étaient touchées, une récurrence a été observée dans 8,7 % des cas, contre 2,3 % lorsque les marges étaient saines. Ils ont ajouté que le risque de récurrence était significativement plus élevé chez les patients présentant une atteinte de la marge du cône endocervical. Ainsi qu'un seul cas de maladie invasive au cours du suivi a été observé plus de 2 ans après la conisation ; la biopsie du cône ne comportait pas de marges envahies.[233]

K.E.Aka et al. dans leur étude multicentrique transversale à Abidjan regroupant 269 femmes ayant bénéficié d'un traitement conservateur pour des lésions précancéreuses du col de l'utérus, ont établi que la prévalence globale des récurrences

était de 8,96 %. Cette récurrence était d'autant plus importante chez les femmes porteuses de VIH.[234]

L'étude rétrospective de E.Saah-Briffaut et son équipe analysant 52 cas de lésions cervicales de type CIN2 et CIN3 traitées en première intention par vaporisation au laser à l'hôpital Jeanne-de-Flandre au CHRU de Lille de 1996 à 2003, a signalé que l'absence de lésions résiduelles n'était constaté que chez 67,3% des patientes traitées lors du premier contrôle cyto-colposcopique. Chez ce groupe de femmes, 83% des femmes étaient déclarées guéries, 11 % avaient présenté une récurrence, alors que 5 % étaient perdues de vue.[235]

Les résultats de la présente enquête rejoignent ceux rapportés dans l'étude ci-dessus de E.Saah-Briffaut, puisqu'après 3 ans du suivi post-thérapeutique chez nos patientes traitées pour CIN 2 : une guérison a été déclarée chez environ 83,3% des femmes. Cependant, une récurrence de lésions de haut grade a été rapportée chez 6,7%, dont la biopsie était en faveur de carcinome in situ. Ainsi qu'une hystérectomie a été envisagée chez 2 femmes multipares dans les quarantaines vivant dans le milieu rural. Nous notons également qu'une patiente a été perdue de vue.

D'après la comparaison et l'analyse de ces différentes études, nous concluons que l'incidence des récurrences des néoplasies cervicales intra-épithéliales après traitement est non négligeable, généralement comprise entre 7 et 18 %. Ces récurrences surviennent le plus souvent au cours des deux premières années d'où l'intérêt du suivi des femmes traitées dans le but de détecter les récurrences de façon précoce afin d'éviter une évolution en cancer, et de sélectionner une population à haut risque devant faire l'objet d'une surveillance plus intensive.[236]

VII. PREVENTION DU CANCER DU COL UTERIN :

La prévention du cancer du col de l'utérus se répartit en deux étapes :

- ✚ **Prévention primaire** : vise à prévenir l'infection génitale par le papillomavirus humain.
- ✚ **Prévention secondaire** : basée sur le dépistage, le diagnostic et le traitement des lésions cervicales intraépithéliales.

A. Prévention primaire :

1. Information, éducation et communication :

L'éducation sanitaire des femmes et des hommes devrait faire partie intégrante de tous les programmes de lutte contre le cancer du col de l'utérus. Elle vise à éduquer les femmes, leur entourage et la communauté dans son ensemble sur le fait que le cancer du col de l'utérus est évitable.[12]

2. Prévention de l'infection génitale à HPV :

Étant donné que l'infection à HPV est une infection sexuellement transmissible, il semble qu'elle puisse être prévenue en modifiant le comportement sexuel grâce à l'utilisation de préservatifs, en limitant le nombre de partenaires sexuels et en retardant l'âge auquel le premier rapport sexuel a lieu.[12], [92]

Les mesures préventives citées ci-dessus ne confèrent qu'une protection partielle et insatisfaisante. Par conséquent, le moyen idéal pour prévenir les infections génitales à HPV et leurs maladies associées serait donc un vaccin HPV prophylactique, dont l'efficacité et la tolérance auraient été démontrées.[237], [238]

3. Vaccin prophylactique :

La vaccination préventive vise à prévenir l'infection par induction d'anticorps neutralisants contre la protéine L1 de la capsid virale des virus HPV.[239] Des résultats surprenants ont été obtenus avec une préparation de protéines de capsid auto-assemblées sous forme de pseudo-particules, qui sont hautement immunogènes même en l'absence d'adjuvants.[13]

La présence d'anticorps neutralisants sur le site lors de l'exposition à l'HPV peut être un mécanisme important de protection conférée par la vaccination prophylactique, mais le mécanisme de protection n'est pas entièrement compris.[13]

Il existe actuellement sur le marché deux vaccins préventifs contre des génotypes spécifiques de papillomavirus :

- ✓ L'un est bivalent, Cervarix®, cible les HPV 16 et 18 et est conçu pour prévenir le cancer du col de l'utérus. Il est développé par le laboratoire Glaxo-Smith-Kline depuis 2007 ;[13], [240]
- ✓ L'autre est quadrivalent, Gardasil®, cible les HPV 16, 18, 6 et 11 et est conçu pour prévenir le cancer du col de l'utérus et les condylomes. Il est développé par le laboratoire Merck et commercialisé et distribué en Europe par le laboratoire Sanofi-Pasteur MSD depuis 2006.[13], [240]

Des études randomisées ont montré que les deux vaccins sont efficaces à près de 100 % dans des conditions optimales chez des patientes non infectées. Ils sont également bien tolérés.[237], [241] Les réactions de protection croisée aux types phylogénétiquement proches du type cible sont prometteuses pour une efficacité préventive supplémentaire.[242], [243]

En avril 2013, le Haut Conseil à la Santé Publique a modifié le calendrier vaccinal : le vaccin contre l'HPV est recommandé pour les jeunes filles de 11 à 14 ans, et les filles non vaccinées peuvent être rattrapées jusqu'à 19 ans révolus.[244]

Le schéma suivi en primo-vaccination consiste en trois doses de 0,5 ml administrés à t0, 1 mois (bivalent) ou 2 mois (quadrivalent) et 6 mois :[244]

- ✓ Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire (deltoïde ou partie antérolatérale supérieure de la cuisse).
- ✓ Trois doses doivent être administrées en moins d'un an. La nécessité de doses de rappel n'a pas été déterminée.
- ✓ Si d'autres schémas vaccinaux s'avèrent nécessaires, la deuxième dose doit être administrée au moins 1 mois après la première dose et la troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la deuxième dose.
- ✓ Chez la femme enceinte : en considérant l'incertitude sur le risque fœtal au cours de la grossesse, il faudra donc s'assurer de l'absence de grossesse avant de commencer la vaccination.
- ✓ En cas d'administration concomitante du vaccin contre le papillomavirus humain avec un autre vaccin (en dehors du vaccin contre l'hépatite B), une interaction peut être possible.
- ✓ Chez les personnes immunodéprimées, qui sont à haut risque d'infection évolutive à papillomavirus humain, l'immunogénicité reste méconnue.[244]

B. Prévention secondaire :

Elle se fonde sur le dépistage, le diagnostic et le traitement des néoplasies cervicales intra-épithéliales, étant l'objectif de notre travail

RECOMMANDATIONS :

A la fin de ce travail, on peut recommander de :

- ✓ Faire de la prévention et du traitement du cancer du col de l'utérus une des priorités de la politique nationale de santé ;
- ✓ Encourager la création et la distribution de centres de dépistage du cancer du col de l'utérus à l'échelle nationale. Ces centres doivent être équipés de matériel minimal nécessaire à la réalisation du FCV. En outre, ils doivent être étroitement liés aux services de prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.
- ✓ Renforcer les programmes de dépistage dans un cadre organisé et de les étendre à l'ensemble du pays.
- ✓ Réaliser un dépistage systématique chez toute femme en âge de procréer, surtout entre 30 et 50 ans.
- ✓ Assurer une formation continue et la sensibilisation du personnel médical.
- ✓ Organiser des campagnes de sensibilisation pour diffuser des informations, à la population générale par le biais des médias.
- ✓ Éduquer les femmes à agir sur les facteurs de risque tels que les comportements sexuels à risque, le mariage précoce, les naissances multiples et le tabagisme.
- ✓ Respecter les indications thérapeutiques des lésions de haut grade (CIN 2+), et assurer un suivi régulier chez les femmes traitées.
- ✓ Introduire et généraliser la vaccination des jeunes filles dans tout le pays.

CONCLUSION

Au terme de ce travail, on peut conclure que les néoplasies cervicales intra-épithéliales de stade 2 (CIN 2) constituent des lésions à haut risque qui jouent un rôle de précurseur dans le développement du cancer du col de l'utérus. Ce dernier représente une maladie fréquente responsable d'une mortalité élevée.

Les CIN 2 touchent de plus en plus des femmes jeunes en âge de procréer. Ceci engendre de nombreux problèmes diagnostiques, thérapeutiques et de suivi post-thérapeutique.

Actuellement, il existe un test de dépistage efficace, peu coûteux et facilement acceptable par les patientes : le frottis cervico-vaginal (FCV). Toutefois, il manque de spécificité et de sensibilité parfaites, augmentant ainsi le risque de faux positifs et de faux négatifs. Il faut noter que le dépistage au Maroc n'est pas organisé à l'échelle nationale, ce qui le laisse soit à l'initiative personnelle de la patiente soit à l'acharnement de son médecin traitant. De ce fait, plusieurs patientes ne s'adressent-elles aux structures de soins que devant des signes cliniques alarmants, ce qui retarde de plus la prise en charge thérapeutique.

La colposcopie constitue la clé de voûte du diagnostic des lésions intra-épithéliales de haut grade. Elle permet de guider la biopsie des zones suspectes. Ainsi, il est plus conforme de se fier à une classification colposcopique simple et précise pour caractériser les tableaux colposcopiques et les confronter aux données cytologiques et histologiques.

Lorsque nous prenons en charge une lésion intraépithéliale du col de l'utérus, il est essentiel de garder à l'esprit que ce n'est pas une lésion précancéreuse que nous

traitons, mais un risque pour une patiente de développer éventuellement un jour un cancer. L'amélioration de la connaissance de l'histoire naturelle des CIN et de la morbidité obstétricale et néonatale des traitements conservateurs mis en balance avec le recul de l'âge moyen de la première grossesse impose une plus grande prudence et une réflexion sur la prise en charge des CIN2-3, et nous oblige à affiner les indications thérapeutiques et à reconsidérer l'utilisation des traitements destructeurs. La tendance à préférer un traitement par résection à l'anse diathermique paraît actuellement plus raisonnable.

Malgré l'efficacité des différents traitements disponibles, les patientes traitées pour CIN 2 ou 3 gardent un risque significativement plus élevé de récurrences et de cancer du col de l'utérus que la population générale, d'où l'intérêt d'un suivi aussi rigoureux, étroit et prolongé.

Le nombre réduit de cas retrouvés dans notre étude renseigne sur l'insuffisance du dépistage individuel et montre que la prévention secondaire du cancer du col utérin est imparfaite. D'où la nécessité d'instaurer un programme national de dépistage organisé avec généralisation des centres de dépistage dans tout le pays.

Finalement, la prévention primaire par la vaccination anti-HPV reste ainsi le meilleur choix de prévention.

RESUMES

RESUME :

Au Maroc, le cancer du col de l'utérus demeure un véritable problème de santé publique. Il est classé au deuxième rang en termes d'incidence et de mortalité, après le cancer du sein avec environ 3388 nouveaux cas et 2 465 décès recensés chaque année. Les néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 2 représentent des lésions précancéreuses prédisposant au cancer du col de l'utérus. La connaissance de son histoire naturelle affirme que ce cancer se prête particulièrement bien au dépistage.

La prévention secondaire du CCU est fondée sur le dépistage, le diagnostic et le traitement des lésions cervicales intra-épithéliales de haut grade renforcés par une surveillance post-thérapeutique rigoureuse.

L'objectif de notre travail est d'étudier les différentes modalités diagnostiques, les profils thérapeutique et évolutif des lésions cervicales intra-épithéliales de grade 2 (CIN 2) avec analyse de la situation dans notre formation.

Notre étude est une analyse rétrospective de 30 cas de CIN 2 recrutés et pris en charge au sein du service de Gynécologie et d'Obstétrique de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 4 ans allant de Mars 2018 à Mars 2021.

La moyenne d'âge de nos patientes était de 25 ans, avec des extrêmes de 22 et 42 ans. 73,33% des patientes étaient des multigestes/multipares, 20% des primigestes/primipares alors que seulement 6,7% des femmes étaient nulligestes/nullipares. L'âge moyen de début de l'activité génitale chez nos patientes était de 22 ans avec des extrêmes de 18 et 25 ans. La notion de prise de contraception orale était notée chez 27% des patientes. Un antécédent d'infection génitale a été rapporté dans 76,6% des cas.

46,7% des patientes étaient symptomatiques, avec une symptomatologie faite de leucorrhées dans 40% des cas, et de métrorragies dans 6,7% des cas.

L'étude cytologique par FCV avait montré des lésions CIN 2 chez la totalité des patientes (100%).

La colposcopie n'a été réalisée que chez le 1/3 des patientes de notre série. La classification colposcopique a mis en évidence 13,3% de TAG 1, et 20% de TAG 2.

L'étude histologique des pièces de biopsies, qu'elles soient dirigées ou non par colposcopie, s'est prononcée en faveur de CIN 2 chez toutes les patientes (100%).

Un traitement conservateur a été envisagé chez toutes nos patientes : 97% des cas avaient bénéficié d'une résection à l'anse diathermique, et 3% avaient subi une amputation cervicale.

Le suivi post-thérapeutique des femmes traitées a été marqué par une évolution normale à 3 ans chez 83,3% des cas, une récurrence de lésion de haut grade chez 6,7% des cas et une hystérectomie chez 6,7% des patientes. Alors qu'une patiente a été perdue de vue.

Cette étude nous a permis de tirer certaines conclusions particulières aussi bien sur les éléments du diagnostic que sur la prise en charge et l'évolution post-thérapeutique.

ABSTRACT :

In Morocco, cervical cancer remains a real public health problem. It is ranked second in terms of incidence and mortality, after breast cancer, with approximately 3388 new cases and 2465 deaths reported each year. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2 represent precancerous lesions that predispose to cervical cancer. The knowledge of its natural history makes this cancer particularly amenable to screening.

Secondary prevention of UCC is based on screening, diagnosis and treatment of high-grade cervical intraepithelial lesions reinforced by rigorous post-treatment surveillance.

The objective of our work is to study the different diagnostic modalities, the therapeutic and evolutionary profiles of cervical intraepithelial lesions grade 2 (CIN 2) with analysis of the situation in our healthcare structure.

Our study is a retrospective analysis of 30 cases of CIN 2 recruited and managed in the Department of Gynecology and Obstetrics of the Military Hospital Moulay Ismail of Meknes, over a period of 4 years from March 2018 to March 2021.

The average age of our patients was 25 years, with extremes of 22 and 42 years. 73.33% of the patients were multigestures/multiparous, 20% were primigestures/primiparous while only 6.7% of the women were nulligestures/nulliparous. The average age of onset of genital activity in our patients was 22 years with extremes of 18 and 25 years. The notion of taking oral contraception was noted in 27% of patients. A history of genital infection was reported in 76.6% of cases.

46.7% of the patients were symptomatic, with leucorrhoea in 40% of the cases and metrorrhagia in 6.7% of the cases.

The cytological study by FCV showed CIN 2 lesions in all patients (100%).

Colposcopy was performed in only 1 /3 of the patients in our series. Colposcopic classification showed 13.3% of TAG 1 and 20% of TAG 2.

The histological study of the biopsy specimens, whether or not directed by colposcopy, was in favor of CIN 2 in all patients (100%).

Conservative treatment was considered in all our patients: 97% of the cases had undergone diathermic loop resection, and 3% had undergone cervical amputation.

The post-treatment follow-up of the treated women was marked by a normal evolution at 3 years in 83.3% of the cases, a recurrence of high grade lesion in 6.7% of the cases and a hysterectomy in 6.7% of the patients. One patient was lost to follow-up.

This study allowed us to draw some specific conclusions on the elements of the diagnosis as well as on the management and the post-therapeutic evolution.

ملخص

في المغرب، لا يزال سرطان عنق الرحم مشكلة حقيقية للصحة العامة. ويحتل المركز الثاني من حيث الإصابة والوفيات، بعد سرطان الثدي مع حوالي 3388 حالة جديدة و 2465 حالة وفاة مسجلة كل عام. تمثل أورام عنق الرحم الداخل ظهارية من الدرجة 2 آفات سرطانية مهيئة لسرطان عنق الرحم. تنص المعرفة بتاريخها الطبيعي على أن هذا السرطان يفسح المجال بشكل خاص للفحص

تعتمد الوقاية الثانوية من سرطان عنق الرحم على فحص وتشخيص وعلاج آفات عنق الرحم الداخل ظهارية عالية الدرجة معززة بمراقبة دقيقة بعد العلاج

الهدف من عملنا هو دراسة طرائق التشخيص المختلفة، والملاحع العلاجية والتطورية لآفات عنق الرحم الداخل ظهارية من الصف 2 مع تحليل الوضع في مؤسستنا الصحية

دراستنا هي تحليل استعادي لـ 30 حالة من حالات سين 2 التي تم تجنيدها وعلاجها داخل قسم أمراض النساء والتوليد في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس، على مدى 4 سنوات من مارس 2018 إلى مارس 2021.

بلغ متوسط عمر مريضاتنا 25 سنة، حيث تراوحت الأعمار ما بين 22 و 42 سنة 73.33%. من المريضات كن متكررات الحمل/متكررات الولادة، 20% أحادية الحمل/أحادية الولادة في حين أن 6.7% فقط من النساء كانت عديمة الحمل/عديمة الولادة. كان متوسط عمر بداية النشاط التناسلي في مريضاتنا 22 سنة حيث تراوح ما بين 18 و 25 سنة. لوحظ تناول حبوب منع الحمل عند 27% من المريضات. تم الإبلاغ عن حدوث خمج تناسلي سالف لدى 76.6% من الحالات

كانت توجد أعراض لدى 46.7% من المريضات، مكونة من السيالان التناسلي في 40% من الحالات، والنزيف الرحمي في 6.7% من الحالات.

أظهرت الدراسة الخلوية تواجد أورام داخل ظهارية من الدرجة 2 عند جميع المريضات 100% (.)

تم إجراء التنظير المهبلي فقط لدى 1/3 من المريضات في سلسلتنا. كشف تصنيف التنظير المهبلي عن 13.3% من التحول الغامض من الصنف 1، و 20% من التحول الغامض من الصنف 2.

الدراسة النسيجية لعينات الخزعة، بغض النظر عما إذا كانت موجهة عن طريق التنظير المهبلي أم لا، بينت وجود أورام عنق الرحم الداخل ظهارية من الدرجة 2 عند جميع المريضات 100% (.)

تقرر العلاج الحفظي عند جميع مريضاتنا: استنقادات 97% من الحالات من استئصال الحلقة الحرارية، وخضعت 3% لبتز عنق الرحم

تميزت متابعة ما بعد العلاج للنساء المعالجات بمسار طبيعي بعد 3 سنوات لدى 83.3% من الحالات، وتكرار الآفة عالية الدرجة في 6.7% من الحالات واستئصال الرحم في 6.7% من المريضات. بينما غابت عن المتابعة مريضة واحدة.

سمحت لنا هذه الدراسة باستخلاص بعض الاستنتاجات الخاصة سواء على عناصر التشخيص أو على طرق العلاج وتطور ما بعد العلاج.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation :**IDENTITE :**

Nom et prénom :

Age :

Origine des malades : Rural UrbainNiveau intellectuel : Primaire Secondaire SupérieurNiveau socio-économique : Bas Moyen Supérieur

Travail du mari : Militaire vivant dans la même ville
 Militaire ne vivant pas dans la même ville
 Représentant de société
 Transporteur national
 Instituteur
 Infirmier
 Autres

ANTECEDENTS :✓ **ATCD PERSONNELS GYNECO-OBSTETRIQUES :**

Age des ménarches :

Age du début de l'activité génitale :

Gestité : 0 1 3 et plusParité : 0 1 3 et plusContraception : orale Préservative DIU

Infection cervico-vaginale :

 OUI Microbienne Virale Mycosique NON

Infection génitale haute : OUI Salpingite Endométrite Autre NON✓ ATCD MEDICAUX :✓ ATCD CHIRURGICAUX :✓ ATCD TOXIQUES :**Tabagisme :** OUI : Actif Passif Non précisé NON**Alcoolisme :** OUI NON✓ ATCD FAMILIAUX : Cancer du sein Cancer du col Autres :**MOTIF DE CONSULTATION/CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :** Saignement génital Leucorrhées Algies pelviennes Dyspareunie Examen systématique / découverte fortuite FCV

EXAMEN CLINIQUE :**1. Spéculum :****a. Examen du col :**

- Aspect : Col inflammatoire Col ulcéré
- Orifice : Circulaire Horizontal
- Ligne de jonction : Visible Non visible
- Présence de polypes : OUI NON
- Œufs de Naboth : OUI NON
- Saignement : Spontané Provoqué
- Leucorrhées : OUI
- Prélèvement Traitement
- NON

Autres :

b. Examen de la cavité vaginale :

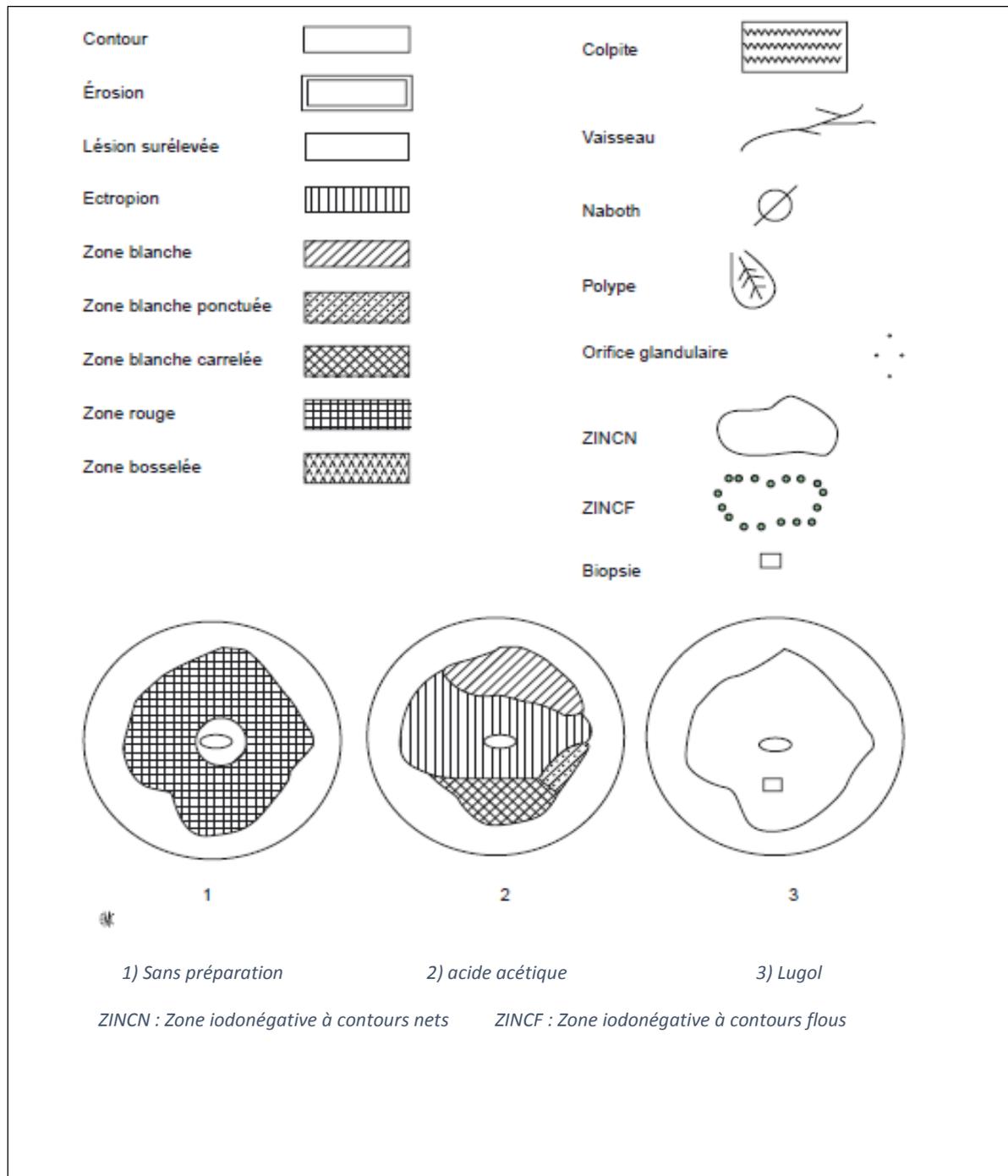
- Rose Pâle Sèche

2. Examen des seins :**DIAGNOSTIC :**

- ✓ FCV :
- ✓ Colposcopie :
- ✓ Biopsie :

ETUDE HISTOLOGIQUE : CIN I CIN II CIN III CIS Cancer invasif**TRAITEMENT :**✓ **Chirurgie conservatrice :** OUI Conisation Amputation cervicale NON**SURVEILLANCE :**✓ **FCV :**✓ **Colposcopie :**✓ **Biopsie :****EVOLUTION POST-OPERATOIRE :** Normale Récidives Aggravation**PRONOSTIC OBSTETRICAL :** Sténose cervicale Synéchie Grossesse Accouchement Mortalité périnatale Autres :

Annexe 2 : Schéma colposcopique[168]



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Y. Yu, J. Ma, W. Zhao, Z. Li, et S. Ding, « MSCI: A multistate dataset for colposcopy image classification of cervical cancer screening », *Int. J. Med. Inf.*, vol. 146, p. 104352, févr. 2021, doi: 10.1016/j.ijmedinf.2020.104352.
- [2] E. Belglaiaa et C. Mougin, « Le cancer du col de l'utérus : état des lieux et prévention au Maroc », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 106, n° 11, p. 1008-1022, nov. 2019, doi: 10.1016/j.bulcan.2019.08.020.
- [3] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, et A. Jemal, « Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, n° 6, p. 394-424, nov. 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [4] J.-J. Baldauf *et al.*, « Néoplasies intraépithéliales du col », *EMC – Gynécologie*, vol. 8, n° 2, p. 1-21, avr. 2013, doi: 10.1016/S0246-1064(12)54837-1.
- [5] J. F. Boggess et V. L. Bae-Jump, « 85 – Cancer du col de l'utérus », in *Médecine interne de Netter*, M. S. Runge et M. A. Greganti, Éd. Paris: Elsevier Masson, 2011, p. 663-670. doi: 10.1016/B978-2-294-70951-7.00085-2.
- [6] « these139-19.pdf ». Consulté le: 3 décembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-hm/FT/2019/these139-19.pdf>
- [7] J. Lansac et K. Haguenoer, « Chapitre7 – Cancer du col », in *Gynécologie pour le Praticien (Neuvième Édition)*, J. Lansac et H. Marret, Éd. Paris: Elsevier Masson, 2018, p. 90-111. doi: 10.1016/B978-2-294-75637-5.00007-7.
- [8] « Organisation mondiale de la santé – 2017 – La lutte contre le cancer du col de l'utérus guid.pdf ». Consulté le: 14 décembre 2020. [En ligne]. Disponible sur:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254713/9789242548952-fre.pdf;jsessionid=73796A0834DE37F6F22E3846E0E5AB84?sequence=1>

- [9] R. Sankaranarayanan, R. S. Wesley, et International Agency for Research on Cancer, *A practical manual on visual screening for cervical neoplasia*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2003.
- [10] A. Oliver, « Radio-anatomie du pelvis féminin », p. 66.
- [11] « M0372009.pdf ». Consulté le: 15 décembre 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/732/M0372009.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [12] « Khaoula – POUR L’OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE.pdf ». Consulté le: 16 décembre 2020. [En ligne]. Disponible sur: http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/13-16.pdf
- [13] « Baldauf et al. – 2013 – Néoplasies intraépithéliales du col.pdf ». Consulté le: 16 décembre 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://moscow.sci-hub.se/5294/fd3b7251dc455e5fa0aca4fd0393f436/baldauf2013.pdf#view=Fi tH>
- [14] « colpochapter01.pdf ». Consulté le: 16 décembre 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://screening.iarc.fr/doc/colpochapter01.pdf>
- [15] P. Tranbaloc, « Métaplasie et CIN de haut grade. Difficultés diagnostiques », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 30, n° 11, p. 845-849, nov. 2002, doi: 10.1016/S1297-9589(02)00453-8.
- [16] « Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners’ manual ». <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=2> (consulté le 20 décembre 2021).

- [17] N. Muñoz, X. Castellsagué, A. B. de González, et L. Gissmann, « Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer », *Vaccine*, vol. 24, p. S1-S10, août 2006, doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.115.
- [18] « SCDMED_T_2011_EL_BAHJA_DALILA.pdf ». Consulté le: 14 décembre 2020. [En ligne]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2011_EL_BAHJA_DALILA.pdf
- [19] N. Duport, « Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus », *États Connaiss. – Actual.*, janv. 2008.
- [20] « 137.pdf ». Consulté le: 15 décembre 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/biblio/mmf/2016/137.pdf>
- [21] S. de Sanjosé, M. Brotons, et M. A. Pavón, « The natural history of human papillomavirus infection », *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 47, p. 2-13, févr. 2018, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
- [22] « Paré – 2013 – → I. BOURGAULT-VILLADA.pdf ». Consulté le: 19 janvier 2021. [En ligne]. Disponible sur: http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/02/RGO167_Bourgault.pdf
- [23] « Donnees_epidemiologiques_sur_le_cancer_du_col_de_histoire_naturelle.pdf ».
- [24] « Perrard – Régulation de l'expression des oncogènes du papill.pdf ». Consulté le: 21 janvier 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02166973/file/these_A_PERRARD_Jerome_2019.pdf
- [25] A. Josefsson, P. Magnusson, et U. Gyllensten, « Human Papillomavirus Detection by PCR and Typing by Dot-Blot », in *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 20, New Jersey: Humana Press, 1998, p. 171-194. doi: 10.1385/0-89603-535-2:171.

- [26] E. Belglaiaa, « Génotypage moléculaire des papillomavirus humains chez des femmes à risque de cancer du col de l'utérus: implication pour le dépistage et la prévention », p. 150.
- [27] S. D. Balasubramaniam, V. Balakrishnan, C. E. Oon, et G. Kaur, « Key Molecular Events in Cervical Cancer Development », *Medicina (Mex.)*, vol. 55, n° 7, juill. 2019, doi: 10.3390/medicina55070384.
- [28] E.-M. de Villiers, C. Fauquet, T. R. Broker, H.-U. Bernard, et H. zur Hausen, « Classification of papillomaviruses », *Virology*, vol. 324, n° 1, p. 17-27, juin 2004, doi: 10.1016/j.virol.2004.03.033.
- [29] « Cross-roads in the classification of papillomaviruses | Elsevier Enhanced Reader ».
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0042682213002456?token=9E693D5A19780399F9124531D67711BD1EBFC6D6FAF7F69BEB6DC7CDADC5E9A043D943D1ECCED4A2638797917751BBA7> (consulté le 1 février 2021).
- [30] R. D. Burk, A. Harari, et Z. Chen, « Human papillomavirus genome variants », *Virology*, vol. 445, n° 1-2, p. 232-243, oct. 2013, doi: 10.1016/j.virol.2013.07.018.
- [31] N. Egawa et J. Doorbar, « The low-risk papillomaviruses », *Virus Res.*, vol. 231, p. 119-127, mars 2017, doi: 10.1016/j.virusres.2016.12.017.
- [32] A. N. Burchell, R. L. Winer, S. de Sanjosé, et E. L. Franco, « Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection », *Vaccine*, vol. 24, p. S52-S61, août 2006, doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.031.
- [33] « Sci-Hub | Papillomavirus humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 38(3), 199-204 |

10.1016/j.gyobfe.2010.01.003 ». <https://www.sci-hub.se/> (consulté le 29 avril 2021).

- [34] J. S. Smith, A. Melendy, R. K. Rana, et J. M. Pimenta, « Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review », *J. Adolesc. Health Off. Publ. Soc. Adolesc. Med.*, vol. 43, n° 4 Suppl, p. S5-25, S25.e1-41, oct. 2008, doi: 10.1016/j.jadohealth.2008.07.009.
- [35] E. F. Dunne *et al.*, « Prevalence of HPV infection among females in the United States », *JAMA*, vol. 297, n° 8, p. 813-819, févr. 2007, doi: 10.1001/jama.297.8.813.
- [36] E. F. Dunne, C. M. Nielson, K. M. Stone, L. E. Markowitz, et A. R. Giuliano, « Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature », *J. Infect. Dis.*, vol. 194, n° 8, p. 1044-1057, oct. 2006, doi: 10.1086/507432.
- [37] P. F. Cospers, S. Bradley, Q. Luo, et R. J. Kimple, « Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression », *Semin. Radiat. Oncol.*, vol. 31, n° 4, p. 265-273, oct. 2021, doi: 10.1016/j.semradonc.2021.02.006.
- [38] P. Aksoy, E. Y. Gottschalk, et P. I. Meneses, « HPV entry into cells », *Mutat. Res. Mutat. Res.*, vol. 772, p. 13-22, avr. 2017, doi: 10.1016/j.mrrev.2016.09.004.
- [39] D. Pyeon, S. M. Pearce, S. M. Lank, P. Ahlquist, et P. F. Lambert, « Establishment of Human Papillomavirus Infection Requires Cell Cycle Progression », *PLoS Pathog.*, vol. 5, n° 2, p. e1000318, févr. 2009, doi: 10.1371/journal.ppat.1000318.
- [40] Z.-M. Zheng et C. C. Baker, « Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation », *Front. Biosci. J. Virtual Libr.*, vol. 11, p. 2286-2302, sept. 2006, doi: 10.2741/1971.

- [41] S. DiGiuseppe, W. Luszczek, T. R. Keiffer, M. Bienkowska-Haba, L. G. M. Guion, et M. J. Sapp, « Incoming human papillomavirus type 16 genome resides in a vesicular compartment throughout mitosis », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 113, n° 22, p. 6289-6294, mai 2016, doi: 10.1073/pnas.1600638113.
- [42] J. Doorbar *et al.*, « The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses », *Vaccine*, vol. 30, p. F55-F70, nov. 2012, doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
- [43] M. A. Ozburn, « Human Papillomavirus Type 31b Infection of Human Keratinocytes and the Onset of Early Transcription », *J. Virol.*, vol. 76, n° 22, p. 11291-11300, nov. 2002, doi: 10.1128/JVI.76.22.11291-11300.2002.
- [44] E. R. Taylor et I. M. Morgan, « A novel technique with enhanced detection and quantitation of HPV-16 E1- and E2-mediated DNA replication », *Virology*, vol. 315, n° 1, p. 103-109, oct. 2003, doi: 10.1016/S0042-6822(03)00588-9.
- [45] M. Bergvall, T. Melendy, et J. Archambault, « The E1 proteins », *Virology*, vol. 445, n° 1-2, p. 35-56, oct. 2013, doi: 10.1016/j.virol.2013.07.020.
- [46] G. A. Maglennon, P. McIntosh, et J. Doorbar, « Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression », *Virology*, vol. 414, n° 2, p. 153-163, juin 2011, doi: 10.1016/j.virol.2011.03.019.
- [47] P. Pinidis *et al.*, « Human Papilloma Virus' Life Cycle and Carcinogenesis », *Mædica*, vol. 11, n° 1, p. 48-54, mars 2016.
- [48] J. L. Parish, A. M. Bean, R. B. Park, et E. J. Androphy, « ChIR1 is required for loading papillomavirus E2 onto mitotic chromosomes and viral genome maintenance », *Mol. Cell*, vol. 24, n° 6, p. 867-876, déc. 2006, doi: 10.1016/j.molcel.2006.11.005.

- [49] T. Reinson, L. Henno, M. Toots, M. Ustav, et M. Ustav, « The Cell Cycle Timing of Human Papillomavirus DNA Replication », *PloS One*, vol. 10, n° 7, p. e0131675, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0131675.
- [50] M. E. Harden et K. Munger, « Human papillomavirus molecular biology », *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.*, vol. 772, p. 3-12, juin 2017, doi: 10.1016/j.mrrev.2016.07.002.
- [51] N. E. Ilahi et A. Bhatti, « Impact of HPV E5 on viral life cycle via EGFR signaling », *Microb. Pathog.*, vol. 139, p. 103923, févr. 2020, doi: 10.1016/j.micpath.2019.103923.
- [52] K. Münger et P. M. Howley, « Human papillomavirus immortalization and transformation functions », *Virus Res.*, vol. 89, n° 2, p. 213-228, nov. 2002, doi: 10.1016/s0168-1702(02)00190-9.
- [53] M. Burley, S. Roberts, et J. L. Parish, « Epigenetic regulation of human papillomavirus transcription in the productive virus life cycle », *Semin. Immunopathol.*, vol. 42, n° 2, p. 159-171, avr. 2020, doi: 10.1007/s00281-019-00773-0.
- [54] « Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus - ScienceDirect ».
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297958908000957>
(consulté le 6 novembre 2021).
- [55] Q. Lepiller, L. Puget, A. Debernardi, et J. L. Prétet, « Infections à papillomavirus humains et lésions associées », *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 34, n° 3, p. 122-129, juin 2021, doi: 10.1016/j.jpp.2021.02.003.

- [56] A. R. Giuliano *et al.*, « Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study », *J. Infect. Dis.*, vol. 186, n° 4, p. 462-469, août 2002, doi: 10.1086/341782.
- [57] N. W. J. Bulkmand *et al.*, « High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening », *Br. J. Cancer*, vol. 96, n° 9, p. 1419-1424, mai 2007, doi: 10.1038/sj.bjc.6603653.
- [58] H.-C. Chen *et al.*, « Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 103, n° 18, p. 1387-1396, sept. 2011, doi: 10.1093/jnci/djr283.
- [59] M. J. Khan *et al.*, « The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 97, n° 14, p. 1072-1079, juill. 2005, doi: 10.1093/jnci/dji187.
- [60] « HPV.pdf ».
- [61] N. Muñoz *et al.*, « Persistence of HPV infection and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women », *Br. J. Cancer*, vol. 100, n° 7, p. 1184-1190, avr. 2009, doi: 10.1038/sj.bjc.6604972.
- [62] S. M *et al.*, « Carcinogenic human papillomavirus infection », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 2, janv. 2016, doi: 10.1038/nrdp.2016.86.
- [63] J. Peto *et al.*, « Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort », *Br. J. Cancer*, vol. 91, n° 5, p. 942-953, août 2004, doi: 10.1038/sj.bjc.6602049.
- [64] K. Louvanto, M. A. Rintala, K. J. Syrjänen, S. E. Grénman, et S. M. Syrjänen, « Genotype-specific persistence of genital human papillomavirus (HPV)

- infections in women followed for 6 years in the Finnish Family HPV Study », *J. Infect. Dis.*, vol. 202, n° 3, p. 436-444, août 2010, doi: 10.1086/653826.
- [65] R. P. Insinga, E. J. Dasbach, E. H. Elbasha, K.-L. Liaw, et E. Barr, « Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives », *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 16, n° 4, p. 709-715, avr. 2007, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0846.
- [66] V. Dalstein *et al.*, « Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: A longitudinal French cohort study », *Int. J. Cancer*, vol. 106, n° 3, p. 396-403, 2003, doi: 10.1002/ijc.11222.
- [67] S. K. Kjær, K. Frederiksen, C. Munk, et T. Iftner, « Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 102, n° 19, p. 1478-1488, oct. 2010, doi: 10.1093/jnci/djq356.
- [68] P. J. F. Snijders, R. D. M. Steenbergen, D. A. M. Heideman, et C. J. L. M. Meijer, « HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications », *J. Pathol.*, vol. 208, n° 2, p. 152-164, janv. 2006, doi: 10.1002/path.1866.
- [69] R. L. Winer *et al.*, « Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection », *J. Infect. Dis.*, vol. 191, n° 5, p. 731-738, mars 2005, doi: 10.1086/427557.
- [70] J. Koshiol, L. Lindsay, J. M. Pimenta, C. Poole, D. Jenkins, et J. S. Smith, « Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 168, n° 2, p. 123-137, juill. 2008, doi: 10.1093/aje/kwn036.

- [71] A. B. Moscicki *et al.*, « The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women », *J. Pediatr.*, vol. 132, n° 2, p. 277-284, févr. 1998, doi: 10.1016/s0022-3476(98)70445-7.
- [72] F. X. Bosch, A. Lorincz, N. Muñoz, C. J. L. M. Meijer, et K. V. Shah, « The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer », *J. Clin. Pathol.*, vol. 55, n° 4, p. 244-265, avr. 2002.
- [73] G. A. V. Boulet, C. A. J. Horvath, S. Berghmans, et J. Bogers, « Human Papillomavirus in Cervical Cancer Screening: Important Role as Biomarker », *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 17, n° 4, p. 810-817, avr. 2008, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2865.
- [74] S. Chellappan *et al.*, « Adenovirus E1A, simian virus 40 tumor antigen, and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between transcription factor E2F and the retinoblastoma gene product », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 89, n° 10, p. 4549-4553, mai 1992, doi: 10.1073/pnas.89.10.4549.
- [75] F. Mantovani et L. Banks, « The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression », *Oncogene*, vol. 20, n° 54, p. 7874-7887, nov. 2001, doi: 10.1038/sj.onc.1204869.
- [76] R. Katzenellenbogen, « Telomerase Induction in HPV Infection and Oncogenesis », *Viruses*, vol. 9, n° 7, p. 180, juill. 2017, doi: 10.3390/v9070180.
- [77] T. Yugawa et T. Kiyono, « [Molecular basis of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses] », *Uirusu*, vol. 58, n° 2, p. 141-154, déc. 2008, doi: 10.2222/jsv.58.141.

- [78] Z. Qi *et al.*, « Effect of simultaneous silencing of HPV-18 E6 and E7 on inducing apoptosis in HeLa cells », *Biochem. Cell Biol. Biochim. Biol. Cell.*, vol. 88, n° 4, p. 697-704, août 2010, doi: 10.1139/O10-005.
- [79] T. Yugawa et T. Kiyono, « Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins », *Rev. Med. Virol.*, vol. 19, n° 2, p. 97-113, mars 2009, doi: 10.1002/rmv.605.
- [80] P. Tranbaloc, « Histoire naturelle des lésions précurseurs du cancer du col utérin », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 36, n° 6, p. 650-655, juin 2008, doi: 10.1016/j.gyobfe.2008.03.016.
- [81] Organisation mondiale de la Santé, *Lignes directrices de l'OMS : utilisation de la cryothérapie pour le traitement de la néoplasie cervicale intraépithéliale*. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2014. Consulté le: 17 décembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/148822>
- [82] O. E. Aina, S. A. Adeshina, A. P. Adedigba, et A. M. Aibinu, « Classification of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) using fine-tuned Convolutional Neural Networks », *Intell.-Based Med.*, vol. 5, p. 100031, janv. 2021, doi: 10.1016/j.ibmed.2021.100031.
- [83] « IARC. IARC handbooks of cancer prevention: cervix cancer screening. Lyon: 2005 ; 12-7.
- [84] C. Bergeron, « HVP et cancer : classification des lésions », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2008, n° 405, p. 43-50, oct. 2008, doi: 10.1016/S1773-035X(08)74277-1.
- [85] J. Hariri et A. Øster, « The negative predictive value of p16INK4a to assess the outcome of cervical intraepithelial neoplasia 1 in the uterine cervix », *Int. J.*

Gynecol. Pathol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Pathol., vol. 26, n° 3, p. 223-228, juill. 2007, doi: 10.1097/01.pgp.0000236942.51840.56.

- [86] R. Klaes *et al.*, « Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri », *Int. J. Cancer*, vol. 92, n° 2, p. 276-284, avr. 2001, doi: 10.1002/ijc.1174.
- [87] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Président: Professeur J. Lansac, « Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale – Volume 2009 publié le 9.12.2009. Trente-troisièmes journées nationales. Paris, 2009. Faut-il encore traiter les CIN 2? », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 34, n° 5, p. 513, sept. 2005, doi: 10.1016/S0368-2315(05)82867-4.
- [88] R. P. Insinga, A. G. Glass, et B. B. Rush, « Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 191, n° 1, p. 105-113, juill. 2004, doi: 10.1016/j.ajog.2004.01.043.
- [89] A. N'Golet, B. R. Koutoupot, L. Lubuélé, D. Moukassa, et S. E. Etoke, « Les néoplasies cervicales intra épithéliales (CIN) à Brazzaville, Congo. Analyse de situation », *Ann. Pathol.*, vol. 24, n° 4, p. 324-328, sept. 2004, doi: 10.1016/S0242-6498(04)93979-X.
- [90] S. Kessabi, « Prevention du cancer du col uterin : Depistage et prise en charge des neoplasies intra-epitheliales du col uterin », Thesis, 2009. Consulté le: 15 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/732>
- [91] Marchetta J., « Halte aux conisations. Gyn Obst Fert 2009;37:213-215 ».

- [92] N. Muñoz et A.-C. Jacquard, « [What should be known for the introduction of an HPV vaccine?] », *Presse Medicale Paris Fr.* 1983, vol. 37, n° 10, p. 1377-1390, oct. 2008, doi: 10.1016/j.lpm.2008.04.008.
- [93] J.-J. Baldauf, M. Fender, C. Youssef Azer Akladios, et M. Velten, « Le dépistage précoce du cancer du col est-il justifié? », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 39, n° 6, p. 358-363, juin 2011, doi: 10.1016/j.gyobfe.2011.04.005.
- [94] B. R. Soudre, A. Lamien, B. Kone, M. Sanou, et B. Sakande, « LES LESIONS PRECANCEREUSES ET CANCEREUSES DU COL UTERIN AU BURKINA-FASO », *Médecine Afr. Noire*, p. 4, 1992.
- [95] M.-A. Benhmidoune, M. Aiterraisse, N. Derhem, H. Rida, Y. Elkholti, et A. Tahri, « Le dépistage du cancer du col de l'utérus au Maroc : à travers une campagne de dépistage de masse réalisée dans la région des Rhamnas », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 12, n° 6-7, p. 743, nov. 2008, doi: 10.1016/j.canrad.2008.08.090.
- [96] J.-C. Boulanger, H. Sevestre, E. Bauville, C. Ghighi, J.-P. Harlicot, et J. Gondry, « Épidémiologie de l'infection à HPV », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 32, n° 3, p. 218-223, mars 2004, doi: 10.1016/j.gyobfe.2004.01.013.
- [97] C. Jt, « The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? », *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, vol. 18 Suppl 1, févr. 2006, doi: 10.1097/01.gco.0000216315.72572.fb.
- [98] « these45-09.pdf ». Consulté le: 2 décembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2009/these45-09.pdf>
- [99] M. Grodzki *et al.*, « Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350G variant »,

Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol., vol. 15, n° 4, p. 820-822, avr. 2006, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0864.

- [100] R. L. Winer *et al.*, « Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women », *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, n° 25, p. 2645-2654, juin 2006, doi: 10.1056/NEJMoa053284.
- [101] K. K. Repp *et al.*, « Male Human Papillomavirus Prevalence and Association With Condom Use in Brazil, Mexico, and the United States », *J. Infect. Dis.*, vol. 205, n° 8, p. 1287-1293, avr. 2012, doi: 10.1093/infdis/jis181.
- [102] A. A. R. Tobian, T. C. Quinn, et R. H. Gray, « Male circumcision for prevention of oncogenic HPV infection », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 378, n° 9788, p. 314-315; author reply 315, juill. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61162-8.
- [103] H. Trottier et E. L. Franco, « The epidemiology of genital human papillomavirus infection », *Vaccine*, vol. 24 Suppl 1, p. S1-15, mars 2006, doi: 10.1016/j.vaccine.2005.09.054.
- [104] R. L. Winer, S.-K. Lee, J. P. Hughes, D. E. Adam, N. B. Kiviat, et L. A. Koutsky, « Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 157, n° 3, p. 218-226, févr. 2003, doi: 10.1093/aje/kwf180.
- [105] S. I. Collins *et al.*, « Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: a longitudinal study », *Int. J. Cancer*, vol. 114, n° 3, p. 498-500, avr. 2005, doi: 10.1002/ijc.20732.
- [106] Dillner J., « Monitoring HPV types in the general female population in the nordis countries. In : 26th International Papillomavirus Conference, Montreal, 2010 ».

- [107]S. de Sanjosé *et al.*, « Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 7, n° 7, p. 453-459, juill. 2007, doi: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5.
- [108]E. F. Dunne *et al.*, « Prevalence of HPV infection among females in the United States », *JAMA*, vol. 297, n° 8, p. 813-819, févr. 2007, doi: 10.1001/jama.297.8.813.
- [109]J. Peto *et al.*, « Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort », *Br. J. Cancer*, vol. 91, n° 5, p. 942-953, août 2004, doi: 10.1038/sj.bjc.6602049.
- [110]WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical cancer (HPV Information Centre)., « Human Papillomavirus and Related Cancers in Africa. Summary Report 2009 Disponible sur www.who.int/hpvcentre ».
- [111]J. S. Smith *et al.*, « Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 94, n° 21, p. 1604-1613, nov. 2002, doi: 10.1093/jnci/94.21.1604.
- [112]J. S. Smith *et al.*, « Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study », *Int. J. Cancer*, vol. 111, n° 3, p. 431-439, sept. 2004, doi: 10.1002/ijc.20257.
- [113]J.-R. GIRAUD, J. COIFFIC, P. POULAIN, J. KERISIT, « Intérêt de la recherche des néoplasies intra-épithéliales du col utérin chez la femme traitée pour annexite. *J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod.* 1997 ; 26 : 798-803 ».
- [114]N. ELGNAOUI, B. GAZZAZ, M. KHYATI, N. BENCHAKROUN, A. BENIDDER, M. HASSAR ET AL., « Rôle des papillomavirus humains (HPV) dans le cancer du col

utérin au Maroc et facteurs associés. *Journal Biologie et Santé de Casablanca (JBS 2004)*; Décembre 2004 : 15-16 ».

[115]J. Bornstein, M. A. Rahat, et H. Abramovici, « Etiology of cervical cancer: current concepts », *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 50, n° 2, p. 146-154, févr. 1995, doi: 10.1097/00006254-199502000-00027.

[116]J. T. Cox, « Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus », *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 9, n° 1, p. 1-37, mars 1995, doi: 10.1016/s0950-3552(05)80357-8.

[117]M. Clerici *et al.*, « Cytokine production patterns in cervical intraepithelial neoplasia: association with human papillomavirus infection », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 89, n° 3, p. 245-250, févr. 1997, doi: 10.1093/jnci/89.3.245.

[118]B. Nkegoum, E. Belley Priso, A. Mbakop, et E. Gwet Bell, « Lésions précancéreuses du col utérin chez la femme camerounaise. Aspects cytologiques et épidémiologiques de 946 cas », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 29, n° 1, p. 15-20, janv. 2001, doi: 10.1016/S1297-9589(00)00024-2.

[119]J. SHERNIS, E. WELLS, V. TSU, A. BISHOP, « Prévention du cancer du col. *Reproduction Health Mathers*. 1995, 6 : 60-71 ».

[120]« THESE_EL AARJI.pdf ». Consulté le: 9 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://thesesenafrique.imist.ma/bitstream/handle/123456789/1616/THESE_EL%20AARJI.pdf?sequence=1

[121]ALLIANCE POUR LA PREVENTION DU CANCER CERVICAL, « Facteurs de risque du cancer du col utérin: connaissances actuelles. Mai 2004. <http://www.alliancecxca.org> », p. 2.

- [122]N. Muñoz *et al.*, « Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 359, n° 9312, p. 1093-1101, mars 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)08151-5.
- [123]L. A. Brinton *et al.*, « Parity as a risk factor for cervical cancer », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 130, n° 3, p. 486-496, sept. 1989, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115362.
- [124]J. J. BALDAUF, D. HAMID, J. RITTER ET P. WALTER, « Néoplasies intra-épithéliales du col. Encyclopédie Médico-chirurgicale : Gynécologie, 597-A-10, 2003, 20p ».
- [125]WHO Collaborative Study Of Neoplasia And Steroid Contraceptives, « Invasive squamous-cell cervical carcinoma and combined oral contraceptives : results from a multi-national study. *Int J Cancer*1993 ; 55 : 228-236 ».
- [126]A. L. Coker, L. C. Sanders, S. M. Bond, T. Gerasimova, et L. Pirisi, « Hormonal and barrier methods of contraception, oncogenic human papillomaviruses, and cervical squamous intraepithelial lesion development », *J. Womens Health Gend. Based Med.*, vol. 10, n° 5, p. 441-449, juin 2001, doi: 10.1089/152460901300233911.
- [127]A. B. Moscicki *et al.*, « Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females », *JAMA*, vol. 285, n° 23, p. 2995-3002, juin 2001, doi: 10.1001/jama.285.23.2995.
- [128]V. Moreno *et al.*, « Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 359, n° 9312, p. 1085-1092, mars 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)08150-3.

- [129] International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer *et al.*, « Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 370, n° 9599, p. 1609-1621, nov. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5.
- [130] A. GERBAULET, V. COEN, « Cancer du col utérin. Cancers : évaluation, traitement et surveillance. Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997. <http://www.caducee.net> ».
- [131] S. KARRAM., « Les cancers du col utérins : à propos de 152 cas. Thèse en médecine, fmp de Casablanca, 2004 ; N°255 ».
- [132] J. A. Fonseca-Moutinho, « Smoking and Cervical Cancer », *ISRN Obstet. Gynecol.*, vol. 2011, p. 847684, 2011, doi: 10.5402/2011/847684.
- [133] X.-T. Zeng, P.-A. Xiong, F. Wang, C.-Y. Li, J. Yao, et Y. Guo, « Passive Smoking and Cervical Cancer Risk: A Meta-analysis Based on 3,230 Cases and 2,982 Controls », *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 13, n° 6, p. 2687-2693, 2012, doi: 10.7314/APJCP.2012.13.6.2687.
- [134] A. M. Simons, D. H. Phillips, et D. V. Coleman, « Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco », *BMJ*, vol. 306, n° 6890, p. 1444-1448, mai 1993, doi: 10.1136/bmj.306.6890.1444.
- [135] D. Hellberg, S. Nilsson, N. J. Haley, D. Hoffman, et E. Wynder, « Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 158, n° 4, p. 910-913, avr. 1988, doi: 10.1016/0002-9378(88)90093-2.

- [136]E. R. Gritz, C. Dresler, et L. Sarna, « Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious », *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 14, n° 10, p. 2287-2293, oct. 2005, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0224.
- [137]A. A. Melikian *et al.*, « Identification of benzo[a]pyrene metabolites in cervical mucus and DNA adducts in cervical tissues in humans by gas chromatography-mass spectrometry », *Cancer Lett.*, vol. 146, n° 2, p. 127-134, nov. 1999, doi: 10.1016/s0304-3835(99)00203-7.
- [138]S. Alam, M. J. Conway, H.-S. Chen, et C. Meyers, « The cigarette smoke carcinogen benzo[a]pyrene enhances human papillomavirus synthesis », *J. Virol.*, vol. 82, n° 2, p. 1053-1058, janv. 2008, doi: 10.1128/JVI.01813-07.
- [139]A. Zeidel, B. Beilin, I. Yardeni, E. Mayburd, G. Smirnov, et H. Bessler, « Immune response in asymptomatic smokers », *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 46, n° 8, p. 959-964, sept. 2002, doi: 10.1034/j.1399-6576.2002.460806.x.
- [140]W. A. Poppe, M. Drijkoningen, P. S. Ide, J. M. Lauweryns, et F. A. Van Assche, « Langerhans' cells and L1 antigen expression in normal and abnormal squamous epithelium of the cervical transformation zone », *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 41, n° 3, p. 207-213, 1996, doi: 10.1159/000292270.
- [141]L. THIRY, R. VOKAER, D. O, D. S. N, et B. A, « Le tabagisme augmente les risques de cancer du col utérin », *THS*, n° Vol.3, n°11, p. 639-640, sept. 2001.
- [142]C. HOCHE, C. MATHIEU, « Le tabagisme féminin multiplie par 2 à 5 le risque de cancer du col utérin. *Revue du Praticien* ; 1990, 40 : 26-30 ».

- [143]H. A *et al.*, « HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica », *Br. J. Cancer*, vol. 84, n° 9, avr. 2001, doi: 10.1054/bjoc.2001.1779.
- [144]C. de Martel *et al.*, « Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States », *AIDS Lond. Engl.*, vol. 29, n° 16, p. 2173-2181, oct. 2015, doi: 10.1097/QAD.0000000000000808.
- [145]I. W. G. on the E. of C. R. to Humans, *Human Immunodeficiency Viruses and Human T-Cell Lymphotropic Viruses*. International Agency for Research on Cancer, 1996.
- [146]Ahdieh, L., Munoz, A., Vlahov, D., Trimble, C.L., Timpson, et L.A., Shah, K., « Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and-seronegative women. *Am. J. Epidemiol.* 151 (12), 1148-1157 ».
- [147]J. STRICKLAND, D. MACLEAN, J. LANCOANDA, B. SAKAND., « Le cancer du col : Aspect épidémiologique. *Cahier de Santé* ; 1977, 7 : 277-230 ».
- [148]M. GAREW, « Rôle de l'acide folique dans la prévention des néoplasies du col : survol de la littérature. *Maladies Chroniques et Cancéreuses* 1996, 16 : 3 ».
- [149]S. Franceschi *et al.*, « Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men », *Br. J. Cancer*, vol. 86, n° 5, p. 705-711, mars 2002, doi: 10.1038/sj.bjc.6600194.
- [150]Christine Clavela, Véronique Dalsteina, Philippe Birembauta, « Howley PM, Lowy DR, Papillomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fifth ed, *Fields virology*, 2, Fifth ed. Wolters Kluwer: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. p. 2299-354 ».

- [151] A.-S. Woronoff, F. Molinié, et B. Trétarre, « Mise en place du programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 106, n° 3, p. 253-261, mars 2019, doi: 10.1016/j.bulcan.2018.11.013.
- [152] « Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67 », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67 (consulté le 25 décembre 2021).
- [153] G. Koliopoulos *et al.*, « Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 8, p. CD008587, août 2017, doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.
- [154] J. Monsonogo, « Test HPV et dépistage du cancer du col utérin. Preuves, résistances et pratiques nouvelles », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 40, n° 5, p. 269-272, mai 2012, doi: 10.1016/j.gyobfe.2012.02.014.
- [155] C. Bergeron, « Frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus », *EMC – Traité Médecine AKOS*, vol. 2, n° 2, p. 1-7, janv. 2007, doi: 10.1016/S1634-6939(07)35158-2.
- [156] M. Arbyn, C. Bergeron, P. Klinkhamer, P. Martin-Hirsch, A. G. Siebers, et J. Bulten, « Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis », *Obstet. Gynecol.*, vol. 111, n° 1, p. 167-177, janv. 2008, doi: 10.1097/01.AOG.0000296488.85807.b3.

- [157] M. Arbyn *et al.*, « European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology*: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening », *Cytopathology*, vol. 18, n° 3, p. 133-139, juin 2007, doi: 10.1111/j.1365-2303.2007.00464.x.
- [158] B. Cochand-Priollet, M. Zioli, et B. Cochand-Priollet, « Le point sur le Système de Bethesda 2001 », *Ann. Pathol.*, vol. 26, n° 5, p. 382-388, oct. 2006, doi: 10.1016/S0242-6498(06)70744-1.
- [159] A. Nahet, L. Boublenza, H. Hassaine, A. Hoceini, M. Zilabdi, et N. Masdoua, « Étude rétrospective de l'évaluation des activités de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus dans une région du sud d'Alger entre 2008 et 2011 », *J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer*, vol. 7, n° 4, p. 168-172, nov. 2015, doi: 10.1007/s12558-015-0389-2.
- [160] N. El Gnaoui, R. Saïle, et H. Benomar, « Le frottis cervicovaginal un test incontournable dans le dépistage des lésions du col de l'utérus », *J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer*, vol. 2, n° 1, p. 9-13, févr. 2010, doi: 10.1007/s12558-009-0049-5.
- [161] Y. Fan *et al.*, « Screening of Cervical Cancer with Self-Collected Cervical Samples and Next-Generation Sequencing », *Dis. Markers*, vol. 2018, p. 4826547, 2018, doi: 10.1155/2018/4826547.
- [162] J. Cuzick *et al.*, « Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries », *Vaccine*, vol. 26, p. K29-K41, août 2008, doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.019.

- [163]J. Dillner *et al.*, « Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study », *BMJ*, vol. 337, n° oct13 1, p. a1754-a1754, oct. 2008, doi: 10.1136/bmj.a1754.
- [164]R. Dachez, « Intérêt des nouveaux marqueurs dans la prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 37, n° 1, p. S152-S154, févr. 2008, doi: 10.1016/j.jgyn.2007.11.023.
- [165]D. G. Ferris, « COLPOSCOPY », *Prim. Care Clin. Off. Pract.*, vol. 24, n° 2, p. 241-267, juin 1997, doi: 10.1016/S0095-4543(05)70392-4.
- [166]J. Monsonog, « Colposcopie: apport du test HPV en pratique clinique », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 32, n° 1, p. 62-74, janv. 2004, doi: 10.1016/j.gyobfe.2003.10.025.
- [167]M. J. Khan *et al.*, « ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice », *J. Low. Genit. Tract Dis.*, vol. 21, n° 4, p. 223-229, oct. 2017, doi: 10.1097/LGT.0000000000000338.
- [168]J.-C. Boulanger, J. Gondry, et P. Verhoest, « Colposcopie », *EMC – Gynécologie*, vol. 6, n° 1, p. 1-13, janv. 2011, doi: 10.1016/S0246-1064(11)43087-5.
- [169]I. Peate, « Cervical cancer 2: colposcopy, treatment and patient education », *Br. J. Nurs.*, vol. 8, n° 12, p. 805-809, juin 1999, doi: 10.12968/bjon.1999.8.12.6576.
- [170]J. Bentley, « Prise en charge colposcopique des résultats cytologiques et histologiques anormaux en ce qui concerne le col utérin », *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, vol. 38, n° 12, p. S171-S188, déc. 2016, doi: 10.1016/j.jogc.2016.09.028.

- [171] Carcopino X, Mergui J. -L., Prendiville W, Taranger-Charpin C, Boubli L., « Traitement des néoplasies intra-épithéliales du col de l'utérus : laser, cryothérapie, conisation, résection à l'anse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales- Gynécologie, 41-685, 2011 ».
- [172] J. W. Sellors, R. Sankaranarayanan, et Centre international de recherche sur le cancer, *Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales: manuel à l'usage des débutants*. Lyon: Centre international de recherche sur le cancer, 2004.
- [173] Burghardt, E., Pickel, H., & Girardi, F., « Colposcopy Cervical Pathology. Textbook and Atlas. Thieme, New York (1998) ».
- [174] X. Carcopino, C. Muszynski, J.-L. Mergui, J. Gondry, et L. Boubli, « La CIN 2 mérite-t-elle la même prise en charge que la CIN 3 ? », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 39, n° 2, p. 94-99, févr. 2011, doi: 10.1016/j.gyobfe.2010.11.001.
- [175] AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE (ANAES)., « Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal – Actualisation 2002 RECOMMANDATIONS SEPTEMBRE 2002 ».
- [176] J.-L. MERGUI, S. SANANES, O. PAMBOU, H. FOLQUES, « Traitement des lésions intra-épithéliales du col et du vagin. *Reprod. Hum. Horm.* 1995, (8), 7 : 417-428 ».
- [177] D. Solomon, M. Schiffman, R. Tarone, et ALTS Study group, « Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 93, n° 4, p. 293-299, févr. 2001, doi: 10.1093/jnci/93.4.293.

- [178]S. Boonlikit, S. Asavapiriyanont, P. Junghuttakarnsatit, S. Tuipae, et W. Supakarapongkul, « Correlation between colposcopically directed biopsy and large loop excision of the transformation zone and influence of age on the outcome », *J. Med. Assoc. Thai. Chotmaihet Thangphaet*, vol. 89, n° 3, p. 299-305, mars 2006.
- [179]Starzewski J, Gozdz S, Chil A, Piasek G, Plutecki J, Smorag L, et al., « Postoperative verification of cervical intraepithelial neoplasia grade. *Wiad Lek* 2003;56:162-6 ».
- [180]L. Einaudi, L. Boubli, et X. Carcopino, « Comment les traitements d'exérèse des CIN sont-ils réalisés en France? Une enquête nationale », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 44, n° 5, p. 403-410, mai 2015, doi: 10.1016/j.jgyn.2014.11.002.
- [181]C. Kietpeerakool, S. Khunamornpong, J. Srisomboon, S. Siriaunkgul, et P. Suprasert, « Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: is there any predictor for residual disease? », *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, vol. 33, n° 5, p. 660-664, oct. 2007, doi: 10.1111/j.1447-0756.2007.00628.x.
- [182]M. Ueda *et al.*, « Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia », *Gynecol. Oncol.*, vol. 101, n° 1, p. 143-146, avr. 2006, doi: 10.1016/j.ygyno.2005.10.001.
- [183]B. A. Wuerthner et M. Avila-Wallace, « Cervical cancer: Screening, management, and prevention », *Nurse Pract.*, vol. 41, n° 9, p. 18-23, sept. 2016, doi: 10.1097/01.NPR.0000490390.43604.5f.

- [184] Barlin JN, Bristow RE, Murillo AM, Zahurak M, Veras E, Salani R., « Predictive value of endocervical curettage at cervical conization and provider practices in management of high-grade cervical dysplasia. *J Reprod Med* 2010;55:129-33 ».
- [185] J. Jordan *et al.*, « European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2 », *Cytopathol. Off. J. Br. Soc. Clin. Cytol.*, vol. 20, n° 1, p. 5-16, févr. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2303.2008.00636.x.
- [186] C. Dane, B. Dane, A. Cetin, et M. Erginbas, « Haemostasis after cold-knife conisation: a randomised prospective trial comparing cerclage suture versus electro-cauterization », *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 48, n° 3, p. 343-347, juin 2008, doi: 10.1111/j.1479-828X.2008.00853.x.
- [187] P. P. L. Martin-Hirsch et A. Bryant, « Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 12, p. CD001421, déc. 2013, doi: 10.1002/14651858.CD001421.pub3.
- [188] Mergui JL, Marchetta J, Prendiville W, Gondry J, Carcopino X, Boubli L., « Colposcopic risk assessment method and management guide Eurogin. Monaco 2010 ».
- [189] Mergui JL, Marchetta J, Gondry J, Carcopino X, Boubli L., « Faut-il modifier la classification colposcopique. In: CNGOF (Ed.), Mises à jour en gynécologie médicale. Paris: Vigot; 2009: p. 55-64 ».
- [190] A. C. Guedes, L. C. Zeferino, K. J. Syrjänen, et S. M. F. Brenna, « Short-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis », *Anticancer Res.*, vol. 30, n° 6, p. 2319-2323, juin 2010.

- [191] T. C. Wright *et al.*, « 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 197, n° 4, p. 340-345, oct. 2007, doi: 10.1016/j.ajog.2007.07.050.
- [192] P. P. Martin-Hirsch, E. Paraskevidis, A. Bryant, H. O. Dickinson, et S. L. Keep, « Surgery for cervical intraepithelial neoplasia », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 6, p. CD001318, juin 2010, doi: 10.1002/14651858.CD001318.pub2.
- [193] T. K. Lapaquette, T. V. Dinh, E. V. Hannigan, M. G. Doherty, R. B. Yandell, et V. S. Buchanan, « Management of patients with positive margins after cervical conization », *Obstet. Gynecol.*, vol. 82, n° 3, p. 440-443, sept. 1993.
- [194] O. Reich, M. Lahousen, H. Pickel, K. Tamussino, et R. Winter, « Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins », *Obstet. Gynecol.*, vol. 99, n° 2, p. 193-196, févr. 2002, doi: 10.1016/s0029-7844(01)01683-0.
- [195] D. I. Gonzalez, C. M. Zahn, M. G. Retzliff, W. F. Moore, E. R. Kost, et R. R. Snyder, « Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 184, n° 3, p. 315-321, févr. 2001, doi: 10.1067/mob.2001.109937.
- [196] S. Ghaem-Maghami, S. Sagi, G. Majeed, et W. P. Soutter, « Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis », *Lancet Oncol.*, vol. 8, n° 11, p. 985-993, nov. 2007, doi: 10.1016/S1470-2045(07)70283-8.
- [197] G. PORCU, « Conséquences iatrogènes des techniques de traitement cervical. EMC ; gynécologie, 2005 : 739-A-25 ».

- [198]J. Cattin, E. Rufenacht, M. Roesch, M. Chehab, R. Ramanah, et D. Riethmuller, « Évaluation de la satisfaction des patientes après conisation en consultation sous anesthésie locale », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 45, n° 8, p. 948-954, oct. 2016, doi: 10.1016/j.jgyn.2016.03.006.
- [199]J.-J. BALDAUF, M. DREYFUS, J.-P. WERTZ, C. CUEMIN ;, « Conséquences et traitement des sténoses cervicales survenue après une conisation au laser ou une résection à l'anse diathermique. *J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod.* 1997 ; 26 : 64-70 ».
- [200]Brun JL, Hocké C., « Complications, séquelles et devenir du col traité par conisation : évaluation à travers 3 techniques opératoires. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002; 31: 558-564 ».
- [201]J.-C. BOULANGER, J. GONDRY, P. NAEPELS ;, « Conisations. Encyclopédie médico-chirurgicale (Elsevier, Paris), techniques chirurgicales - gynécologie ; 41-685, 1998 ; 12 p ».
- [202]P. Mathevet, E. Chemali, M. Roy, et D. Dargent, « Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 106, n° 2, p. 214-218, févr. 2003, doi: 10.1016/s0301-2115(02)00245-2.
- [203]W. T. Turlington, B. D. Wright, et J. L. Powell, « Impact of the loop electrosurgical excision procedure on future fertility », *J. Reprod. Med.*, vol. 41, n° 11, p. 815-818, nov. 1996.
- [204]R. Grio, A. Rizzitiello, F. Colla, et E. Leotta, « [Therapy for cervical intraepithelial neoplasia and fertility] », *Minerva Ginecol.*, vol. 54, n° 4, p. 325-331, août 2002.
- [205]Buller RE, « J.H.r.P.f.c.c. A.J.O.G.M.. ».

- [206]C. Mazouni *et al.*, « Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 121, n° 1, p. 86-93, juill. 2005, doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.11.018.
- [207]S. C. Nicholson, J. N. Robinson, I. L. Sargent, N. F. Hallam, F. M. Charnock, et D. H. Barlow, « Does large loop excision of the transformation zone of the cervix predispose to the development of antisperm antibodies in women? », *Fertil. Steril.*, vol. 65, n° 4, p. 871-873, avr. 1996, doi: 10.1016/s0015-0282(16)58230-2.
- [208]J.-J. Baldauf, E. Baulon, V. Thoma, A.-S. Woronoff, et C. Y. Akladios, « Conséquences obstétricales des conisations à l'anse diathermique et facteurs aggravants », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 42, n° 6, p. 534-540, oct. 2013, doi: 10.1016/j.jgyn.2013.05.004.
- [209]S. Albrechtsen, S. Rasmussen, S. Thoresen, L. M. Irgens, et O. E. Iversen, « Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study », *BMJ*, vol. 337, p. a1343, sept. 2008, doi: 10.1136/bmj.a1343.
- [210]J. M. G. Crane, T. Delaney, et D. Hutchens, « Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia », *Obstet. Gynecol.*, vol. 107, n° 1, p. 37-44, janv. 2006, doi: 10.1097/01.AOG.0000192169.44775.76.
- [211]J.-J. Baldauf, E. Baulon, V. Thoma, et C. Y. Akladios, « Prévention des conséquences obstétricales des conisations à l'anse diathermique, est-ce possible? », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 43, n° 1, p. 19-25, janv. 2014, doi: 10.1016/j.jgyn.2013.08.015.

- [212]K. D. Sjøborg *et al.*, « Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study », *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 86, n° 4, p. 423-428, 2007, doi: 10.1080/11038120701208158.
- [213]C. L. Werner, J. Y. Lo, T. Heffernan, W. F. Griffith, D. D. McIntire, et K. J. Leveno, « Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth », *Obstet. Gynecol.*, vol. 115, n° 3, p. 605-608, mars 2010, doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d068a3.
- [214]M. Arbyn *et al.*, « Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis », *BMJ*, vol. 337, p. a1284, sept. 2008, doi: 10.1136/bmj.a1284.
- [215]K. M. Groom, P. R. Bennett, M. Golar, A. Thalon, et A. H. Shennan, « Elective cervical cerclage versus serial ultrasound surveillance of cervical length in a population at high risk for preterm delivery », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 112, n° 2, p. 158-161, févr. 2004, doi: 10.1016/s0301-2115(03)00289-6.
- [216]M. A. Turrentine, D. J. Stewart, et M. M. Ramirez, « Use of the cervical cerclage: comparison of a community and university hospital setting », *Obstet. Gynecol.*, vol. 109, n° 2 Pt 1, p. 320-325, févr. 2007, doi: 10.1097/01.AOG.0000252707.60489.21.
- [217]W. P. Soutter *et al.*, « Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 349, n° 9057, p. 978-980, avr. 1997, doi: 10.1016/s0140-6736(96)08295-5.

- [218]I. Kalliala, T. Dyba, P. Nieminen, T. Hakulinen, et A. Anttila, « Mortality in a long-term follow-up after treatment of CIN », *Int. J. Cancer*, vol. 126, n° 1, p. 224-231, janv. 2010, doi: 10.1002/ijc.24713.
- [219]D. Riethmuller *et al.*, « Intérêt de la recherche du papillomavirus humain (HPV) dans le suivi post-conisation des CIN2-3: À propos de 386 cas », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 37, n° 4, p. 329-337, 2008.
- [220]J.-L. Mergui et J. Levêque, « Quel suivi après traitement chirurgical d'une lésion de haut grade du col utérin? », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 36, n° 4, p. 441-447, avr. 2008, doi: 10.1016/j.gyobfe.2008.02.011.
- [221]Y. Kanamori *et al.*, « Residual disease and presence of human papillomavirus after conization », *Oncology*, vol. 55, n° 6, p. 517-520, 1998.
- [222]F. Bretelle, L. Cravello, L. Yang, D. Benmoura, V. Roger, et B. Blanc, « Conisations non in sano: quelle attitude adopter? », in *Annales de chirurgie*, 2000, vol. 125, n° 5, p. 444-449.
- [223]E. Paraskevaïdis, G. Koliopoulos, Y. Alamanos, V. Malamou-Mitsi, E. D. Lolis, et H. C. Kitchener, « Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia », *Obstet. Gynecol.*, vol. 98, n° 5 Pt 1, p. 833-836, nov. 2001, doi: 10.1016/s0029-7844(01)01535-6.
- [224]G. D. Zielinski *et al.*, « HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis », *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 59, n° 7, p. 543-553, juill. 2004, doi: 10.1097/00006254-200407000-00024.
- [225]A. R. Kreimer *et al.*, « Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease », *Cancer Epidemiol.*

Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol., vol. 15, n° 5, p. 908-914, mai 2006, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0845.

[226]J. Bornstein, J. Schwartz, A. Perri, J. Harroch, et D. Zarfati, « Tools for post LEEP surveillance », *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 59, n° 9, p. 663-668, sept. 2004, doi: 10.1097/01.ogx.0000137612.87012.66.

[227]C. Penna, M. Fambrini, M. G. Fallani, A. Pieralli, G. Scarselli, et M. Marchionni, « Laser CO2 conization in postmenopausal age: risk of cervical stenosis and unsatisfactory follow-up », *Gynecol. Oncol.*, vol. 96, n° 3, p. 771-775, mars 2005, doi: 10.1016/j.ygyno.2004.11.012.

[228]P. Cristiani *et al.*, « Follow-up of screening patients conservatively treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 133, n° 2, p. 227-231, août 2007, doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.05.020.

[229]R. Tachezy *et al.*, « Longitudinal study of patients after surgical treatment for cervical lesions: detection of HPV DNA and prevalence of HPV-specific antibodies », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 25, n° 8, p. 492-500, août 2006, doi: 10.1007/s10096-006-0172-5.

[230]M. Arbyn, P. Sasieni, C. J. L. M. Meijer, C. Clavel, G. Koliopoulos, et J. Dillner, « Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses », *Vaccine*, vol. 24, p. S78-S89, août 2006, doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.117.

[231]J.-Y. Park, K. H. Lee, S. M. Dong, S. Kang, S.-Y. Park, et S.-S. Seo, « The association of pre-conization high-risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization », *Gynecol. Oncol.*, vol. 108, n° 3, p. 549-554, mars 2008, doi: 10.1016/j.ygyno.2007.11.009.

- [232] M. Gök *et al.*, « HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN », *Gynecol. Oncol.*, vol. 104, n° 2, p. 273-275, févr. 2007, doi: 10.1016/j.ygyno.2006.10.011.
- [233] A. Es, P. B, et N. K, « Laser conization: the results of treatment of cervical intraepithelial neoplasia », *Gynecol. Oncol.*, vol. 54, n° 2, août 1994, doi: 10.1006/gyno.1994.1193.
- [234] K. E. Aka, A. Horo, A. Koffi, M. Fanny, M. Diassana, et M. Kone, « Récidives des lésions précancéreuses après traitement conservateur : résultats opérationnels après une décennie à Abidjan », *Gynécologie Obstétrique Fertil. Sénologie*, vol. 49, n° 2, p. 107-111, févr. 2021, doi: 10.1016/j.gofs.2020.07.004.
- [235] E. Saah-Briffaut, P. Collinet, R. Saah, F. Boman, et J.-L. Leroy, « Prise en charge des lésions malpighiennes intra-épithéliales de type CIN2 et CIN3 par vaporisation au laser: Étude rétrospective sur 52 cas », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 35, n° 8, p. 785-789, déc. 2006, doi: 10.1016/S0368-2315(06)76480-8.
- [236] J.-L. Brun, « Rôle pronostique de la détection des HPV dans les récurrences de dysplasie cervicale après conisation: lancement de l'étude de cohorte SUIVICOL », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 42, n° 2, p. 199-200, avr. 2013, doi: 10.1016/j.jgyn.2012.11.006.
- [237] FUTURE II Study Group, « Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions », *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, n° 19, p. 1915-1927, mai 2007, doi: 10.1056/NEJMoa061741.
- [238] K. A. Ault et Future II Study Group, « Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade

2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 369, n° 9576, p. 1861-1868, juin 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60852-6.

[239]J. Monsonégo, « Prévention du cancer du col utérin : enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 34, n° 3, p. 189-201, mars 2006, doi: 10.1016/j.gyobfe.2006.01.036.

[240]J.-Ch. Boulanger, « Vaccination anti-HPV », *Rev. Sage-Femme*, vol. 6, n° 4, p. 188-191, déc. 2007, doi: 10.1016/S1637-4088(07)79642-6.

[241]J. Paavonen *et al.*, « Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 369, n° 9580, p. 2161-2170, juin 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60946-5.

[242]J. Paavonen *et al.*, « Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 374, n° 9686, p. 301-314, juill. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4.

[243]C. M. Wheeler *et al.*, « The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years », *J. Infect. Dis.*, vol. 199, n° 7, p. 936-944, avr. 2009, doi: 10.1086/597309.

[244]« Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Haute Autorité de Santé. Juin 2013 ».



أطروحة رقم 22/145

سنة 2022

تشخيص، علاج وتطور آفات عنق الرحم الداخل ظهارية من الدرجة 2
تجربة قسم أمراض النساء والتوليد بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصدد 30 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/04/08

من طرف

الآنسة ابن المليح عايدة

المزداة في 24 شتنبر 1996 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

عنق الرحم - CIN2 - التشخيص - العلاج - التنبؤ

اللجنة

السيد بوقايد لغزاوي عمر الرئيس والمشرف

أستاذ مبرز في أمراض النساء والتوليد

السيد سينا محمد

أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي

السيد أطرايبي أكرم

أستاذ مبرز في جراحة الصدر

السيد لوتيد جواد

أستاذ مبرز في التخدير والإنعاش

أعضاء