



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 099/17

LES DYSPLASIES CERVICALES (a propos de 58 cas)

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/05/2017

PAR
Mlle. ADADI HIND
Née le 08 Juin 1991 à Fes

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Lésions cervicales intra-épithéliales - Dépistage - Colposcopie - Traitement

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. MELHOUF MOULAY ABDELILAH	RAPPORTEUR
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. EL FATEMI HINDE	JUGES
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
Mme. JAYI SOFIA.....	
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	

Liste des abréviations

ACE	: antigène carcino-embryonnaire
ADN	: acide désoxyribonucléique
AGUS	: atypical glandular cells of undetermined significance : atypies cellulaires glandulaires de signification indéterminée
AIS	: adénocarcinome in situ
ALTS	: ASC-US LSIL Triage Study
ANAES	: agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARN	: acide ribonucléique
ARN-m	: acide ribonucléique-messenger
ASC-H	: atypical cells of undetermined significance high grade not excluded : atypies cellulaires ne permettant pas d'exclure le diagnostic de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade
ASC-US	: atypical squamous cells of undetermined significance : atypies cellulaires de signification indéterminée
ATCD	: antécédent
ATP	: adénosine triphosphate
CAD	: conisation à l'anse diathermique
CD4	: cluster of differentiation 4
CHU	: centre hospitalier universitaire
CI	: carcinome invasif
CIN	: néoplasie cervicale intra-épithéliale
CIS	: carcinome in situ
CMI	: carcinome micro-invasif
CMV	: cytomégalovirus
CO	: contraception orale
COP	: contraception oestroprogestative
CPAM	: caisse primaire d'assurance maladie
CRISAPIF	: le centre de regroupement informatique et statistique de données d'anatomocytopathologie en Île-de-France
CTV	: comité technique des vaccinations
FCV	: frottis cervico-vaginal
FDA	: food and drug administration
HAS	: haute autorité de santé

HCSP	: haut conseil de santé publique
HGIN	: lésion glandulaire intra-épithéliale de haut grade
HIV	: virus d'immunodéficience humaine
HLA	: human leucocyte antigen : antigène des leucocytes humains
HPV	: papillomavirus humain
HPV-HR	: papillomavirus humain- haut risque oncogène
HSIL	: high grade squamous intraepithelial lesion :lésions malpighiennes Intraépithéliales de haut grade
HSV	: herpès simplex virus
HTA	: hypertension artérielle
IARC	: the International Agency for Research on Cancer .centre international de recherche sur le cancer
IFCPC	: the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy, fédération internationale de colposcopie et de pathologie cervicale
JPC	: jonction pavimento-cylindrique
KIR	: immunoglobuline-like-receptor
LCR	: locus control region : la région de contrôle du locus
LED	: diodes électroluminescentes
LGIN	: lésion glandulaire intra-épithéliale de bas grade
LLETZ	: large loop excision of the transformation zone : résection à l'anse diathermique
LSIL	: low grade squamous intraepithelial lesion : lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade
OMS	: organisation mondiale de la santé
ONG	: organisations non gouvernementales
ORL	: oto-rhino-laryngologie
PCR	: polymérase-chaine-réaction
pRB	: protéine du rétinoblastome
SEROA	: société d'industrie chimique
SFCPCV	: société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale
TAG	: transformation atypique grade...
USA	: united-states of America
VLP	: virus-like-particules

SOMMAIRE

INTRODUCTION	8
PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE.....	12
I. ANATOMIE DU COL UTERIN	13
II. HISTOLOGIE DU COL UTERIN	16
III.PATHOLOGIE DES LESIONS PRECANCEREUSES DU COL UTERIN	34
1-Etiopathogénie des lésions cervicales intra-épithéliales	35
1-1 Papillomavirus humains	35
1-2 Histoire naturelle de l'infection à papillomavirus humains et risque de lésions intra-épithéliales	38
1-3 Clairance des infections à HPV	40
1-4 Persistance des infections à papillomavirus humains.....	41
2-Pathologie des lésions cervicales intra-épithéliales	41
2-1 Pathogénèse des lésions cervicales intra-épithéliales	41
2-2 Historique de la terminologie et la classification	43
3-Caractéristiques cytologiques et histologiques des lésions intra-épithéliales.....	46
3-1 Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade.....	46
3-2 Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade	51
3-3 Atypies cellulaires de signification indéterminée	56
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE.....	58
MATERIELS ET METHODES.....	59
I.MATERIELS	60
1- Type d'étude	60
2- Critères d'inclusion :	60
II.METHODES :	60
1- Recueil des informations :	60
2- Analyse statistique :	61

RESULTAS.....	62
I.CARACTERES SOCIODEMOGRAPHIQUES :	63
II.LES ANTECEDENTS :	65
III.CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :	67
IV.MOYENS DE DIAGNOSTIC DES LESIONS CERVICALES INTRA-EPITHELIALES :	69
V.LA CONDUITE THERAPEUTIQUE :	74
VI.LES COMPLICATIONS :	80
VII.LE SUIVI ET L'EVOLUTION POST-THERAPEUTIQUE :	80
VIII.CORRESPONDANCES ENTRE LES RESULTATS DE LA CYTOLOGIE, DE LA COLPOSCOPIE ET DE L'HISTOLOGIE :	82
DISCUSSION.....	89
I.ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	90
1-Fréquence des lésions cervicales intra-épithéliales :	90
2-Age au moment du diagnostic :	92
3-Facteurs de risque :	93
3-1 Les facteurs infectieux :	93
3-2 Le comportement sexuel :	95
3-3 La contraception orale :	97
3-4 Le tabagisme :	98
3-5 Le niveau socio-économique :	99
3-6 Autres facteurs de risque :	100
II.DEPISTAGE DES LESIONS CERVICALES INTRA-EPITHELIALES :	101
1-Le frottis-cervico-vaginal :	102
1-1 Conditions optimales du prélèvement du FCV :	102
1-2 Le frottis conventionnel (ou selon Papanicolaou)	104
1-3 Le frottis en milieu liquide :	104
1-4 Interprétation du FCV : SYSTEME BETHESDA 2001	106

1-5 Modalités du dépistage primaire par FCV :	109
1-6 Données de la littérature :	110
2-Le typage viral : Test HPV :	111
3-Marqueurs biologiques :.....	114
3-1 La protéine p16 :	114
3-2 Le Ki 67 :	115
3-3 ProEx C :	115
III.DIAGNOSTIC DES LESIONS CERVICALES INTRA-EPITHELIALES :	116
1-Circonstances de découverte :	116
2-La colposcopie : la clé de voute du diagnostic :.....	116
2-1 Historique	116
2-2 Bases théoriques de l'image colposcopique :	117
2-3 Matériel de colposcopie et instruments nécessaires :	119
2-4 Conduite de l'examen colposcopique:	121
2-5 Résultats de l'examen colposcopique :	125
2-6 Performances de la colposcopie	136
3-La biopsie cervicale dirigée par la colposcopie	140
IV.TRAITEMENT DES LESIONS CERVICALES INTRA-ÉPITHÉLIALES :	143
1-Objectifs du traitement :	143
2-Méthodes	144
3-Les conisations :	145
3-1 La conisation au bistouri froid	145
3-2 La conisation au laser	148
3-3 La conisation à l'anse diathermique : (CAD) ou résection à l'anse diathermique (RAD):	148
3-4 Cas particulier de la conisation diagnostique	151
4-L'hystérectomie.....	153

5-Indications thérapeutiques :	153
6-Complications post-thérapeutiques :	156
6-1 Complications immédiates	156
6-2 Complications tardives	156
7-L'importance des marges de résection :	158
V.SUIVI POST-THÉRAPEUTIQUE	160
1-Intérêt du suivi post-thérapeutique :	160
2-Moyens :	160
2-1 Frottis-cervico-vaginal :	160
2-2 Test au papillomavirus humain :	161
2-3 Colposcopie	162
3-Modalités :	162
IV.PREVENTION DU CANCER DU COL UTERIN :	165
1-La prévention primaire :	165
1-1 Information, éducation et communication	165
1-2 Prévention de l'infection par le Papillomavirus humain	165
1-3 La vaccination prophylactique	165
2-La prévention secondaire :	167
V.PROPOSITIONS POUR UN DEPISTAGE EFFICACE ET POUR UNE MEILLEURE APPROCHE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE	168
1-Organisation des activités du dépistage :	168
2-Pour une meilleure approche diagnostique :	169
3-Pour une meilleure approche thérapeutique :	169
CONCLUSION.....	171
RESUME	174
BIBLIOGRAPHIE	187

INTRODUCTION

Le cancer du col utérin est un modèle de cancer précédé par une longue période de maladie à l'état pré-invasif qui se caractérise sur le plan microscopique par un large spectre d'événements allant de l'atypie cellulaire aux différents degrés de dysplasie ou de néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN), avant d'évoluer finalement vers un cancer invasif. L'infection persistante de la muqueuse cervicale par un Papillomavirus humain constitue une condition nécessaire au développement du cancer du col utérin et de ses lésions précancéreuses (2).

Si l'infection par un HPV à haut risque est nécessaire, elle est insuffisante pour développer un cancer du col, d'autres facteurs sexuels et non sexuels interviennent comme cofacteurs de la progression de l'infection. Ainsi la plupart des infections par l'HPV sont latentes et régressent spontanément sans traitement, et uniquement 10 à 15% persistent et sont responsables du développement des lésions précancéreuses et du cancer du col utérin (3). Il existe une période de 10 ans entre l'infection par un HPV à haut risque et le diagnostic du cancer invasif. Cette lente évolution fait du cancer du col utérin une pathologie particulièrement accessible au dépistage (3).

Les lésions cervicales intra-épithéliales sont classées en fonction de l'importance des anomalies cytologiques et nucléaires en lésions de bas grade et lésions de haut grade. Une néoplasie intra-épithéliale cervicale de bas grade correspond à une lésion dont les couches basales comportent une désorganisation de l'architecture et des atypies cytologiques qui remontent jusqu'au tiers inférieur de l'épithélium, les couches superficielles comportent des koilocytes. Les lésions de haut grade sont les seules anomalies à avoir un potentiel de progresser vers un cancer invasif d'où l'indication de leur prise en charge, alors que les CIN1 possèdent un taux très élevé de régression spontanée, ce qui laisse penser qu'il s'agit de lésions à très faible potentiel d'agressivité, remettant en cause leur rôle de précurseur, d'où l'indication de leur surveillance (4).

La prévention primaire du cancer du col utérin est basée sur la vaccination prophylactique contre les types oncogènes de Papillomavirus humains, alors que la prévention secondaire est basée sur le dépistage et le traitement des lésions cervicales intra-épithéliales.

Le dépistage des néoplasies cervicales intra-épithéliales se fait par la cytologie qui classe les anomalies selon la terminologie de Bethesda 2001 (3). La colposcopie est indispensable pour diriger les biopsies, elle permet de préciser la topographie des lésions et, associée à la cytologie et à l'examen histologique de la biopsie dirigée, elle contribue aux indications thérapeutiques.

Un des problèmes en présence d'une CIN1 est de méconnaître une lésion plus sévère : la variabilité inter- et intra observateur, d'une part, et le fait qu'une biopsie réalisée sous colposcopie n'est pas forcément représentative de la lésion la plus sévère du col utérin, d'autre part. La recommandation en cas de CIN1 est un suivi rigoureux. Une nouvelle colposcopie et un traitement sont nécessaires si les anomalies s'aggravent ou persistent (2)

Le traitement des néoplasies cervicales intra-épithéliales de haut grade fait appel à des techniques d'exérèse qui exposent à des complications gynécologiques et obstétricales importantes. Ces complications méritent d'être prises en considération lors du choix de la technique vue que les patientes porteuses de ces lésions sont de plus en plus jeunes et ont un souhait de grossesses ultérieures (5).

Nous rapportons dans cette étude analytique rétrospective les données cliniques et para-cliniques de 58 observations pour des patientes prises en charge au service de Gynécologie et Obstétrique-II du CHU Hassan II de Fès pour néoplasie cervicale intra-épithéliale.

Le but de ce travail est de répondre aux questions suivantes :

- Ø Quel est le profil épidémiologique des patientes se présentant pour une lésion du col utérin?
- Ø Quelles sont les circonstances de découverte et les moyens de dépistage et de confirmation du diagnostic des lésions du col utérin ?
- Ø Y-a-t-il une corrélation entre la cytologie, la colposcopie et l'histologie statistiquement significative ?
- Ø Quelle prise en charge à entreprendre devant une lésion cervicale de bas grade ?
- Ø Quelle prise en charge thérapeutique à entreprendre devant une lésion cervicale de haut grade confirmée histologiquement ?
- Ø Quelles propositions pouvons-nous suggérer pour une meilleure approche diagnostique et thérapeutique ?

Première partie :

Etude théorique :

I. Anatomie du col utérin :

1- Configuration générale :

Le col utérin est la portion fibromusculaire basse de l'utérus. Il est de forme cylindrique ou conique. Chez la nullipare il mesure 2,5 cm de long et de 2,5 cm de largeur. Chez la multipare, il perd au contraire de sa longueur (6).

Il est soutenu par les ligaments larges et utéro-sacrés qui s'étirent entre les parties latérales et postérieures du col et les parois de l'os pelvien.

La moitié inférieure du col, désignée sous le nom de « portio vaginalis » est de forme cylindrique, elle mesure 3 à 4 cm de longueur, et 2,5 à 3,5 cm de diamètre; ces dimensions peuvent cependant varier en fonction de l'âge, de la parité et du statut hormonal, le col de la femme multipare est plus volumineux (6).

La moitié supérieure du col rencontre le corps musculaire de l'utérus au niveau de l'orifice cervical interne. La portion du col s'étendant à l'extérieur de l'orifice externe est appelée "exocol". C'est la partie aisément visible lors d'un examen visuel avec le spéculum. La portion du col située à l'intérieur de l'orifice externe est appelée "endocol". Pour la visualiser, il est nécessaire d'étirer ou de dilater l'orifice externe (6).

Le canal endocervical traverse l'endocol et met en relation la cavité utérine et le vagin. En effet, il s'étend de l'orifice interne par lequel il s'ouvre dans la cavité utérine à l'orifice externe par lequel il s'ouvre dans le vagin. Sa longueur et son diamètre varient en fonction de l'âge de la femme et de son statut hormonal. Il atteint sa largeur maximale, soit un diamètre de 6 à 8 mm, chez les femmes en âge de procréer (6). L'orifice cervical externe apparaît sous la forme d'une large fente transversale béante chez la multipare, alors qu'il se présente sous l'aspect d'une petite ouverture circulaire au centre du col chez la nullipare (6).

Dans la cavité vaginale, l'espace entourant le col est appelé "cul de sac vaginal". On distingue les culs de sac latéraux qui correspondent aux parties du cul de sac situées entre le col et les parois vaginales latérales, et les culs de sac antérieur et postérieur qui correspondent aux parties situées entre le col et les parois antérieure et postérieure du vagin, respectivement (6).

Le stroma du col est constitué d'un tissu fibromusculaire dense à travers lequel circulent les réseaux vasculaires, lymphatiques et nerveux du col qui forment un plexus complexe (6) (Figure 1).

2- Vascularisation artérielle :

Le réseau artériel du col est constitué par les branches cervicales et vaginales des artères utérines dérivées des artères iliaques internes. Sur une coupe sagittale du col, les branches cervicales des artères utérines descendent en position 3 heures et 9 heures (6).

3- Vascularisation veineuse :

Les veines du col cheminent parallèlement aux artères pour se jeter dans le plexus veineux hypogastrique (6).

4- Drainage lymphatique :

Les vaisseaux lymphatiques du col se jettent dans les ganglions iliaques externes et internes, les ganglions obturateurs et paramétrial (6).

5- Innervation :

Un réseau nerveux issu du plexus hypogastrique assure l'innervation du col. L'endocol possède des terminaisons nerveuses sensibles étendues. En revanche, celles-ci sont peu nombreuses au niveau de l'exocol, si bien qu'à ce niveau, le prélèvement de biopsies ou les traitements par électrocoagulation et cryothérapie sont bien tolérés par la plupart des femmes sans anesthésie locale préalable. Il existe au niveau de l'endocol des fibres sympathiques et parasympathiques qui sont parfois à l'origine d'une réaction vasovagale lors de la dilatation et du curetage de l'endocol (6).

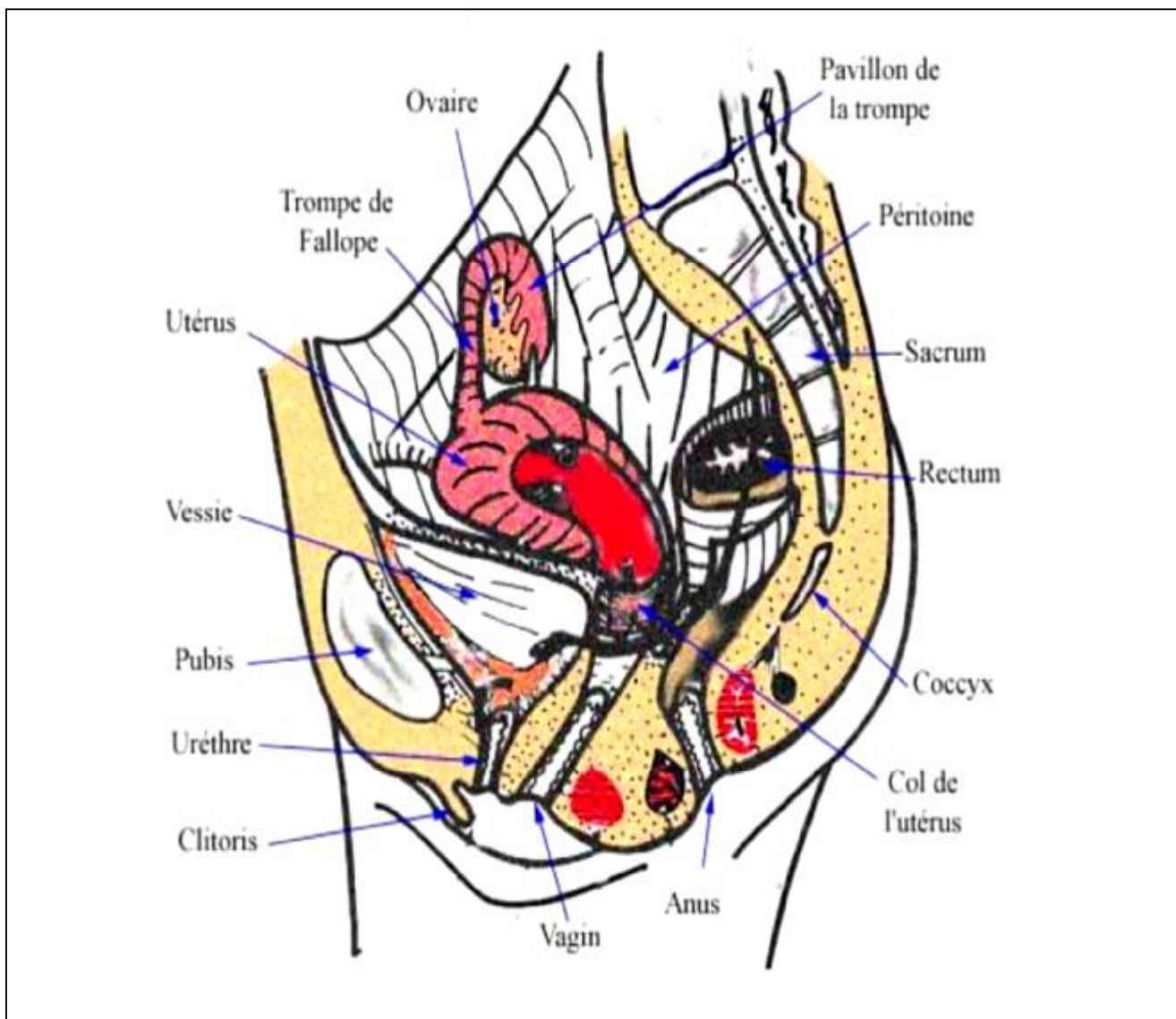


Figure 1: Anatomie du col utérin (7)

II. Histologie du col utérin :

La portion intra vaginale du col utérin comprend une muqueuse exocervicale et une muqueuse endocervicale qui sont normalement contiguës sur une ligne exocervicale appelée "zone de jonction pavimento- cylindrique"(8,9).

1- L'exocol :

Il est normalement recouvert d'un épithélium pluristratifié de type pavimenteux ou malpighien, à peu près identique à celui qui tapisse la paroi vaginale. Il est chargé en glycogène, opaque, et de couleur rose pâle (6).

Cet épithélium est réparti en 5 couches (Figure 2) qui sont de la profondeur vers la superficie :

- La couche germinatrice ou basale profonde : formée d'une seule assise de cellules de petite taille, de forme cylindrique, qui présentent un noyau important de couleur sombre à la coloration et un cytoplasme restreint. Elles sont tassées les unes contre les autres en palissade le long de la membrane basale qui sépare l'épithélium du stroma sous-jacent. La jonction épithélium-stroma est généralement linéaire. Elle peut parfois onduler légèrement avec de courtes projections du stroma à intervalles réguliers appelées "projections papillaires" (6,8),
- La couche basale externe : formée de 3 ou 4 assises de cellules analogues mais un peu plus volumineuses. On retrouve des mitoses dans les cellules les plus profondes (6,8).
- La couche intermédiaire : formée de 5 ou 6 couches plus volumineuses, polyédriques et séparées par un espace intercellulaire. A travers cet espace, les cellules sont reliées par des ponts (6,8),

- La couche superficielle ou zone de kératinisation intra-épithéliale de DIERKS: formée de 6 à 8 couches de cellules qui s'aplatissent progressivement vers la surface. Leurs membranes sont épaisses, leurs noyaux sont petits et homogènes et leurs cytoplasmes sont occupés par du glycogène que le Lugol colore en brun acajou (6,8),
- La zone de desquamation : constituée de cellules qui se détachent facilement de la surface de la muqueuse. Elles desquament isolément et gardent leurs noyaux. Elles constituent l'essentiel du frottis cervico-vaginal (6,8).

Ainsi, peut-on dire qu'en allant de la couche basale vers la couche superficielle, la taille des cellules augmente tandis que celle du noyau diminue.

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 anormale ou altérée se traduit par une absence de production de glycogène (6).

La maturation de l'épithélium pavimenteux dépend des œstrogènes. Un déficit en œstrogènes bloque la maturation complète et la glycogénéation. C'est pourquoi, après la ménopause, les cellules ne subissent pas de maturation au-delà de la couche parabasale et ne s'amoncellent pas en couches multiples de cellules plates.

Par conséquent, l'épithélium s'amincit et s'atrophie. A l'examen visuel, il apparaît pâle. Cet épithélium étant fragilisé, on y distingue aussi des hémorragies sous forme de pétéchies sous épithéliales (6).

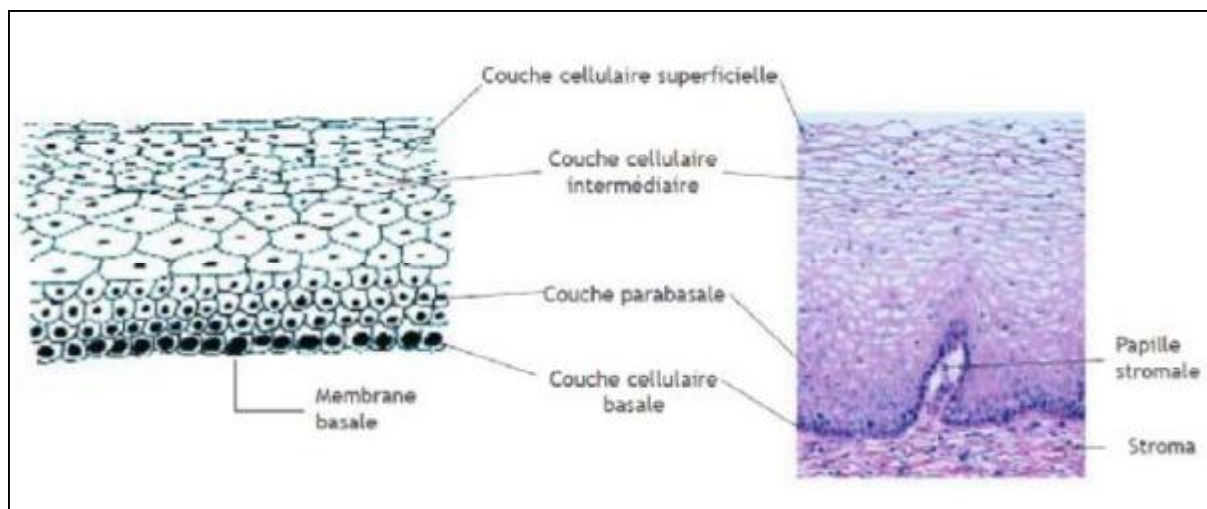


Figure 2: Epithélium pavimenteux stratifié (x 20) (6)

2- L'endocol :

Il est tapissé par un épithélium uni-stratifié mucosécrétant, qui est moins épais que l'épithélium pavimenteux de l'exocol (6).

Les cellules sont cylindriques hautes à noyau basal de couleur sombre à la coloration et proche de la membrane basale et à cytoplasme clair mucosécrétant (6) (Figure 3). A l'examen visuel, il apparaît de couleur rouge à cause de sa finesse qui permet de voir plus facilement la coloration de la vascularisation sous-jacente dans le stroma.

Dans sa limite distale ou supérieure, il fusionne avec l'épithélium endométrial dans la partie basse du corps de l'utérus. Dans sa limite proximale ou inférieure, il rencontre l'épithélium pavimenteux de l'exocol ; c'est ce que l'on appellera la zone de jonction pavimento-cylindrique (6).

L'épithélium de l'endocol ne constitue pas une surface plane dans le canal cervical, car il projette de multiples crêtes longitudinales faisant saillie dans la lumière du canal, donnant ainsi naissance aux projections papillaires. Il s'invagine également dans le stroma cervical, provoquant la formation de cryptes endocervicales (également appelées glandes endocervicales) (Figure 4). Ces cryptes

s'invaginent parfois jusqu'à une profondeur de 5 à 8 mm, et c'est cette architecture complexe, faite de projections papillaires et de cryptes, qui donne à l'épithélium cylindrique un aspect granuleux à l'examen visuel (6).

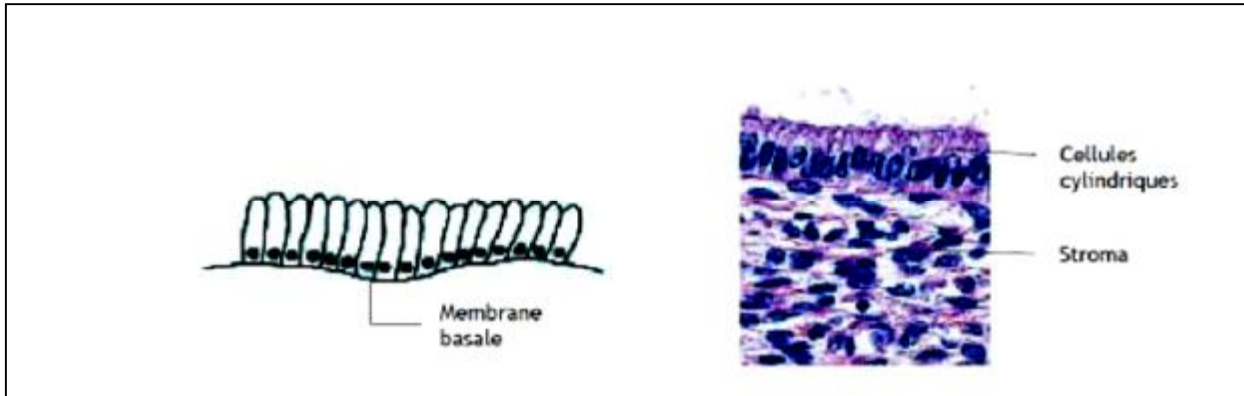


Figure 3: Epithélium cylindrique (x40) (6)

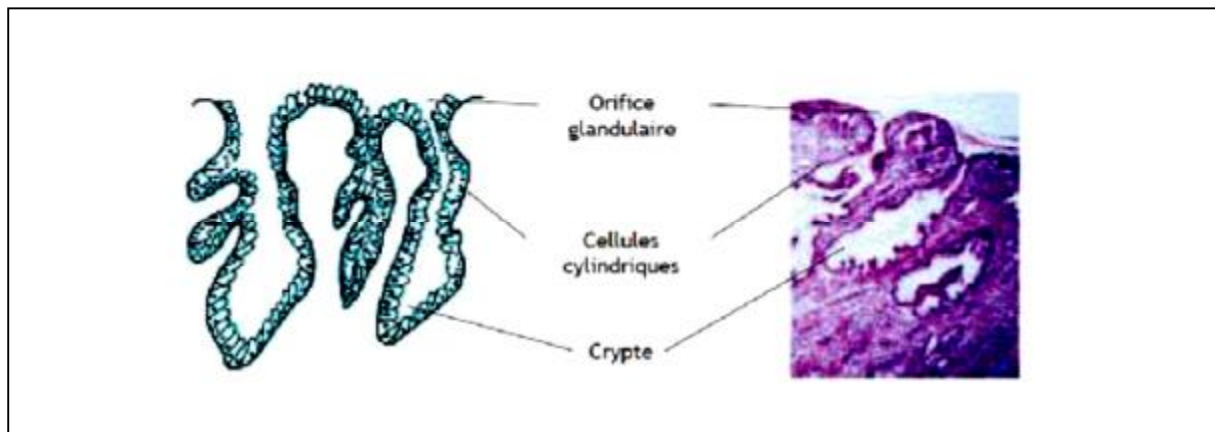


Figure 4: Cryptes d'épithélium cylindrique (x10) (6)

Le renouvellement de cet épithélium glandulaire s'effectue à partir de cellules de réserve encore indifférenciées, disposées en couche discontinue. Dans certaines conditions pathologiques, ces éléments se multiplient et présentent une différenciation malpighienne à l'origine des épithéliums métaplasiques (6).

Il n'y a pas de mitoses ni de glyco-génération dans l'épithélium cylindrique. En l'absence de glycogène intracytoplasmique, l'épithélium cylindrique ne change donc pas de couleur après application du soluté iodé de Lugol, ou bien apparaît légèrement décoloré sous un mince film de soluté iodé (6).

3- La jonction exocol-endocol ou jonction pavimento-cylindrique:

Normalement, elle correspond exactement à l'orifice cervical externe, c'est-à-dire la réunion des deux épithéliums de hauteur différente: l'un malpighien pluristratifié, l'autre cylindrique uni stratifié (6) (Figure 5).

Elle se présente sous la forme d'une ligne étroite marquée par une dénivellation à cause de la différence d'épaisseur entre les épithéliums pavimenteux et cylindrique. Cette jonction est très mouvante, et c'est la partie la plus fragile du col qui s'infecte et s'ulcère facilement (6).

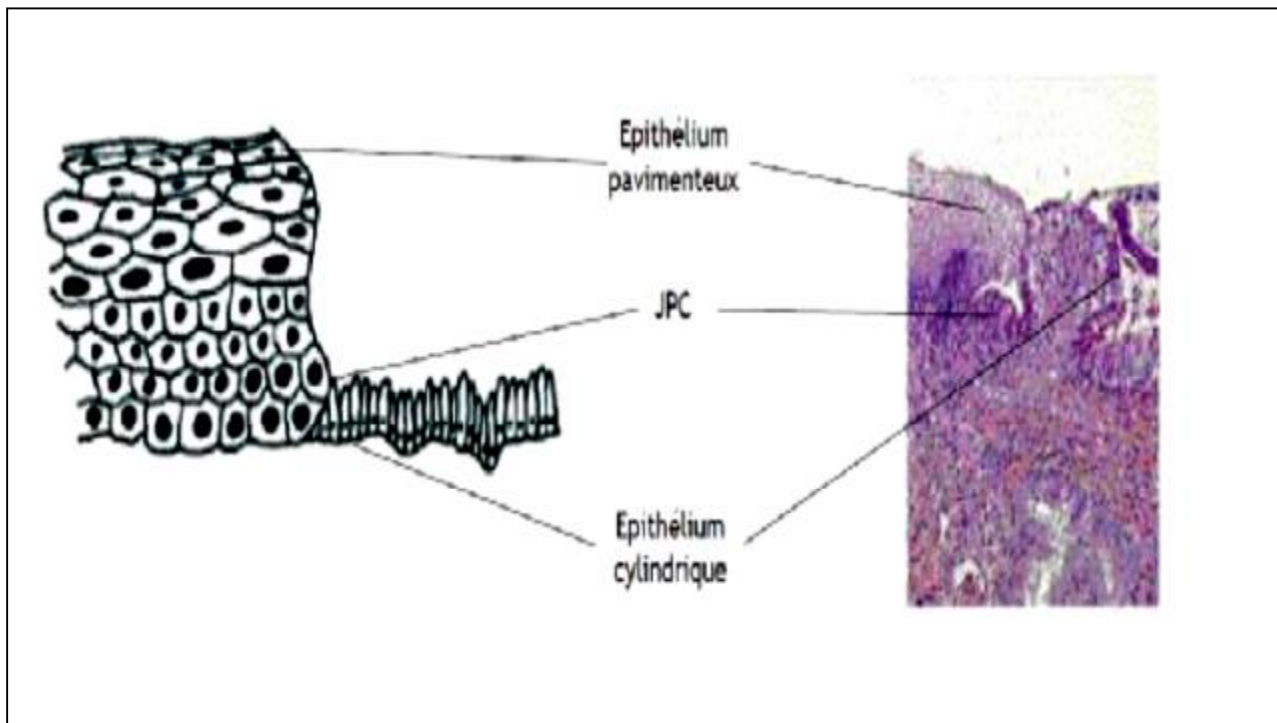


Figure 5: Jonction pavimento-cylindrique (JPC) (x 10) (6)

La localisation de la jonction pavimento-cylindrique par rapport à l'orifice externe varie au cours de la vie féminine en fonction de différents facteurs tels que :

- L'âge,
- Le statut hormonal,
- Les traumatismes entraînés par l'accouchement,
- L'utilisation d'une contraception orale,
- Certaines conditions physiologiques telle que la grossesse.

On appelle "jonction pavimento-cylindrique originelle" la jonction pavimentocylindrique qui est visible durant l'enfance, la pré-puberté, l'après-puberté et au début de la période reproductive. Elle représente la jonction entre l'épithélium cylindrique et l'épithélium pavimenteux "originel" formé au cours de l'embryogénèse et durant la vie intra-utérine (6).

Pendant l'enfance et la pré-puberté : la jonction pavimento-cylindrique originelle se situe au niveau - ou très proche - de l'orifice externe (Figure 6a).

Après la puberté et durant toute la période de reproduction : les organes génitaux féminins se développent sous l'influence des oestrogènes. Ainsi, le col gonfle et s'élargit, tandis que le canal endocervical s'allonge. Il en résulte une éversion sur l'exocol de l'épithélium cylindrique tapissant la partie inférieure du canal endocervical (Figure 6b).

A l'examen visuel, un exocol d'apparence très rouge traduit ce processus d'éversion également appelé ectropion ou ectopie. La jonction pavimentocylindrique originelle est alors située sur l'exocol loin de l'orifice externe. L'ectropion est beaucoup plus prononcé au cours de la grossesse (6).

L'action tampon du mucus tapissant les cellules cylindriques est contrariée quand l'éversion de l'épithélium cylindrique, lors de l'ectropion, l'expose à l'environnement acide du vagin. Ceci aboutit à la destruction et l'éventuel remplacement de l'épithélium cylindrique par un épithélium pavimenteux nouvellement formé (6). Ce changement ou remplacement d'un type d'épithélium par un autre est appelé métaplasie (6).

Au cours du passage de la période reproductive à la péri-ménopause : la localisation de la nouvelle jonction pavimento-cylindrique se déplace progressivement sur l'exocol vers l'orifice externe (Figure 6c, 6d et 6e). Elle se situe à une distance variable de l'orifice externe, à cause de la formation progressive d'un

nouvel épithélium pavimenteux métaplasique à partir des régions exposées de l'épithélium cylindrique sur l'exocol.

Au cours de la péri-ménopause et après le début de la ménopause : la diminution du taux des œstrogènes entraîne une diminution de la taille du col et, par conséquent, un déplacement plus rapide de la nouvelle jonction pavimentocylindrique de l'exocol dans le canal endocervical (Figure 6d).

Après la ménopause : la nouvelle jonction pavimento-cylindrique est souvent invisible lors d'un examen visuel par spéculum.

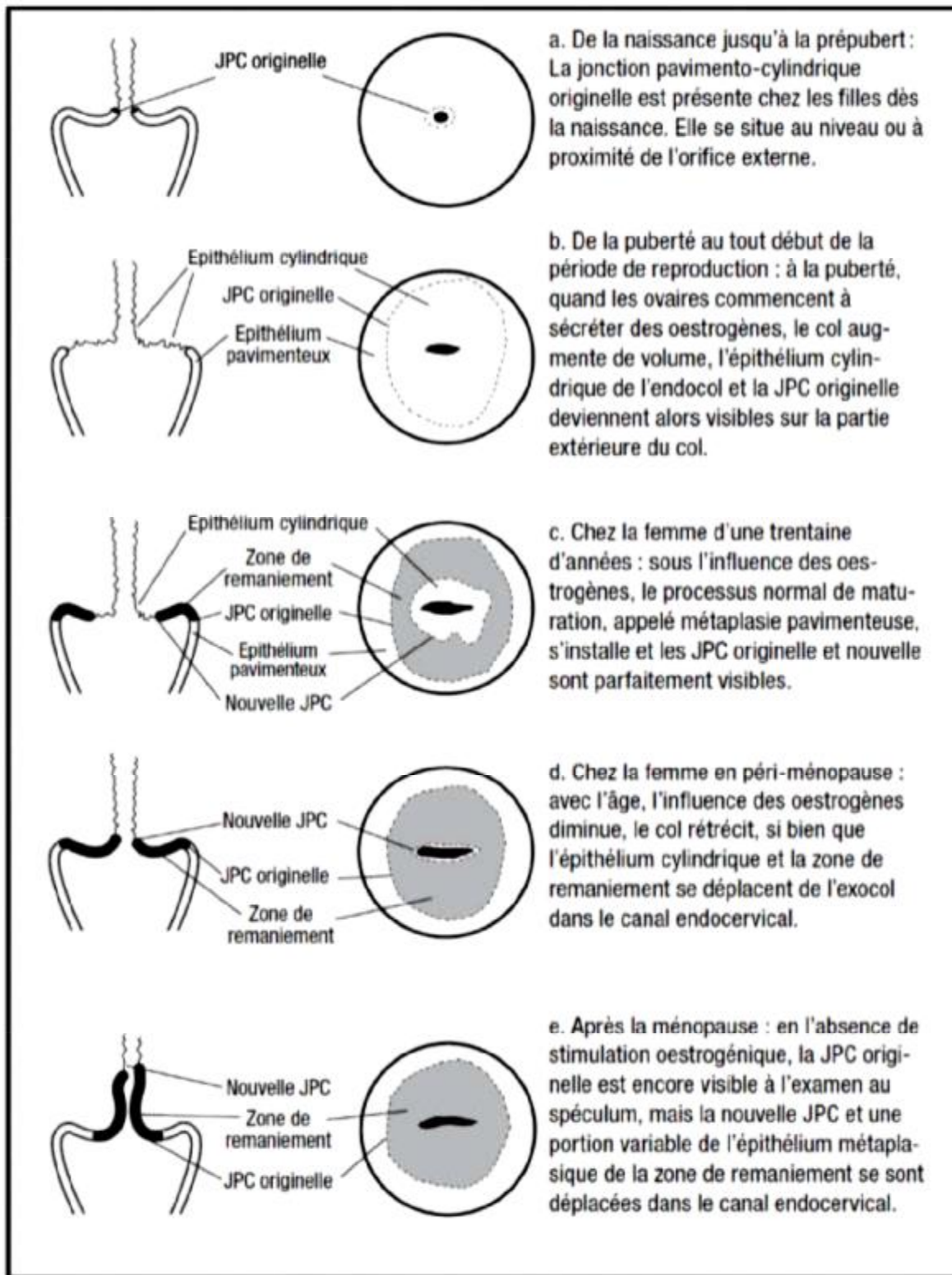


Figure 6: Les différentes localisations de la JPC et de la zone de remaniement; (a) avant la ménopause; (b) après la puberté et au début de la période de reproduction; (c) femme d'une trentaine d'années; (d) en péri-ménopause; (e) en post-ménopause.

4- Ectropion ou ectopie :

L'ectropion ou ectopie se définit par la présence d'épithélium cylindrique endocervical éversé sur l'exocol. Ce phénomène se traduit par l'apparition d'une large zone rougeâtre entourant l'orifice externe (Figure 6b) (6).

L'éversion de l'épithélium cylindrique est plus prononcée sur les lèvres postérieure et antérieure de l'exocol que sur les lèvres latérales. De temps en temps, l'épithélium cylindrique s'étend jusqu'aux culs de sac vaginaux (6).

Dans l'ectropion, c'est toute la muqueuse, y compris les cryptes et le stroma sous-jacent, qui s'éverse, et c'est dans cette région que se produisent non seulement la transformation physiologique normale qu'est la métaplasie pavimenteuse, mais aussi les transformations anormales à l'origine du cancer du col (6).

5- Métaplasie pavimenteuse :

La métaplasie pavimenteuse au niveau du col utérin est le processus physiologique de transformation du tissu glandulaire endocervical éversé à l'orifice externe en un tissu malpighien (10).

Cette transformation, complexe, est réalisée par un double mécanisme :

- Le premier, assurant les deux tiers de la transformation, est un processus purement mécanique de glissement centripète du tissu malpighien périphérique, qui vient recouvrir de dehors en dedans le tissu glandulaire (10),
- Le deuxième, assurant le tiers de la transformation, est un vrai processus métaplasique correspondant à l'apparition au sein même du tissu glandulaire d'îlots dispersés d'épithélium malpighien. Ces îlots vont s'étendre, confluer et fusionner avec le tissu malpighien à évolution centripète (10).

La transformation du tissu glandulaire est rendue possible grâce aux cellules dites de réserve sous-cylindrique qui ont la capacité de se différencier dans le sens malpighien. Dans un premier temps, ces cellules se multiplient (hyperplasie des cellules de réserve, Figure 7), puis elles élaborent un tissu malpighien peu différencié, c'est la métaplasie malpighienne immature (Figure 8).

À ce stade, l'épithélium, peu épais, est constitué d'un empilement régulier de cellules basales, au noyau actif et à chromatine fine avec parfois des images de mitoses régulières. Il persiste souvent en surface des cellules mucosécrétantes (10).

Ultérieurement, l'épithélium s'épaissit et se différencie (Figure 9). Les cellules s'élargissent et leur cytoplasme se charge progressivement en glycogène. Cette transformation intéresse le revêtement de surface endocervical mais également les glandes endocervicales (10).

Ce processus est bien visualisé en cytologie : sur le frottis on observe à la fois des cellules glandulaires endocervicales et des cellules parabasales de remaniement renfermant souvent dans leur cytoplasme des petites vacuoles de mucosécrétion, traduction cytologique de la métaplasie (10).

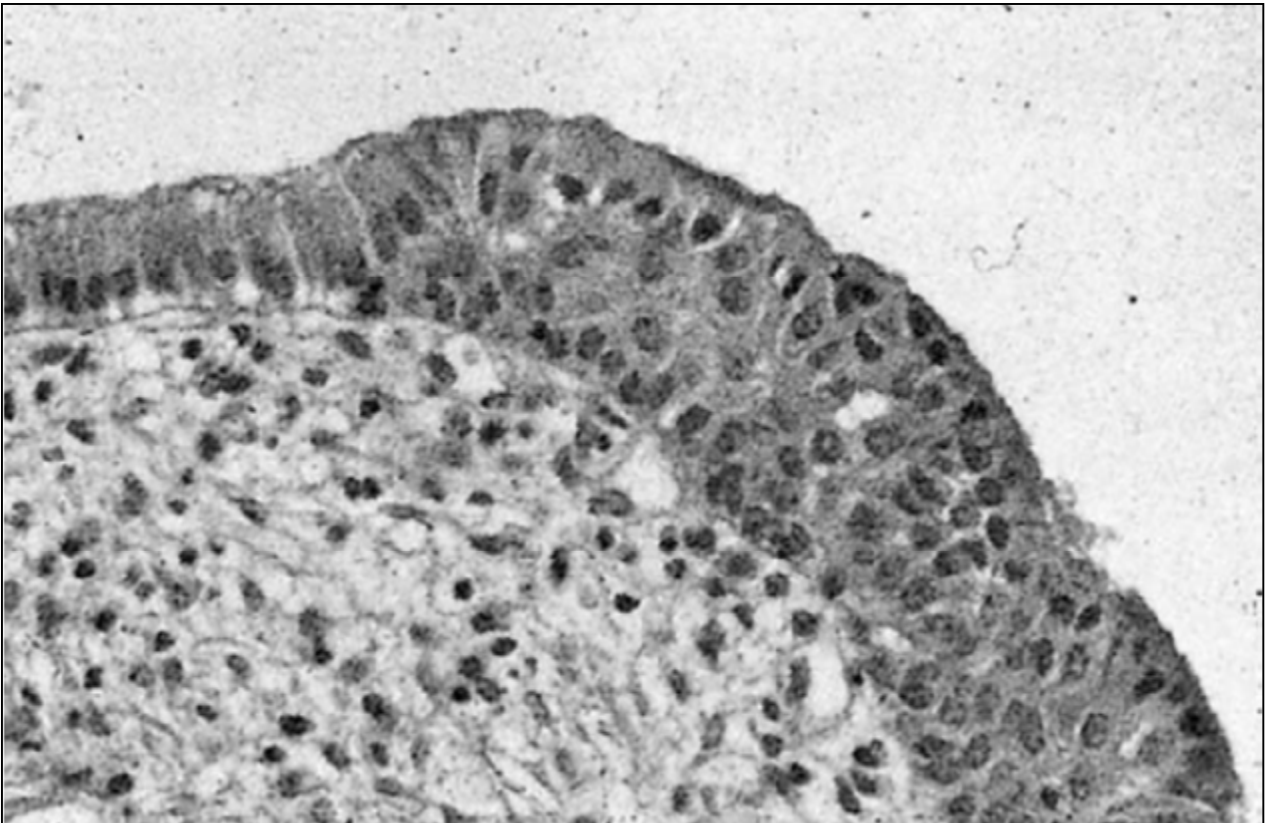


Figure 7: Hyperplasie des cellules de réserve (10)

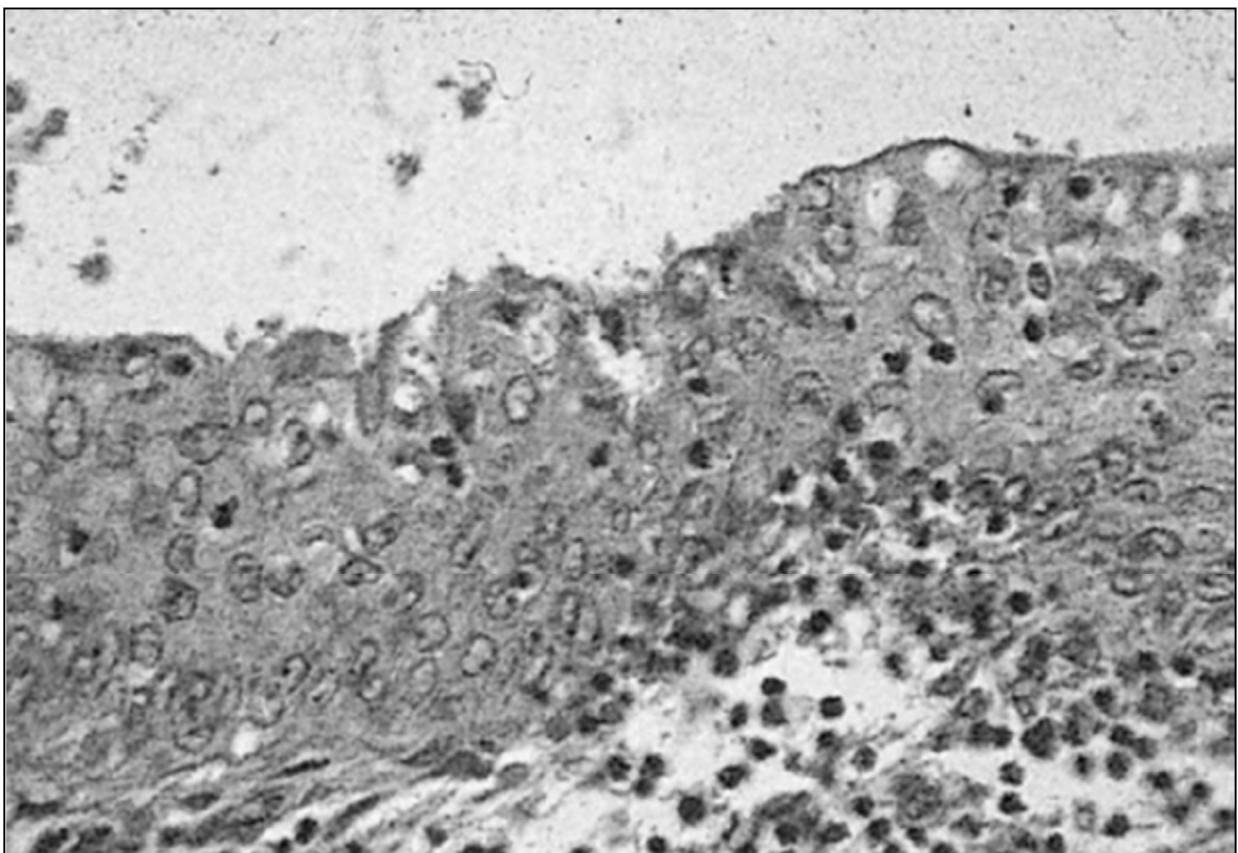


Figure 8: Métaplasie malpighienne immature (10)

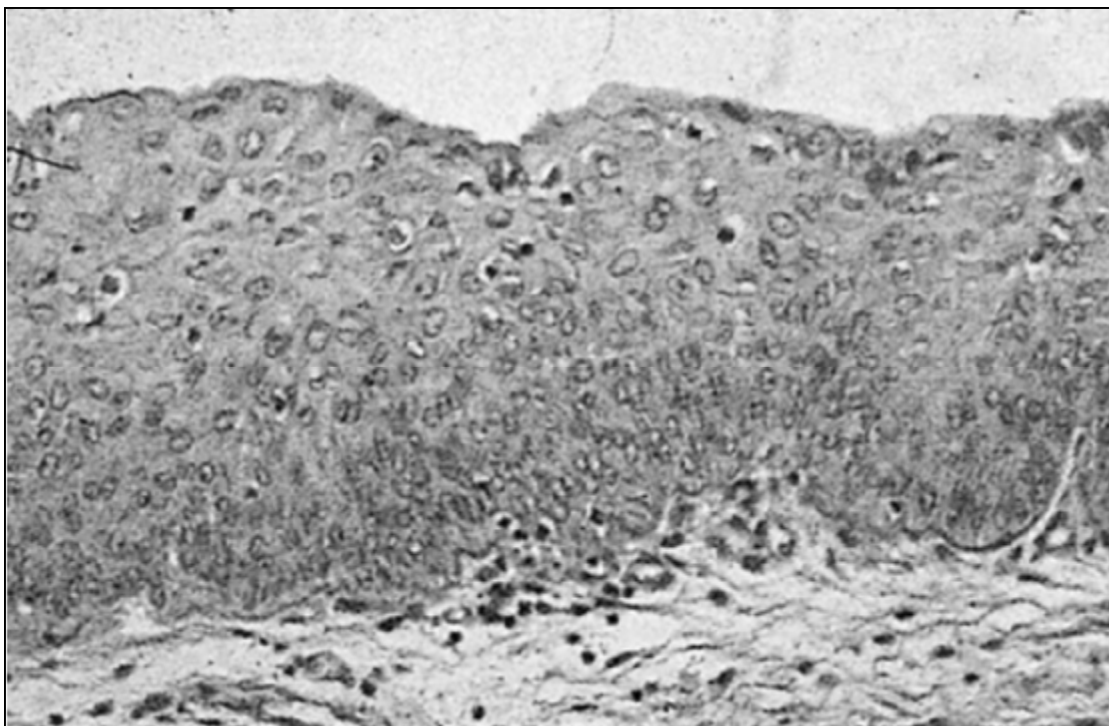


Figure 9: Métaplasie malpighienne: début de différenciation (10)

La présence de ces cellules glandulaires et/ou parabasales sur le frottis (Figure10), est essentielle. Elle signifie que le prélèvement est valable, car il a intéressé la zone de transformation, lieu électif des lésions précurseurs du cancer du col (10).

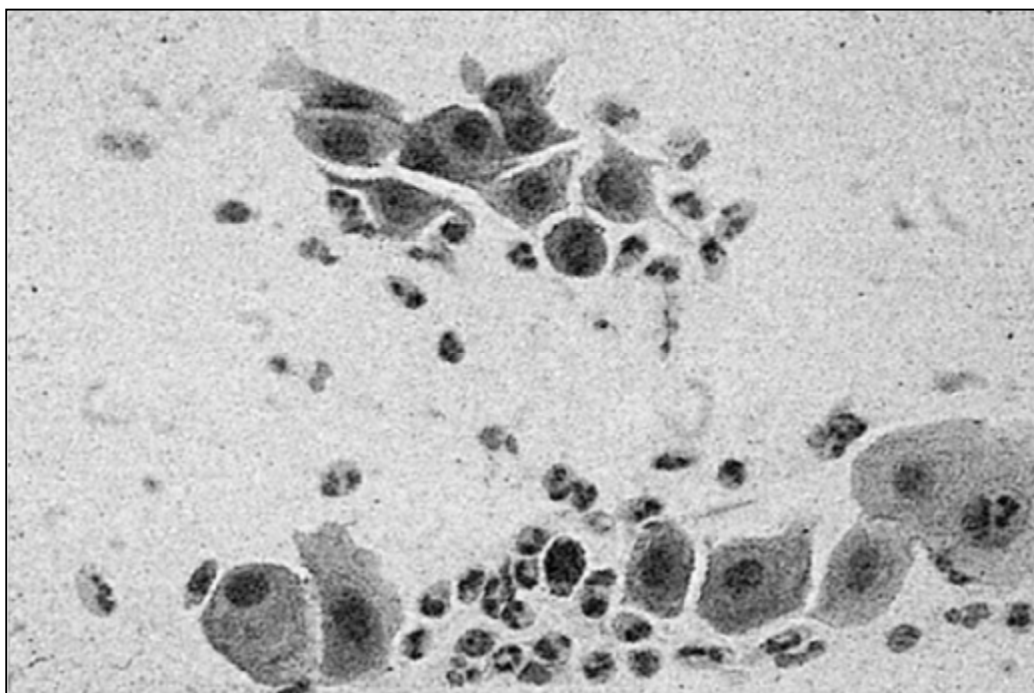


Figure 10: Frottis: cellules parabasales de remaniement (10)

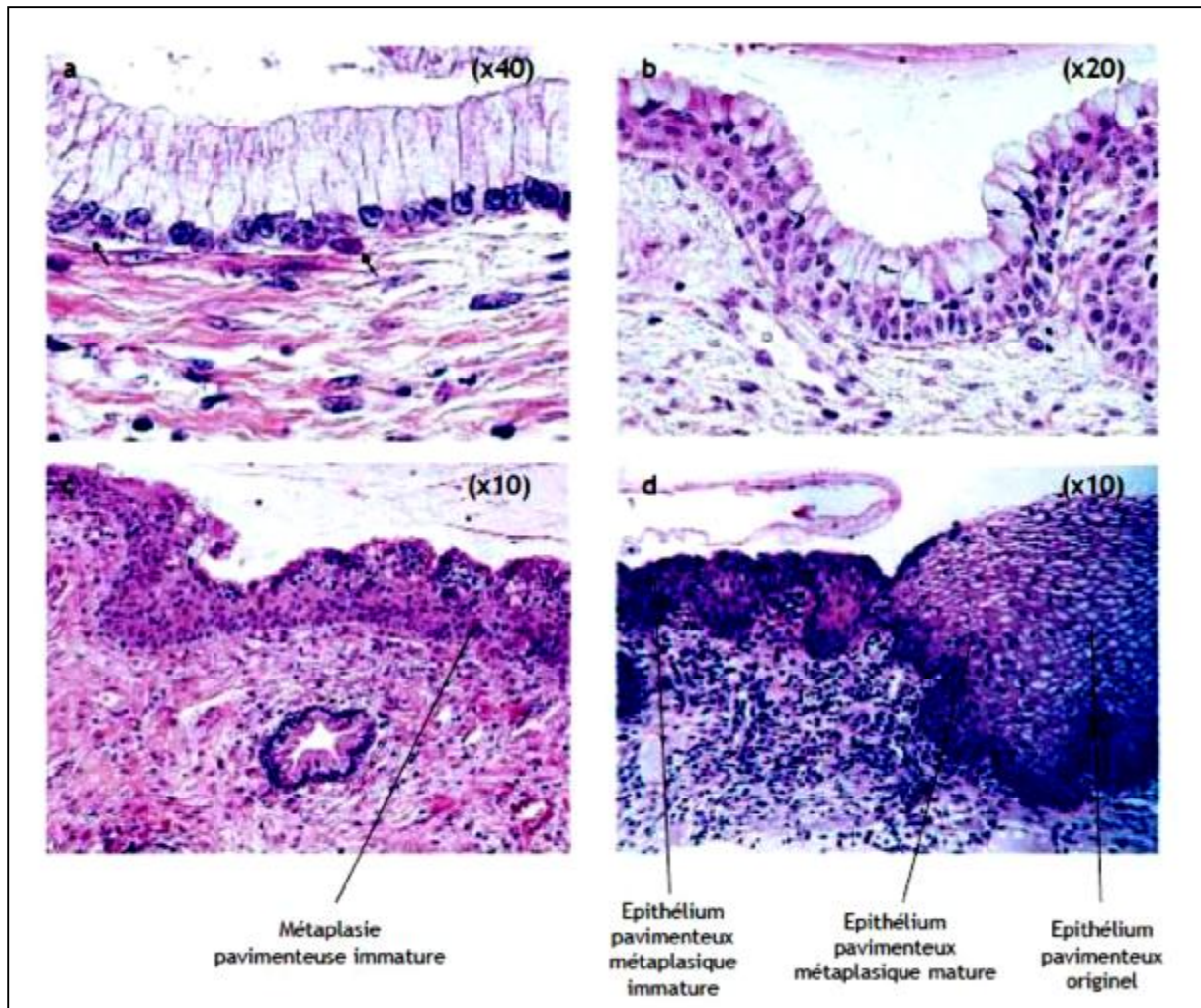


Figure 11: Développement de l'épithélium pavimenteux métaplasique (6)

(a) Les flèches signalent des cellules sub-cylindriques de réserve (b) Les cellules de réserve prolifèrent pour former deux couches d'hyperplasie cellulaire de réserve sous la couche d'épithélium cylindrique (c) Les cellules de réserve poursuivent leur prolifération et leur différenciation pour former un épithélium pavimenteux métaplasique immature qui ne produit pas de glycogène (d) L'épithélium pavimenteux métaplasique mature ressemble en tous points à l'épithélium pavimenteux originel

Le développement de l'épithélium métaplasique immature nouvellement formé peut se poursuivre selon deux voies différentes (Figure 12) :

- Ø Chez la grande majorité des femmes, le processus de métaplasie se poursuit et les cellules pavimenteuses métaplasiques immatures continuent de se différencier en un épithélium métaplasique stratifié mature qui ressemble à l'épithélium pavimenteux stratifié originel.
- Ø Chez une très petite minorité de femmes, un épithélium dysplasique atypique se développe parfois (6).

En effet, certains types de papillomavirus humain peuvent infecter de façon persistante les cellules basales pavimenteuses métaplasiques immatures et entraîner leur transformation en cellules atypiques dans lesquelles apparaissent des anomalies nucléaires et cytoplasmiques. Par la suite, la prolifération anarchique et la dissémination de ces cellules atypiques peut engendrer la formation d'un épithélium dysplasique anormal qui retourne parfois à la normale, mais peut également persister à l'état dysplasique ou évoluer vers un cancer invasif au bout de plusieurs années (6).

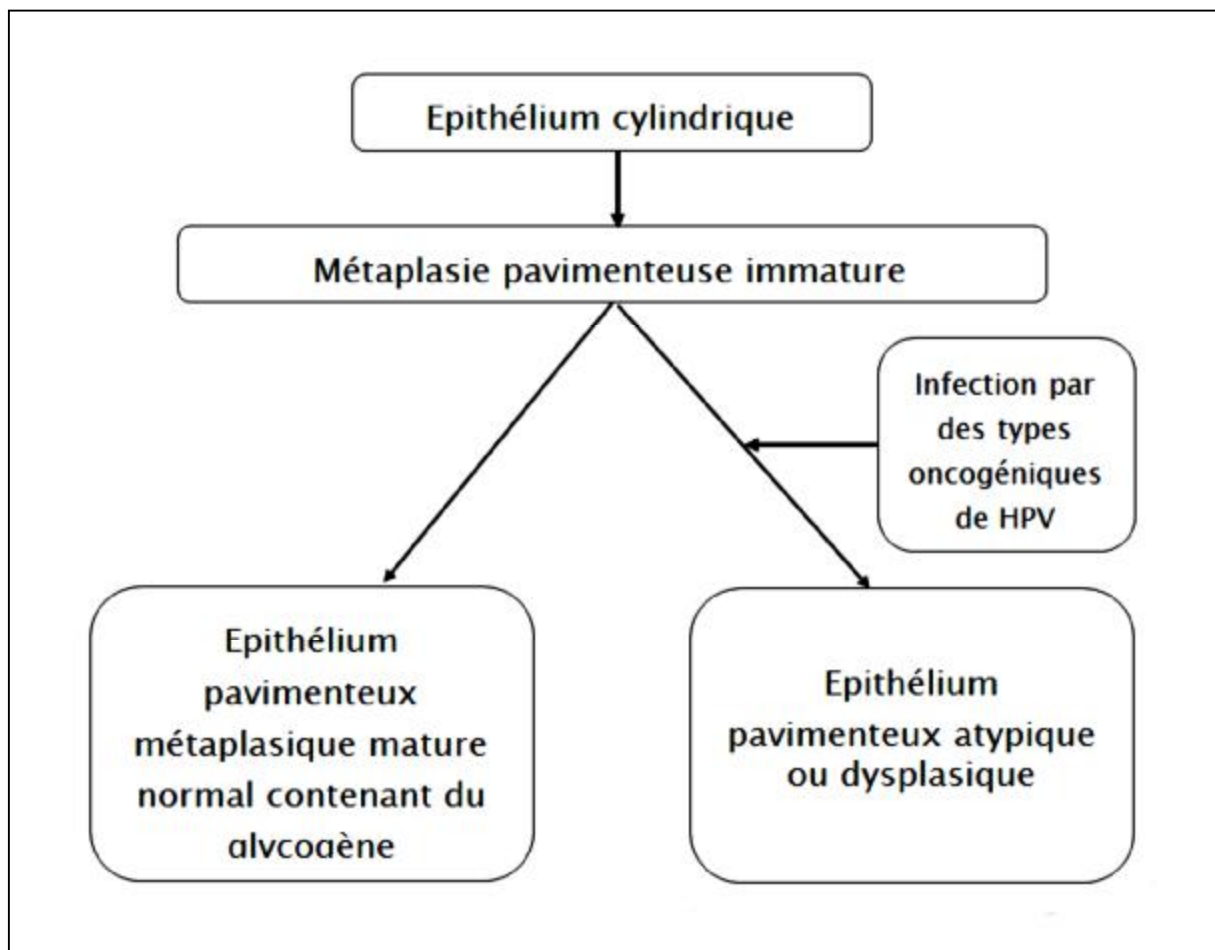


Figure 12: Progression de la maturation de la métaplasie pavimenteuse immature (6)

On observe également dans cet épithélium métaplasique stratifié mature quelques cellules cylindriques résiduelles ou des vacuoles de mucus, ainsi que plusieurs kystes, appelés kystes de Naboth (ou œufs de Naboth). Ce sont des kystes de rétention qui se développent suite à l'occlusion d'une ouverture de crypte endocervical par l'épithélium pavimenteux métaplasique (Figure 13). L'épithélium cylindrique qui reste enfermé continue quant à lui de sécréter du mucus qui remplit parfois les kystes et les distend, leur donnant ainsi une teinte d'un blanc ivoire ou jaunâtre à l'examen visuel (Figure 14).

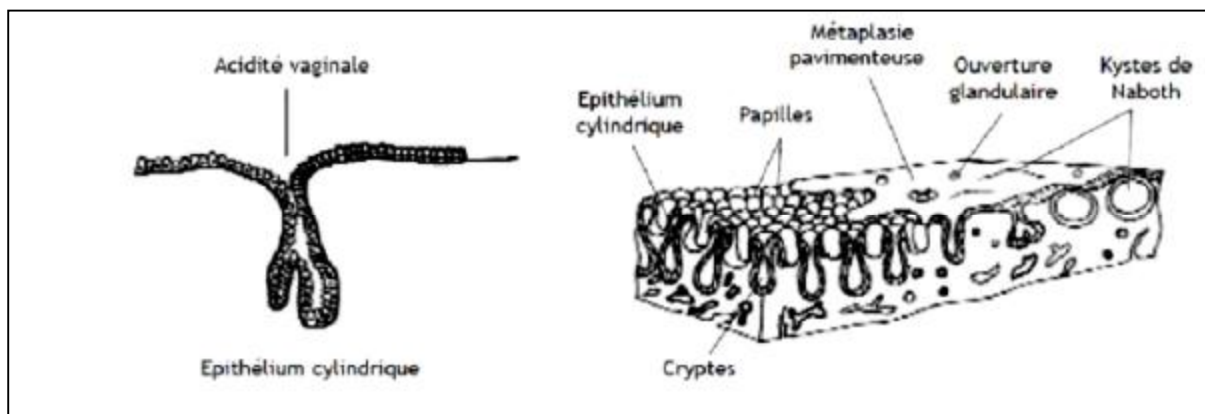


Figure 13: L'épithélium pavimenteux métaplasique recouvre les orifices glandulaires, entraînant ainsi la formation de kystes de Naboth (6)

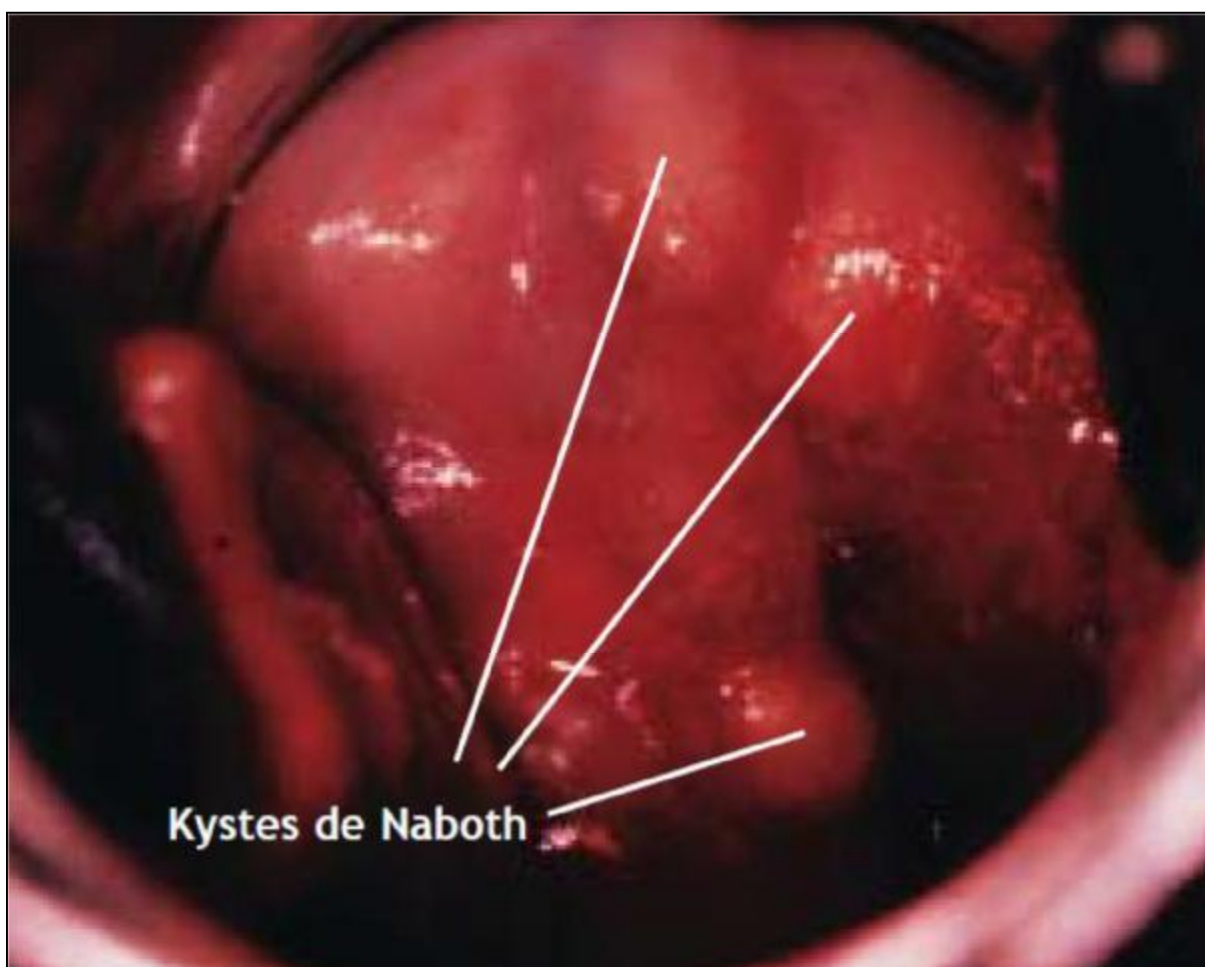


Figure 14: Nombreux kystes de Naboth dans l'épithélium pavimenteux métaplasique mature qui recouvre l'exocol (6)

6- Zone de remaniement :

La zone de remaniement correspond à la région du col où se produit la métaplasie pavimenteuse, c'est à dire la région où l'épithélium cylindrique a été et/ou est remplacé par un nouvel épithélium pavimenteux métaplasique (6).

Elle correspond donc à la région du col délimitée à l'extrémité distale par la jonction pavimento-cylindrique originelle, et à l'extrémité proximale par la limite la plus éloignée de la région où s'est produit la métaplasie pavimenteuse, soit la nouvelle jonction pavimento-cylindrique (Figure 15) (6).

La zone de remaniement est une zone fragile, ulcérable et qui subit des remaniements mécaniques et inflammatoires incessants, rendant nécessaire sa consolidation, d'où l'existence d'une véritable pathologie de la jonction qui constitue en fait le point de départ du cancer du col utérin (11).

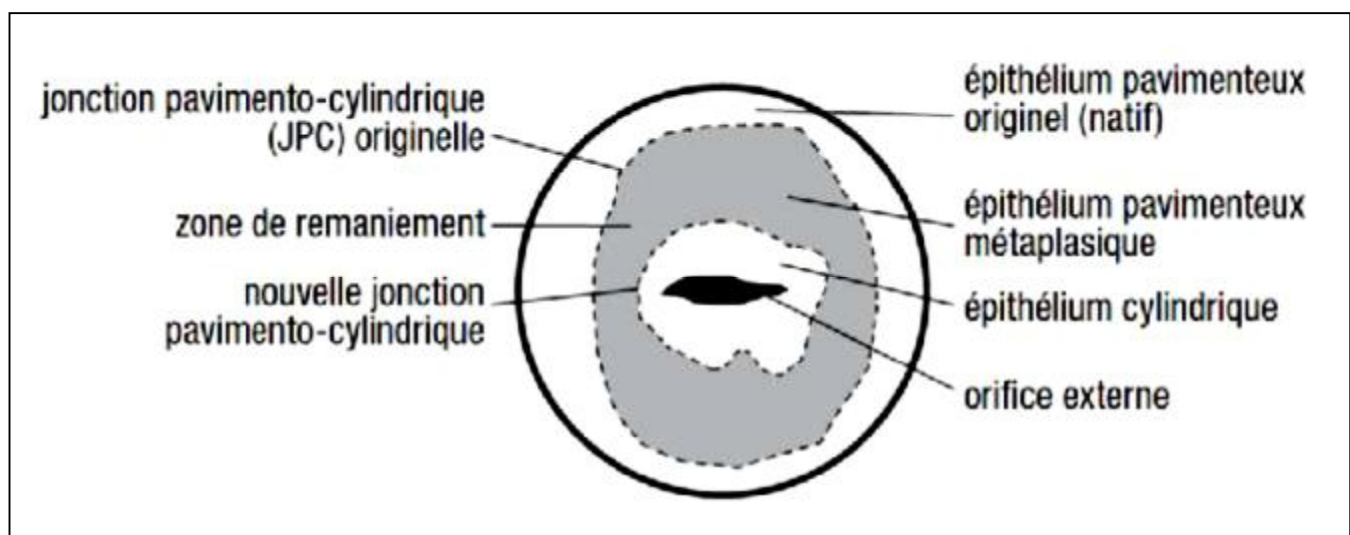


Figure 15: Représentation schématique de la zone de remaniement (6)

La zone de remaniement peut être qualifiée de normale quand on y observe une métaplasie pavimenteuse immature et/ou mature avec des régions ou îlots intermédiaires d'épithélium cylindrique, et qu'il n'existe aucun signe de carcinogénèse (Figure 16a). En revanche, on parle de zone de remaniement atypique ou anormale quand on repère dans cette région des signes évocateurs d'une éventuelle lésion précancéreuse (Figure 16b) (6).

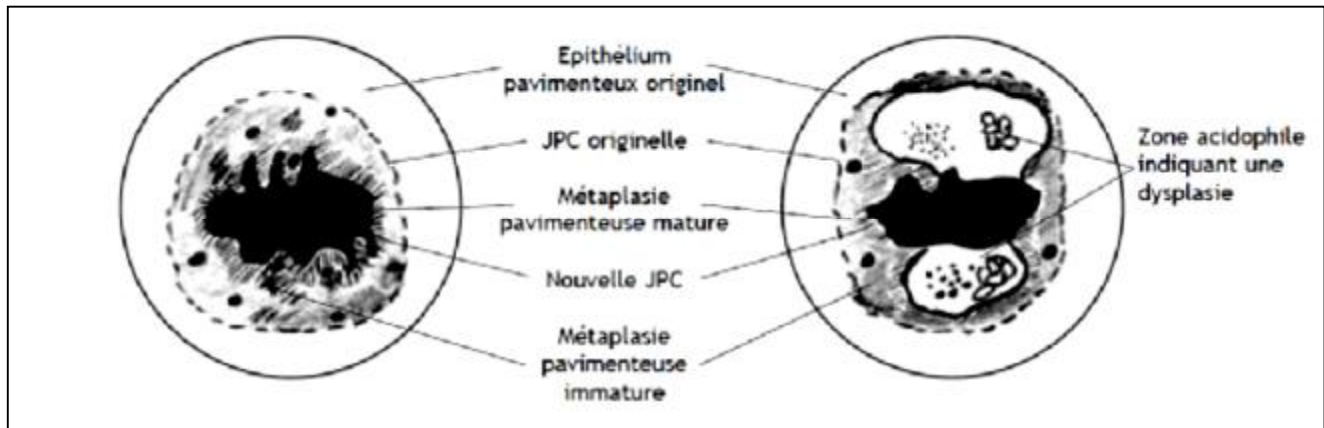


Figure 16: Représentation schématique de la zone de remaniement

A- zone de remaniement normale

B- zone de remaniement anormale ou atypique avec présence de dysplasie (6)

IV. Pathologie des lésions précancéreuses du col utérin :

Les néoplasies cervicales intra-épithéliales (ou néoplasies intra-cervicales : CIN) se développent à partir de la jonction pavimento-cylindrique et de la zone de transformation anormale du col et précèdent les carcinomes épidermoïdes, qui représentent environ 80 à 90% des lésions invasives du col de l'utérus (2).

Il s'agit d'un éventail de lésions caractérisées par une désorganisation architecturale liée principalement à un trouble de la différenciation et une prolifération de cellules atypiques (2).

L'infection persistante de la muqueuse cervicale par un papillomavirus humain constitue une condition nécessaire au développement du cancer du col utérin et de ses lésions précancéreuses (2).

La prise en charge des patientes dont l'examen de dépistage est positif est de mieux en mieux codifiée permettant dans la grande majorité des cas de prévenir le développement ultérieur d'un cancer invasif (12).

1- Etiopathogénie des lésions cervicales intra-épithéliales :

Les mécanismes de la carcinogénèse liés à l'infection HPV sont aujourd'hui de mieux en mieux connus. Ils reposent surtout sur l'intégration de séquences virales dans les génomes cellulaires (2).

1-1 Papillomavirus humains :

1-1-1 Généralités:

Les papillomavirus : du latin Papilla signifiant le bouton, et du suffixe grec -Ome désignant le caractère tumoral (13), sont des petits virus appartenant à la famille des Papillomaviridae. Ils sont responsables de tumeurs bénignes et malignes chez l'Homme et chez l'animal, et ont été à l'origine du premier modèle de tumeur liée à un virus à ADN découvert en 1920 par SHOPE chez le lapin (14).

Les HPV possèdent une spécificité d'hôte très étroite. Plus de 120 génotypes ont été retrouvés chez l'être humain. Ils sont répartis en différents types phylogéniques en fonction de leur pourcentage de concordance nucléotidique et leur tropisme cutané ou muqueux (Figure 17) (2).

Parmi les 40 types à tropisme génital, 15 sont oncogènes (à haut risque), responsables de néoplasies et cancer du col utérin, mais aussi de cancer de l'anus, de la vulve et de la sphère ORL (2). Ces 15 types sont classiquement répartis en :

- Type $\alpha 9$: Types : 16, 31, 33, 35, 52, 58
- Type $\alpha 7$: Types : 18, 39, 45, 59
- Type non $\alpha 7$ - $\alpha 9$: Types : 51, 56, 66, 68, 73

Quelles que soient les régions du globe, les HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58 sont les huit types les plus fréquemment rencontrés dans les lésions précancéreuses et les cancers du col utérin et, partout dans le monde, l'infection par le type 16 est la plus fréquente (2).

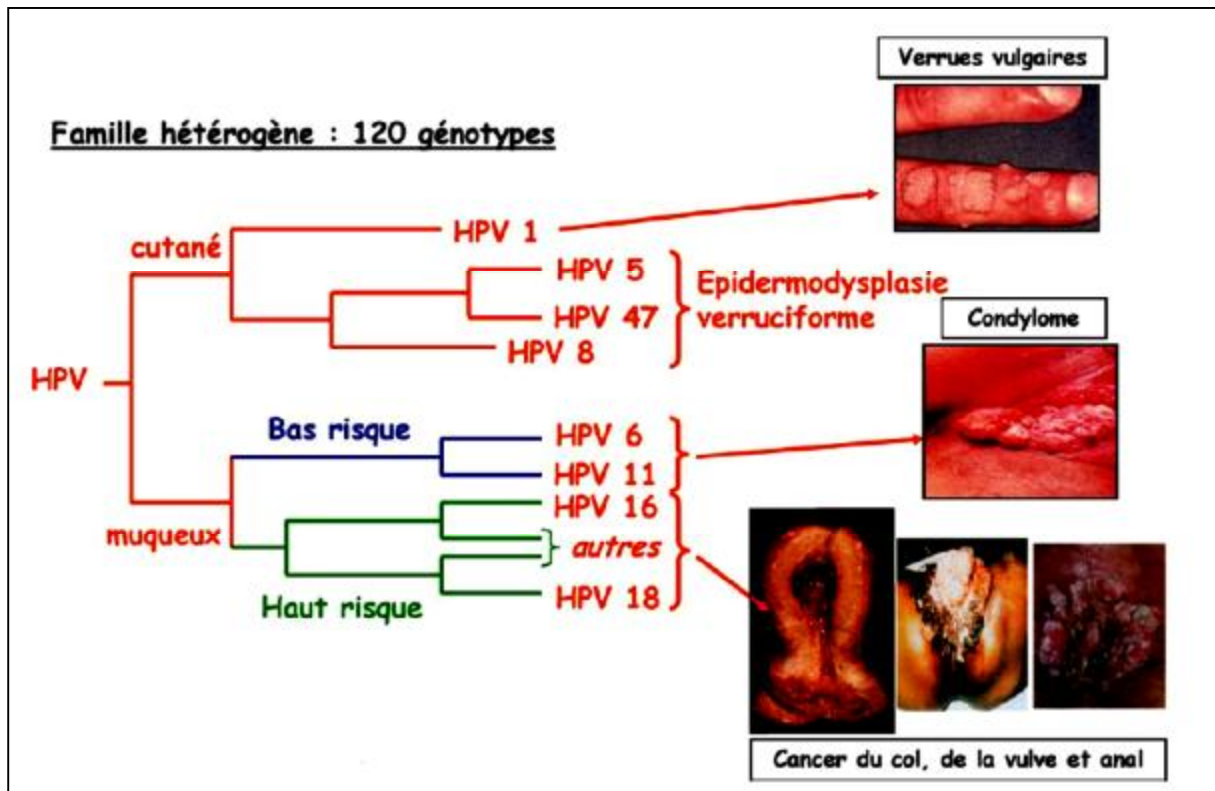


Figure 17: Famille des papillomavirus humain (15)

Les HPV sont constitués d'une capsidie icosaédrique de 45 à 55 nm de diamètre formée de 72 capsomères. Le génome viral, (Figure 18) constitué d'environ 8000 paires de bases, se présente sous la forme d'acide désoxyribonucléique (ADN) circulaire bicaténaire, dont seul un brin est codant et comporte trois régions :

- Ø La région précoce (E) : codant pour les protéines non structurales (E1 à E7), dont les plus importantes sont la protéine oncogène E6 qui favorise la dégradation de la p53 par le protéasome, et la protéine oncogène E7 qui favorise la dégradation de la pRb (16),
- Ø La région tardive (L) : codant pour les protéines de la capsidie : L1 la protéine majeure et L2 la protéine mineure, elles sont responsables de l'induction des anticorps neutralisants spécifiques du type et de la stabilisation de la capsidie (16, 17,18).

Ø Une région non codante de régulation : encore appelée LCR (Locus Control Region) qui abrite des séquences de régulation de la transcription de l'ADN viral (19,16).

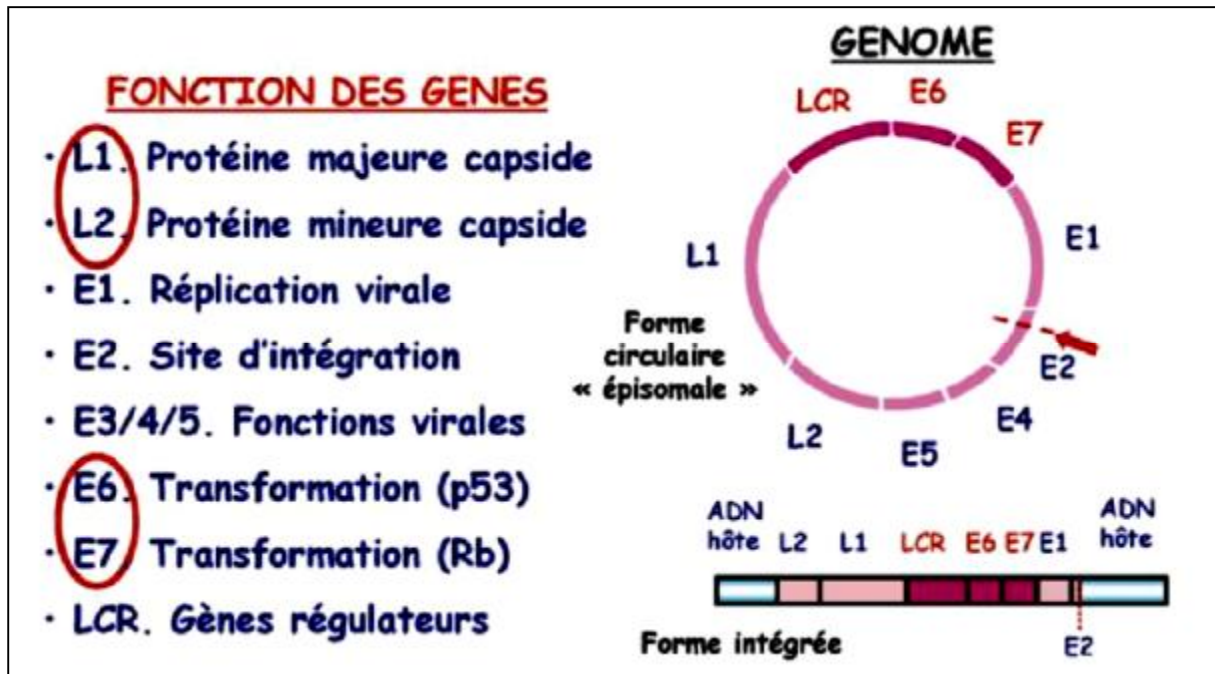


Figure 18: Structure du papillomavirus (15)

1-1-2 Transmission de l'infection virale:

L'infection à HPV est l'infection virale sexuellement transmissible la plus fréquente. Les rapports sexuels constituent de loin le mode de contamination le plus important, même en l'absence de pénétration, et l'utilisation de préservatifs ne confère qu'une protection partielle de l'ordre de 70% (20,21).

Le virus pénètre dans les cellules basales de l'épithélium génital, 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 pavimentocylindrique du col utérin (2).

Cette infection est fréquente chez les adolescents et les jeunes adultes sexuellement actifs. Les co-infections sont également fréquentes et plusieurs espèces d'HPV peuvent être simultanément ou successivement transmises. Ces co-infections sont notées dans 20 à 30% des infections féminines et dans 51% des infections masculines (2).

Les durées d'incubation sont en moyenne d'environ trois mois, mais elles peuvent aller jusqu'à 10 ans, rendant difficile l'identification de la période d'exposition.

1-2 Histoire naturelle de l'infection à papillomavirus humains et risque de lésions

intra-épithéliales :

Au cours de l'adolescence et au moment de la première grossesse, quand se produit la métaplasie pavimenteuse, l'infection par l'HPV est susceptible d'induire des changements dans les cellules nouvellement formées, avec notamment l'incorporation de particules virales dans l'ADN cellulaire. Si le virus persiste, il peut ainsi interférer avec le contrôle normal de la multiplication cellulaire et être à l'origine de lésions précancéreuses et, plus tard, d'un cancer (8).

Le pouvoir oncogène des HPV à haut risque repose essentiellement sur les oncoprotéines E6-E7 et, dans une moindre mesure, E5. L'intégration du génome viral dans le génome cellulaire se fait après clivage du génome au niveau E1 ou E2. Ce clivage explique la disparition du rétrocontrôle négatif de la synthèse des oncoprotéines E6, E7 et, à moindre titre, E5 responsables de la prolifération cellulaire exagérée. E6 intervient sur de nombreuses protéines régulatrices du cycle cellulaire, mais elle favorise principalement la dégradation de la protéine p53, empêchant ainsi l'apoptose en cas de lésion de l'ADN cellulaire (22).

E7 interagit avec la protéine suppresseur de la tumeur du rétinoblastome (pRb) et provoque sa dégradation par le protéasome, favorisant la progression de la

cellule vers la phase S. La production d'acides ribonucléiques (ARN) messagers est le reflet de l'intégration de l'ADN viral dans la cellule hôte (2).

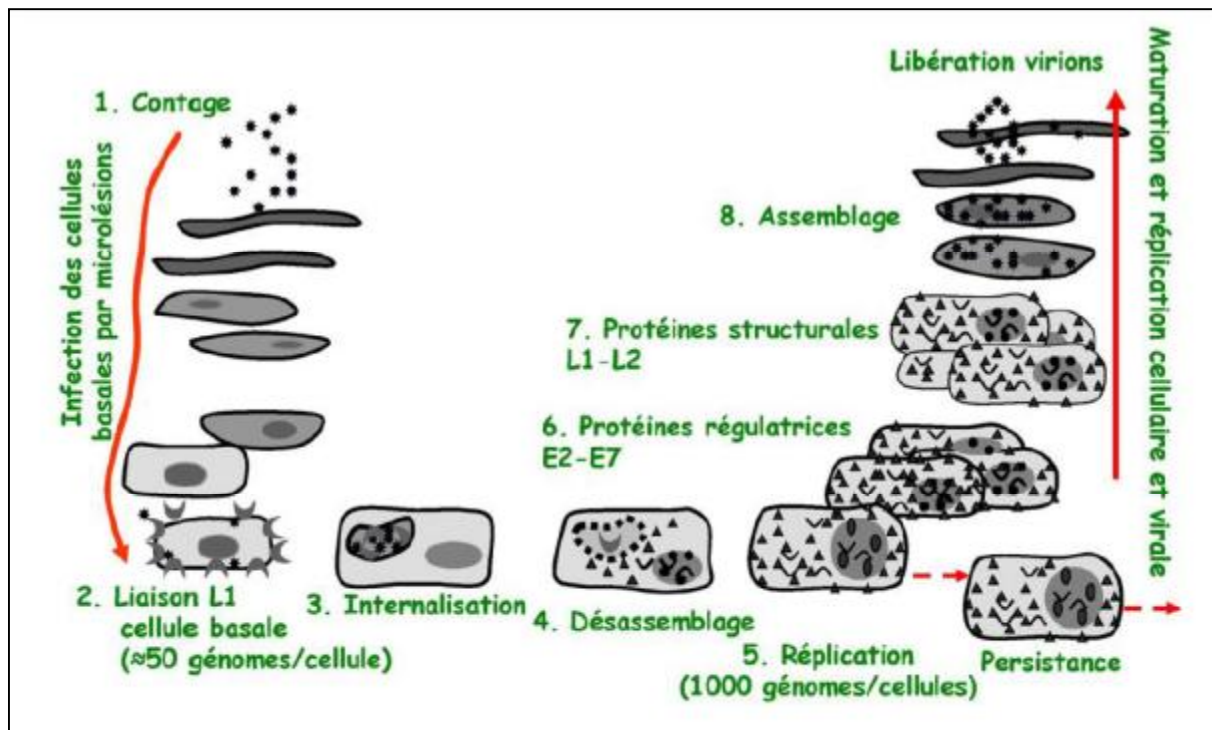


Figure 19: Cycle cellulaire du papillomavirus (15)

Beaucoup d'infections HPV restent parfaitement asymptomatiques et ne provoquent ni lésions cliniques (condylomes) ni modifications cytologiques ou histologiques infra-cliniques (néoplasies). Ces infections sont le plus souvent transitoires (Figure 20) (2). Par contre, un nombre limité de femmes garderont les papillomavirus "latents ou quiescents" durant des mois voire des années. Elles peuvent alors développer en cas de persistance de l'infection une lésion intra-épithéliale, qui pourrait aboutir à un cancer des années plus tard si le dépistage n'est pas réalisé ou a échoué (23,24).

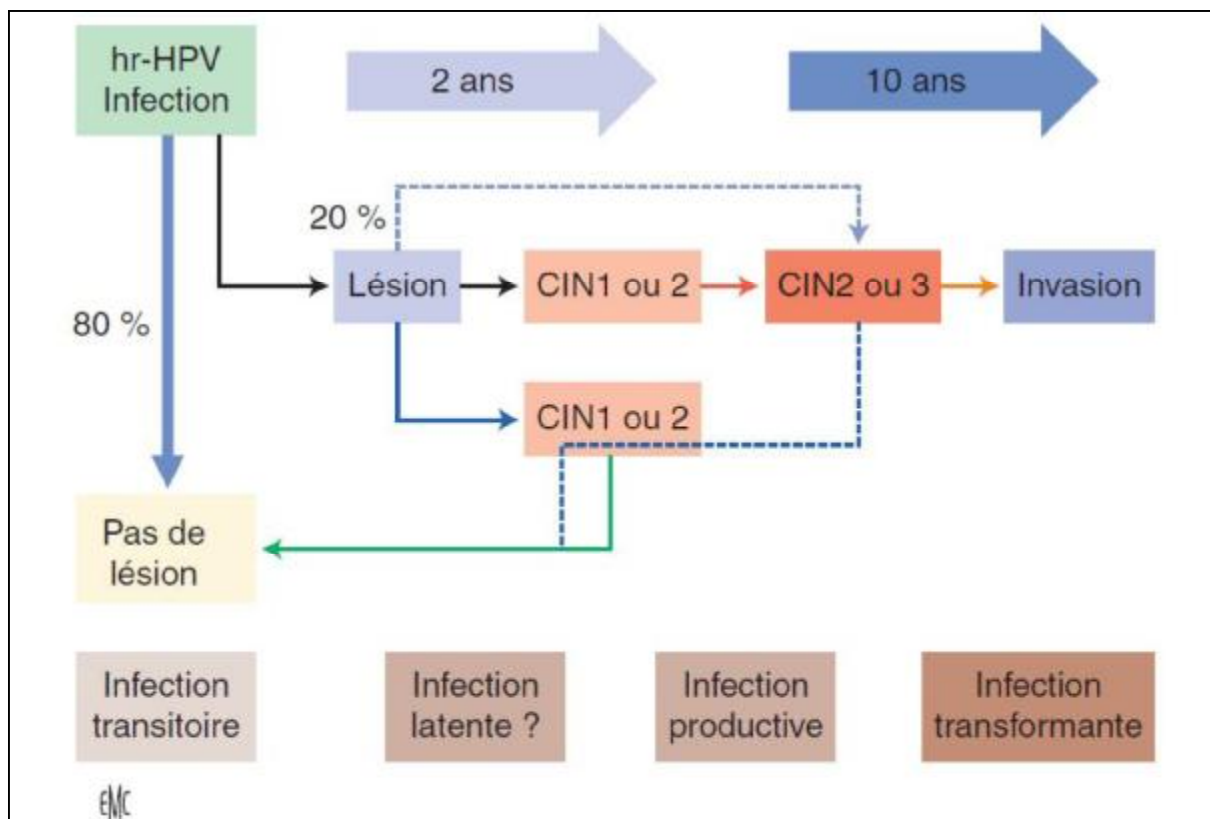


Figure 20: Schéma de l'histoire naturelle de l'infection à HPV et risque de néoplasies cervicales intra-épithéliales (2)

1-3 Clairance des infections à HPV:

Des études longitudinales menées chez des étudiantes ont montré que les infections à HPV étaient généralement éliminées en 1 à 2 ans. La clairance de l'infection est environ deux fois plus rapide pour les HPV à bas risque que pour les HPV à haut risque (25). Parmi ces derniers, l'HPV16, 18, 31 et 33 présentent les clairances les plus faibles et donc les éliminations les plus tardives (26).

Quel que soit le type d'HPV, la clairance est élevée dans le premiers mois de l'infection et elle diminue avec le temps. Pour les infections à HPV à haut risque, on constate une clairance virale à la fois plus précoce et plus importante chez la femme jeune avec des taux de disparitions allant de 50% à six mois à 90% à deux ans (2).

1-4 Persistance des infections à papillomavirus humains:

L'infection par l'HPV16 présente le plus fort taux de persistance. La persistance semble plus élevée en cas de co-infection par de multiples types d'HPV (27).

Dans une étude basée sur le suivi d'au moins trois ans de patientes infectées par l'HPV16 et 18, la persistance de l'infection en l'absence de CIN a été notée dans 2,5% des cas avec une durée moyenne de persistance de 1,2 an (28).

La forme totalement latente, matérialisée uniquement par la présence intracellulaire du génome viral sans aucune manifestation clinique ou infra-clinique, s'explique en partie par une faiblesse de la réponse immune de l'hôte. Cette dernière est liée au fait qu'au niveau de l'épithélium, les kératinocytes sont de mauvaises cellules présentatrices d'antigènes et que les cellules dendritiques y sont peu nombreuses. En outre, en raison de l'absence de virémie, la réponse humorale naturelle dirigée contre les protéines virales est peu intense. Les taux d'anticorps circulants sont faibles, y compris contre les protéines L1, constituants majeurs de la capsule du virion directement exposés au système immunitaire (2).

2- Pathologie des lésions cervicales intra-épithéliales:

2-1 Pathogenèse des lésions cervicales intra-épithéliales:

L'infection à HPV a lieu au niveau des cellules basales et de réserve, auxquelles les virus accèdent grâce à des micro-brèches de l'épithélium de surface.

Pour leur réplication, les HPV nécessitent des cellules hôtes en cycle, car ils font usage de l'appareil répliatif de la cellule. C'est en même temps l'occasion idéale pour intégrer le génome cellulaire (2).

Lorsque les cellules infectées en voie de maturation migrent vers la surface de l'épithélium, l'effet viral cytopathogène devient apparent sous forme de koilocytes

(2). De multiples copies virales sont alors retrouvées, principalement de localisation épisomique (29).

L'infection chronique par un HPV oncogène peut entraîner, à terme, la perturbation du complexe protéique fonctionnel pRb-E2F, et la principale activité oncogène de la protéine E7 (une des protéines exprimées par le virus dans la cellule) est l'inhibition de la fonction de la pRb puisque, sous son action, la pRb ne se lie plus au facteur de transcription E2F, ce qui entraîne la transcription de gènes promouvant la prolifération cellulaire (2).

Le taux de la protéine E7 n'est habituellement élevé dans les cellules capables de réplication que lors des infections à HPV oncogènes. L'oncoprotéine E6 inactive le gène suppresseur de tumeur p53 (2). La simple expression de E6 et E7 n'est pas suffisante pour le cancérogenèse, cependant, une ou deux modifications géniques peuvent déclencher la transformation cancéreuse des kératinocytes (30).

L'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire avec liaison covalente à l'ADN hôte est aujourd'hui considérée comme l'événement critique pour la progression vers une lésion de haut grade, voire un cancer. La surexpression des oncogènes E6/E7, propre à tous les HVP oncogènes, conduit à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs p53 et Rb, ayant pour conséquence la dérégulation du cycle cellulaire avec une prolifération incontrôlée des cellules ainsi 'transformées', immatures et atypiques sur toute l'épaisseur du revêtement sans maturation (31).

2-2 Historique de la terminologie et la classification :

Les lésions cervicales ont été différemment classées depuis les années 50 avec heureusement une tendance à la simplification :

- Initialement, quatre groupes lésionnels ont été retenus selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : La dysplasie légère, la dysplasie modérée, la dysplasie sévère, et le carcinome in situ (2).
- Ultérieurement, le terme de néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN) fut introduit en 1968 (32) afin de représenter l'éventail complet des atypies cellulaires confinées à l'épithélium. Richart a ainsi distingué trois grades de CIN : La CIN1 qui correspondait à la dysplasie légère, la CIN2 qui correspondait à la dysplasie modérée et la CIN3 correspondait à la fois à la dysplasie sévère et au CIS (33).
- En 1990, la terminologie histologique proposée était la suivante : la CIN de bas grade regroupait des anomalies du genre atypie koilocytique et CIN1, tandis que la CIN de haut grade regroupait les CIN2 et les CIN3.

La progression de la CIN1 vers la CIN3, puis le cancer invasif, est actuellement admis, et l'on a longtemps retenu le concept de continuum lésionnel. Néanmoins, le taux très élevé de régression spontanée des CIN1 laisse penser qu'il s'agit de lésions à très faible potentiel d'agressivité, remettant en cause leur rôle de précurseur (32,34).

- La classification de Bethesda a été introduite en 1988, l'Anaes a recommandé son utilisation en 1998 puis elle a été réévaluée et corrigée en 2001 lors d'un atelier de travail convoqué par l'institut national des cancers des USA (National Cancer Institute) et co-sponsorisé par 44 associations professionnelles représentant plus de 20 pays (35).

Tableau 1 : Corrélation entre les terminologies dysplasie/ carcinome in-situ, néoplasie intra-épithéliale (CIN) et la terminologie Bethesda (33)

Terminologie de l'OMS (Dysplasie)	Terminologie CIN initiale	Terminologie CIN modifiée	Terminologie Terminologie Bethesda (1991)
Normal	Normal	Normal	Limites normales, Modifications cellulaires bénignes (infection, réparation) ASCUS, AGUS
Atypie	Koilocytose, Condylome plan, Sans modification de l'épithélium	CIN de bas grade	LSIL
Dysplasie légère	CIN1	CIN de bas grade	LSIL
Dysplasie modérée	CIN2	CIN de haut grade	HSIL
Dysplasie sévère	CIN3	CIN de haut grade	HSIL
Carcinome in situ	CIN3	CIN de haut grade	HSIL
Carcinome invasif	Carcinome invasif	Carcinome invasif	Carcinome invasif

▼ Classification de Bethesda:

La classification de Bethesda (2001) (36), initialement réservée à la cytologie, est de plus en plus utilisée en histologie et distingue deux catégories principales : les lésions intra-épithéliales de bas grade et les lésions intra-épithéliales de haut grade.

La majorité des lésions sont de différenciation malpighiennes. Nous y distinguons :

- les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade ou Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) englobant les CIN1 et les remaniements induits par l'HPV (condylomes),
- les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade ou High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), englobant les CIN2 et les CIN3.
- Le système Bethesda permet également de décrire des atypies cellulaires de signification indéterminée : ASC-US et des atypies cellulaires ne permettant pas d'exclure le diagnostic de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade : ASC-H.

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

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

3-1-1 Cytologie:

Les modifications cellulaires intéressent les cellules superficielles et intermédiaires. Pendant les différentes étapes de la réplication virale, la cellule malpighienne de l'hôte subit plusieurs types de modifications :

- Ø Modifications nucléaires : présence d'une dyskaryose qui correspond à l'augmentation du volume nucléaire (jusqu'à trois fois la normale), à la densification de la chromatine et à l'irrégularité des contours, avec ou sans binucléations ou multi-nucléations (2),
- Ø Modifications cytoplasmiques : présence d'un halo clair péri nucléaire et d'une densification cytoplasmique périphérique qui définissent les koïlocytes (en grec koilos signifie vide, terme introduit par Kross et Durfee en 1956) (2).
- Ø Modifications nucléaires et cytoplasmiques caractérisant la parakératose qui associe pycnose, allongement, hyperchromatisme, irrégularité nucléaire associée à une densification et éosinophilie du cytoplasme avec augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique. La parakératose atypique n'est pas spécifique d'une lésion intra-épithéliale de bas grade, elle peut accompagner une lésion de grade plus élevé ou un carcinome malpighien invasif kératinisant.

Pour le diagnostic d'une lésion intra-épithéliale de bas grade, deux des trois critères sont nécessaires (2).

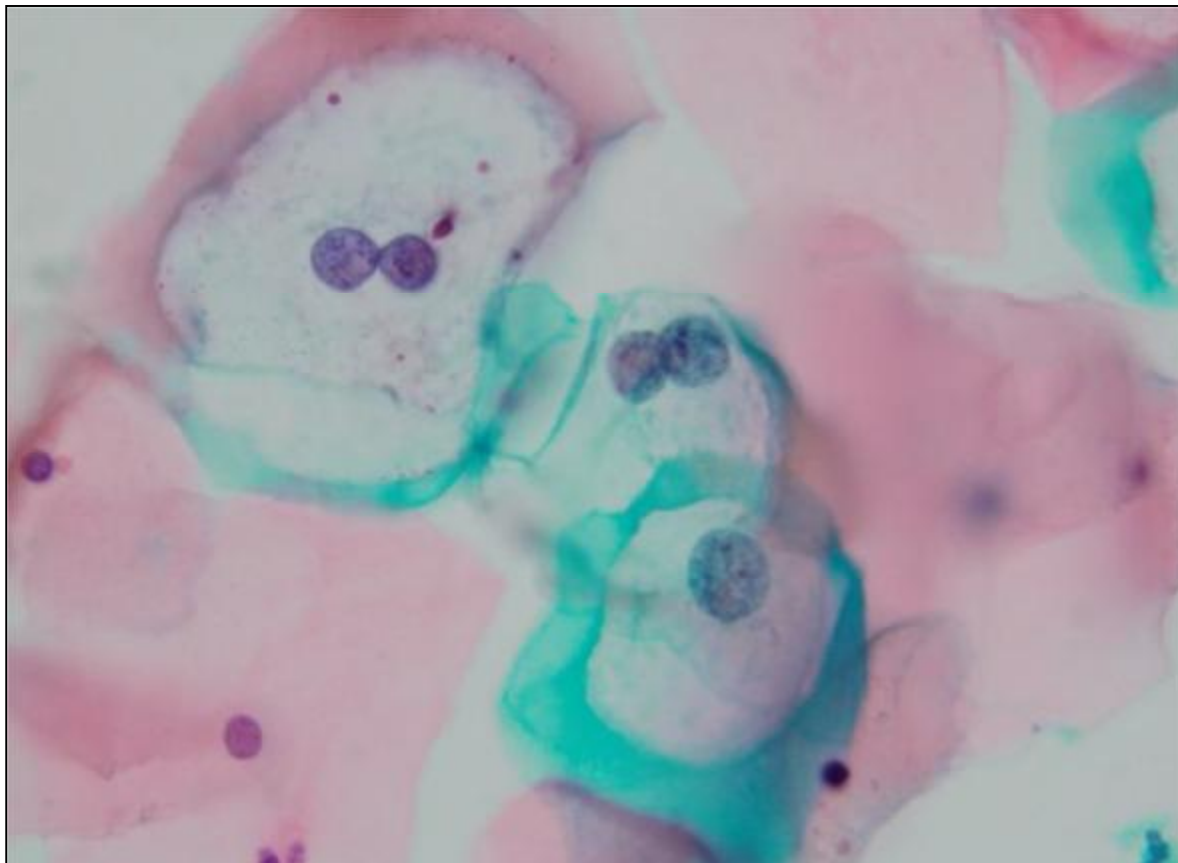


Figure 21: Koilocytes. Technique monocouche SurePath®×1000 (2)

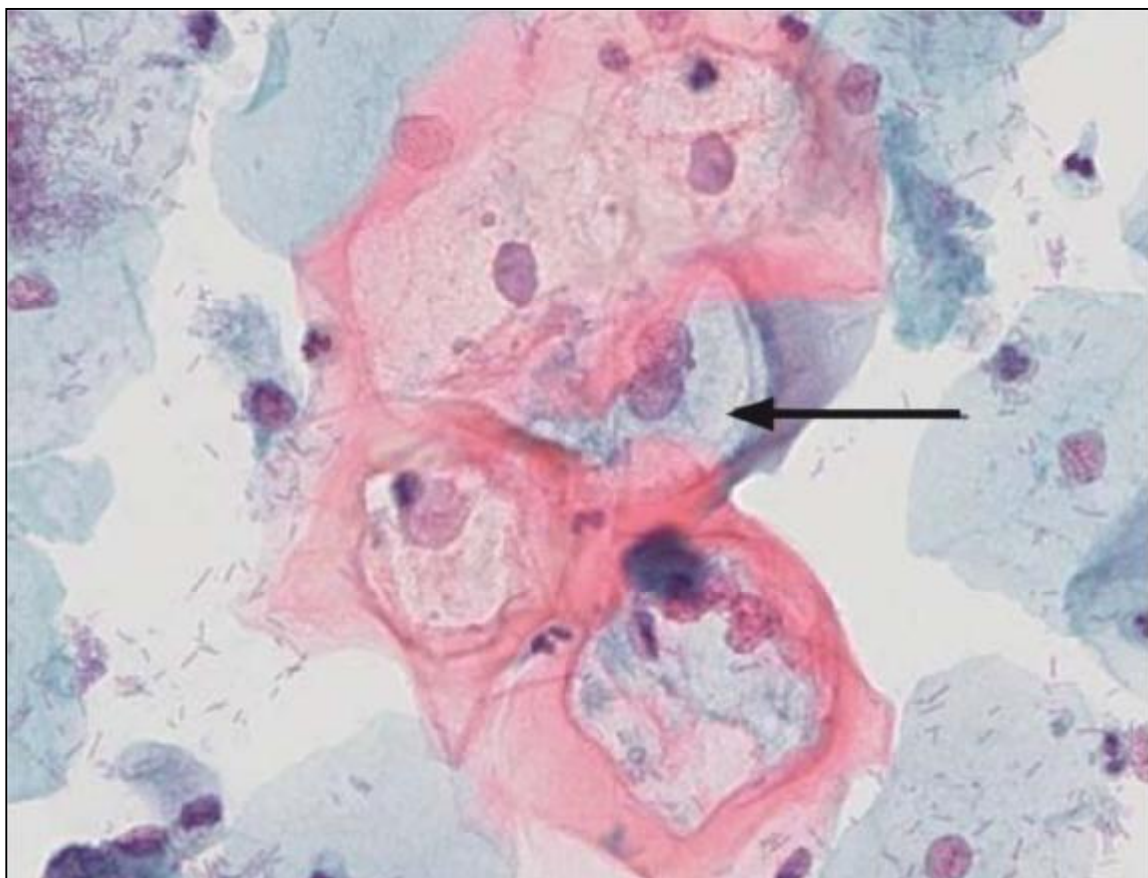


Figure 22 : Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade. Les cellules superficielles ont un noyau augmenté de volume et un halo péri-nucléaire, correspondant à une koilocytose (Pap x 400) (3)

3-1-2 Histologie:

L'épithélium malpighien du col utérin est stratifié avec la couche basale unicellulaire en liaison avec la membrane basale et les couches parabasale, intermédiaire et superficielle. Dans les CIN1, les modifications cyto-nucléaires (dyskaryose, koilocytose, parakératose) concernent les couches superficielles et intermédiaires associées à une légère hyperplasie des cellules basales et parabasales, sans perte de la maturation (2).

L'immunomarquage par la p16INK4a des lésions induites par les HPV oncogènes (HPV-HR) montre un marquage basal diffus nucléaire et cytoplasmique dans 95% des cas, mais peut être focal ou négatif (aspect également observé lorsqu'il s'agit d'une lésion induite par les HPV non oncogènes) (2).

L'index de prolifération (Ki-67 ou Mib1) reste faible avec un marquage des cellules basales/ supra basales et d'un faible pourcentage de cellules intermédiaires et superficielles (généralement moins de 30%) (2).

Plusieurs études ont démontré une excellente valeur prédictive négative de l'immunomarquage par la p16INK4a pour le risque de progression ou de persistance des CIN1 (2).

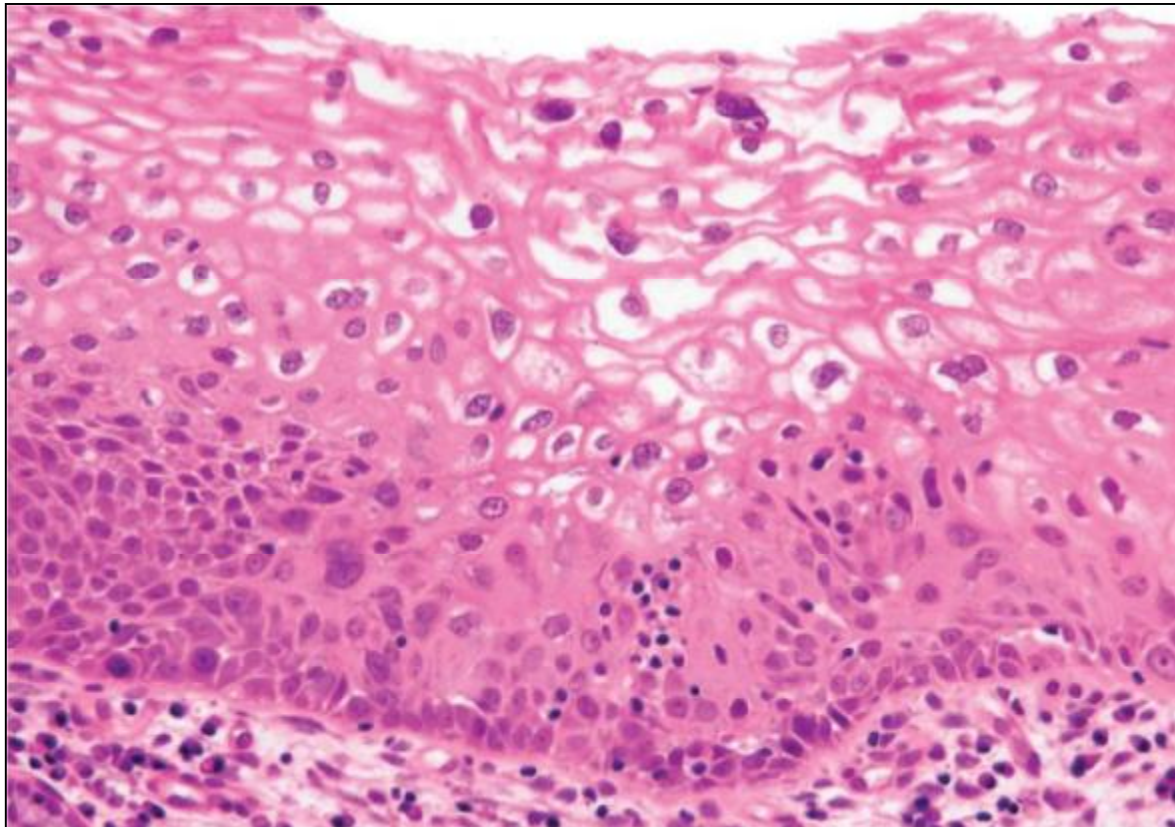


Figure 23: Néoplasies cervicales intra-épithéliales grade 1 (CIN1) avec koïlocytes. Hématoxyline et éosine $\times 400$ (2)

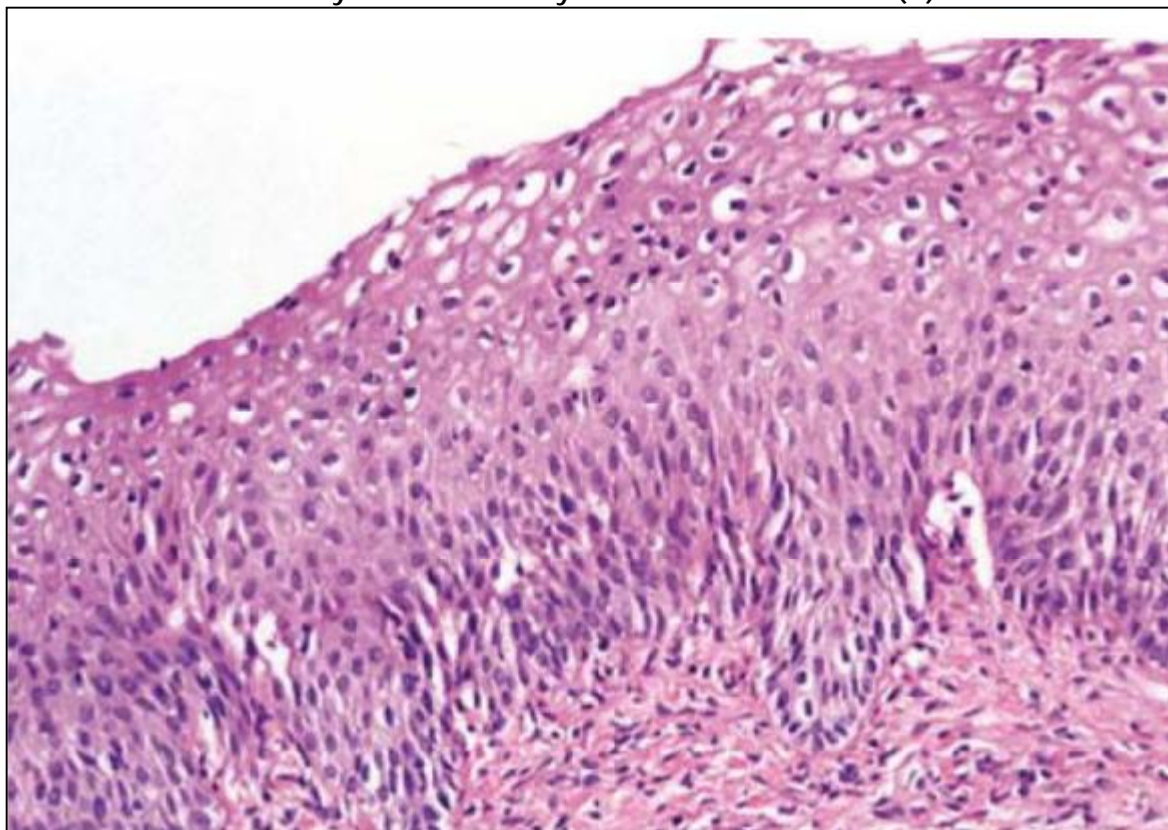


Figure 24 : CIN1 : les couches basales de l'épithélium sont hyperplasiques et légèrement désorganisées. Les couches superficielles contiennent des koïlocytes. Hématoxyline et éosine $\times 100$ (3)

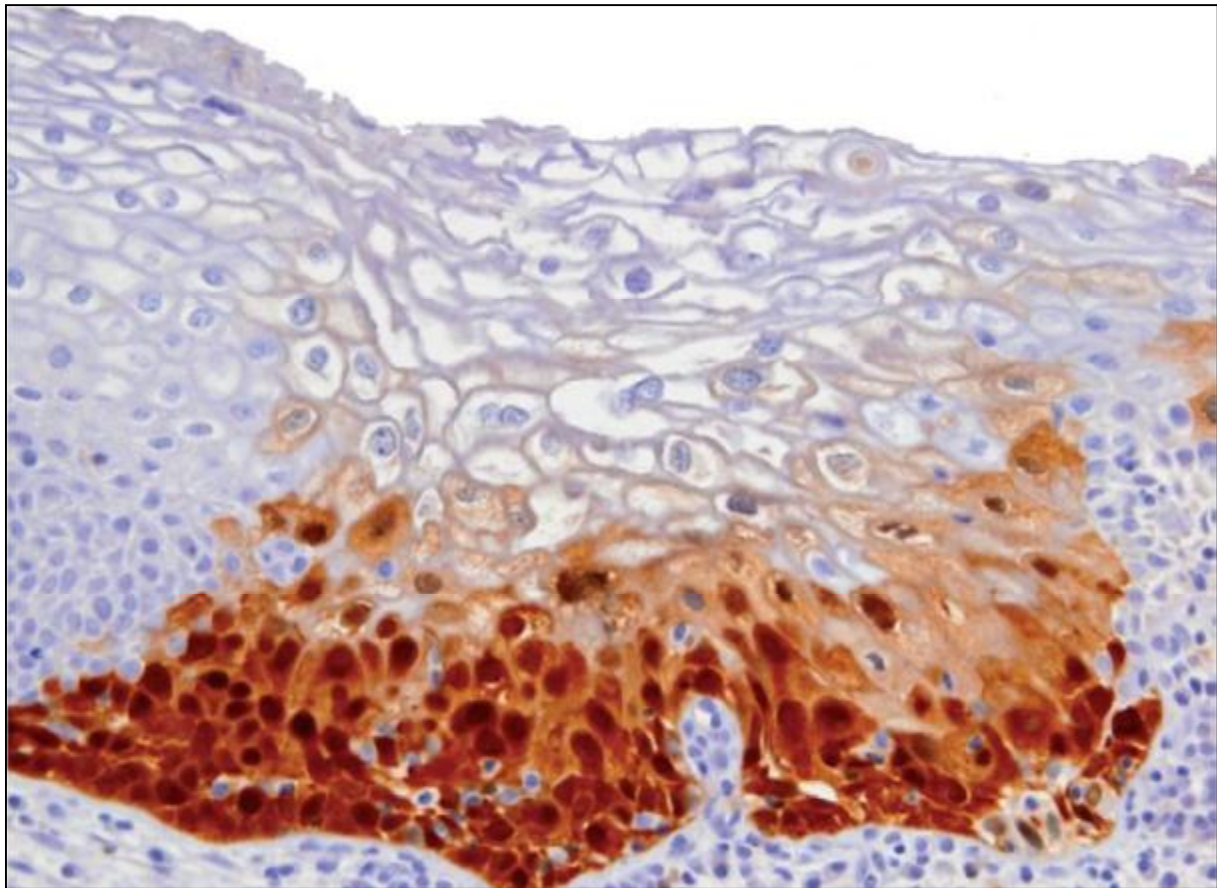


Figure 25: CIN1 avec koïlocytes. Immunohistochimie de p16INK4a × 400. Marquage diffus basal (2)

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

3-2-1 Cytologie:

Les cellules atypiques sont d'aspect immature de type basal ou parabasal, c'est-à-dire de taille plus petite que celles d'une LSIL et révèlent un rapport nucléocytoplasmique et une densité nucléaire augmentés. Les noyaux sont de taille augmentée, hyperchromatiques avec contours irréguliers de la membrane nucléaire. Le cytoplasme est réduit, pâle ou dense, orangeophile dans les cellules dyskératosiques atypiques provenant de la parakératose atypique (2).

Les cellules atypiques peuvent être de taille très petite. Elles sont souvent isolées ou regroupés 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 (2).

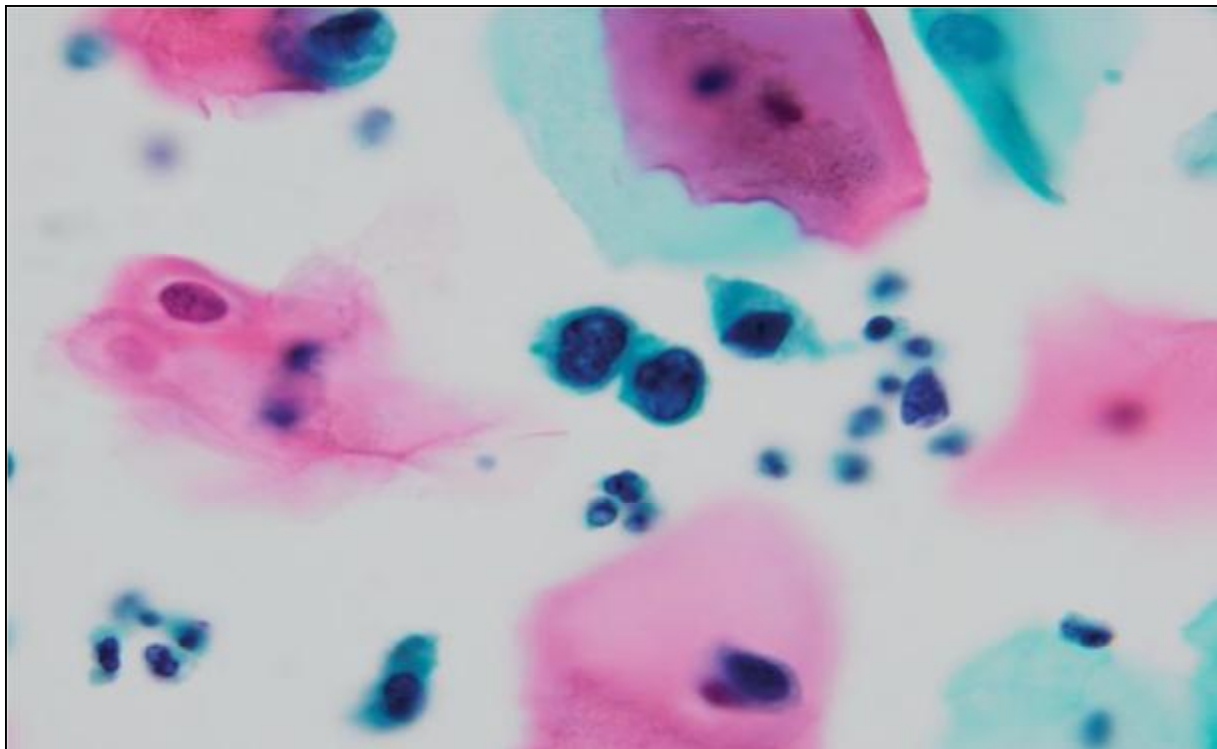


Figure 26: Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade. Technique monocouche SurePath® × 1000 (2)

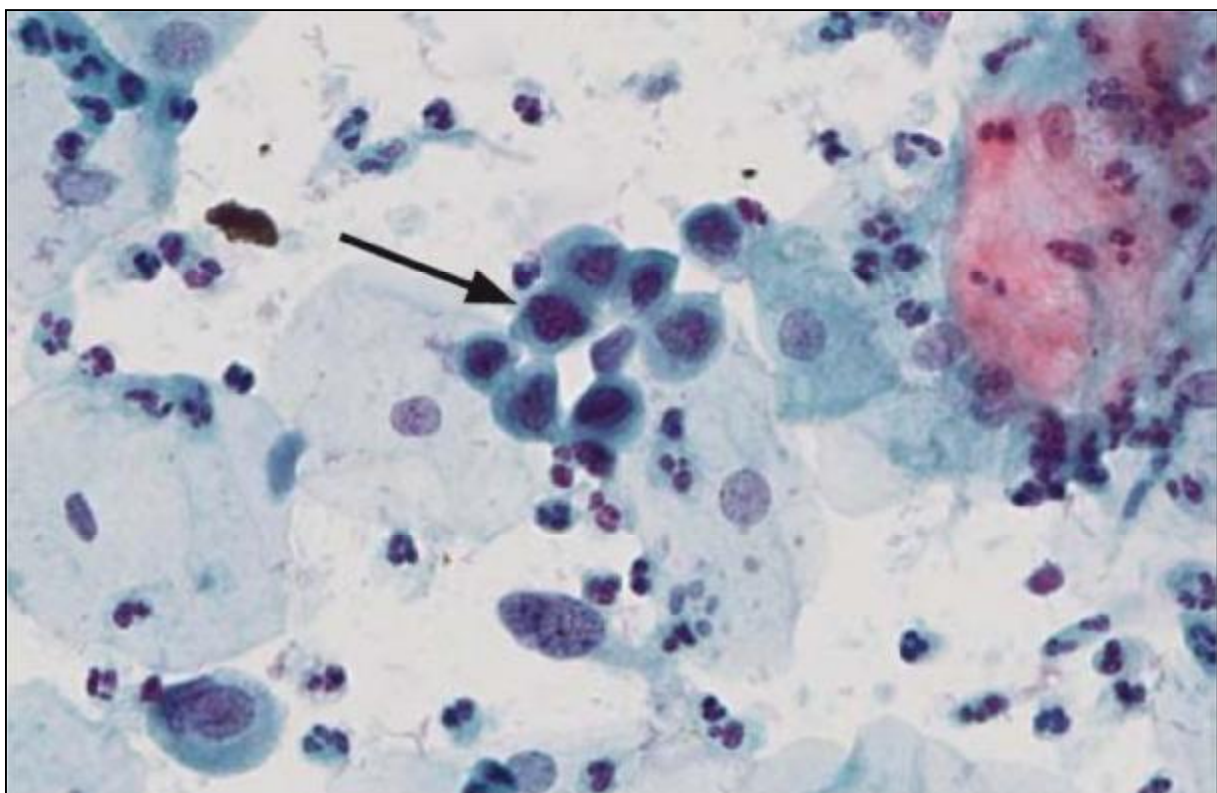


Figure 27 : Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade. Les cellules basales ont d'importantes atypies nucléaires (Pap x 400) (3)

L'immunomarquage de p16INK4a (37) et de Ki-67 sur lame cytologique peut apporter une aide diagnostique. Le double marquage avec p16INK4a et Ki-67 (CINtec Plus®) présente une sensibilité équivalente et une spécificité supérieures à celles du test HPV dans le dépistage des HSIL (Figure 28).

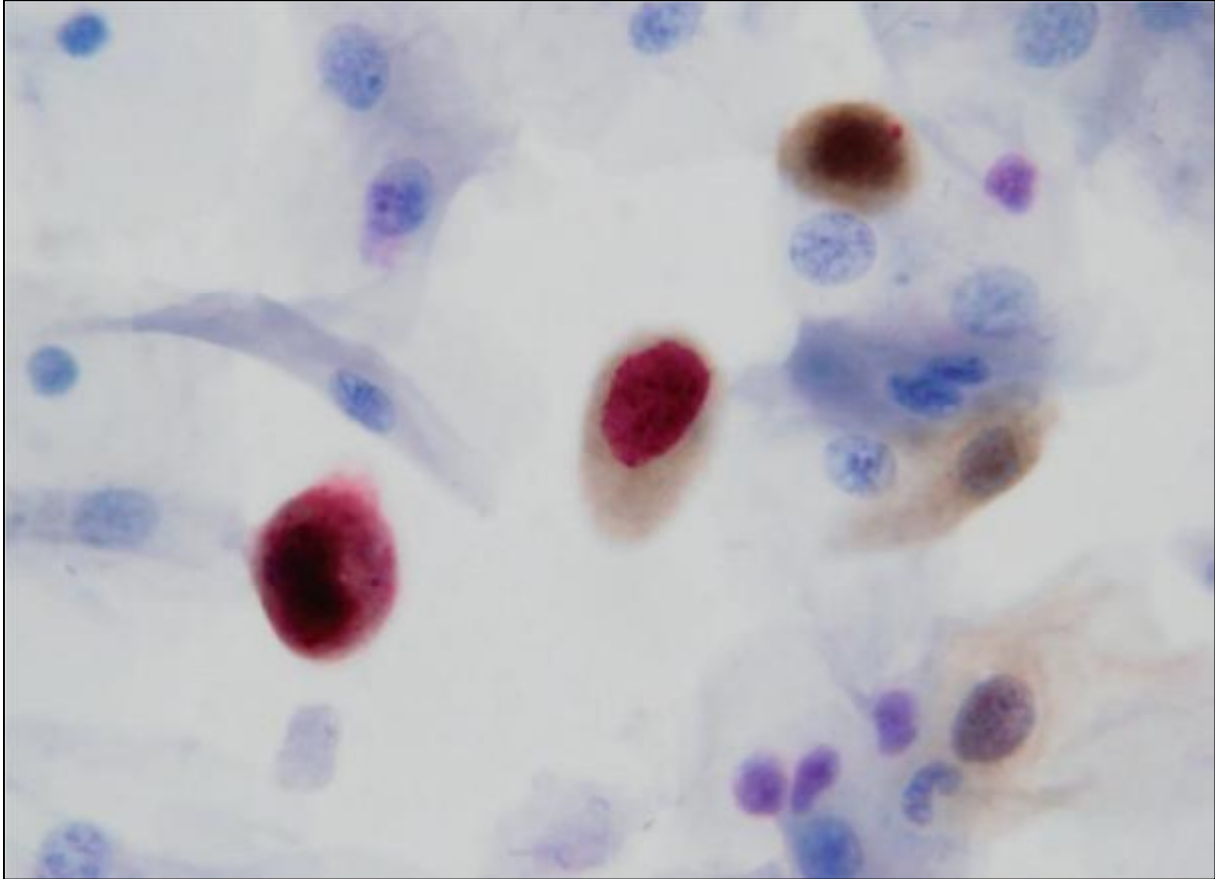


Figure 28: Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade. CINtec Plus® : double marquage de p16 (brun) et Ki-67 (rouge) × 1000 (2)

3-2-2 Histologie:

La caractéristique principale des HSIL est la perte de maturation du revêtement avec des cellules parabasales/basales atypiques occupant les deux tiers de l'épaisseur épithéliale dans les CIN2 et la totalité de l'épaisseur dans les CIN3. Ces cellules se caractérisent par:

- 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, sur toute l'épaisseur dans les CIN3 (2).

La place de la CIN2 parmi les lésions intra-épithéliales de haut grade est controversée depuis que nous savons qu'une partie non négligeable de ces lésions régresse spontanément. En même temps, de plus en plus d'études démontrent une importante variabilité inter-observateur avec une concordance faible entre pathologistes (38, 39, 40, 41).

L'immunomarquage par le p16INK4a des HSIL est positif avec un signal intense et diffus, à la fois cytoplasmique et nucléaire sur au moins les deux tiers du revêtement malpighien à partir de la basale. Il s'agit d'un marquage spécifique très utile pour le diagnostic différentiel (34,42). Les marqueurs de prolifération (Ki-67 et Mib 1) sont positifs dans plus de 30% des cellules en cas de CIN2 et souvent dans plus de 50% en cas CIN3 avec un marquage présent dans toutes les couches du revêtement (2).

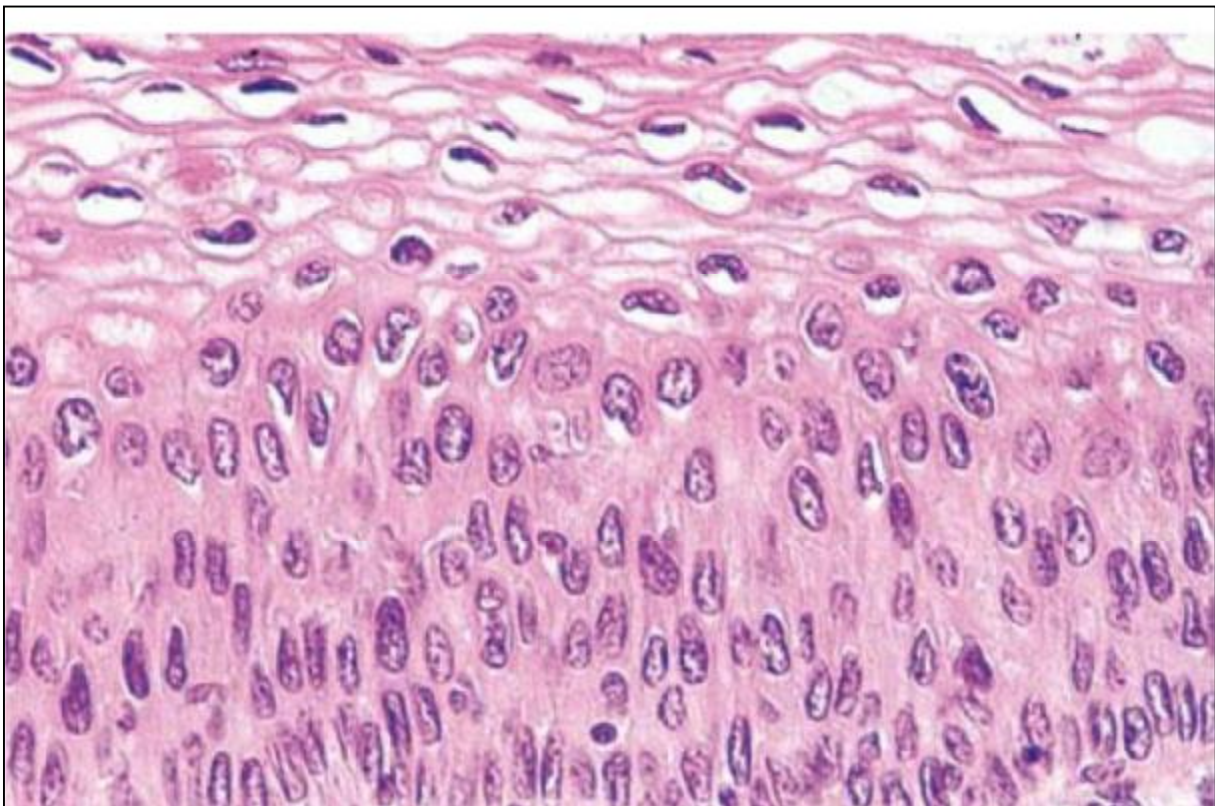


Figure 29 : CIN2 : Les couches basales anormales remontent jusqu'à la moitié de la hauteur de l'épithélium et les couches superficielles contiennent des koïlocytes. Hématoxyline et éosine x 200 (3)

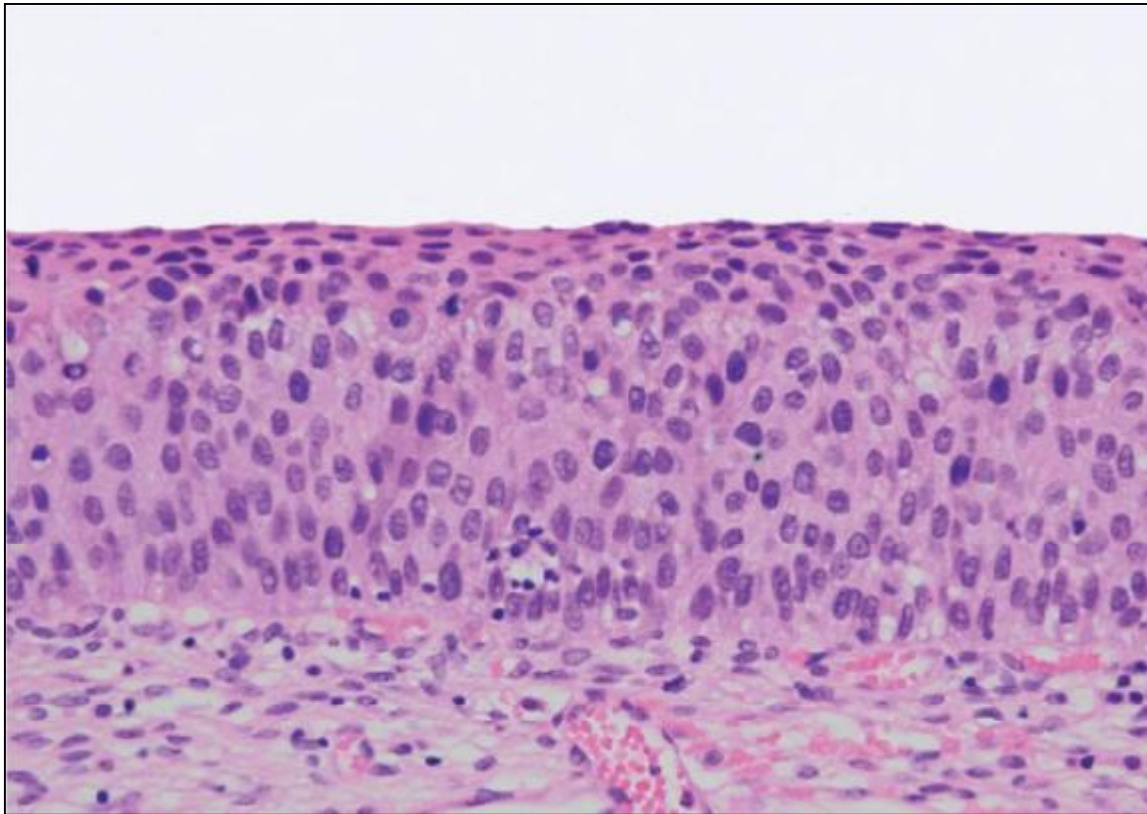


Figure 30: Néoplasies intra-épithéliales de grade 3. Hématoxyline et éosine x 400 (2)

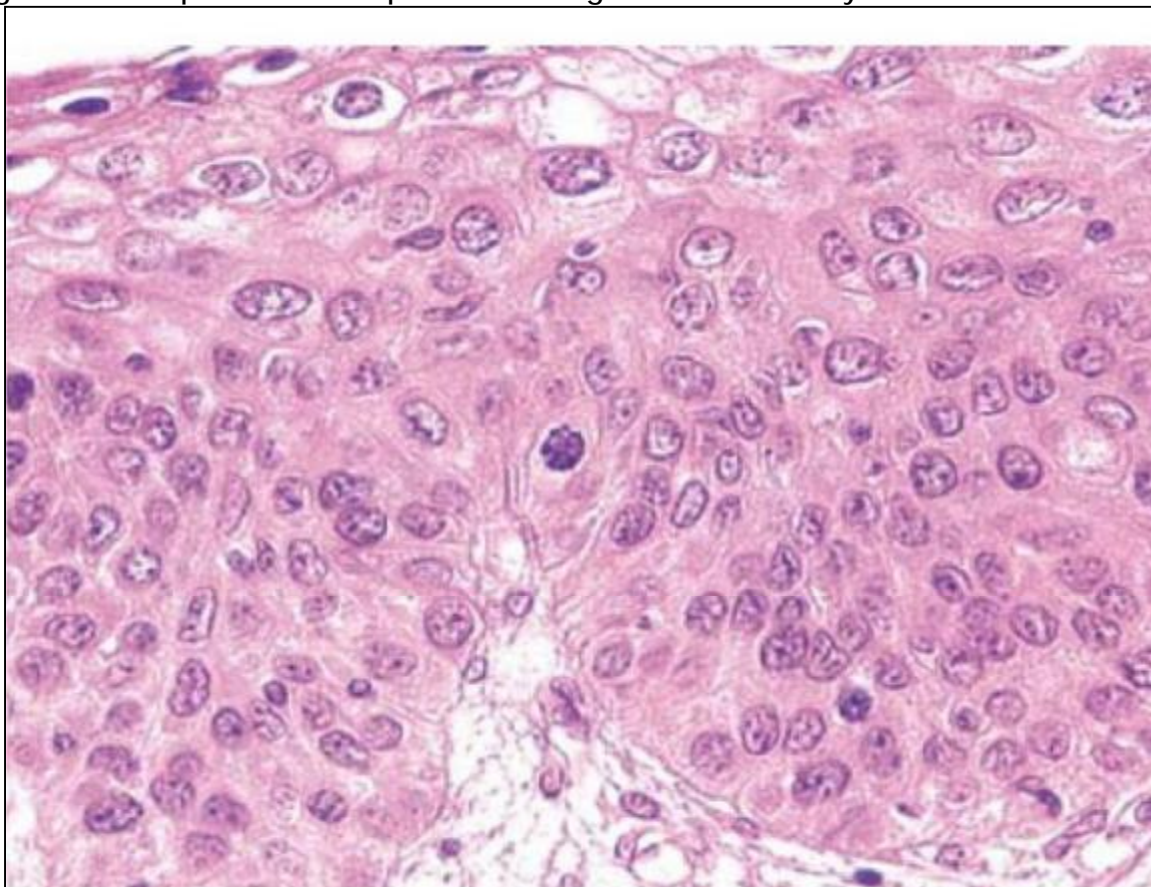


Figure 31 : CIN3 : Toute la hauteur de l'épithélium est désorganisée et comporte des atypies cellulaires. Hématoxyline éosine x 200 (3)

3-3 Atypies cellulaires de signification indéterminée:

Cette catégorie de la classification Bethesda 2001 nous informe sur la présence d'un doute diagnostique et comporte trois sous-catégories :

- ASC-US : il s'agit d'atypies cellulaires de signification indéterminée. La recherche d'HPV oncogènes par capture d'hybrides est une des options de triage des ASC-US actuellement recommandées (2).
- ASC-H : il s'agit d'atypies cellulaires de signification indéterminée signalant la présence de cellules immatures plus ou moins atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (2).
- AGC : il s'agit d'atypies des cellules glandulaires dont l'origine endocervicale ou endométriale peut être précisée ou non avec la mention sans certitude en faveur d'une néoplasie ou non (2).

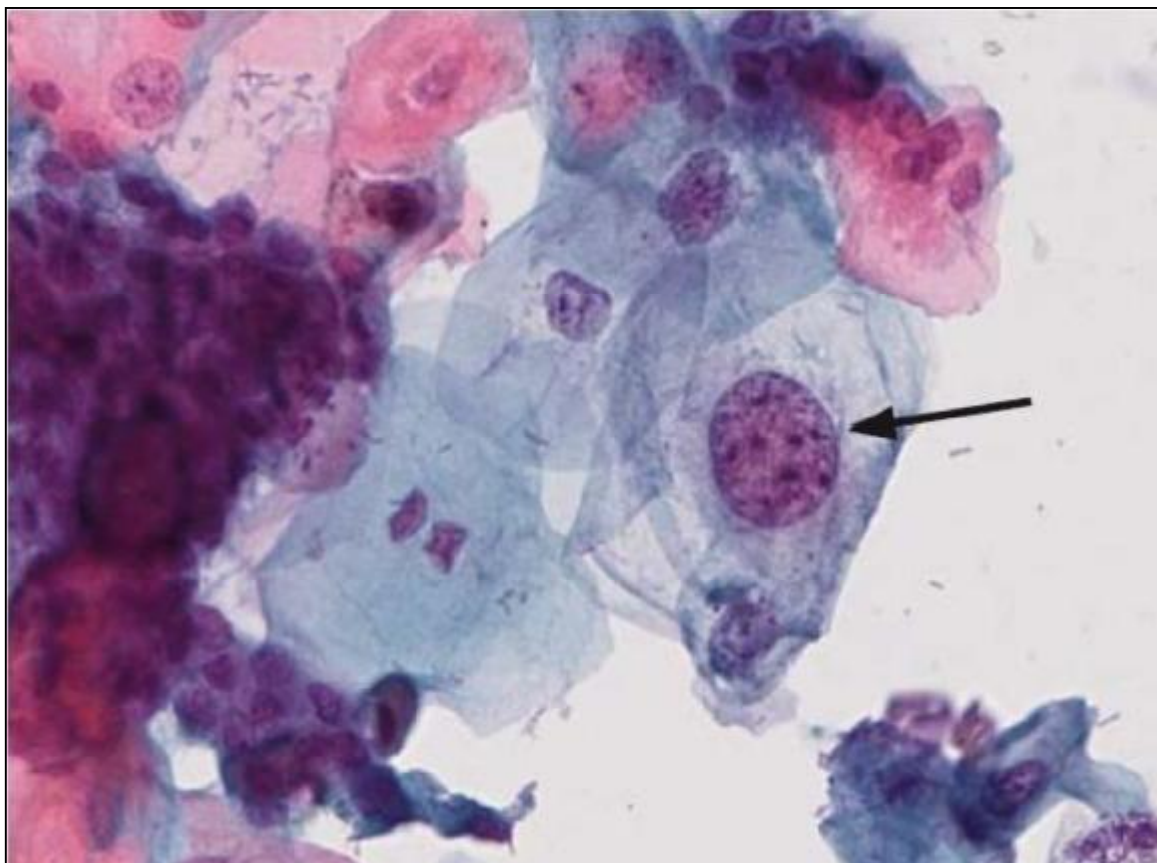


Figure 32 : Atypie malpighienne de signification indéterminée. Les cellules superficielles ont un rapport nucléo-cytoplasmique augmenté (Pap x 400) (3)

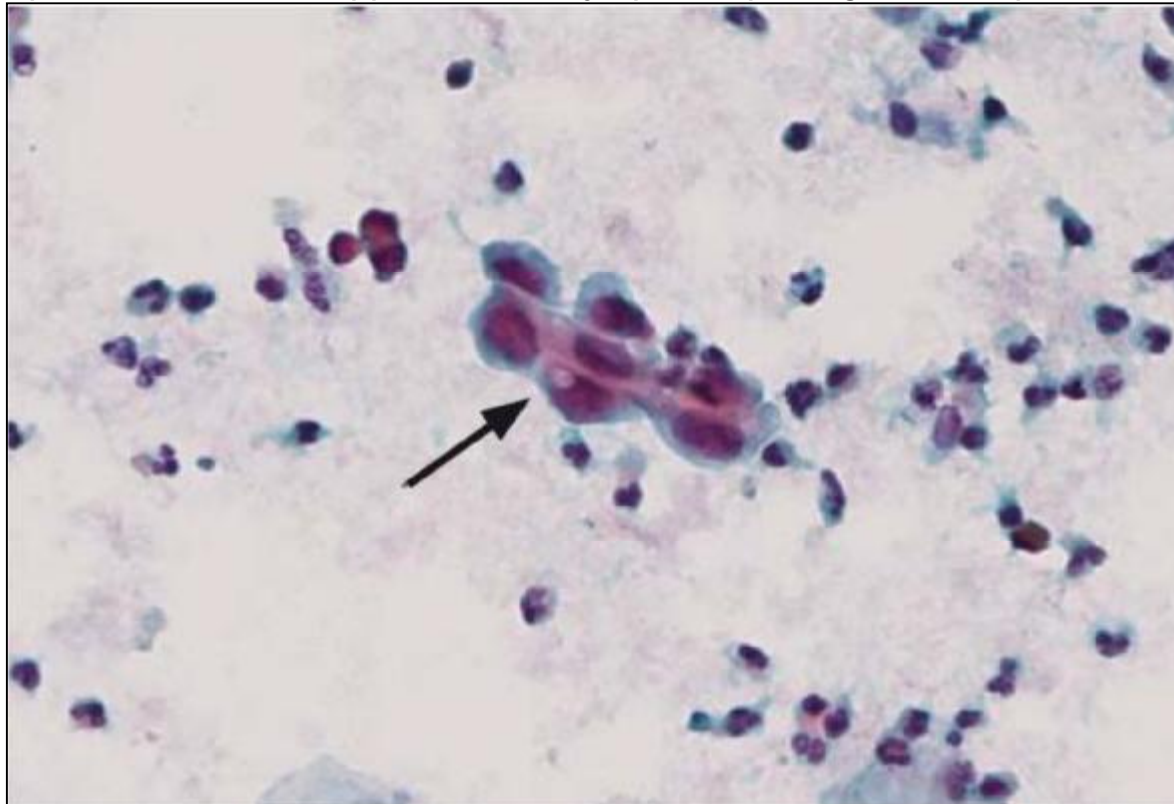


Figure 33 : Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne de haut grade. Les cellules basales ont un noyau hyperchromatique sans autre critère de malignité (Pap x 400) (3)

Deuxième partie :

Etude pratique :

MATERIELS

ET METHODES

I. Matériels :

1-Type d'étude :

Notre étude est une analyse descriptive rétrospective ayant porté sur 58 cas de patientes présentant des lésions cervicales intra-épithéliales et prises en charge au sein du service de Gynécologie Obstétrique II du CHU Hassan II de Fès, durant une période totale de 04 ans allant du 1er Janvier 2012 au 1^{er} Janvier 2016.

2- Critères d'inclusion :

Nous avons inclus les patientes ayant présenté un frottis cervico-vaginal évocateur de lésions de haut ou bas grade et/ou à la biopsie cervicale, soit sous contrôle colposcopique, soit à l'aveugle, une lésion cervicale intra-épithéliale (CIN1, CIN2 ou CIN3).

II. Méthodes :

1-Recueil des informations :

Nous avons fait appel dans notre étude aux dossiers des malades, ce qui nous a permis d'établir la fiche d'exploitation suivante : (voir Annexe 2)

Les résultats des FCV sont établis selon la classification de Bethesda 2001.

Les résultats de la colposcopie sont exprimés selon la terminologie de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale : transformation atypique de grade 1, a ou b (TAG1a, TAG1b), ou transformation atypique de grade 2, a ou b ou c (TAG2a, TAG2b, TAG2c).

Les résultats de l'étude histologique de la biopsie cervicale et de la pièce opératoire sont exprimés selon la classification de l'OMS en termes de néoplasie

cervicale intra-épithéliale (CIN) : CIN1, CIN2, CIN3, cancer micro-invasif et cancer invasif.

2- Analyse statistique :

L'analyse statistique s'est déroulée en deux étapes :

- ∅ Une analyse descriptive : toutes les variables ont été décrites par l'utilisation des outils de statistique descriptive,
 - Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne avec écart-type,
 - Les variables qualitatives ont été décrites en termes de pourcentage.
- ∅ Une analyse uni-variée : qui consistait à chercher une association potentiellement significative entre les différents paramètres qualitatifs comparés.

La recherche d'une corrélation entre les différents paramètres qualitatifs a été effectuée par le test de Khi-deux de Pearson : qui consiste au calcul du coefficient de corrélation P.

Le seuil de signification a été fixé à 5% : le test est significatif si $P \leq 0,05$.

Le codage et le traitement des données ont été réalisés sur le Logiciel Excel.

L'analyse a été effectuée par le Logiciel SPSS version 20.

RESULTATS

I. Caractères sociodémographiques :

1- Fréquence :

De l'année 2012 à 2016, 58 cas de néoplasies cervicales intra-épithéliales ont été pris en charge dans notre formation.

Le nombre de patientes recrutées variait d'une année à l'autre, avec un maximum en 2015 (22 cas).

Tableau 2 : Nombre de patientes par année de recrutement

Année	2013	2014	2015	2016
Nombre de cas	11	12	22	13
Pourcentage %	18.96	20.70	37.94	22.40

2- Age des patientes :

La moyenne d'âge de nos patientes était de 50.10 ans, avec des extrêmes d'âge de 31 et 78 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était située entre 40 et 49 ans avec un total de 24 cas, soit 41,5 % des cas.

Tableau 3 : Nombre de patientes par tranche d'âge

Tranche d'âge	≤ à 20 ans	20-29 ans	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans	≥ à 60 ans
Nombre de patientes	0	0	7	24	20	7
Pourcentage %	0	0	12	41.5	34.5	12

Les patientes âgées de 50 à 59 ans représentaient 34,5% des cas, soit 20 cas au total, alors que les patientes âgées de 30 à 39 ans et celles âgées de plus de 60ans ne représentaient que 12% des cas, soit 7 cas.

3- Lieu de résidence :

Le lieu de résidence est précisé pour toutes les patientes.

74,1 % de nos patientes habitaient en milieu urbain, soit 43 patientes au total.

Tableau 4 : Répartition des patientes selon le lieu de résidence

Lieu de résidence	Milieu urbain	Milieu rural	Total
Nombre de cas	43	15	58
Pourcentage %	74.1	25.9	100

4- Profession et niveau socio-économique :

46.6% de nos patientes étaient issues d'un bas niveau socio-économique.

Tableau 5 : Répartition des patientes selon le niveau socio-économique

Niveau socioéconomique	Bon	Moyen	Bas
Nombre de cas	6	25	27
Pourcentage %	10.3	43.1	46.6

La profession a été précisée pour toutes les patientes : 44 étaient des femmes au foyer.

Tableau 6 : Répartition des patientes selon la profession

Profession	Avec profession	Sans profession	Total
Nombre de cas	14	44	58
Pourcentage %	24.14	75.86	100

II. Les antécédents :

1- Gynéco-obstétricaux :

1-1 Gestité :

Dans notre série 03 patientes sont nulligestes.

93.1% de nos patientes étaient des multigestes.

Tableau 7 : Répartition des patientes selon la gestité

Gestité	Nombre de cas	Pourcentage %
Nulligestes	3	5.2
Paucigestes	1	1.7
Multigestes	54	93.1
Total	58	100

1-2 Parité :

Dans notre série 03 patientes sont nullipares.

93.1% de nos patientes étaient des multipares.

Tableau 8 : Répartition des patientes selon la parité

Parité	Nombre de cas	Pourcentage
Nullipare	3	5.2
Paucipare	1	1.7
Multipare	54	93.1
Total	58	100

1-3 Age du premier rapport sexuel / Age du mariage :

L'âge du premier rapport sexuel n'a pas été précisé dans toutes les observations.

1-4 Partenaires sexuels :

La notion de partenaires sexuels multiples n'a été précisée pour aucune des patientes.

1-5 Statut hormonal :

Selon le statut hormonal, 41,7 % des patientes étaient ménopausées lors du diagnostic, et 58,3 % des patientes étaient non ménopausées.

Tableau 9 : Répartition des patientes selon le statut hormonal

Statut hormonal	Ménopausée	Non ménopausée	Total
Nombre de cas	24	34	58
Pourcentage %	41.38	58.62	100

Aucune de nos patientes ménopausées n'était sous traitement hormonal substitutif.

1-6 Moyen de contraception :

37% des patientes utilisaient un moyen contraceptif.

Chez 63% des patientes l'utilisation ou non d'un moyen contraceptif n'a pas été précisée.

1-7 Antécédent d'infection génitale :

La notion d'infection génitale n'a été précisée chez aucune de nos patientes.

1-8 Antécédent personnel de lésions cervicales intra-épithéliales :

Dans notre série aucune des patientes n'avaient présenté un antécédent de CIN.

2- Médicaux :

Dans notre série : nous notons l'absence d'antécédents médicaux dans 79.31 % des cas, soit dans 46 observations.

20.69 % des patientes, soit 12 cas avaient des antécédents médicaux type :

- Cardiopathie : chez 04 patientes
- Diabète : chez 08 patientes

3- Chirurgicaux :

Dans notre série : absence d'antécédents chirurgicaux.

4- Habitudes toxiques :

La notion de tabagisme passif a été précisée seulement pour 14 patientes , soit un pourcentage de 24.1%.

III. Circonstances de découverte :

Dans notre série, la découverte d'une néoplasie cervicale intra-épithéliale était faite soit :

- A l'occasion d'un dépistage systématique par FCV chez des patientes asymptomatiques, (6 cas)
- A l'occasion de signes cliniques d'appel (52 cas).

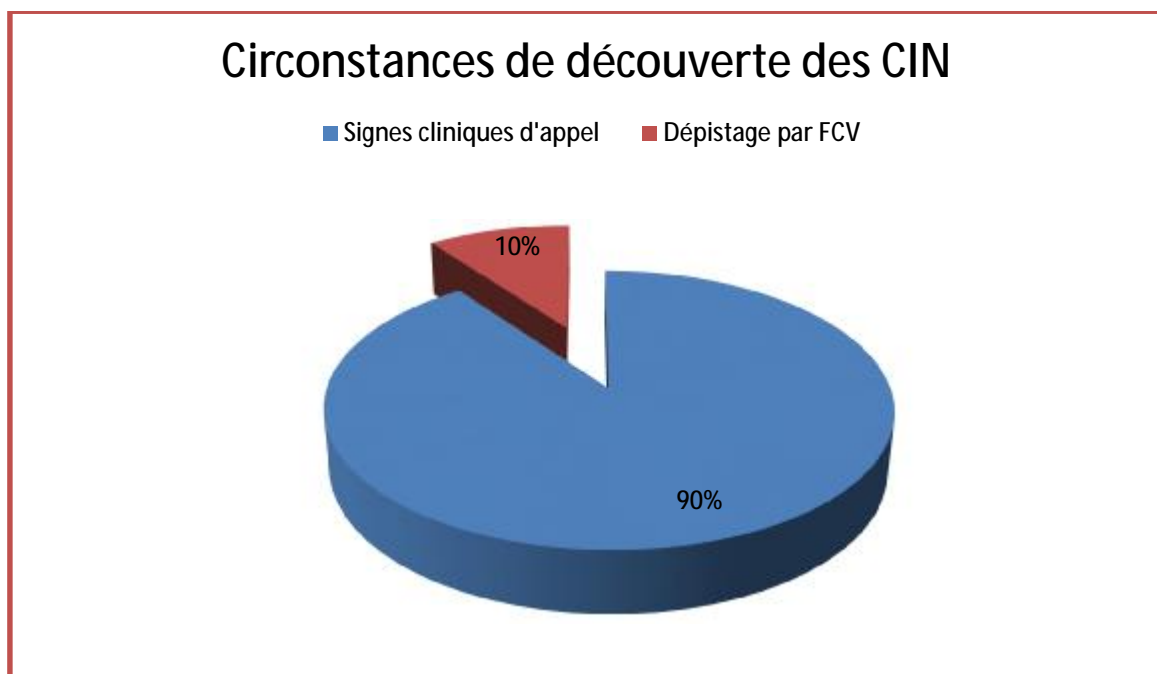


Figure 34 : Circonstances de découverte des CIN

En cas de signes cliniques d'appel, les symptômes ont été répartis en :

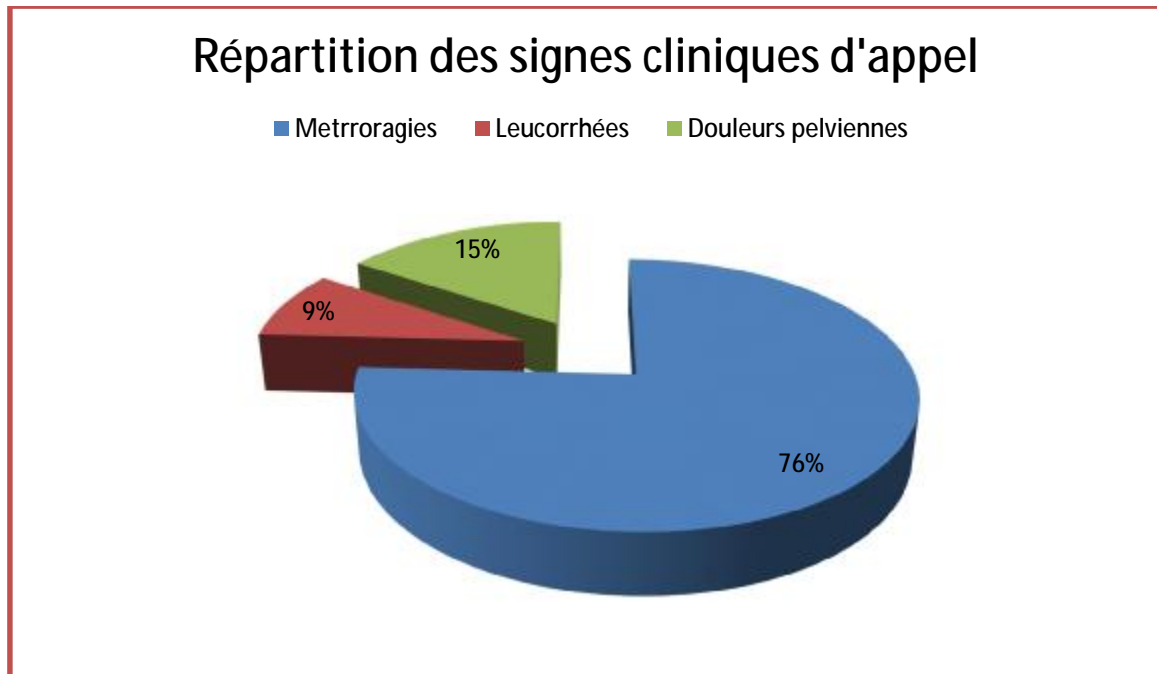


Figure 35 : Répartition des signes cliniques d'appel

IV. Moyens de diagnostic des lésions cervicales intraépithéliales:

1- Le frottis cervico-vaginal :

Le FCV a été réalisé chez toutes nos patientes.

Les FCV étaient réalisés soit en mode conventionnel (5% des cas), soit en milieu liquide (12% des cas), mais malheureusement la technique de réalisation n'a pas été précisée dans 83% des cas.

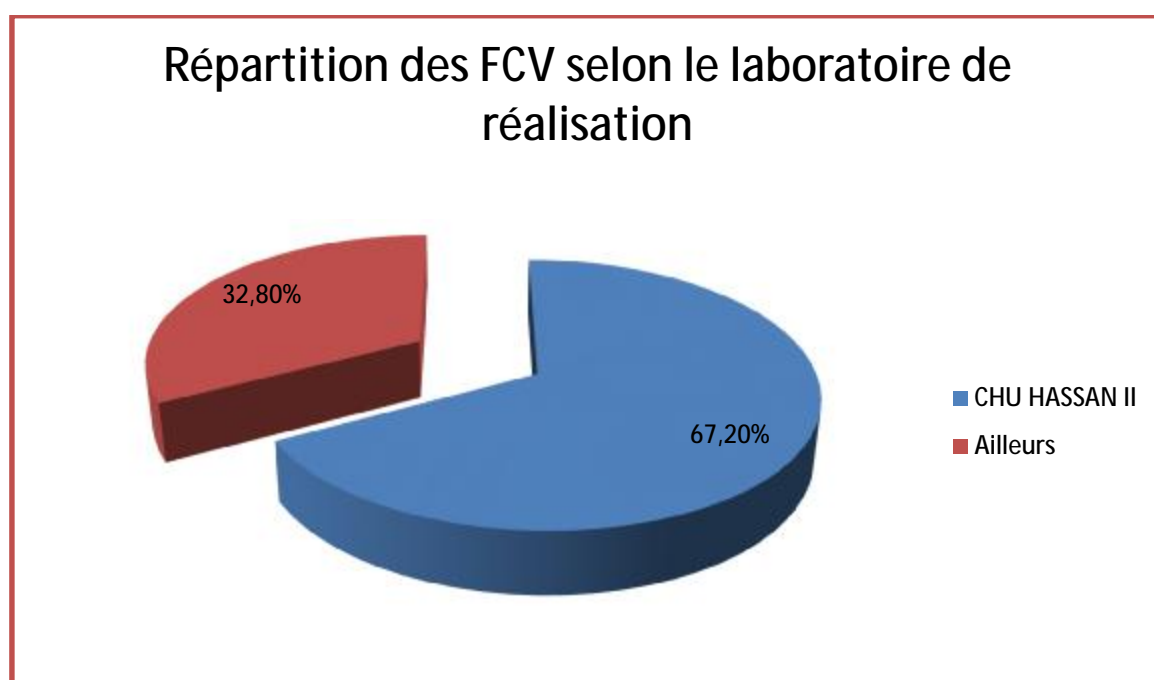


Figure 36 : Répartition des FCV selon le laboratoire de réalisation

Les résultats du FCV se répartissent en :

Tableau 10 : Répartition des patientes selon le résultat cytologique du FCV

Résultat Cytologique	Normal	Inflammatoire	LSIL	ASC-US	ASC-H	HSIL	Total
Nombre de cas	0	0	16	18	24	0	58
Pourcentage %	0	0	27.6	31	41.4	0	100

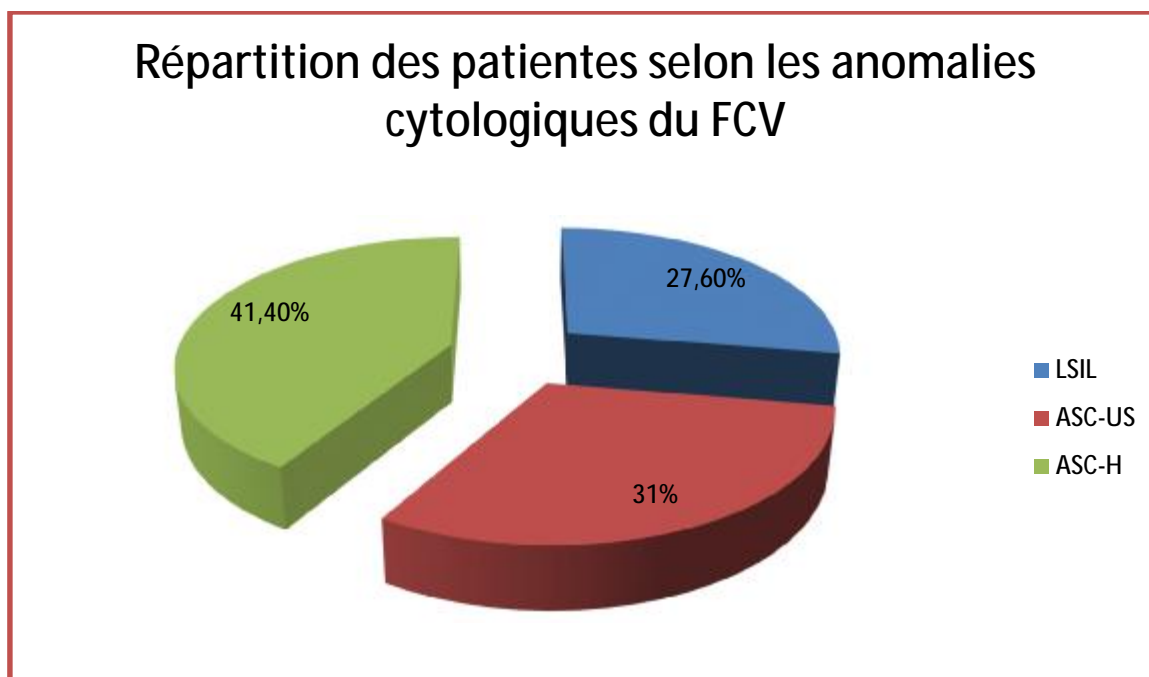


Figure 37 : Répartition des patientes selon les anomalies cytologiques du FCV

Les lésions type ASC-H représentaient 41.40% des cas, alors que les lésions type LSIL ne représentaient que 27.60% des cas.

Nous avons noté 27.60% des cas de lésions type LSIL.,

Aucun frottis n'est revenu normal, inflammatoire ou en faveur d'une lésion type HSIL.

Les autres anomalies associées aux celles sus-citées notées sur le FCV étaient surtout :

- Des stigmates d'infection HPV : dans 18cas,
- Une dystrophie glandulaire : dans 02cas,
- Un aspect de cervicite : dans 06cas.

2- Le typage HPV :

Le typage HPV n'a été réalisé chez aucune des patientes.

3- La colposcopie :

La colposcopie a été réalisée pour toutes nos patientes, soit dans 100% des cas.

Le résultat de la colposcopie était anormal dans 52cas, soit 82.65% des cas, les résultats des 06cas restants n'étaient pas disponibles sur les dossiers.

Les résultats sont exprimés selon la terminologie de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale: transformation atypique de grade1(TAG1), ou transformation atypique de grade 2, (TAG2).

La visualisation de la jonction squamo-cylindrique est un élément essentiel de l'examen colposcopique étant donné que c'est le lieu initial du développement des lésions cervicales intra-épithéliales. Dans notre série, cette jonction était visible dans tous les cas.

Tableau 11 : Répartition des patientes selon le résultat colposcopique

Résultat colposcopique	Nombre de cas	Pourcentage %
TAG1	16	27.70
TAG2	36	62
Non précisé	6	10.30
Total	58	100

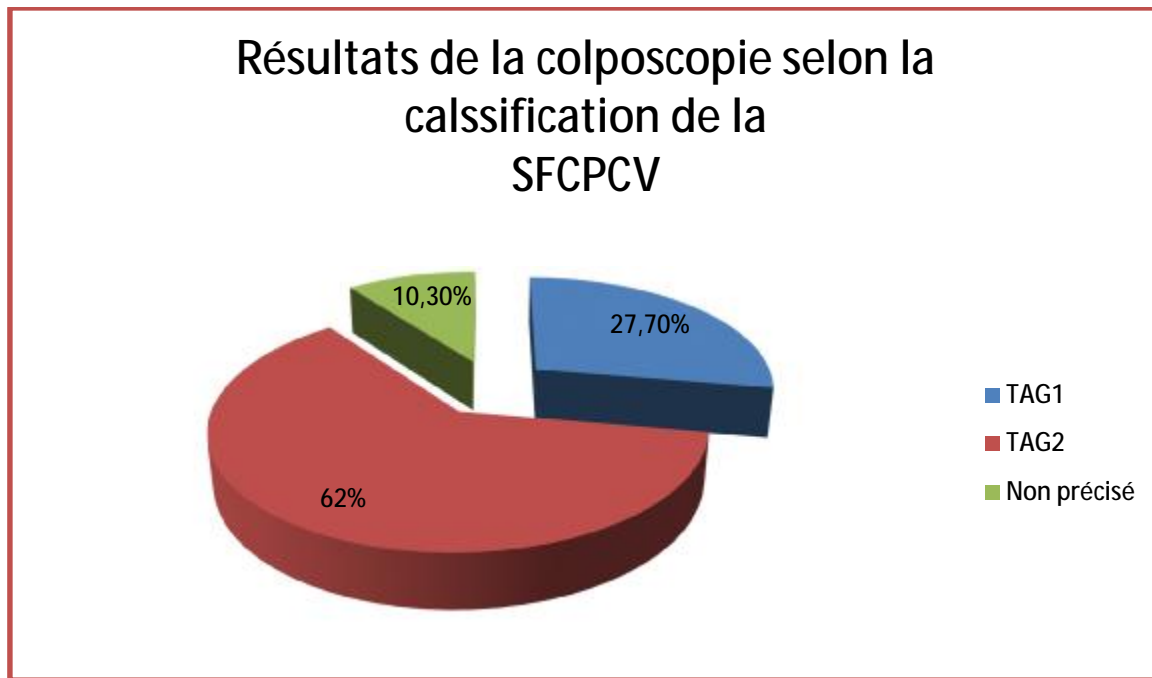


Figure 38 : Répartition des résultats colposcopiques selon la classification de la SFCPCV

4- La biopsie cervicale dirigée :

La biopsie cervicale dirigée par la colposcopie a été réalisée pour toutes les patientes ayant bénéficié d'une colposcopie. Le nombre de quadrants intéressés variaient entre 1 et 3.

5- La biopsie cervicale à l'aveugle :

Deux de nos patientes avaient bénéficié d'une biopsie cervicale à l'aveugle, soit 3.4% des cas, qui étaient réalisées à titre externe.

6- L'étude histologique de la pièce de biopsie :

86.2% des pièces de biopsies ont été analysées au laboratoire d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès, alors que les 13.8% restantes ont été analysées dans des laboratoires ailleurs.

Les résultats de l'histologie étaient anormaux dans tous les cas.

Tableau 12 : Répartition des patientes selon le résultat de l'étude histologique des fragments biopsiés

Résultat histologique		Nombre de cas		Pourcentage %	
Lésion de bas grade	CIN1	18		31	
Lésion de haut grade	CIN2	31	40	53.4	69
	CIN3	9		15.5	
Total		58		100	

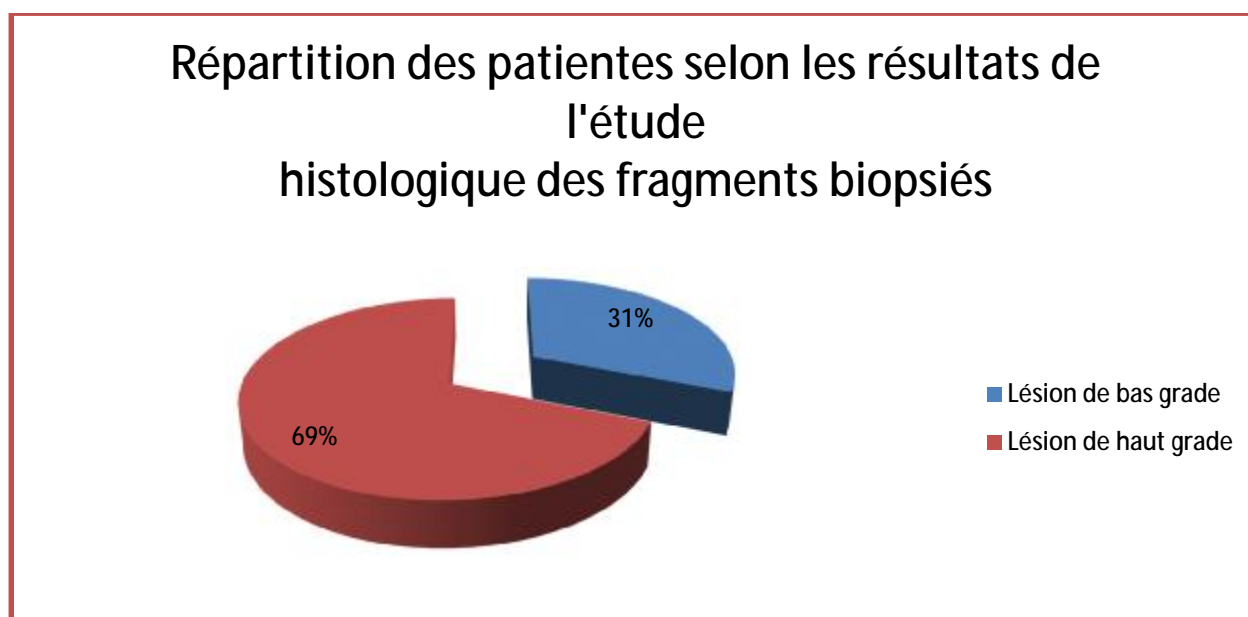


Figure 39 : Répartition des patientes selon les résultats de l'étude histologique des fragments biopsiés

Les autres anomalies associées à celles sus-citées notées à l'histologie se répartissaient en :

- Stigmates d'infection HPV : chez 18 patientes,
- Cervicite chronique : chez 08 patientes.

V. La conduite thérapeutique :

1- Lieu de prise en charge :

Toutes les patientes avaient bénéficié d'une hospitalisation ambulatoire.

Les durées du séjour après le geste thérapeutique variaient entre 1 et 2 jours.

2- Modalités du traitement :

49 patientes avaient bénéficié d'une conisation au bistouri froid, soit 84.5% des cas, 09 patientes uniquement avaient bénéficié d'une résection à l'anse diathermique.

46 pièces opératoires ont été analysées au laboratoire d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II de Fès, soit 79.30% des cas, alors que 12 pièces ont été analysées ailleurs, soit 20.70% des cas.

3- L'étude histologique de la pièce de résection :

Tableau 13 : Répartition des patientes selon le résultat histologique de la pièce de résection

Résultat histologique de la pièce de résection		Nombre de cas		Pourcentage %	
Lésion de bas grade	CIN1	10		17,5	
Lésion de haut grade	CIN2	30	39	51	66.5
	CIN3	9		15.5	
Cancer	CMI	6	9	10	16
	CI	3		6	
Normal		0		0	
Total		58		100	

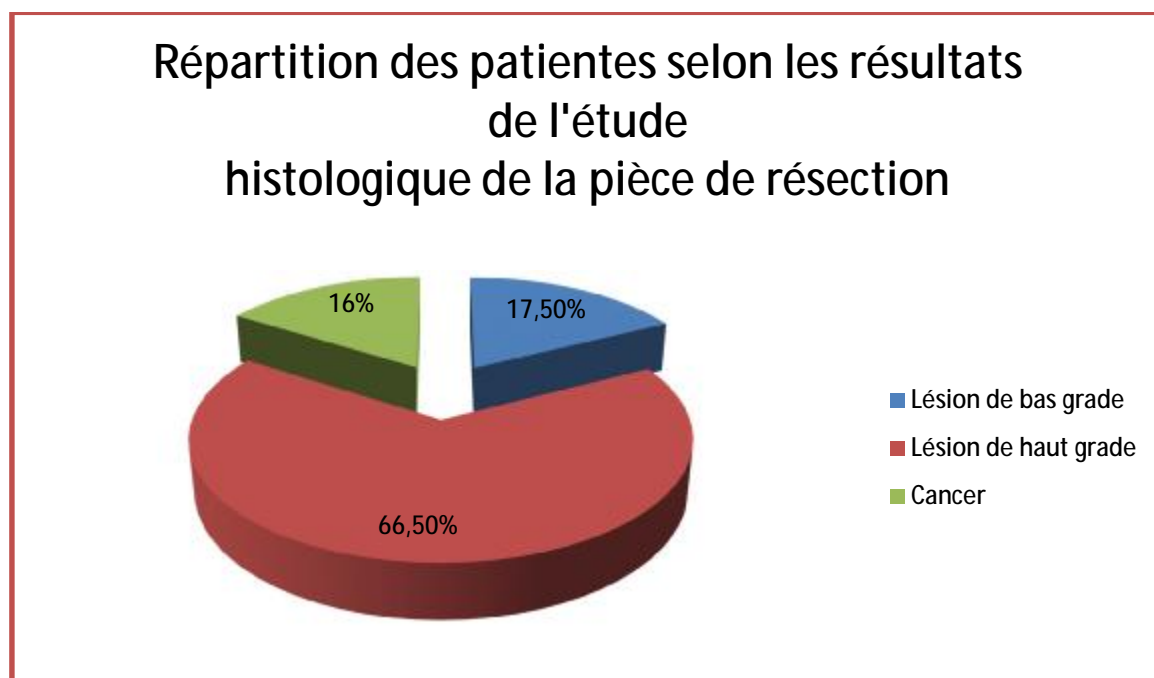


Figure 40 : Répartition des patientes selon les résultats de l'étude histologique de la pièce de résection

4- Concordance entre le résultat de la biopsie et celui de la pièce de conisation :

En comparant les résultats de la biopsie avec ceux de la pièce de conisation, nous avons remarqué qu'ils étaient concordants dans 93% des cas (54 cas), et ils sont discordants dans 7% des cas (04 cas).

En cas de discordance, la biopsie sous-estimait la lésion finale dans 7% des cas, soit dans 04cas.

5- Les limites d'exérèse :

Les limites d'exérèse chirurgicale étaient précisées sur tous les comptes rendus anatomopathologiques.

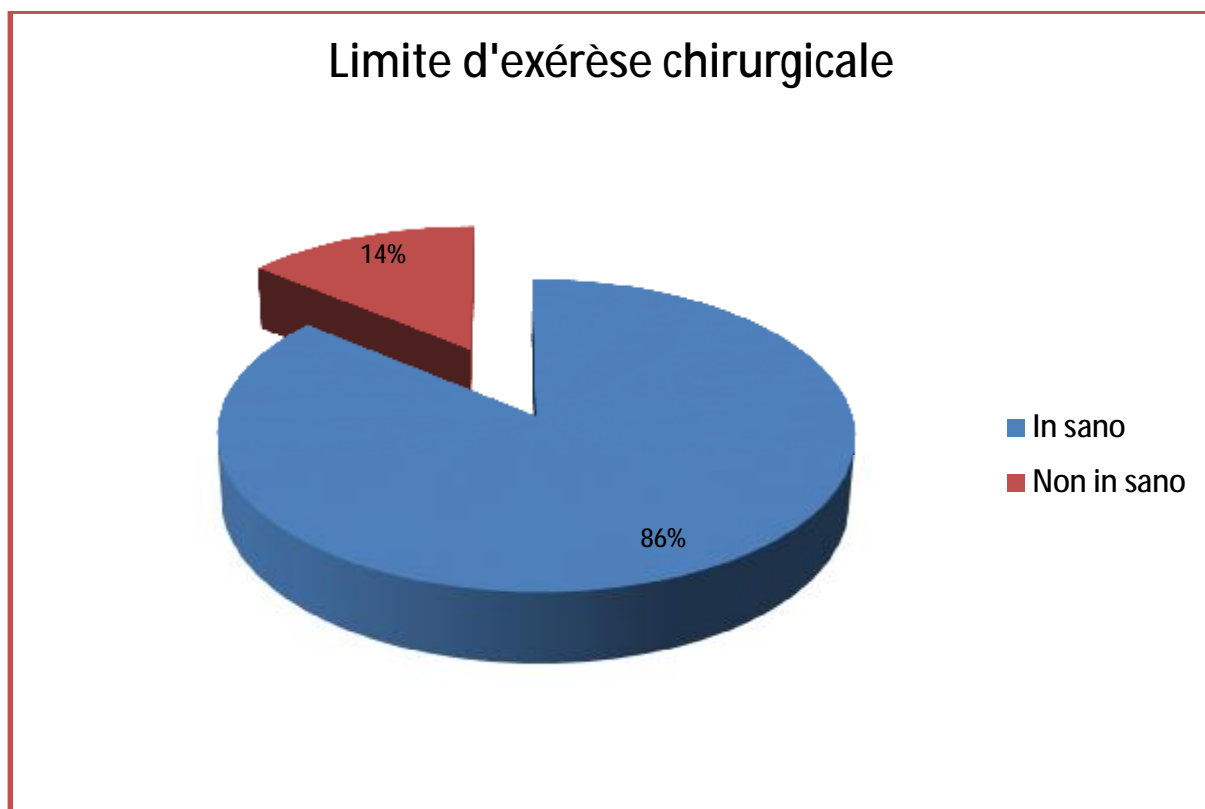


Figure 41 : Les limites d'exérèse chirurgicale

6- Relecture anatomopathologique :

20.70% des patientes avaient bénéficié d'une relecture histologique de la pièce de résection, soit 12 cas. Toutes les relectures ont été réalisées au laboratoire d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II de Fès.

La relecture était indiquée pour préciser les limites de résection dans 14% des cas (08cas), et du fait de la discordance entre le résultat de la biopsie et celui de la pièce de résection dans 7% des cas (4 cas).

Tableau 14 : Répartition des patientes selon le résultat histologique final après relecture

Résultat histologique final de la pièce de résection		Nombre de cas		Pourcentage %	
Lésion de bas grade	CIN1	10		17,5	
Lésion de haut grade	CIN2	30	41	51	70
	CIN3	11		19	
Cancer	CMI	4	7	6.5	12.5
	CI	3		6	
Normal		0		0	
Total		58		100	

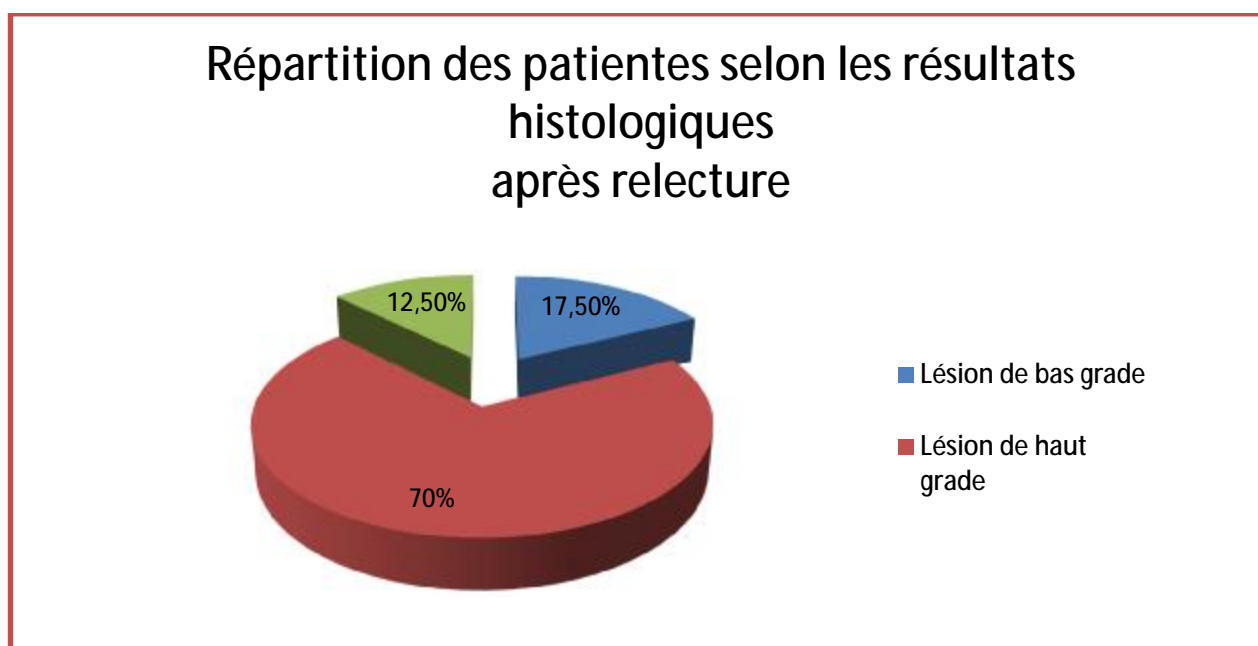


Figure 42 : Répartition des patientes selon les résultats histologiques après relecture

Tableau 15 : Tableau comparatif entre les pourcentages des lésions de haut grade, de bas grade et des cancers sur la pièce de biopsie et sur la pièce de conisation

	Biopsie	Conisation
Lésion de bas grade (CIN1)	31%	17.5%
Lésion de haut grade (CIN2, CIN3)	69%	70%
Cancer (Cancer micro-invasif, cancer invasif)	0%	12.5%

Les lésions de bas grade (CIN1) sont passées d'un pourcentage de 31% sur la pièce de biopsie cervicale à 17,55% sur la pièce de conisation. Alors que les lésions de haut grade (CIN2+3) avaient gardé presque le même pourcentage (69% sur la pièce de biopsie cervicale vs 70% sur la pièce de conisation). 07 cas de cancer invasif et micro-invasif ont été diagnostiqués sur la pièce de conisation, soit 12.5% des cas. 03 cas étaient adressés directement en radiothérapie pour carcinome invasif avec envahissement ganglionnaires (L'IRM faite dans le cadre du bilan d'extension a permis de reclasser ces 03 patientes en stade IV), 04 cas avaient bénéficié d'une reprise chirurgicale pour carcinome micro-invasif.

7- Reprise chirurgicale :

Dans notre série, 04 patientes, soit 6.5% des cas avaient bénéficié d'une reprise chirurgicale :

Tableau 16 : Indications des reprises chirurgicales et leurs résultats histologiques finaux

Age des patientes et leur statut hormonal	Résultat du FCV et lieu de réalisation	Résultat de la colposcopie	Résultat de la biopsie et laboratoire d'étude	Résultat de la conisation et laboratoire d'étude	Résultat final (si relecture)	Type de la reprise	Résultat de la 2 ^{ème} intervention
45 ans non ménopausée	ASC-US CHU-HASSAN II	TAG1	CIN3 Laboratoire du CHU	CIN1 Laboratoire privé	CIN3+ limites imprécises	Hystérectomie par voie basse	CIN2
45 ans non ménopausée	ASC-H CHU-HASSAN II	TAG2	CIN2 Laboratoire du CHU	Carcinome microinvasif Laboratoire du CHU		Hystérectomie	CIN2
52ans ménopausée	ASC-H Laboratoire privé	TAG2	Carcinome in situ Laboratoire privé	Carcinome microinvasif +limites non in sano Laboratoire du CHU		Wertheim et adressée en radiothérapie	Carcinome épidermoïde bien différencié infiltrant
60ans ménopausée	ASC-US CHU-HASSAN II	TAG2	Suspicion de CIN3 Laboratoire privé	Conisation négative Laboratoire du CHU	Endocervicite subaiguë	Hystérectomie par voie basse	Polype endométrial

VI. Les complications :

1- Immédiates :

Dans notre série, aucune des patientes n'avait présenté une complication peropératoire.

2- Tardives :

Dans notre série, on a noté 03 cas de sténose cervicale post-opératoire qui étaient par la suite perdus de vue.

VII. Le suivi et l'évolution post-thérapeutique :

1- Modalités du suivi :

Le suivi des patientes se fait en consultation à l'hôpital du jour. Le rythme de surveillance adopté par notre formation est comme suit :

Pour les lésions de bas grade traitées, un contrôle colposcopique à 06 mois et à un an puis cytologique annuel.

Pour les lésions de haut grade traitées, un contrôle par cytologie et colposcopie à 03 mois puis à 06mois après décision du staff spécialisé.

2- Moyens du suivi :

Les patientes ont été surveillées par le couple FCV+colposcopie.

3- Adhérence au suivi :

Dans notre série, 03 patientes n'ont pas encore effectué de contrôle, alors que 3 sont exclues du suivi puisqu'elles étaient adressées en radiothérapie.

Pour le reste des patientes, elles se répartissent en :

Ø Bonne adhérence au suivi : respect strict du rythme de surveillance dicté par la décision du staff : 24 patientes.

Ø Adhérence partielle au suivi : un seul contrôle effectué puis perdues de vue : 15 patientes.

Ø Perdues de vue : aucun contrôle n'est effectué : 14 patientes.

L'adhérence partielle au suivi pourrait être attribuée au résultat rassurant du premier frottis de contrôle : pour les patientes ayant adhéré à un seul contrôle puis perdues de vue, les résultats de leurs premiers FCV de contrôle étaient normaux dans 10 cas, inflammatoires dans 03 cas, et en faveur d'une LSIL dans 02 cas.

VIII. Correspondances entre les résultats de la cytologie, de la colposcopie et de l'histologie :

1- Correspondance colpo-cytologique :

Sur 58 patientes ayant bénéficié à la fois d'un FCV et d'une colposcopie, 06 comptes rendus colposcopiques n'étaient pas disponibles sur les dossiers, ainsi nous nous sommes intéressés à révéler la correspondance colposcopique des FCV dont le résultat colposcopique était disponible.

Tableau 17 : Correspondance cytologique des différents tableaux colposcopiques

Tableaux colposcopiques	Diagnostic cytologique présumé						Total des cas
	Normal	Inflammatoire	LSIL	ASC-US	ASC-H	HSIL	
TAG1	0	0	16	0	0	0	16
TAG2	0	0	0	16	20	0	36
Total des cas	0	0	16	16	20	0	52

Tous les frottis en faveur de LSIL avaient correspondu à un tableau colposcopique classé TAG1.

Les frottis en faveur de ASC-US et ASC-H avaient correspondu à un tableau colposcopique classé TAG2.

2- Correspondance colpo-histologique sur la biopsie cervicale :

Tableau 18 : Correspondance histologique sur la biopsie cervicale des différents tableaux colposcopiques

Tableaux colposcopiques	Résultat histologique de la biopsie cervicale				Total des cas	
	Normal	Lésion de bas grade	Lésion de haut grade			Cancer
		CIN1	CIN2	CIN3		
TAG1	0	16	0	0	0	16
TAG2	0	2	25	9	0	36
Total des cas	0	18	25	9	0	52

Tous les tableaux colposcopiques classés TAG1 avaient correspondu à une lésion de bas grade.

Par contre, sur les 36 tableaux colposcopiques classés TAG2 :

Ø 34 avaient correspondu à une lésion de haut grade sur le résultat histologique final, soit dans 94.40% des cas.

Ø 02 avaient correspondu à une lésion de bas grade sur le résultat histologique final.

Ø Aucun cas n'avait correspondu à un cancer.

3- Correspondance colpo-histologique sur la pièce de conisation :

Tableau 19 : Correspondance histologique sur pièce de conisation des différents tableaux colposcopiques

Tableaux colposcopiques	Résultat histologique final de la pièce cervicale				Total des cas	
	Normal	Lésion de bas grade	Lésion de haut grade			Cancer
		CIN1	CIN2	CIN3		
TAG1	0	10	4	2	0	16
TAG2	0	0	20	9	7	36
Total des cas	0	10	24	11	7	52

Sur 16 tableaux colposcopiques classés TAG1 :

Ø 10 avaient correspondu à une lésion de bas grade sur le résultat histologique final, soit 62.5% des cas,

Ø et 04 avaient correspondu à une lésion de haut grade, soit 37.5% des cas.

Par contre, sur les 36 tableaux colposcopiques classés TAG2 :

Ø 29 avaient correspondu à une lésion de haut grade sur le résultat histologique final, soit 80.50% des cas,

Ø 7 avaient correspondu à un cancer, soit 19.50% des cas,

Ø Aucun cas n'avait correspondu à une lésion de bas grade.

4- Correspondance cyto- histologique sur la biopsie cervicale:

Tableau20 : Correspondance histologique sur la biopsie cervicale des différentes anomalies cytologiques

Résultat histologique de la biopsie cervicale		Diagnostic cytologique présumé					Total des cas	
		Normal	Inflammatoire	LSIL	ASC-US	ASC-H		HSIL
Lésion de bas grade	CIN1	0	0	16	2	0	0	18
Lésion de haut grade	CIN2	0	0	0	16	15	0	31
	CIN3	0	0	0	0	9	0	9
Total des cas		0	0	16	18	24	0	58

Sur la biopsie cervicale, les frottis en faveur de LSIL avaient correspondu à une lésion de bas grade.

Le reste des FCV, à savoir le frottis en faveur de ASC-US avaient correspondu dans 87.50% à des lésions de haut grade et les frottis en faveur de ASC-H avaient correspondu dans la totalité des cas à des lésions de haut grade également,

5- Correspondance cyto-histologique sur la pièce de conisation :

Tableau 21 : Correspondance cytologique des différentes lésions cervicales retenues sur la pièce de conisation

Résultat histologique de la pièce de conisation		Diagnostic cytologique présumé						Total des cas
		Normal	Inflammatoire	LSIL	ASC-US	ASC-H	HSIL	
Lésion de bas grade	CIN1	0	0	10	0	0	0	10
Lésion de haut grade	CIN2	0	0	6	13	11	0	30
	CIN3	0	0	0	5	4	0	9
Cancer		0	0	0	0	9	0	9
Total des cas		0	0	16	18	24	0	58

∅ Les lésions de haut grade retenues sur la pièce de conisation correspondaient à :

∅ un FCV LSIL dans 20% des cas

∅ un FCV ASC-US dans 43.30% des cas

∅ un FCV ASC-H dans 36.70% des cas

∅ Les lésions de bas grade correspondaient à :

∅ un FCV LSIL dans 100% des cas

∅ Les cas de cancer correspondaient à :

∅ un FCV ASC-H dans 100% des cas.

IX. Corrélations:

Dans la première section du tableau N 22, nous avons rapporté les différents tableaux colposcopiques correspondants aux anomalies cytologiques notées sur le frottis cervico-vaginal, alors que nous avons rapporté dans la deuxième section les résultats histologiques correspondants retenus sur la pièce de conisation.

Dans la première section du tableau N 23, nous avons rapporté les différents résultats histologiques obtenus sur la biopsie cervicale dirigée correspondants aux tableaux colposcopiques, alors que nous avons rapporté dans la deuxième section les résultats histologiques correspondants retenus sur la pièce de conisation.

Afin de savoir s'il y a une relation entre les différents paramètres comparés, nous avons procédé au calcul de la valeur du coefficient de corrélation P, le résultat est significatif si $P \leq 0,05$.

A l'issue de l'analyse uni variée réalisée nous concluons qu'il existe effectivement une relation statistiquement significative entre les différents paramètres comparés puisque le coefficient de corrélation s'était avéré inférieur à la valeur seuil dans tous les cas ($p \leq 0,05$).

Tableau 22 : Corrélations cyto-colposcopique et cyto-histologique sur la pièce de conisation

Résultat cytologique	Nombre de cas	Tableaux Colposcopiques		P	Nombre de cas	Résultat histologique final de la pièce de conisation			P
		TAG1	TAG2			Lésions de bas grade	Lésions de haut grade	Cancer	
	52	16	36	0.0413	58	10	39	9	0.0394
Normal	0	0	0		0	0	0	0	
Inflammatoire	0	0	0		0	0	0	0	
LISL	16	16	0		10	10	0	0	
ASC-US	16	0	16		18	0	18	0	
ASC-H	20	0	20		24	0	15	9	
HSIL	0	0	0		0	0	0	0	

Tableau 23 : Corrélations colpo-histologiques sur la biopsie cervicale et sur la pièce de conisation

Tableaux colposcopiques	Nombres de cas	Résultat histologique de la biopsie cervicale dirigée				P	Résultat histologique final de la pièce de conisation				P	
	52	Normal	Lésions de bas grade	Lésions de haut grade			Normal	Lésions de bas grade	Lésions de haut grade			Cancer
			CIN1	CIN2	CIN3			CIN1	CIN2	CIN3		
TAG1	16	0	16	0	0	0.0419	0	10	4	2	0	0.0271
TAG2	36	0	2	25	9		0	0	20	9	7	

DISCUSSION

I. Etude épidémiologique :

1- Fréquence des lésions cervicales intra-épithéliales :

Les néoplasies cervicales intra-épithéliales sont des lésions asymptomatiques.

Leur incidence et leur prévalence sont difficiles à préciser du fait de la reproductibilité imparfaite des critères de définition et des variations interobservateurs caractérisant les modalités de leur diagnostic (43,44).

Les données épidémiologiques récentes suggèrent une augmentation de l'incidence et de la prévalence des CIN (45,46) et une diminution de la moyenne d'âge des patientes porteuses de la lésion (45,47).

L'incidence annuelle est de cinq nouveaux cas pour 1 000 femmes de moins de 40 ans et la prévalence varie de 29 à 65 pour 1 000 (48).

Les lésions de bas grade (condylomes+CIN1) sont les lésions les plus fréquentes chez les femmes jeunes (49), alors que les lésions de haut grade (CIN2+CIN3) et les carcinomes micro-invasifs ne sont cependant pas rares à cet âge et ils sont souvent découverts dans les 2 à 3 ans suivant un frottis normal. Inversement, chez les femmes âgées de plus de 60 ans, ces lésions sont exceptionnelles si les frottis de dépistage ont toujours été normaux (47).

Il apparaît que les taux les plus bas, de l'ordre de 0,6%, ont été notés dans les populations islamiques (50) ; à l'inverse, une prévalence de 20% de CIN a été observée en Inde (50), ce qui représente le taux le plus élevé dans la littérature.

La prévalence est de 2,63% en Afrique du sud (51), de 4,3% au Kenya (52), alors que des taux de 15,6% et de 11,7% de CIN ont respectivement été rapportés au Zimbabwe et en Côte d'Ivoire (53). Mais, la comparaison de ces chiffres devrait tenir compte de paramètres en général méconnus ou non superposables à savoir : le taux

de couverture de la population à risque, les modalités de recrutement des patientes (dépistage occasionnel ou organisé) (54).

En France, Les frottis dits de bas grade (LSIL) représentent 1,5 à 1,8 %, soit 110 000 femmes par an. Les frottis de haut grade (HSIL) concernent environ 1 % de la population dépistée, soit 60 000 cas annuels (55).

Ainsi, une analyse rétrospective des résultats de 5 700 frottis cervico-utérins réalisés pendant une période de cinq ans et neuf mois (janvier 1984 à septembre 1989), en milieu hospitalier et dans des centres de Santé maternelle et infantile de Brazzaville, a montré que sur 3 088 frottis pathologiques, 200 cas de CIN prédominant chez des jeunes de 20 à 29 ans ont été identifiés. Ils se répartissaient en 174 CIN I et en 26 CIN II et CIN III (54).

Une étude prospective, réalisée par B.R. Soudre au Burkina-Faso, a montré que sur 1130 FCV réalisés sur une période de 7 mois (1990) la prévalence des lésions précancéreuses est de 50 cas soit 4,42 % (56).

Au Maroc, selon les résultats du registre des cancers de la région du grand Casablanca pour l'année 2004, l'incidence du cancer du col utérin est de 12,8 %. Celle des néoplasies intra-épithéliales n'a pas été étudiée.

Notre étude montre que seul 58 cas de néoplasies intra-épithéliales du col utérin ont été pris en charge dans notre formation sur une période de 04 ans (entre 2012 et 2016). Ce chiffre ne rejoint pas les études suscitées puisqu'il s'agit d'un dépistage individuel chez des patientes qui sont asymptomatiques ou qui ont consulté devant des signes d'appel. Le recrutement des patientes varie d'une année à une autre il atteint son maximum en 2015 (22 cas) et son minimum en 2013 (11cas).

Ce nombre réduit de patientes ne peut refléter le nombre réel de femmes présentant des lésions précancéreuses.

2- Age au moment du diagnostic :

L'âge jeune, autour de la trentaine, a été le facteur prédisposant de CIN le plus rapporté dans la littérature (54). L'âge moyen de survenue des lésions s'élève avec leur sévérité. On observe un pic de survenue des CIN3 entre 25 et 30 ans (58). La moyenne d'âge des patientes présentant un cancer invasif est de 51 ans, il survient en moyenne huit ans plus tard que le carcinome micro-invasif (58).

Chez les femmes de la tranche d'âge entre 13 et 22 ans, les anomalies cytologiques de bas grade régressent fréquemment et ne progressent que rarement, et les anomalies cytologiques de haut grade ne correspondent que dans 50 % des cas à une néoplasie de haut grade dont majoritairement une CIN2 (59).

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 d'avantage (60). 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 carcinogenèse, le risque de néoplasie de haut grade augmente également avec l'âge des patientes (2).

Selon les données du registre des cancers invasifs et in situ du col de l'utérus en Angleterre (60) : chez les femmes âgées de 20 à 24 ans, on constate une augmentation constante et significative du taux des CIN3, passant de 12,3% sur les enregistrements de 1989 à 19,3% sur ceux de 2004 (61), cela correspond à une incidence d'environ 3000 à 4000 cas de CIN3 chaque année.

Une campagne de dépistage de masse a été réalisée dans la région des Rhamnas (Centre-Sud du Maroc) par M.-A. Benhmidoune et son équipe (Service d'oncologie hématologie, CHU Mohamed VI de Marrakech), intéressant 861 femmes dont les âges variaient entre 17 et 82 ans, a montré que la tranche d'âge de 30 à 50 ans était la plus touchée par les lésions cervicales intra-épithéliales (de bas grade et

de haut grade), alors qu'aucun cas n'a été retrouvé aux âges extrêmes (moins de 20ans et plus de 60 ans) (62).

Dans notre série la moyenne d'âge est de 50.10 ans, avec des extrêmes de 31et 78 ans, et la tranche d'âge la plus touchée est celle entre 40 et 49 ans.

Ces résultats ne peuvent être élargis à défaut d'un système de dépistage organisé avec une bonne couverture de la population, ainsi que la consultation souvent tardive de nos patientes devant des symptômes alarmants.

3- Facteurs de risque :

3-1 Les facteurs infectieux :

3-1-1 Le Papillomavirus humain HPV :

a) Incidence de l'infection virale :

L'incidence cumulée de l'infection à HPV après le début de l'activité sexuelle est particulièrement élevée (2). Tous types d'HPV confondus, le risque cumulé d'infection diminue avec l'âge des femmes : il 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 (2).

Dans la population finlandaise, le risque pour une femme de contracter l'infection à HPV au cours de sa vie sexuelle est de 79% (63).

b) Prévalence de l'infection virale :

Quel que soit le type d'HPV, la prévalence de l'infection dépend à la fois du taux de contamination et de la persistance (2). L'infection par l'HPV16 présente le plus fort taux de persistance liée à son élimination à la fois plus faible et plus tardive (64).

Les prévalences varient selon les continents avec un taux maximal en Afrique. Elles varient également avec l'âge : les jeunes femmes débutant leur activité sexuelle

présentent, dans les 3 à 4 premières années, les taux les plus élevés (40 à 70%), diminuant ensuite jusqu'à 7 à 10% après l'âge de 50 ans (2).

L'étude de la prévalence de l'infection HPV au Danemark, en Islande, en Norvège et en Suède, utilisant la PCR sur des prélèvements vaginaux, montre des taux d'infection HPV de 54% entre 18 et 26 ans, et de 22% entre 27 et 50 ans (64). Dans ces deux tranches d'âge, la prévalence d'HPV16 est respectivement de 13,8 et 4%.

Dans une cohorte de 45000 femmes néerlandaises, la prévalence de l'infection HPV est maximale entre 23 et 25 ans, atteignant 24% quels que soient les résultats du frottis et 18,2% en cas de frottis normal (2).

L'équipe de El GNAOUI à l'Institut Pasteur du Maroc a réalisé une étude cas-témoins portant sur 52 cas de cancer du col traités au centre d'Oncologie de Casablanca et 52 témoins (femmes se présentant pour un FCV de dépistage systématique): la recherche de l'ADN viral par technique d'hybridation in situ, a montré que 76% des patientes sont HPV positives, comparées à 15% des sujets témoins.

Le typage HPV a montré que 63% des patientes avec cancer du col sont HPV 16/18 positives, 16% sont HPV négatives 33/31 et 21% HPV indéterminées (64).

Dans notre série aucune de nos patientes n'avaient bénéficié d'un typage HPV.

Par contre, l'infection à HPV dont le témoin est la présence de koilocytes était présente chez 46 patientes soit dans 79 % des cas.

3-2 Le comportement sexuel :

Les facteurs déterminants de l'infection par l'HPV à la fois chez l'homme et chez la femme, sont directement liés au comportement sexuel (67).

L'importance de la vie sexuelle dans l'épidémiologie du cancer du col est connue depuis Rigoni Stern en 1842 (68), puis elle a été mise en évidence pour les néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) (69,70).

Certains critères communs relatifs à la sexualité sont retrouvés chez la majorité des femmes atteintes du cancer du col :

- L'âge précoce des premiers rapports sexuels,
- L'âge précoce de la première grossesse,
- La multiplicité des partenaires,
- La multiparité.

L'âge précoce des premiers rapports sexuels :

Le col utérin de l'adolescente est à la fois plus exposé aux infections et plus vulnérable en raison de :

- l'éversion physiologique de la muqueuse glandulaire (épithélium monocouche plus exposé aux brèches permettant l'entrée du virus),
- l'immunodépression cellulaire et humorale locale chez l'adolescente(60).

Ceci le rend très vulnérable aux traumatismes subis lors des coïts et pendant l'accouchement. Ces traumatismes facilitent les transformations malignes des cellules du col utérin qui se caractérisent par un renouvellement cellulaire très rapide (71,72).

Une étude rétrospective au CHU Ibn Sina de Rabat (11), menée par S. Kessabi et portant sur 53 cas de patientes présentant des lésions cervicales intraépithéliales de haut grade et de bas grade recrutées sur une période de dix ans, a montré que 11% de ces patientes avaient un âge du mariage avant 16 ans, 6% entre 17 et 20 ans,

9% entre 21 et 28 ans, mais malheureusement l'âge du mariage n'était pas précisé dans 74% des cas.

La multiplicité des partenaires :

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 (2).

Certaines études montrent que l'incidence des infections augmente également avec le nombre de partenaires (61).

Certains auteurs font intervenir également le nombre élevé de rapports sexuels par semaine comme facteur d'aggravation de risque d'atteinte par l'HPV et donc de cancer cervical (73).

La multiparité :

La grande multiparité intervient en elle-même du fait de l'éversion de l'épithélium cylindrique pendant la grossesse, sans être le reflet de l'activité sexuelle (69,70,74).

Une étude menée par B.R. Soudre à Burkina-Faso, et portant sur 1130 FCV afin de déterminer les facteurs de risque des lésions cervicales intra-épithéliales les plus couramment rencontrés, a révélé que 86% des patientes ayant une CIN, ont accouché au moins 3 fois (75).

Une étude rétrospective au CHU Ibn Rochd de Casablanca, a montré que chez les patientes présentant un cancer du col utérin l'âge de la première grossesse était inférieur à 20 ans dans 45,31% des cas. Les grandes multipares ont représenté 63,37% des cas, puis les multipares 19,76% (76).

L'étude rétrospective menée par S. Kessabi au CHU Ibn Sina de Rabat (11) a montré que 37% des patientes étaient des grandes multigestes, 18,8% étaient des multigestes alors que 15% seulement étaient des paucigestes. 45,4% des patientes

étaient des grandes multipares, 28,5% étaient des multipares alors que 20,7% seulement étaient des paucipares.

Concernant les facteurs de risque liés aux comportements sexuels, les données de notre série se rapprochent des résultats suscités: 93.1% de nos patientes étaient des multigestes et multipares, alors que les patientes primigestes et primipares ne représentaient que 5.2% (03 cas).

Malheureusement les autres paramètres n'ont pas été précisés pour toutes les patientes.

3-3 La contraception orale :

Les données de la littérature concernant le rôle des différentes méthodes contraceptives dans la genèse des CIN sont en apparence contradictoires. En fait, leur interprétation est excessivement complexe et doit tenir compte de l'influence de nombreux tiers facteurs liés à l'activité sexuelle et aux modalités de dépistage des lésions cervicales (12).

Une enquête épidémiologique menée sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) attribue à la prise d'une contraception orale pendant plus de 8 ans un risque de cancer cervical multiplié par 2,2 (77). Pour les lésions intra-épithéliales, l'effet apparaît moins important (77), voire nul (78) ou protecteur (79).

La contraception par un diaphragme ou des préservatifs est associée à une diminution nette du risque de CIN attribuée au rôle protecteur contre les maladies sexuellement transmissibles dont l'HPV, et aux propriétés antivirales de certaines substances spermicides fréquemment associées à l'utilisation des diaphragmes et des préservatifs (78).

Une étude réalisée par l'IARC et reposant sur le suivi de près de 1900 femmes en Thaïlande, Philippines, Maroc, Brésil, Pérou, Paraguay, Columbia et en Espagne a montré que les femmes HPV positives pourraient avoir un risque 3 fois plus élevé de

développer le cancer si elles ont utilisé la pilule pendant 5 ans ou plus et 4 fois plus après 10 ans d'utilisation. L'emploi à long terme de la pilule n'augmente pas le risque de cancer cervical chez les femmes qui n'ont pas contracté l'HPV (80,71).

Pour Gerbaulet, aucune étude n'a pu démontrer une augmentation du risque par utilisation de contraception orale. Par contre une accélération de passage de dysplasie vers le cancer micro-invasif et un risque plus élevé de progression ont été signalés (81).

Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par le fait que les utilisatrices d'oestroprogestatifs sont d'avantage suivies sur le plan gynécologique que les autres et subissent par conséquent d'avantage de frottis. Ainsi un facteur de risque est contrebalancé par un facteur protecteur (82).

Dans notre série 37% des patientes utilisaient une contraception orale, et chez 63% l'utilisation ou non de moyen contraceptif n'a pas été précisée. Ceci ne permet pas de tirer une conclusion.

3-4 Le tabagisme:

Toutes les femmes infectées par l'HPV ne vont pas développer une néoplasie du col et le tabac pourrait être un cofacteur favorisant l'apparition de ces lésions. Les dérivés nicotiques présents dans le mucus cervical seraient impliqués dans la dérégulation de la réponse immunitaire favorisant ainsi la réplication virale (83).

Un autre constituant de la fumée : la cotinine est aussi retrouvée dans ce mucus même chez certaines femmes non fumeuses, peut être victimes du tabagisme passif (84).

Le tabac augmenterait également le risque d'évolution des lésions. Il semble être un autre facteur de risque de récurrence (85) et il est significativement associé au développement du cancer invasif du col.

Il existerait un effet dose, le tabagisme modéré multiplie par 3 le risque d'apparition des lésions de haut grade, le tabagisme important (plus d'un paquet par jour) le multipliant par 4 (71,86).

En collaboration avec une dizaine de gynécologues à Bruxelles, L.Thirry a réalisé en Septembre 2000 une enquête sur l'influence du tabagisme chez 1035 femmes dont le comportement à l'égard de la cigarette avait été stable durant les 10 dernières années précédentes : L'analyse de ces résultats montre 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 sont trois fois plus fréquentes chez les fumeuses (71,84).

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 (84). Ainsi, le tabac semble empêcher la guérison spontanée des lésions précancéreuses et permet l'évolution vers le cancer établi (71, 84).

Certains auteurs ont mis en évidence que le tabagisme passif entraîne un risque d'apparition des lésions cervicales intra-épithéliales qui dans un tiers des cas, sont de haut grade (80,84 ,86).

3-5 Le niveau socio-économique :

Une étude évaluant les aspects cytologiques et épidémiologiques de 946 femmes camerounaises présentant des néoplasies cervicales intra-épithéliales, menée par B.Nkegoum, et basée sur le registre des FCV réalisés au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital central de Yaoundé, a montré que 64% des

lésions précancéreuses sont observées chez des femmes de bas niveau socioéconomique alors que 9% seulement sont notées chez des femmes de niveau socioéconomique élevé (87).

Une autre étude réalisée au Congo sur une population de 5700 femmes 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 (54).

Dans notre série, 46.6% de nos patientes étaient de bas niveau socio-économique, 43.1% de moyen niveau socio-économique alors que 10.3% seulement étaient de bon niveau socio-économique.

3-6 Autres facteurs de risque :

3-6-1 Le statut immunitaire :

HIV et néoplasies cervicales intra-épithéliales :

De nombreux travaux font état d'une détection plus fréquente des HPV, d'une plus grande persistance, d'une fréquence plus élevée d'anomalies cytologiques et d'un risque accru de dysplasies de haut grade (88). Certains auteurs suggèrent que l'immunodépression causée par l'HIV pourrait jouer un rôle de cofacteur (89) en exacerbant la réplication de l'HPV au niveau cervical, et cela en fonction du degré d'immunosuppression.

3-6-2 Les facteurs diédétiques :

La carence en vitamine A (rétinol) ou d'un de ses précurseurs est parfois évoquée, mais leur rôle exact dans l'apparition des néoplasies du col utérin reste encore mal connu (90,91).

3-6-3 Les facteurs génétiques :

Un rapport récent a conclu que la présence du gène HLA-DRB1 (92) avait un effet protecteur vis-à-vis du cancer du col de l'utérus. A l'inverse, le polymorphisme des antigènes HLA de classe I et II, Tap 1, Tap 2 et le killer immunoglobuline-like receptor (KIR) peuvent prédisposer des individus au développement de dysplasies cervicales et de cancers (93).

II. Dépistage des lésions cervicales intra-épithéliales :

Au Maroc, et comme les autres pays en voie de développement, le cancer du col utérin occupe le deuxième rang après celui du sein, il est souvent diagnostiqué à un stade avancé. Néanmoins, l'incidence du cancer du col invasif a diminué dans les pays développés grâce à la généralisation et l'organisation des activités du dépistage.

Le succès d'un dépistage en général est lié à un système organisé avec une bonne couverture de la population, à des prélèvements adéquats avec des tests sensibles et reproductibles, et à des contrôles de qualité nécessaires à toutes les étapes (94).

Chez nous, il n'existe aucun programme de dépistage organisé. Le dépistage est individuel avec seulement des campagnes ponctuelles lancées par les Organisations non gouvernementales (ONG) travaillant dans ce domaine (63).

De même, le dépistage du cancer du col en France n'est pas organisé sur le plan national, mais il existe des dépistages organisés dans cinq départements : le Bas-Rhin, le Doubs, l'Isère, le Haut-Rhin et la Martinique (95), dans le reste, il est laissé à l'initiative individuelle de chaque femme. Ainsi, une part importante de la population est largement voire trop dépistée (environ 1/3) voire pire, sur-traitée, un

second tiers n'est pas dépisté régulièrement et un dernier tiers de la population n'est jamais dépisté (94).

Dans les pays où le dépistage est organisé, l'âge du début du dépistage diffère d'un pays à l'autre et varie entre 20 et 30 ans (60).

1- Le frottis-cervico-vaginal :

La sensibilité de la cytologie cervicale à détecter les lésions de haut grade du col utérin est imparfaite, elle varie entre 30 et 80% environ selon les études internationales (94,96).

Ainsi, le frottis n'a de sens que s'il est assez fréquent pour pouvoir rattraper un faux-négatif à un stade encore favorable (96).

1-1 Conditions optimales du prélèvement du FCV :

Nous estimons qu'un à deux tiers des faux négatifs de la cytologie cervicale sont dus à un mauvais prélèvement (97).

Ainsi, afin d'éviter les erreurs qui empêchent une interprétation correcte, le prélèvement doit respecter les conditions suivantes :

- Le frottis devrait être effectué à distance des rapports sexuels (48 heures), en dehors des périodes menstruelles, de toute thérapeutique locale ou d'infection, et si nécessaire, après traitement oestrogénique chez la femme ménopausée.
- Il faut éviter de faire le toucher vaginal avant le frottis et d'utiliser un lubrifiant.
- Le col doit être parfaitement exposé à l'aide d'un speculum.

Qualité du frottis :

Les frottis considérés comme non interprétables correspondent à 1% à 2% de la totalité des frottis de routine (98).

Les raisons qui empêchent l'interprétation de ces frottis sont : (95)

- La pauci-cellularité, surtout pour le frottis conventionnel,
- La présence d'hématies ou de cellules inflammatoires,
- Un défaut de fixation.

La présence de cellules endocervicales est le témoin d'une bonne représentativité de la jonction squamo-cylindrique; elles sont importantes à analyser pour détecter une éventuelle lésion de l'épithélium cylindrique endocervical (95).

Leur absence ne correspond plus à un critère rendant le frottis non interprétable dans le système de Bethesda 2001 (36), mais elle doit être mentionnée dans le compte rendu, et c'est au clinicien de décider éventuellement de refaire le prélèvement en fonction de la situation anatomique de la jonction squamocylindrique.

Avec le prélèvement, un document comprenant les renseignements cliniques suivants est adressé au laboratoire ou au cabinet de cytologie : (98)

- le prénom et le nom de la patiente;
- la date du prélèvement;
- la date de naissance;
- la date des dernières règles ou indiquer si la femme est ménopausée;
- 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 intrautérin).

1-2 Le frottis conventionnel : (ou selon Papanicolaou)

1-2-1 Technique du frottis conventionnel:

Le prélèvement doit concerner la totalité de l'orifice cervical externe et l'endocol. Il est recommandé d'utiliser une spatule d'Ayre associée à une brosse, ou un Cervex Brush® ou une spatule d'Ayre modifiée qui permettent de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol (Figure 43).

Le matériel prélevé est étalé de façon uniforme. La fixation doit être réalisée immédiatement (99).

Les performances du frottis conventionnel ont été analysées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en 1998 sur des publications sélectionnées entre 1992 et 1998 (100).

La sensibilité varie de 32 à 73% et la spécificité varie de 40 à 83% si le seuil de détection est une LSIL. Alors que la sensibilité est entre 32 et 98% et la spécificité varie de 57 à 82% si le seuil de détection est une HSIL (99).

1-3 Le frottis en milieu liquide :

1-3-1 Technique du frottis en milieu liquide:

Le frottis en milieu liquide correspond à un prélèvement qui met les cellules en suspension dans un liquide de conservation. Pour le clinicien, le prélèvement se fait en utilisant une brosse en plastique qui peut prélever la jonction squamocylindrique et l'endocol ou en combinant l'usage d'une spatule et d'une brosse endocervicale (99).

Le matériel prélevé est ensuite immédiatement rincé dans le flacon qui contient un fixateur permettant le transport au laboratoire. Une brosse sécable peut être utilisée et laissée dans le flacon. Le clinicien n'a plus à prendre en charge l'étalement qui se fait au laboratoire (99) (Figure 43).

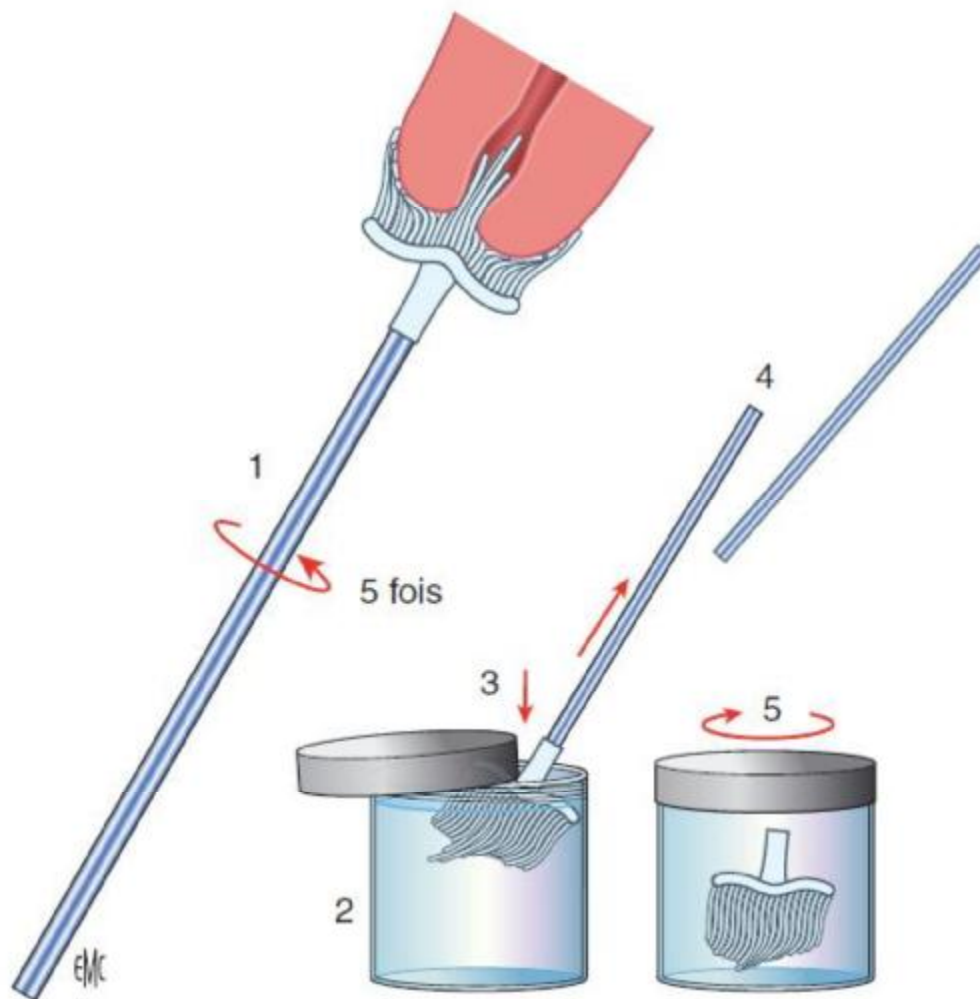


Figure 43 : Méthode du prélèvement cervical pour cytologie en milieu liquide

(Préparation SurePath®) (101)

Balayer 5 fois le col avec la brosse (Cervex-Brush®) (1), déposer la brosse détachable dans le flacon (2) en la bloquant grâce au couvercle (3) et retirer le manche (4), introduire s'il y a lieu après l'avoir coupée l'extrémité de la brosse d'endocol, agiter le flacon soigneusement refermé (5).

L'étalement en couche mince qui résulte de ces techniques élimine une grande partie des cellules inflammatoires, de la nécrose et des hématies, aboutissant à « un nettoyage » de l'étalement. Il permet d'éviter la plupart des artefacts de

superposition du frottis conventionnel, mais la dispersion du matériel cellulaire supprime aussi des repères visuels habituels (99).

Beaucoup d'études ne font que comparer les taux respectifs de détection des anomalies par les deux techniques cytologiques, sans confirmation histologique.

L'évaluation de l'ANAES en 2002 a porté sur 17 études avec contrôle histologique et neuf études sans contrôle biopsique (99).

Le taux de détections des LSIL est augmenté de manière significative dans toutes les études. Le taux de détections des HSIL est le plus souvent augmenté mais ne l'est pas toujours de manière significative. Sur les études retenues, la sensibilité est le plus souvent supérieure à celle du frottis conventionnel, mais la différence n'est pas significative. Les données ne permettaient pas de conclure sur la spécificité (99).

1-4 Interprétation du FCV : SYSTEME BETHESDA 2001

Il s'applique quelle que soit la technique du prélèvement. (Voir Annexe 2) (102).



Figure 44 : FCV inflammatoire (103)

- En haut : Papanicolaou x40: cellules intermédiaires (flèche orange), amas de cellules endocervicales (flèche noire), cellules inflammatoires (flèche bleue)
- En bas : Papanicolaou x20: cellules superficielles (flèche bleue), cellules intermédiaires (flèche orange)

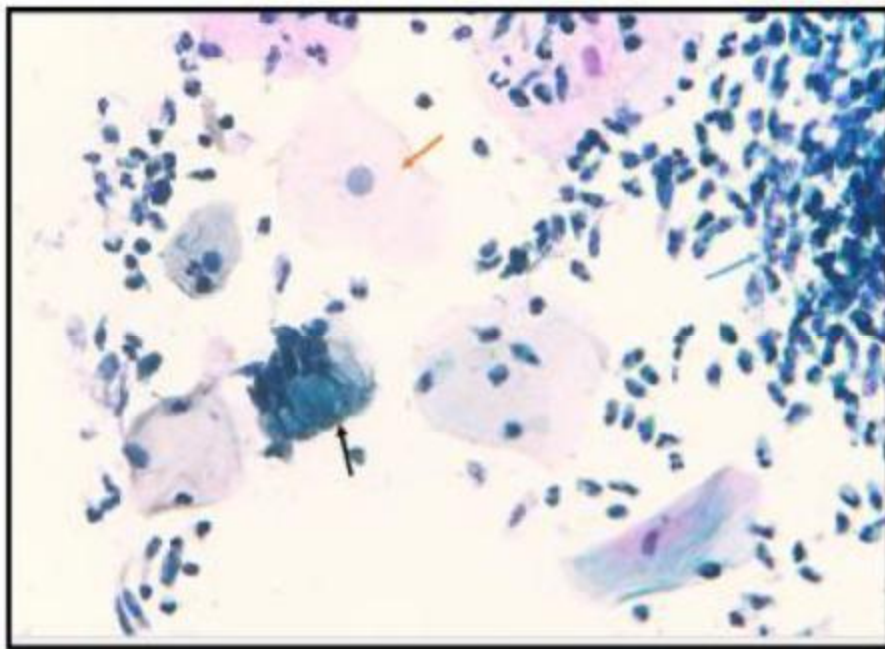
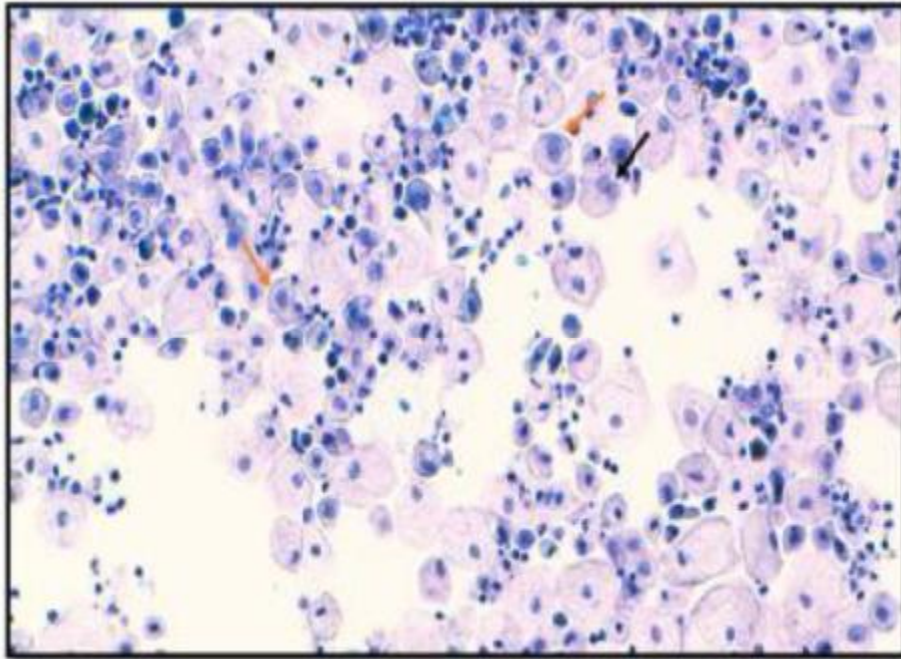


Figure 45 : FCV sub-atrophique (103)

Papanicolaou x20: lésion de bas grade (LSIL) □ Cellules intermédiaires aux noyaux augmentés de taille, aux contours irréguliers (flèche orange), binucléation (flèche noire).

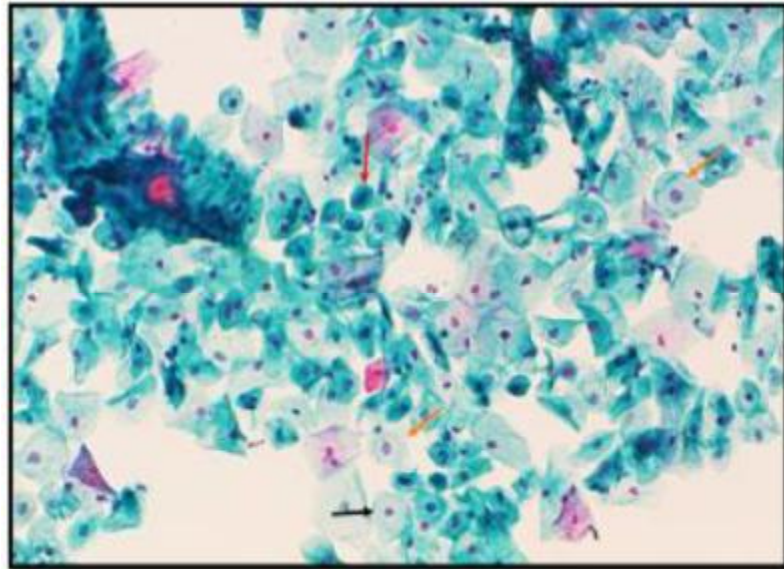


Figure 46 : FCV ASC-US (103)

□ En bas : Papanicolaou x20: atypies de signification indéterminée (ASCUS) □ Cellules intermédiaires aux noyaux incisurés, légèrement augmentés de taille, aux contours réguliers, à chromatine homogène (flèche orange), cellule intermédiaire normale (flèche noire), cellules parabasale normales (flèche rouge)

□ En haut : Papanicolaou x40: atypies de signification indéterminée (ASCUS) □ Cellules intermédiaires aux noyaux incisurés, légèrement augmentés de taille, aux contours réguliers, à chromatine homogène (flèche orange), cellule parabasale normale (flèche noire).

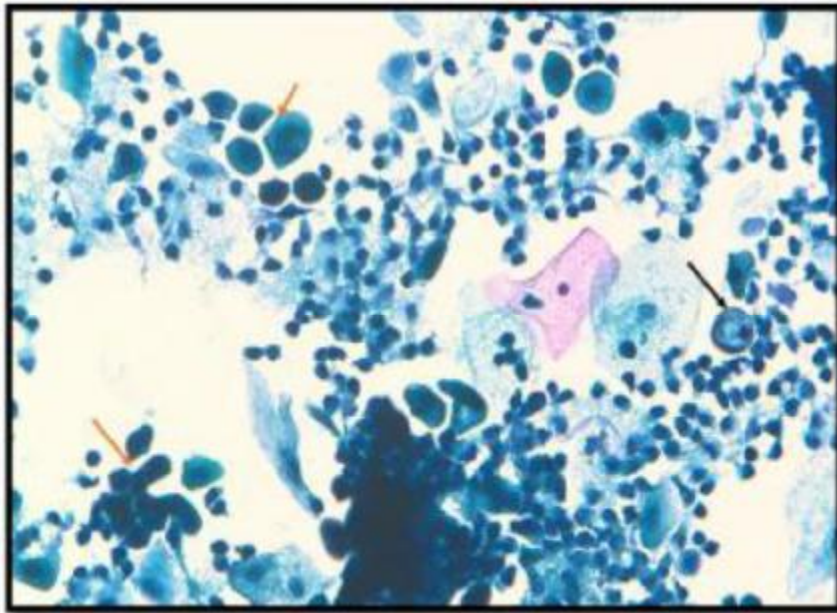


Figure 47 : Suspicion d'ASC-H (103)

Papanicolaou x40: suspicion d'atypies de haut grade (ASC-H) □ Anas de cellules basales et parabasales aux noyaux augmentés de taille, aux contours irréguliers, hyperchromatiques (flèche orange)

1-5 Modalités du dépistage primaire par FCV :

Les recommandations françaises confirmées très récemment par la Haute Autorité de santé (HAS) préconisent un dépistage par frottis cervical chez toutes les femmes ayant eu des rapports sexuels, à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans (104).

Deux frottis sont réalisés à un an d'intervalle puis ils sont répétés tous les trois ans s'ils sont normaux (60).

L'utilisation du frottis cervical comme examen de dépistage avant l'âge de 25 ans reste controversée. A ce jour, aucune étude randomisée ne valide la pratique

d'un dépistage plus précoce. L'impression de bénéfice individuel prévaut souvent malgré l'absence de preuves d'efficacité ou de rapport bénéfice-risque favorable (60).

Pour les femmes âgées de plus de 65 ans, Raphaël Meyer et al ont mené une étude rétrospective multicentrique à partir des données de trois laboratoires de cytopathologie de la région Rhône-Alpes, sur une population de 53 644 femmes de plus de 65 ans chez qui un frottis a été réalisé entre 2004 et 2008, afin d'étudier la fréquence des lésions cytologiques chez les femmes âgées de plus de 65 ans dont le rythme de suivi cytologique antérieur avait été normal et suffisant. Les résultats de cette étude ont été en faveur de la poursuite du dépistage du cancer du col de l'utérus jusqu'à 70 voire 75 ans à un rythme de trois à cinq ans (105).

1-6 Données de la littérature :

Une étude réalisée par Arthur N'Golet (54), montre que sur 3088 frottis pathologiques, 200 cas de néoplasies cervicales intra-épithéliales ont été identifiées, dont 174 sont des lésions de bas grade, alors qu'uniquement 26 sont des lésions de haut grade.

Le centre de regroupement informatique et statistique de données d'anatomocytopathologie en Île-de-France (CRISAPIF) a fait une enquête pour évaluer le pourcentage et la répartition des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus en Île-de-France diagnostiqués par le FCV selon le système de Bethesda (106). Le taux des lésions de bas grade en 2002 était de 1,5% et celui des lésions de haut grade est de 0,30%. Le taux d'ASC-US était de 1,5%, taux très inférieur à celui publié dans la littérature nord-américaine (107).

L'étude réalisée par B. Nkegoum (87) a montré que sur 13 524 frottis interprétables, 7% ont montré des lésions précancéreuses dont 70% de étaient de haut grade et 30% uniquement de bas grade.

Dans notre étude, les lésions précancéreuses de haut grade représente 69% alors que celles de bas grade ne représentent que 31%.

2- Le typage viral : Test HPV :

Le test HPV détecte par biologie moléculaire la présence du virus HPV dans les cellules du col utérin. Il se fait selon différentes techniques, parmi elles, la capture d'hybrides et la PCR sont les plus largement utilisées. Il est généralement pratiqué sur le même prélèvement que le frottis, sous réserve qu'il soit fait en phase liquide avec un milieu de transport validé pour la biologie moléculaire (108).

Pour les lésions de haut grade, la sensibilité d'un test combiné frottis + test HPV est d'environ 30 à 35% supérieure à celle du frottis seul. En revanche, la sensibilité du test HPV seul est pratiquement équivalente à celle d'un test combiné suggérant une évolution vers cette stratégie plus économique (109).

La compilation de sept essais randomisés disponibles dans la littérature (110,111) indique que le risque relatif pour la détection des lésions de haut grade (CIN2+3) avec un test HPV à la première visite est de 1,6 comparé à la cytologie seule signifiant que le test HPV détecte instantanément 60% de plus de CIN de haut grade comparé à la cytologie. De ce fait la protection significative attribuée à cet outil de dépistage vis-à-vis des CIN3 et du cancer invasif est un des arguments puissants à sa mise en oeuvre (96).

En pratique, un test HPV négatif offre une garantie de protection contre les CIN3+ sur le long terme (au moins six ans), et autorise un espacement du dépistage en toute sécurité à trois ans, voire cinq ou huit ans (96).

Ceci rejoint le résultat d'un suivi longitudinal de cohortes (112), qui a montré que le taux de lésions précancéreuses à six ans reste proche de zéro (0,25 pour

10000) dans les groupes HPV négatifs au départ alors qu'il est quatre fois plus élevé dans les groupes frottis négatif au départ (96).

Bien que les bénéfices énoncés plaident en faveur d'un test moléculaire dans le dépistage, le remplacement de la cytologie par le seul test HPV en dépistage a rencontré quelques résistances de mise en oeuvre surtout du fait de la spécificité limitée du test HPV susceptible de générer des inquiétudes et des sur-traitements, sachant qu'avant 30 ans, beaucoup d'infections sont transitoires et les anomalies sont passagères ou peu évolutives (96).

L'emploi le plus intéressant du dépistage primaire serait ainsi d'utiliser le test HPV seul en première intention (sensible), suivi d'un triage cytologique (spécifique) des femmes HPV positives (94).

En pratique clinique :

Le génotypage permet d'identifier les femmes les plus à risque :

- Ø Une cytologie négative avec HPV16/18+ correspond à un risque de lésion CIN3 sous-jacente d'environ 10%, c'est une indication à la colposcopie immédiate(113).
- Ø L'incidence cumulée à dix ans à développer une CIN3+ pour les femmes HPV 16 et 18 positives est respectivement de 17 et 14% comparée à 3% pour celles porteuses d'un autre type de papillomavirus dit à risque (114).
- Ø L'utilisation combinée de la cytologie et du test HPV permet d'améliorer la sensibilité du dépistage, et d'identifier parmi les femmes dont le résultat du frottis est à la limite de la significativité, celles qu'il faut orienter en colposcopie (96).

Ø En France, le test HPV n'est aujourd'hui indiqué par la HAS et pris en charge par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) que dans une seule indication : la prise en charge d'un FCV de type ASC-US, cette recommandation est justifiée, d'une part, en raison du faible risque de lésion de haut grade en cas de FCV ASC-US (moins de 20%) et par conséquent du risque de réaliser une colposcopie inutile, voire un traitement injustifié, mais aussi en raison de l'excellente valeur prédictive négative du test HPV dans cette indication (115).

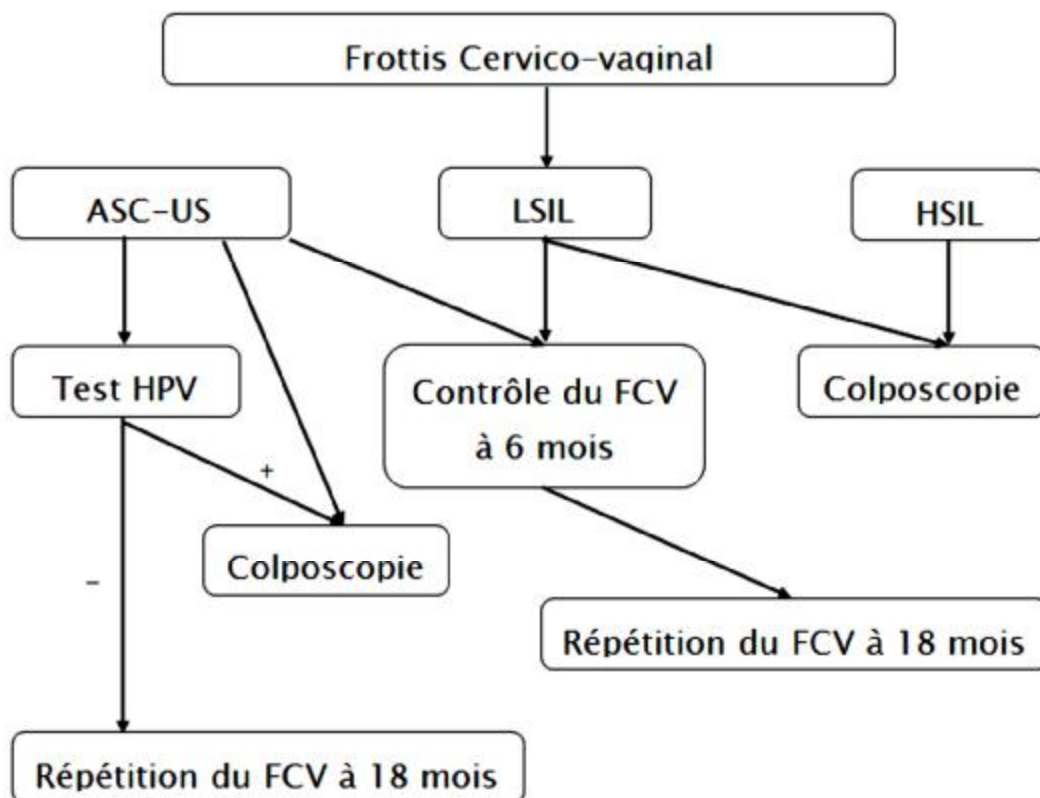


Figure 48 : Algorithme décisionnel simplifié dans le cadre des recommandations de dépistage des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus en France (115)

3- Marqueurs biologiques :

Les difficultés pratiques rencontrées par les cytologistes dans l'identification des cellules anormales et en particulier, des « atypies mineures », ont conduit à rechercher de nouveaux marqueurs, grâce à l'immunohistochimie et l'immunocytochimie, susceptibles de rendre plus sensible et surtout spécifique l'approche cytologique (116).

3-1 La protéine p16 :

Il s'agit d'une protéine cellulaire dont l'accumulation dans le cytoplasme est liée au blocage de pRB par l'oncoprotéine E7, propre à tous les HPV oncogènes, ainsi elle témoigne de l'expression de l'oncogène viral E7 (42).

La surexpression de la protéine p16 est liée à une interférence entre l'expression de l'oncogène viral E7 et le produit du gène de la protéine du rétinoblastome (pRb), la libération d'E2F induite par le lien entre E7 et le gène pRb aboutit à un important rétrocontrôle négatif sur la répression de la transcription du gène de la protéine p16 (2).

Cette surexpression est donc présente dans presque la totalité des néoplasies intra-épithéliales de haut grade et des cancers du col utérin (2). Elle est localisée au niveau des couches basales de l'épithélium malpighien dans les lésions de bas grade et remonte dans les couches intermédiaires et superficielles dans les lésions de haut grade.

La détection de la protéine p16 par immunocytochimie associée à une analyse morphologique ou à un score morphologique sur des frottis prélevés en milieu liquide et diagnostiqués ASC-US ou LSIL a permis d'obtenir une sensibilité comparable et une meilleure spécificité que le test HPV pour prédire une lésion de haut grade dans toutes les études publiées (117,118).

3-2 Le Ki 67 :

Le marquage nucléaire de Ki-67 ou Mib1 permet d'établir un index de prolifération. Il est augmenté dans les lésions intra-épithéliales de haut grade (119). Cependant, l'index de prolifération seul ne permet pas toujours de différencier une lésion intra-épithéliale des modifications réactionnelles ou de régénération (2).

Une étude européenne incluant 27 000 patientes a analysé la performance de ce double marquage dans le dépistage primaire et le triage des ASC-US et des LSIL. Les résultats préliminaires montrent que le double marquage par la p16 et le Ki67 donne une sensibilité plus élevée que la cytologie pour détecter les lésions de haut grade avec une spécificité comparable (2,120).

3-3 ProEx C:

Le dosage immuno-cytochimique par l'anticorps ProEx C cible l'expression de la topo-isomérase-II- α et la protéine-2 d'entretien de minichromosome (MCM : minichromosome maintenance), qui sont deux protéines surexprimées dans les lésions intra-épithéliales de haut grade et les cancers du col utérin (121).

III. Diagnostic des lésions cervicales intra-épithéliales :

1- Circonstances de découverte :

Les lésions précancéreuses sont asymptomatiques et inapparentes à l'examen au spéculum, elles sont découvertes le plus souvent par le frottis cervico-vaginal de dépistage ou peuvent être associées à d'autres signes cliniques eux même révélateurs de lésions prédisposantes à type de métrorragies, leucorrhées, douleurs pelviennes ou cervicites à répétition. Dans notre série, les signes révélateurs ont été notés dans 90% des cas.

2- La colposcopie : la clé de voute du diagnostic

La colposcopie est l'examen du col avec une loupe binoculaire stéréoscopique de faible grossissement, dotée d'une puissante source de lumière (122). Elle permet le grossissement du col utérin lors de l'examen visuel permettant ainsi de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse, d'en préciser la topographie et de diriger les biopsies afin d'aboutir au diagnostic des lésions (2).

2-1 Historique :

On attribue la paternité de la colposcopie à Hinselman de Hambourg en 1925 qui était le premier à décrire l'équipement colposcopique de base et son utilisation et à établir les fondements de la pratique colposcopique.

La première inspection du col à la loupe ait été réalisée par Mencaglia, Perino et Pilardi en Italie en 1922 (123).

C'est Schiller qui a utilisé le premier en 1928 le test au lugol. L'intérêt de l'acide acétique a été démontré plus tard, en 1938, encore par Hinselman.

Les premières photographies ont été réalisées par Treit en Allemagne en 1942.

2-2 Bases théoriques de l'image colposcopique :

L'image colposcopique correspond à la visualisation du tissu conjonctif à travers un écran qui est l'épithélium de recouvrement. Elle dépend donc :

∅ du tissu conjonctif: de sa structure, de sa vascularisation, d'une éventuelle inflammation,

∅ de l'épithélium : de son épaisseur, de ses modifications éventuelles avec les réactifs habituellement utilisés.

- ainsi le col normal est uniformément rose,
- lorsque l'épithélium de recouvrement est absent, ou très mince, le col apparaît rouge car le stroma sous-jacent est mieux visible. Il est également rouge quand le stroma est congestif,
- au contraire quand l'épithélium de recouvrement est très épais, le col est plus ou moins blanc,
- l'aspect des vaisseaux est un critère important et nous décrirons les différents aspects.

L'image colposcopique est importante à considérer après application d'acide acétique à 3% : il va pouvoir se produire un blanchiment qu'on appelle réaction acidophile lié à la coagulation des protéines de l'épithélium malpighien lorsqu'il est anormal, à la modification de la dispersion de la lumière liée à l'augmentation de la taille des noyaux, à l'augmentation de leur densité optique et aux modifications de la chromatine (124,125) :

∅ Lorsque l'épithélium malpighien est normal, il comporte de grandes cellules à cytoplasme inerte et un petit noyau non actif : on n'a pas de réaction acidophile, le col reste rose.

- Ø Lorsqu'il existe une métaplasie, l'épithélium comporte plusieurs assises de cellules de réserve à cytoplasme et à noyau actifs, les cellules sont petites et plus denses et il y a une réaction acidophile opalescente.
- Ø En cas de néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN), les cellules sont petites, très actives avec des noyaux plus volumineux, l'épithélium est riche en protéines et la réaction acidophile est opaque et mate. L'importance de la réaction acidophile est corrélée au degré de CIN, plus importante et persistant plus longtemps dans les lésions de haut grade, mais elle peut être minorée par un amincissement de l'épithélium lié à une abrasion.
- Ø Les lésions virales à papillomavirus humains (HPV) comportent des cellules à noyau volumineux, souvent multiples, ce qui entraîne une réaction acidophile d'un blanc brillant, neigeux, survenant plus tardivement. Le blanchiment de l'épithélium est extrêmement variable, il dépend en outre de la production de kératine en surface.

L'application de solution iodo-iodurée de lugol colore en brun-acajou les cellules matures contenant du glycogène de l'épithélium malpighien. Il n'y a pas de coloration si les cellules sont indifférenciées ou immatures.

Au total, la corrélation de ces différents aspects permet de différencier les aspects normaux et anormaux (124).

2-3 Matériel de colposcopie et instruments nécessaires :

2-3-1 Matériel de colposcopie:

Le colposcope est une loupe binoculaire qui, comme un microscope, se compose d'un oculaire et d'un objectif permettant un grossissement variable, couplée à un système d'éclairage puissant qui éclaire la région à examiner (124).

Le système optique est caractérisé :

- Ø Par sa profondeur de champ et sa distance focale qui doit être comprise entre 250 et 300 mm permettant des manipulations faciles sous contrôle optique ;
- Ø Les modalités de grossissement : selon le type de grossissement, il existe plusieurs sortes de colposcope :
 - modèles à grossissement unique : en général de 8 à 15, le plus souvent 10 ou 12,
 - modèles à grossissements multiples pouvant varier de 5 à 50. Le grossissement 5 n'est guère utile ; au-dessus de 25, quelle que soit la source de lumière, l'éclairage n'est pas suffisant pour en tirer réellement partie,

Un filtre vert peut être interposé, utile pour l'observation des vaisseaux qui sont mieux visibles, apparaissant en noir.

Les sources lumineuses ont considérablement évolué : les lampes à incandescence ont fait place aux sources halogènes ou aux diodes électroluminescentes (LED) permettant un éclairage parfait.

Enfin, il est précieux, voire indispensable, de disposer de possibilités d'iconographie pour l'archivage des résultats dans le dossier médical, pour l'enseignement ou d'éventuelles publications.

Actuellement, on constate l'émergence de vidéocolposcopes composés d'une caméra sur pied reliée à un moniteur vidéo où l'observation ne peut se faire que sur l'écran (124).



Figure 49 : Colposcope couplé à un système vidéo (Service de GO II CHU Hassan II de Fès)

2-3-2 Instruments nécessaires:

En plus du colposcope, il faut en outre disposer d'un certain nombre d'instruments :

- Ø Des spéculums : pour une exposition parfaite du col utérin.
- Ø Des pinces à pansement.
- Ø Des spéculums endo-cervicaux de Koogan ou de Burke sont parfois nécessaires pour la visualisation de la jonction ;
- Ø Des aspiglares et des Coton-Tige® pour se débarrasser de la glaire, gênante quand elle est épaisse et colorée ;
- Ø Des pissettes pour l'application d'acide acétique et de lugol évitent les souillures des verres à pied.
- Ø Des pinces à biopsie pour faire des biopsies après localisation colposcopique des lésions.

Le choix de la taille est important : ni trop grande qui entraînerait souvent un saignement, ni trop petite qui prélèverait un échantillon parfois insuffisant pour le pathologiste.

- Ø Un appareil d'électrocoagulation : pour réaliser exceptionnellement une hémostase.
- Ø Une curette de Kevorkian pour éventuellement faire un curetage de l'endocol (124).

2-4 Conduite de l'examen colposcopique:

2-4-1 Période de réalisation de l'examen:

Chez la femme en période d'activité génitale, il devrait être réalisé idéalement en première phase du cycle pour bénéficier de l'ouverture du col liée à l'imprégnation oestrogénique.

Chez la femme ménopausée il devrait être réalisé après préparation aux estrogènes par voie locale ou générale (124).

2-4-2 Déroulement de l'examen :

La colposcopie comporte trois temps successifs :

- Ø Examen sans préparation,
- Ø Examen après application d'acide acétique à 3%,
- Ø Examen après application de solution de lugol.

a) Examen sans préparation :

L'examen se complète après avoir débarrassé le col de ses sécrétions en prenant garde de ne pas le faire saigner par un essuyage traumatisant, c'est l'intérêt de la pissette de sérum physiologique.

- Ø L'épithélium de recouvrement du col est normalement rose uniforme.
- Ø C'est le moment de l'examen où on visualise le mieux les vaisseaux. S'ils existent, il faut analyser avec soin leur disposition, leur trajet, leur calibre (124).

b) Examen après application d'acide acétique à 3% :

Après un temps d'attente de 30 secondes à 1 minute.

- Ø Lorsque le col est normal, il n'y a pas de blanchiment de l'épithélium malpighien qui pâlit à peine.
- Ø L'épithélium cylindrique devient facile à identifier constitué de papilles coalescentes : celles-ci sont arrondies en petits « grains de raisin », parfois plus allongées en « doigts de gant », translucides (Figure 52 B et C).
- Ø La jonction pavimento-cylindrique peut être identifiée souvent surlignée de blanc traduisant le surplomb de l'épithélium malpighien au-dessus du glandulaire. Elle est située de façon variable, idéalement à l'orifice anatomique du col, souvent plus ou moins extériorisée sur l'exocol chez la

femme en phase d'activité ovarienne, parfois intériorisée et il faut s'acharner à la visualiser en entrouvrant le col à la pince ou en utilisant un spéculum endocervical. Cette zone est très importante car c'est à ce niveau que débutent les lésions. Quand elle est identifiée, la colposcopie est dite concluante, significative ou satisfaisante (124).



Figure 50 : Aspect rose d'un col normal à l'examen sans préparation (124)

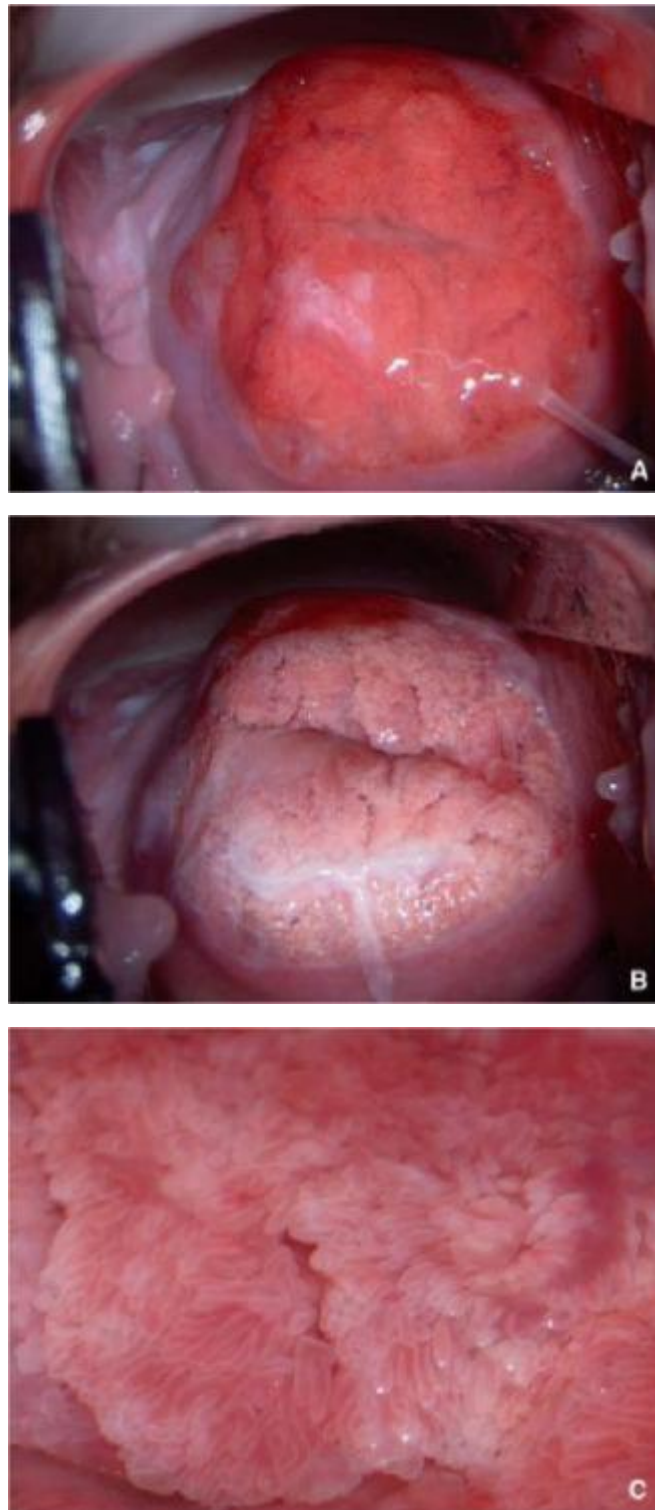


Figure 51 (124):

A : Aspect anormal, rouge, d'un col à l'examen sans préparation

B : Après application d'acide acétique on voit que cette zone rouge est un ectropion

C : Même col au fort grossissement qui montre les papilles cylindriques

c) Examen après application de solution de lugol:

C'est le test de Schiller.

Ø La solution iodo-iodurée colore en brun-acajou l'épithélium malpighien lorsqu'il est normal, c'est-à-dire différencié et mature, car il contient du glycogène dans ses couches superficielles.

Ø Les zones où il n'y a pas d'épithélium malpighien ou un épithélium malpighien anormal ne se colorent pas et sont dites iodo-négatives (124).

2-5 Résultats de l'examen colposcopique :2-5-1 Images colposcopiques élémentaires :a) Sans préparation : Plusieurs constatations sont possibles :

Ø Zone rouge: (Figures 51 A et 52 A).

Il faut distinguer un col très rouge de celui à peine congestif, apprécier l'existence de vaisseaux qu'on voit mieux au filtre vert.

Ø Vaisseaux: il faut noter leur topographie, leur répartition diffuse ou limitée à certains secteurs du col, leurs trajets et leurs calibres.

Ø Zones blanches:

Si elles ont une surface relativement plane, et qu'elles desquament quand on les racle avec une spatule : il s'agit de leucoplasie.

Si elles ont une surface irrégulière d'un blanc neigeux, et qu'elles ne desquamant pas, il s'agit de condylome verruqueux.

Ø Zones jaunes: il s'agit de zones de nécrose en imminence d'ulcération et donc très péjoratives.

Ø Kystes glandulaires: formations arrondies sous-épithéliales avec vaisseaux étirés en surface, de coloration variable selon leur ancienneté, translucides et volontiers en saillie lorsqu'ils sont de constitution récente, plans et de couleur blanchâtre, voire jaunes lorsqu'ils sont anciens (124).

b) Après acide acétique :

- Ø Les papilles cylindriques: formations rosées translucides arrondies en « grains de raisin », parfois plus allongées en «doigts de gant», mieux visibles au fort grossissement (Figure 51 B et C). Leur identification est synonyme d'épithélium glandulaire.
- Ø Une zone blanche: apparaissant à ce stade de l'examen, la réaction acidophile
- Ø (Figure 52 B) peut revêtir différents aspects selon :
 - Ø sa rapidité d'apparition : parfois immédiate, quelquefois tardive ;
 - Ø son intensité : parfois très discrète ou au contraire très intense ;
 - Ø sa tonalité : blanc opaque ou brillant, parfois même neigeux ;
 - Ø son caractère homogène ou avec surimpression vasculaire :
 - o si les vaisseaux sont perpendiculaires à l'épithélium ils apparaissent sous forme d'une ponctuation rouge;
 - o si les vaisseaux sont parallèles à l'épithélium, ils apparaissent sous forme d'un réticulum qu'on appelle mosaïque.
 - o Qu'il s'agisse de ponctuation, de mosaïque ou d'association des deux, il faut apprécier la régularité ou au contraire l'irrégularité des piquetés ou des réticulums vasculaires, leur espacement, une éventuelle impression de relief qui est un signe de gravité ;
- Ø ses contours : ils correspondent en général à une lésion stable s'ils sont bien définis alors qu'ils correspondent à une lésion évolutive s'ils sont flous.
- Ø une zone restant rouge après acide acétique est une érosion ou une ulcération et c'est là encore un signe très péjoratif ;
- Ø des orifices glandulaires dont la valeur séméiologique varie selon qu'ils reposent sur un épithélium normal ou acidophile, qu'ils sont limités à la zone

de progression ou étendus à toute la zone blanche, qu'ils sont cernés ou non d'un halo blanchâtre, de forme arrondie ou allongée telles de véritables fentes (124).

c) Après application de lugol :

On peut noter des zones iodo-négatives dont on précise les contours, nets ou flous, (Figure 52) et le caractère homogène ou non avec parfois des aspects de mosaïque inversée très évocateurs sinon pathognomoniques d'infection à HPV.

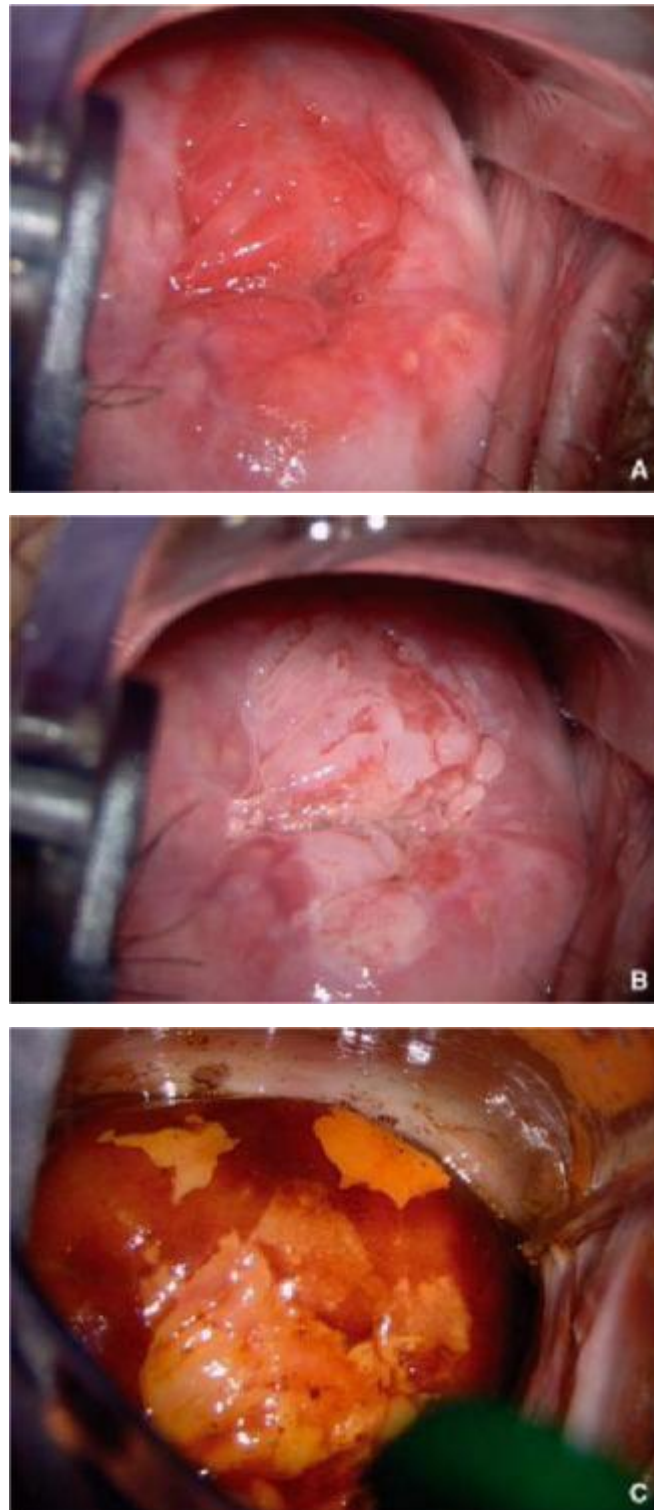


Figure 52 (124) :

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

B : Après application d'acide acétique on voit que cette zone rouge, congestive, est acidophile

C : Même col après application du lugol

Une fois l'examen colposcopique est terminé, il est capital d'en consigner les données sur un schéma colposcopique : Voir Annexe 3 (124).

Chez la femme ménopausée, la colposcopie est plus difficile car le col est atrophique, pâle, fragile, siège de pétéchies sous-épithéliales au moindre contact, iodo-négatif plus ou moins homogène lors de l'application de lugol (126). La jonction est habituellement ascensionnée dans l'endocol, difficile, voire impossible à visualiser. L'examen est ainsi facilité par une préparation oestrogénique pendant 2 à 3 semaines.

2-5-2 Classifications des tableaux colposcopiques :

La classification colposcopique initiée par Fernand Coupez et la SFCPCV (Société française de colposcopie et pathologie cervico-vaginale) dans les années 80 a été adoptée et aujourd'hui largement utilisée par la plupart des colposcopistes français, mais également du sud de l'Europe (127).

Elle se veut synthétique en utilisant une terminologie basée sur des tableaux colposcopiques précis au lieu des images élémentaires : TAG1 (transformation atypique de grade 1 a et b) et TAG2 (transformation atypique de grade 2 a ou b ou c).

A Rome 1990, l'IFCPC a proposé une classification qui a été ensuite révisée à Barcelone en 2002, et depuis Juillet 2012 elle s'est beaucoup rapprochée de celle de Coupez (128). Elle permet d'exprimer une conclusion diagnostique colposcopique en :

- Anomalies mineures : grade 1,
- Anomalies majeures : grade 2.

TERMINOLOGIE COLPOSCOPIQUE SELON LA SOCIETE FRANÇAISE DE COLPOSCOPIE ET DE PATHOLOGIE CERVICO-VAGINALE SFCPCV (124)		
1- Col normal	- Exocol - Zone de jonction - Épithélium glandulaire	
2- Ectropion pur		
3- Transformation normale	Séquelles de transformation normale	
4- Transformations atypiques	Aspects colposcopiques	
TAG1a : Période de début, de réparation active, le stade constitutionnel	Sans préparation	Zone rouge péri-orificielle souvent lisse en périphérie (tissu malpighien) et plus irrégulière vers le centre (tissu cylindrique).
	Après acide acétique	Se dessinent trois couronnes concentriques formées de la périphérie vers l'orifice cervical par : <ul style="list-style-type: none"> ☐☐ un épithélium malpighien normal ☐☐ une zone blanche séparée de l'épithélium sain (ancienne zone de jonction) ☐☐ l'épithélium glandulaire normal.
	Après Lugol	La zone est théoriquement iodo-négative à bords flous, mais elle peut être à bord encore nets et le lugol est volontiers hétérogène.
TAG1b : Période d'état	Sans préparation	L'exocol apparaît normal ou discrètement congestif.
	Après acide acétique	La réaction acidophile a des bords externes bien marqués, la zone blanche est sans orifice glandulaire, la zone de jonction est en place.
	Après Lugol	Les bords sont nets, à l'emporte-pièce en périphérie.
TAG2a: Stade constitutionnel immature ou peu mature	Sans préparation	Il existe une zone rouge, orificielle, sans limite nette, souvent lisse mais parfois irrégulière, voire mamelonnée.
	Après acide acétique	La réaction acidophile est franche, souvent inhomogène avec différentes gradations dans le blanc. Les limites sont volontiers floues en périphérie, plus nettes au niveau de la zone de jonction. Les orifices glandulaires peuvent exister.
	Après Lugol	La zone est théoriquement iodo-négative à bords flous, mais elle peut être à bord encore nets et le lugol est volontiers hétérogène.
TAG2b : Période d'état	Sans préparation	Les zones rouges sont congestives, voire érosives et peuvent s'associer à des leucoplasies, il peut exister des anomalies vasculaires.
	Après acide acétique	Il y a une réaction acidophile importante mais certaines zones restent rouge, les lésions sont très accusées, à bords flous.
	Après Lugol	Identique à TAG2a.

TAG2c: Stade de remaniement destructif	Sans préparation	Les zones rouges sont irrégulières, érosives, ulcérées, voire bourgeonnantes. L'hyperplasie vasculaire est à son maximum.
	Après acide acétique	Les réactions acidophiles sont possibles mais le rouge et l'érosion l'emportent sur le blanc.
	Après Lugol	Négatif à bords flous.
5- Lésions diverses	<ul style="list-style-type: none"> ?? Polypes muqueux ?? Papillomes-Condylomes ?? Colpites 	<ul style="list-style-type: none"> ?? Endométriose ?? Adénose ?? Déciduose
A toute rubrique peut être ajouté	<ul style="list-style-type: none"> ?? Jonction visible JV ?? Jonction non visible JNV ?? Infection I+ 	<ul style="list-style-type: none"> ?? Grossesse G+ ?? Traitement hormonale H+

TERMINOLOGIE COLPOSCOPIQUE DU COL SELON L' IFCPC 2011(129)		
Evaluation générale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Colposcopie adéquate / inadéquate ... (inflammation marquée, saignement, cicatrice). <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Visibilité de la jonction : totalement visible, partiellement visible, non visible. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Zone de transformation :(ZT) type 1, 2, 3.	
Aspects colposcopiques Normaux	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Epithélium malpighien : Mature/ Atrophique <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Epithélium cylindrique : Ectropion ? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Epithélium malpighien métaplasique : Kystes de Naboth/ Orifices glandulaires <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Décidueuse pendant la grossesse	
Aspects colposcopiques anormaux	Principes Généraux	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Localisation de la lésion : en dedans ou au-dehors de la zone de transformation, localisation exacte de la lésion par quadrant horaire. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Taille de la lésion : nombre de quadrants cervicaux atteints, taille de la lésion en pourcentage de la surface totale du col.
	Grade1 :Anomalie Mineure	Une acidophilie fine, irrégulière, avec des contours géographiques <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Mosaiques fines <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ponctuations fines
	Grade2 :Anomalie Majeure	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Acidophilie épaisse <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Apparition rapide de l'acidophilie <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Orifices glandulaires cernés <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Mosaique grossière <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ponctuation grossière <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Limite nette <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Limite interne marquée <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Aspects de crête
	Signes non Spécifiques	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Leucoplasie (kératose, hyperkératose), Erosion <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Coloration au Lugol (Test de Schiller) : positivité / négativité
Suspicion d'invasion	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Vaisseaux atypiques <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Signes additionnels : vaisseaux fragiles, surface irrégulière, lésion exophytique, nécrose, ulcération (nécrotique), lésion bourgeonnante	
Signes divers	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ZT congénitale <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Condylome <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Polype (endo/exocervical) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Inflammation <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sténose de l'orifice cervical <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Séquelle post-thérapeutique <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Endométriose	

2-5-3 Aspects colposcopiques de l'invasion :

Il y a des signes qui permettent d'évoquer le diagnostic de cancer microinvasif, voire d'affirmer le cancer invasif occulte à la colposcopie. Bien entendu, ils ne dispensent pas de la preuve histologique. Ce sont :

- Le saignement au contact : important mais non pathognomonique ;
- L'aspect jaune orangé, qui traduit la nécrose sous-épithéliale et l'imminence de l'ulcération est un signe de grande valeur ;
- A fortiori l'ulcération franche ;
- Un tableau colposcopique très sévère TAG2b ou 2c;
- les vaisseaux irréguliers dans leur trajet et leur calibre ;
- la surface irrégulière ;
- L'extension de la lésion sur le col, mais surtout vers l'endocol ou sur le vagin;
- Un orifice cervical irrégulier.

Plusieurs de ces signes sont habituellement associés et le diagnostic doit être fait sauf exception sur la biopsie dans les cancers invasifs (124).

2-5-4 Caractéristiques colposcopiques des lésions cervicales intra-épithéliales:

a) Sans préparation :

Après l'application de sérum physiologique, l'épithélium anormal apparaît beaucoup plus sombre (rouge, congestif) que l'épithélium normal (130).

b) Après l'application d'une solution d'acide acétique à 5% :

Les lésions de bas grade se présentent sous forme de zones acidophiles peu hétérogènes, peu étendues et peu denses, proches ou accolées à la jonction pavimento-cylindrique, avec des bords bien nets, anguleux, duveteux ou digitiformes contrairement aux lésions de haut grade.

Ces dernières présentent en effet des bords arrondis réguliers, parfaitement définis, qui peuvent parfois se surélever et s'enrouler sur eux-mêmes.

Les lésions de haut grade ont généralement un aspect épais ou dense, terne, blanc crayeux ou grisâtre. Comparées aux CIN de bas grade, il s'agit de lésions plus hétérogènes et plus larges, s'étendant jusque dans le canal endocervical. Ces lésions ont souvent tendance à affecter les deux lèvres du col (Burghardt et al. 1998). Quand elles sont particulièrement sévères ou lorsqu'il s'agit de lésions cancéreuses débutantes, elles peuvent parfois masquer l'orifice externe (130).

En progressant vers des degrés de gravité supérieurs, la surface des lésions tend à être moins lisse et à moins réfléchir la lumière que celle de l'épithélium pavimenteux normal. Leur surface peut également devenir irrégulière, surélevée et nodulaire par rapport à l'épithélium environnant (130).

c) Après l'application du soluté de Lugol :

L'épithélium dysplasique contient très peu ou pas de glycogène. Il ne prendra donc pas la coloration à l'iode et restera jaune moutarde ou safran.

C'est cette différence de coloration qui permet de distinguer dans la zone de remaniement les régions normales des régions anormales ayant légèrement blanchi sous l'effet de l'acide acétique.

L'épithélium cylindrique est également iodo-négatif et l'épithélium métaplasique immature ne prend pas la coloration à l'iode, sinon il la prend partiellement (130).

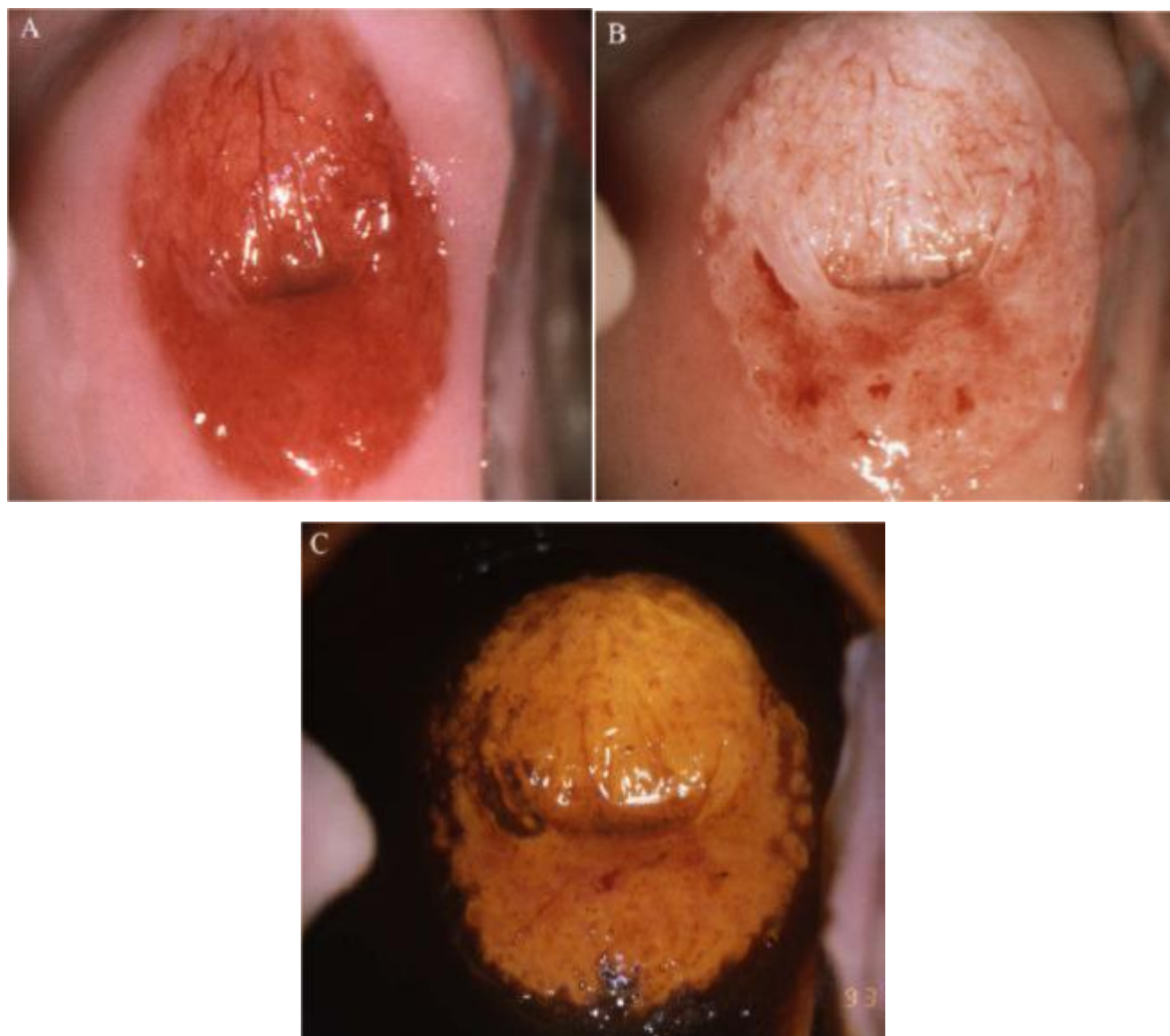


Figure 53 : Colposcopie chez une patiente présentant une CIN3 (60).

A : Aspect du col sans préparation

B : Aspect du col après application de l'acide acétique

C : Aspect du col après application du Lugol

Plusieurs situations cliniques empêchent une interprétation aisée de l'examen colposcopique, à savoir l'infection, l'atrophie et l'absence de visualisation de la zone de jonction déterminant ainsi une colposcopie non concluante.

2-6 Performances de la colposcopie :

C'est une technique opérateur-dépendante. Sa sensibilité à différencier un col normal d'un col anormal est bonne, voire excellente, de 73% à 100% des cas dans la littérature. Mais le problème réside dans sa médiocre spécificité, c'est-à-dire la capacité à porter un bilan lésionnel précis, qui est inférieure à 50% (131).

La probabilité d'avoir une lésion de haut grade (CIN2 ou 3), voire un début d'invasion, augmente avec la sévérité des anomalies au FCV initial et avec la sévérité de l'impression colposcopique (131,132). Par rapport aux patientes présentant des anomalies colposcopiques mineures, celles ayant des anomalies colposcopiques majeures ont un risque significativement plus important d'avoir une lésion de haut grade (CIN2 ou 3) (132), avec une sensibilité et une spécificité de 85 et 69% respectivement (131).

Dans la littérature, la concordance entre l'interprétation colposcopique et le résultat histologique est de 70%-90% :

Dans une étude menée par Srisomboon J et al. en 1996, portant sur 309 patientes et évaluant la précision colposcopique dans le diagnostic des néoplasies cervicales intra-épithéliales, l'impression colposcopique était concordante avec le résultat histologique obtenu par la biopsie cervicale dirigée par colposcopie dans 91,7% des cas (133).

Dans une autre étude menée par J-J Bladauf et al. en 1997, portant sur 567 patientes et analysant les facteurs impliqués dans la précision diagnostique de la biopsie cervicale dirigée par colposcopie, la colposcopie était satisfaisante dans 70,4% des cas (399 patientes), et chez qui l'aspect colposcopique était concordant avec le résultat histologique final obtenu sur pièce opératoire dans 81,2% des cas (134).

La position de la JPC influence directement les performances de la colposcopie. Celle-ci sera d'autant plus performante que la JPC est entièrement exocervicale est donc entièrement et aisément visible (135), ainsi le risque de cancer à l'analyse histologique de pièces de conisation réalisées pour une colposcopie insatisfaisante serait de 3% (136). La probabilité d'une lésion de haut grade (CIN2+) à l'analyse histologique finale serait de 29% lorsque la jonction n'est pas entièrement vue alors que la colposcopie n'a mis en évidence aucune lésion (135).

Dans notre série, toutes nos patientes avaient bénéficié d'une colposcopie faite dans notre formation, soit 58 patientes, mais nous ne disposons uniquement que des comptes rendus de 52 colposcopies. Les résultats sont exprimés selon la terminologie de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale : transformation atypique de grade1 (TAG1) et transformation atypique de grade2 (TAG2).

Les TAG1 représentaient 27.70% des tableaux colposcopiques, alors que les TAG2 représentaient que 62%.

▼ Concordance entre l'impression colposcopique et le résultat histologique obtenu par la biopsie cervicale dirigée par colposcopie :

La confrontation des tableaux colposcopiques avec les résultats histologiques obtenus par la biopsie cervicale dirigée par colposcopie cherche une relation entre le degré de sévérité des anomalies colposcopiques et la sévérité des résultats histologiques. Cette analyse statistique a mis en évidence une relation significative puisque le coefficient de corrélation s'était avéré inférieur à la valeur seuil ($p=0,0419$).

Tableau 24: Correspondance colpo-histologique

Impression colposcopique	Résultat histologique sur pièce de biopsie				Total des cas	P <0,05	
	Normal	Lésions de bas grade CIN1	Lésions de haut grade				Cancer
			CIN2	CIN3			
TAG1	0 (0%)	14 (87.5%)	2 (12.5%)		0	16 (100%)	
TAG2	0 (0%)	8 (22.2%)	28 (77.8%)		0	36 (100%)	

Sur la pièce de biopsie, 87.5% des tableaux colposcopiques classés TAG1 correspondaient à une lésion de bas grade, uniquement 12.5% correspondaient à une lésion de haut grade. Cela concorde avec les données de la littérature qui suggèrent que lorsque l'impression colposcopique est en faveur d'un col normal ou d'une lésion de bas grade, on peut s'attendre de 20 à 22% de lésions de haut grade sous-jacentes histologiquement confirmées par la biopsie dirigée (137). Mais nous attirons l'attention que l'échantillon est très petit et qu'il ne comporte pas toutes les lésions intra-épithéliales (haut et bas grade).

Pour les tableaux colposcopiques classés TAG2, les résultats histologiques étaient concordants dans 77,8% des cas, ce qui rejoint les données de la littérature qui suggèrent que lorsque la colposcopie évoque une lésion de haut grade, la confirmation histologique est observée dans la majorité des cas : 71 à 98% (137).

Au total, dans notre série l'impression colposcopique était concordante avec le résultat histologique obtenu par la biopsie cervicale dirigée par colposcopie dans 77,8% des cas, et qui reste un pourcentage similaire aux données de la littérature qui suggèrent un pourcentage moyen entre 70 et 90% (124).

▼ Concordance entre l'impression colposcopique et le résultat histologique final sur pièce de conisation :

La confrontation des tableaux colposcopiques avec les résultats histologiques sur la pièce de conisation cherche une relation entre le degré de sévérité des anomalies colposcopiques et la sévérité des résultats histologiques. Cette analyse statistique a mis en évidence une relation significative puisque le coefficient de corrélation s'était avéré toujours inférieur à la valeur seuil ($p=0,0271$).

Tableau 25: Correspondance colpo-anatomopathologique

Impression colposcopique	Résultat histologique final sur pièce de conisation				Total des cas	P	
	Normal	Lésions de bas grade	Lésions de haut grade			Cancer	<0,05
			CIN1	CIN2			
TAG1	0 (0%)	14 (87.5%)	2 (12.5%)		0	16 (100%)	
TAG2	0 (0%)	8 (22.2%)	26 (72.2%)		2 (5.6%)	36 (100%)	

En analysant le résultat anatomopathologique final obtenu sur la pièce de conisation, on remarque que 87,5% des TAG1 correspondaient à une lésion de bas grade alors que seulement 12.5% correspondaient à une lésion de haut grade indiquant également une estimation colposcopique adéquate de la sévérité des lésions cervicales. Les TAG2 correspondaient dans 72.2% des cas à des lésions de haut grade, alors qu'elles ne correspondaient à des lésions de bas grade que dans 22.2% des cas.

Au total, dans notre série l'impression colposcopique était concordante avec le résultat anatomopathologique final obtenu sur pièce de conisation dans 86.7%

des cas, et qui reste un pourcentage satisfaisant comparé aux données de la littérature qui suggèrent un pourcentage moyen entre 70 et 90% (124) ; mais nous rappelons que notre effectif est très faible par rapport à ceux des études sus-citées.

3- La biopsie cervicale dirigée par la colposcopie :

La biopsie cervicale dirigée est faite sous le contrôle d'un examen colposcopique et après un frottis anormal. Elle permet de compléter l'impression colposcopique par un diagnostic histologique et d'optimiser les performances de la colposcopie (138, 135).

Elle est faite sur la partie la plus suspecte de la lésion. Elle doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion purement intra-épithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma. Elle doit comporter un matériel interprétable, c'est-à-dire ne pas présenter de signes de thermo-coagulation et être fixée rapidement pour permettre une inclusion et une coloration de bonne qualité.

D.Solomon et al. dans une étude menée par ALTS Group aux États-Unis (139), et portant sur 3488 patientes ayant un FCV classé ASC-US, avait montré que la biopsie dirigée par colposcopie n'est pas performante pour évaluer complètement les lésions précancéreuses, cela du fait que 8,6% des CIN3 et 50% des CIN2 confirmées sur pièce de résection, avaient été identifiées comme CIN1 après colposcopie-biopsie. Lorsque la colposcopie biopsie n'était pas satisfaisante, une lésion de haut grade (CIN3) était retrouvée après résection dans 10% des cas.

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

S. Boonlikit et al. dans une étude menée en 2006 et portant sur 352 patientes, avait montré une concordance de 66,2 % entre le résultat histologique obtenu par la

biopsie cervicale dirigée par colposcopie et celui obtenu sur la pièce de résection(140).

Dans une autre étude menée par J.Starzewski et al. en 2003, portant sur 104 patientes et comparant le résultat histologique obtenu par la biopsie cervicale dirigée par colposcopie avec celui obtenu sur la pièce opératoire, la concordance a été observée dans 64,5% des cas (141).

Dans notre étude la biopsie cervicale avait montré une prédominance des lésions de haut grade (CIN2+3) qui représentaient 69% des cas alors que les lésions de bas grade (CIN1) ne représentaient que 31% des cas.

Contrairement aux différentes études menées, suite à notre expérience, nous avons conclu que la biopsie cervicale guidée par la colposcopie est performante pour évaluer les lésions précancéreuses du col utérin :

Tableau 26: Correspondance entre les résultats de la biopsie cervicale et ceux de la conisation

Résultat histologique de la biopsie cervicale		Résultat histologique final de la pièce de conisation				Total des cas	
		Normal	Lésions de bas grade CIN1	Lésions de haut grade			Cancer
				CIN2	CIN3		
Lésions de bas grade	CIN1	0	14 (77.75%)	4 (22.25%)	0 (0%)	18 (100%)	
Lésions de haut grade	CIN2	1 (2.5%)	0 (0%)	37 (92.5%)	2 (5%)	40 (100%)	
	CIN3						
Total des cas		1	10	45	2	58	

Ainsi nous remarquons que, pour les lésions de bas grade : 77.25% étaient restés de bas grade alors que seulement 22.25% étaient reclassés de haut grade.

Pour les lésions de haut grade : 92,85% des cas étaient restés de haut grade, pour seulement 2.5% qui étaient revenus normal et 5% qui étaient reclassés en cancer.

Au total, dans notre série la concordance entre le résultat histologique obtenu par la biopsie cervicale dirigée par colposcopie et celui obtenu sur la pièce de conisation est de 88%, pourcentage qui reste plus au moins proche des données de la littérature qui suggèrent environ 70% de concordance.

Tableau 27 : Tableau récapitulatif de la concordance entre le résultat de la biopsie cervicale dirigée par colposcopie et celui de la pièce de résection dans les différentes séries

Série	Année	Effectif	Concordance entre le résultat de la biopsie cervicale dirigée et celui de la pièce de résection
J.Starzewski et al (123)	2003	104	64.50%
S. Boonlikit et al (140)	2006	352	66.20%
D.EL Bahja (142)	2011	329	79.30%
Notre série	2016	58	88%

IV. Traitement des lésions cervicales intra-épithéliales :

1- Objectifs du traitement :

Les néoplasies cervicales intra-épithéliales sont des lésions asymptomatiques, leur traitement n'est justifié que pour éviter leur évolution vers un cancer du col utérin.

Les lésions de bas grade (CIN1) régressent spontanément dans plus de 60% des cas en 2 ans et ne justifient donc pas un traitement immédiat (146,147).

À l'opposé, les lésions de haut grade (CIN2+3) ont un potentiel de régression spontanée plus faible et exposent les patientes à un risque de progression vers un cancer infiltrant plus important (148).

Tableau 28: Histoire naturelle des néoplasies intra-épithéliales et risque évolutif
(149)

Profil évolutif	Lésion de bas grade		Lésion de haut grade	
	CIN1	CIN2	CIN3	
Régression spontanée	60%	40%	30%	
Persistance	30%	40%	-	
Progression vers une CIN de grade supérieur	10%	20%	-	
Progression vers un cancer invasif	1%	5%	>12%	

Pour ces raisons, le diagnostic d'une lésion de haut grade du col utérin (CIN2 ou CIN3) impose classiquement son traitement (149).

2- Méthodes :

Il existe deux types de traitements des néoplasies cervicales intraépithéliales:

- Ø Des techniques de destruction : la vaporisation au laser et la cryothérapie.
- Ø Des techniques d'exérèse : la conisation, qu'elle soit pratiquée au bistouri froid, au laser, à la pointe fine électrique ou par résection à l'anse.

Pour les lésions de haut grade, il n'y a pas de place pour les techniques de destruction, qui, même ayant une efficacité thérapeutique équivalente à celle des techniques d'exérèse, restent limitées par l'impossibilité de disposer d'un examen anatomopathologique définitif permettant la validation du diagnostic et l'évaluation des marges de résection.

Le choix d'un type de traitement par rapport à un autre pour la prise en charge d'une lésion cervicale intra-épithéliale ne se fait pas donc sur des critères d'efficacité, mais par la mise en balance des avantages et inconvénients de chaque technique avec l'âge de la patiente, son désir de grossesse ainsi que la sévérité de la lésion cervicale, son potentiel évolutif naturel et le risque d'en avoir initialement sous évalué la sévérité (135).

Les techniques d'exérèse indiquées pour lésions de haut grade doivent être réalisées sous contrôle colposcopique direct, par un opérateur expérimenté (150), ceci afin de guider le geste et de réaliser un traitement « sur mesure » à la fois complet, s'adaptant à la topographie de la lésion, aux limites de la zone de transformation et à la morphologie cervicale, tout en étant le plus conservateur possible.

3-Les conisations :

Le principe de la conisation est de retirer un « cône » de col de l'utérus emportant la lésion et la zone de transformation. Celle-ci est classiquement réalisée à l'aide d'un bistouri froid à lame coudée, mais elle peut également être réalisée au laser (151,152) ou à la pointe fine électrique (straight wire excision of transformation zone : SWETZ).

3-1 La conisation au bistouri froid: ou conisation chirurgicale:

La conisation au bistouri froid a longtemps été le traitement de référence des lésions intra-épithéliales du col utérin en France (153). Elle est réalisée au bloc opératoire, le plus souvent sous anesthésie générale, mais elle est parfaitement réalisable sous anesthésie locale. Il s'agit d'une technique efficace mais qui reste très agressive.

Le fait d'utiliser une lame froide permet d'éviter les artefacts thermiques qui peuvent gêner l'interprétation anatomopathologique et garantit ainsi la qualité de l'analyse histologique (149).

Après exposition du col à l'aide d'un spéculum court, un ou deux points de traction sont placés à 12 et 6 heures, directement sur le col de l'utérus, au sein de la zone qui va être retirée. La conisation est ensuite réalisée à l'aide d'une incision circulaire du col de l'utérus (149).

Pour limiter l'hémorragie peropératoire, la ligature préventive des artères cervico-vaginales et l'infiltration du tissu cervical par une solution vasoconstrictive sont possibles. L'hémostase définitive est réalisée 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 exo-cervicale au voisinage du néo-orifice. Ces points souvent des cicatrices rétractiles qui peuvent gêner la surveillance ultérieure (154,155), ils

sont ainsi remplacés par d'autres moins invaginants : les points de Sturmdorf modifiés.

La fréquence des hémorragies secondaires est estimée entre 2 et 15%. Ces hémorragies sont généralement traitées par un simple méchage, une électrocoagulation ou une suture hémostatique élective (155).

Le volume de résection est habituellement important, probablement en partie du fait de l'utilisation de points de traction, mais aussi tout simplement du fait de l'utilisation d'un bistouri et en particulier de la configuration de la lame utilisée (156,157).

Pour des raisons pratiques d'installation et de gestuelle opératoire, la conisation chirurgicale n'est généralement pas réalisée sous guidage colposcopique direct. Idéalement, elle devrait être réalisée au minimum immédiatement après un examen colposcopique permettant de repérer les limites de la zone de transformation anormale afin de garantir l'optimisation du geste opératoire en termes de limites et de volume de résection. Ce n'est malheureusement que rarement le cas (149).

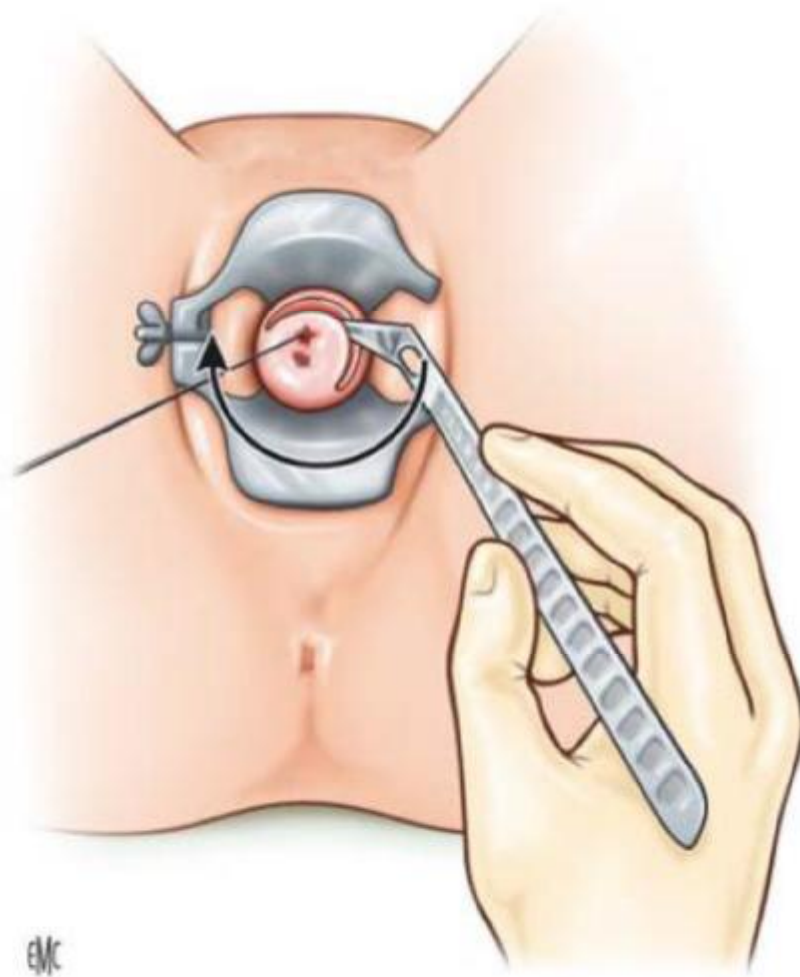


Figure 54: Schématisation d'une conisation chirurgicale (149)

La pièce opératoire est tractée à l'aide d'un fil repère généralement placé à 12 heures. Le geste sera réalisé après visualisation colposcopique de la lésion et de ses limites (149).

3-2 La conisation au laser:

Il y a 30 ans environ, la conisation au laser est apparue comme une alternative valable à la conisation au bistouri froid en raison de sa précision et de la qualité de l'hémostase obtenue sans suture cervicale (2).

Lors d'une conisation au laser, la lame froide est remplacée par le faisceau laser permettant une section précise avec une faible diffusion thermique ne gênant pas l'interprétation histologique par la suite et conditionnant la qualité de la cicatrisation obtenue en 3 et 4 semaines (151).

Le geste est réalisé sous guidage colposcopique direct permettant de réaliser une exérèse parfaitement adaptée à la taille et à la topographie de la lésion, mais aussi de la zone de transformation et à la morphologie cervicale (résection « sur mesure ») (149).

La profondeur des conisations au laser peut varier entre 15 et 35 mm. L'effet du faisceau laser assure généralement une hémostase suffisante, ainsi évite-il les sutures hémostatiques (106) et raccourcit le geste opératoire dont la durée moyenne varie entre 9 et 17 minutes. Un complément d'hémostase peut être réalisé par l'impact défocalisé du rayon laser.

3-3 La conisation à l'anse diathermique: (CAD) ou résection à l'anse diathermique (RAD):

Technique mise au point par Cartier et Coupez en France puis optimisée et diffusée à l'étranger par Prendville (158), elle est aussi appelée large loop excision of the transformation zone (LLETZ) par les Anglo-Saxons. Elle est utilisée par la majorité des gynécologues-obstétriciens français : 84,9% (159).

La rapidité de la procédure est l'un de ses principaux avantages. Elle permet la réalisation de ce geste dans la très grande majorité des cas sous anesthésie locale en consultation externe ou dans une unité de chirurgie ambulatoire (2).

Sous contrôle colposcopique direct et en utilisant des anses de tailles différentes (en largeur et profondeur), ou des anses de taille adaptable, elle permet de réaliser une exérèse parfaitement adaptée à la taille et à la topographie de la lésion, avec l'utilisation d'un courant de haute fréquence permettant une section avec des altérations thermiques très réduites (160).

La résection à l'anse est réalisée en exposant le col à l'aide d'un spéculum doué d'un dispositif d'extraction de la fumée afin d'éviter que celle-ci ne perturbe la vision de l'opérateur. Après visualisation colposcopique des limites internes et externes de la zone de transformation, la résection est réalisée en section pure, sous contrôle colposcopique direct, en un seul mouvement de vitesse constante, idéalement latéral. L'opérateur commence donc sur le bord latéral, en dehors de la limite externe de la zone de transformation, en s'enfonçant directement dans le tissu cervical de la profondeur voulue, c'est-à-dire adaptée à la position de la limite interne de la zone de transformation. L'anse est ensuite déplacée latéralement en gardant la même position en profondeur dans le tissu cervical. Ce n'est qu'arrivé e dehors de la limite latérale externe controlatérale de la zone de transformation que le mouvement latéral est stoppé et l'anse retirée (Figures 50 et 51) (160, 161).

Si une résection de bas en haut est possible, elle est déconseillée car elle aboutit généralement à la chute progressive par bascule antérieure de la pièce de résection qui va venir gêner l'opérateur et perturber le geste. Dans le cas où la lésion est étendue, il est possible de réaliser une résection en plusieurs étapes. La première s'applique à réséquer la zone centrale en emportant la limite interne de la zone de transformation. La (les) résection(s) complémentaire(s) est (sont) réalisée(s) secondairement en périphérie (161).

L'identification et l'orientation précises des différents fragments sont indispensables pour la bonne interprétation anatomopathologique et notamment

pour l'appréciation du caractère complet de l'exérèse. Certains proposent de faire une recoupe endocervicale aux patientes dont la limite supérieure de la lésion n'était pas visible à la colposcopie, car l'analyse histologique de cette recoupe permet plus aisément d'affirmer le caractère complet de l'exérèse. Grâce à ces recoupes, la profondeur moyenne des CAD peut atteindre 30 mm.

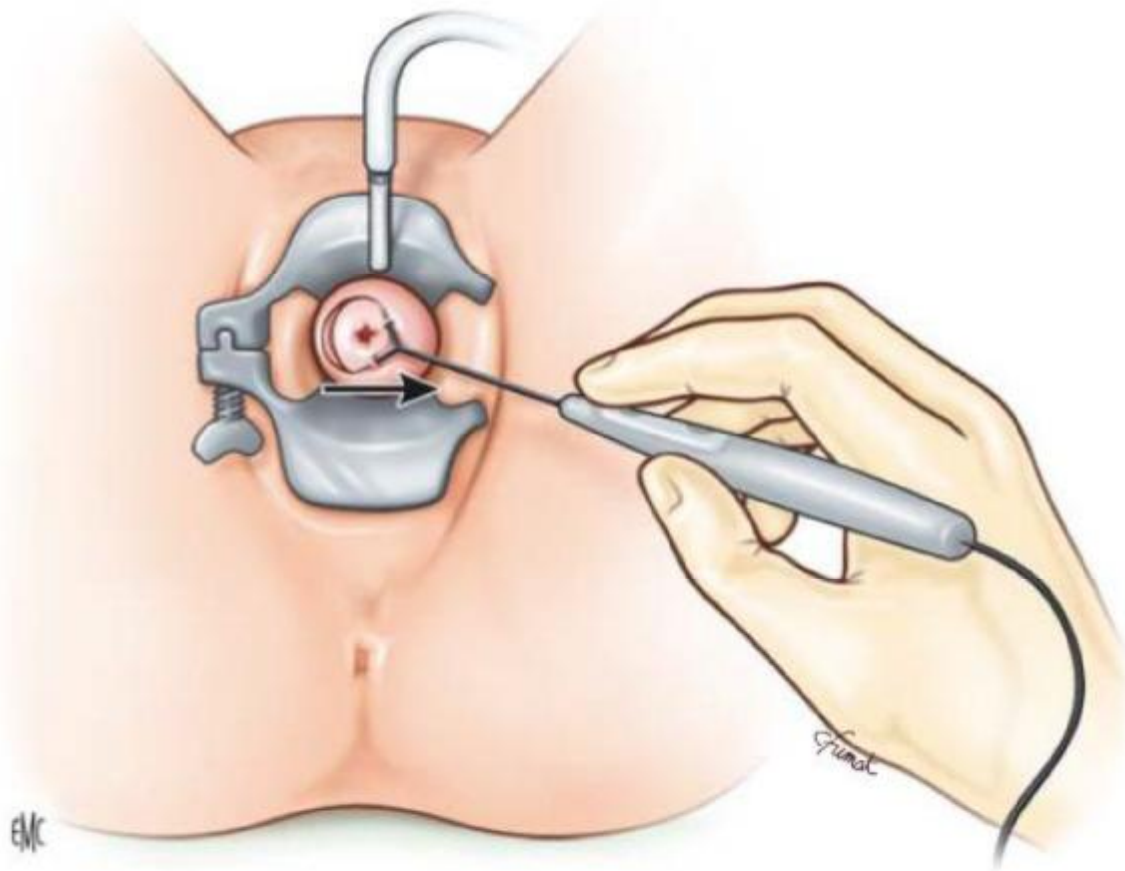


Figure 55 : Schématisation d'une résection à l'anse (149)



Figure 56 : Résection à l'anse diathermique. Celle-ci est réalisée sous anesthésie locale, sous contrôle colposcopique direct permettant le repérage des limites et en utilisant une anse de taille adaptée. Le geste est latéral, d'une seule traite et réalisé en section (149)

3-4 Cas particulier de la conisation diagnostique:

Une conisation à but diagnostique peut être indiquée en cas d'anomalies au FCV, lorsque la colposcopie est insatisfaisante, du fait d'une limite interne de la zone de transformation non entièrement visible.

Les limites de la colposcopie pour le diagnostic des dysplasies glandulaires peuvent également faire indiquer la réalisation d'une conisation diagnostique en cas d'anomalies glandulaires au FCV, et ce même si la limite interne de la zone de transformation est visible.

Dans tous les cas, il est impératif que la conisation soit suffisamment profonde et volumineuse pour garantir l'exérèse des cryptes glandulaires cervicales

les plus profondes. L'opérateur doit également s'appliquer à limiter au maximum les artefacts au niveau des marges de section pour ne pas en perturber la lecture histologique. En permettant la réalisation de volumineuses et profondes pièces de conisation sans induire d'artefact au niveau des tranches, la conisation chirurgicale est parfaitement adaptée à un geste diagnostique et doit être préférée à une résection à l'anse ou à une conisation au laser (124).

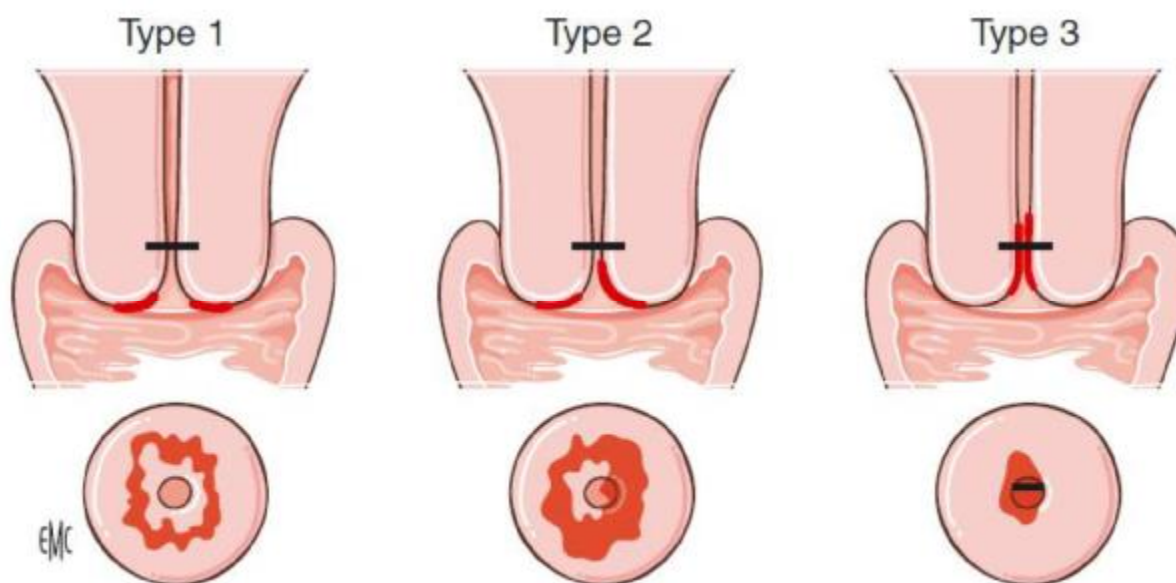


Figure 57 : Schématisation en coupe utérine frontale (en haut) et en vision colposcopique (en bas) des différents types de zone de transformation (zone rouge). Le trait horizontal sur les coupes frontales schématise la limite de la visibilité en colposcopie. Le trait rouge schématise la zone de transformation (149)

- § Type1: la zone de transformation et sa limite interne sont entièrement visibles et entièrement exocervicales. L'examen colposcopique est satisfaisant.
- § Type2: la limite interne de la zone de transformation est partiellement ou entièrement endocervicale, mais reste totalement visible. L'examen colposcopique est satisfaisant.
- § Type3: la limite interne de la zone de transformation est partiellement ou entièrement endocervicale mais n'est pas totalement visible. L'examen colposcopique est insatisfaisant.

4-L'hystérectomie:

En traitement de première intention, elle apparaît à la fois excessive et inadaptée. Elle comporte un risque de sous-traitement en cas de lésions microinvasives ou invasives méconnues au bilan préopératoire et ne garantit ni l'absence de récurrences vaginales ni la survenue d'un cancer du vagin dont le diagnostic peut s'avérer plus difficile, en particulier au niveau des deux extrémités de la tranche vaginale (162,163).

Ce geste peut être proposé comme traitement de deuxième intention en cas de lésions gynécologiques associées ou lorsque la surveillance du col traité n'est plus possible par exemple en raison d'une sténose post-conisation.

5-Indications thérapeutiques :

Classiquement on distingue deux entités histologiques, d'abord les lésions intra-épithéliales de bas grade (CIN1) dont une proportion importante régresse spontanément ne justifiant ainsi aucun traitement, et les lésions intra-épithéliales de haut grade (CIN2+3) qui comportent un risque plus important de développement du cancer justifiant leur dépistage, diagnostic et traitement précoce pour l'éviter.

La conisation constitue le traitement de référence pour les lésions cervicales intra-épithéliales de haut grade (164), et les dimensions de l'exérèse dépendent à la fois de la taille et de la situation de la lésion sur le col.

Mais les CIN2 sont situées sur la ligne de démarcation entre les CIN1 ayant un potentiel régressif important et les CIN3 ayant un potentiel progressif majeur, d'où la difficulté d'établir des indications thérapeutiques claires pour les CIN2.

Pour pallier à ces difficultés, Mergui et al. se sont basés sur les facteurs ayant une influence significative sur le risque de méconnaître une lésion micro-invasive

sous-jacente afin de proposer une « méthode d'évaluation de risque et d'aide à la décision thérapeutique », qui consiste à attribuer trois grades de sévérité croissante en utilisant des codes de couleur universels (vert, orange et rouge) à chacun de ces cinq facteurs (138) :

Tableau 29 : Critères décisionnels pour le choix du traitement des lésions intra-épithéliales du col utérin (138)

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	20 à 30 ans	31 à 39 ans	≥ 40 ans
Résultats cytohistologiques	Résultats concordants évocateurs d'une CIN1	Résultats concordants évocateurs d'une CIN2	Résultats concordants évocateurs d'une CIN3

La présence d'un seul critère de grade 3 (code rouge) ou de deux critères de grade 2 (code orange) impose un traitement d'exérèse, à 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 peuvent être envisagés 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 lésions intra-épithéliales cervicales de type 1 (CIN1) étendues sur trois ou quatre quadrants chez une femme de moins de 30 ans pour laquelle l'abstention thérapeutique reste indiquée a (138).

Chez les femmes de moins de 30 ans ayant une CIN2 de petite taille, une abstention thérapeutique serait envisageable si la femme accepte une surveillance régulière et si la jonction pavimento-cylindrique est entièrement explorable sans signes de gravité colposcopiques (165). Cette attitude s'explique par la fréquence élevée des guérisons spontanées, mais elle 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 (165).

Dans notre formation, les conisations sont réalisées au bistouri froid, au bloc opératoire sous anesthésie locale par bloc cervical ou sous rachi-anesthésie, nécessitant des hospitalisations ambulatoires qui durent parfois deux jours après le geste thérapeutique.

La tendance dernièrement est de privilégier le traitement par résection à l'anse diathermique, méthode à la fois plus simple, réalisable en ambulatoire, sous anesthésie locale et sous contrôle colposcopique direct permettant une résection de volume parfaitement adapté, généralement inférieur à celui obtenu par conisation, limitant ainsi le risque de colposcopie insatisfaisante par sténose de l'orifice cervical ou par une jonction pavimento-cylindrique endocervicale de type 3.

6-Complications post-thérapeutiques :

6-1 Complications immédiates :

6-1-1 Les hémorragies :

Sont généralement de faible abondance. Ils se manifestent durant la phase de cicatrisation pendant 4 à 10 jours, correspondent souvent à la chute d'escarres et nécessitent rarement un traitement particulier (149).

Les hémorragies per- et postopératoires sévères sont plus rares pour les conisations au laser et les conisations à l'anse diathermique que pour les conisations au bistouri froid (149).

Nous n'avons pas noté dans notre série des cas de complications hémorragiques ni immédiates ni au cours de la phase de cicatrisation.

6-1-2 Les infections :

Dans la littérature, les complications infectieuses sont surtout observées avec les traitements destructeurs (149).

6-1-3 Les douleurs peropératoires :

En cas de traitement sous anesthésie locale. Celles-ci semblent être significativement plus fréquentes lors d'une conisation au laser (106).

Aucun cas n'a été noté dans notre série.

6-2 Complications tardives :

6-2-1 Les sténoses post-thérapeutiques :

Pouvant entraîner des troubles menstruels, une infertilité, avoir des répercussions sur le déroulement de l'accouchement et gêner la surveillance post-thérapeutique.

6-2-2 Complications obstétricales:

Les conséquences obstétricales du traitement des néoplasies intra épithéliales du col méritent d'être étudiées parce-que les femmes porteuses de ces lésions sont de plus en plus jeunes et ont un souhait de grossesses ultérieures (166).

*Accouchement prématuré :

Dans la littérature le taux d'accouchement prématuré chez les patientes conisées varie selon les études entre 6,5% et 25,5% (167), avec un risque relatif compris selon les études entre 1,4 et 7,0.

Même si le mécanisme physiopathologique de l'insuffisance fonctionnelle cervicale post-conisation aboutissant à l'accouchement prématuré n'est pas totalement connue, il existe dans la littérature un consensus quasi unanime pour désigner la profondeur de l'exérèse comme un facteur directement corrélé au risque d'accouchement prématuré et de rupture prématurée des membranes (168).

L'influence du délai entre la conisation et la survenue de la grossesse a été étudiée par plusieurs auteurs. Pour minimiser ce risque certains conseillent un délai minimal de deux à trois mois (166).

*Rupture prématurée de 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, varie de 3,5 à 6,3% avec un risque relatif compris entre 1,17 et 10,5 par rapport aux populations témoins (166).

*Mortalité périnatale :

La mortalité périnatale observée en cas de grossesse post-conisation est de l'ordre de 0,8% pour Sjoborg et al. (169) et 1,2% pour Werner et al. (170), est non significativement augmentée par rapport à la population témoin.

*Intérêt du cerclage préventif du col utérin :

Le cerclage du col utérin permet la fermeture anatomique et l'augmentation de la longueur cervicale échographique d'environ 1 cm (168).

Une récente analyse rétrospective semble montrer 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 oeuvre) (171).

Dans notre série, aucune patiente considérée n'a été tombée enceinte par la suite.

7-L'importance des marges de résection :

Lors de la prise en charge d'une lésion cervicale intra-épithéliale, le statut des marges de résection influence directement le risque de lésion résiduelle et de récurrence qui existe même en cas de marges saines (149). Celui-ci est estimé à 3% en cas de marges saines et monte à 18% en cas de marges envahies, avec un risque relatif de 5,47 ; intervalle de confiance à 95% (IC= 95%) : 4,37-6,83 (149).

Ainsi le traitement d'exérèse doit-il être réalisé sous guidage colposcopique direct, pour préciser la position exacte de la lésion, son étendue, ses limites internes et externes ainsi que l'appréciation de la morphologie cervicale afin d'obtenir une résection adaptée et efficace.

Réalisé à l'aveugle et de manière systématique, le traitement d'exérèse expose au risque de résection incomplète mais aussi d'exérèse d'un volume cervical inadapté, parfois inutilement volumineux, dont les conséquences obstétricales peuvent être dramatiques (149).

Le risque de trouver des limites non in sano augmente avec la faible hauteur du cône de résection (172). Mais ce caractère non in sano des marges de résection

ne veut pas dire une obligation de lésion persistante et justifie pleinement l'option de suivi plutôt que la reprise chirurgicale systématique (149).

Une étude rétrospective unicentrique a été menée par F. Bretelle et al. (173) afin de déterminer la meilleure conduite à tenir devant des marges de résection non in sano. Sur 220 conisations analysées, 55 conisations avec marges de résection qualifiées non in sano ont été retenues pour l'étude. Dans cette série le taux de lésions résiduelles confirmées a été de 14,5 % (huit cas sur 55 conisations).

Lapaquette et al. ont rapporté un taux de lésions résiduelles de 50 % en cas de conisation non in sano (174).

Ainsi peut-on conclure que l'existence de lésions résiduelles persistantes est loin d'être systématique en cas de marges non in sano.

Le frottis et la colposcopie (avec ou sans biopsie) sont en général suffisants pour rechercher ces lésions résiduelles et poser l'indication d'une seconde conisation. Lorsque la patiente n'est plus en âge de procréer, la sagesse impose toutefois la réalisation d'une reprise chirurgicale systématique (173).

Dans notre série, 55 patientes avaient bénéficié d'une conisation au bistouri froid, 3 uniquement avaient bénéficié d'une résection à l'anse diathermique. Les marges de résection ont été qualifiées de saines dans 100% des cas.

Aucune reconisation n'a été réalisée dans notre série, par contre une reprise chirurgicale par un traitement radical a été réalisée chez 4 patientes : (voir le tableau N°16 dans le chapitre résultats).

V. Suivi post-thérapeutique :

1-Intérêt du suivi post-thérapeutique :

Malgré un traitement bien conduit, les femmes présentant des lésions cervicales intra-épithéliales de haut grade sont plus exposées au risque du cancer invasif du col utérin (135), elles conservent un risque 4 à 5 fois plus élevé que la population générale féminine, et ce sur un suivi de 10 ans, un risque qui reste équivalent quelle que soit la technique thérapeutique utilisée (149).

C'est pour cette raison qu'un suivi spécifique est préconisé afin de dépister les lésions résiduelles (traitement incomplet) 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) (178,179).

Ainsi le suivi doit-il être :

- § Plus serré que pour la population générale,
- § Plus prolongé (au-delà de l'âge limite retenu pour le dépistage standard des lésions cervicales),
- § Etendu aux autres cibles potentielles de l'infection HPV (179).

2-Moyens :

2-1 Frottis-cervico-vaginal :

C'est l'outil le plus couramment utilisé en raison de son faible coût et de sa facilité de réalisation.

La sensibilité du frottis dans le suivi des femmes traitées pour lésion de haut grade n'est que de 49% pour Paraskaivadis et al, ce qui pose le problème des faux négatifs (178) : qui s'expliquent par la petite taille des lésions résiduelles et les difficultés de prélèvement liées aux remaniements anatomiques postopératoires ou

par un prélèvement trop superficiel fait par un colposcopiste voulant éviter un saignement qui pourrait gêner la colposcopie (2). Pour éviter cette dernière cause, le frottis et la colposcopie méritent d'être faits au cours de consultations séparées (2).

Les modifications anatomiques postopératoires, notamment les sténoses, peuvent gêner le prélèvement cytologique (2), ce qui est observé chez deux patientes de notre série.

2-2 Test au papillomavirus humain :

Dans le suivi des patientes après traitement pour lésion cervicale intraépithéliale de haut grade, le test HPV optimise par sa pertinence la surveillance postopératoire et aboutit à une sélection rapide et efficace du sous-groupe de femmes réellement à risque d'invasion (encore infectées) par rapport à celui à risque faible (ayant effectué leur clairance virale) (180,181).

En effet, en cas de négativité, son association à une cytologie normale présente une valeur prédictive négative proche de 100%, ce qui permet d'espacer l'intervalle entre deux dépistages et de retourner rapidement à un suivi de routine (178).

L'utilisation du test HPV pour la sélection des femmes à haut risque de récurrence permet de surmonter le principal problème du suivi après conisation qui le nombre des perdues de vue qui augmente au fur et à mesure que la durée de surveillance se prolonge.

Dans une étude menée par D.Riethmullera et al. (178) évaluant l'apport du test HPV dans le suivi post-thérapeutique de 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 récurrences a été de 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%.

2-3 Colposcopie:

La colposcopie reste indiquée en cas d'anomalie de l'un ou de ces deux examens précédents (135).

Les traitements d'exérèse augmentent le risque de colposcopie insatisfaisante et compromettent donc le suivi en rendant la colposcopie plus difficilement réalisable (182).

Mais c'est surtout la conisation chirurgicale qui expose le plus au risque de colposcopie insatisfaisante. En particulier, l'utilisation de points et/ou de surjets hémostatiques augmente significativement ce risque et doivent donc être évités (106).

3-Modalités :

- Ø Un premier contrôle 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) (179),
- Ø En cas de positivité d'un des deux tests ou des deux tests, une colposcopie est nécessaire (179),
- Ø Des biopsies dirigées et/ou un curetage endocervical sont à faire selon l'aspect colposcopique et la situation de la jonction pavimentocylindrique (179).

Les examens normaux méritent d'être répétés dans un délai de 6 mois à 1 an, avant d'envisager une surveillance cytologique annuelle pendant 20 ans (179).

À l'inverse, en cas d'anomalies, le traitement des lésions résiduelles confirmées par l'histologie devrait dépendre de leur sévérité et de leur situation sur le col (179).

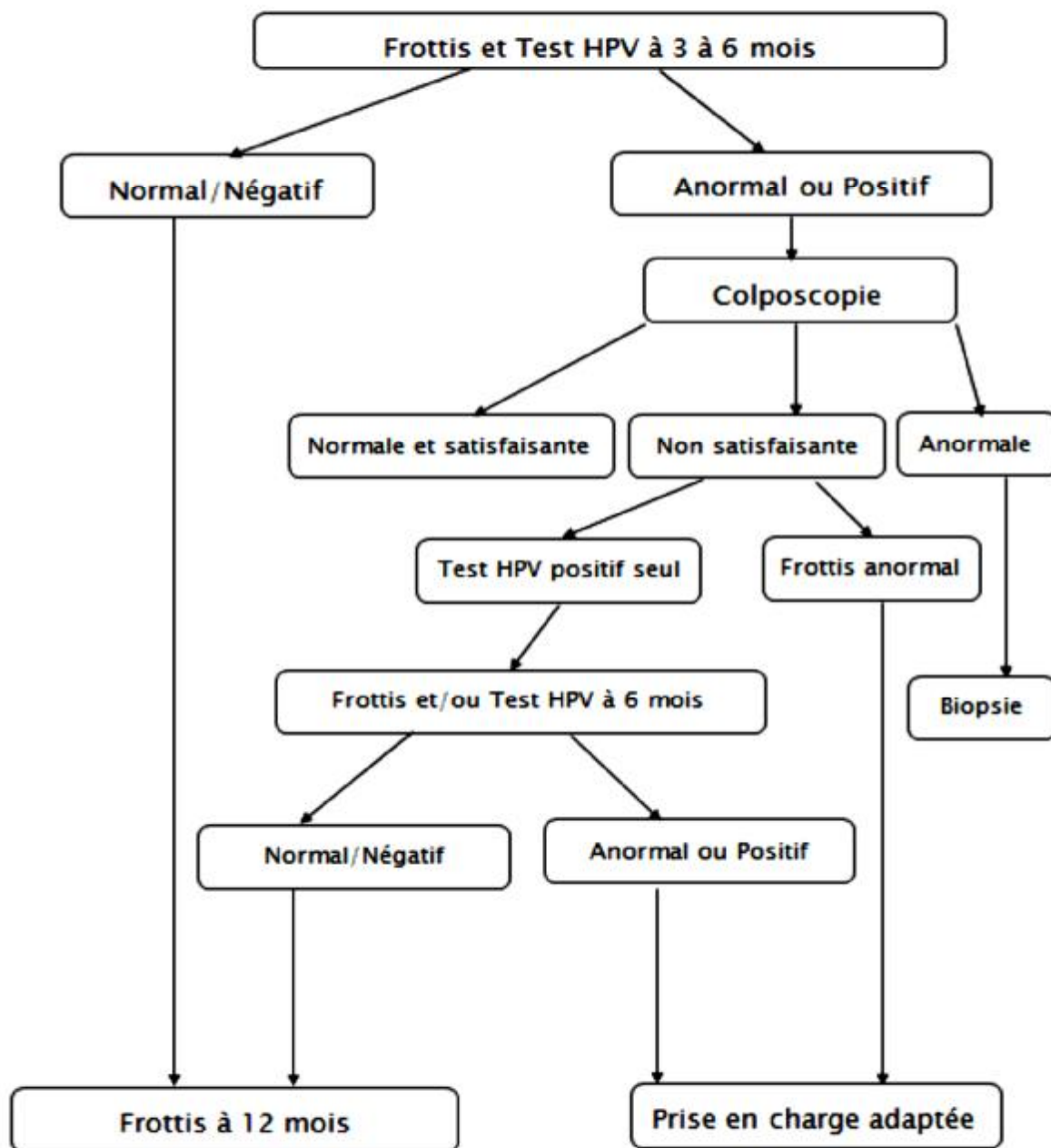


Figure 58 : Arbre décisionnel de la surveillance post-thérapeutique après conisation pour lésion de haut grade (à l'exclusion des adénocarcinomes in situ) (179)

La stratégie de surveillance post-thérapeutique adoptée par notre service est la suivante :

Ø Pour les lésions de bas grade, un contrôle colposcopique à 6 mois et à 1 an puis cytologique annuel.

Ø Pour les lésions de haut grade, un contrôle par cytologie et colposcopie à 03 mois puis à 06mois après décision du staff spécialisé.

Dans notre série, 03 patientes n'ont pas encore effectué de contrôle, alors que 2 sont exclues du suivi puisqu'elles étaient adressées en radiothérapie.

Pour le reste des patientes, elles se répartissent en :

Ø Bonne adhérence au suivi : respect strict du rythme de surveillance dicté par la décision du staff : 24 patientes. Les résultats étaient normaux dans 18 cas, et inflammatoires dans 6 cas.

Ø Adhérence partielle au suivi : un seul contrôle effectué puis perdues de vue : 15 patientes ; ceci pourrait être attribuée au résultat rassurant du premier FCV de contrôle.

Ø Perdues de vue : aucun contrôle n'est effectué : 14 patientes.

L'adhérence partielle au suivi pourrait être attribuée au résultat rassurant du premier frottis de contrôle : pour les patientes ayant adhérer à un seul contrôle puis perdues de vue, les résultats de leurs premiers FCV de contrôle.

Aucune récurrence n'a été notée.

IV. Prévention du cancer du col utérin :

La prévention du cancer du col utérin s'organise en deux niveaux:

- ∅ La prévention primaire: elle vise la protection contre l'infection génitale par le Papillomavirus humain.
- ∅ La prévention secondaire: elle est basée sur le dépistage, le diagnostic et le traitement des lésions cervicales intra-épithéliales

1- La prévention primaire:

1-1 Information, éducation et communication :

L'éducation à la santé s'adresse aussi bien aux femmes qu'aux hommes, elle doit faire partie intégrante de tous les programmes de lutte contre le cancer du col de l'utérus. Elle vise à faire comprendre aux femmes, ainsi qu'à leur entourage et à la communauté en général, que le cancer du col peut être évité.

1-2 Prévention de l'infection par le Papillomavirus humain :

L'infection à HPV étant une infection sexuellement transmissible, le changement du comportement sexuel par l'utilisation des préservatifs, la limitation du nombre des partenaires sexuels et le fait de retarder l'âge du premier rapport sexuel semblent offrir une protection contre cette infection.

1-3 La vaccination prophylactique :

La vaccination prophylactique a pour but de prévenir l'infection à HPV en utilisant des particules virales non-infectantes (VLP) issues de la protéine majeure de capsid L1 induisant la production d'anticorps neutralisants (183).

La présence d'anticorps neutralisant sur le site au moment de l'exposition à l'HPV pourrait constituer un mécanisme important dans la protection conférée par la

vaccination prophylactique, mais le mécanisme de protection n'est pas complètement élucidé (2).

Deux vaccins prophylactiques contre certains génotypes de papillomavirus sont actuellement commercialisés :

Ø L'un est bivalent, Cervarix® : dirigé contre les papillomavirus humains de génotypes 16 et 18 et développé par le laboratoire Glaxo-Smith-Kline depuis 2007 (184).

Ø L'autre est quadrivalent, Gardasil® : dirigé contre les papillomavirus humains de génotypes 6, 11, 16 et 18, développé par le laboratoire Merck et commercialisé et distribué en Europe par le laboratoire Sanofi-Pasteur MSD depuis 2006 (184).

Les deux vaccins possèdent une efficacité proche de 100% pour la prévention des infections persistantes et des CIN liés aux types d'HPV ciblés par les vaccins avec une bonne tolérance (184,185).

Les réactions de protection croisée sur les types phylogénétiquement proches des types ciblés permettent d'espérer une efficacité préventive supplémentaire (186).

Le Haut Conseil de Santé Publique considère que, dans l'état actuel des connaissances, il n'y a plus lieu de recommander de façon préférentielle l'un des deux vaccins (Avis HCSP, 17 décembre 2010).

Le schéma vaccinal :

En avril 2013, le Haut Conseil de la sante publique a modifié le calendrier vaccinal : il recommande la vaccination contre le papillomavirus humain des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans révolus chez celles qui n'ont pas été vaccinées (187).

Le schéma de la primo vaccination comporte trois doses de 0,5 ml administrées à t0, puis à 1 mois (bivalent) ou 2 mois (quadrivalent) et à 6 mois :

- Ø Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire (deltoïde ou région antérolatérale supérieure de la cuisse).
- Ø Les trois doses doivent être administrées en moins de 1 an. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.
- Ø Si un autre schéma de vaccination s'avère nécessaire, la deuxième dose doit être administrée au moins 1 mois après la première, et la troisième dose au moins 3 mois après la deuxième.
- Ø Chez la femme enceinte: en raison de 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.
- Ø 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.
- Ø Chez les personnes immunodéprimées, qui sont à haut risque d'infection évolutive à papillomavirus humain, l'immunogénicité est méconnue (187).

2- La prévention secondaire:

Elle est basée sur le dépistage, le diagnostic et le traitement des néoplasies cervicales intra-épithéliales, ce qui était l'objectif de notre travail.

V. Propositions pour un dépistage efficace et pour une meilleure approche diagnostique et thérapeutique :

1 - Organisation des activités du dépistage :

Au Maroc, il n'y a pas de programme organisé à l'échelle nationale pour le dépistage du cancer du col utérin malgré son impact important en termes d'incidence et de mortalité.

Le dépistage individuel reste insuffisant, ce que prouve le nombre limité des lésions de haut grade recrutées dans notre formation sur une période de 5 ans.

Ainsi faut-il instaurer un programme de dépistage organisé avec une généralisation des centres de dépistage dans tout le pays.

Le test de dépistage idéal reste le frottis cervico-vaginal dont la réalisation à des intervalles bien établis permet de compenser son manque de sensibilité, et qui doit être suivi en cas d'anomalie d'une colposcopie et des biopsies malgré le coût et la non disponibilité de ces examens partout dans le pays.

L'utilisation du test HPV dans le dépistage semble être un outil prometteur permettant le triage des patientes réellement à risque d'avoir une lésion précancéreuse et de centrer les activités du dépistage sur elles.

2-Pour une meilleure approche diagnostique :

Les recommandations actuelles insistent sur l'indication absolue d'un examen colposcopique devant un FCV évocateur soit d'une HSIL, d'une ASC-H ou d'une atypie glandulaire. L'indication reste optionnelle devant un FCV évocateur d'une LSIL ou d'une ASC-US.

Ainsi, une mauvaise évaluation colposcopique peut conduire à une décision thérapeutique inadéquate, d'où l'intérêt d'une précision colposcopique maximale.

La classification colposcopique proposée par la SFCPCV et utilisée dans notre formation semble complexe puisqu'elle décrit deux entités pathologiques (TAG1 et TAG2) avec 2 sous-groupes et 3 sous-groupes dans chacune respectivement.

L'utilisation de la classification proposée par l'IFCPC séparant les anomalies colposcopiques en deux entités uniquement mineures et majeures va permettre d'établir une conclusion diagnostique colposcopique simple et précise.

3-Pour une meilleure approche thérapeutique :

Malgré l'efficacité thérapeutique de la conisation, les complications obstétricales auxquelles elle expose doivent être prises en considération lors de l'indication thérapeutique vue que les lésions précancéreuses semblent toucher des femmes de plus en plus jeunes et désireuses de grossesse.

Egalement cette technique augmente par la suite le nombre de colposcopies insatisfaisantes compromettant ainsi le suivi post-thérapeutique et rendant la colposcopie plus difficilement réalisable.

Le recours à un traitement par résection à l'anse diathermique semble ainsi plus raisonnable car il s'agit d'une technique à la fois simple, nécessitant un matériel peu coûteux, réalisable en ambulatoire, sous anesthésie locale et sous

contrôle colposcopique direct permettant une résection d'un volume parfaitement adapté, généralement inférieur à celui obtenu par conisation.

Elle permet également de conserver la possibilité d'un suivi colposcopique ultérieur en limitant le risque de colposcopie insatisfaisante par sténose de l'orifice cervical ou par une JPC endocervicale de type 3.

Mais les données de la littérature récente sont en faveur d'une majoration de la morbidité obstétricale principalement liée à la prématurité. Afin de réduire ces risques, il convient de limiter au minimum nécessaire les dimensions de l'exérèse et principalement la hauteur.

CONCLUSION

Au terme de ce travail, nous pouvons conclure à l'importance du dépistage et de la prise charge des néoplasies cervicales intra-épithéliales dans la prévention du cancer du col utérin qui constitue le 2ème cancer de la femme par son incidence et sa mortalité.

A travers les facteurs de risque étudiés nous avons pu définir un profil des femmes exposées, comparable à celui retrouvé par plusieurs auteurs. Ce sont des femmes jeunes, de bas niveaux socio-économiques, multipares et non ménopausée dans la majorité des cas. C'est sur ces femmes que les dépistages devraient préférentiellement porter.

Le test de dépistage idéal reste le frottis cervico-vaginal qui doit être complété par une colposcopie avec biopsie dirigée pour poser le diagnostic des CIN. Mais le coût et le manque de disponibilité de ces moyens partout dans le pays pourraient faire privilégier d'autres alternatives comme la visualisation cervicale à l'acide acétique.

La colposcopie est l'examen clé du diagnostic des lésions cervicales de haut grade, elle permet de guider les biopsies en localisant les zones les plus suspectes, d'où l'intérêt de procéder à une classification colposcopique aussi simple et précise pour caractériser les tableaux colposcopiques et les confronter aux données cytologiques et histologiques.

Seul le traitement des CIN permet de prévenir le développement ultérieur d'un cancer invasif, mais la possibilité d'une lésion résiduelle ou de récurrences impose une surveillance prolongée.

La connaissance des complications engendrées par les traitements d'exérèse par conisation impose une reconsidération de la nécessité du traitement ainsi que le choix d'une technique par rapport à une autre. Ce choix sera dicté par la mise en balance des avantages, inconvénients et limites de chacune des techniques avec

l'âge de la patiente, son désir de grossesse ainsi que la sévérité de la lésion cervicale, son potentiel évolutif naturel et surtout le risque d'en avoir initialement sous-évalué la sévérité.

Le nombre réduit de cas retrouvés dans notre étude renseigne sur l'insuffisance du dépistage individuel et montre que la prévention 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.

La prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin est une procédure lourde et coûteuse, la prévention primaire par la vaccination anti-HPV reste ainsi le meilleur choix de prévention qui est malheureusement non encore généralisée dans notre contexte.

Résumé

Le cancer du col utérin est un modèle de cancer précédé par une longue période de maladie à l'état pré-invasif qui se caractérise sur le plan microscopique par un large spectre d'événements allant de l'atypie cellulaire aux différents degrés de dysplasie ou de néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN), avant d'évoluer finalement vers un cancer invasif.

Ainsi, la prévention secondaire du cancer du col utérin est basée sur le dépistage, le diagnostic et le traitement des néoplasies cervicales intra-épithéliales, avec un suivi post-thérapeutique adéquat.

L'objectif de notre travail est de déterminer le profil épidémiologique des patientes traitées pour dysplasies cervicales, les modalités du diagnostic, la recherche de la corrélation entre la cytologie et l'histologie ainsi que la prise en charge thérapeutique et les modalités de surveillance.

Notre étude est une analyse rétrospective de 58 cas de CIN de bas et haut grade, recrutées et prises en charge au sein du service de Gynécologie-Obstétrique II du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 04ans allant de Janvier 2012 à Janvier 2016.

La moyenne d'âge de nos patientes était de 50.10 ans avec des extrêmes de 31 et 78 ans. La quasi-totalité des patientes étaient des multigestes (93.10%).

90% des patientes étaient symptomatiques, avec une symptomatologie faite de métrorragies dans 76% des cas, de douleurs pelviennes dans 15% des cas et de leucorrhées dans 9% des cas.

L'étude cytologique par FCV avait montré une prédominance des lésions type ASC-H (41.40%), suivies des ASC-US (31%), puis des LSIL (27.60%).

La classification colposcopique a posteriori a mis en évidence 62% des TAG2. L'étude histologique sur biopsie colpo-guidée avait montré une prédominance des lésions de haut grade (CIN2+CIN3) qui représentaient 69% des cas. Les lésions de bas grade (CIN1) représentaient 31% des cas.

Un traitement conservateur par conisation a été envisagé chez toutes les patientes. 49 conisations ont été réalisées au bistouri froid, alors que 9 uniquement ont été réalisées à l'anse diathermique.

L'étude anatomopathologique finale avait montré une prédominance des lésions de haut grade qui représentaient 70% des cas, les lésions de bas grade représentaient 17.5% des cas, alors que les cancers représentaient 12,5% des cas.

Cette étude nous a permis de tirer certaines conclusions particulières aussi bien sur les éléments du diagnostic qui sont la cytologie, la colposcopie et l'histologie sur la biopsie cervicale et sur la pièce de conisation ainsi que sur la prise en charge thérapeutique.

Abstract

The cervical cancer is a model of cancer preceded by a long period of illness to the pre-invasive state characterized on a microscopic level by a large spectrum of events ranging from the cell modifications at different degrees of dysplasia or cervical intraepithelial neoplasia (CIN), before moving finally to the state of invasive cancer.

So, the secondary prevention of the cervical cancer is based on the screening, the diagnosis and the treatment of the cervical intraepithelial neoplasia, with an adequate post-therapeutic follow-up.

The objective of our work is to determine the epidemiological profile of the patients treated for cervical dysplasia, the term of diagnosis, the research of the correlation between cytology and histology as well as therapeutic support and the modalities of post-therapeutic follow-up.

Our study is a retrospective analysis of 58 cases of low and high grade CIN, recruited and taken in charge in the departement of Gynecology-Obstetrics II of the Hassan II university hospital of Fez, during 04 years from January 2012 to January 2016.

The average age of our patients was 50.10 years with extremes of 31 and 78 years old. Almost all of the patients were multigestures (93.10%).

90 % of patients were symptomatic, with symptoms and signes made of metrorrhagia in 76% of cases, pelvic pain in 15 % of cases and leucorrhoea in 9 % of cases.

The cytological study with FCV showed a predominance of lesions type ASC-H (41.40%), followed by ASC-US (31%), then the LSIL (27.60%).

The colposcopic examination showed a predominance of atypical transformation grade 2 (TAG2) (62 %). The histological study on colpo-guided biopsy showed a predominance of the high-grade lesions which represented 69% of the cases. In the other hand, Low-grade lesions (CIN1) represented only 31% of the cases.

A conservative treatment was envisaged by cone biopsy in all cases. 49 conizations were performed with a cold scalpel , while only 9 were performed with a large loop excision.

The final histological study showed a prevalence of high-grade lesions, which represented 70% of cases, the low-grade lesions accounted for 17.5 % of cases, while cancer accounted for 12.5% of cases.

The study allowed us to draw conclusions concerning the diagnosis elements which are the cytology, colposcopy, and histology (on the cervical biopsie and the part of conization), without forgetting the interest of therapeutic management and post-therapeutic follow-up.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Identité

Nom : _____ Date d'entrée : _____
 Prénom : _____ Date de sortie : _____
 Age : _____ IP : _____
 Profession : _____
 Origine géographique : Urbain Rural
 Lieu de résidence : Urbain Rural
 Niveau socio-économique : BNSE MNSE BNSE

Circonstances de découverte

Dépistage par frottis cervico-vaginal pour la 1ère fois : Oui Non
 Suivi cytologique par frottis cervico-vaginal : Oui Non
 Si OUI résultat du frottis cervico-vaginal ancien : Normal Anormal
 Type d'anomalie : Inflammatoire LSIL HSIL ASC-H ASC-US
 Cancer micro-invasif Cancer invasif Autre
 Signes cliniques d'appel : Métrorragies Leucorrhées Dyspareunie
 Douleurs pelviennes Autres symptômes

Antécédents

ATDC Obstétricaux :

Gestité : Nulligeste Paucigeste Multigeste Non précisée
 Parité : Nullipare Paucipare Multipare Non précisée
 Fausse couche : Oui Nombre : _____ Non

ATCD Gynécologiques :Age du premier rapport sexuel : Précisé Non précisé Age du mariage : Précisé Non précisé Partenaires multiples : Oui Non Non précisé Statut hormonal : Ménopausée Non ménopausée Moyen de contraception : Oui Type : Œstro-progestative Progestative Dispositif intra-utérin Autre Non Non précisée Antécédent d'infection génitale : Oui Documentée Non documentée Non Antécédent de lésion intra-épithéliale : Oui Non Type : CIN1 CIN2 CIN3 Traitement : Oui Type du traitement : Non Antécédent de cancers gynécologiques : Oui Type : Non

ATCD Médicaux :

ATCD Chirurgicaux :

Habitudes toxiques : Tabagisme : Oui : Actif Passif ; Non Non précisé Autres Autres
:.....**Diagnostic des néoplasies intra-épithéliales du col utérin**Frottis cervico-vaginal :Lieu du frottis : CHU HASSAN II Ailleurs Type du FCV : Conventionnel En milieu liquide Non précisé Résultat du frottis : Normal Anormal Type d'anomalie : Inflammatoire LSIL HSIL ASC-H ASC-US Cancer micro-invasif Cancer invasif Autre Typage HPV : Fait Positif Négatif Non fait Colposcopie : Faite Non faite Normale Anormale Zone de jonction non vue TAG1 TAG2 a b c Cancer

Biopsie dirigée : Sur 1 quadrant Sur 2 quadrants Sur 3 quadrants et plus

Biopsie à l'aveugle : Faite Non faite

Histologie

Laboratoire d'histologie : CHU HASSAN II Ailleurs

Résultats : CIN1 CIN2 CIN3 Cancer microinvasif Cancer invasif Autre

Conduite thérapeutique

Prise en charge ambulatoire : Oui Non

Résection à l'anse diathermique : Oui Non

Conisation : Au bistouri froid A l'anse diathermique

Hystérectomie : Oui Non

Anatomie-pathologique

Laboratoire d'anatomie pathologique : CHU HASSAN II Ailleurs

Résultat de l'anatomie-pathologique : CIN1 CIN2 CIN3

Cancer Autre

Limites d'exérèse : In sano Non in sano

Reprise chirurgicale : Oui Type : Non

Concordance Biopsie/Conisation : Oui Non

Biopsie sur-estime Biopsie sous-estime

Relecture anatomopathologique : Oui Non

Complications post-thérapeutiques

Complications peropératoires : Hémorragie Autres :

Complications à long terme : Sténose de l'orifice cervical Fausses couches

Accouchement prématuré

Surveillance

Rythme : 3 mois 6 mois 1 an

Moyens de surveillance : FCV Colposcopie Typage HPV

Adhérence au suivi : Bonne Partielle Mauvaise

Evolution

Guérison : Oui Non

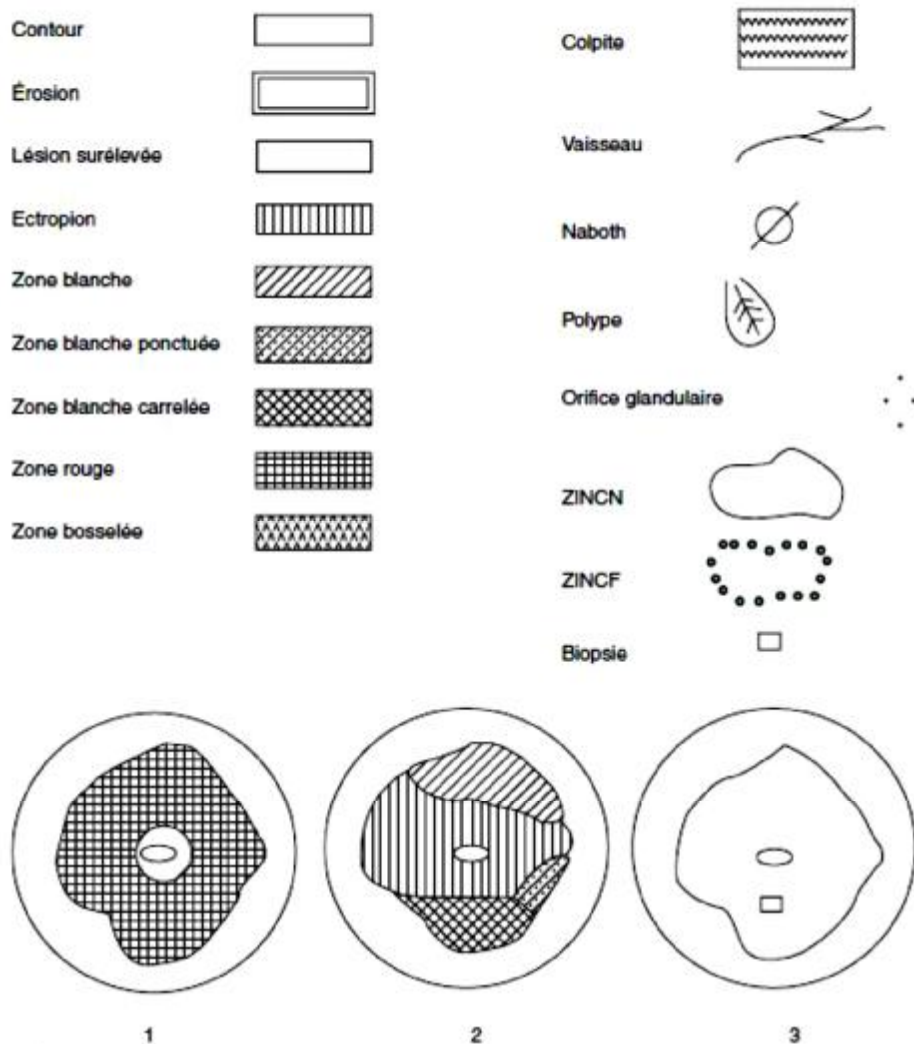
Récidive des CIN : Oui Non Type : Traitement :

Progression vers le cancer du col utérin : Oui Non

Annexe 2 : SYSTEME BETHESDA 2014 (102)

Qualité du prélèvement	
<ul style="list-style-type: none"> • Satisfaisant pour l'évaluation • Satisfaisant pour l'évaluation mais limitée par (expliquer) • Non satisfaisant pour l'évaluation (expliquer) 	
Diagnostic	
<ul style="list-style-type: none"> • Normal 	
<ul style="list-style-type: none"> • Modification cellulaires bénignes 	<ul style="list-style-type: none"> • Infection <ul style="list-style-type: none"> ○ Trichomonas <u>*</u> ○ Mycose <u>*</u> ○ herpès <u>*</u> ○ actinomycose <u>*</u> • Modifications réactionnelles <ul style="list-style-type: none"> ○ Inflammation <u>*</u> ○ Atrophie <u>*</u> ○ Radiation ○ Stérilet
<ul style="list-style-type: none"> • Anomalies des cellules épithéliales 	<ul style="list-style-type: none"> • Cellules malpighiennes <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Atypie</u> malpighienne de signification indéterminée (ASCUS) ○ Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL) : <ul style="list-style-type: none"> § HPV / <u>dysplasie</u> légère § CIN I <u>*</u> ○ Lésion malpighienne intra-épithéliale de haute grade (HSIL) : <ul style="list-style-type: none"> § Dysplasie moyenne § Dysplasie sévère § CIN II <u>*</u> § CIN III <u>*</u> § Carcinome in situ ○ Carcinome Malpighien • Cellules glandulaires <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Atypie</u> glandulaire de signification indéterminée (AGCUS) ○ Adénocarcinome (indiquer le site d'origine probable) <ul style="list-style-type: none"> § Endocervical § Endométrial § Extra-utérin § Non précisé (NOS)

Annexe 3 : le schéma colposcopique (124)



REFERENCES

- (1) A. Saadi, M.A. Tazi, A. Er-raki, N. Benjaafar, N. Bennani Mechida, M. Mrabet, R. Razine. Analyse de survie au cancer du col de l'utérus à Rabat (Maroc) de 2005 à 2008. Doi : 10.1016/j.respe.2015.03.107. © 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.
- (2) J. J. Baldauf, Averous G, Baulon E, Thoma V, Talha-Vautravers A, Sananes N, et al. Néoplasies intra-épithéliales du col. Encyclopédie Médico-chirurgicale : Gynécologie 2013;8(2):1-21 [Article 597-A-10].
- (3) C. BERGERON. HPV et cancer : classification des lésions. Revue francophone des laboratoires. Septembre – Octobre 2008 : N° 405.
- (4) Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 131-3.
- (5) J.-J. Baldauf, E. Baulon, V.Thoma, A.-S.Woronoff, C.Y.Akladios. Conséquences obstétricales des conisations à l'anse diathermique et facteurs aggravants. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2013) 42, 534—540
- (6) J. -W.SELLORS, R. SANKARANARAYANAN. Colposcopie et traitement des CIN.Chapitre I : Introduction à l'anatomie du col utérin. © CIRC 2015 (Centre International de Recherche sur le Cancer).
- (7) www.medecine-et-sante.com/anatomie
- (8) Lutte contre le cancer du col de l'utérus : Guide des pratiques essentielles. OMS-2007. [http : // www.who.int / publication / fr. /](http://www.who.int/publication/fr/)
- (9) SEYDOU TRAORE. Le dépistage des CIN par l'inspection visuelle à l'acide acétique et du Lugol : à propos de 4632 femmes dépistées dans le district de Bamako. Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odontostomatologie. Thèse année: 2004-2005

- (10) Métaplasie et CIN de haut grade : Difficultés diagnostiques. Gynécologie Obstétrique et Fertilité. Volume 30, Issue 11, November 2002, Pages 845–849
- (11) Mlle Souad KESSABI. Prévention du cancer du col utérin : Dépistage et Prise en Charge des néoplasies intra-épithéliales du col utérin. FMP Rabat ANNEE:2009 THESE N°: 37.
- (12) J. J. BALDAUF, D. HAMID, J. RITTER ET P. WALTER. Néoplasies intra-épithéliales du col. Encyclopédie Médico-chirurgicale : Gynécologie, 597-A-10, 2003, 20p.
- (13) Baseman et Koutsky, 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. Journal of Clinical Virology 2005, vol. 32, Suppl 1, p: S16-24
- (14) Monsonogo, 1988. Dysplasies du col utérin et Papillomavirus humains. Maloine, ISBN: 2-224-01805-1, 978-2-224-01805-4. 181pages
- (15) F. Denis, S. Hantz, S. Alain. Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus. Service de bactériologie-virologie-hygiène, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France. Reçu le 18 janvier 2008 ; accepté le 4 février 2008, Disponible sur Internet le 15 avril 2008
- (16) Muñoz N., Castellsagué X., de Gonzalez AB., & Gissmann L. (2006). Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine, 24 Suppl 3: S3/1-10.
- (17) Alain S, Hantz S, & Denis F. (2010). Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. 13 (1).
- (18) Monsonogo J. (2006). Infections à papillomavirus. Etat des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer, 2006, 236 p.
- (19) Denis F. (1999). Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. John Libbey Eurotext, Paris. 461 pages. ISBN : 2-7420-0195-6.
- (20) Castellsague X, Schneider A, Kaufman AM, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age : key considerations and current perspectives. Gynecol Oncol 2009 ; 115 : S15-23.

- (21) Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2645-54.
- (22) Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by highrisk human papillomaviruses :novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Virol* 2009 ;19 :97-113.
- (23) J. MONSONEGO. Prévention du cancer du col utérin (I) : apport du dépistage, récents progrès et perspectives. *Presse Méd.* 2007 ; 36 : 92-111.
- (24) J. MONSONEGO. Prévention du cancer du col utérin (II) : vaccination HPV prophylactique, connaissance actuels, modalités pratiques et nouveaux enjeux. *Presse médicale* 2007 ; 36 : 640-66.
- (25) Moscicki AB, Ma Y, Jonte J, Miller-Benningfield S, Hanson E, Jay J, et al. The role of sexual behavior and human papillomavirus persistence in predicting repeated infections with new human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 ;19 :2055-65).
- (26) Bulkmands NW, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MC, van Kemenade FJ, Rozendaal L, et al. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 2007 ;96 :1419-24.
- (27) Trottier H, Mahmud S, Prado JC, Sobrinho JS, Costa MC, Rohan TE, et al. Type specific duration of human papillomavirus infection : implications for human papillomavirus screening and vaccination. *J Infect Dis* 2008 ;197 :1436-47.
- (28) Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw KL, Barr E. Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women : an evaluation from multiple analytic perspectives. *Cancer Epidemiol-Biomarkers Prev* 2007 ;16 :709-15

- (29) Stanley MA. Pronostic factors and new therapeutic approaches to cervical cancer. *Virus Res* 2002 ; 89 :241-8.
- (30) Yugawa T, Kiyono T. Molecular basis of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomavirus. *Uirusu* 2008 ; 58 :141-54.
- (31) Qi Z, Xu X, Zhang B, Li Y, Liu J, Chen S, et al. Effect of simultaneous silencing of HPV-18 E6 and E7 on inducing apoptosis in HeLa cells. *Biochem Cell Biol* 2010 ;88 :697-704.
- (32) Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 131-3.
- (33) J. -W.SELLORS, R. SANKARANARAYANAN. Colposcopie et traitement des CIN. Chapitre II: Introduction à la néoplasie cervicale intra-épithéliale. © CIRC 2015 (Centre International de Recherche sur le Cancer).
- (34) Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder r, Herrington S, Jenkins D, et al. P16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnostic of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002 ;26 :1389-99.
- (35) P. DROUIN, M. FORTIER, G. KREPAT, S. INHABER. Lignes directrices pour les programmes de dépistage du cancer du col utérin au Canada. Société des gynécologues oncologues du Canada. <http://www.phasc.aspc.gc>.
- (36) Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda system : terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002 ;287 :2114-9.
- (37) Bibbo M, Klump WJ, DeCecco J, Kovatich AJ. Procedure for immunocytochemical detection of p16INK4a antigen in thin-layer, liquid-based specimens. *ActaCytol* 2002 ;46 :25-9

- (38) Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Gilioli E, et al. The reproducibility of CIN diagnoses among different pathologists : data from histology reviews from a multicenter randomized study. *Am J Clin Pathol* 2009 ; 132 :125-32.
- (39) Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2010 ;133 :395-406.
- (40) Horn LC, Reichert A, Oster A, Arndal SF, Trunk MJ, Ridder R, et al. Immunostaining for p16INK4a used as a conjunctive tool improves interobserver agreement of the histologic diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2008 ;32 :502-12
- (41) Ordi J, Garcia S, del Pino M, Landolfi S, Alonso I, Quinto L, et al. P16INK4a immunostaining identifies occult CIN lesions in HPV-positive women. *Int J Gynecol Pathol* 2009 ;28 :90-7
- (42) Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, et al. Overexpression of P16INK 4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uterin. *Int J Cancer* 2001 ;92 :276-84
- (43) Selvaggi SM. Implications of low diagnostic reproducibility of cervical cytologic and histologic diagnoses. *JAMA* 2001 ; 285 : 1506-1508.
- (44) Stoler MH, Schiffman M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance- Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001 ; 285 : 1500-1505

- (45) Blohmer JU, Schmalisch G, Klette I, Grineisen Y, Kohls A, Guski H et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in young women in the Mitte district, Berlin, Germany. *Acta Cytol* 1999;43:195-200
- (46) Pearson SE, Whittaker J, Ireland D, Monaghan JM. Invasive cancer of the cervix after laser treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1989 ; 96 : 486-488.
- (47) Sigurdsson K. Trends in cervical intra-epithelial neoplasia in Iceland through 1995: evaluation of targeted age groups and screening intervals. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 ; 78 : 486-492
- (48) Feldman JG, Chirgwin K, Dehovitz JA. The association of smoking and risk of condyloma acuminatum in women. *Obstet Gynecol* 1997;89:346-350
- (49) Edelman M, Fox AS, Alderman EM, Neal W, Shapiro A, Silver E et al. Cervical Papanicolaou smear abnormalities in inner city Bronx adolescents: prevalence, progression, and immunomodifiers. *Cancer* 1999;87:184-189
- (50) A. JAMAL, J.A. ALMAGHRABI. Profil of Pap smear cytology in the Western region of Saudi Arabia. *Saudi Med. J.* 2003; 11: 1225-29.
- (51) B.J. LANCASTER, L. BANACH, T. LEKALAKALA, I. MANDIWANER. Carcinoma of the uterine cervix. Results of Ka-Ngwane Screening programme and comparison between the results obtained from. Urban and other unscreened rural communities. *East Afr. Nord J* 1999; 2: 101-04.
- (52) P. CLAEYS, H. DE VUYST, G. MZENGE, J. SANDE, V. DHONDT, M. TEMMERMAN. Integration of cervical screening in family planning clinics. *Int. J. Gynecol Obstet* 2003; 81: 103-08.
- (53) P.J. THISTLE, ZM, CHIRENJE. Cervical cancer Screening in a rural population of Zimbabwe. *Cent. Afr. J. Med.* 1997; 9: 246-50.

- (54) Arthur N'Golet, Brigitte Rachel Koutoupot, Lamine Lubuélé, Donatien Moukassa, Symphorien Edgard Etoke. Les néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) à Brazzaville, Congo. Analyse de situation. *Annales de Pathologie*, 2004; 24 : 324-8.
- (55) J. MONSONEGO. Prévention du cancer du col utérin (I) : apport du dépistage, récents progrès et perspectives. *Presse Méd.* 2007 ; 36 : 92-111.
- (56) B.R.SOUDRE.A.LAMIEN, B. KONE, M. SAMON, B. SAKARDE.
Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin au Burkina-Faso : Etude cytologique réalisée dans 2 provinces (Oudalan, Séno). *Médecine d'Afrique Noire* : 1992, 39 (12).
- (57) N. El Gnaoui, R. Saile, H. Benomar. Le frottis cervico-vaginal un test incontournable dans le dépistage des lésions du col de l'utérus. Reçu le 7 mai 2009, accepté le 9 juin 2009. ©Springer-Verlag France 2010. *J. Afr. Cancer* (2010) 2:9-13 DOI 10.1007/s12558-009-0049-5
- (58) Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 131-3.
- (59) J.-J. Baldauf, M. Fender, C. Youssef Azer Akladios, M. Velten. Le dépistage pécoce du cancer du col est-il justifié ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39 (2011) 358-363. Elsevier Masson. Tous droits réservés.
- (60) Munoz N, Jacquard AC. What should be known for the introduction of an HPV vaccine? *Presse Med* 2008;37:1377-90.
- (61) Herbert A, Holdsworth G, Kubba AA. Cervical screening: why young women should be encouraged to be screened. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2008;34:21-5.

- (62) M.-A. BENHMIDOUNE, M. AÏTERRAÏSE, N. DERHEM, H. RIDA, Y. ELKHOLTI, AÏTAHRI. Le dépistage du cancer du col utérin au Maroc : à travers une compagne de dépistage de masse réalisé dans la région de Rhamnas. Posters/Cancer/ Radiothérapie ; 12 (2008) : 713-753.
- (63) Dillner J. Monitoring HPV types in the general female population in the nordis countries. In : 26th International Papillomavirus Conference, Montreal, 2010.
- (64) Bulkman NW, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MC, van Kemenade FJ, Rozendaal L, et al. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. Br J Cancer 2007 ;96 :1419-24.
- (65) 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
- (66) 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
- (67) Dr Diouri Mohamed Khalil. Dépistage du cancer du col utérin aux préfectures de rabat et Skhirat-Temara : état des lieux et perspectives. Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de maitrise en administration sanitaire et sante publique option : sante publique. JUILLET 2008
- (68) Bornstein J, Rahat MA, Abramovici H. Etiology of cervical cancer: current concepts. Obstet Gynecol Surv 1995; 50:146-54.
- (69) Cox JT. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia : the role of human papillomavirus. Clin Obstet Gynaecol 1995; 9 :1-37.

- (70) Crum CP, Nuovo GJ. Epidemiology, pathogenesis, and natural history of papillomavirus-related neoplasia. In : Genital papillomavirus and related neoplasms. New York : Raven Press, 1991:64-87.
- (71) C. FOSSAT. Les autres facteurs de risque du cancer du col utérin. Med scaps Women Health. <http://www.gynweb.com>.
- (72) J. SHERNIS, E. WELLS, V. TSU, A. BISHOP. Prévention du cancer du col. Reproduction Health Mathers. 1995, 6 : 60-71.
- (73) 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. Gynécologie Obstétrique Biologie Reproduction. 1997 ; 26 : 798-803.
- (74) Brémond A. Facteurs de risque de cancer du col utérin. In : Blanc B. Histoire naturelle du cancer du col utérin. Paris : Arnette, 1993:59-65.
- (75) B.R.SOUDRE.A.LAMIEN, B. KONE, M. SAMON, B. SAKARDE. Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin au Burkina-Faso : Etude cytologique réalisée dans 2 provinces (Oudalan, Séno). Médecine d'Afrique Noire : 1992, 39 (12).
- (76) N. EL AARJI, Les cancers du col utérins (à propos de 172 cas). Thèse en médecine ; 2006, N° 17. Fmp. Casablanca.
- (77) 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
- (78) Coker AL, Sanders LC, Bond SM, Gerasimova T, Pirisi L. Hormonal and barrier methods of contraception, oncogenic human papillomaviruses, and cervical squamous intraepithelial lesion development. J Women's Health 2001 ; 10

- (79) Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA 2001 ; 285 : 2995-3002
- (80) ALLIANCE POUR LA PREVENTION DU CANCER CERVICAL. Facteurs de risque du cancer du col utérin : connaissances actuelles. Mai 2004. [http : // www.alliancecxca.org](http://www.alliancecxca.org).
- (81) A. GERBAULET, V. COEN. Cancers : évaluation, traitement et surveillance. Cancer du col utérin. Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997. [http: //www.caducee.net](http://www.caducee.net).
- (82) S. KARRAM. Les cancers du col utérins : à propos de 152 cas. Thèse en médecine, fmp de Casablanca, 2004 ; N°255.
- (83) D. Riethmuller, J.P. Schaal, C. Mougin. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. (Reçu le 16 novembre 1999 ; accepté le 3mars 2000).
- (84) L. THIRRY, R. VIKAEER. Le tabagisme augmente le risque de cancer du col utérin. TSH la Revue, 2001, 3, 11 : 639-641.
- (85) J.-L. Mergui, V. Polena, E. David-Montefiore, S. Uzan. Recommandations pour la surveillance des patientes traitées pour des lésions de haut grade du col utérin. Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France. Disponible sur Internet le 14 janvier 2008.
- (86) 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.

- (87) B. NKEGOUM, E. BELLEY-PRISO, A. MBAKOP, E. GWET BELL. Lésions précancéreuses du col utérin chez la femme camerounaise : Aspects cytologiques et épidémiologiques de 946 cas. Gynécologie Obstétrique et Fertilité. 2001 ; 29 : 15-20. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés S1297958900000242/FLA
- (88) Hanz, S. Alain F. Denis, S. Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus. Service de bactériologie-virologie-hygiène, CHU Dupuytren, 2,avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France. Reçu le 18 janvier 2008, accepté le 4 février 2008. Disponible sur Internet le 15 avril 2008.
- (89) Isabelle Heard. Hôpital Georges Pompidou (Paris). Lésions précancéreuses et cancer du col de l'utérus chez les femmes séropositives pour le VIH. Revue critique de l'actualité scientifique internationale sur le VIH et les virus des hépatites. n°85 - juillet/août 2000.
- (90) LAMYA khadiri. Cancer du col utérin (à propos 610 cas) .2003.
- (91) Mahmood I Shafi Kay Welton. Colposcopy and cervical intraepithelial neoplasia Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, Volume 17, Issue 6, June 2007, Pages 173-180.
- (92) Franceschi S, Castellsagué X, et al. Prevalence and determinants of human Papillomavirus genital infection in men. Br J Cancer 2002;86:705-11
- (93) 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
- (94) Stratégies de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus : cytologie ou test HPV ? Revue francophone des laboratoires SEPTEMBRE-OCTOBRE 2008 - N°405.

- (95) Bergeron C. Cytologie cervicale et prise en charge du frottis anormal. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 44-A-10, 2008.
- (96) J. Monsonogo. Test HPV et dépistage du cancer du col utérin. Preuves résistances et pratiques nouvelles. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 40 (2012) 269–272. Disponible sur Internet le 18 avril 2012.
- (97) Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener HC. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. Lancet 1999;354:1763-9.
- (98) Recommandations pour la pratique clinique. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002. Recommandations septembre 2002. Service des recommandations professionnelles. Service évaluation économique.
- (99) Bergeron C. Frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 3-1235, 2007.
- (100) Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Conduite à tenir diagnostique devant un frottis anormal du col de l'utérus. Paris. 1998 (www.anaes.fr).
- (101) Boutet G. Examen gynécologique. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), gynécologie, 43-A-10, 2010.
- (102) Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico uterine anormale / Thésaurus (décembre 2016)
(Document publié par l'Institut National du Cancer - INC)
- (103) Iconographie du Pr.Hinde El Fatemi. Service d'anatomie pathologique CHU Hassan II-Fès.

- (104) Haute Autorité de santé. In: Recommandations en santé publique : état des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Paris: HAS; 2010. p. 1–256.
- (105) Raphaël Meyer, Anne-Lise Lemay, Xavier Guy, Céline Giraud, Patrice Mathevet, Marie Flori. Existe-t-il un intérêt à poursuivre les frottis de dépistage du cancer du col utérin après 65 ans ? Étude rétrospective sur 53 644 femmes. Bull Cancer vol. 99-N° 4-avril 2012.
- (106) Martin-Hirsch P, Paraskeva E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database SystRev 2010(6):CD001318.
- (107) Jones BA, Novis DA. Follow-up of abnormal gynecologic cytology: a College of American Pathologists Q-Probes study of 16,132 cases from 306 laboratories. Arch Pathol Lab Med 2000;124:665–71.
- (108) Qu'est-ce que le test HPV ? D'après www.frottis.info. LA REVUE DU PRATICIEN, VOL. 56, 15 NOVEMBRE 2006.
- (109) Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. Vaccine 2008; 26:K29–41.
- (110) Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, et al. New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst 2006;98:765–74.
- (111) Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, Salmeron J, Uribe P, Velasco-Mondragon E, et al. Self-collection of vaginal specimens for human

papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a communitybased randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1868–73.

(112) Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Joint European Cohort Study. Long-term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754.

(113) Castle PE, Stoler MH, Wright Jr TC, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011;12:880–90.

(114) Khan MJ, Castle P, Lorincz A, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, 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* 2005;14:1072–9.

(115) Xavier Carcopino, Claire Camus, Philippe Halfon. Diagnostic et prise en charge clinique des infections cervicales à HPV. *Maladies infectieusesgynécologie*.© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. *Presse Med*.2015; en ligne sur : www.em-consulte.com/revue/lpm
www.sciencedirect.com.

(116) R. Dachez. Prévention du cancer du col de l'utérus: Intérêt des nouveaux marqueurs dans la prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin. Faculté de médecine Paris-7-Denis-Diderot, 10, avenue de Verdun, 75010 Paris, France. Disponible sur Internet le 11 janvier 2008.

(117) Wentzensen N, Bergeron C, Cas F, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Triage of women with ASC-US and LSIL cytology using qualitative assessment

of p16INK4a positive cells to identify patients with high grade cervical intra epithelial neoplasia. *Cancer* 2007;11:58—66.

- (118) Denton K, Bergeron C, Klement P, Trunk T, Keller T, Ridder R. The sensitivity and specificity of p16INK4a cytology versus HPV testing for detecting highgrade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL Pap cytology results. *Am J Clin Pathol* 2010;134:12—22.
- (119) Mimica M, Tomic S, Kardum G, Hofman ID, Kaliterna V, Pejkovic L. Ki-67 quantitative evaluation as a marker of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection. *Int J Gynecol Cancer* 2010 ;20 :116-9.
- (120) Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Luthge A, Bergeron C, et al. Triage Pap cytology negative HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol* 2011 ;121 :505-9.
- (121) Badr RE, Walts AE, Chung F, Bose S. BD ProEx C : a sensitive and specific marker of HPV-associated squamous lesions of the cervix. *Am J Surg Pathol* 2008 ;32 :899-906.
- (122) J. -W.SELLORS, R. SANKARANARAYANAN. Colposcopie et traitement des CIN. Chapitre 4. Introduction à la colposcopie : indications de la colposcopie, instrumentation, principes, et présentation des résultats. © CIRC 2015 (Centre International de Recherche sur le Cancer).
- (123) Van Niekerk WA, Dunton CJ, Richart RM, Hilgarth M, Kato H, Kaufman RH, et al. Colposcopy, cervicography, speculoscopy and endoscopy. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. Acta Cytol* 1998;42:33-49.

- (124) Boulanger J.-C., Gondry J., Verhoest P. Colposcopie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 60-B-10, 2011.
- (125) Thekkek N, Richards-Kortum R. Optical imaging for cervical cancer detection: solutions for a continuing global problem. *Nat Rev Cancer* 2008;8:725-31.
- (126) Quereux C, Bory JP. Colposcopie au cours de la grossesse. In: Marchetta J, editor. *La colposcopie*. Paris: Elsevier Masson; 2008. p. 145-55.
- (127) Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale –Volume 2009, publié le 9.12.2009. Trente-troisièmes journées nationales. Paris, 2009. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Président : Professeur J. Lansac.
- (128) J-L Mergui, J. Gondry. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Mises à jour en gynécologie médicale. Diffusion Vigot-Paris 2013.
- (129) Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrota M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Stander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012 Jul ; 120(1) : 166-72.
- (130) J. -W.SELLORS, R. SANKARANARAYANAN. Colposcopie et traitement des CIN. Chapitre 7 : Diagnostic colposcopique des néoplasies cervicales intraépithéliales © CIRC 2015 (Centre International de Recherche sur le Cancer).
- (131) Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards- Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626-31.
- (132) Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol* 2007;127:805—15.

- (133) Srisomboon J, Tangchaitrong CA, Bhusawang Y, Chairatana A. Evaluation of colposcopic accuracy in diagnosis of cervical neoplasia. *J Med Assoc Thai* 1996;79:423-8.
- (134) J-J Baldauf , Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Acta Obstet-Gynecol Scand* 1997;76:468-73.
- (135) J.-L. Merguia, X. Carcopinob, J. Marchettac, J. Gondryd, L. Boublib. Repenser la prise en charge des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus : proposition d'une méthode d'évaluation du risque et d'aide à la décision thérapeutiques. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2010) 39, 520—528
- (136) Massad LS, Tate N, Cejtin E, Collins YC. Quantifying the risk of cervical intraepithelial neoplasia in women with unsatisfactory colposcopy results. *J Low Genit Tract Dis* 2005;9:23—8.
- (137) Higgins RV, Hall JB, McGee JA, Laurent S, Alvarez RD, Partridge EE. Appraisal of the modalities used to evaluate an initial abnormal Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol* 1994;84:174-8.
- (138) X. Carcopino, C. Muszynski, J.-L. Mergui, J. Gondry, L. Boubli. La CIN2 mérite-t-elle la même prise en charge que la CIN3 ? *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 39 (2011) 94-99. © 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- (139) Solomon D, Schiffman M, Tarrone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-9.
- (140) Boonlikit S, Asavapiriyant P, Junghuttakarnsatit P, Tuipae S,

- Supakarapongkul W. Correlation between colposcopically directed biopsy and large loop excision of the transformation zone and influence of age on the outcome. *J Med Assoc Thai* 2006;89:299-305.
- (141) 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.
- (142) D.ELbahja. Evaluation de la prise en charge des dysplasies cervicales chez 396 patientes traitées par conisation. Faculté de médecine de Nancy. Thèse N°\3741-2011.
- (143) J. Monsonego. Colposcopie: apport du test HPV en pratique Clinique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 32 (2004) 62-74.
- (144) J.-C. BOULANGER, J. GONDRY, P. VERHOPST, C. CAPSIE, S. NAJAS. Treatment of CIN after menopause. *European Journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology*; 95 (2001): 175-180.
- (145) J.-C. BOULANGER, J. GONDRY, P. NAEPELS. Conisations. *Encyclopédie médicochirurgicale, techniques chirurgicales-gynécologie*;41-685,1998; 12p.
- (146) Leveque J, Bergeron C, Boulanger JC. Prevention of cervical cancer. Method and organization. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37(suppl1):S112-S113
- (147) Rouzier R. Management of CIN1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37(suppl1):S114-S120.
- (148) Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
- (149) 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.

- (150) Mergui JL, Gondry J, Marchetta J, Bergeron C, de Reilhac P, Mousteou F, et al. Charte de qualité en colposcopie et pathologie cervico-vaginale. In: CNGOF, editor. Mises à jour en Gynécologie Médicale. Paris: Vigot; 2009. p. 579-85.
- (151) Martel P, Bonnet F, Farnarier J, el Ghaoui A. Utilization of CO2 lasers in continuous or pulsed mode for conizations: 230 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28:537-46.
- (152) Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Gynecol Oncol* 1994;54:175-9.
- (153) Mazouni C, Porcu G, Haddad O, Dales JP, Taranger-Charpin C, Piana L, et al. Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121:86-93.
- (154) Dane C, Dane B, Cetin A, Erginbas M. Haemostasis after cold- knife conisation: a randomised prospective trial comparing cerclage suture versus electro-cauterization. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:343-7.
- (155) Martin-Hirsch PP, Keep SL, Bryant A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD001421.
- (156) Luesley DM, McCrum A, Terry PB, Wade-Evans T, Nicholson HO, Mylotte MJ, et al. Complications of cone biopsy related to the dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:158-64.
- (157) Leiman G, Harrison NA, Rubin A. Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:14-8.

- (158) Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96: 1054-60.
- (159) L. Einaudi, L.Boubli, X.Carcopino. Comment les traitements d'exérèse des CIN sont-ils réalisés en France ? Une enquête nationale. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2015) 44, 403—410.
- (160) Prendiville W. Recent innovations in colposcopy practice. *Best Pract Res* 2005;19:779-92.
- (161) Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone: a practical guide to LLETZ. New York: Springer-Verlag; 1993.
- (162) Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, Verguts T, Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:113 e1-5.
- (163) Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *Br Med J* 2007;335:1077.
- (164) Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology* 2009;20:5-16.
- (165) Guedes AC, Zeferino LC, Syrjanen KJ, Brenna SM. Short-term out-come of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis. *Anticancer Res* 2010;30:2319-23.
- (166) J.-J. Baldauf, E. Baulon, V.Thoma, A.-S.Woronoff, C.Y.Akladios. Conséquences obstétricales des conisations à l'anse diathermique et facteurs aggravants. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2013) 42,534—540

- (167) J.-J.Baldauf, Baulon E, Thoma V, Woronoff AS, Akladios CY. Obstetric outcomes following LOOP excision. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.05.004> [pii: S0368-2315(13)001518].
- (168) J.-J.Baldauf, E. Baulon, V. Thoma, C.Y. Akladios. Prévention des conséquences obstétricales des conisations à l'anse diathermique, est-ce possible ? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2014) 43, 19—25
- (169) Sjoborg KD, Vistad I, Myhr SS, Svenningsen R, Herzog C, Kloster-Jensen A, et al. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86:423—8.]
- (170) Werner CL, Lo JY, Heffernan T, Griffith WF, McIntire DD, Leveno KJ. Loop electro-surgical excision procedure and risk of preterm birth. Obstet Gynecol 2010;115:605—8.
- (171) Turrentine MA, Stewart DJ, Ramirez MM. Use of the cervical cerclage: comparison of a community and university hospital setting. Obstet Gynecol 2007;109:320—5.
- (172) Kanamori Y, Kigawa J, Minagawa Y, Irie T, Oishi T, Itamochi H, et al. Residual disease and presence of human papillomavirus after conization. Oncology 1998 ; 55 : 517-20.
- (173) F. Bretelle, L. Cravello, L. Yang, D. Benmoura, V. Roger, B. Blanc. Conisations non in sano : quelle attitude adopter ?. Ann Chir 2000 ; 125 : 444-9. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés. S0003394400002194/FLA.
- (174) Lapaquette TK, Dinh TV, Hannigan EV, Doherty MG, Yandell RB, Buchanan VS. Management of patients with positive margins after cervical conization. Obstet Gynecol 1993 ; 82 : 440-3.

- (175) McCord ML, Stovall TG, Summitt Jr RL, Ling FW. Discrepancy of cervical cytology and colposcopic biopsy: is cervical conization necessary? *Obstet Gynecol* 1991;77:715–9.
- (176) Sparkes J, Schoolland M, Barrett P, Kurinczuk JJ, Mitchell KM, Sterrett GF. Trends in the frequency and predictive value of reporting high-grade abnormalities in cervical smears. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2000;90:215–21.
- (177) F. Boman, A. Duhamel, D.Q. Trinh, I. Farré, P. Collinet, J.-L. Leroy, R. Beuscart. Correspondance histologique des frottis cervico-utérins détectant un cancer ou une lésion de haut grade. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 32 (2004) 404–408.
- (178) D. Riethmullera , C. Gabellea, R. Ramanaha, J.-L. Sautièrea, J.-L. Prétetb, J.-P. Schaalc, B. Kantelipd, C. Mouginb, R. Maillet. Intérêt de la recherche du papillomavirus humain (HPV) dans le suivi post-conisation des CIN2—3. À propos de 386 cas. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2008) 37, 329—337
- (179) J.-L. Mergui , J. Leveque b. Quel suivi après traitement chirurgical d'une lésion de haut grade du col utérin ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 441–447
- (180) Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: The role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG* 2006;113:1303—7.
- (181) Alonso I, Torne A, Puig-Tintore LM, Esteve R, Quinto L, CampoE, et al. Preand post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN2—3. *Gynecol Oncol* 2006;103:631—6.

- (182) Carcopino X, Akkawi R, Conroy R, Prendiville W. Specific timing for colposcopy: is it worthwhile ? *Obstet Gynecol* 2008;111:373—7.
- (183) J. Monsonégo. Prévention du cancer du col utérin: enjeux et perspectives de la vaccination anti-papillomavirus. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 34 (2006) 189–201.
- (184) J.-Ch. Boulanger. Vaccination anti-HPV. *La Revue Sage-femme*. Volume 6, n° 4, 2007. Centre de Gynécologie et d'Obstétrique, CHU Amiens.
- (185) The Future 2 Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915–27.
- (186) Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, 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 non vaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009;199: 926–35.
- (187) 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.
- (188) F. Boman, A. Duhamel, D.Q. Trinh, I. Farré , P. Collinet , J.-L. Leroy , R. Beuscart. Correspondance histologique des frottis cervico-utérins détectant un cancer ou une lésion de haut grade. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 32 (2004) 404–408.