



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⵓⵔⵉⵎⵉⵔⵉⵏ ⵏ ⵓⵎⵉⵔⵉⵏ ⵏ ⵓⵎⵉⵔⵉⵏ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 295/21

CONISATION A L'ANSE DIATHERMIQUE : avantages et inconvénients (A propos de 31 cas)

THÈSE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/11/2021

PAR

Mme. LARAICHI BEDOUI Asmae

Née le 28 Janvier 1993 à Fes

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Conisation à l'anse diathermique – Dysplasie cervicale –
Prévention du cancer du col

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ.....	PRÉSIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. ERRARHAY SANAA	RAPPORTEUR
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. BOUCHIKHI CHAHRAZED.....	JUGES
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. FATEMI HIND.....	
Professeur d'Anatomie pathologie	

SOMMAIRE

INTRODUCTION	6
PREMIERE PARTIE: Rappels	9
I. Embryologie	10
II. Anatomie du col de l'utérus	15
III. Histologie du col	22
IV. Pathologie des lésions précancéreuses du col utérin	35
1. Etiopathogénie	35
1.1. Papillomavirus humains	35
1.2. Histoire naturelle de l'infection à papillomavirus humains et risque de lésions intra-épithéliales	41
2. Pathogenèse	45
2.1. Historique de la terminologie et la classification	46
2.2. Caractéristiques cytologiques et histologiques des lésions intraépithéliales	52
2.2.1. Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade	54
2.2.2. Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade	57
2.2.3. Atypies cellulaires de signification indéterminée	58
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE MATERIELS ET METHODES	61
I. Matériels	62
1. Type d'étude	62
2. Critères d'inclusion	62
II. Methodes	62
1. Recueil des informations	62
2. Analyse statistique	65
III. Resultas	66
IV. Moyens de dépistage et de diagnostic des lésions cervicales intra-épithéliales	77

V. La conduite thérapeutique	82
VI. Les complications	83
VII. Le suivi et l'évolution post-thérapeutique	83
VIII. Correspondances entre les résultats de la cytologie, de la colposcopie et de l'histologie	83
DISCUSSION	89
I. Etude épidémiologique	90
1. Fréquence des lésions cervicales intra-épithéliales.....	90
2. Age au moment du diagnostic	91
3. Facteurs de risque	91
3.1. Papillomavirus	91
3.2. Les facteurs exogènes	92
3.3. Les facteurs de risque génétiques	94
4. Le niveau socio-économique	95
II. Dépistage des lésions cervicales intra-épithéliales	96
1. Un FCV de dépistage	97
2. Le frottis-cervico-vaginal	98
2.1. Conditions optimales du prélèvement du FCV	99
2.2. Le frottis conventionnel (ou selon Papanicolaou)	100
2.3. Le frottis en milieu liquide	102
2.4. Interprétation du FCV (SYSTEME BETHESDA)	103
2.5. Conduite à tenir devant un frottis anormal	106
3. Le typage viral : Test HPV	115
4. Marqueurs biologiques	116
4.1. La protéine p16	116
4.2. Le Ki 67.....	117

4.3. ProEx C	117
III. Diagnostic des lésions cervicales intra-épithéliales	118
1. La colposcopie	119
1.1. Bases théoriques de l'image colposcopique	122
1.2. Etude analytique des images élémentaires	123
1.3. Classifications des tableaux colposcopiques	126
1.4. Performances de la colposcopie	138
1.5. La biopsie cervicale dirigée par la colposcopie	139
IV. Traitement des lésions cervicales intra-épithéliales	141
1. Objectifs du traitement.....	141
2. Méthodes	141
2.1. Méthodes destructrices.....	142
2.2. Méthodes d'exérèse.....	144
2.3. Traitements médicaux	150
3. Indications thérapeutiques	150
4. Complications post-thérapeutiques	153
4.1. Complications immédiates	153
4.2. Complications tardives	153
5. L'importance des marges de résection	155
6. Etude histologique de la pièce de conisation	157
V. SUIVI POST-thérapeutique	159
1. Intérêt du suivi post-thérapeutique	159
2. Moyens	159
2.1. Frottis-cervico-vaginal	160
2.2. Test au papillomavirus humain	160
2.3. Colposcopie.....	160

3. Modalités	161
VI. Correlation de la conisation a l'anse diathermique et les autres techniques de conisation	164
VII. Prevention du cancer du col uterin	168
1. La prévention primaire.....	168
1.1. Information, éducation et communication	168
1.2. Prévention de l'infection par le Papillomavirus humain	169
1.3. La vaccination prophylactique	169
2. La prévention secondaire.....	172
CONCLUSION	175
RESUMES	177
BIBLIOGRAPHIE.....	184

INTRODUCTION (1, 2, 3,4)

Avec plus de 3300 nouveaux cas et près de 2500 décès chaque année, le cancer du col de l'utérus (CCU) se situe au deuxième rang des cancers féminins chez les femmes marocaines.

La majorité des cas survient chez des femmes âgées de 50 ans et plus.

En l'absence d'un registre national du cancer, les données publiées au Maroc sont limitées au nombre de cas enregistrés dans certains centres d'oncologie, de sorte que l'incidence de ce cancer est vraisemblablement beaucoup plus élevée que celle estimée.

La dysplasie est une déviation de la métaplasie avec un trouble de la maturation cellulaire, pouvant conduire au cancer, avec comme principal facteur étiologique l'infection par Human Papillomavirus (HPV).

Les dysplasies cervicales font le lit du cancer mais leur évolution est longue : environ 10 ans entre un col normal et un cancer in situ, elle est aussi connue, c'est pourquoi on peut les dépister et les traiter permettant ainsi d'éviter l'apparition du cancer (prévention primaire).

Un programme national marocain de lutte contre le CCU basé sur la pratique de l'inspection visuelle après application d'acide acétique a été mis en place en 2010, permettant un dépistage et éventuellement un traitement immédiat des lésions (pré-)cancéreuses.

En pratique clinique, la dysplasie est dépistée par le FCV et localisée par la colposcopie.

Elle est diagnostiquée histologiquement par des biopsies effectuées sur les zones suspectes sous colposcopie.

Toutefois ce programme n'a pas été implémenté dans toutes les régions du pays. Le CCU évolue lentement et le plus souvent sans symptômes, il est de ce fait diagnostiqué tardivement et à un stade avancé de la maladie.

La quasi-totalité des CCU est associée à une infection persistante par des papillomavirus humains (HPV) à haut risque, en particulier les HPV16 et 18.

Le traitement des dysplasies se fait soit par destruction donc cela nécessite une histologie précise avant destruction pour ne pas méconnaître une lésion invasive et une techniques : cryothérapie (lésions débutantes) ou laser +++, avec des échecs sous forme de récurrences arrivant à 6 à 8 % des cas, soit par exérèse permettant ainsi une histologie de la pièce opératoire (soit de la totalité des lésions), avec des techniques comme la conisation à la lame froide ou au laser, électro résection du col à l'anse diathermique, avec des taux d'échecs qui arrivent jusqu'à 10 % sous forme de récurrences.

Dans tous les cas, surveillance postopératoire par FCV à 6 mois puis 1 an.

Nous rapportons dans cette étude analytique rétrospective les données cliniques et para-cliniques de 31 observations sur une durée de 5 ans allant de 2016 à 2020 pour des patientes prises en charge au service de Gynécologie et Obstétrique-I du CHU Hassan II de Fès qui ont bénéficié d'une conisation à l'anse diathermique, le but de ce travail est de répondre aux questions suivantes :

- Quel est l'avantage de la conisation à l'anse diathermique par rapport aux autres techniques de conisations ?
- Moins ou plus de complications à court et à long terme de cette technique ?
- Y'a-t-il une difficulté technique pour sa réalisation?
- Y'a-t-il des difficultés pour l'étude anatomo-pathologique des pièces de conisation à l'anse diathermique?
- Possibilité de suivi post thérapeutique en utilisant cette technique?

PREMIERE PARTIE:

Rappels

I. Embryologie (5) :

Les systèmes urogénitaux féminin et masculin ont pour origine le mésoblaste intermédiaire. Chez l'homme comme chez la femme, son développement passe par deux stades successifs : un stade indifférencié (on ne distingue pas les organes génitaux des filles et des garçons) qui va évoluer sous l'influence de différents facteurs notamment le sexe génétique (46 chromosomes XY ou 46 chromosomes XX) en un stade différencié (féminin ou masculin). Ce développement en deux stades successifs concerne les gonades, les voies génitales et les organes génitaux externes.

– Formation des gonades

Au stade indifférencié les crêtes génitales (zone des gonades indifférenciées) se forment à partir de la 4ème-5ème semaine. Elles viennent de la prolifération de l'épithélium coelomique et du mésonéphros à la face ventrale du mésonéphros, en regard de la 10ème vertèbre dorsale.

Le mésenchyme sous-jacent va se condenser vers la 4ème-5ème semaine de développement puis on observe à la 6ème semaine, une pénétration de l'épithélium coelomique et du mésonéphros dans le mésenchyme sous-jacent ce qui forme des cordons sexuels primitifs (CSP) qui seront reliés entre eux en profondeur de la gonade, en un réseau de canalicules, le rété gonadique.

En parallèle, apparaissent les cellules germinales primordiales (CGP) à la 3ème semaine de développement. Elles ont une origine EPIBLASTIQUE (ectoderme primaire).

L'ébauche gonadique (crête génitale mésenchymateuse) au stade indifférencié est donc constituée de :

- l'épithélium coelomique devenu germinatif et ses cordons sexuels primitifs qui s'anastomosent en un réseau de canalicules, le rété gonadique.
- des CGP à partir de S6.
- du mésenchyme.

Cette crête génitale est séparée en deux régions, une périphérique, la région corticale et une centrale, la région médullaire. Enfin, le rété gonadique s'abouche aux tubules méso néphrotiques de la partie moyenne du mésonéphros en regard de la 10ème vertèbre dorsale.

La différenciation dans le sens féminin est plus tardive que dans le sens masculin. Elle se fait par défaut, c'est à dire en l'absence du gène SRY.

Enfin, on a une condensation du mésenchyme à l'origine du stroma ovarien (le tissu conjonctif qui entoure les follicules).

La formation de l'ovaire débute à la surface épithéliale du mésothélium dans la région de la future gonade.

Autour, le cortex (région corticale) contient : tous les follicules ovariens à différents stades de croissance, follicules primordiaux et primaire (folliculogénèse) ainsi que des follicules atrétiques (ayant dégénéré au cours de leur développement et n'arrivant pas au stade de follicule mature), un corps jaune (en phase lutéale), du tissu conjonctif (cellules conjonctives fusiformes). La femme a un stock défini de follicules à la naissance qui s'épuise jusqu'à la ménopause

– **Les conduits génitaux**

Au stade indifférencié le canal de Wolff ou canal mésonéphrotique réunit latéralement les tubules mésonéphrotiques et subit une extension cranio-caudale jusqu'au sinus urogénital primitif (SUGP) au niveau du cloaque où il va s'aboucher et participer à la formation des voies génitales, toutefois le canal de Müller qui apparaît à la fin de la 4ème semaine résulte d'un épaissement de l'épithélium cœlomique pénétrant le mésonéphros à son extrémité craniale. C'est une colonne pleine et descendante.

Il est composé de 3 zones (**figure 1**) :

- Une zone verticale supérieure, parallèle au canal de Wolff (en dehors) ;
- Une zone horizontale médiane, qui croise le canal de Wolff en avant ;
- Une zone verticale inférieure, fusionnée avec l'autre canal de Müller controlatéral pour former le futur canal utéro vaginal.

Les deux canaux de Müller réunis en partie, s'abouchent au niveau du sinus urogénital. Cette zone d'abouchement s'appelle le tubercule de Müller (on peut considérer que c'est la partie du futur canal utéro-vaginal qui est en contact avec la paroi postérieure du sinus urogénital).

Le canal de Wolff dégénère à partir de la 8ème semaine de développement par manque de testostérone. Il se forme alors le trigone vésical.

Le canal de Müller persiste par absence d'AMH (hormone anti müllerienne sécrétée par les cellules de Sertoli). Il va être à l'origine des voies génitales féminines : La partie craniale reste ouverte dans la cavité cœlomique et donne le pavillon de la trompe. La partie moyenne forme la trompe et va former un repli péritonéal qui va donner le ligament large. La partie distale forme le canal utéro-vaginal (on observe une résorption des septums intrautérins et ainsi la formation d'une cavité) qui va donner l'utérus et la partie supérieure du vagin (le reste du vagin provient d'une prolifération du sinus uro-génital définitif en regard du tubercule de Müller).

La partie caudale du sinus uro-génital va former les 2/3 inférieurs du vagin

Le mésonéphros disparaît (6e S=> 4e M) ce qui a pour conséquence l'insertion de ses ligaments sur l'ovaire .

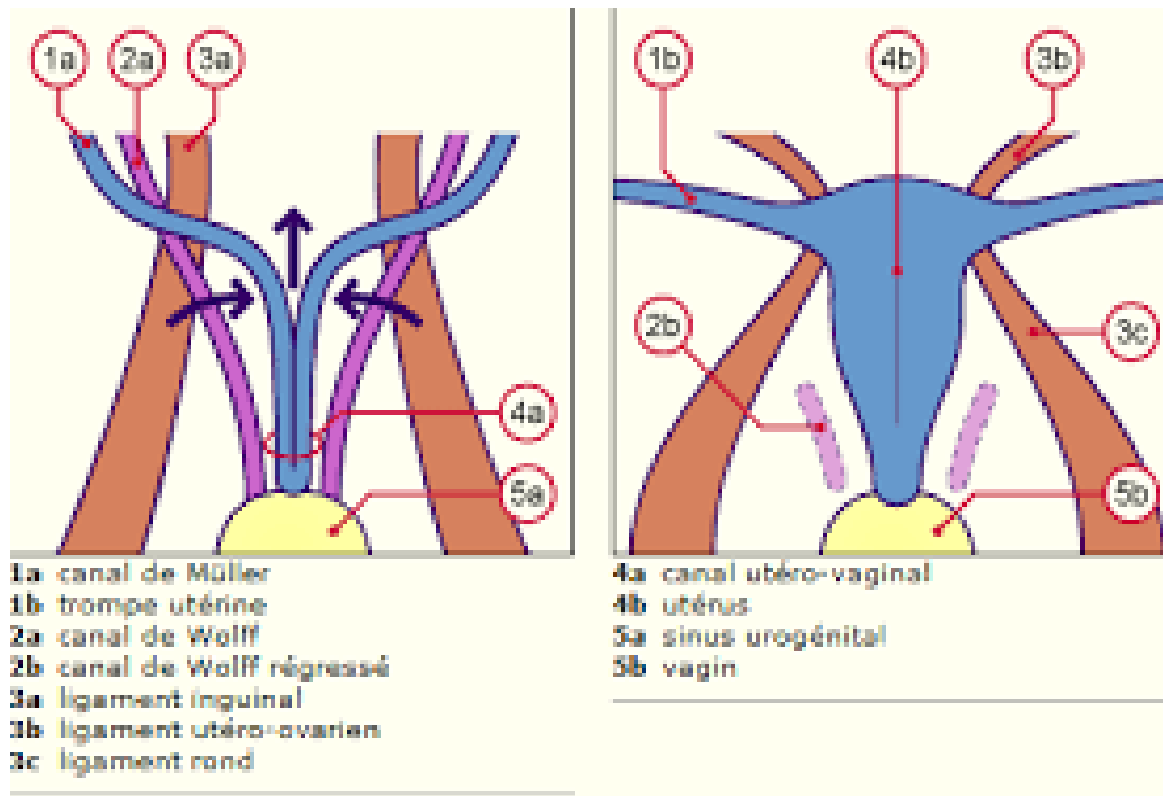


Figure 1 : Embryologie des conduits génitaux (6)

– Les organes génitaux externes

Au stade indifférencié la membrane cloacale est entourée de plis cloacaux, et de bourrelets labio-scrotaux (plus externes que les plis).

Les bourrelets labio-scrotaux autour, formeront les futurs bourrelets génitaux.

A partir de la 9ème semaine de développement se forment les organes génitaux externes, ils ne sont visibles correctement qu'à partir de la 20ème semaine de gestation. Cette différenciation dans le sens féminin se fait par absence d'androgène (pas de testostérone) et présence d'estrogènes. Il y a une augmentation minime du tubercule génital qui va former le clitoris. De plus, la partie pelvienne du sinus uro-génital définitif diminue, ramenant en superficie le méat urinaire et l'hymen formant ainsi le vestibule, au fond duquel s'ouvrent en avant l'urètre et en arrière le vagin. Le vestibule est bordé latéralement par les petites lèvres (formé à partir des plis génitaux). Les bourrelets génitaux vont donner les grandes lèvres.

II. Anatomie du col de l'utérus (7, 8, 9) :

Le col est un organe qui se modifie, s'ouvre et se dilate essentiellement pendant le travail.

- **Anatomie descriptive :**
- **Situation :**

Le col de l'utérus est un organe situé dans le petit bassin. Il est entre la cavité utérine en haut et le vagin en bas, en avant c'est la vessie et en arrière c'est le rectum.

- **Morphologie externe :**
- Configuration externe :

Le col utérin, cylindrique, un peu renflé à sa partie moyenne. Le vagin s'insère sur ce col et le divise en deux parties : supra-vaginale et vaginale ; la portion vaginale est visible à l'examen au spéculum est accessible au doigt par le toucher vaginal ; le col utérin est percé à son milieu par un canal (le canal endocervical) qui relie la cavité utérine (par son orifice interne) à la cavité vaginale (par son orifice externe).

L'orifice externe du col utérin, chez la nullipare, a un aspect circulaire ou ovulaire , de 3 à 4 mm de diamètre mais chez la primipare cet orifice s'allonge transversalement et prend l'aspect d'une bouche souriante et enfin chez la multipare il devient comme un orifice large entouré de tubercules et de dépressions .

La sténose et l'obstruction de l'orifice externe du col utérin : parfois cet orifice peut se rétrécir ou s'obstruer complètement, surtout chez les femmes âgées (après la ménopause) ou après certains actes chirurgicaux, en particulier la conisation du col utérin.

- Configuration interne :

La cavité du col utérin (l'endocol) : c'est le canal cervical (ou endocervical) ; elle est fusiforme (en forme de fuseau) et remplie par un bouchon muqueux, sur ses parois antérieure et postérieure on peut apercevoir des saillies et des plis palmés prenant un aspect d'un arbre (arbre de vie) ; elle s'ouvre sur la cavité utérine par son orifice interne et sur la cavité vaginale par son orifice externe (**figure 2**).

Les dimensions moyennes :

- Le col, portion fibro-musculaire basse de l'utérus, mesure 3 à 4 cm de longueur et 2.5 cm de diamètre ; ses dimensions peuvent cependant varier en fonction de l'âge, de la parité et du statut menstruel de la femme.
- Le canal endocervical : 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.
- L'isthme mesure : 1cm de long situé à la jonction entre le col et le corps. Il correspond au rétrécissement de la partie inférieure du corps utérin.
- Il s'allonge pendant la grossesse et prend alors le nom de segment inférieur. C'est à son niveau que se produit la flexion du corps sur le col de l'utérus (antéflexion ou rétroflexion de l'utérus).

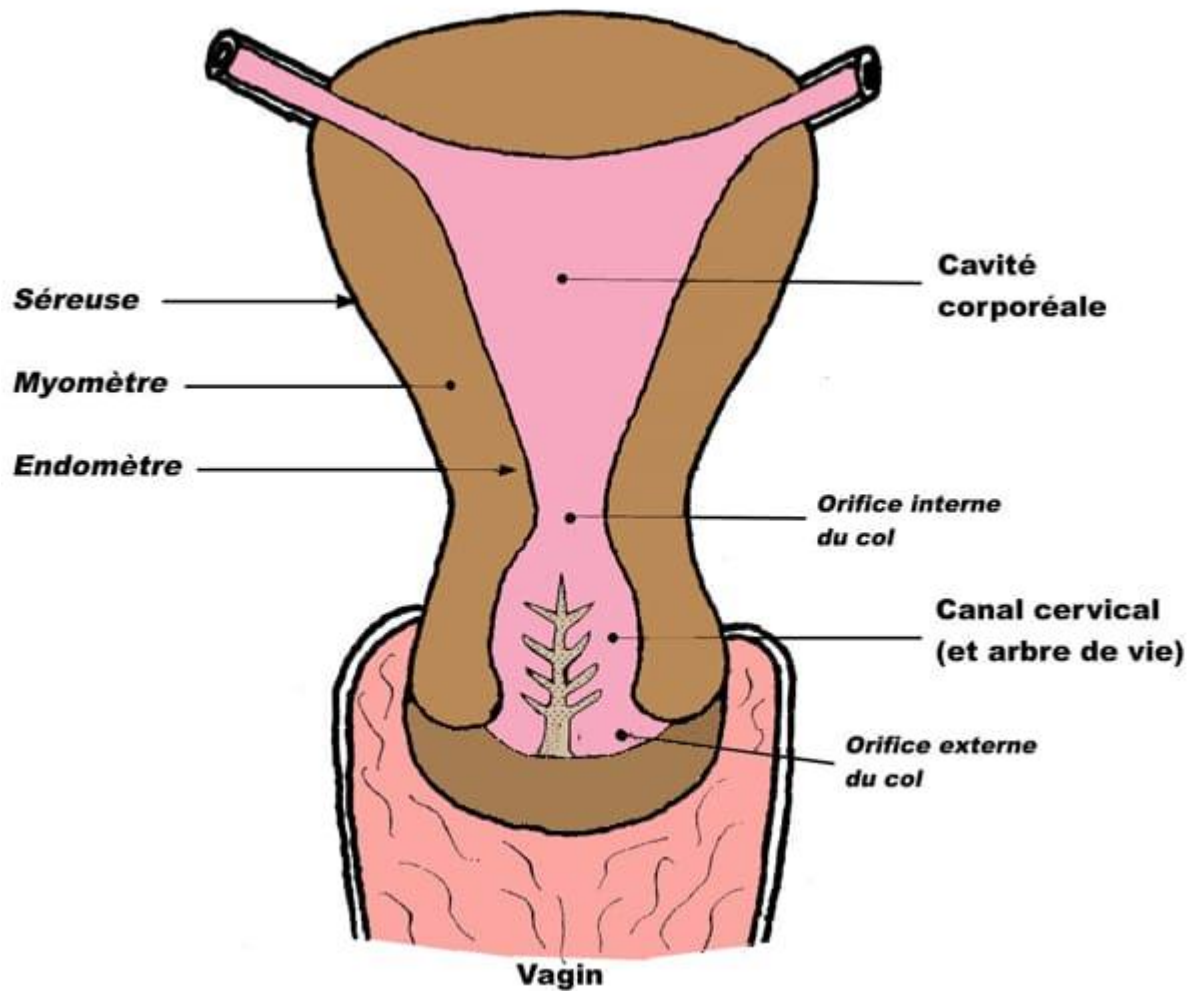


Figure 2 : Vue antérieur du col de l'utérus (10)

- Anatomie fonctionnelle :

- Sécrétion de la glaire cervicale :

Les glandes de la muqueuse qui tapisse le canal cervical sécrètent un mucus, connu sous le nom de glaire cervicale. Celle-ci permet la lubrification du vagin tout en le protégeant des germes infectieux et constitue une barrière de protection de l'utérus contre les infections.

- Modification de la glaire cervicale :

Chez les femmes, de la puberté à la ménopause, sous l'influence d'hormones, progestérone et œstrogènes, l'endocol et la sécrétion de la glaire cervicale présentent des variations en fonction du cycle menstruel.

- Phase pré-ovulatoire :

Peu importante au début du cycle, elle devient de plus en plus abondante et « filante » sous l'effet des œstrogènes, jusqu'à la phase ovulatoire.

- Phase ovulatoire :

Au moment de l'ovulation, elle est particulièrement limpide car riche en eau, sa filance est maximale, son pH alcalin et le réseau de mailles de glycoprotéines est très large et étiré longitudinalement : toutes ces conditions favorisent la survie des spermatozoïdes et leur franchissement du col.

- Phase post-ovulatoire :

Sous l'effet de la progestérone, le mucus cervical se coagule prend l'aspect d'un bouchon épais et forme, contre les agents microbiens, une barrière physique (mailles serrées et transverses du réseau glycoprotéique) et biochimique, notamment par son pH alcalin et par le lysozyme, enzyme bactériolytique. Elle forme aussi un obstacle empêchant les spermatozoïdes de pénétrer dans la cavité utérine.

– Anatomie topographique :

La moitié inférieure du col, désignée sous le nom de "portio vaginalis", s'avance dans le vagin par sa paroi antérieure, tandis que la moitié supérieure reste au-dessus du vagin. La "portio vaginalis" s'ouvre sur le vagin par l'orifice cervical externe.

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.

– Les rapports du col utérin et de l'isthme :

Latéralement le col est en rapport avec les paramètres recevant les artères utérines, le passage de l'uretère pelvien, le plexus hypogastrique inférieur. En avant avec la face postérieure de la vessie, en arrière avec l'excavation recto-utérine (**figure 3**).

Moyens de fixité :

Le col de l'utérus fixé aux parois du pelvis par :

- **les paramètres** : qui s'étendent de la partie supra vaginale du col à la paroi postéro latérale du pelvis.
- **les ligaments utéro-sacrés** : qui s'étendent de la face postérieure de la partie supra vaginale du col utérin et du fornix vaginal au fascia pré sacral en regard des vertèbres sacrées S2 à S4.
- **Les ligaments larges** : qui relient les bords latéraux de l'utérus aux parois latérales du pelvis.

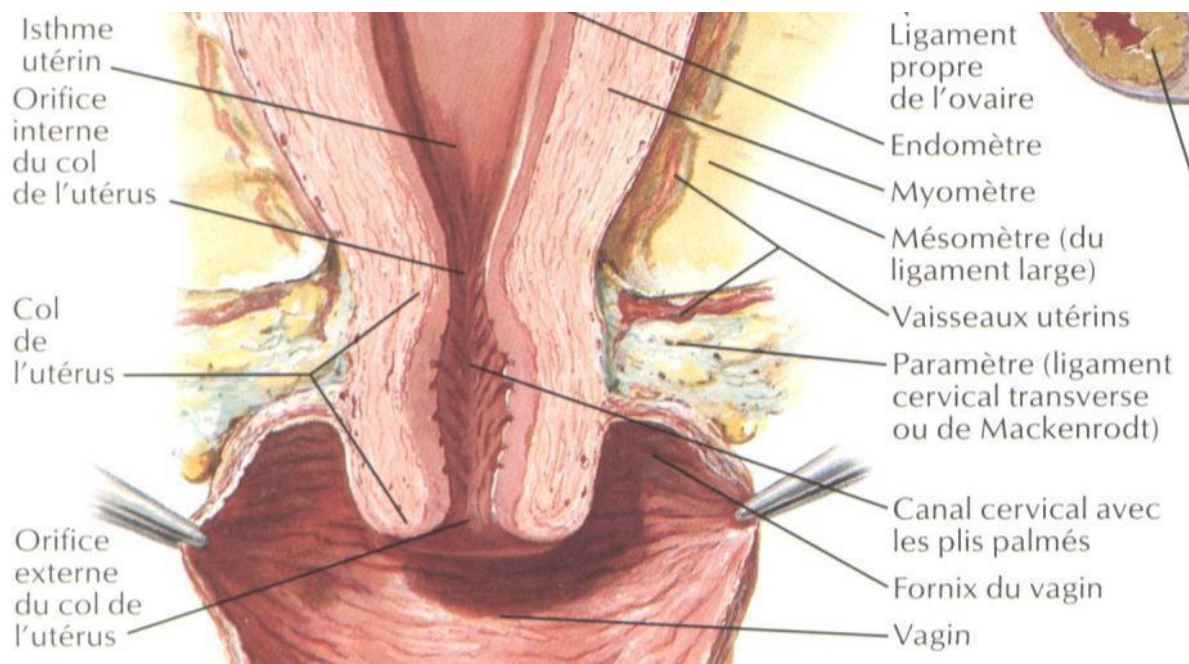


Figure 3 : Rapport du col de l'utérus (vue antérieure) (11)

– Vascularisation et innervation du col :

Le stroma cervical est constitué d'un tissu fibromusculaire dense traversé par les réseaux vasculaires, lymphatiques et nerveux du col.

– 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 latéralement sur le col en position 3 et 9 heures (**figure 4**).

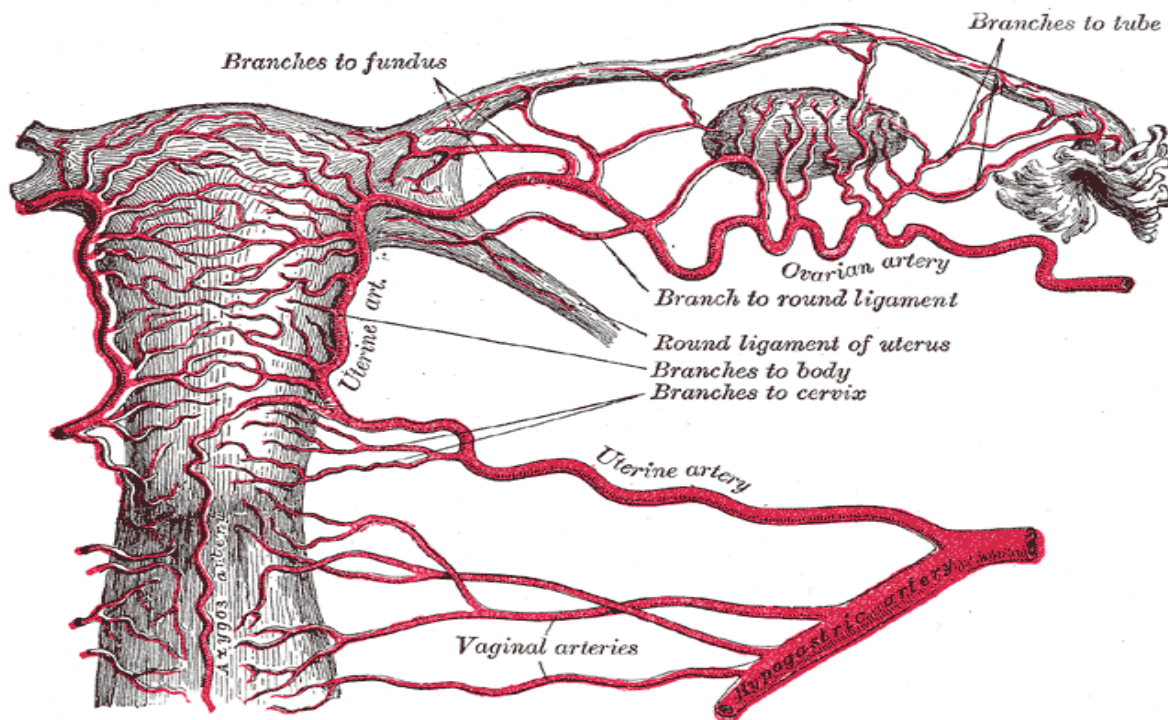


Figure 4 : vascularisation artérielle du col de l'utérus (12)

– Les veines du col :

Cheminent parallèlement aux artères pour se jeter dans le plexus veineux hypogastrique.

– Le drainage lymphatique du col :

Les lymphatiques du col et du corps sont anastomosés entre eux mais aussi aux réseaux vaginal et annexiel ce qui implique un curage large en matière de chirurgie carcinologique. Les vaisseaux lymphatiques du col se jettent dans les ganglions iliaques externes et interne, les ganglions obturateurs et paramétriaux.

– Innervation du col :

Les nerfs sont regroupés en 2 pédicules au niveau du col et dépendent du plexus hypogastrique.

L'endocol possède des terminaisons nerveuses sensibles étendues. En revanche, celles-ci sont peu nombreuses au niveau de l'exocol.

Il faut également signaler au niveau de l'endocol, l'abondance de fibres sympathiques et parasympathiques.

III. Histologie du col (15) :

Le col utérin est constitué d'un tissu fibreux dense parcouru de quelques trousseaux musculaires lisses, riche en vaisseaux surtout en profondeur.

Ce tissu est revêtu d'un épithélium qui est constitué d'un ensemble de cellules jointives, étroitement juxtaposées, sans interposition de matrice extracellulaire. Les caractéristiques des tissus épithéliaux sont : l'abondance des cellules, jonctions spécialisées, polarité des cellules, vascularité, soutien de tissu conjonctif et grande capacité de régénération.

Le col est tapissé à la fois par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant au niveau de l'exocol et un épithélium cylindrique au niveau de l'endocol. Ces deux types d'épithélium se rencontrent à la "jonction pavimento-cylindrique" (Figure 5).

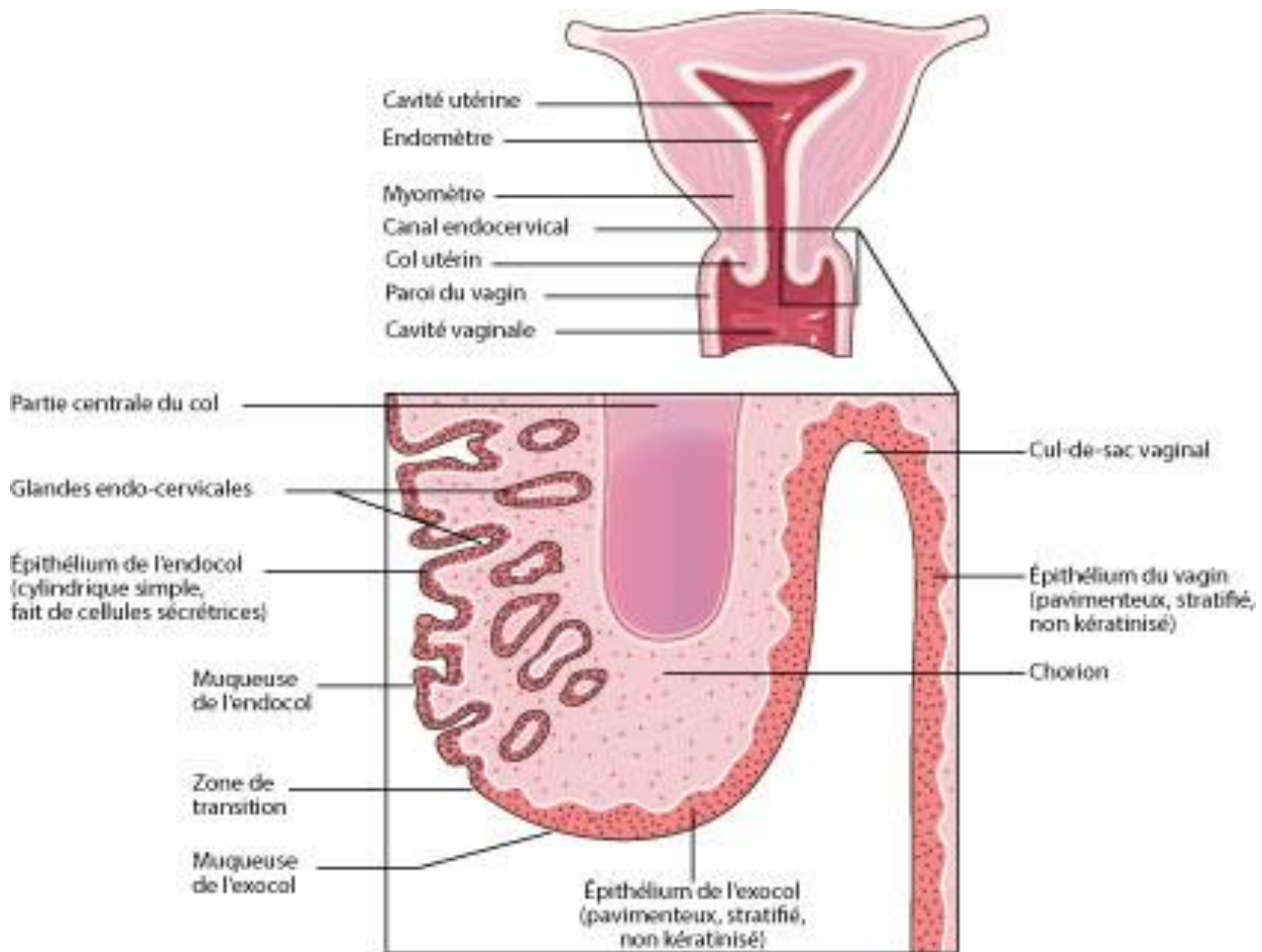


Figure 5 : La muqueuse du col de l'utérus (13)

 pith lium pavimenteux stratifié non kératinisant (15) :

Normalement, une grande partie de l'exocol est tapissée par un épithélium pavimenteux stratifié, non kératinisant, riche en glycogène. Opaque, et de couleur rose p le, cet épithélium est constitué de plusieurs couches de cellules (15–20 couches).

Chez les femmes non ménopausées, l'épithélium pavimenteux originel est de couleur rose, tandis que l'épithélium pavimenteux m t plasique nouvellement formé apparaît blanc rosâtre à l'examen visuel.

L'architecture histologique de l'épithélium pavimenteux du col révèle une couche inférieure constituée d'une assise unique de cellules basales rondes qui présentent un noyau important de couleur sombre à la coloration et un cytoplasme restreint. Cette couche inférieure est fixée à 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. Entre ces projections papillaires, se trouvent des zones d'épithélium correspondant à ce que l'on appelle des assises.

Les cellules basales se divisent et mûrissent pour former les couches de cellules parabasales qui comportent également des noyaux relativement importants de couleur sombre à la coloration, ainsi qu'un cytoplasme basophile qui se colore en bleu-vert. La progression de la différenciation et de la maturation de ces cellules entraîne la formation de couches intermédiaires constituées de cellules polygonales à petits noyaux arrondis et au cytoplasme abondant. Ces cellules forment un motif en mosaïque. A un stade encore plus avancé de la maturation, les cellules des couches superficielles sont nettement aplaties avec de petits noyaux pycnotiques denses et un cytoplasme transparent. Dans l'ensemble, on peut 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, raison pour laquelle il prend une couleur brun acajou ou noire après coloration de lames histologiques avec le soluté de Lugol, et une couleur magenta lors de la coloration de Schiff – acide périodique. La glycogénéation des couches intermédiaires et superficielles reflète une maturation et un développement normaux de l'épithélium pavimenteux. Une maturation anormale ou altérée se traduit par une absence de production de glycogène.

La maturation de l'épithélium pavimenteux du col dépend des hormones féminines : les œstrogènes. Un déficit en œstrogènes bloque la maturation complète et la glycosylation. 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.

Epithélium cylindrique (16, 17):

L'épithélium cylindrique (également appelé épithélium glandulaire) tapisse le canal endocervical (**Figure 6**). Il est constitué d'une seule couche de cellules hautes aux noyaux de couleur sombre à la coloration et proches de la membrane basale. Etant constitué d'une unique couche cellulaire, il est moins épais que l'épithélium pavimenteux du col. 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 endométriale 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 jonction pavimento-cylindrique. Il tapisse plus ou moins l'exocol selon l'âge de la femme, sa parité, son statut hormonal et reproducteur.

L'épithélium cylindrique 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). Ces cryptes s'invaginent parfois jusqu'à une profondeur de 5 à 8 mm. 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.

Lors de l'examen visuel du col, on observe parfois une prolifération localisée de l'épithélium cylindrique endocervical sous la forme d'une excroissance rouge faisant saillie à partir de l'orifice externe. Il s'agit d'un polype cervical. Cela commence généralement par l'augmentation localisée d'une seule papille cylindrique qui prend ensuite l'aspect d'une excroissance au fur et à mesure qu'elle augmente de volume. Le polype est constitué d'un noyau de stroma endocervical tapissé d'épithélium cylindrique avec des cryptes sous-jacentes. On observe de temps en temps la formation de plusieurs polypes à partir de l'épithélium cylindrique.

Il n'y a pas de mitoses ni de glycogénéation dans l'épithélium cylindrique. En l'absence de glycogène intra cytoplasmique, 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.

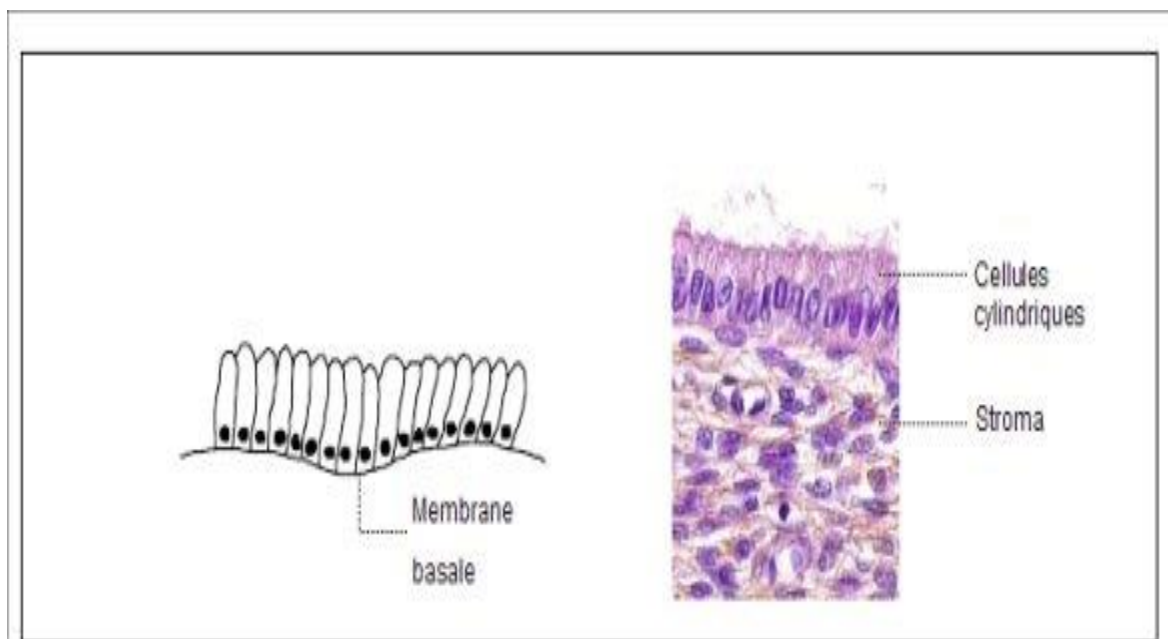


Figure 6 : Epithélium cylindrique (18)

La jonction pavimento-cylindrique (19) :

La jonction pavimento-cylindrique 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 (**Figure 7**). La localisation de la jonction pavimento-cylindrique par rapport à l'orifice externe varie au cours de la vie en fonction de facteurs tels que l'âge, le statut hormonal, le traumatisme entraîné par l'accouchement, l'utilisation d'une contraception orale et certaines conditions physiologiques telles que la grossesse.

On appelle "jonction pavimento-cylindrique originelle" la jonction pavimento-cylindrique qui est visible durant l'enfance, la pré puberté, après la puberté et au début de la période reproductive.

Pendant l'enfance et la pré puberté, la jonction pavimento-cylindrique originelle se situe au niveau – ou très proche – de l'orifice externe. Après la puberté et durant toute la période de reproduction, les organes génitaux féminins se développent sous l'influence des œstrogènes. 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. A l'examen visuel, un exocol d'apparence très rouge traduit ce processus d'éversion également appelé ectropion ou ectopie. La jonction pavimento-cylindrique originelle est alors située sur l'exocol loin de l'orifice externe. On parle parfois à tort "d'érosion" ou "d'ulcère", terminologie à ne surtout pas utiliser pour désigner ce phénomène. L'ectropion est beaucoup plus prononcé au cours de la grossesse.

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 entraîne la destruction et l'éventuel remplacement de l'épithélium cylindrique par un épithélium pavimenteux métaplasique nouvellement formé. On appelle métaplasie, le changement ou le remplacement d'un type d'épithélium par un autre.

Le processus métaplasique débute le plus souvent à la jonction pavimento-cylindrique originelle et progresse de façon centripète vers l'orifice externe durant toute la période reproductive jusqu'à la péri ménopause. Ainsi, une nouvelle jonction pavimento-cylindrique se forme entre le nouvel épithélium pavimenteux métaplasique et l'épithélium cylindrique resté éversé sur l'exocol. 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. 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 des taux d'œstrogène entraîne une diminution de la taille du col et, par conséquent, un déplacement plus rapide de la nouvelle jonction pavimento-cylindrique vers l'orifice externe et dans le canal endocervical. Après la ménopause, la nouvelle jonction pavimento-cylindrique est souvent invisible lors d'un examen visuel.

Nous ferons référence à la nouvelle jonction pavimento-cylindrique en l'appelant tout simplement jonction pavimento-cylindrique. Toute référence à la jonction pavimento-cylindrique originelle se fera de façon explicite en précisant jonction pavimento-cylindrique originelle.

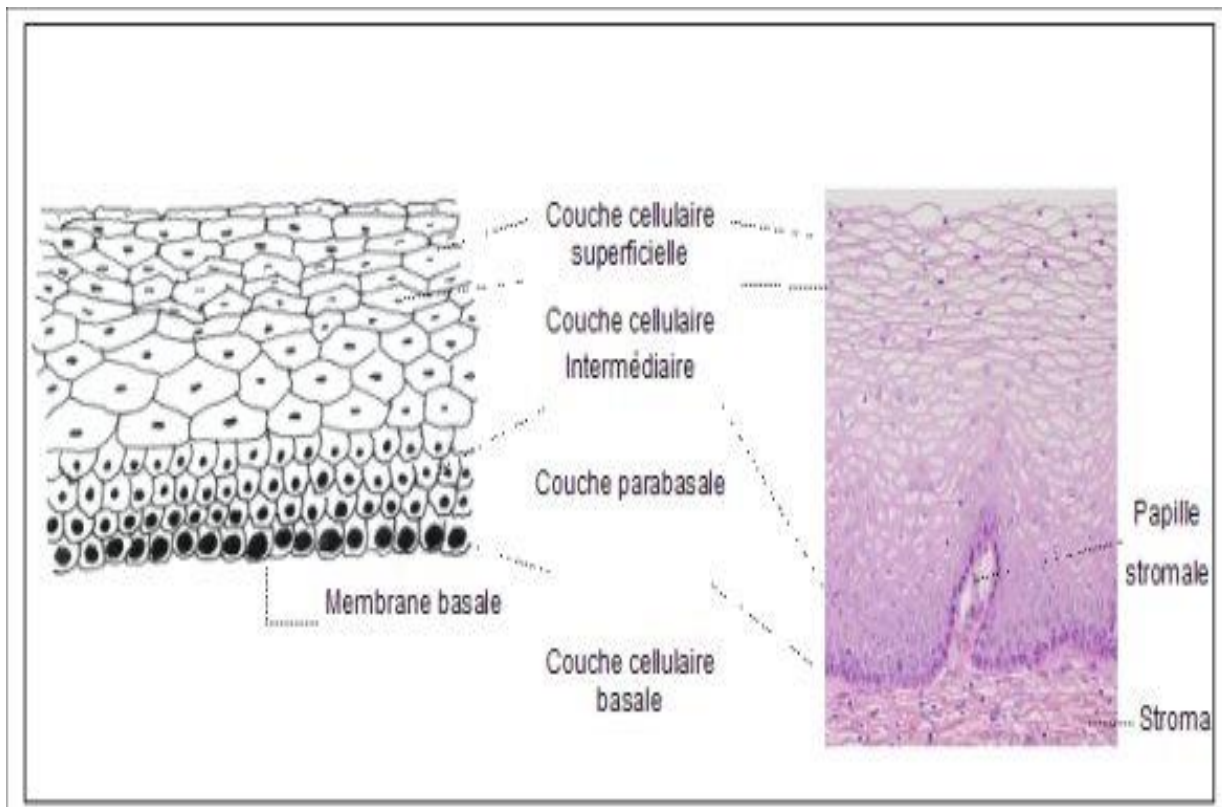


Figure 7 : Epithélium pavimenteux cylindrique (18)

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. L'éversion de l'épithélium cylindrique est plus prononcée sur les lèvres postérieure et antérieure de l'exocol que sur les lèvres latérales. Ce processus physiologique est tout à fait normal dans la vie d'une femme. De temps en temps, l'épithélium cylindrique s'étend jusque dans les culs de sac vaginaux. Dans l'ectropion, c'est toute la muqueuse, y compris les cryptes et le stroma sous-jacent, qui s'éverse. 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.

Métaplasie pavimenteuse :

La métaplasie pavimenteuse correspond au remplacement physiologique de l'épithélium cylindrique éversé par un épithélium pavimenteux nouvellement formé. L'environnement vaginal étant fortement acide durant la période de reproduction ainsi qu'au cours de la grossesse, on pense que cette acidité joue un rôle dans la métaplasie pavimenteuse. En effet, dans une zone d'ectropion, les cellules épithéliales cylindriques systématiquement détruites par l'acidité vaginale sont finalement remplacées par un épithélium métaplasique nouvellement formé. L'irritation de l'épithélium cylindrique exposé à l'acidité de l'environnement vaginal provoque l'apparition de cellules de réserve sub-cylindriques. La prolifération de ces cellules entraîne une hyperplasie cellulaire de réserve et pour finir la formation d'un épithélium pavimenteux métaplasique.

Comme nous l'avons déjà précisé, le processus métaplasique nécessite l'arrivée de cellules sub-cylindriques indifférenciées, de forme cuboïde, appelées cellules de réserve. C'est à partir de la prolifération et de la différenciation de ces cellules qu'est produit l'épithélium pavimenteux métaplasique. A terme, ce processus entraîne la disparition de l'épithélium cylindrique initial. On ne connaît pas l'origine exacte des cellules de réserve, mais on pense qu'elles se développent à partir de l'épithélium cylindrique en réponse à la réaction d'irritation causée par l'acidité vaginale.

L'arrivée et la prolifération de cellules de réserve constituent le premier signe de métaplasie pavimenteuse. Au départ, on observe une couche unique de petites cellules rondes dont les noyaux qui prennent une couleur sombre à la coloration sont situés très près des noyaux des cellules cylindriques. Par la suite, ces cellules prolifèrent pour produire une hyperplasie cellulaire de réserve. Sur le plan morphologique, les cellules de réserve ressemblent aux cellules basales de l'épithélium pavimenteux originel avec des noyaux ronds et un cytoplasme restreint. Comme la métaplasie progresse, les

cellules de réserve prolifèrent et se différencient pour former un épithélium multicellulaire mince, sans stratification ou très peu, constitué de cellules pavimenteuses immatures. On parle de métaplasie pavimenteuse immature quand l'épithélium métaplasique nouvellement formé ne comporte aucune stratification ou très peu. Les cellules de cet épithélium métaplasique immature ne produisent pas de glycogène et par conséquent ne prennent pas la coloration marron ou noire lorsqu'elles sont exposées au soluté de Lugol. A ce stade, on peut parfois observer la présence de groupes de cellules cylindriques contenant de la mucine, enchâssées dans l'épithélium pavimenteux métaplasique immature.

De nombreux îlots ou régions de métaplasie pavimenteuse immature, isolés et/ou confluents, peuvent apparaître en même temps. Il a été suggéré que la membrane basale de l'épithélium cylindrique originel se dissout pour se reconstituer ensuite entre le stroma et les cellules de réserve en cours de prolifération et de différenciation. La métaplasie pavimenteuse débute généralement à la jonction pavimento-cylindrique originelle, à la limite distale de l'ectropion, mais elle peut également débiter au niveau de l'épithélium cylindrique proche de cette jonction, ou apparaître sous forme d'îlots éparpillés dans l'épithélium cylindrique exposé.

Tandis que le processus se poursuit, les cellules pavimenteuses métaplasiques immatures continuent de se différencier en un épithélium métaplasique stratifié mature qui ressemble à l'épithélium pavimenteux stratifié originel, et prend une teinte brune ou noire après application du soluté de Lugol car il contient du glycogène provenant du développement de la couche cellulaire intermédiaire. 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 endocervicale par l'épithélium pavimenteux métaplasique.

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. L'épithélium cylindrique dans la paroi du kyste est aplati puis détruit par la pression exercée par le mucus. Les ouvertures des cryptes d'épithélium cylindrique qui ne sont pas encore obturées par l'épithélium métaplasique persistent en tant qu'orifices glandulaires. On peut mieux juger de l'étendue de l'épithélium métaplasique sur l'exocol en se basant sur la localisation de l'orifice glandulaire le plus éloignée de la jonction pavimento-cylindrique.

La métaplasie pavimenteuse est un processus irréversible dans la mesure où l'épithélium transformé (à présent à caractère pavimenteux) ne peut se retransformer en épithélium cylindrique. On parle parfois de métaplasie indirecte quand les cellules cylindriques ne se transforment pas en cellules pavimenteuses, mais sont remplacées par des cellules de réserve sub-cylindriques cuboïdes prolifératives. Pour un même col, la progression de la métaplasie pavimenteuse est plus ou moins rapide en fonction des régions. Par conséquent, il est possible d'observer des zones de maturation différente dans un épithélium pavimenteux métaplasique avec ou sans îlots d'épithélium cylindrique. L'épithélium métaplasique adjacent à la nouvelle jonction pavimento-cylindrique est encore au stade immature, tandis qu'à proximité de la jonction pavimento-cylindrique originelle, il s'agit d'un épithélium métaplasique mature.

On pense également qu'une partie de la métaplasie proviendrait d'une croissance continue de l'épithélium pavimenteux de l'exocol. Le développement de l'épithélium métaplasique immature nouvellement formé peut se poursuivre selon deux voies différentes. Chez la grande majorité des femmes, les cellules pavimenteuses métaplasiques immatures continuent à se différencier pour constituer un épithélium métaplasique mature semblable en tous points à l'épithélium pavimenteux originel normal, riche en glycogène. Cependant, chez une très petite minorité de femmes, un épithélium dysplasique atypique se développe parfois. En effet, certains types de virus du papillome humain (HPV) 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.

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. Cette zone de remaniement 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. Chez la femme avant la ménopause, la zone de remaniement est généralement entièrement située sur l'exocol. Après la ménopause, avec l'âge, les taux décroissants d'œstrogènes entraînent une diminution de la taille du col. Par conséquent, il arrive que la zone de remaniement soit alors partiellement,

et plus tard, totalement déplacée dans le canal endocervical. 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 cancérogénèse du col. En revanche, on parle de zone de remaniement atypique ou anormale (ZRA) quand on repère dans cette région des signes évidents de cancérogénèse du col telle qu'une dysplasie. Il est essentiel de bien identifier la zone de remaniement lors de la colposcopie, car presque toutes les manifestations de cancer du col débutent dans cette région.

IV. Pathologie des lésions précancéreuses du col utérin :

1. Etiopathogénie :

L'infection persistante de la muqueuse cervicale par un HPV constitue une condition nécessaire au développement du cancer du col utérin et de ses lésions précancéreuses. Les mécanismes de la carcinogenèse liée à l'infection HPV sont aujourd'hui de mieux en mieux connus. Ils reposent essentiellement sur l'intégration de séquences virales aux génomes cellulaires.

1.1. Papillomavirus humains(20) :

- Classification et propriétés :

Autrefois, les Polyomavirus et les Papillomavirus étaient regroupés en une famille unique nommée Papovaviridae (nom qui regroupe le début du nom de chaque membre). Ces deux groupes ont été séparés en deux familles distinctes :

Les Polyomaviridae (ou "Polyomavirus") et les Papillomaviridae (ou "papillomavirus").

Ces deux familles de virus ont en commun d'être des petits virus à ADN double brin non-enveloppés. Vu leur faible capacité codante, les petits virus à ADN dépendent des enzymes cellulaires pour assurer la réplication de leur génome. Pour exploiter au mieux les enzymes cellulaires, les petits virus à ADN incitent la cellule hôte à être elle-même en voie de division active. Ces virus sont donc susceptibles de causer l'immortalisation ou la transformation cellulaire.

La famille des Papillomaviridae représente un exemple typique de famille virale composée de petits virus à ADN pouvant entraîner la formation de tumeurs. Ils peuvent causer des lésions liées à la prolifération cellulaire, qui vont de la verrue au cancer(notamment le fréquent cancer du col de l'utérus).

Actuellement, plus de 100 types de Papillomavirus humains (HPV = human papillomavirus) ont été identifiés. Ils sont classés en genres, espèces et types, en fonction de la séquence de leur génome. Les différents types sont partagés entre des types affectant les muqueuses et d'autres touchant la peau. Ensuite les types peuvent être divisés en types donnant des lésions bénignes (non cancéreuses) et celle pouvant donner lieu à des cancers.

Les virus des types HPV-16 et HPV-18 causent à eux seuls plus de 70% des cancers du col de l'utérus, du vagin ou de l'anus. Ils appartiennent au genre "alpha" et, respectivement, aux espèces "9" et "7".

La découverte du lien de causalité entre papillomavirus et cancer du col de l'utérus ont valu à H. zur Hausen le prix Nobel de Physiologie et médecine 2008.

La famille des Papillomaviridae est subdivisée en une douzaine de genres désignés par une lettre grecque (α , β , γ , ...). Chaque genre est divisé en espèces. Celles-ci sont désignées par un chiffre. Enfin, au sein d'une espèce, les virus sont classés en types (HPV-16, HPV-18 etc...). On considère que des virus appartiennent à des types distincts si leurs génomes présentent moins de 90% d'identité au niveau de la séquence nucléotidique. Au sein d'un sous-type, on peut trouver plusieurs variants et plusieurs isolats. Par exemple, le Papillomavirus humain HPV-16, susceptible de causer un cancer du col utérin, appartient au type HPV-16, à l'espèce 9 et au genre α .

- **Structure (Figure 8) :**

- **Capside**

Les Papillomavirus sont des virus non-enveloppés, limités par une capside de symétrie icosaédrique de 52 à 55 nm de diamètre. Deux protéines interviennent dans la constitution de la capside : L1 et L2. Cependant, la protéine L1 forme à elle seule l'essentiel de la capside. Dans cette capside, 360 protéines L1 sont assemblées en 72 pentamères. 12 pentamères sont situés sur un axe de symétrie 5 tandis que 60

pentamères sont centrés sur un axe de symétrie 6. L'assemblage de la capside fait donc intervenir différents types d'interactions entre protéines L1 de pentamères voisins. Par analogie avec la situation de SV40, on pense que ces différentes interactions sont possibles grâce à la flexibilité de la protéine L1.

– **Génome**

Le génome des Papillomavirus est une molécule d'ADN double brin circulaire d'environ 8kb qui code pour 8 à 10 protéines. Une curiosité du génome des Papillomavirus est que tous les gènes sont exprimés à partir du même brin d'ADN. Grâce à l'utilisation de promoteurs et de signaux de polyadénylation alternatifs, différents transcrits peuvent être générés. Ceux-ci subissent ensuite un épissage alternatif avant leur traduction, de sorte que malgré sa petite taille, le génome viral peut coder jusqu'à une dizaine de protéines. Les promoteurs de transcription sont régulés de façon à ce que les protéines virales soient exprimées en deux phases (précoce et tardive). Les protéines précoces sont appelées E1, E2... (E pour "early"). Les protéines tardives sont nommées L1 et L2 (L pour "late").

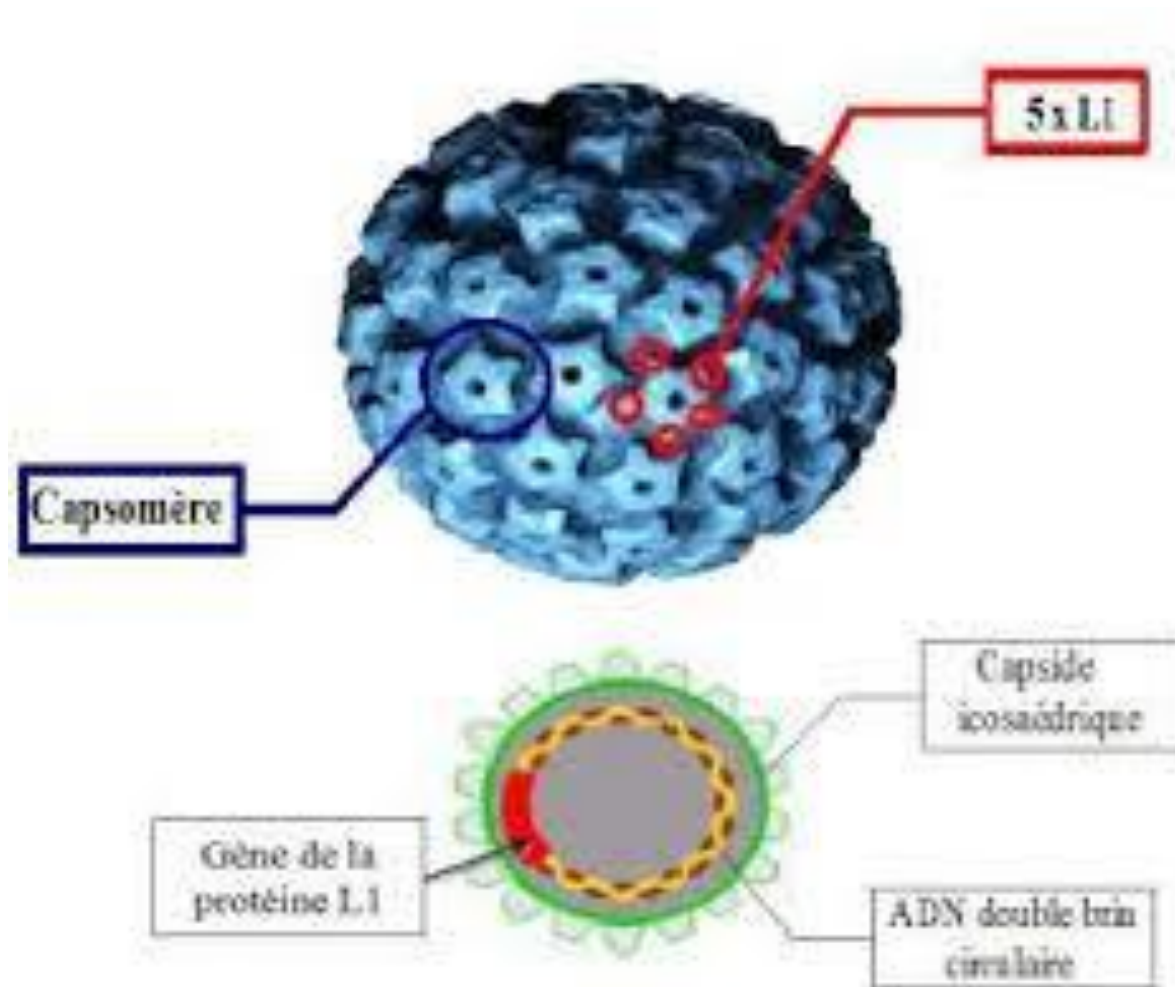


Figure 8 : Structure de l'HPV (21)

– Cycle viral

- Infection des épithéliums :

Les Papillomavirus sont remarquables par le fait qu'ils infectent de façon spécifique les cellules des épithéliums stratifiés squameux, qui sont en différenciation constante. La conséquence de cette spécialisation est qu'il n'est pas possible d'étudier le cycle viral dans des cultures cellulaires classiques, in vitro. Le fonctionnement des Papillomavirus est donc nettement moins bien compris que celui des Polyomavirus comme SV40.

Le récepteur des Papillomavirus n'a pas été formellement identifié. Les intégrines cellulaires (en particulier les intégrines $\alpha 6\beta 1$ et $\alpha 6\beta 4$) semblent participer à la reconnaissance des cellules par ces virus. Les glycosaminoglycanes présents à la surface des cellules pourraient aussi contribuer à l'infection des cellules. L'entrée du virus semble impliquer une étape d'endocytose dans des vésicules à clathrine, préalable à la libération du génome (peut-être accompagné de la protéine L2) dans la cellule. Cependant, l'étape d'entrée pourrait différer entre virus de types distincts.

Dans l'épiderme, les virus infectent les cellules situées à la base de l'épithélium (cellules souches). Une partie de ces cellules se différencie pour fournir des cellules épithéliales kératinisées qui migrent vers la surface de l'épiderme. Les étapes du cycle de réplication du virus sont étroitement couplées à la différenciation cellulaire, de sorte que les protéines de capsid (et donc les particules virales infectieuses) ne sont produites qu'en fin de cycle, par les cellules fortement différenciées, proches de la surface. Les virus sont alors libérés par ces cellules qui desquament en surface de l'épiderme.

- **Protéines précoces et transformation cellulaire (Figure 9) :**

La majorité des protéines (6 à 8) sont exprimées de manière précoce. Elles possèdent des fonctions régulatrices et interagissent avec les facteurs de la cellule hôte. Parmi ces protéines, les protéines E6 et E7 semblent participer de manière prépondérante au pouvoir transformant des virus, en interagissant respectivement avec les protéines cellulaires p53 et p105^{Rb}. Ces dernières sont des protéines "suppresseurs de tumeurs" qui participent au contrôle négatif du cycle cellulaire. L'interaction des protéines virales avec ces deux régulateurs inhibe leur fonction et incite la cellule à proliférer. Cette situation est donc analogue à celle rencontrée pour la protéine T de SV40. (De la même manière, les protéines E1a et E1b des adénovirus qui sont aussi de petits virus à ADN – interfèrent aussi avec la fonction de p53 et p105^{Rb}).

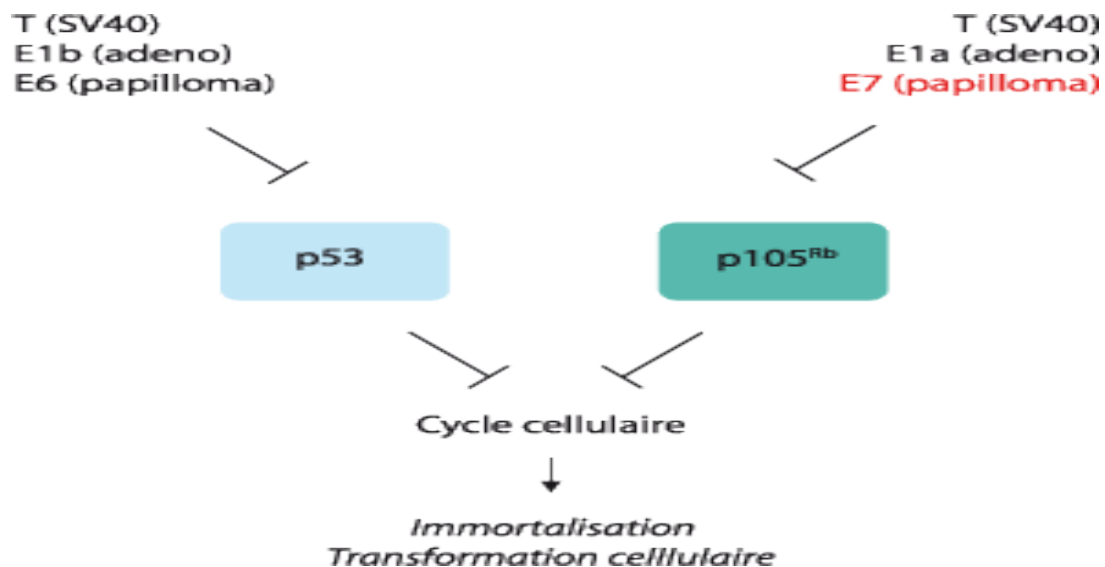


Figure 9 : Transformation cellulaire

- Protéines tardives : formation de la capside :

Deux protéines, L1 et L2 sont exprimées de manière tardive et correspondent aux protéines de capside. L1 est une protéine de 55 kDa et représente 80% des protéines du **virion**. L2 est une protéine de 70 kDa moins abondante. Elle participe à la sélectivité de l'encapsidation de l'ADN viral.

Lorsque le gène codant la protéine L1 est surexprimé dans un système d'expression eucaryote ou bactérien, les protéines L1 produites peuvent s'assembler spontanément pour former des particules dépourvues de génome, appelées "VLP" ("virus-like particles"). Lorsque la protéine L2 est co-exprimée, elle est également incorporée dans les VLPs, mais elle nettement moins abondante que L1.

Récemment, des vaccins ont été conçus pour prévenir les cancers liés aux infections par les Papillomavirus. Ils sont constitués de VLPs issus des souches les plus couramment rencontrés dans les cancers (HPV16 et 18) et un des deux vaccins actuels contient les antigènes de HPV11 et 6, protégeant contre la majorité des papillomes bénins. Ces papillomes, généralement génitaux et appelés condylomes, constituent l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. Les vaccins sont destinés

prioritairement aux femmes jeunes, n'ayant pas encore eu de contacts sexuels, et donc non infectées par un des virus présents dans le vaccin.

1.2. Histoire naturelle de l'infection à papillomavirus humains et risque de lésions intra-épithéliales (22, 23,24) :

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus à ADN de petite taille, très résistants, qui infectent les épithéliums cutanés et les muqueuses.

L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus fréquente dans le monde.

Environ 40 types d'HPV infectent les épithéliums muqueux ; ils sont classés en fonction de leur potentiel oncogène. Une infection par des types à faible risque ou non oncogènes, tels que les types 6 et 11, peut provoquer des anomalies bénignes des cellules cervicales, des verrues génitales ou condylomes et des papillomes laryngés.

Les types d'HPV à haut risque (types 16 et 18 principalement), ou oncogènes, agissent en tant que carcinogènes dans le développement du cancer du col de l'utérus, d'autres cancers ano-génitaux et de cancers de l'oropharynx. L'HPV16 est l'HPV à haut risque le plus fréquemment détecté dans la population, et il est de loin le type prédominant causant le cancer du col utérin dans le monde (60 %), suivi du HPV18 (15%).

La plupart des femmes et des hommes sexuellement actifs seront infectés par ces virus au cours de leur vie. L'incidence de l'infection à HPV augmente fortement après l'âge moyen du premier rapport sexuel et diminue ensuite avec l'âge. Cette diminution est due d'une part à la diminution du rythme de rencontre de nouveaux partenaires sexuels et d'autre part à l'immunité spécifique qui se développe chez certaines femmes.

La transmission se fait par contact cutanéomuqueux, même en l'absence de pénétration (le sexe oral est aussi un mode de transmission de ces virus), et les HPV peuvent entrer dans les épithéliums par des microlésions produites lors de l'activité sexuelle.

Les HPV sont hautement transmissibles et peuvent l'être malgré l'usage de préservatifs. La plupart des femmes et des hommes sexuellement actifs seront infectés par ces virus au cours de leur vie.

Le risque de l'infection à HPV dans une population augmente fortement après l'âge moyen du premier rapport sexuel (pas nécessairement avec pénétration). Les études de cohortes montrent qu'après une rapide augmentation chez les femmes jeunes, l'incidence de l'infection à HPV cervicale diminue ensuite avec l'âge. Cette diminution est due, d'une part, à la diminution du rythme de rencontre de nouveaux partenaires sexuels et, d'autre part, à l'immunité spécifique qui se développe chez certaines femmes.

Des états dysplasiques peuvent survenir : sur des infections virales (cervicite à HPV).

➤ Clairance et la latence (26,27,28):

Des études longitudinales menées chez des étudiantes ont montré que les infections 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. Parmi ces derniers, HPV 16, 18, 31 et 33 présentent les clairances les plus faibles et donc les éliminations les plus tardives. Quel que soit le type d'HPV, la clairance est élevée dans les 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. Des études récentes n'ont pas mis en évidence de

différences dans les taux de clairance de l'infection HPV en fonction de l'âge. Cette apparente contradiction s'explique par le fait que les infections HPV nouvellement acquises (infection incidente) disparaissent aussi rapidement chez les femmes âgées que chez les femmes jeunes, même s'il s'agit de l'HPV 16. En revanche, chez les femmes plus âgées, la proportion d'infections plus anciennes, est supérieure par rapport aux femmes jeunes et ces infections anciennes persistent davantage.

➤ Persistance des infections à HPV (25):

Si l'infection à HPV persiste (c'est-à-dire que le virus reste détectable), elle peut causer le cancer du col utérin. La persistance d'une infection à HPV à haut risque est un facteur de risque nécessaire mais non suffisant du cancer du col utérin (**Schéma 1**). D'autres cofacteurs de risques (liés à l'hôte et exogènes) joueraient un rôle dans la genèse et le développement du cancer.

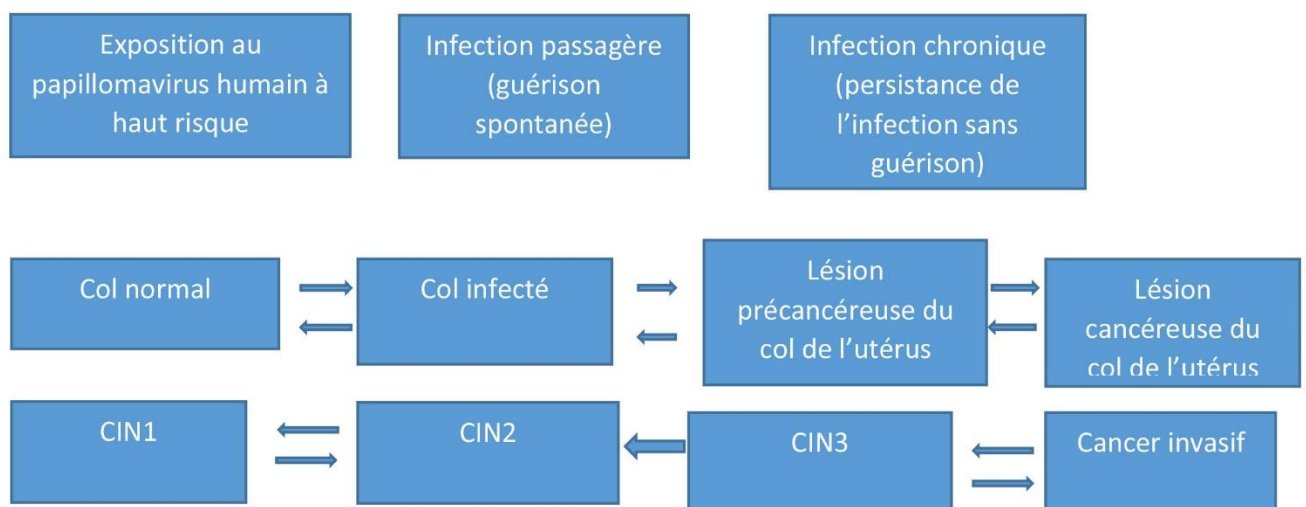


Schéma 1 : Histoire naturelle de l'infection à HPV

L'intervalle de temps relativement long qui s'écoule entre l'infection initiale et la maladie déclarée, suggère l'intervention de ces cofacteurs pour que la maladie soit évolutive :

Cofacteurs liés à l'hôte

L'activité sexuelle : le jeune âge au premier rapport (< 17 ans) et le nombre de partenaires sexuels sont les éléments essentiels, il multiplie le risque par 2 en raison de l'imaturité de la jonction endocol-exocol.

La multiplicité des partenaires sexuels : le nombre total de partenaires sexuels, et notamment le nombre de partenaires récents, interviendrait en tant que facteur de risque principal d'infection par le papillomavirus humain.

Le statut immunitaire : chez les individus immunodéficients (immunodépression liée à une infection par le VIH ou à l'utilisation de médicaments antirejet après une greffe), les infections par le papillomavirus humain ont plus souvent tendance à persister, le développement de lésions précancéreuses et cancéreuses est plus rapide et leur fréquence plus élevée.

La parité : le risque de cancer du col augmenterait avec une parité plus importante.

Le bas niveau socioéconomique.

La non adhérence au protocole de dépistage de cancer du col.

Cofacteurs exogènes

Le tabagisme : le tabagisme augmenterait le risque de cancer du col de l'utérus; le tabagisme potentialiserait également l'effet cancérigène du papillomavirus humain

Une coïnfection par le VIH : chez ces femmes immunodéprimées on observe une prévalence plus élevée d'infections par le HPV à haut risque oncogène et donc un risque accru de développer un cancer invasif du col.

Le diagnostic de cancer du col de l'utérus est posé 10 ans plus tôt que chez les femmes séronégatives.

Une coïnfection par une autre infection sexuellement transmissible comme le virus herpès simplex 2 (HSV-2), Chlamydia trachomatis et Neisseria gonorrhoeae.

L'utilisation prolongée de contraceptifs oraux augmente le risque de cancers glandulaires.

Ceci pourrait expliquer la régression spontanée des CIN de bas grade chez de nombreuses femmes qui ne sont peut-être pas exposées à ces cofacteurs.

Ainsi le cancer du col utérin se développe suite à une série d'étapes nécessaires qui se produisent à des âges particuliers (voir figure ci-dessous) : infection par un HPV à haut risque, persistance de l'infection, lésions précancéreuses, et le cancer invasif.

2. Pathogenèse (29, 30):

Certains types de papillomavirus humains (HPV) sont des agents étiologiques probables du cancer du col utérin et de ses précurseurs. L'infection virale et l'expression de certains gènes viraux apparaissent comme des facteurs nécessaires mais non suffisants de la transformation tumorale. Les progrès en biologie moléculaire nous éclairent sur les mécanismes par lesquels ces virus contribuent au développement du cancer. Seules les oncoprotéines E6-E7 des papillomavirus à risque (HPV 16-18) se lient spécifiquement et avec une forte affinité aux protéines p53 et pRb. Cette liaison perturbe le cycle cellulaire et conduit à une instabilité chromosomique et à une aneuploidie. Cet événement est probablement le point de départ de l'intégration de l'ADN viral dans le génome des cellules hôtes. Ces modifications biologiques, rapportées aux événements morphologiques et aux aspects colposcopique des dysplasies, apparaissent comme des étapes très importantes dans la pathogénie des dysplasies et des cancers du col utérin, ainsi que dans la progression tumorale.

2.1. Historique de la terminologie et la classification (31, 32, 33) :

La dysplasie du col utérin est une transformation des cellules du col de l'utérus. Sa définition est une définition histologique, c'est à dire se basant sur l'analyse d'un fragment de biopsie du col utérin selon le Système Bethesda 2001.

Les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade et de haut grade ont été définies en 1988 dans le système Bethesda. Cette terminologie, cytologique, et qui fait suite à plusieurs classifications, exclut toute prise de position conceptuelle concernant les lésions intra-épithéliales et l'apparition du carcinome. Elle a pour but d'uniformiser les réponses diagnostiques cytologiques en réduisant les discordances entre les observateurs et, par là même, de faciliter les relations avec les cliniciens, les comparaisons entre les laboratoires et les études statistiques.

Les critères cytologiques, communs aux lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade et de haut grade, sont globalement représentés par des modifications nucléaires (dyscaryose) : augmentation de la taille du noyau, irrégularités de la forme et des contours, hyper chromatisme, pluri nucléation, irrégularités de la distribution chromatinienne, anomalies du nombre, de la taille et de la forme des nucléoles.

Les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade englobent les modifications cellulaires liées à l'infection virale par *human papillomavirus* (HPV) et les néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade I (CIN I).

Les critères cytologiques sont modérés dans ce groupe, parfois peu spécifiques. La conclusion diagnostique peut être malaisée, hésitante. Certaines de ces lésions seront classées en ASCUS.

Les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade recouvrent les néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade II (CIN II) et les néoplasies intra-épithéliales de grade III (CIN III), dont le carcinome in situ. Les problèmes diagnostiques posés par ces lésions sont différents de ceux des lésions de bas grade. Il s'agit de ne

pas méconnaître des cellules de petite taille, souvent peu nombreuses, mais dont les critères cytologiques sont plus évidents.

Les termes de bas grade et de haut grade sous-entendent un diagnostic et une évolution différente, mais le clinicien doit être informé que le diagnostic suspecté ou formel de ces lésions doit être étayé par une étude histologique.

Cette terminologie présente une classification des différents types de lésions observées. Les lésions intra-épithéliales cervicales (SIL), appelées aussi des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN), représentent des changements cellulaires précancéreux au niveau de la muqueuse du col de l'utérus (Suris 1999).

Les appellations LSIL/HSIL sont utilisées surtout pour exprimer les résultats de la cytologie¹, tandis que celles CIN 1-3 représentent des diagnostics histologiques.

Les lésions cytologiques sont classifiées en lésions de bas et haut grade (LSIL et HSIL), qui correspondent aux diagnostics histologiques de CIN 1 (LSIL) et CIN 2 et 3 (HSIL) (fig. 1), reflétant la maturation de plus en plus anormale de l'épithélium affecté (Suris 1999).

Toutefois, il arrive fréquemment que l'examen du frottis ne permette pas de bien identifier la présence de lésion donc de la classifier en fonction de cette terminologie. Le terme ASCUS sert donc à classer de tels frottis et se définit comme « cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée ».

Terminologie Histologique (24, 25):

Le concept des précurseurs du cancer du col date de la fin du dix-neuvième siècle quand on a identifié des modifications épithéliales atypiques non-invasives dans des échantillons tissulaires adjacents aux cancers invasifs (William, 1888). Le terme de carcinome *in situ* (CIS) fut introduit en 1932 pour désigner ces lésions dans lesquelles les cellules cancéreuses indifférenciées affectaient toute l'épaisseur de l'épithélium sans rupture de la membrane basale (Broders, 1932). Par la suite, on rapporta une

association entre CIS et cancer du col invasif. Le terme dysplasie fut introduit à la fin des années 1950 pour désigner l'atypie épithéliale du col, stade intermédiaire entre l'épithélium normal et le CIS (Reagan *et al.*, 1953). Plus tard, on classa les dysplasies en trois groupes – légère, modérée et sévère en fonction de la proportion de l'épaisseur de l'épithélium comportant des cellules atypiques.

Ainsi, pendant plusieurs années, on a classé les lésions précancéreuses du col en utilisant la nomenclature des dysplasies et des CIS, comme c'est encore le cas aujourd'hui dans de nombreux pays en développement.

Ce système de classification séparant dysplasie et CIS, est cependant apparu de plus en plus arbitraire suite aux résultats d'un certain nombre d'études de suivi des femmes souffrant de telles lésions du col. En effet, lors de ces études, on a observé dans certains cas, une régression de la dysplasie, dans d'autres, sa persistance, et dans d'autres encore, une évolution vers le CIS. On a ainsi mis en évidence une corrélation directe entre l'évolution de la maladie et le grade histologique.

Ce sont ces observations qui sont à l'origine du concept d'un processus de la maladie unique et continu, au cours duquel l'épithélium normal évolue vers des lésions épithéliales précurseurs et enfin vers un cancer invasif. C'est également à partir de ces observations que le terme de néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN) fut introduit en 1968, afin de représenter l'éventail complet des atypies cellulaires confinées à l'épithélium.

On a aussi distingué trois grades de CIN (Richart 1968). La CIN 1 correspondait à une dysplasie légère, la CIN 2 à une dysplasie modérée, et la CIN 3 correspondait à la fois à une dysplasie sévère et à un CIS.

Dans les années 1980, on a su de mieux en mieux identifier des changements pathologiques tels que l'atypie koïlocytique ou condylomateuse associées avec l'infection à HPV.

Les koïlocytes sont des cellules atypiques présentant dans leur cytoplasme une cavitation périnucléaire ou un halo qui traduisent les changements cytopathologiques liés à l'infection HPV.

Suite à ces observations, on a établi un système de classification histologique simplifié basé sur seulement deux grades de la maladie. Ainsi, en 1990, la terminologie histologique proposée était la suivante : la CIN de bas grade regroupait des anomalies du genre atypie koïlocytique et CIN 1, tandis que la CIN de haut grade regroupait les CIN 2 et 3. Les lésions de haut grade étaient alors considérées comme les véritables précurseurs du cancer invasif (Richart 1990).

Terminologie Cytologique:

En 1988, le National Cancer Institute des Etats-Unis a réuni un groupe de travail afin de proposer un nouveau schéma de classement des données cytologiques du col (NCI workshop report, 1989 ; Solomon, 1989 ; Kurman *et al.*, 1991) que l'on a appelé nomenclature Bethesda ("Bethesda system" ou TBS) suite aux recommandations émises par ces experts et aux corrections apportées lors de la réunion d'un second groupe de travail en 1991 (NCI workshop report, 1992). La principale particularité du TBS réside dans la création de la terminologie "lésion intraépithéliale épidermoïde" (LIE) avec deux niveaux de gravité : lésions intraépithéliales de bas grade (LIEBG) et de haut grade (LIEHG).

La classification TBS regroupe dans la catégorie LIEBG, les lésions condylomateuses planes (HPV) et les CIN de bas grade (CIN 1). Les CIN plus évoluées comme les CIN 2 et 3 appartiennent à la catégorie LIEHG. On emploie à dessein le terme "lésion" afin d'insister sur le fait que toute modification morphologique à partir de laquelle est établi un diagnostic, ne reflète pas forcément un processus néoplasique. Bien qu'il ait été conçu pour l'enregistrement des données cytologiques, le TBS est également employé pour le compte rendu des résultats d'histopathologie.

Cette nomenclature est surtout utilisée en Amérique du Nord. Le Tableau 2 présente la corrélation entre la nomenclature dysplasie/carcinome *in situ* et les différents degrés de CIN, ainsi qu'avec la nomenclature

Nous utilisons la terminologie CIN pour désigner les différents stades des lésions épidermoïdes précancéreuses du col.

Le TBS a été réévalué et quelques corrections lui ont été apportées en 2001, lors d'un atelier de travail convoqué par le National Cancer Institute, USA, et Co sponsorise par 44 associations professionnelles représentant plus de 20 pays (Solomon *et al.*, 2002).

Le **Tableau 2** résume les différentes catégories répertoriées par la terminologie Bethesda 2001 :

Terminologie Dysplasie OMS	Terminologie CIN initial Richart	Terminologie CIN modifiée	Terminologie Bethesda (LIE) (1991)
Normal	Normal	Normal	Limites normales Modifications cellulaires Bénignes(infection ou réparation) ASCUS/AGUS
Atypie	Koilocytose, condylome plan,sans modification de l'épithélium	CIN de bas grade	LIEBG
Dysplasie légère ou dyskariose légère	CIN I	CIN de bas grade	LIEBG
Dysplasie modérée ou dyskariose modérée	CIN II avec ou sans Koilocytose	CIN de haut grade	LIEHG
Dysplasie sévère ou dyskariose sévère	CIN 3avec ou sans koilocytose	CIN de haut grade	LIEHG
Carcinome in situ	CIN3	CIN de haut grade	LIEHG
Carcinome invasif	Carcinome invasif	Carcinome invasif	Carcinome invasif

2.2. Caractéristiques cytologiques et histologiques des lésions intraépithéliales (35) :

La dysplasie du col utérin est une transformation des cellules du col de l'utérus (Figure 10). Sa définition est une définition histologique, c'est à dire se basant sur l'analyse d'un fragment de biopsie du col utérin selon le Système Bethesda 2001 (Figure 11).

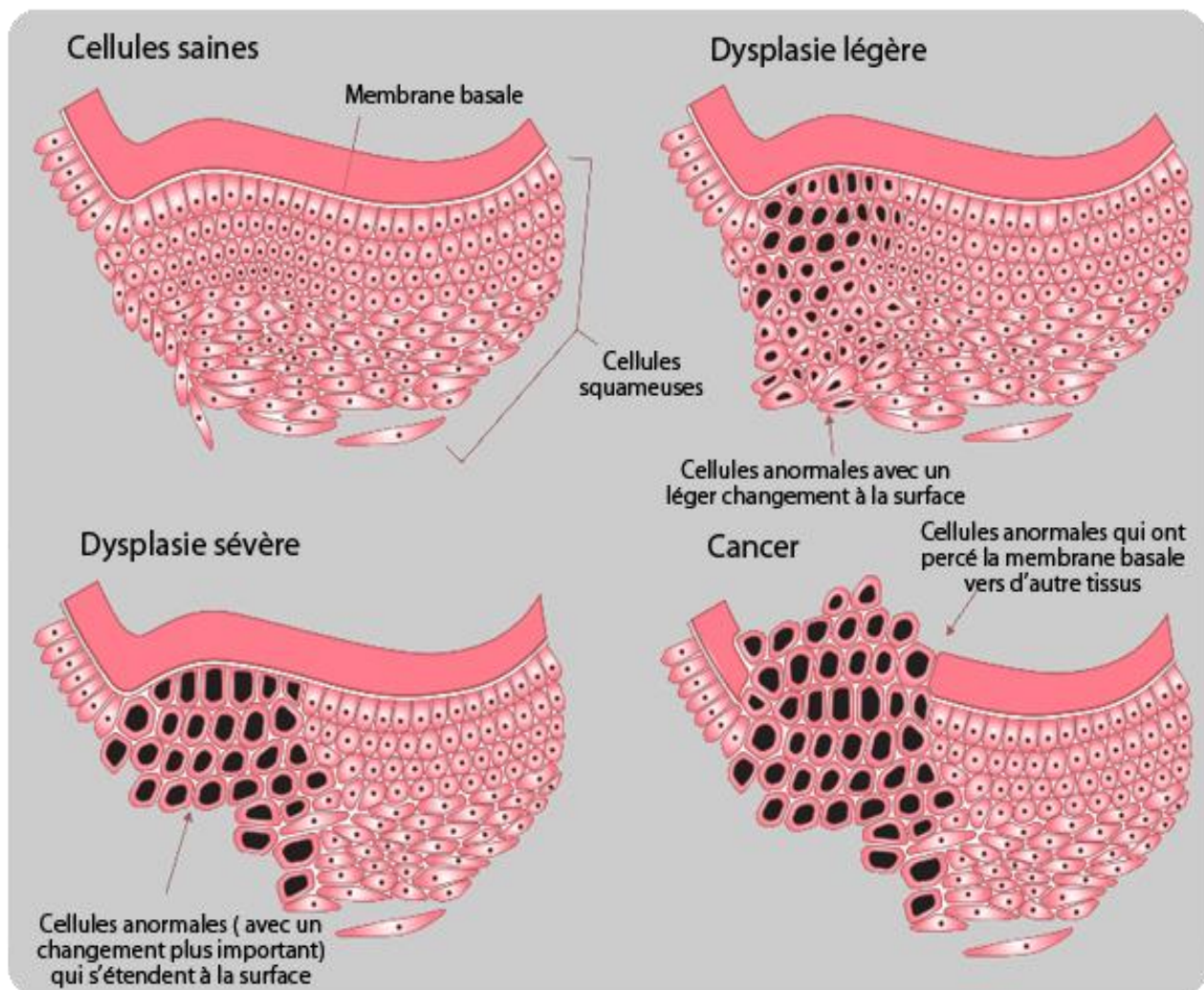


Figure 10 : Caractéristiques cytologiques des lésions intraépithéliales (36)

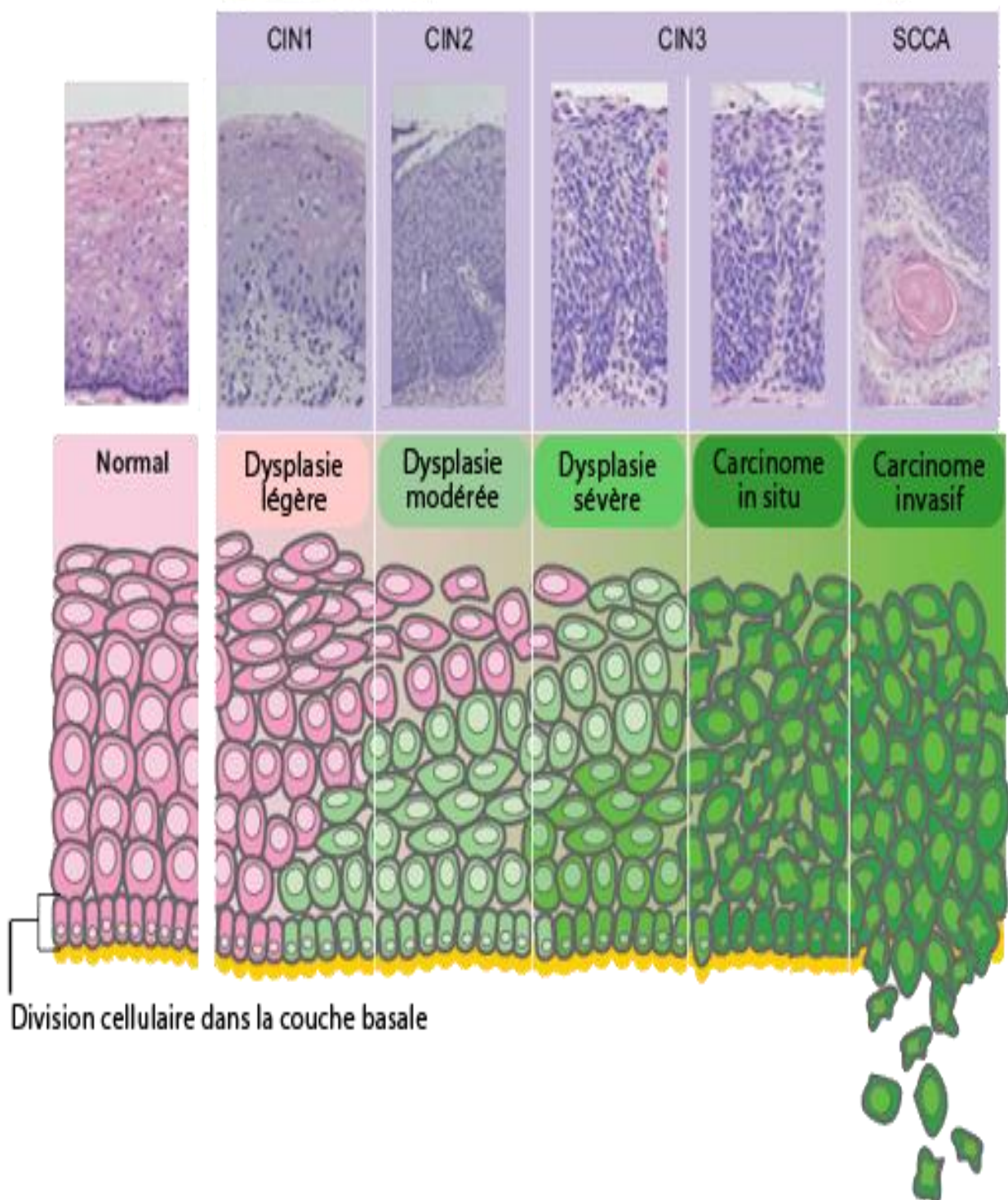


Figure 11 : Classification histologique des lésions précancéreuses du col de l'utérus

(36)

2.2.1. Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (35) :

« LSIL » signifie donc aussi bien une modification cytologique de bas grade qu'une altération histologique de bas grade. Les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade regroupent, selon le système de Bethesda 2001, les modifications cellulaires correspondant à l'effet cytopathogène induit par les HPV koilocytose et les dysplasies légères du col utérin CIN 1 (**Figure 12**).

Elle est caractérisée par :

- Des cellules isolées ou en amas.
- Des anomalies de cellules de type superficiel ou mature.
- Des cellules de grande taille, polygonales, à limites cytoplasmiques nettes.
- Un noyau sombre augmenté de volume 3XN mais rapport nucléocytoplasmique N/C peu élevé.
- Des koilocytes.
- Une binucléation.
- Une chromatine laquée.

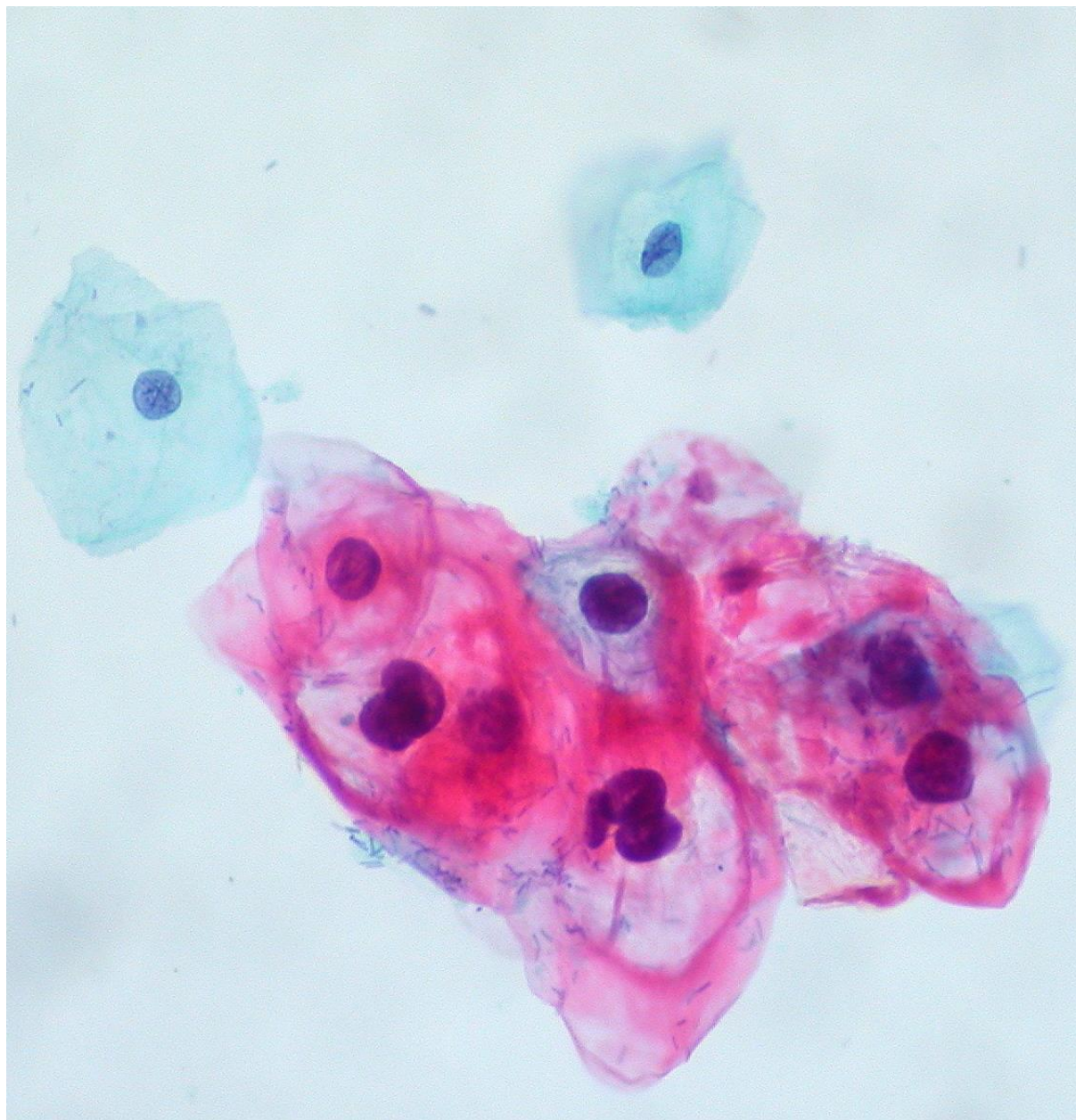


Figure 12 : Aspect histologique des koilocytes (37)

Les caractéristiques histologiques :

- Condylomes plans : on retrouve une hyperkératose, une papillomatose et des aspects en faveur de l'infection à HPV tels que les cellules multinucléées et la koïlocytose : apparition d'un halo clair périphérique et d'une densification cytoplasmique périphérique.
- CIN1 ou dysplasies légères : les modifications intéressent les couches cellulaires superficielles et intermédiaires de l'épithélium et associent dyskaryose : augmentation du volume nucléaire, densification chromatinienne et irrégularités des contours +/- multinucléations , koïlocytose et parakératose : pycnose, irrégularité nucléaire et densification éosinophile du cytoplasme avec augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique. Il peut s'y associer une hyperplasie des cellules basales et parabasales, mais sans caractéristique de perte de maturation de ces cellules.

2.2.2. Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (38):

« HSIL » signifie donc aussi bien une modification cytologique de haut grade qu'une altération histologique de haut grade.

La lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade « HSIL », regroupant dysplasies modérée et sévère, CIN II et CIN III / CIS.

« HSIL » affecte principalement les cellules métaplasiques squameuses.

Elle est caractérisée par :

- Des cellules plus petites et moins matures.
- Des noyaux relativement petits et pâles.
- Un hyperchromatisme plus franc.
- Une hétérogénéité de taille et de forme des cellules.
- Un cytoplasme : mature ou immature kératinisant.
- Une membrane nucléaire épaisse et chromatine plus grossière avec contours irréguliers.

Les caractéristiques histologiques :

- CIN2 ou dysplasies modérées : on retrouve une perte de maturation des cellules basales et parabasales qui touche les 2/3 de l'épaisseur de l'épithélium. Les cellules sont de taille diminuée, le rapport nucléocytoplasmique est augmenté ainsi que la densité nucléaire. Les contours cellulaires sont irréguliers. Les koïlocytes sont plus rares voire absents. Les mitoses sont plus fréquentes.
- CIN3 ou dysplasies sévères. Dans ce groupe est également associé le carcinome in situ. Les modifications histologiques des CIN3 sont les mêmes que celles retrouvées dans les CIN2 mais intéressent la totalité de l'épaisseur de l'épithélium.

- L'adénocarcinome in situ est une lésion précurseur qui se développe à partir de l'épithélium cylindrique. Dans ce cas, l'épithélium cylindrique est remplacé par un épithélium anormal présentant une perte de polarité, une augmentation de la taille des cellules et des noyaux, un hyperchromatisme nucléaire, une activité mitotique, une diminution de l'expression de la mucine cytoplasmique, ainsi qu'une stratification cellulaire ou empilement. On peut également constater la présence de glandes ramifiées ou bourgeonnantes anormales avec des projections épithéliales papillaires intraluminales ayant perdu leur noyau stromal. On peut subdiviser les AIS en différents types cellulaires : endocervical, endométrioïde, intestinal et mélangé. La majorité des AIS sont décelés dans la zone de remaniement. Dans un à deux tiers des cas, l'AIS peut être associé à une CIN de l'épithélium pavimenteux.

2.2.3. Atypies cellulaires de signification indéterminée (38):

ASC-US :

Il est utilisé pour désigner des anomalies des cellules malpighiennes de l'exocol ou de la zone de transformation pour lesquelles il est difficile de trancher cytologiquement entre des modifications bénignes réactionnelles et une lésion HPV ou dysplasique mineure : CIN1.

L'ASC-US est caractérisée par :

- Des cellules de catégorie indéterminée : non inflammatoire, non pré tumoral, avec absence de CIN.
- Des anomalies cytonucléaires notables mais discrètes.

Lorsqu'on examine le matériel cellulaire, si les critères cellulaires suivants sont trouvés, un diagnostic d'ASC-US est rendu:

- Les noyaux sont environ 2½ à 3 fois la taille d'un noyau cellulaire intermédiaire normal.
- Il existe une hyperchromie nucléaire minime et une légère irrégularité dans la distribution de la chromatine.
- En raison de l'augmentation de la taille nucléaire, le rapport nucléaire-cytoplasmique augmentera légèrement.
- L'ASC-US : Ne permet pas d'évoquer un diagnostic précis, sa signification est floue et nécessite une surveillance cytologique.

ASC-H :

Il est utilisé pour désigner des atypies des cellules malpighiennes de l'exocol ou de la zone de transformation ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade : CIN2 ou CIN3.

Lorsqu'on examine le matériel cellulaire, si les critères suivants sont trouvés, un diagnostic d'ASC-H est rendu:

- Les cellules ASC-H sont généralement clairsemées et apparaissent isolément. En de rares occasions, les cellules sont vues dans un groupe de 10 cellules au maximum.
- Les noyaux mesurent environ 1½ à 2½ fois la taille du noyau d'une cellule métaplasique squameuse normale.
- En raison de l'augmentation de la taille du noyau, le rapport nucléaire-cytoplasmique est similaire à celui d'une véritable lésion de haut grade.
- Il existe une hyperchromie nucléaire minimale et une légère irrégularité dans la distribution de la chromatine.

AGC :

Les AGC sont définis par des cellules cylindriques atypiques glandulaires endocervicales ou endometriale sans autre précision ou parfois en faveur d'une néoplasie.

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE PRATIQUE MATERIELS

ET METHODES

I. Matériels

1.Type d'étude :

Notre étude est une analyse descriptive rétrospective ayant porté sur 31 cas de patientes traitées par résection à l'anse diathermique sur 5 ans allant de 2016 à 2020 prises en charge en sein du service de Gynécologie obstétrique I du CHU HASSAN II de Fès.

2.Critères d'inclusion :

On a inclus les patientes ayant présenté une CIN1, CIN2, CIN3 et carcinome in situ candidates à une conisation à l'anse diathermique. Et on a exclus de notre étude les patientes présentant un cancer micro-invasifs ou un cancer invasif à l'étude anatomo-pathologique de la pièce opératoire définitive nécessitant une autre prise en charge.

II. Méthodes :

1. Recueil des informations :

Nous avons collecté les informations nécessaires pour établir une fiche d'exploitation :

Identité de la patiente :

Nom :

Prénom :

Age :

IP :

Profession :

Origine géographique : Urbain ☐ Rural ☐

Etat matrimonial : Mariée ☐ Célibataire ☐

Motif de consultation :

Antécédants :

Personnels :

.Médicaux :

.Chirurgicaux :

.Gynéco-obstétrique :

Statut hormonal : Ménopausée ☐ Non ménopausée ☐

Moyen de contraception : Oui ☐ Type : Œstro-progestative ☐

Progestative ☐ Dispositif intra-utérin ☐

Rapport précoce ☐ Rapport non protégé ☐

Partenaires sexuels multiples ☐

Parité : Nullipare ☐ Paucipare ☐ Multipare ☐

Gestité : Nulligeste ☐ Multigeste ☐

Fausse couche : Oui ☐ Nombre ☐

Non ☐

.Toxique : Tabac ☐

Familiaux :

.CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Signes fonctionnelles :

Métrorragie ☐ Leucorrhée ☐

Pesanteur ☐ Algie pelvienne ☐ Dyspareunie ☐

Examen clinique :

Test HPV : Fait ☐ positif ☐ négatif ☐

Non fait ☐

Frottis cervico-vaginal :

Type d'anomalie : Inflammatoire ☐ LSIL ☐ HSIL ☐ ASC-H ☐

ASC-US ☐ ACG ☐

Colposcopie :

Normale ☐

Anormale ☐ Zone de jonction non vue ☐ TAG1 ☐ a ☐ b ☐

TAG2 ☐ a ☐ b ☐ c ☐

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

Résultats : CIN1 ☐ CIN2 ☐ CIN3 ☐ carcinome in situ ☐

Traitement :

Abstention ☐

Conisation à l'anse diathermique ☐

Limites d'exérèse : In sano ☐ Non in sano ☐ Reprise chirurgicale : Oui ☐ Type ☐

Non ☐

Concordance Biopsie/Conisation : Oui ☐ Non ☐

Biopsie sur-estime ☐ Biopsie sous-estime ☐

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 ☐

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.
- 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.

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

L'analyse a été effectuée par ce logiciel.

III. Résultats

– Caractères sociodémographiques :

➤ Fréquence :

De l'année 2016 à 2020, 31 cas ont bénéficié d'une conisation à l'anse diathermique dans notre formation.

Le nombre de patientes variait d'une année à l'autre, avec un maximum de 10 cas en 2019 (Figure 13).

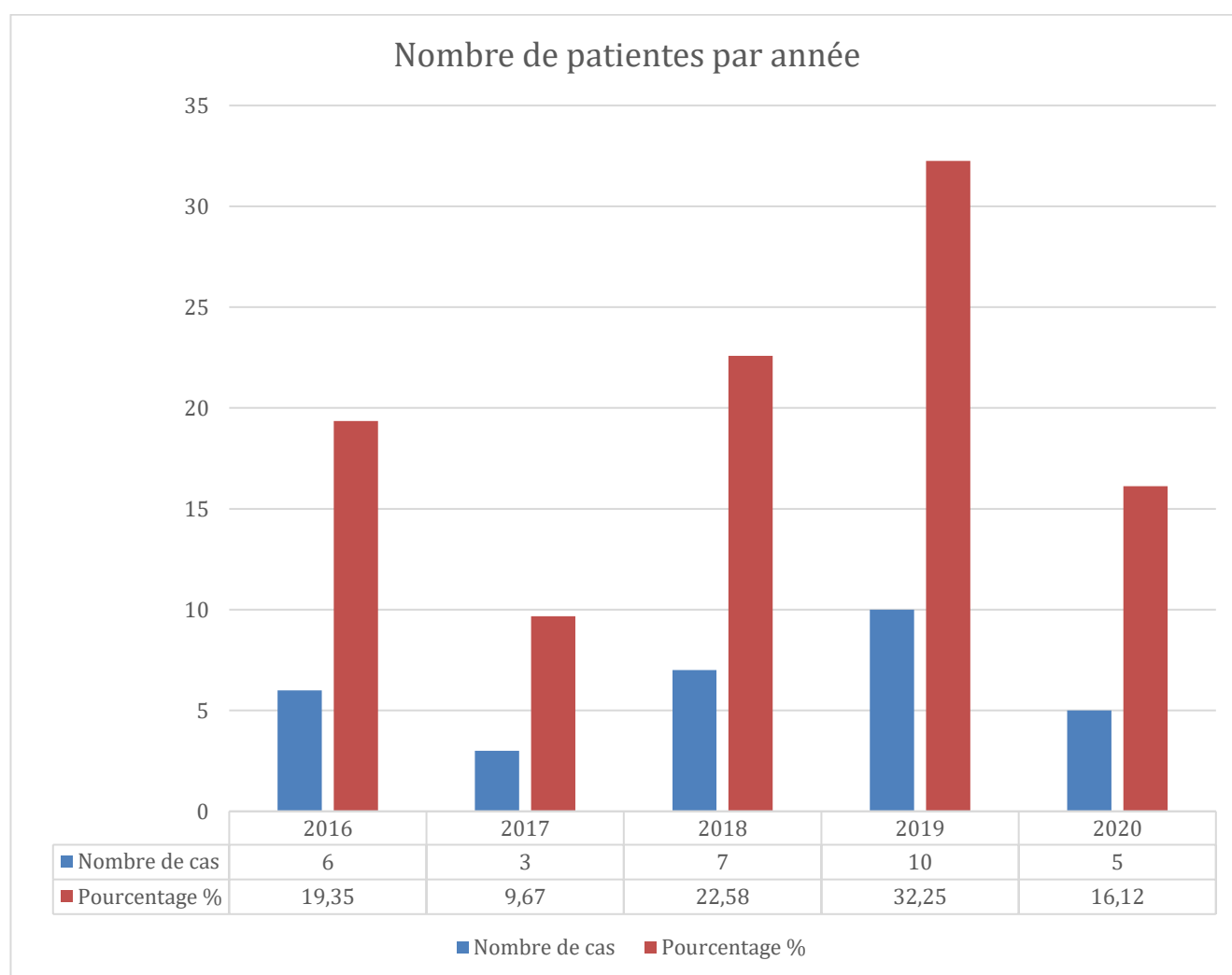


Figure13 : Nombre de patientes par année

➤ Age des patientes :

La moyenne d'âge de nos patientes était de 47,89 ans avec des extrêmes d'âge de 29 ans et 70 ans (Figure 14).

La tranche d'âge la plus touchée était située entre 40 et 49 ans avec un total de 15 cas, soit 48,38 % des cas.

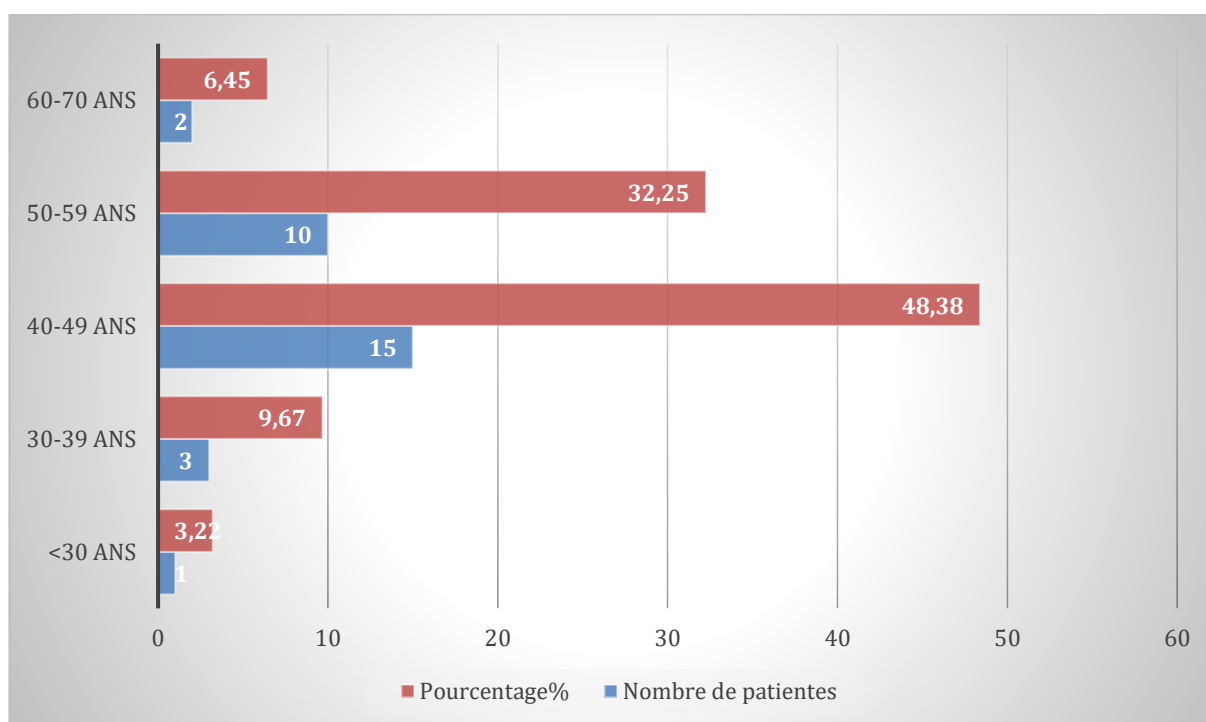


Figure 14 : Nombre de patientes par tranche d'âge

➤ Lieu de résidence :

Le lieu de résidence est précisé pour toutes les patientes (Figure 15).

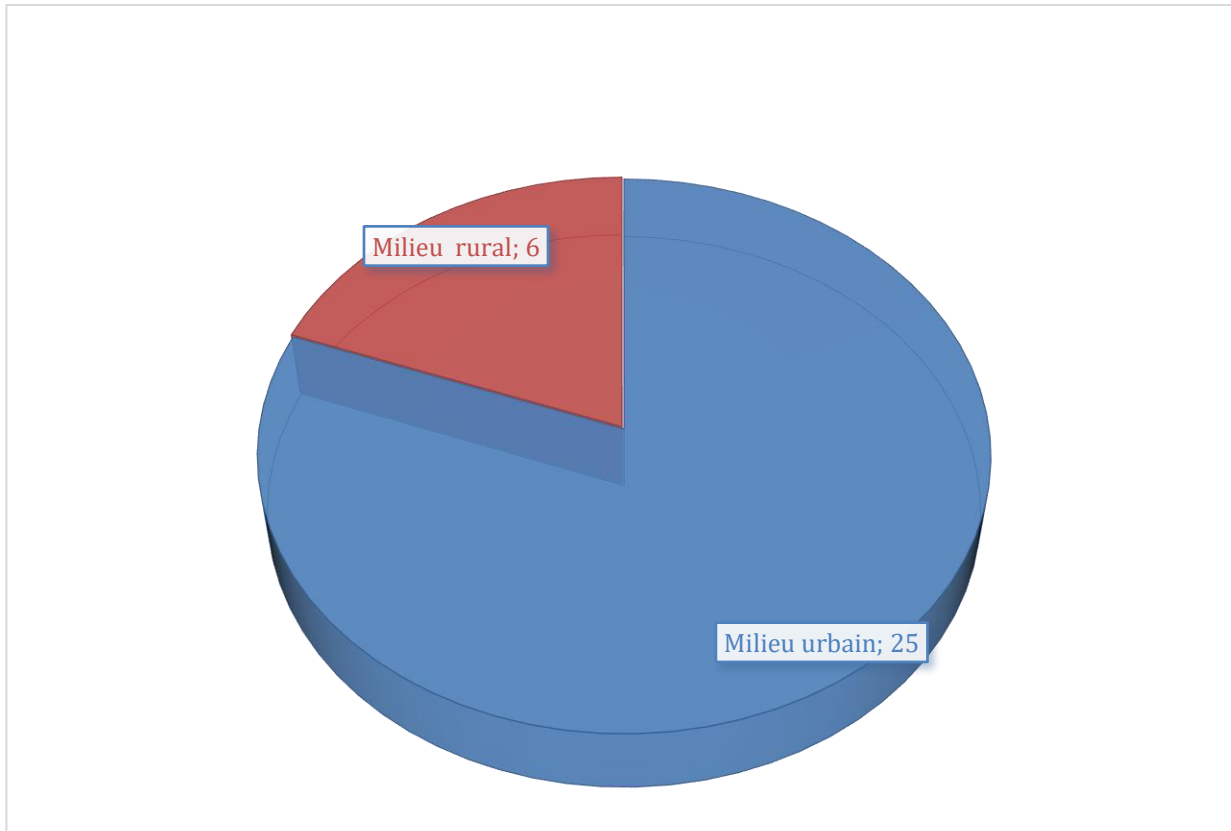


Figure 15 : Répartition des patientes selon le lieu de résidence

➤ Etat matrimonial :

Toutes les patientes sont mariées.

➤ Profession :

Toutes les femmes sont femmes au foyer.

Niveau socio-économique :

Les 2 tiers des patientes avaient un bas niveau socio-économique (**Figure 16**).

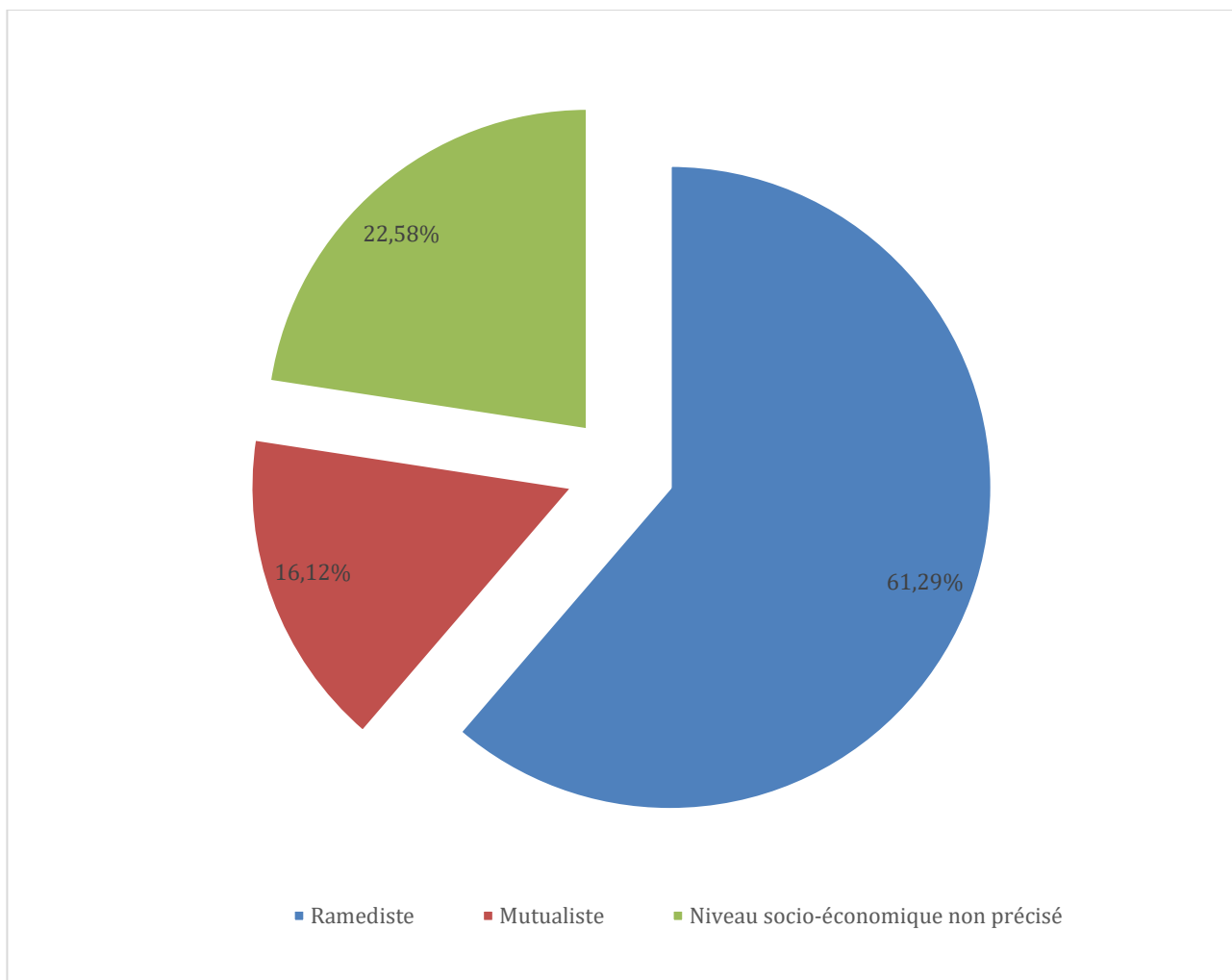


Figure 16 : Répartition des patientes selon leur niveau socio-économique

– Les antécédents :

- Personnels :

- Médicaux :

On note la présence de 8 antécédents médicaux (**Figure 17**), soit 25,8% des cas :

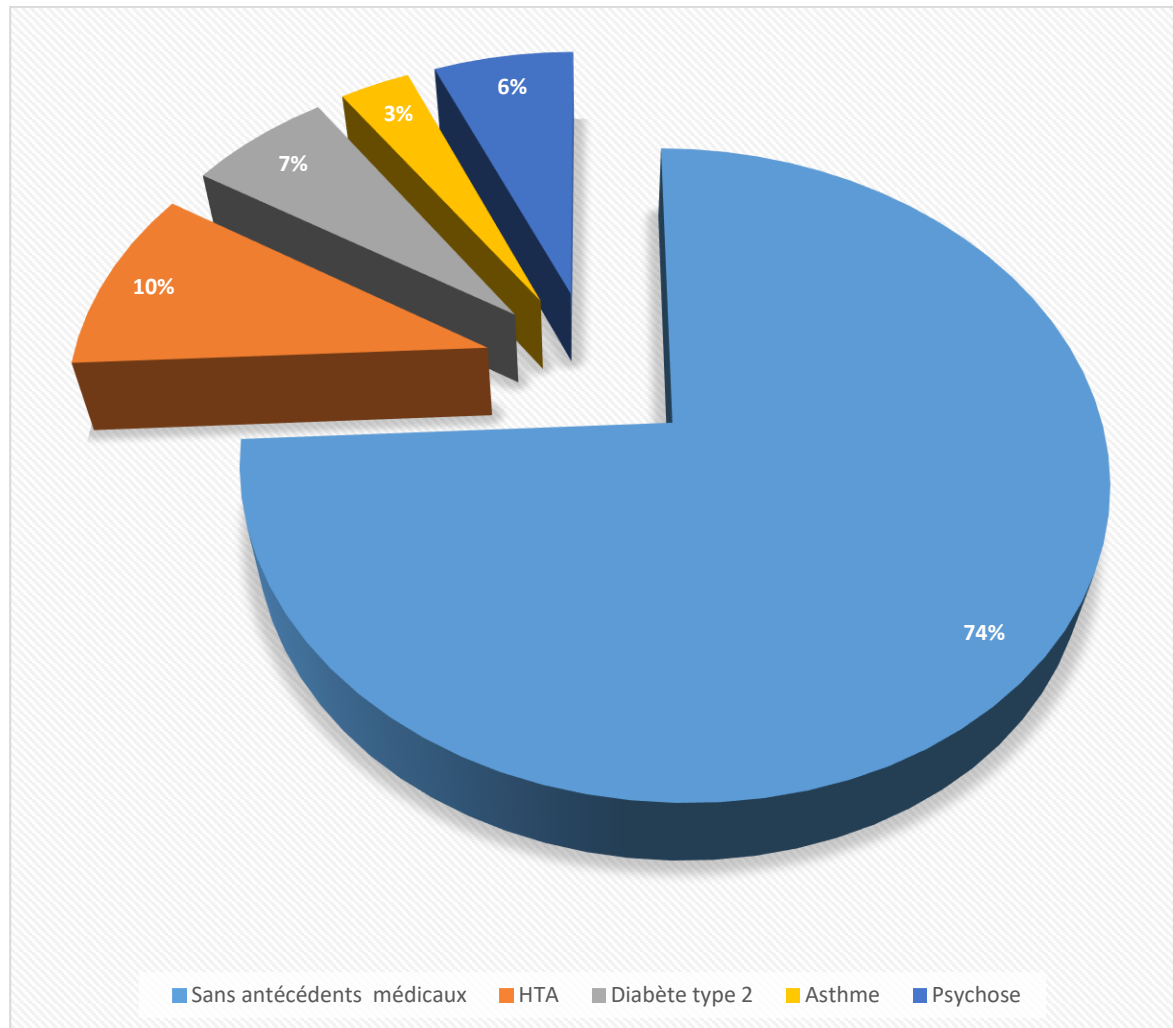


Figure 17 : Antécédents médicaux

Chirurgicaux :

Cinq antécédents chirurgicaux (**Figure 18**) sont notés : soit 16,12% des cas, y compris 2 antécédents d'intervention chirurgicale gynécologique qui représente 40% des cas des antécédents chirurgicaux et 6,45% de l'ensemble des antécédents chirurgicaux des malades.

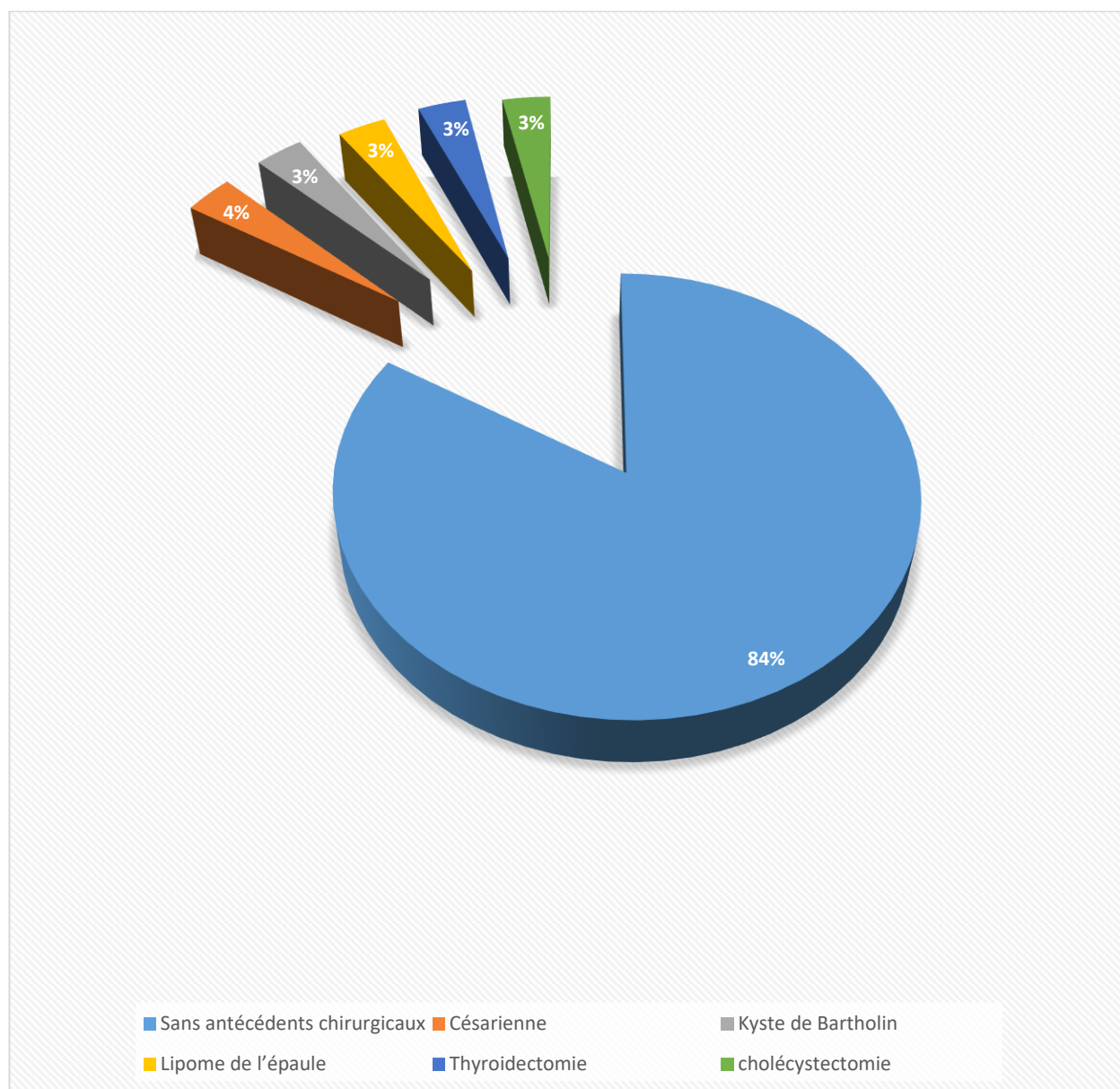


Figure 18 : Antécédents chirurgicaux

– Gynéco-obstétrique :

Gestité :

Vingt-sept de nos patientes sont des multigeste (Figure 19) soit 87,09% des cas.

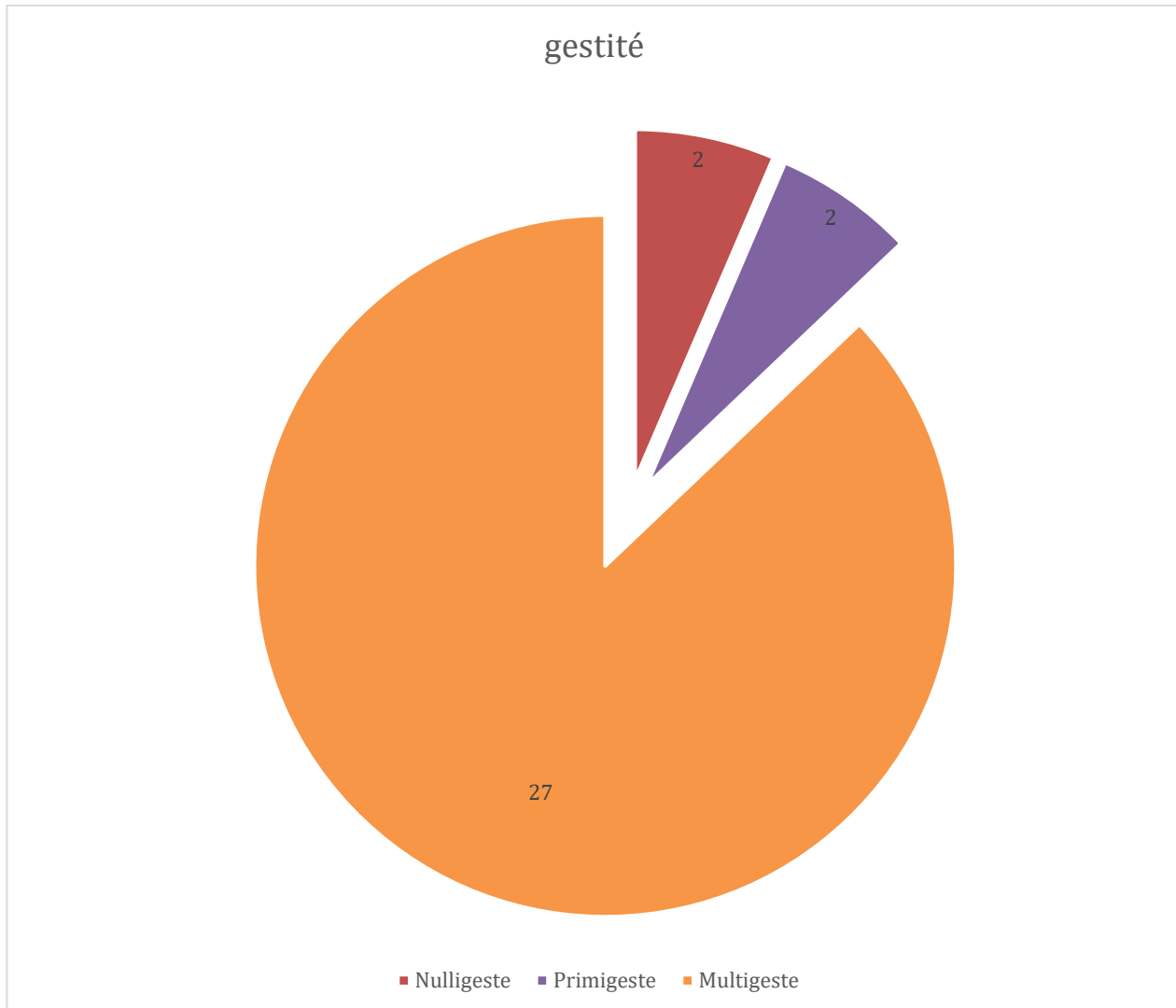


Figure 19 : Répartition des patientes selon la gestité

Parité :

Dans notre études, les patientes paucipares représentent 41,93% suivie des multipares qui représentent 35,48% des cas (**Figure 20**).

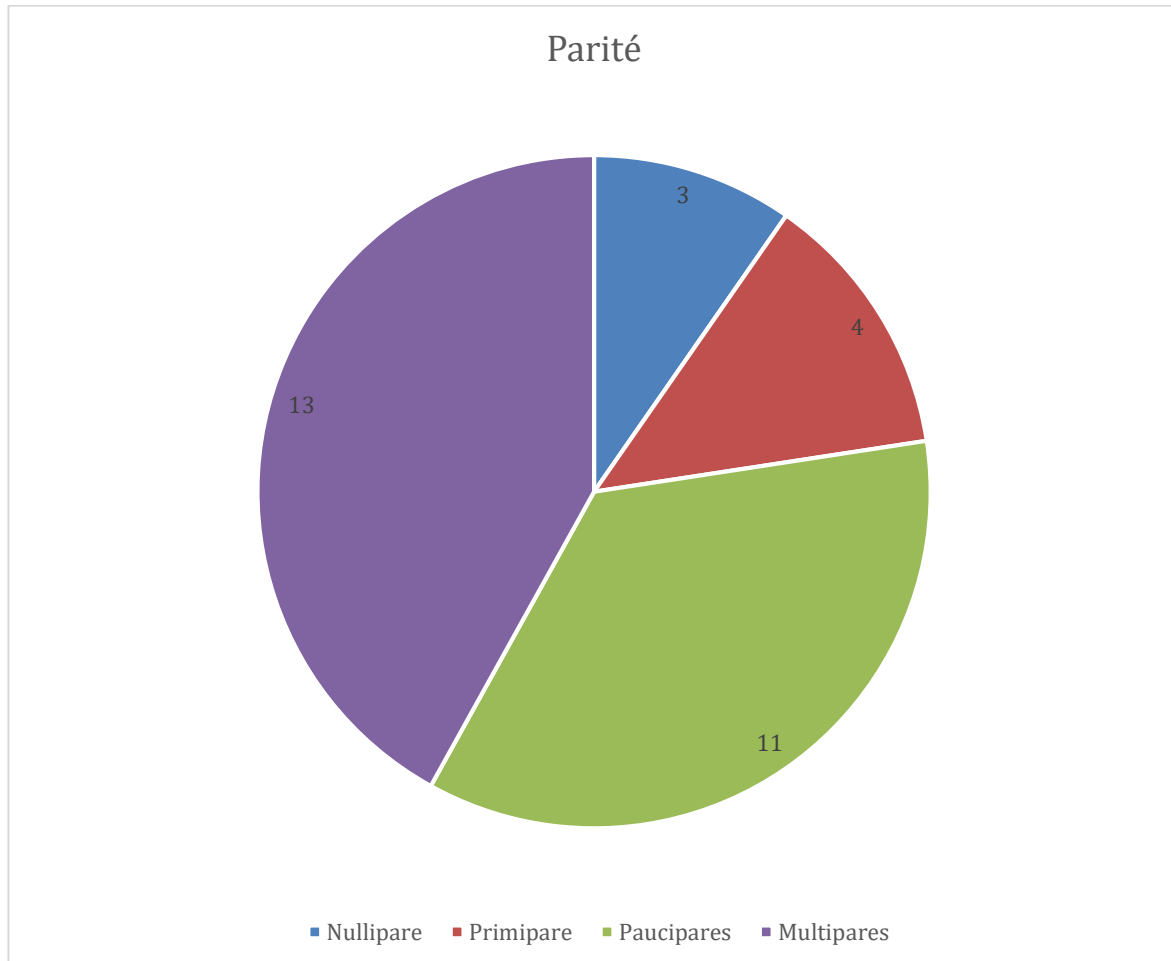


Figure 20 : Répartition des patientes selon la parité

Age du premier rapport sexuel :

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

Partenaires sexuels :

Une seule femme avait des partenaires sexuels multiples.

Statut hormonal :

Parmi nos patientes, 55% étaient non ménopausées (**Figure 21**).

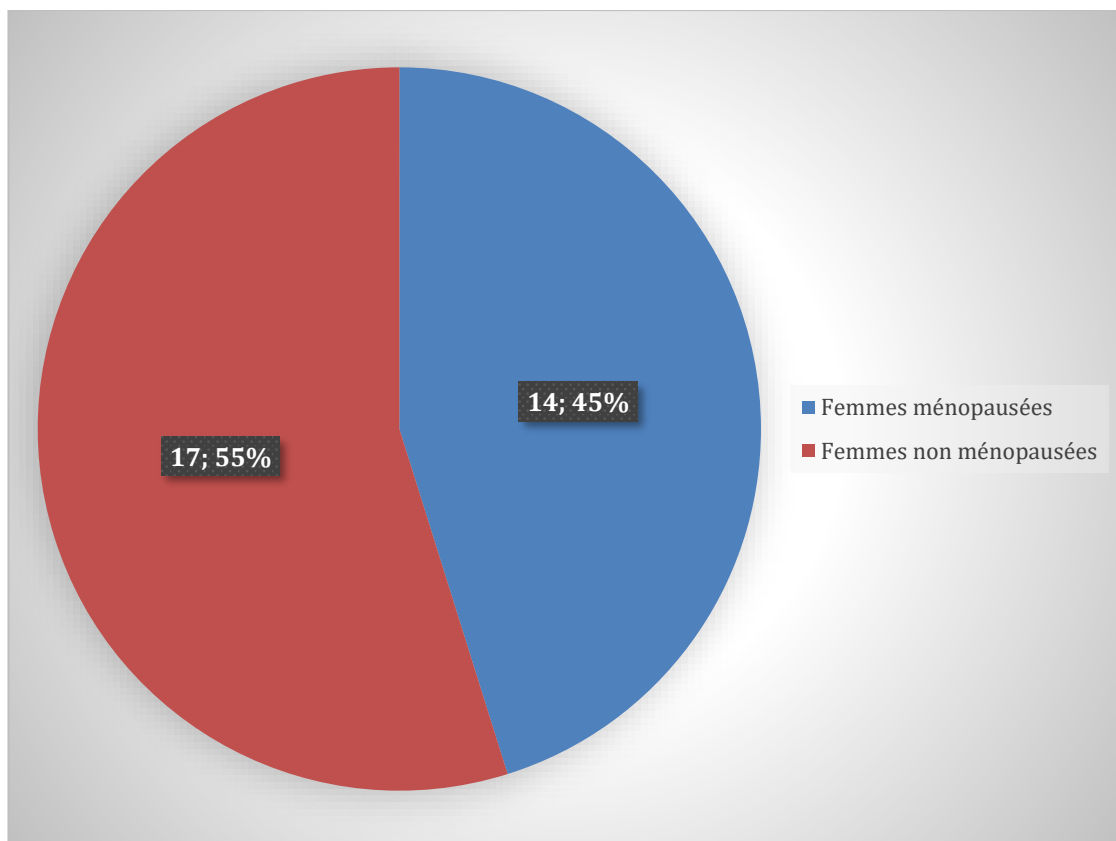


Figure 21 : statut hormonal

Moyen de contraception :

- Vingt-cinq patientes avaient précisé l'utilisation ou non de moyen de contraception.
- cinq patientes utilisaient un moyen de contraception soit 16,12% des cas.
- Type :
 - DIU : 2 cas.
 - Pilule oestroprogestative : 3 cas.

Antécédent d'infection génitale :

Aucune patiente n'avait apporté la notion d'infection génitale.

Toxiques :

Aucune patiente n'était tabagique.

Familiaux :

Il y avait 1 seul ATCD familial chez 1 patiente : les parents étaient hypertendus et diabétiques.

Aucun ATCD gynécologique n'était retrouvé.

– Circonstances de découverte :

La découverte d'une CIN chez une patiente candidate à une conisation à l'anse diathermique était (Figure 22) :

- A l'occasion d'un FCV de dépistage chez 6 patientes asymptomatiques.
- A l'occasion d'une surveillance par FCV (5 cas).
- A l'occasion de signes cliniques (20 CAS) dont 15 patientes avaient consulté pour des métrorragies et une avait présenté une dyspareunie.
- Quatre patientes avaient consulté pour des algies pelviennes.

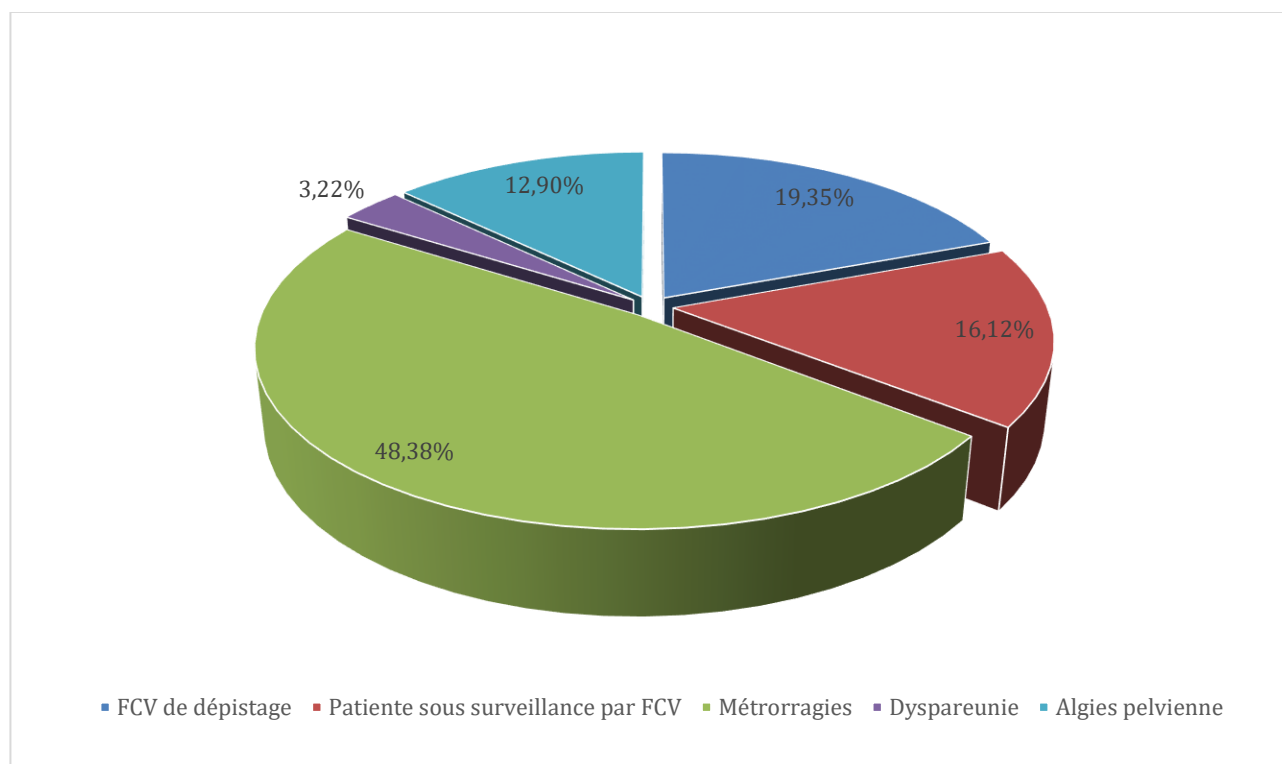


Figure 22 : circonstances de découverte

IV. Moyens de dépistage et de diagnostic des lésions cervicales intra-épithéliales :

- Le frottis cervico-vaginal :
 - Le FCV a été réalisé pour toutes nos patientes (**Figure23**) : sept à titre externe (22,58%) et 24 patientes au laboratoire du CHU de Fès (77,41%).
 - Les FCV a été réalisés soit en mode conventionnel, soit en mode liquide et seulement précisé chez huit patientes :
 - Cinq en mode conventionnel et 3 en mode liquide.

Les résultats des FCV étaient dominés par les HSIL soit 38,7% des cas :

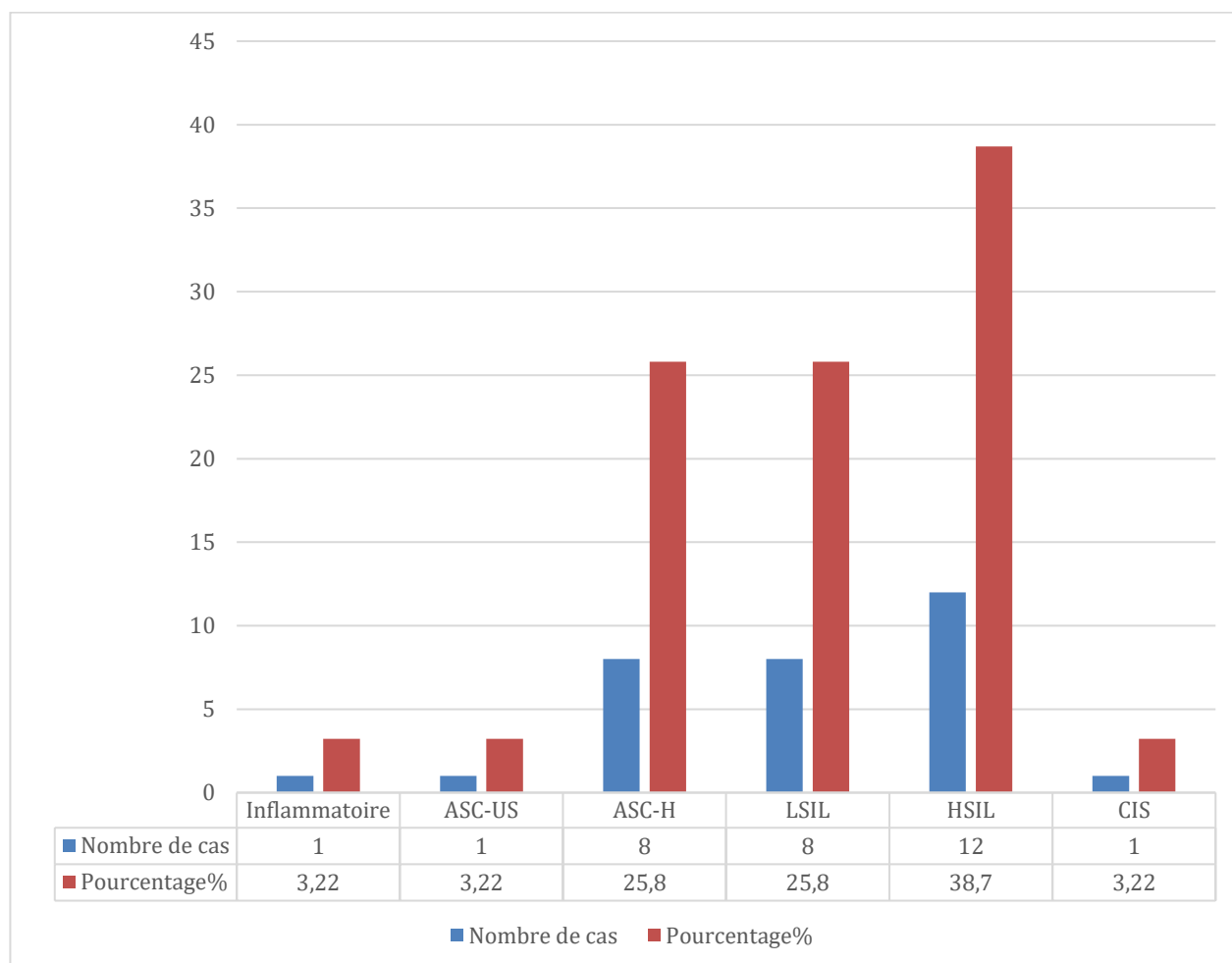


Figure 23 : Répartition des patientes selon le résultat cytologique du FCV

- **Le typage HPV :**

Le typage HPV a été réalisé chez deux patientes et revenu positive en faveur de type oncogène 16 et 18 pour les patientes présentant des FCV de bas grade.

- **La colposcopie :**

La colposcopie a été réalisée pour toutes les patientes dans notre service.

La zone de jonction squamo-cylindrique était visible chez toutes les patientes.

Les résultats sont exprimés selon la terminologie de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale et étaient en faveur de TAG2 dans 90,32% des cas (**Figure 24**).

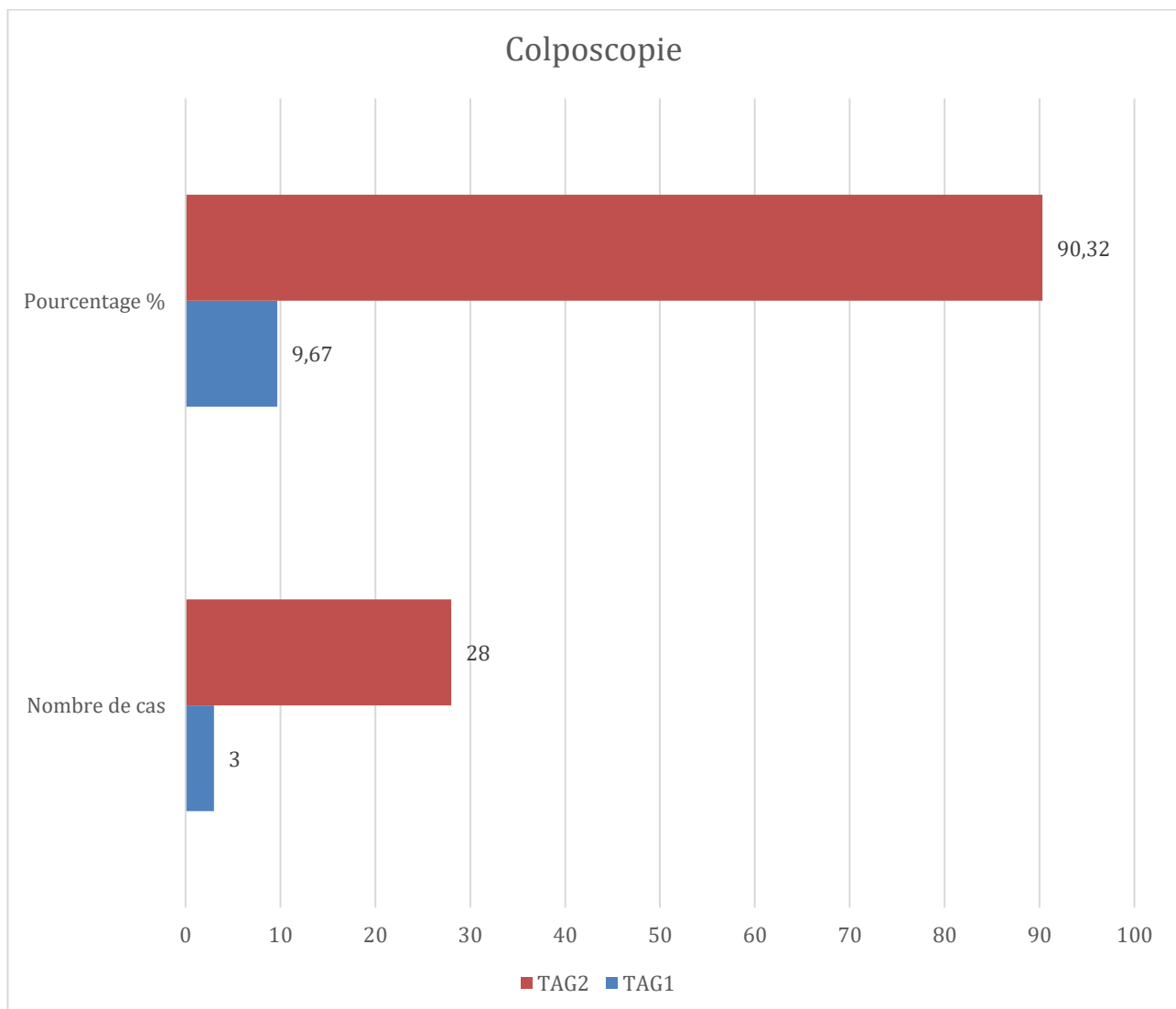


Figure 24: Répartition des patientes selon le résultat colposcopique

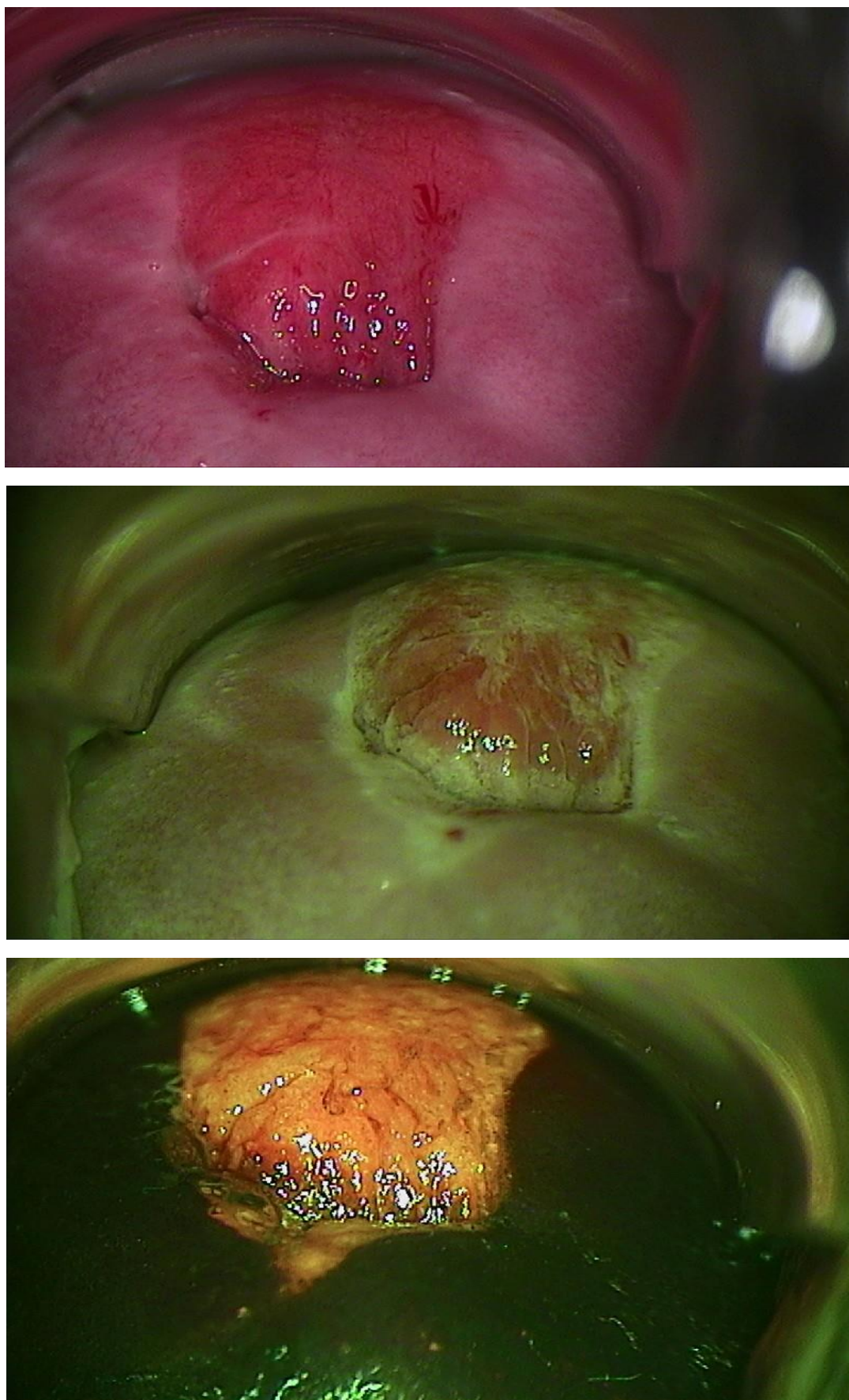


Figure 25 : Images colposcopique classé TAG 1 (74)

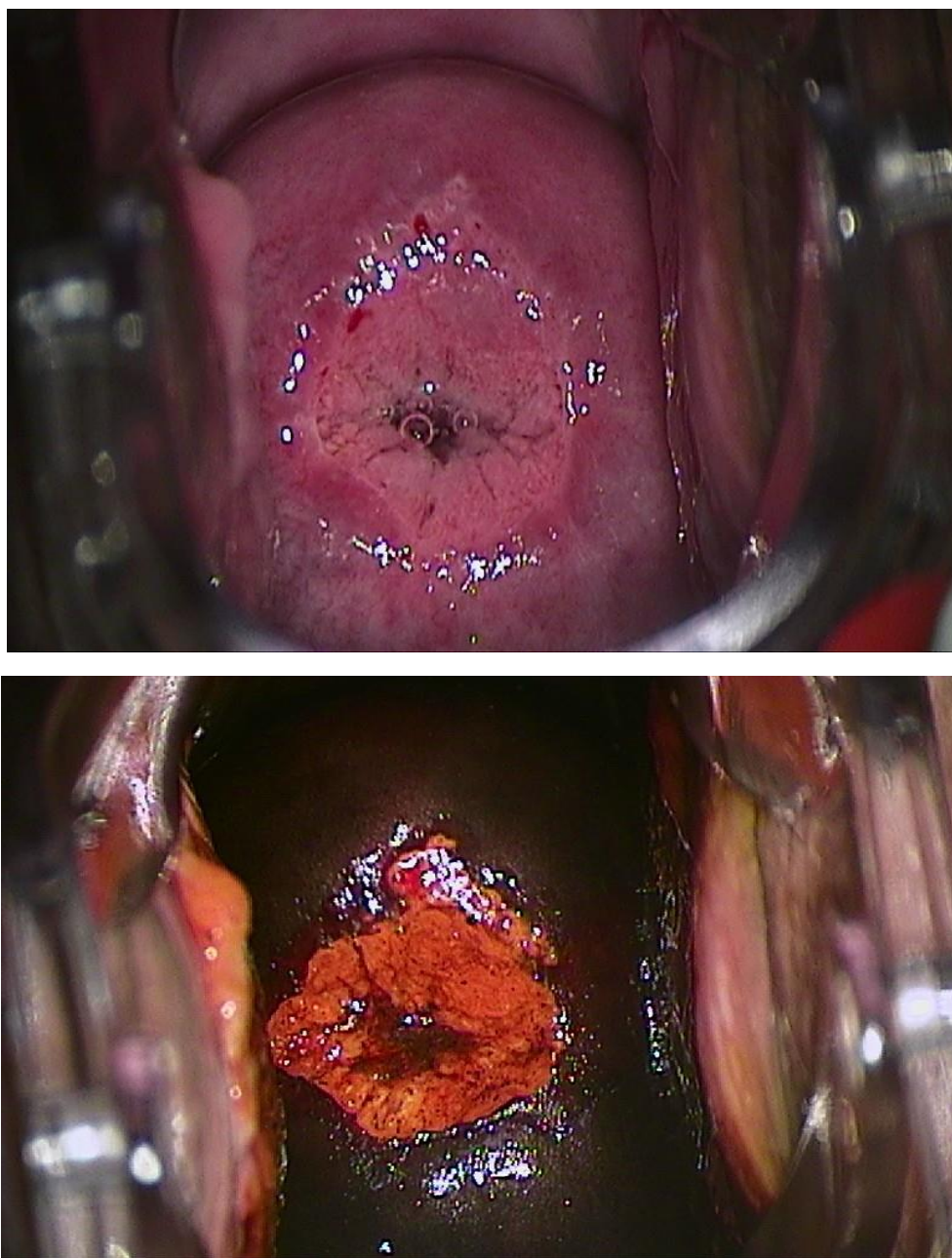


Figure 26 : Images colposcopique classé TAG 2 (74)

- **Biopsie cervicale dirigée :**

La biopsie cervicale dirigée par la colposcopie a été réalisée pour toutes les patientes ayant bénéficié d'une colposcopie.

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

Le résultat de l'histologie de la pièce de biopsie étaient dominés par le CIN2 soit 48,38% des cas (Figure 27)

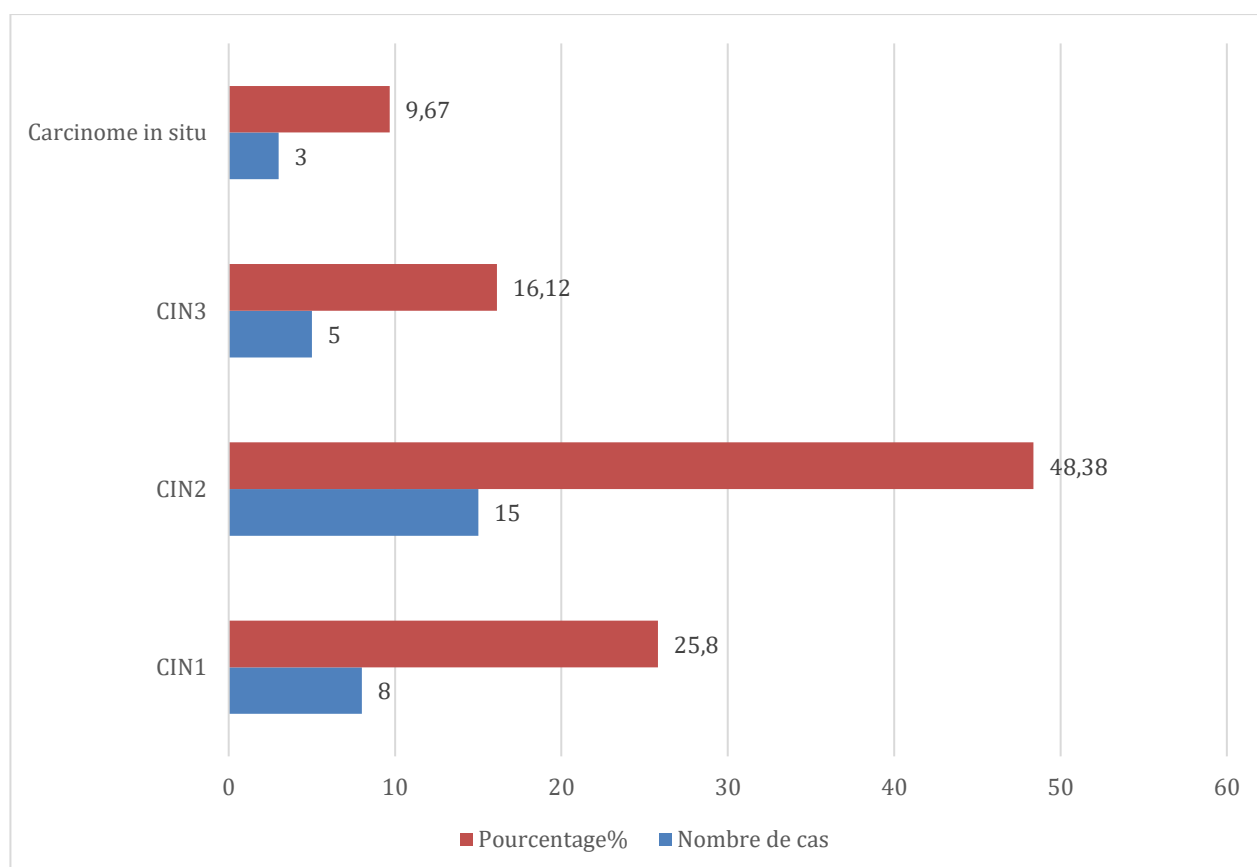


Figure 27 : Répartition des patientes selon le résultat de l'étude histologique des fragments biopsiés.

Les autres anomalies associées à celles suscitées notées à l'histologie sont :

- Stigmates d'infection HPV : 12 patientes.
- Aspect de cervicite : 10 patientes.
- Atrophie : 1 patiente.
- Condylome plan : 1 patiente.

V. La conduite thérapeutique :

Toutes les patientes avaient bénéficié d'une conisation à l'anse diathermique dont les résultats étaient dominés par le CIN1 soit 54,83% des cas (**Figure 28**).

Toutes les pièces de conisation avaient des limites in sano.

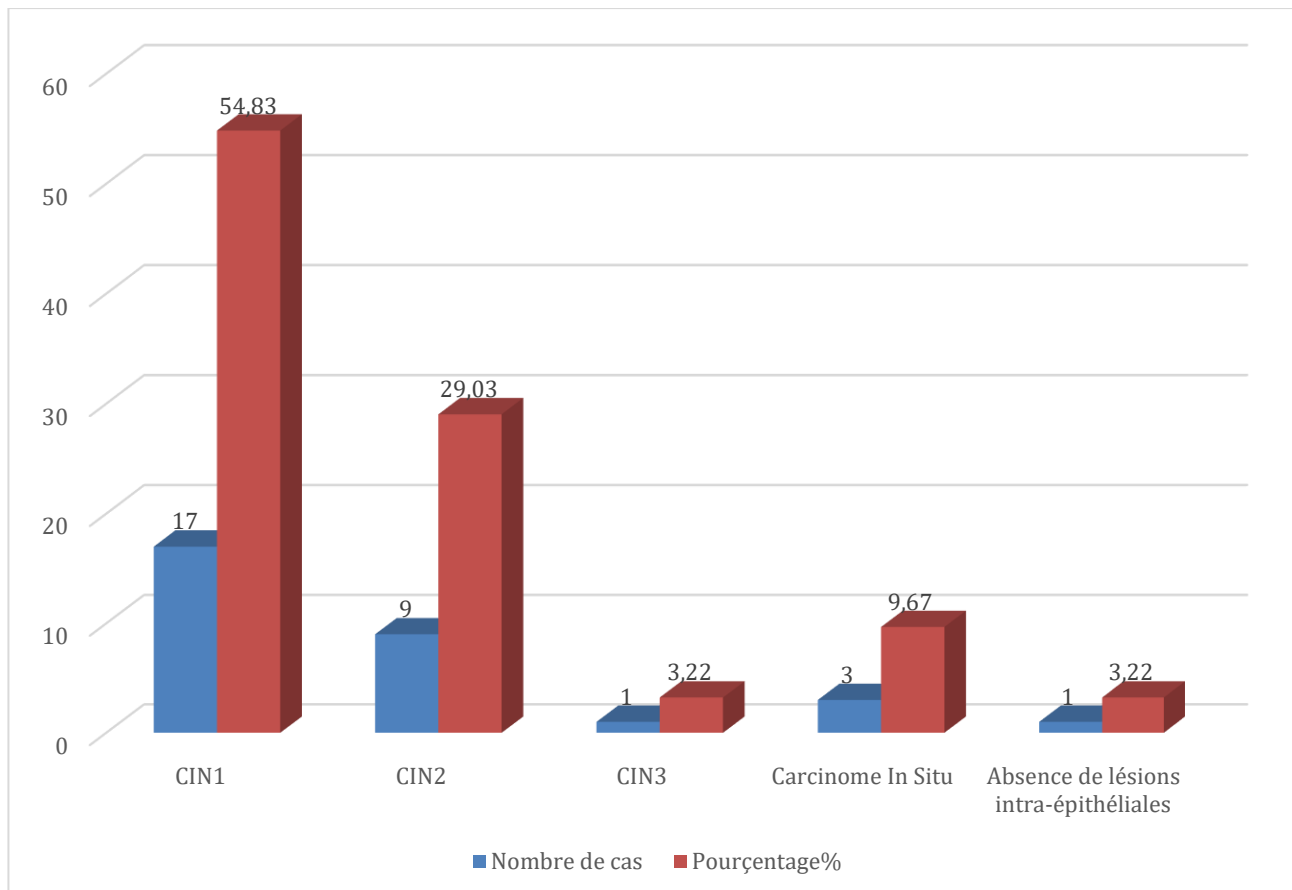


Figure 28 : Résultat histologique des pièces de conisation

VI. Les complications :

Deux patientes avaient présenté une complication immédiate qui était l'hémorragie.

Aucune complication tardive.

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

Les patientes ont été surveillées par FCV+ colposcopie à 6 mois de l'intervention.

Huit patientes avaient une bonne adhérence au suivi.

Les autres n'avaient pas effectué de contrôle.

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

La correspondance est réalisée pour toutes les patientes.

- Correspondance colpo-cytologique :
- Le frottis inflammatoire avait correspondu à un tableau colposcopique classé TAG2 dans 3,22% des cas.
- Les frottis en faveur de LSIL avaient correspondu à un tableau colposcopique classé TAG1 dans 6,45% des cas et à un tableau colposcopique classé TAG2 dans 19,35% des cas (**Figure 29**).
- Les frottis en faveur de HSIL avaient correspondu à un tableau colposcopique classé TAG1 dans 3,22% des cas et à un tableau colposcopique classé TAG2 dans 35,48% des cas.
- Les frottis en faveur d'ASC-H avaient correspondu à un tableau colposcopique classé TAG2 dans 25,8% des cas.
- Le frottis en faveur d'un CIS avait correspondu à un tableau colposcopique classé TAG2 dans 3,22% des cas.

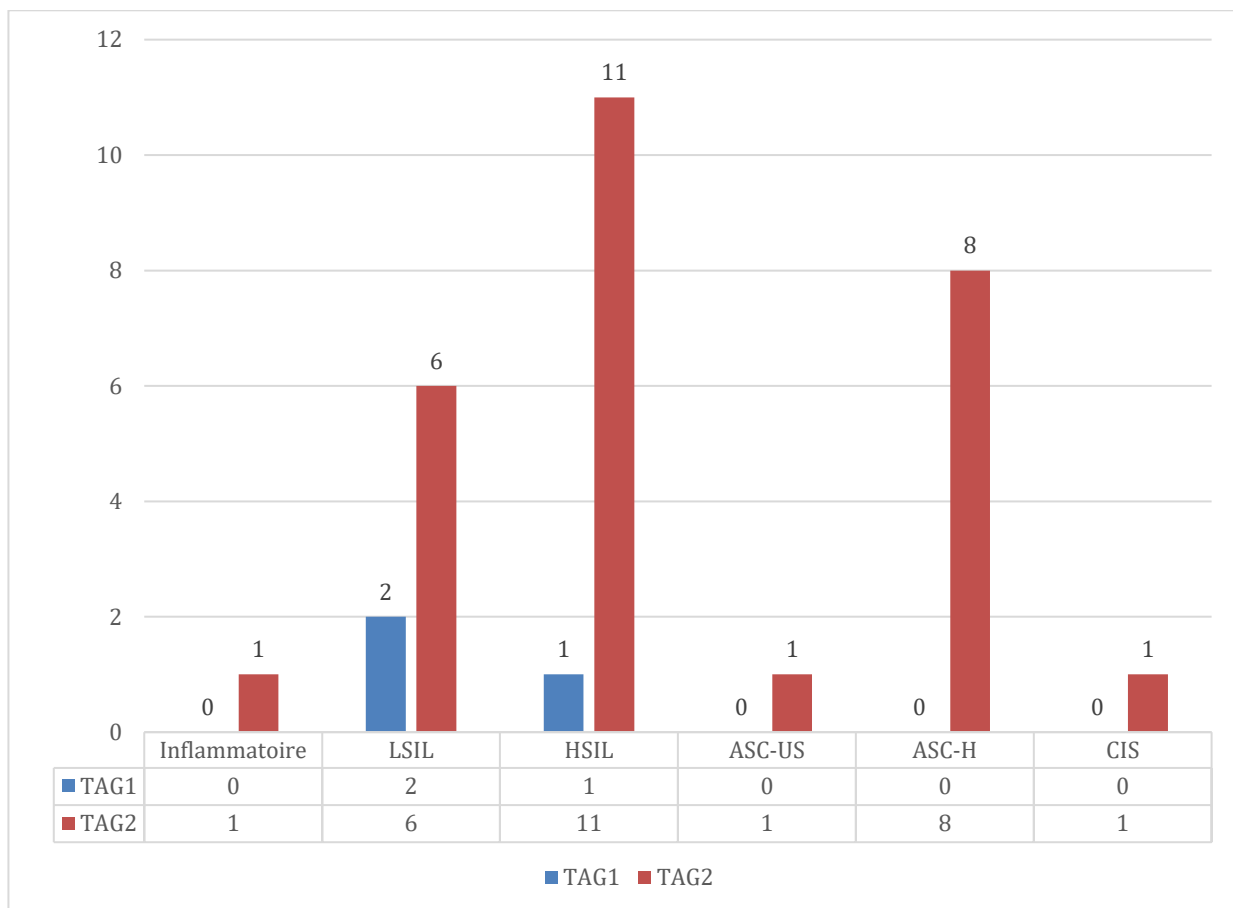


Figure 29 : Correspondance cytologique des différents tableaux colposcopique.

– Correspondance colpo-histologique sur la biopsie cervicale :

Les tableaux colposcopique classés TAG1 avaient correspondu à un CIN1 dans 6,45% des cas et à une CIN2 dans 3,22% des cas (**Figure 30**).

Les tableaux colposcopique classés TAG2 avaient correspondu à une CIN1 dans 19,35% des cas, à un CIN2 dans 45,16% des cas, à un CIN3 dans 16,12% des cas et à un CIS dans 9,67% des cas.

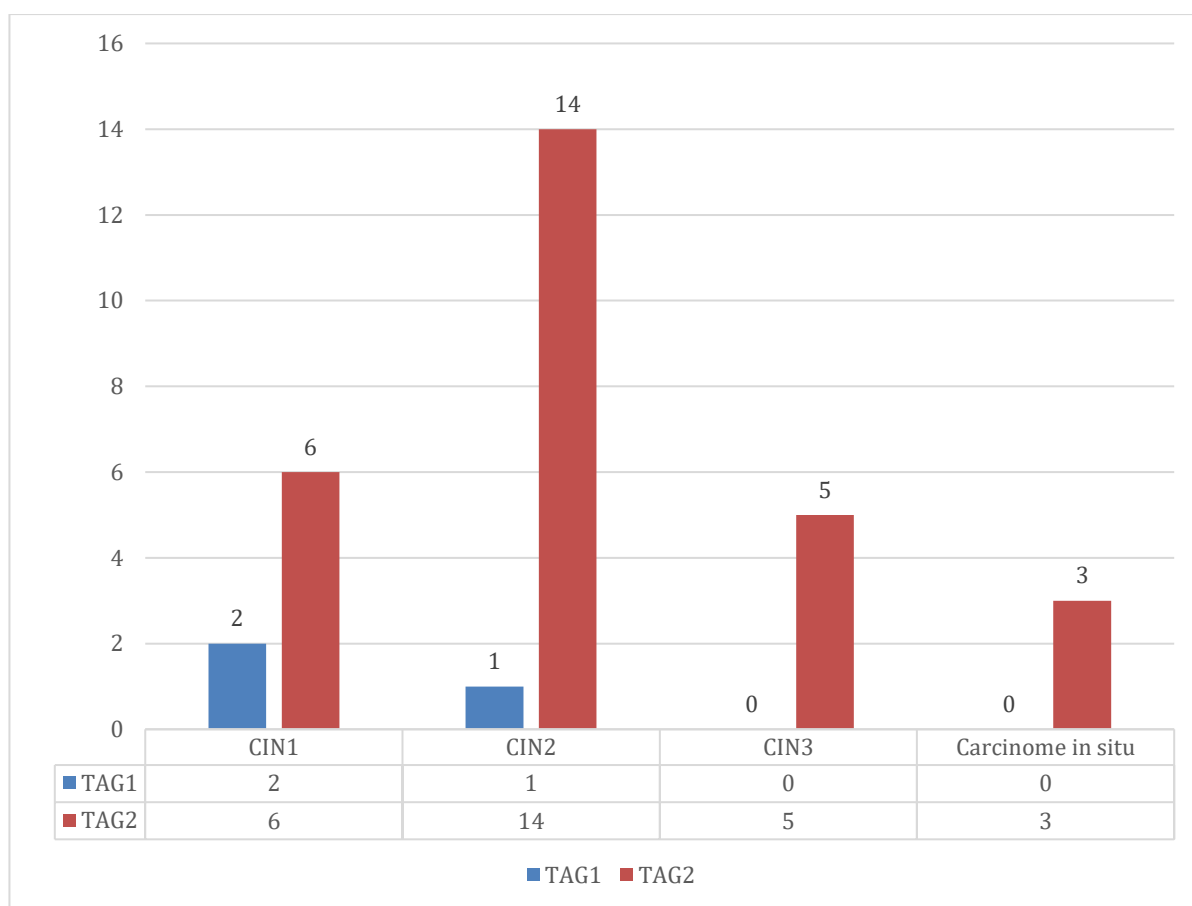


Figure 30 : Correspondance histologique sur la biopsie cervicale des différents tableaux colposcopique.

- Correspondance colpo-histologique sur la pièce de conisation :

Sur 3 tableaux colposcopique classés TAG1 :

- Deux avait correspondu à une CIN1.
- Un avait correspondu à une CIN2.

Sur 28 tableaux colposcopique classés TAG2 (Figure 31) :

- Quinze avait correspondu à une CIN1 soit 48,38% des cas.
- Huit avait correspondu à une CIN2, soit 25,8% des cas.
- Un avait correspondu à une CIN3, soit 3,22% des cas.
- Trois avait correspondu à un CIS, soit 9,67% des cas.
- Un avait correspondu à un résultat histologique normal de la pièce de conisation, soit 3,22% des cas.

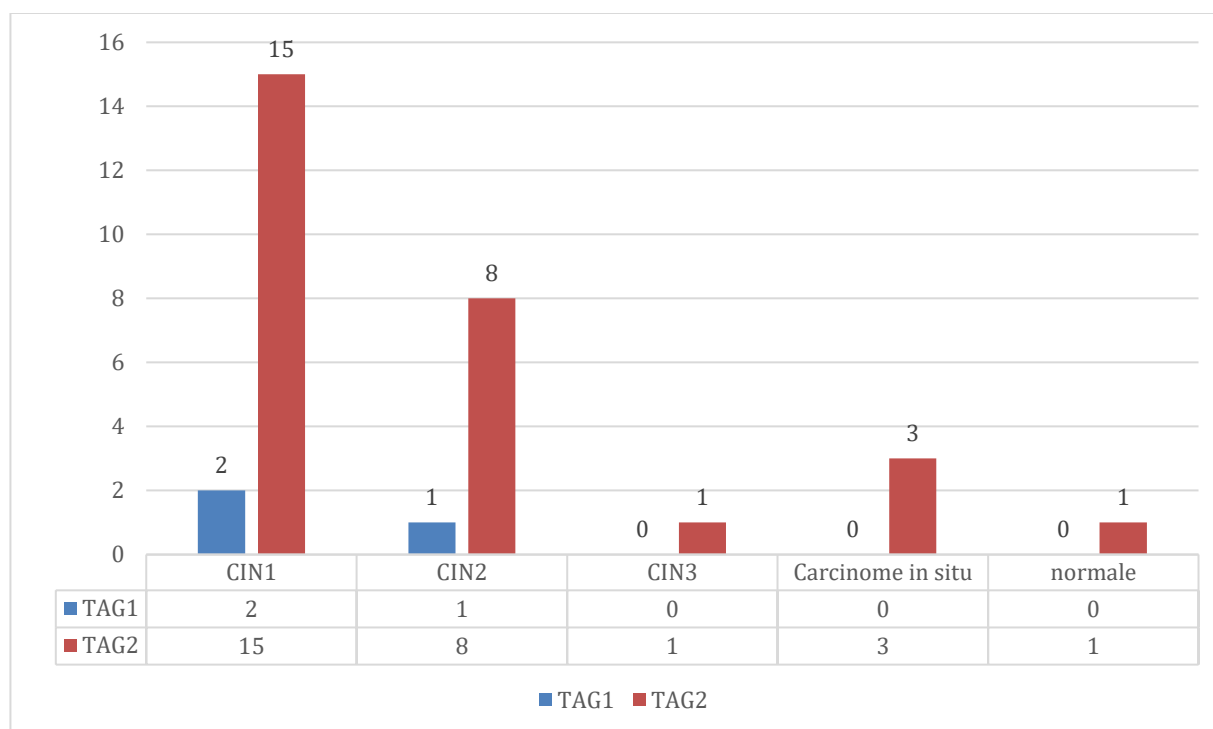


Figure 31 : Correspondance histologique sur pièce de conisation des différents tableaux colposcopique

– Correspondance cyto-histologique sur la biopsie cervicale :

Le résultat des biopsies cervicales en faveurs de **CIN1** étaient au nombre de 8 soit **25,8%** des cas et correspondaient pour les FCV à des LSIL chez deux patientes et de HSIL chez 6 patientes (**Figure 32**).

Le résultat des biopsies cervicales en faveurs de **CIN2** étaient au nombre de 15 soit **48,38%** des cas et correspondaient pour les FCV à des LSIL chez 4 patientes, de HSIL chez 3 patientes, de ASCH chez 6 patientes et de ASCUS et inflammatoire chez deux patientes.

Le résultat des biopsies cervicales en faveurs de **CIN3** étaient au nombre de 5 soit **16,12%** des cas et correspondaient pour les FCV à des LSIL chez 2 patientes, de HSIL chez 1 patiente et à ASCH chez 2 patientes.

Le résultat des biopsies cervicales en faveurs de **CIS** étaient au nombre de 3 soit **9,67%** des cas et correspondaient pour les FCV à des HSIL chez 2 patientes et de CIS chez 1 patiente.

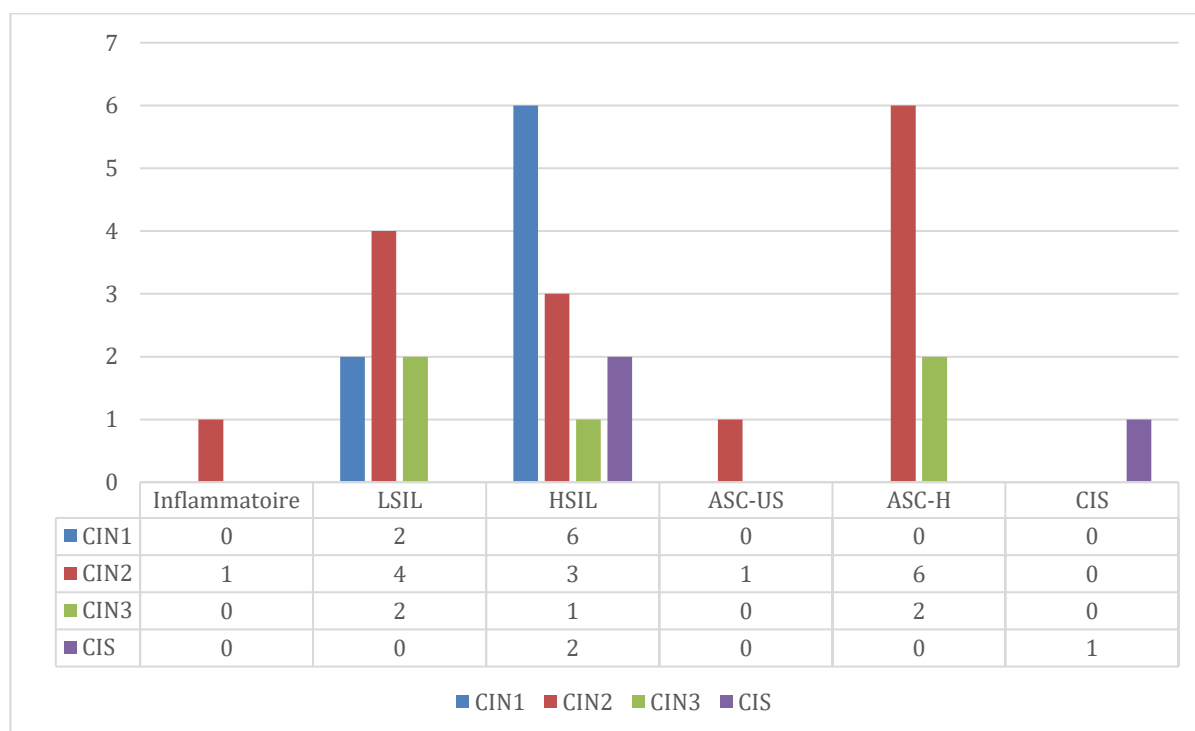


Figure 32 : Correspondance histologique sur la biopsie cervicale des différentes anomalies cytologiques.

- Concordance entre la biopsie et la pièce de conisation :
 - Le résultat de l'étude histologique de la pièce opératoire (**Figure 33**) est :
 - Pour les biopsies **CIN1** concordant pour 8 soit à 47%.
 - Pour les biopsies **CIN2** concordant pour 9 soit à 60%.
 - Pour les biopsies **CIN3** concordant pour 1 soit à 20%.
 - Pour les biopsies **Carcinome In Situ** concordant pour 3 soit à 100%.
 - Cinq sur 15 biopsies soit 33,33% dont le résultat était en faveur de **CIN2** ainsi que 4 sur 5 biopsies en faveur de **CIN3** soit 80% sont revenues sur la pièce de conisation en faveur de **CIN1**.
 - Une biopsie sur 15 soit 6,66% dont le résultat était en faveur de **CIN2** n'a pas retrouvé de lésions sur la pièce de conisation.

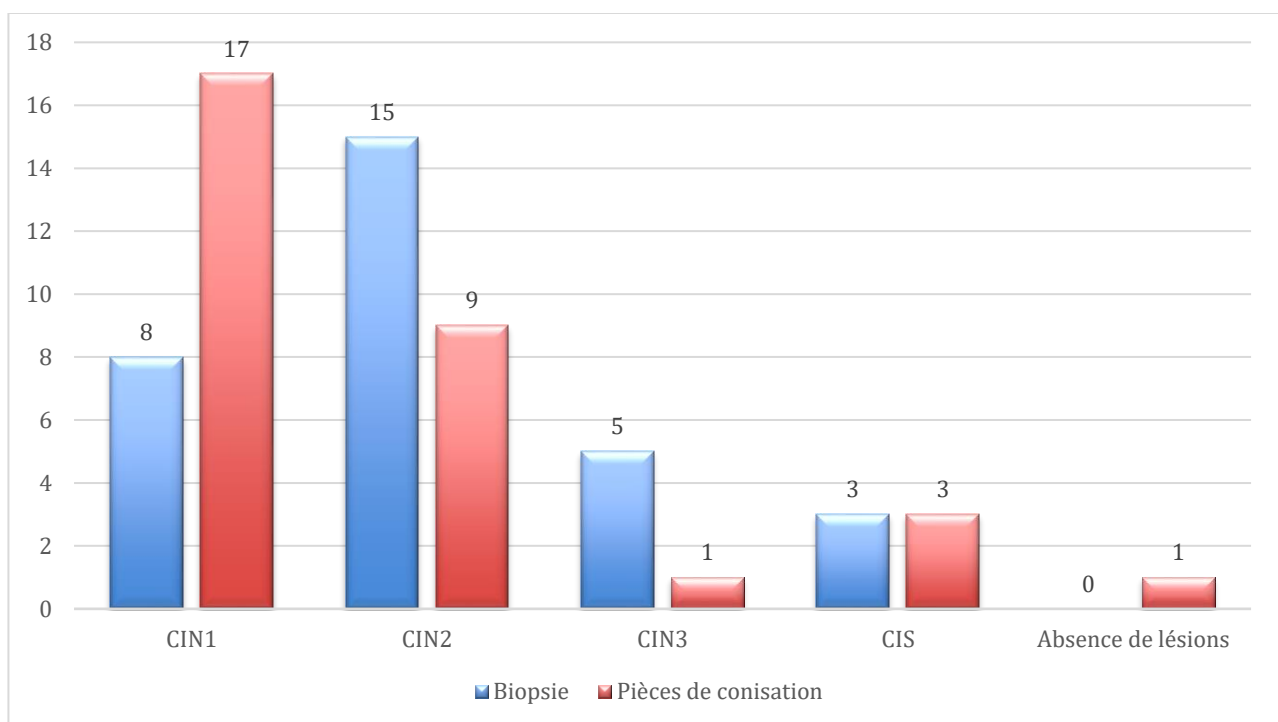


Figure 33 : Correspondance entre la biopsie et la pièce de conisation :

DISCUSSION

I. Etude épidémiologique :

1. Fréquence des lésions cervicales intra-épithéliales (17, 23):

L'infection par HPV, particulièrement fréquente : 80 % des femmes, un jour dans leur vie, est le plus souvent transitoire, résolutive en un an environ ; les ennuis commencent quand l'infection est persistante avec portage d'un papillomavirus « potentiellement oncogène » types 16 et 18 mais aussi 31, 33, 35, 51, car elle est susceptible d'enclencher la chaîne de la carcinogenèse : CIN de haut grade et cancer du col.

Seule une minorité de patientes infectées va développer un cancer du col à la suite d'un processus multifactoriel qui fait intervenir, outre les HPV, des facteurs environnementaux, génétiques, biologiques et hormonaux. Il existe plusieurs facteurs recensés pouvant augmenter l'incidence des cancers associés à l'infection par HPV, tels que la co-infection avec chlamydia ou le VIH, la parité et le tabac. Plus récemment, l'utilisation de la contraception œstroprogestative a été incriminée.

L'incidence cumulée de l'infection HPV est particulièrement élevée immédiatement après le début de l'activité sexuelle. Tous types d'HPV confondus, le risque cumulé d'infection est 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.

L'adénocarcinome in situ (AIS) représente 1 % des lésions précancéreuses du col utérin.

La fréquence de ces lésions augmente surtout chez les femmes jeunes.

Environ 50 % des AIS sont associés à une lésion malpighienne intraépithéliale. Jusqu'à 90 % des AIS sont HPV-induits.

2. Age au moment du diagnostic (39, 40, 41, 42) :

En France, l'âge moyen des patientes chez qui on diagnostique une CIN ne cesse de baisser : 35,5 ans selon Boulanger en 1989 contre 31,5 ans et 29,7 ans en 1994 et 2004, respectivement. Par ailleurs, l'âge moyen de la première grossesse augmente pour atteindre quasiment 30 ans aujourd'hui. On peut donc dire que le nombre de femmes exposées à des CIN avant leur première grossesse est en augmentation.

Par contre dans notre service de gynécologie 1 du CHU de Fès, la moyenne d'âge de nos patientes était de 47,89 ans entre 2016 et 2020 avec une tranche d'âge située entre 40 ans et 49 ans.

3. Facteurs de risque :

3.1. Papillomavirus (43, 44):

Une infection par un ou plusieurs HPV oncogènes, dits à haut risque, est retrouvée dans 99 % des carcinomes épidermoïdes du col, cette infection en constituant la cause principale. Pour appréhender les facteurs de risque de développer un cancer du col, il convient de comprendre la carcinogénèse HPV-induite. On estime qu'environ 80 % des personnes ayant eu des rapports sexuels ont été exposées aux HPV au cours de leur vie sans pour autant développer un cancer. Après contagion avec l'HPV, il peut y avoir une infection cervicale à HPV. Cette infection est spontanément résolutive pour la majorité des femmes (clairance virale de 90 % dans les deux ans) mais elle peut également persister dans le temps (notion de rémanence ou de persistance). Lorsque l'infection persiste, il peut se développer au niveau du col des lésions de néoplasies cervicales intraépithéliales de différent grade (CIN 1 à 3). Ces lésions peuvent régresser ou évoluer sur une période de plusieurs années vers un cancer invasif (Fig. 1). Les adénocarcinomes cervicaux sont également en rapport avec l'HPV mais la proportion de certains types viraux (HPV 18 et 45) est supérieure par rapport aux carcinomes épidermoïdes, l'HPV 16 restant le principal HPV responsable.

Différents facteurs favorisent la persistance de l'infection ou interviennent dans la carcinogénèse : cofacteurs liés au virus, facteurs exogènes ou endogènes. Sauf exception, ces facteurs sont communs aux carcinomes épidermoïdes et aux adénocarcinomes du col.

Parmi la quinzaine de génotypes viraux oncogènes (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68), les HPV 16 et 18 sont les plus fréquents dans les cancers invasifs du col utérin en France (> 80 % des cas). Les HPV 16 sont impliqués dans 20 % des infections cervicales et dans 40 % des high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL).

Parmi les facteurs de risque de contracter l'HPV, on retrouve : l'âge précoce du premier rapport sexuel, un nombre élevé de partenaires sexuels au cours de la vie ou des antécédents de maladies sexuellement transmissibles, et un bas niveau socioéconomique.

Néanmoins, ce ne sont pas des cofacteurs favorisant la progression lésionnelle vers le cancer du col.

3.2. Les facteurs exogènes (45, 46, 47):

Le tabagisme favorise la persistance de l'infection à HPV et l'apparition des CIN chez les patientes infectées à HPV. Les mécanismes de carcinogénèse tabaco-induite reposeraient sur l'accumulation locale de génotoxiques (cotinine, N-nitrosamides) et l'immunomodulation. Les patientes ayant un tabagisme actif ont un risque relatif (RR) de 1,6 à 2,6 de carcinome épidermoïde du col comparé aux patientes n'ayant jamais fumé.

L'antécédent de tabagisme même sevré et le tabagisme passif sont également associés au risque de cancer du col. Le risque lié au tabagisme est dose-dépendant et également âge-dépendant avec un risque accru pour les patientes ayant commencé plus jeune à fumer. Cette association est débattue pour les adénocarcinomes du col.

L'immunodéficience acquise (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], traitements immunosuppresseurs) favorise la persistance de l'infection à HPV. L'infection par VIH est un facteur de risque de développer des cancers du col invasifs avec un ratio d'incidence standardisé (SIR) à 10. Le délai moyen entre la découverte du VIH et le diagnostic de cancer du col est de 8,2 ans. Le taux moyen de CD4 au diagnostic de cancer du col est de 287/l.

Le taux de CD4 est le facteur le plus prédictif de survenue d'un cancer chez les patients VIH avec un risque d'autant plus important que ce taux est bas. L'utilisation de thérapie antirétrovirale chez les patientes VIH, permettant de restaurer ou maintenir un taux de CD4 au-dessus de 500/l, est associée à un moindre risque de cancer du col avec un RR de 0,5.

Les patients greffés d'organe ont une immunodéficience induite par les immunosuppresseurs et un risque augmenté de développer des cancers liés à l'HPV. Le SIR de cancer du col in situ est de 3,3, avec un âge moyen au diagnostic de 38 ans et un délai de 2,6 ans entre la greffe et le diagnostic de cancer. Les études les plus récentes ne retrouvent pas d'excès de cancer du col invasif dans ces populations, soulignant l'efficacité du dépistage des cancers du col et du traitement précoce des lésions dysplasiques. Certains anti-lymphoprolifératifs utilisés en induction d'immunosuppression semblent associés à un risque moindre de cancer du col invasif (RR de 0,5).

La co-infection à *Chlamydiae trachomatis* est associée à la persistance des HPV oncogènes avec un RR ajusté sur les autres facteurs de risque de 2,1. Parmi les patientes porteuses d'HPV, la co-infection à *C. trachomatis* augmente le risque de développer un cancer invasif du col avec un RR à 2,1. Ceci pourrait être en rapport avec un état d'inflammation chronique du col en cas d'infection à *C. trachomatis*, cofacteur de l'HPV mais ceci reste controversé. Le rôle de l'herpès simplex virus de type 2 (HSV2)

comme cofacteur de l'HPV dans la carcinogénèse est lui aussi très controversé.

L'utilisation de contraceptifs oraux (CO) au long cours est associée à la persistance de l'infection à HPV et à l'apparition d'HGSIL chez les patientes infectées à HPV. Par rapport aux patientes n'ayant jamais utilisé de CO, le RR de cancer du col ajusté sur les autres facteurs de risque connus est de 1,9 pour une utilisation de CO de plus de cinq ans, et il augmente avec la durée de leur utilisation. Ce risque diminue après l'arrêt des CO pour revenir au risque des non-utilisateurs au bout de dix ans. Toutefois, cette association pourrait n'être le résultat que d'un biais de sélection.

Cependant 3 patientes dans notre étude utilisaient des contraceptions orales soit presque 10% des cas.

Des études épidémiologiques anciennes suggèrent une corrélation entre multiparité et cancer du col avec un risque d'autant plus élevé de développer un cancer que le nombre de grossesses est important. Néanmoins, il existe de nombreux biais dans cette relation qui ne sont pas pris en compte. Les hypothèses avancées pour appuyer cette relation sont l'augmentation de l'exposition de la zone de jonction cervicale pendant la grossesse qui favoriserait les infections à HPV et un rôle plus direct de l'imprégnation en stéroïdes sexuels pendant la grossesse.

Ainsi, on retrouve 42 % de nos patientes sont des multipares.

3.3. Les facteurs de risque génétiques (48):

Les formes familiales, à caractère génétique, des cancers du col sont exceptionnelles. Le très rare syndrome de Peutz-Jeghers prédispose aux cancers du col. Il s'agit d'un syndrome autosomal dominant par mutation de STK11 (gène suppresseur de tumeur) et se caractérise par une polypose hamartomateuse gastro-intestinale et une lentiginose cutanéomuqueuse. Il se manifeste également par des lésions précancéreuses de type hyperplasie glandulaire lobulaire endocervicale puis adénocarcinome cervical.

Des variants génétiques des acteurs de l'immunité sont probablement impliqués dans la réponse immunitaire contre l'HPV. Par exemple, certaines associations de HLA (antigènes des leucocytes humains formant le complexe majeur d'histocompatibilité) sont liées à un risque augmenté de développer un cancer du col, ce qui souligne l'importance de la réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T.

4. Le niveau socio-économique (49, 50) :

En France, l'analyse a montré une couverture du dépistage sur 3 ans de 72 %, signifiant que deux tiers des femmes ciblées par ce dépistage suivaient la mesure recommandée d'un dépistage tous les 3 ans. Lorsque l'intervalle de temps était élargi à 5 ans, cette proportion était de 81 %.

Notre enquête a montré que cette couverture du dépistage variait selon de nombreux facteurs, parmi lesquels des facteurs d'ordre socio-économique.

Les femmes vivant dans les ménages aux revenus les plus faibles, qui ne bénéficiaient pas d'une couverture complémentaire maladie privée et avec les diplômes les moins élevées étaient celles qui avaient les couvertures du dépistage les plus faibles. Alors que les femmes d'un niveau socioprofessionnel favorisé déclaraient effectuer plus souvent un FCV que les autres, alors que les femmes sans couverture médicale complémentaire l'effectuaient moins fréquemment.

Dans notre étude, on retrouve 61,3% des cas sont de bas niveau économique (Ramedistes).

Une autre étude en France a mis en évidence une association entre couverture vaccinale HPV et indicateurs de niveau socio-économique.

Les jeunes filles ne disposant pas d'une couverture complémentaire maladie privée et appartenant aux ménages aux plus bas revenus avaient une probabilité bien moins importante d'être vaccinées comparées aux jeunes filles appartenant aux ménages disposant d'une couverture complémentaire maladie privée et ayant les revenus les plus élevés.

Ces résultats suggèrent que le facteur économique, c'est-à-dire le fait de pouvoir accéder ou ne pas accéder à la vaccination HPV selon les moyens dont on dispose, pourrait être un déterminant important de la couverture vaccinale.

II. Dépistage des lésions cervicales intra-épithéliales (51, 52) :

Le cancer du col utérin se prête bien au dépistage. Son histoire naturelle est marquée par l'existence de lésions précancéreuses pendant une longue durée. Le principal objectif du dépistage est de pouvoir diagnostiquer précocement ces lésions précancéreuses (CIN2, CIN3 et ACIS) dont le traitement évite l'évolution vers le cancer. 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. Deux frottis sont réalisés à un an d'intervalle puis ils sont répétés tous les trois ans s'ils sont normaux. Malgré sa large diffusion en France (plus de 6 millions de frottis par an), l'incidence et la mortalité du cancer du col semblent avoir atteint un plateau depuis quelques années avec la persistance de 3068 nouveaux cas de cancers invasifs du col par an en France. On peut en déduire que les améliorations possibles concernent à la fois les outils de dépistage, leurs modalités de mise en œuvre et l'organisation même du dépistage.

1. Un FCV de dépistage (53) :

➤ La feuille de transmission :

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

- 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 intra utérin)

➤ Echs du FCV :

Les raisons de l'échec du FCV sont les suivantes :

- Des prélèvements défectueux :
- Une inadéquation entre morphologie cervicale et instruments de prélèvements (ex : spatule d'ayre avec jonction endocervicale),
- Des cellules épithéliales non visibles (présence de sang, de glaire) surtout sur fcv effectués sur lames,
- Un défaut d'étalement et de fixation,
- Une erreur de lecture du compte rendu du cytologiste par le clinicien,
- Une erreur de lecture par le cytologiste,
- Périodicité du fcv.

➤ Comment lire un compte rendu du FCV :

Les cytologistes américains ont proposé après une conférence de consensus Bethesda une façon de présenter le compte rendu cytologique de FCV très pratique sur le clinicien, on apprécie :

- La richesse cellulaire : la zone de jonction doit être représentée, avec présence de cellule endocervicales
- La lisibilité par le cytologiste : défaut d'étalement et artéfacts de fixation.
 - Si un FCV est de mauvaise qualité => le refaire
 - Description et commentaire cytologique :
- On recherche des signes de métaplasie, d'inflammation et d'alerte.
- Des anomalies cytonucléaires pouvant laisser craindre une dysplasie associée
- Des stigmates d'infection par HPV : koilocytes (cellule avec halo clair péri nucléaire)
- Des associations sont possibles (inflammations et cellules transformées)
 - conclusion clinique :

Conclusion rassurante, FCV normal ou présence d'anomalies.

2. Le frottis-cervico-vaginal (54):

Le frottis cervical reste la méthode de référence pour le dépistage du cancer du col utérin. Il est d'une innocuité totale, de réalisation simple et d'un faible coût.

Son excellente spécificité, dans l'ensemble supérieure à 95%, évite les explorations diagnostiques dispendieuses et anxiogènes voire les sur-traitements liés aux tests faussement positifs.

La sensibilité est faible (55 à 77 %), particulièrement pour les lésions glandulaires. En raison de la longue période de la phase précancéreuse, la répétition des frottis au cours des vagues successives de dépistage permet de réduire les conséquences des frottis faux négatifs et explique l'efficacité du dépistage cytologique malgré sa faible

sensibilité.

La pratique triennale du frottis réduit le risque de cancer du col de 90 %.

Globalement près de la moitié des faux négatifs du frottis sont dus à un prélèvement cellulaire insuffisant, non représentatif de la zone de transformation du col, mal fixé ou masqué par des éléments inflammatoires ou du sang.

2.1. Conditions optimales du prélèvement du FCV (55):

L'amélioration de la qualité des frottis du col de l'utérus implique le respect d'un certain nombre de recommandations :

- Il doit être réalisé avant le toucher vaginal, lors de l'examen au spéculum.
- Il est préférable qu'il soit pratiqué en début de cycle en dehors des règles et de tout épisode infectieux, à distance des rapports (48 H), quand la glaire cervicale est abondante et claire.
- La présence de leucorrhées sales accompagnées d'irritations muqueuses doit faire reporter la réalisation du frottis.
- De même, chez les femmes ménopausées présentant une atrophie vaginale, si le frottis montrait une anomalie, il serait légitime de le refaire après préparation avant de réaliser le FCV car l'atrophie carentielle est une source reconnue d'anomalie nucléocytoplasmique.
- Chez la femme enceinte, ce n'est pas la meilleure période mais ce sera peut-être la seule. Il est obligatoirement proposé chez les femmes qui ne bénéficient pas du dépistage
- Chez la femme vierge, le dépistage est en théorie inutile mais l'est-elle vraiment ?
- Chez la femme hystérectomisée, il n'est pas utile de faire un frottis du fond vaginal sauf si pathologie cervicale ou dysplasie précédant.

Le prélèvement doit être précédé d'un essuyage doux du col à l'aide d'une compresse montée à l'extrémité d'une pince languette. Cette exposition du col va permettre de réaliser un frottis étagé à trois niveaux.

2.2. Le frottis conventionnel (ou selon Papanicolaou) (56) :

Il est recommandé d'utiliser une spatule d'Ayre associée à une brosse ou à un porte-coton (**Figure 34**), 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 35**). Le matériel prélevé est étalé de façon uniforme. La fixation doit être réalisée immédiatement.

Le frottis conventionnel n'offre pas la possibilité d'effectuer des examens complémentaires, dont la recherche des virus HPV.



Figure 34 : une spatule d'Ayre associée à une brosse

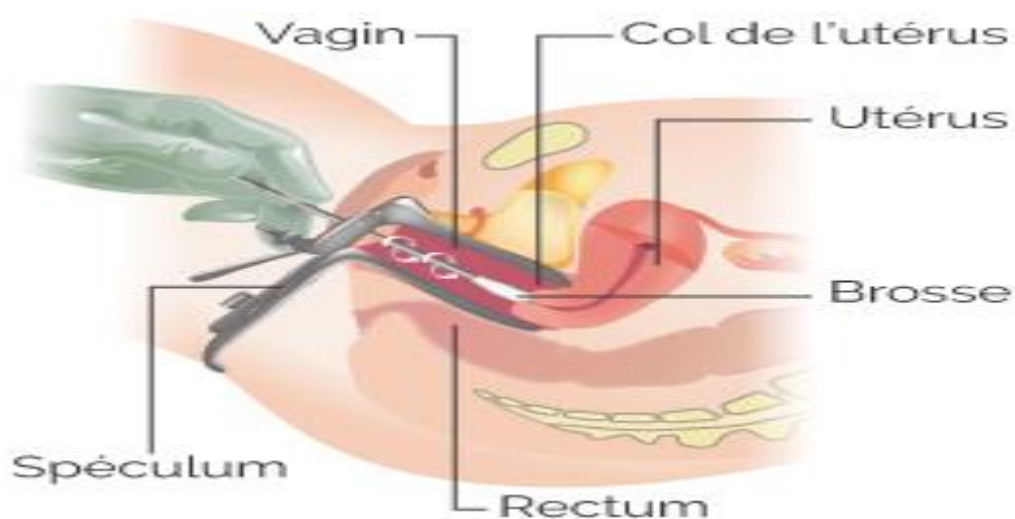


Figure 35 : Réalisation du FCV

2.3. Le frottis en milieu liquide (56):

Le prélèvement, comme pour le frottis conventionnel, est fait avec un outil adapté. Le matériel prélevé est mis en suspension dans le flacon qui contient le liquide de conservation.

L'étalement n'est donc pas fait par le clinicien.

Le frottis en milieu liquide réduit le nombre des frottis non interprétables. Le frottis en milieu liquide permet l'utilisation du matériel résiduel pour d'autres méthodes diagnostiques, en particulier la réalisation d'un test HPV.

La cytologie sur prélèvement en milieu liquide permet la réalisation d'un test HPV sur le même prélèvement (test réflexe), à condition que le milieu de conservation des cellules soit compatible avec les trousse de détection. Ce type de prélèvement évite, en cas de cytologie anormale, une re-convocation de la femme pour effectuer un second prélèvement, alors qu'un prélèvement avec étalement sur lame la rendrait nécessaire.

Les frottis en " monocouche " ont l'avantage de réduire les superpositions cellulaires. Ils évitent les problèmes de fixation et diminuent les artéfacts, améliorant ainsi la spécificité du diagnostic. Cette technique permet surtout d'effectuer la recherche des HPV à haut risque dans la foulée de l'examen morphologique. Elle est toutefois nettement plus onéreuse et nécessite une infrastructure étendue.

L'avantage apporté par la cytologie en milieu liquide est que cette technique, en plus de la possibilité de rechercher et de typer l'HPV, assure une standardisation de la fixation et de l'étalement, ce qui permet une lecture assistée par ordinateur (analyseur d'images) sensée améliorer la sensibilité.

Aujourd'hui, les grandes méta-analyses concluent cependant que la cytologie en milieu liquide ne détecte pas plus de lésions malpighiennes de haut grade que le frottis conventionnel.

2.4. Interprétation du FCV (SYSTEME BETHESDA) (57) :

- Le système Bethesda présent depuis 1988 et réactualisé en 2001 fournit une interprétation uniforme des FCV.
- Puis réactualisé en 2014, ou ils ont modifié l'âge à partir duquel la présence de cellules endometriale (en dehors des périodes de règles) doit s'accompagner d'une biopsie de l'endomètre (45 ans au lieu de 40 ans).
- Il s'applique quelle que soit la technique de prélèvement du frottis.
- La classification de Papanicolou doit être abandonnée.

SYSTÈME DE BETHESDA 2001 :

QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT :

- Satisfaisant pour évaluation
- Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

INTERPRÉTATION/RÉSULTAT :

Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité

(NIL/M).

S'il y a lieu, préciser :

- Présence de micro-organismes : Trichomonas vaginalis ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex ;
- Autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.

Anomalies des cellules malpighiennes :

- Atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale

de haut grade (ASC-H) ;

- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koilocytes/dysplasie légère/CIN 1 ;
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) ;
- Carcinome malpighien.

Anomalies des cellules glandulaires :

- Atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre précision (NOS) ;
- Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (NOS) ;
- Adénocarcinome endocervical in situ (AIS) ;
- Adénocarcinome.

Autres (liste non limitative) :

- Cellules endométriale chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.

Notes et recommandations concises, formulées en termes de suggestions, et si possible accompagnées de références.

- **Abréviations dans le SYSTÈME DE BETHESDA 2001 :**

- **AGC** atypie des cellules glandulaires (Atypical Glandular Cells)
- **ASC** atypie des cellules malpighiennes (Atypical Squamous Cells) ;
- **ASC-US** atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) ;
- **ASC-H** atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (Atypical Squamous Cells

- cannot exclude HSIL) ;
- **CIN 1** néoplasie* intra-épithéliale cervicale de grade 1 (Cervical Intraepithelial Neoplasia) ;
 - **CIN 2 ou 3** néoplasie* intra-épithéliale cervicale de grade 2 ou 3 (Cervical Intraepithelial Neoplasia) ;
 - **CIS** carcinome in Situ ;
 - **HSIL** lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion);
 - **LSIL** lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion) ;
 - **NIL/M** absence de lésion intra-épithéliale ou de malignité (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy) ;
 - **NOS** sans autre précision (Not Otherwise Specified).

Ainsi dans notre étude, nous avons constaté que les résultats des FCV étaient en faveur de :

- LSIL dans 25,8% des cas,
- HSIL dans 38,7% des cas,
- ASCUS dans 3,22% des cas,
- ASC-H dans 25,8% des cas,
- CIS dans 3,22% des cas,
- Inflammatoire dans 3,22% des cas.

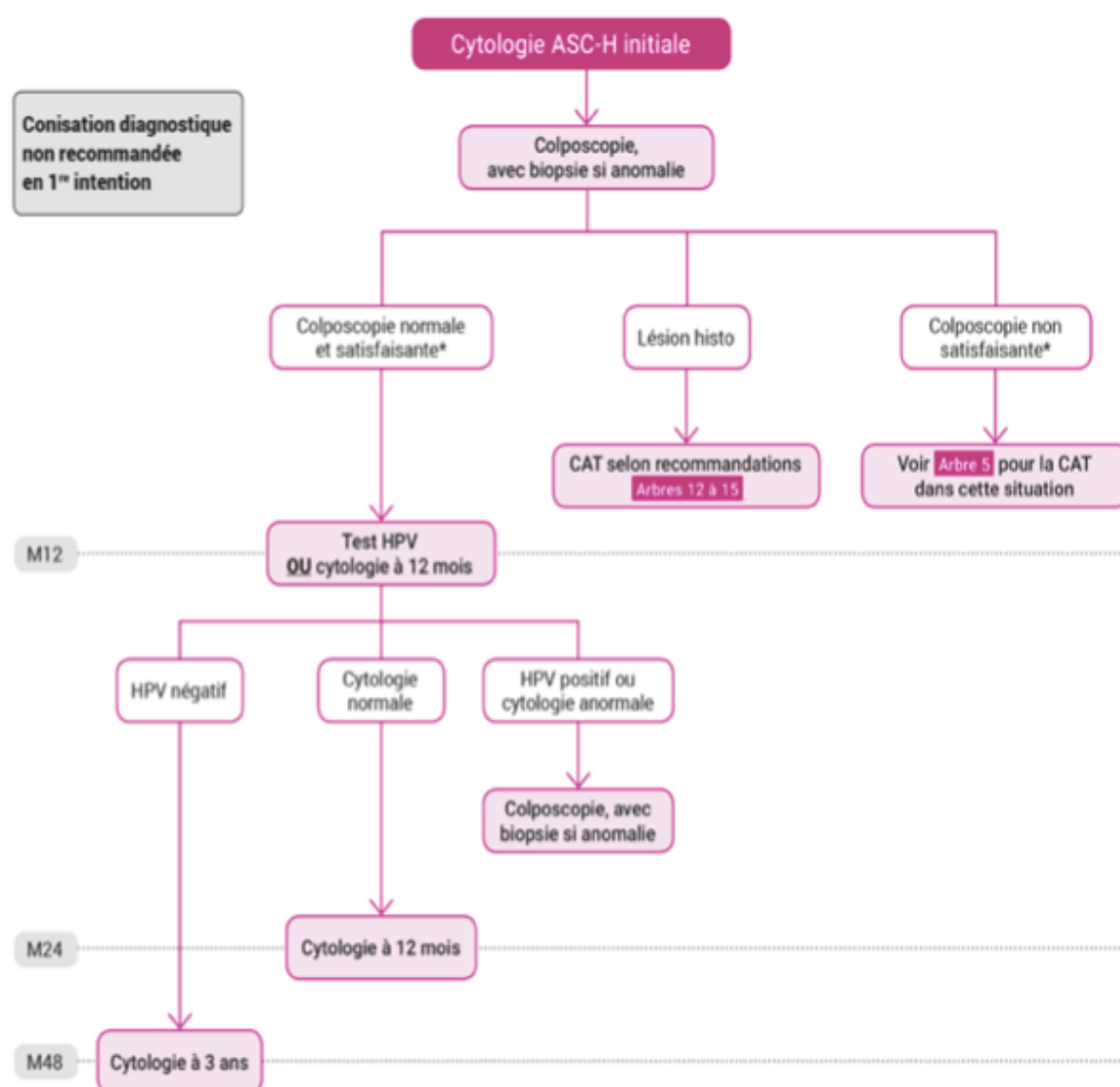
2.5. Conduite à tenir devant un frottis anormal (58) :

La conduite à tenir devant un frottis anormal se résume dans ces schémas selon la recommandation de l'INCa 2016-2017 :

- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) :

B CYTOLOGIE AVEC CELLULES MALPIGHIENNES ATYPIQUES NE PERMETTANT PAS D'EXCLURE UNE LÉSION MALPIGHIENNE INTRA-ÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE (ASC-H)

Arbre 4 Cytologie ASC-H initiale (1) : conduite à tenir de première intention

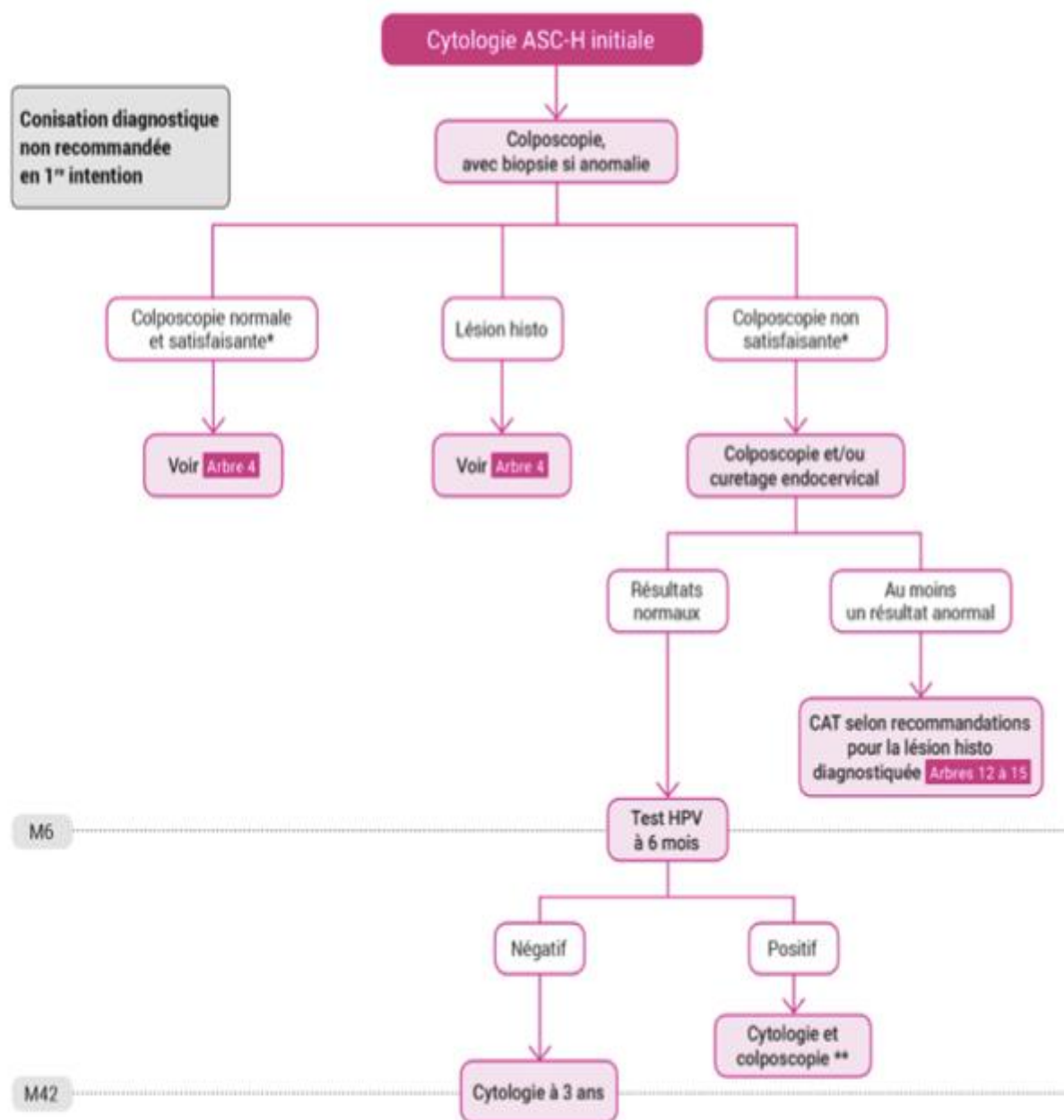


Lésion histo = lésion histologique d'après biopsie.

* Il est rappelé qu'en cas de colposcopie satisfaisante (ZT1 ou ZT2) et normale ou non satisfaisante (ZT3), l'exploration du vagin doit être systématiquement réalisée.

1 CYTOLOGIE AVEC CELLULES MALPIGHIENNES ATYPIQUES NE PERMETTANT PAS D'EXCLURE UNE LÉSION MALPIGHIENNE INTRA-ÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE (ASC-H)

Arbre 5 Cytologie ASC-H initiale (2) : conduite à tenir après colposcopie non satisfaisante



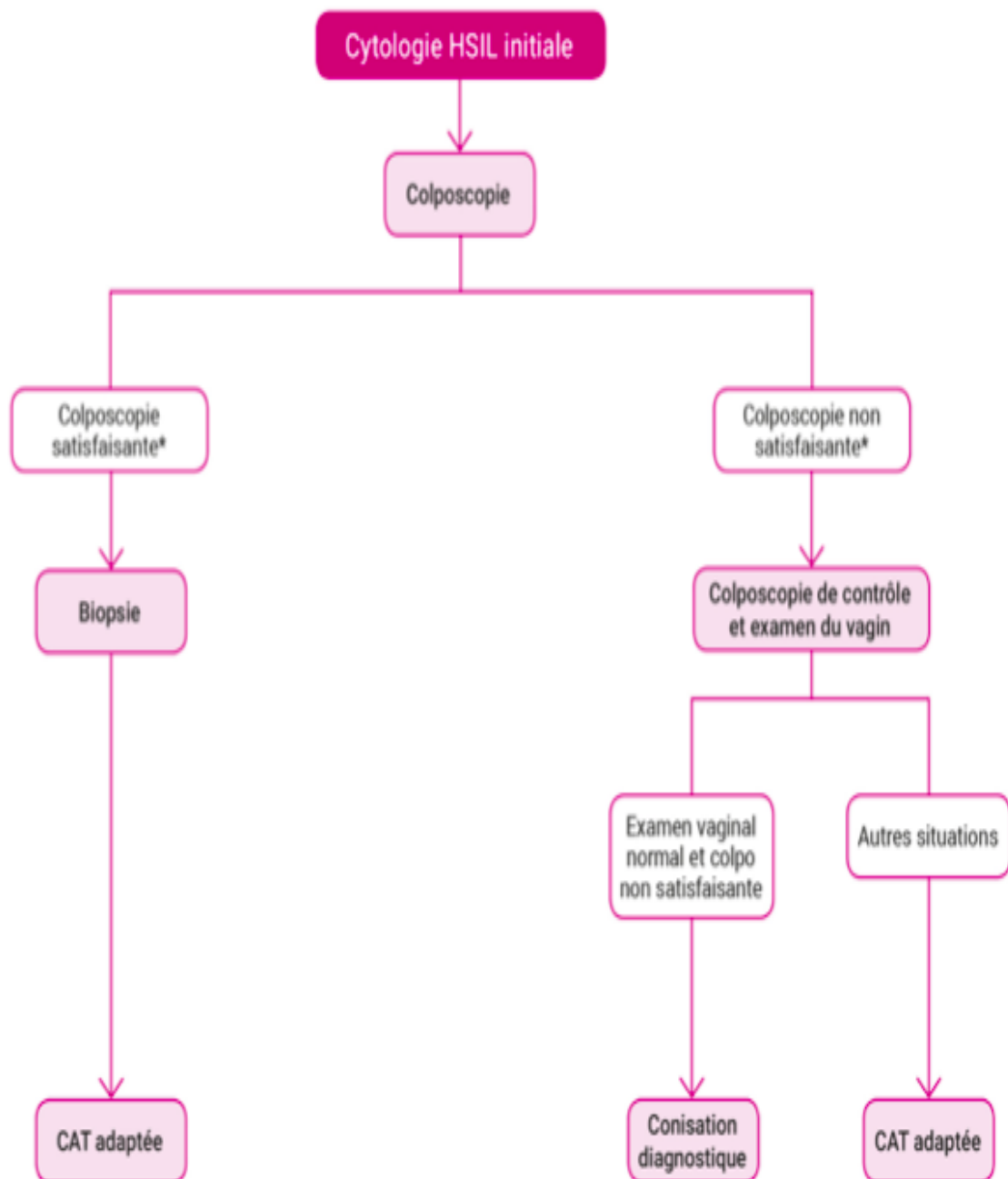
Lésion histo = lésion histologique d'après biopsie.

* Il est rappelé qu'en cas de colposcopie satisfaisante (ZT1 ou ZT2) et normale ou non satisfaisante (ZT3), l'exploration du vagin doit être systématiquement réalisée.

** En cas de persistance d'anomalie cytotologique et de colposcopie non satisfaisante, la conisation diagnostique peut être proposée.

Arbre 9 Cytologie HSIL initiale

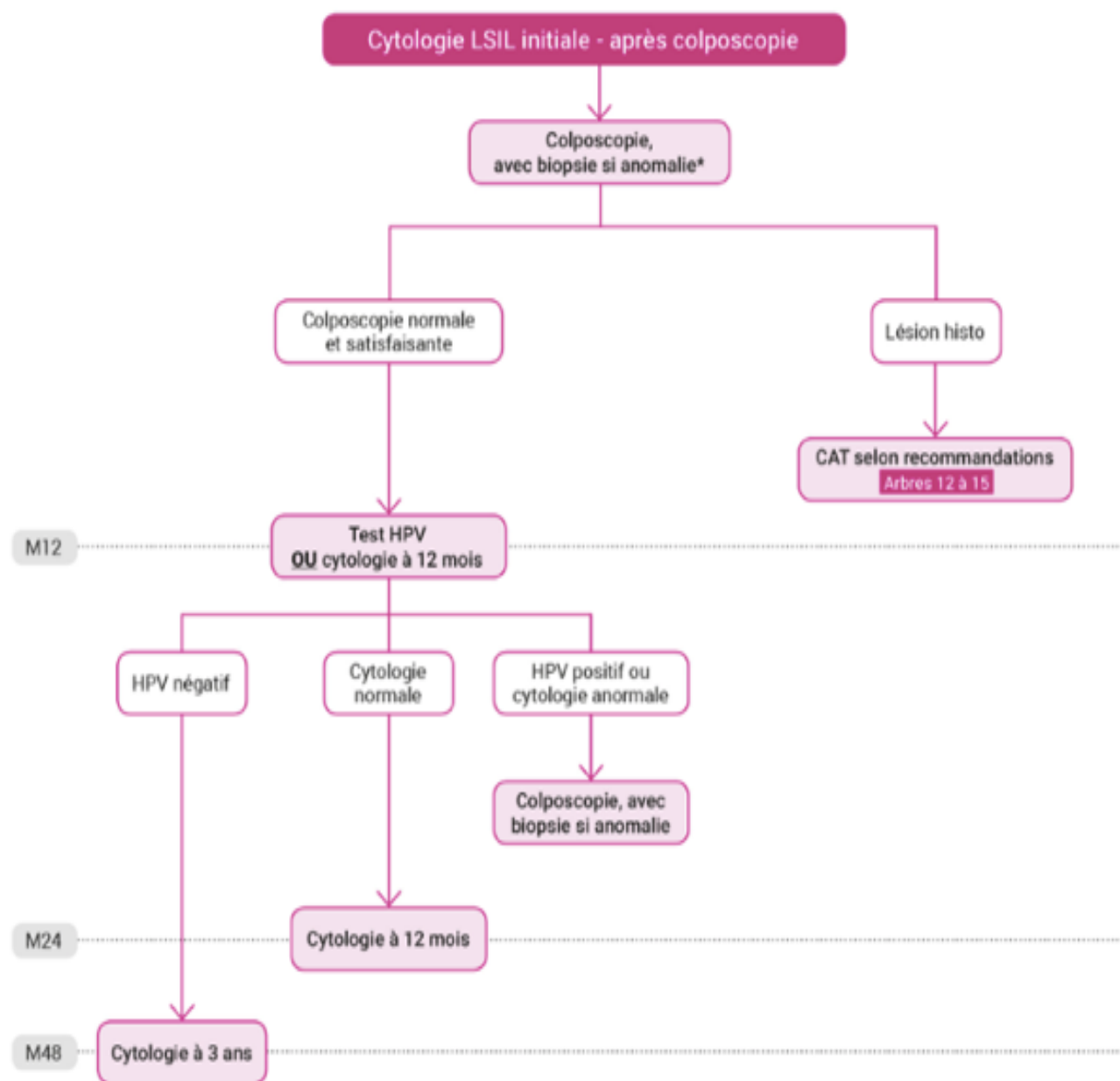
Cet arbre est proposé par les experts du groupe de travail sur la base des recommandations de l'ANAES de 2002.



- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL)

CYTLOGIE AVEC LÉSION MALPIGHIENNE INTRA-ÉPITHÉLIALE DE BAS GRADE (LSIL)

Arbre 7 Cytologie LSIL initiale (2) : conduite à tenir à partir de la colposcopie

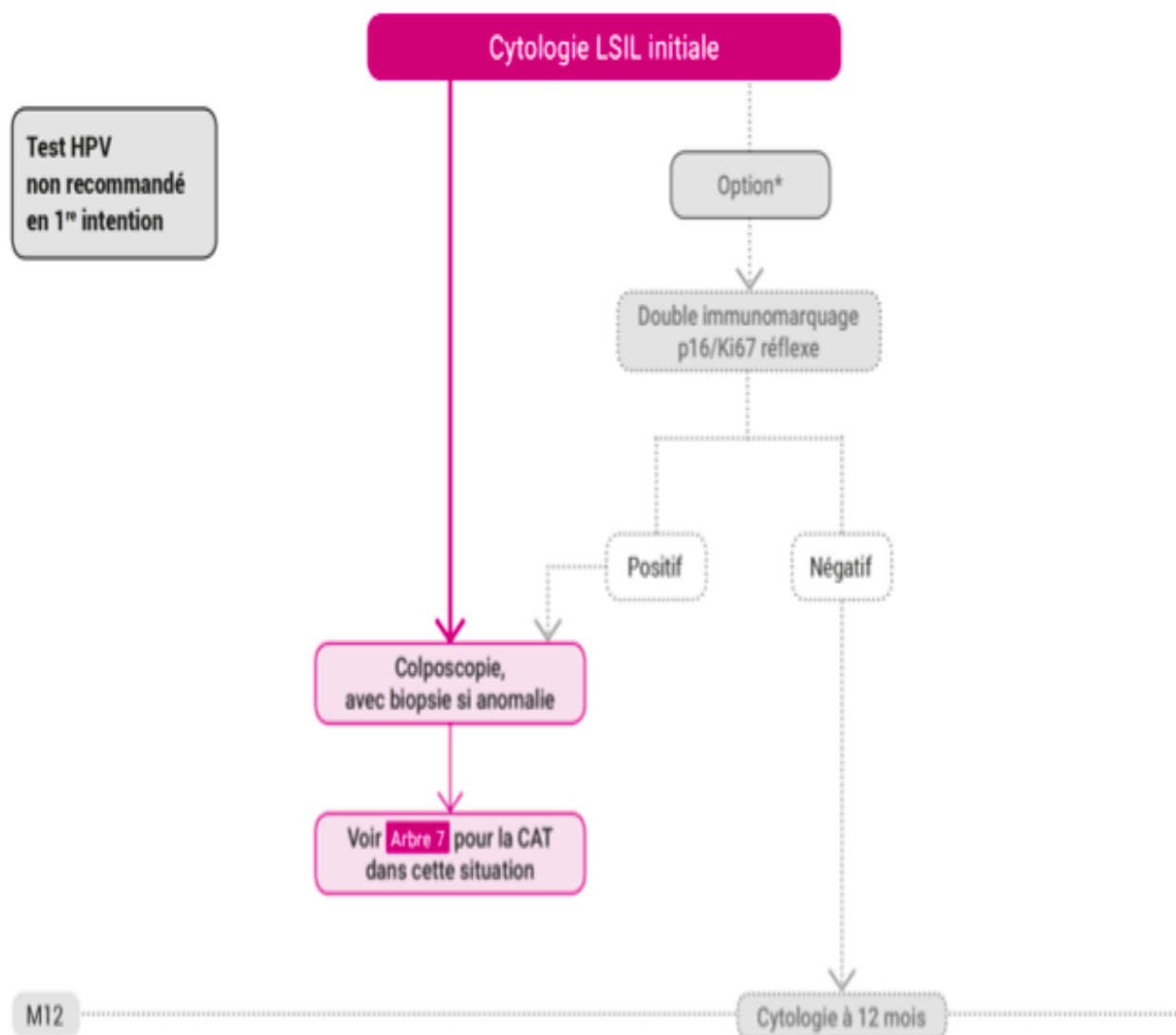


Lésion histo = lésion histologique d'après biopsie.

* Si la colposcopie est non satisfaisante (ZT3), un contrôle colposcopique après préparation et/ou un curetage de l'endocoi doivent être proposés (en dehors de la grossesse). Une conisation diagnostique de première intention n'est pas recommandée.

C CYTOLOGIE AVEC LÉSION MALPIGHIENNE INTRA-ÉPITHÉLIALE DE BAS GRADE (LSIL)

Arbre 6 Cytologie LSIL initiale (1) : conduite à tenir en première intention



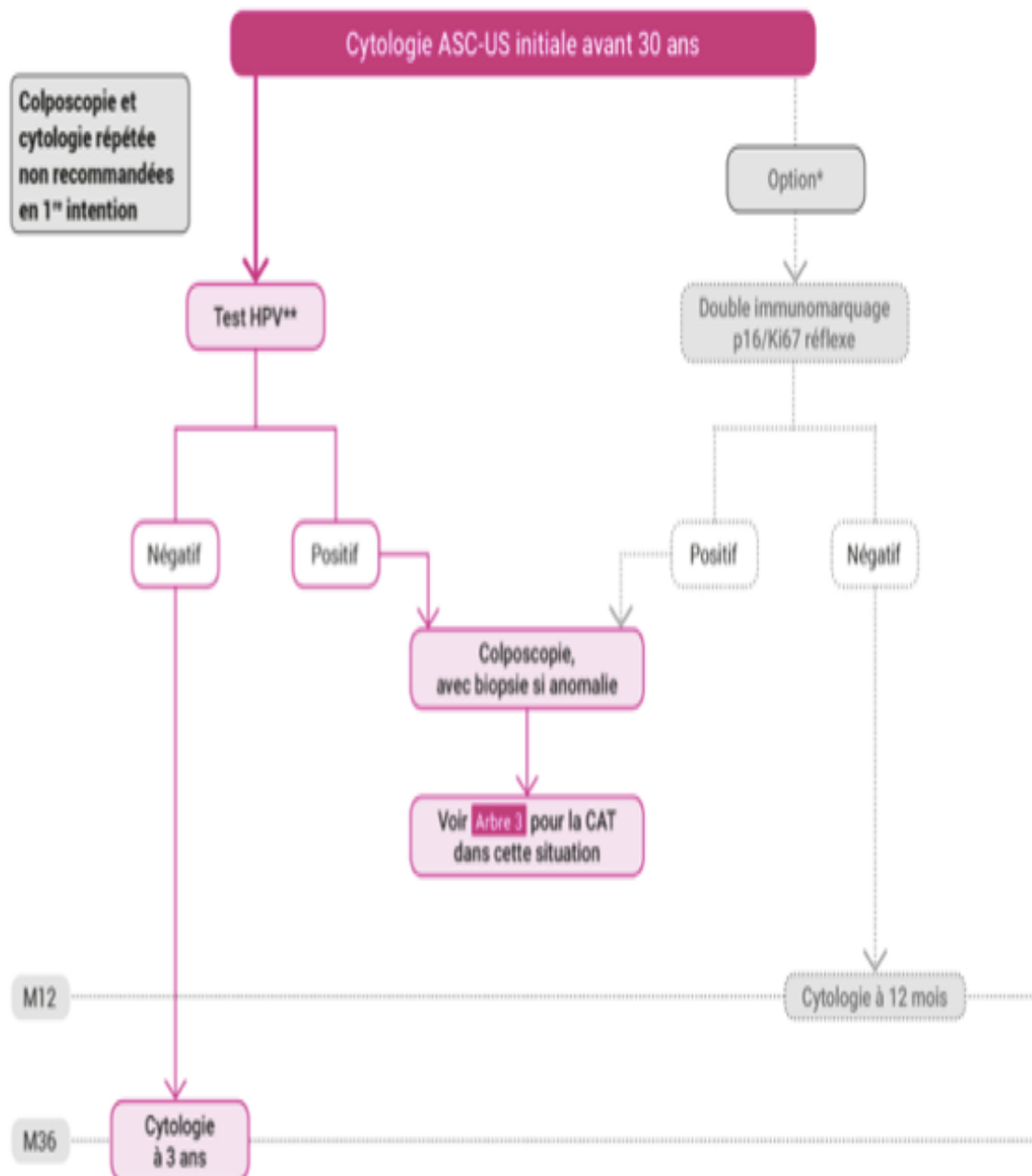
En cas d'impossibilité de réaliser une colposcopie ou un double immunomarquage, une cytologie peut être proposée à 12 mois, avec contrôle à 24 mois.

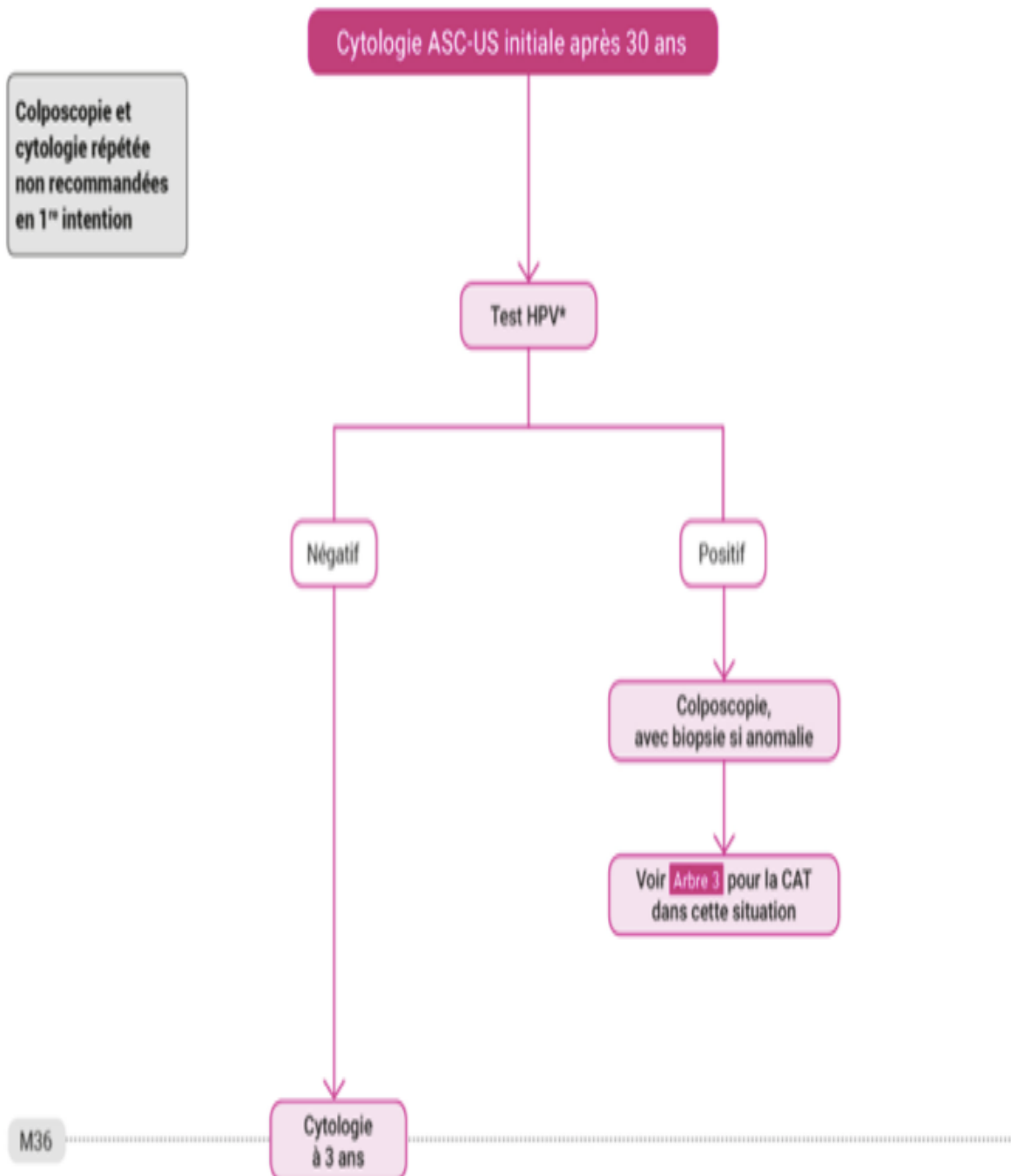
Dès la deuxième anomalie à la cytologie, la colposcopie devient indispensable.

- Atypie cellulaire malpighienne de signification indéterminé (ASC-US)

A CYTOLOGIE AVEC CELLULES MALPIGHIENNES ATYPIQUES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (ASC-US)

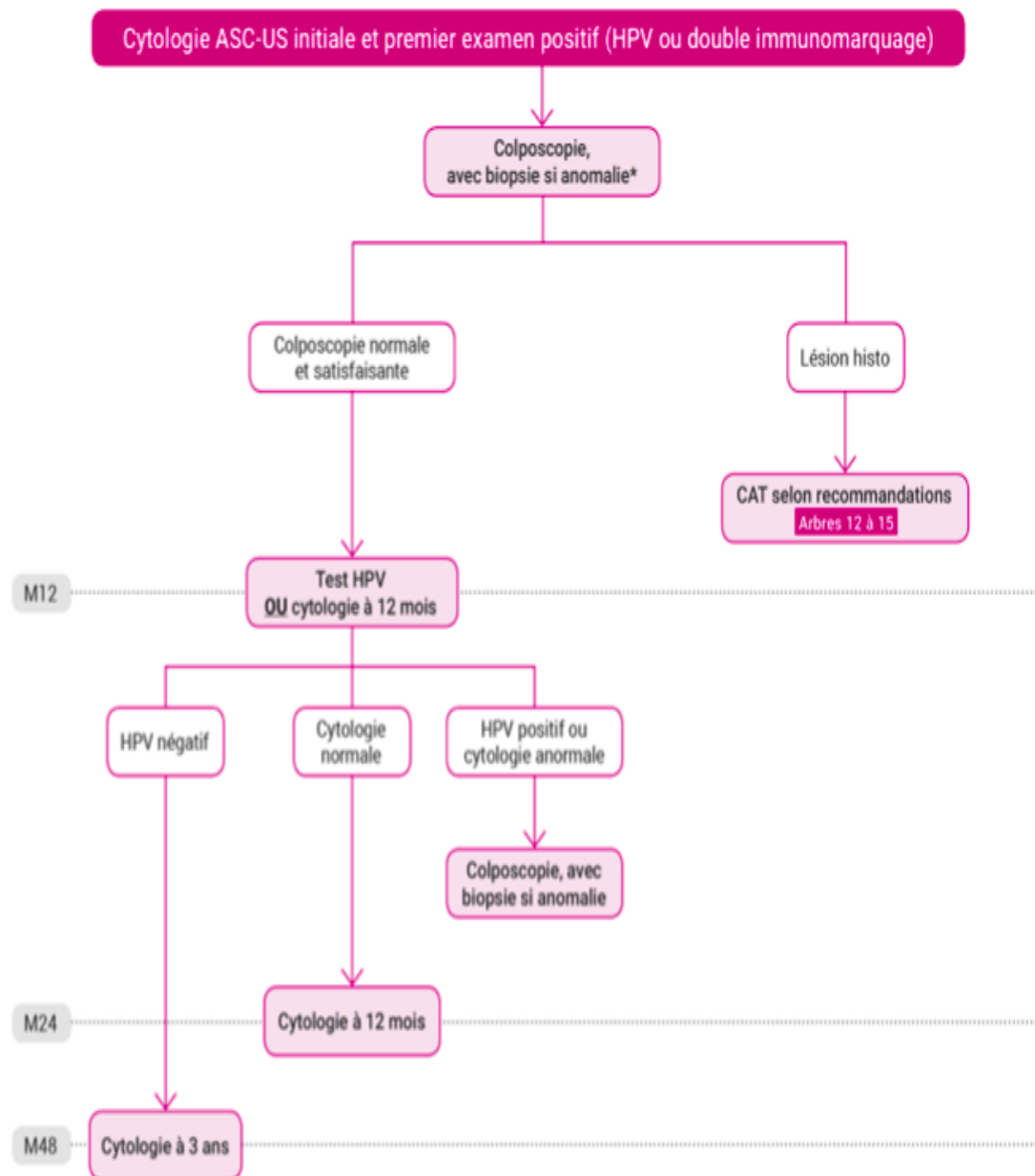
Arbre 1 Cytologie ASC-US initiale (1) : conduite de première intention à tenir **avant 30 ans**



A CYTOLOGIE AVEC CELLULES MALPIGHIENNES ATYPIQUES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (ASC-US)**Arbre 2** Cytologie ASC-US initiale (2) : conduite de première intention à tenir après 30 ans

A CYTOLOGIE AVEC CELLULES MALPIGHIENNES ATYPIQUES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (ASC-US)

Arbre 3 Cytologie ASC-US initiale (3) : conduite à tenir après test HPV ou double immunomarquage positif

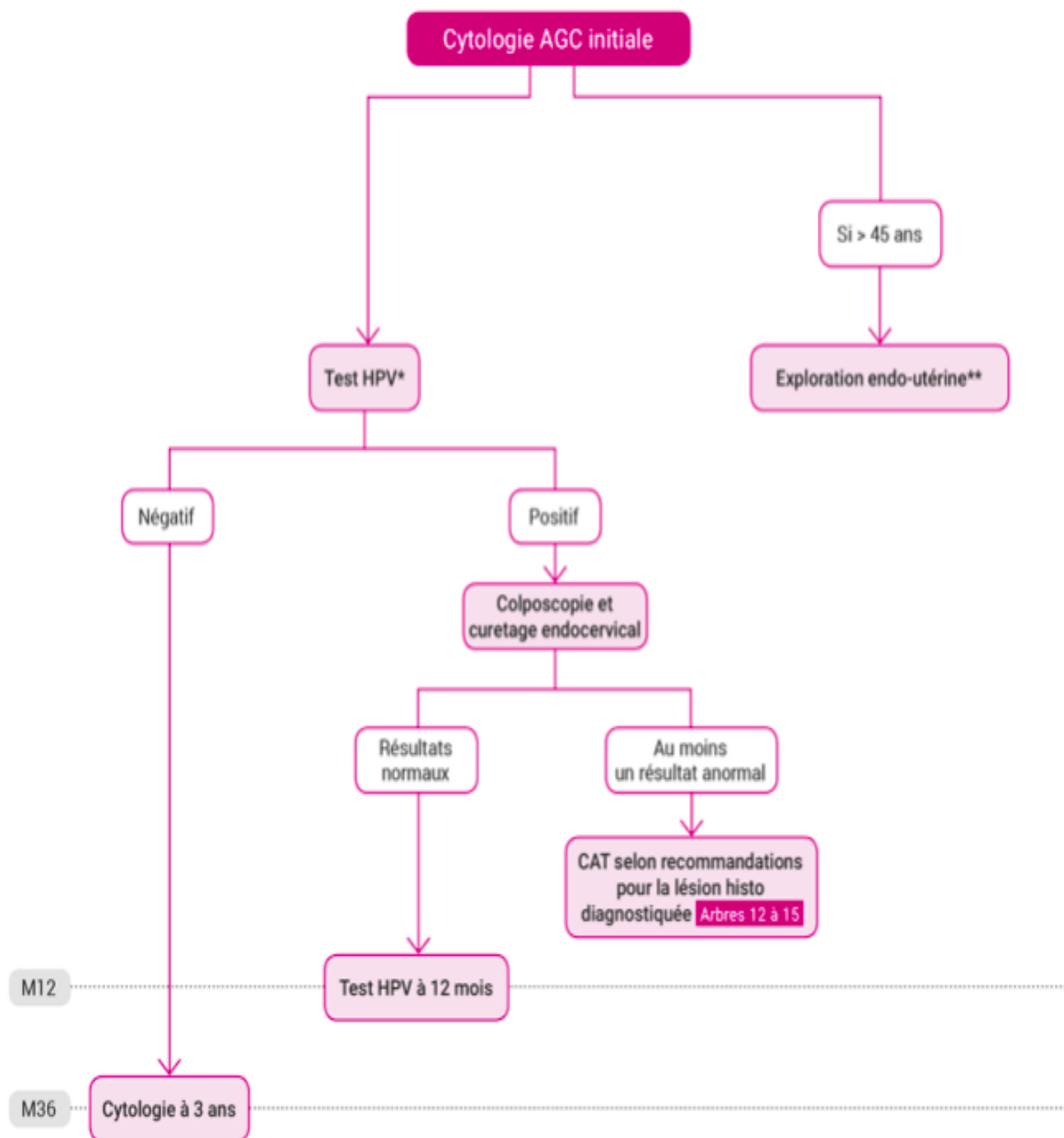


Lésion histo = lésion histologique d'après biopsie.

* Si la colposcopie est non satisfaisante (ZT3), un contrôle colposcopique après préparation et/ou un curetage de l'endocol doivent être proposés (en dehors de la grossesse).

Une conisation diagnostique de première intention n'est pas recommandée.

- Anomalies des cellules glandulaire :



Lésion histo = lésion histologique d'après biopsie.

* Par test réflexe si frottis initial en milieu liquide, après second prélèvement en milieu dédié si frottis initial sur lame.

** Échographie pelvienne et biopsie endométriale ; à réaliser en plus du test HPV.

3. Le typage viral : Test HPV (59):

Le test HPV est une méthode de détection moléculaire qui permet la détection des acides nucléiques (ADN ou ARNm) des génotypes d'HPV à haut risque.

Sa réalisation a pour objectif d'identifier les infections cliniquement pertinentes, c'est-à-dire associées au risque d'avoir ou de développer une lésion cervicale précancéreuse ou cancéreuse, et non les infections à HPV en elles-mêmes.

Les différents tests HPV disponibles sont caractérisés par :

- Les formats de détection :

Les HPV-HR ou BR peuvent être détectés de façon combinée sans précision du (ou des) génotype(s) à haut risque présent(s) en utilisant des tests génériques, combinée pour les principaux HPV-HR avec une identification spécifique des HPV 16,18 et parfois 45 (il s'agit de troussees dites de génotypage partiel/ciblé), spécifique, on parle alors de génotypage complet. Dans ce dernier cas, le nombre de génotypes identifiés est variable d'une trousse à l'autre (jusqu'à 42) ;

- La nature de la cible recherchée :

Si la plupart des tests ciblent l'ADN viral (c'est-à-dire le génome du virus), des tests plus récents détectent certains ARN viraux qui codent notamment les protéines oncogènes. La détection des ARN présenterait une meilleure spécificité pour la détection des lésions (pré)cancéreuses du col de l'utérus par rapport à la détection de l'ADN viral en dépistage. Les tests ARN mettent en évidence un virus actif produisant des ARN messagers codant les protéines virales (une expression des protéines oncogènes HPV E6 et E7, par exemple).

Leur méthode de détection/amplification/révélation : deux grands types de techniques utilisables sur les prélèvements cervico-utérins existent : des techniques d'hybridation en phase liquide (amplification de signal) et des techniques d'amplification génique (amplification de la cible) ou Polymerase Chain Reaction (PCR)

et des techniques qui permettent la détection quantitative de l'ADN viral d'un type donné d'HPV et ainsi de suivre l'évolution de la charge virale au cours du temps ont également été développées. Une autre approche repose sur la détection des ARN messagers (ARNm) des protéines oncogènes E6 et E7 qui semblerait constituer un marqueur pertinent pour identifier et surveiller les femmes présentant un risque d'évolution vers une lésion précancéreuse ou un cancer du col.

Selon leur conception, ces dispositifs recherchent entre trois et 35 génotypes. Les génotypes d'HPV à haut risque les plus fréquemment retrouvés dans les cancers du col utérin (16, 18 et 45) sont systématiquement recherchés.

Dans notre étude, le typage HPV a été réalisé chez deux patientes et revenu positive en faveur de type oncogène 16 et 18 pour les patientes présentant des FCV de bas grade.

4. Marqueurs biologiques :

Différents marqueurs sont de plus en plus souvent utilisés grâce à l'immunohistochimie et l'immunocytochimie.

4.1. La protéine p16 (60, 61, 62, 66):

Le marqueur le plus utilisé est la p16INK4a. 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. Cette accumulation constitue la preuve directe de l'activité des HPV oncogènes, indépendamment du type de virus. La mise en évidence de l'accumulation de la protéine p16INK4a en immunohistochimie et immunocytochimie améliore la fiabilité du diagnostic histologique et cytologique des lésions intraépithéliales. La spécificité de ce marquage pour la détection de lésions de haut grade est supérieure à celle du test HPV (HC2) et de la détection de la m-ARN des oncogènes E6/E7. Le double marquage de Ki-67 et p16INK4a en immunohistochimie et cytochimie avec l'anticorps CINtec Plus® semble un outil encore plus prometteur

pour le dépistage des lésions intraépithéliales de haut grade avec une sensibilité et spécificité supérieures à celles du test HPV.

4.2. Le Ki 67 (63) :

Le marquage nucléaire de Ki-67 ou Mib 1 permet d'établir un index de prolifération. Il est augmenté dans les lésions intraépithéliales (LIE) de haut grade. Cependant, l'index de prolifération seul ne permet pas toujours de différencier une lésion intraépithéliale de modifications réactionnelles ou de régénération.

4.3. ProEx C (63):

L'hyper expression des protéines du cycle cellulaire, des classes MCM (mini chromosome maintenance) ou topo-isomérase-II-, mise en évidence avec l'anticorps ProEx C avec un marquage nucléaire intense dans les LIE de haut grade, rend un marquage proche de l'index de prolifération.

III. Diagnostic des lésions cervicales intra-épithéliales (64, 65) :

Les outils diagnostiques sont à notre disposition pour faire le diagnostic des lésions : la colposcopie, la biopsie cervicale dirigée, le curetage endocervical.

- Circonstances de découverte :

Il n'existe pas de signes cliniques évocateurs des dysplasies du col utérin. L'infection génitale par le virus HPV est asymptomatique. Le diagnostic des dysplasies du col utérin est évoqué devant la découverte des anomalies cytologiques sur le frottis cervical.

- Examen clinique :

Interrogatoire :

- Doit être complet
- Age, ATCDS médicaux, chirurgicaux, gynécologiques et obstétricaux
- Rechercher les facteurs de risque
- Notion d'infection sexuellement transmissible chez elle ou chez le partenaire
- La vie sexuelle, les habitudes : tabac
- Les facteurs pouvant influencer le traitement : le désir de grossesse et l'immunodépression

Examen physique :

L'examen général ainsi que l'examen gynécologique fait méthodiquement, examen au spéculum, examen des seins....

Il n'existe pas de signes cliniques faisant évoquer le diagnostic de dysplasies.

On peut trouver des signes d'infection sexuellement transmissibles / leucorrhée ou des exo cervicites banales. Devant leur découverte il faut les traiter et réaliser un frottis cervico-utérin ultérieurement après la guérison.

Dans notre étude, les métrorragies étaient le motif le plus fréquent de consultation et qui constitué 48,38% des cas suivi de FCV de dépistage anormaux dans 19,35% des cas.

1. La colposcopie (67):

La colposcopie est un examen médical gynécologique. Cet examen consiste à l'observation visuelle du col de l'utérus (scopie) et du vagin (colpos), à l'aide d'une loupe binoculaire grossissante, appelée colposcope (**Figure 36**).



Figure 36 : Colposcope au service de gynécologie– obstetrique 1 au CHU Hassan II de Fes

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.

Le système optique est caractérisé :

- 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 ;
- Les modalités de grossissement : selon le type de grossissement, il existe plusieurs sortes de colposcope : c modes à grossissement unique : en général de 8 à 15, le plus souvent 10 ou 12, ces modèles à grossissements multiples pouvant varier de 5 à 50. Le grossissement 5 n'est guère utile ; au-dessus de 25 (30), quelle que soit la source de lumière, l'éclairage n'est pas suffisant pour en tirer réellement partie, c il existe enfin des modèles avec zoom permettant tous les grossissements intermédiaires entre 7,9 et 23,5 pour le modèle le plus répandu en France ;
- Le système de mise au point est variable, à molette ou à poignée micrométrique. Il est parfois absent, le réglage se faisant en mobilisant l'appareil ;
- 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. Le support est très important car il conditionne la facilité plus ou moins grande de mise en œuvre : il peut être sur statif à roulettes, sur bras pivotant ou suspendu plus simple à mettre en œuvre. 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. C'est dans ce domaine que l'évolution est la plus considérable : c'est une véritable révolution. Au départ, il s'agissait de photos, polaroid puis surtout diapositives. Elles ont été remplacées par les photos numériques et la plupart des colposcopes disponibles sur le marché peuvent être couplés avec des appareils photo numériques. Mais le plus intéressant nous paraît le couplage avec une caméra vidéo, nous y reviendrons. Notons enfin qu'à côté des colposcopes traditionnels couplés à un système vidéo se développent actuellement des vidéo colposcopes composés d'une caméra sur pied reliée à un moniteur vidéo et l'observation ne peut se faire que sur l'écran. En plus du colposcope, il faut en outre disposer d'un certain nombre d'instruments :

- Speculum : spéculums de Cusco les spéculums de Collin qui permettent un meilleur accès au col, ainsi que des spéculums endocervicaux de Koogan ou de Burke sont parfois nécessaires pour la visualisation de la jonction ;
- Des aspiglares et des Coton-Tige® sont parfois indispensables pour se débarrasser de la glaire, gênante quand elle est épaisse et colorée ;
- Des pissettes pour l'application d'acide acétique et de lugol évitent les souillures des verres à pied. Une pissette de sérum physiologique n'est pas superflue pour nettoyer en début d'examen les cols recouverts de sécrétions ;
- Des pinces à biopsie sont bien entendu indispensables car si la colposcopie localise les lésions, c'est à l'anatomopathologie qu'appartient le diagnostic.

1.1. Bases théoriques de l'image colposcopique (68):

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.

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.

- 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.
- 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.

- En cas de néoplasie intraépithéliale 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.

- 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.

L'application de solution 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.

1.2. Etude analytique des images élémentaires (69, 70, 71, 72, 73):

Sans préparation : Plusieurs constatations sont possibles :

- Zone rouge : fréquemment rencontré : Il faut distinguer le col très rouge de celui à peine congestif.
- Vaisseaux : il faut noter :
 - Leur topographie,
 - Répartition diffuse ou limitée à certains secteurs du col,
 - Leurs trajets,
 - Régulièrement disposés en arborescence
 - Ou au contraire irréguliers, en « épingle à cheveux », en « tire-bouchon »,
 - Leur calibre régulier ou avec modifications brusques, anarchiques.

- Zones blanches : spontanément visibles et généralement en surplomb on les racle à l'aide d'une spatule : si desquamation : leucoplasie si non : condylome verruqueux
- Zones jaunes : elles sont rares, il s'agit de zones de nécrose en imminence d'ulcération et donc très péjoratives.
- Kystes glandulaires : formations arrondies sous-épithéliales avec vaisseaux étirés en surface, de coloration variable selon leur ancienneté

Après acide acétique :

- Les papilles cylindriques : arrondies en « grains de raisin », parfois plus allongées en « doigts de gant », mieux visibles au fort grossissement . Leur identification est synonyme d'épithélium glandulaire.
- Une zone blanche : la réaction acidophile peut avoir différents aspects selon:
 - Sa rapidité d'apparition : immédiate, tardive ;
 - Son intensité : très discrète ou au contraire très intense ;
 - Sa tonalité : blanc opaque ou brillant, parfois même neigeux ;
 - Son caractère homogène ou avec surimpression vasculaire :
 - Si les vaisseaux sont perpendiculaires à l'épithélium ils apparaissent sous forme d'une ponctuation rouge ;
 - Si les vaisseaux sont parallèles à l'épithélium, ils apparaissent sous forme d'un mosaïque.
 - Qu'il s'agisse de ponctuation, de mosaïque ou d'association des deux, il faut apprécier leur régularité ,leur espacement, une éventuelle impression de relief qui est un signe de gravité ;
 - Ses contours : bien définis (une lésion stable) alors que flous (lésion évolutive) ;
 - Une zone restant rouge après acide acétique est une érosion ou une

ulcération et c'est là encore un signe très péjoratif ;

- 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(véritables fentes).
- Les nouveaux signes :
 - le ridge sign qui correspond à une accentuation de l'épaisseur de l'épithélium acidophile sur son bord interne
 - l'inner border sign qui est une zone de démarcation dans la réaction acidophile entre sa portion centrale où la réaction est plus marquée et sa portion périphérique où elle est moins intense.
 - Le rag sign encore appelé signe du torchon correspond à une desquamation très localisée au niveau de l'épithélium acidophile.

Après application de lugol : On recherche les zones iodonégatives dont on précise :

- Les contours : nets ou flous,
- Et le caractère homogène ou non avec parfois des aspects de mosaïque inversée très évocateurs sinon pathognomoniques d'infection à hpv.

L'examen terminé, il est capital d'en consigner sur trois schémas les constatations faites aux trois temps de l'examen : sans préparation, après acide acétique et après lugol en utilisant les signes conventionnels.

1.3. Classifications des tableaux colposcopiques :

Il existe plusieurs classifications mais toutes ont en commun d'utiliser les mêmes termes pour qualifier les images élémentaires. Nous détaillons la Classification française de la Société française de colposcopie et de pathologie cervicovaginale.

Classification internationale (Rome 1990) :

Elle prend en compte principalement les images unitaires qui vont être classées en cinq catégories. On distingue donc les modifications mineures et majeures en précisant à chaque fois leur topographie par rapport à la zone de transformation :

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

Cette classification de l'International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) a été révisée lors du 11^e Congrès Mondial à Barcelone en 2002.

L'apport essentiel est de préciser la localisation de la zone de transformation (TZ) en fonction de sa visualisation :

- TZ1 : toute la lésion est visible et son bord interne est strictement exocervical ;
- TZ2 : les limites internes de la lésion arrivent à l'orifice anatomique externe du col et sont visibles en écartant les berges anatomiques de cet orifice externe ;
- TZ3 : les limites internes de la lésion remontent dans l'endocol, voire la lésion est entièrement endocervicale. Dans ce cas, préciser les limites internes est difficile, voire impossible.

Classification française de la Société française de colposcopie et de pathologie cervicovaginale (SFCPCV) :

La SFCPCV (1983) préconise une terminologie basée beaucoup plus sur les complexes que sur les images élémentaires afin de permettre la diffusion de la colposcopie par une terminologie simple, reproductible, facile à enseigner, suffisamment spécifique pour limiter les biopsies. L'effort de cette classification a en particulier porté sur le démembrement de la zone de transformation atypique :

Transformation atypique grade 1 (TAG1) : Il en existe deux variétés.

TAG1a : période de début, de réparation active, le stade constitutionnel (Figure 37):

- Sans préparation : zone rouge périorificielle évoquant une ectopie
- Acide acétique :
 - l'épithélium glandulaire normal qui se poursuit dans l'orifice cervical.
 - en périphérie de l'ectropion une languette de reépithélialisation prend un aspect acidophile
 - Cette zone très localisée au début n'a pas de caractère inflammatoire , ne possède pas d'orifice glandulaire . Ses contours sont nets ;Sa surface est plane , très régulière
- Lugol : La zone est franchement iodonégative à contours nets.

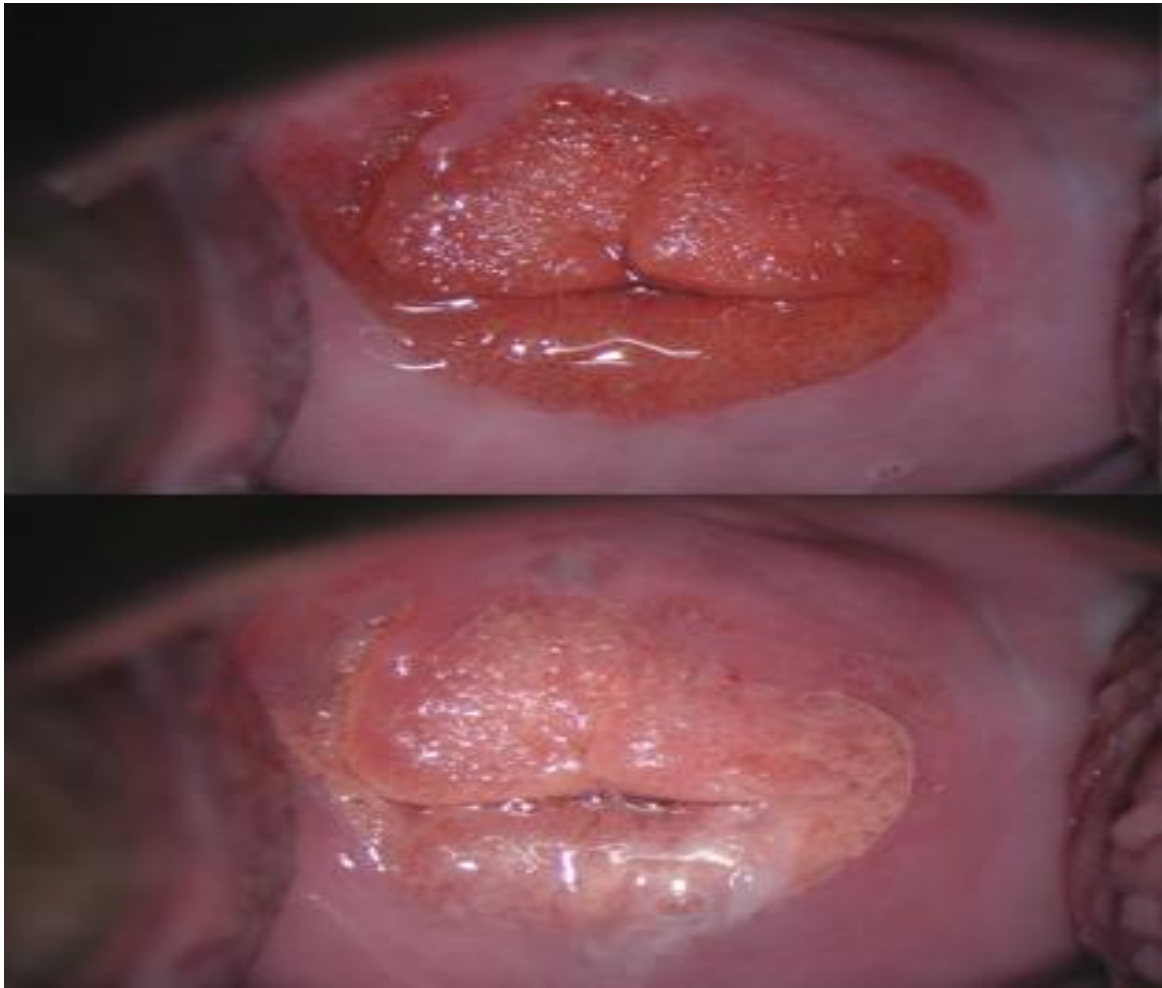


Figure 37 : Images colposcopiques correspondant à TAG1a (69)

TAG1b : période d'état (Figure 38)

- Sans préparation : l'exocol apparaît normal ou discrètement congestif.
- Acide acétique :
 - Il apparaît une zone acidophile à bords bien marqués prenant tout aspect élémentaire possible : mosaïque ou zone carrelée
 - Il faut insister sur :
 - Des contours nets géographiques
 - L'absence d' aspect congestif
 - L'absence d'orifice glandulaire sauf dans la zone de progression ,
prés de l'orifice

- Cette zone blanche, du fait de sa discrétion, peut parfois passer inaperçue sous acide acétique si le temps d'observation a été trop court.
- Lugol :
 - La zone est uniformément iodonégative, à contours nets
 - les bords sont nets, à l'emporte-pièce en périphérie.
 - Cette zone lugol négative n'a parfois plus aucune connexion avec l'orifice cervical et la zone de jonction ; le plus souvent la TAG se perd insensiblement dans l'orifice cervical externe.

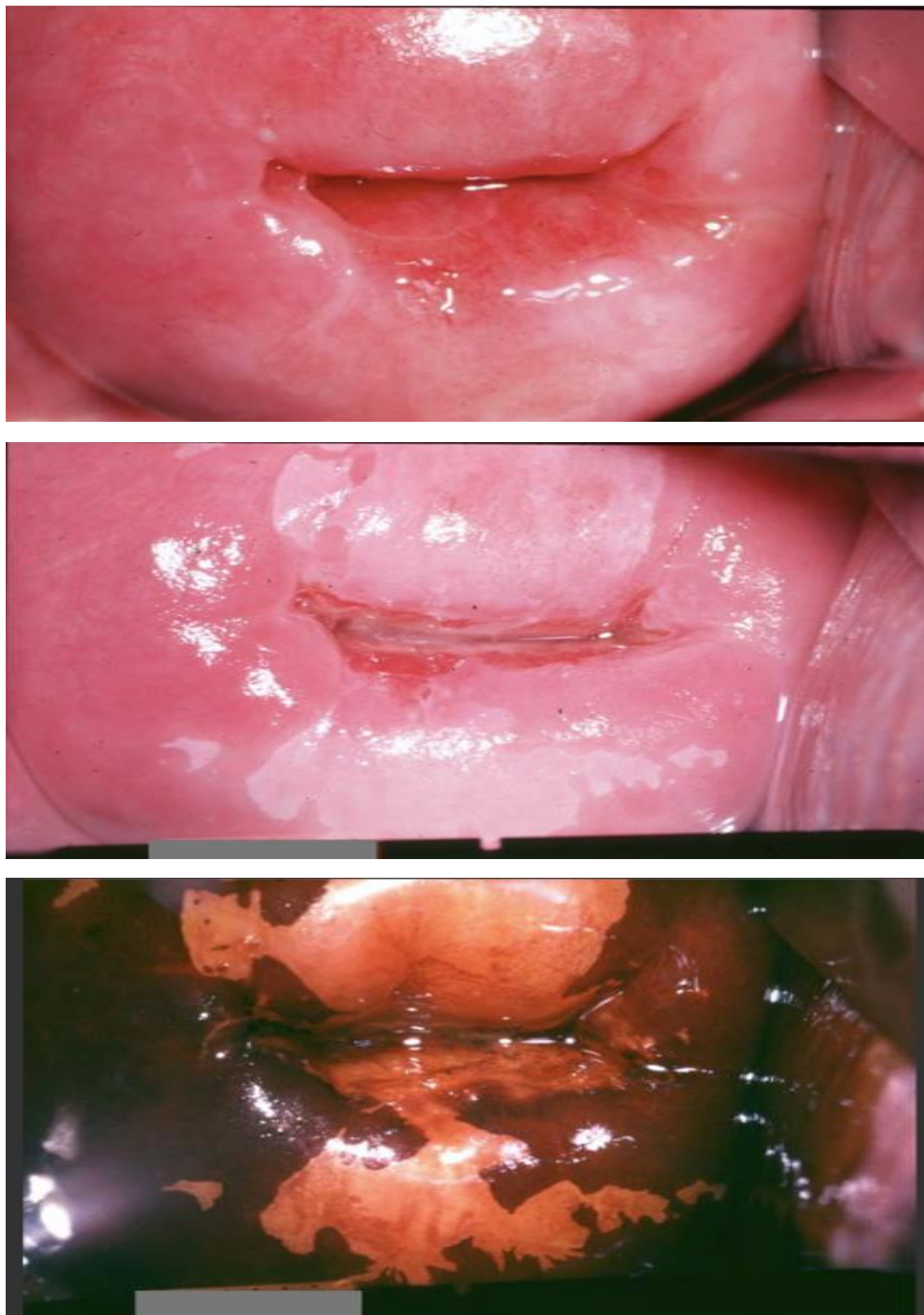


Figure 38 : Images colposcopiques correspondant à TAG1b (69)

Transformation atypique grade 2 (TAG2) : Il en existe trois variétés.

TAG2a : stade constitutionnel immature ou peu mature (Figure 39)

- Sans préparation : Zone rouge périforificielle congestive sans limites nettes avec vascularisation anormale parfois visible.
- Acide acétique :
 - Assez marquée et généralement irrégulière
 - Surélevée : ridge sign
 - Contours mal définis
 - Parfois leucoplasie initiale
 - +/- Orifices glandulaires sur toute la surface
- Lugol : la zone est théoriquement iodonégative à bords flous ou douteux

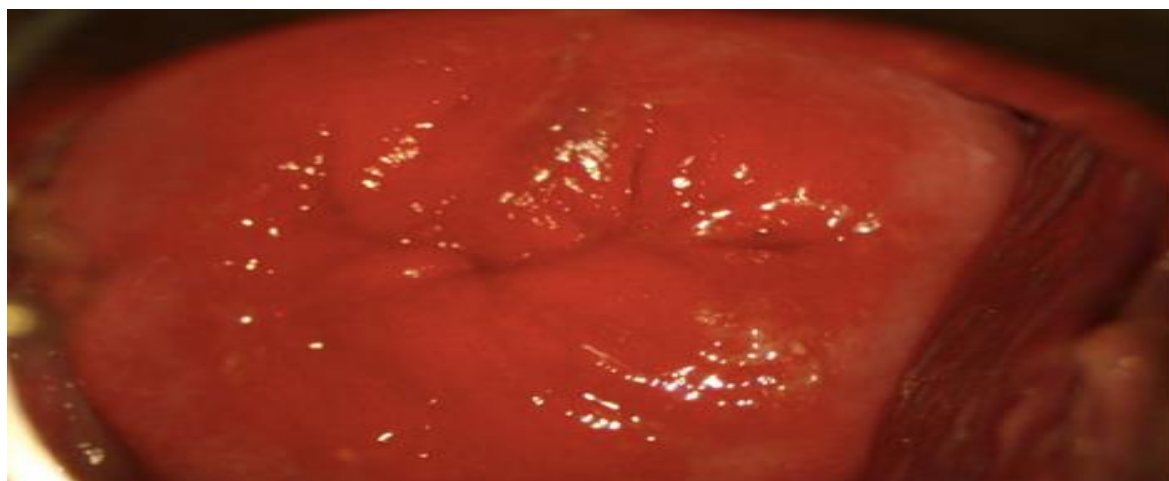


Figure 39 : Images colposcopiques correspondant à TAG2a (70)

TAG2b : période d'état (Figure 40)

- Sans préparation :
 - Association de zones blanches avec des zones rouges plus ou moins congestives ou érosives (il y a plus de rouge que de blanc)
 - Et peuvent s'associer à des leucoplasies ;
 - Il peut exister des anomalies vasculaires.
- Acide acétique :
 - Il y a une réaction acidophile importante mais certaines zones restent rouge ; les lésions sont très accusées, à bords flous.
 - Moins marquée voire nulle si érosion par destruction épithéliale
 - Parfois on ne voit que le contours des orifices glandulaires: orifices cernés

- Lugol : identique à TAG2a : à bords flous

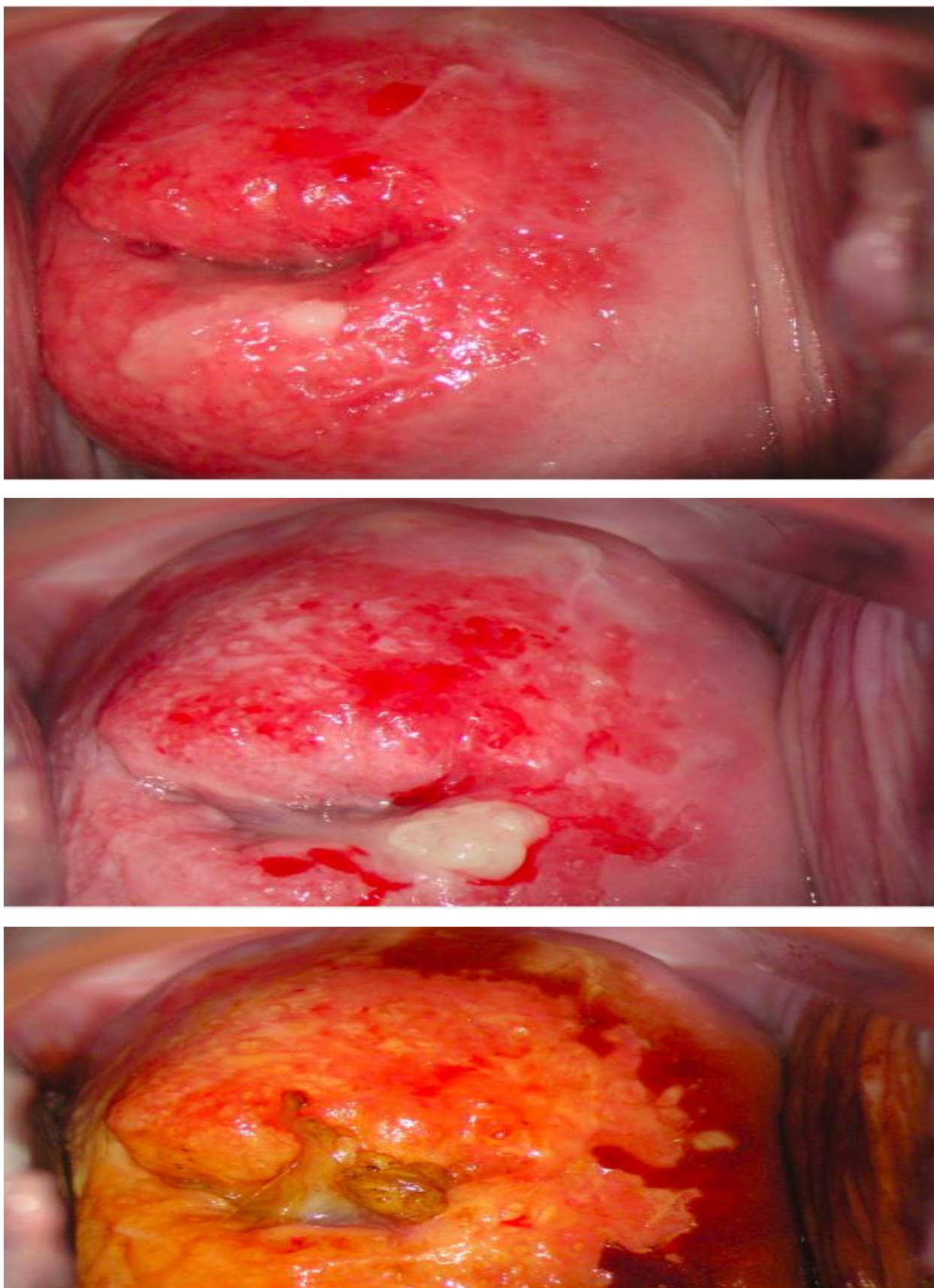


Figure 40: Images colposcopiques correspondant à TAG2b (72)

TAG2c : stade de remaniement destructif (Figure 41)

- Sans préparation :
 - Les zones rouges sont irrégulières, érosives, ulcérées, voire bourgeonnantes.
 - L'hyperplasie vasculaire est à son maximum.
 - les hémorragies sont fréquentes à l'essuyage.
- Acide acétique :
 - Les réactions acidophiles sont possibles mais le rouge et l'érosion l'emportent sur le blanc,
 - L'épithélium de couverture ayant souvent disparu.
- Lugol : négatif à bords flous.

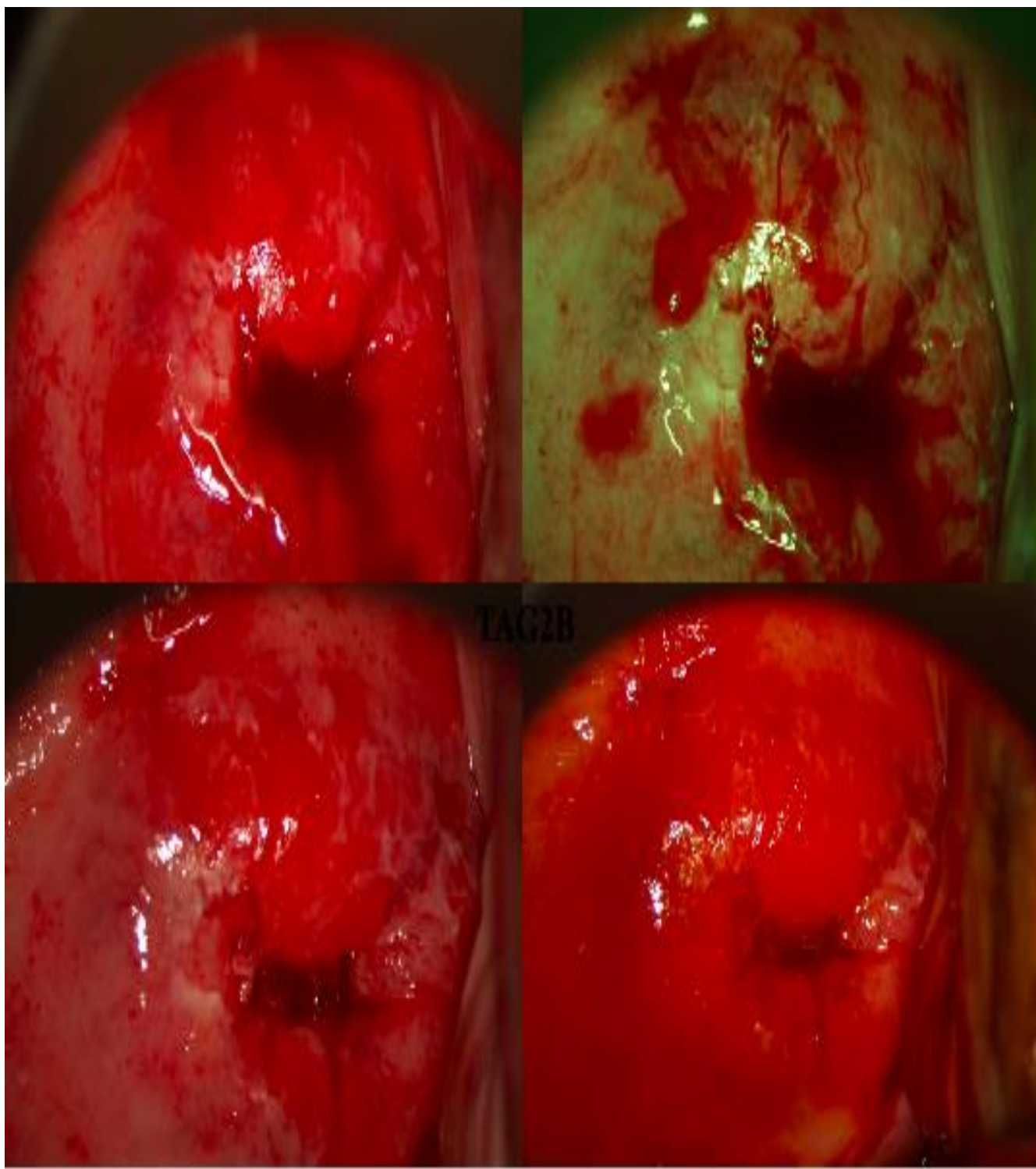


Figure 41 : Images colposcopiques correspondant à TAG2c (72)

Les images péjoratives : signes de gravité

- Intensité du blanchiment :
- L'association d'images unitaires :
 - Mosaïque+ponctuation
 - Acidophilie+bourrelet péri lésionnel
- Les anomalies des orifices –cernés, en fentes, en failles
- Les atypies vasculaires

La correspondance histologique de ces différents tableaux (75, 76):

- La TAG1 :
 - correspond surtout à des dystrophies de réparation d'un ectropion mais aussi à des condylomes et CIN1 en soulignant l'intérêt du lugol hétérogène ou polytonal, exceptionnellement à des lésions de haut grade.
 - Les zones iodonégatives pures ne correspondent à des lésions que dans moins de 10 % des cas, la biopsie est à effectuer seulement si le frottis est anormal.
 - En cas de zone iodonégative hétérogène, les lésions sont beaucoup plus fréquentes, la biopsie de première intention se justifie.
- La TAG2 est pathologique dans au moins 75 % des observations.
 - Elle correspond à une CIN
 - parfois condylome plan ou lésion de bas grade;
 - le plus souvent lésion de haut grade.
 - La biopsie d'emblée est souhaitable.

Il est habituel de dire que le frottis donne l'alerte, la colposcopie localise la lésion et c'est à la biopsie qu'appartient le diagnostic : c'est le plus souvent vrai, à condition que le choix du site de biopsie ait été bien ciblé.

La colposcopie a un rôle fondamental dans la prise en charge diagnostique des patientes présentant un frottis anormal.

Elle est indispensable pour diriger les biopsies ; elle permet de préciser la topographie des lésions et de définir les limites et la situation de la zone de transformation du col.

- La colposcopie doit être d'emblée proposée en cas d'anomalies cytologiques évoquant un carcinome, une néoplasie de haut grade, une anomalie ou atypie glandulaire, ou des atypies pavimenteuses ne permettant pas d'exclure une néoplasie de haut grade (ASC-H).
- Pour les anomalies cytologiques mineures (atypies pavimenteuses de signification indéterminée (ASC-US), ou les lésions intraépithéliales de bas grade (LIE de bas grade) la colposcopie constitue une des options possibles. Elle devient indispensable si ces anomalies persistent ou se répètent, ou si des HPV oncogènes sont détectés en cas de frottis ASC-US.

Cependant dans notre étude, plus de 90% des cas présentaient des tableaux colposcopique classées TAG2.

1.4. Performances de la colposcopie (77, 78, 79, 80, 81, 82, 83):

L'examen colposcopique peut être fait à tout moment du cycle, mais impérativement en dehors des règles.

Plusieurs circonstances vont compliquer l'évaluation colposcopique.

- L'infection : quelle que soit son origine, elle détermine une congestion vasculaire, une desquamation cellulaire qui amincit l'épithélium et parfois l'ulcère pouvant être à l'origine de saignements au contact ; elle aggrave les tableaux colposcopiques, réalisant des aspects parfois inquiétants. Il faut différer l'examen d'une quinzaine de jours après traitement adapté.

- L'atrophie : là encore l'épithélium est aminci, fragile, s'érode facilement, peut saigner au contact. L'atrophie nous prive en outre des renseignements parfois précieux du test de Schiller, ici toujours négatif. Il faut également différer l'examen de 2 semaines après préparation estrogénique par voie locale ou générale.
- L'absence de visualisation de la zone de jonction est l'élément primordial : C'est la raison pour laquelle il faut s'acharner à voir cette jonction : soit en débarrassant la glaire soigneusement avec un aspiglaire ou un Coton-Tige® ; ou en entrouvrant les lèvres du col avec les spéculums endocervicaux de Koogan ou de Burke ;
- La colposcopie nécessite un apprentissage et les performances sont corrélées à l'expérience du colposcopiste, ainsi l'amélioration des performances de ce dernier, passe par une formation initiale la plus standardisée possible et par une mise à jour régulière des pratiques et des connaissances.

1.5. La biopsie cervicale dirigée par la colposcopie (84, 85) :

C'est le moment essentiel de la colposcopie, puisque la biopsie va permettre de prélever un fragment de la muqueuse du col de l'utérus. Celui-ci sera envoyé au laboratoire d'anatomo-pathologie. C'est cet examen seul qui fera le diagnostic exact de la pathologie évoquée par le frottis.

Les biopsies sur un col utérin doivent toujours être faites sous vision colposcopique. Par contre, l'examen colposcopique ne s'accompagne pas toujours d'une biopsie, par exemple pour les frottis anormaux correspondant à des anomalies de bas grade chez une femme jeune.

C'est le moment de l'examen colposcopique que redoutent les patientes avant la consultation car on les a souvent inquiétées. La colposcopie permet de choisir la localisation la plus propice pour la biopsie, puis de faire le ou les prélèvements biopsiques à l'aide d'une petite pince très bien aiguisée (dite pince à biopsie de col) sur la partie du col la plus anormale. La cicatrisation est obtenue en moins de 5 jours.

Le résultat de l'histologie de la pièce de biopsie étaient dominés par le CIN2 soit 48,38% des cas et presque 10% étaient en faveur de carcinome in situ.

IV. Traitement des lésions cervicales intra-épithéliales :

La prise en charge thérapeutique ne devrait concerner que des lésions prouvées par l'examen histologique d'une biopsie dirigée et/ou d'un curetage endocervical. Dans ce cas, la colposcopie associée à la cytologie et à l'examen histologique permet de poser les indications thérapeutiques et de choisir la modalité thérapeutique la plus adaptée.

1. Objectifs du traitement (86):

- Diagnostique : elle confirme le type exacte de la lésion du col et précise son étendue .Elle permet aussi de s'assurer qu'il n'existe pas de discordance entre les biopsies préopératoires (faites sous contrôle colposcopique) et l'analyse définitive de toute la lésion sur la pièce opératoire, afin d'éliminer tout éventuel risque de cancer du col débutant qui aurait pu être sous-évalué initialement.
- Thérapeutique : si l'ablation est complète lors de l'étude anatomopathologique de la pièce enlevée « on dit alors que les berges sont saines »,la conisation fait le traitement de la lésion pour empêcher son évolution vers le cancer.

2. Méthodes :

On distingue trois catégories de méthodes thérapeutiques : les méthodes destructrices, les exérèses et les traitements médicaux.

Le choix entre ces méthodes dépend du chirurgien, de son expérience mais aussi et surtout de la taille de la lésion, de sa profondeur à l'intérieur du col, et du type d'HPV.

2.1. Méthodes destructrices (87, 88):

L'absence de pièce opératoire constitue un inconvénient majeur pour l'ensemble de ces méthodes. L'impossibilité de réaliser un examen histologique prive le thérapeute de deux renseignements essentiels : celui concernant le caractère complet ou non du traitement et celui concernant la sévérité exacte de la lésion et plus particulièrement concernant l'existence d'un foyer micro-invasif ou invasif occulte, non repéré précédemment à la colposcopie.

En pratique, une application de lugol permet de repérer les limites externes de la lésion que le traitement destructeur comme l'exérèse doit déborder avec une marge de sécurité d'environ 3 mm.

Les techniques de destructions :

Electrocoagulation : Cette technique repose sur la fulguration ou la coagulation des tissus par le passage d'un courant de haute fréquence. Il s'agit d'une méthode économique dans la mesure où l'appareil est disponible dans la plupart des blocs opératoires pour les actes de chirurgie classique. L'utilisation d'une lame ou d'une boule permet une destruction étendue en superficie. L'utilisation d'une pointe pouvant être enfoncée dans le tissu cervical permet une destruction en profondeur (théoriquement jusqu'à 7 mm), mais sans précision ni contrôle. La diffusion thermique entraîne des altérations tissulaires qui gênent la cicatrisation et risquent de provoquer des phénomènes de rétraction tissulaire pouvant gêner la surveillance ultérieure.

Congélation cellulaire par cryothérapie : Cette technique est basée sur une cryonécrose des tissus qui est obtenue lorsque la température des cellules se situe entre -20 et -40 °C. L'abaissement de la température est obtenu par l'application d'une cryode pendant environ trois minutes. Cette cryode est refroidie grâce à l'expansion d'un gaz (généralement du monoxyde d'azote). Deux phases de congélation séparées par un intervalle de cinq minutes sont préconisées pour optimiser la cryonécrose tissulaire

dont la profondeur est inférieure à 5 mm. Les grandes lésions peuvent nécessiter plusieurs applications contiguës de la cryode. Les avantages de cette méthode sont le faible coût et le faible risque d'hémorragie peropératoire. Ses principaux inconvénients sont l'absence de contrôle de la profondeur de la destruction et la difficulté d'application des cryodes en cas de remaniement cicatriciel ou de lésion jonctionnelle. De nombreux auteurs réservent cette méthode aux petites lésions sans extension endocervicale.

Vaporisation au laser : La destruction tissulaire est obtenue à l'aide d'un faisceau lumineux monochromatique infrarouge, unidirectionnel et de forte densité d'énergie. L'énergie transmise aux tissus est proportionnelle à la puissance d'émission et inversement proportionnelle à la surface d'impact du faisceau. Une densité d'énergie élevée provoque une vaporisation tissulaire due à l'ébullition des molécules d'eau dans les cellules. Une densité d'énergie plus faible, obtenue en réduisant la puissance d'émission du faisceau ou en le défocalisant, est suffisante pour l'hémostase des vaisseaux de petits calibres. La faible propagation de l'énergie cantonne les dégâts thermiques à 0,1-0,5 mm et favorise la précision du geste et la qualité de la cicatrisation. Les autres avantages de la méthode sont la possibilité d'une destruction complète des tissus sur une profondeur pouvant atteindre 7 mm avec un contrôle colposcopique permanent, la modulation des effets de vaporisation et de coagulation, et la possibilité de pouvoir réaliser une conisation et une vaporisation complémentaire sans changer d'instrument. Le parfait contrôle de la profondeur du traitement permet une utilisation en toute sécurité pour traiter les lésions vaginales associées. La majorité des vaporisations sont réalisées sous anesthésie locale. Le coût du matériel et de maintenance constitue le principal inconvénient du traitement au laser.

2.2. Méthodes d'exérèse (91, 92, 93) :

Les méthodes d'exérèse ont l'avantage de fournir une pièce opératoire dont l'analyse anatomopathologique permet d'affirmer le caractère complet du traitement et évite de méconnaître les cancers invasifs ou micro-invasifs sous-estimés au bilan colposcopique initial. Pour améliorer l'appréciation du caractère complet de l'exérèse, certains préconisent un curetage endocervical associé à la conisation malgré des valeurs prédictives imparfaites. Les conisations à l'anse diathermique ont presque totalement remplacé les conisations au bistouri froid ou au laser en raison du faible coût et de la simplicité de la technique.

Les techniques d'exérèse :

Conisation au bistouri : froid Cette technique a l'avantage d'éviter les artefacts thermiques qui peuvent gêner l'interprétation anatomopathologique. Elle est généralement faite sous anesthésie générale, mais elle est parfaitement réalisable sous anesthésie locale. Pour limiter l'hémorragie peropératoire, la ligature préventive des artères cervicovaginales 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 exocervicale au voisinage du néo-orifice. Ces sutures induisent souvent des cicatrices rétractiles qui peuvent gêner la surveillance ultérieure. 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.

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. Il est possible de réaliser la conisation au laser sous anesthésie locale. L'utilisation d'un laser à forte densité

d'énergie (40 watts) avec un faisceau focalisé (inférieur à 1 mm de diamètre) permet une section très précise avec une diffusion thermique inférieure à 0,5 mm de profondeur, ne gênant l'interprétation histologique que sur 0,05 à 0,1 mm. Cette faible diffusion thermique conditionne la qualité de la cicatrisation obtenue en 3 et 4 semaines. La conisation réalisée sous contrôle colposcopique soit par l'intermédiaire d'un micromanipulateur directement adapté au colposcope, soit à l'aide d'une pièce à main, permet d'adapter précisément les dimensions de l'exérèse à la taille et à la situation de la lésion. La profondeur des conisations au laser peut varier entre 15 et 35 mm. La diminution des saignements évite les sutures hémostatiques 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.

Conisation à l'anse diathermique (89, 90) :

La conisation (**Figure 43**) à l'anse diathermique (CAD) a connu une formidable expansion en raison de son coût faible, de son apprentissage facile et de la simplicité de sa mise en œuvre. 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. La forme et la taille de l'anse doivent être adaptées à la lésion afin d'obtenir une exérèse complète et une épargne maximale de tissus cervicaux sains. L'utilisation de générateurs avec un courant de haute fréquence permet de réaliser une section avec des altérations thermiques très réduites. La modulation automatique de l'intensité, du voltage et de la fréquence du courant de section en fonction de l'impédance du tissu traversé permet d'obtenir une section de qualité optimale quelle que soit la taille de l'anse utilisée. Les anses actuellement disponibles sur le marché sont soit de taille fixe comprise entre 10 et 25 mm de diamètre, soit de taille variable (**Figure 43**). Une résection endocervicale complémentaire avec une anse de petit diamètre peut s'avérer

nécessaire lorsque la hauteur de l'exérèse à réaliser est supérieure au diamètre des anses. Dans ces cas, l'identification et l'orientation précises des différents.

C'est une résection chirurgicale conoïde, élargie de la jonction de l'exocol et de l'endocol (Figure 44).

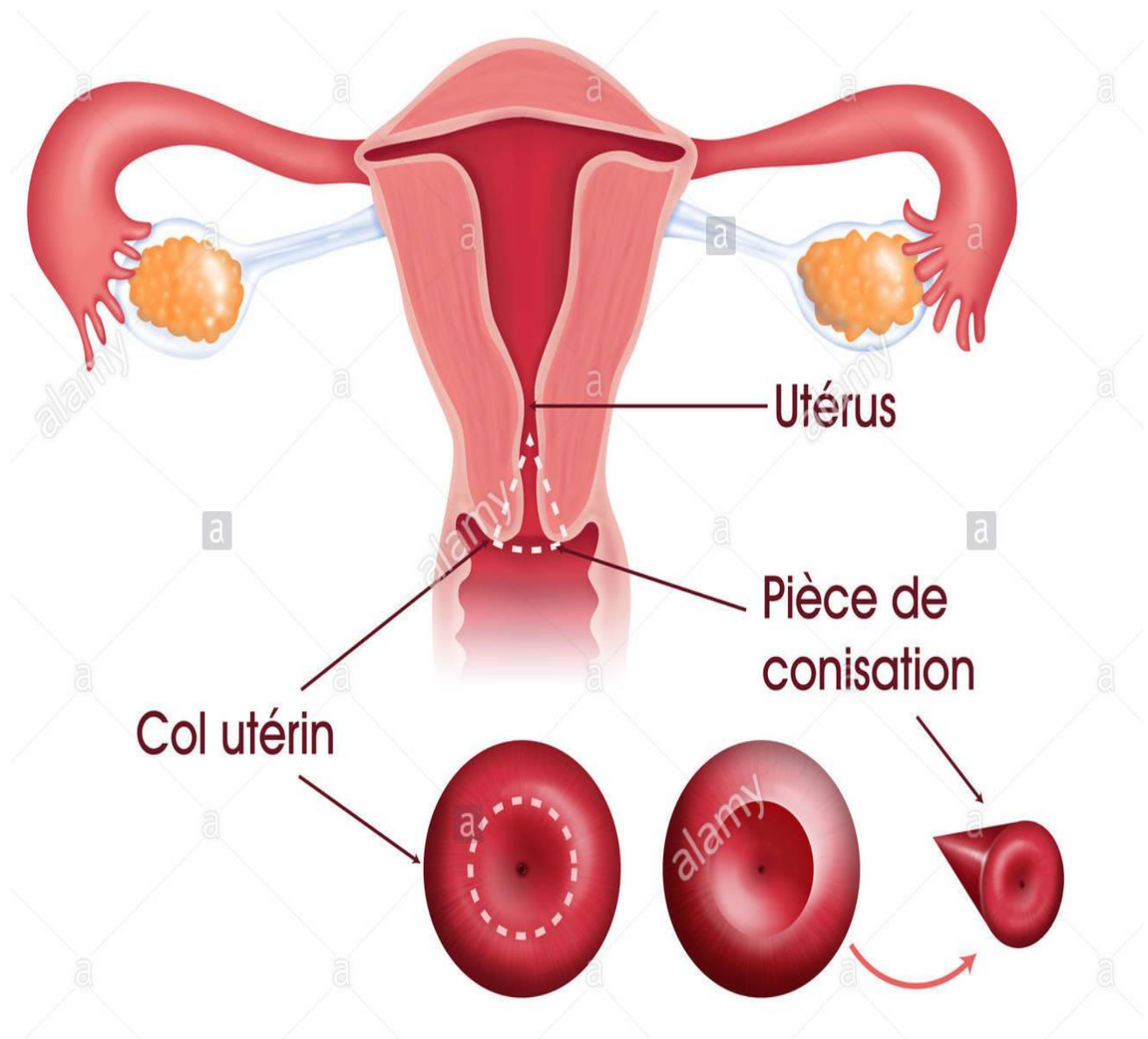


Figure 42 : Zone de conisation (94)

C'est une intervention qui s'effectue par les voies naturelles sous anesthésie locale en accédant au col par le vagin grâce à un spéculum, il visualise la ou les lésions par colposcopie et adapte son geste à l'image. La position est dite « gynécologique », c'est à dire allongée, les jambes remontées et écartées. Le chirurgien est situé entre les jambes de la patiente, en position assise.

Elle est réalisée à la suite de la découverte par le frottis cervico-utérin, d'une anomalie précancéreuse de la muqueuse du col utérin :

- Soit confirmée par des micro-biopsies réalisées sous contrôle colposcopique ;
- Soit non confirmée car la zone de jonction de l'endocol et l'exocol est inexplorable par la colposcopie.

La conisation du col peut être aussi réalisée à la suite de la découverte, par des biopsies du col d'un cancer in situ ; dans ce cas-là, la conisation permet de confirmer ou infirmer la localisation in situ du cancer car si l'examen histologique approfondi trouve une invasion des tissus sous muqueux, l'attitude thérapeutique sera tout à fait différente.

En effet, la conisation consiste à réséquer un cône de tissus dont :

- La base est assez large,
- Elle est constituée de la jonction exocol-endocol et d'une marge extérieure d'au moins 5 mm de tissu d'apparence saine après coloration de l'exocol au lugol;
- La hauteur est constituée par les deux tiers inférieurs du canal cervical.



Figure 43 : Différents types d'anses diathermiques et boules de coagulation (95)

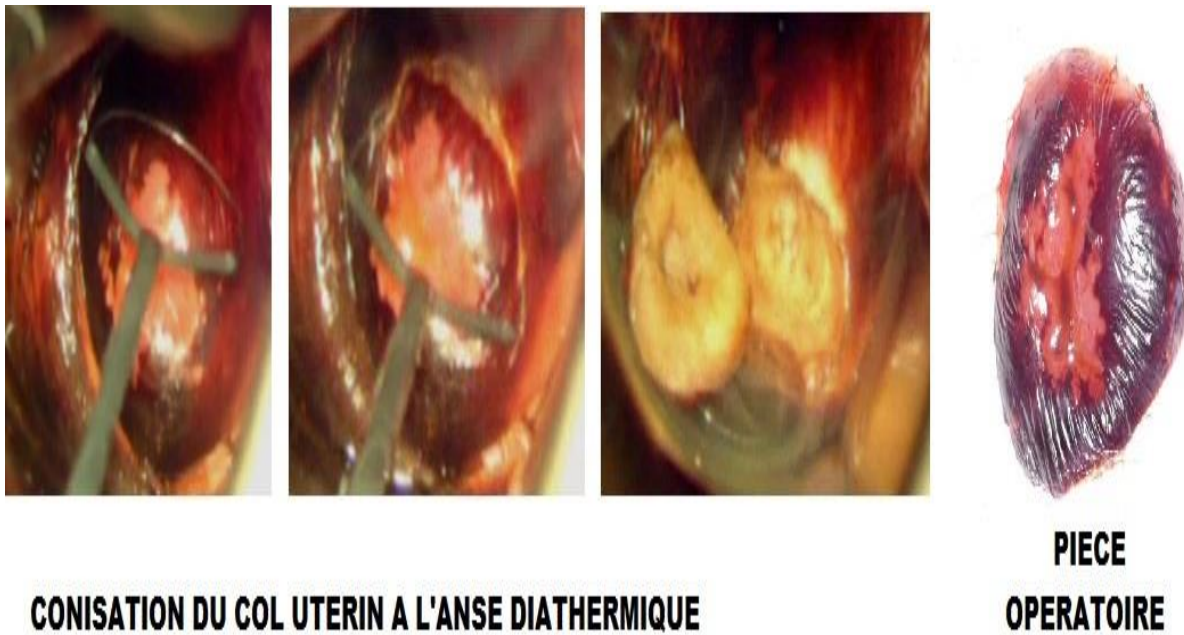


Figure 44 : conisation à l'anse diathermique (96)

Si la RAD n'est pas pratiquée immédiatement après la colposcopie, mais lors d'une seconde consultation (après confirmation histologique de la lésion à traiter), il faut renouveler l'examen colposcopique juste avant le traitement pour s'assurer que la localisation et l'étendue linéaire de la lésion répondent bien aux conditions requises pour une RAD efficace. L'application du soluté de Lugol facilitera la délimitation des contours de la lésion avant de débiter le traitement. Il faut employer un spéculum vaginal électriquement isolé ou un spéculum recouvert d'un préservatif en latex, afin d'éviter tout choc électrique pour la patiente au cas où l'électrode active toucherait le spéculum par accident (bien que ce type d'accident ne provoque aucun dommage tissulaire à cause de la surface de contact relativement large).

La largeur de l'anse de l'électrode doit dépasser celle de la lésion et de la zone de remaniement à enlever. La hauteur de l'anse doit être d'au moins 5 mm.

Lorsqu'une lésion affecte le canal endocervical, il est peu probable qu'on réussisse à la retirer avec la technique habituelle du passage en une seule fois décrit plus haut. En effet, la profondeur atteinte avec cette approche n'est pas suffisante. On utilise alors une méthode d'excision en deux temps. Quand les lésions affectent le canal, la plupart d'entre elles s'étendent sur une hauteur de moins d'1 cm dans le canal endocervical. Cependant, chez les femmes plus âgées et dans les cas de CIN 3, ces lésions peuvent être plus étendues et nécessiter l'excision d'une deuxième couche tissulaire comportant uniquement du tissu du canal endocervical.

Le traitement par RAD auquel nous faisons référence ici ne s'adresse qu'aux types de lésions exposées.

2.3. Traitements médicaux (98, 99, 100, 101,102, 103) :

Parmi les nombreux traitements médicamenteux étudiés, certaines substances ne semblent pas efficaces dans les CIN alors que d'autres aboutissent à des taux de régressions significativement plus élevés que ceux obtenus par un placebo.

Parmi les substances qui n'ont pas fait la preuve de leur efficacité figurent le difluorométhylornithine (DFMO) qui est un inhibiteur d'un enzyme de la biosynthèse des polyamines, les folates et le carotène.

Parmi les substances qui se sont révélées efficaces dans des essais randomisés pour le traitement des CIN de haut grade figurent les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), qui est impliquée dans la carcinogenèse chez l'homme, l'indole-3- carbinol, qui est un composant phytochimique abondant dans le chou, l'interféron administré par voie intramusculaire, les dérivés de l'acide rétinoïque dont le bénéfice thérapeutique semble plus évident pour les CIN2 que pour les CIN3 et le cidofovir lorsqu'il est appliqué sur le col utérin.

Des études pilotes non randomisées ont montré des résultats prometteurs pour l'acide 5 amino-lévunilique utilisé comme agent photosensibilisant, mais ces résultats doivent être confirmés dans des essais randomisés.

3. Indications thérapeutiques (104, 105) :

La prise en charge thérapeutique ne devrait concerner que des lésions prouvées par l'examen histologique d'une biopsie dirigée. Dans ce cas, la colposcopie associée à la cytologie et à l'examen histologique permet de poser les indications thérapeutiques et de choisir la modalité thérapeutique la plus adaptée.

Les CIN sont des lésions asymptomatiques. Leur traitement n'est justifié que pour éviter leur évolution vers un cancer.

Une résection à l'anse diathermique peut être proposée :

- Dans le cas d'aggravation d'une CIN1 ou leurs persistantes au-delà de 2 ans ou la survenue d'une CIN I associée à des HPV oncogènes 16,18 à condition que la jonction pavimento-cylindrique soit complètement explorable.
- Si CIN2 ou CIN3
- Si la lésion s'étend dans le canal endocervical, sa limite distale ou crâniale doit être visible ; elle ne doit pas dépasser plus de 1 cm en profondeur.
- Il n'existe aucun signe de cancer invasif ou de dysplasie glandulaire .
- -Il n'existe aucun signe de maladie inflammatoire pelvienne, de cervicite, de trichomoniose vaginale ,de vaginose bactérienne, d'ulcère ano-génital ou de saignement.
- Si la femme a récemment accouché, l'accouchement doit avoir eu lieu depuis au moins trois mois.
- Pour les femmes souffrant d'hypertension, la tension doit être régulièrement contrôlée.
- En cas d'adénocarcinome in situ sous réserve de conditions qui doivent être toutes remplies :
 - Si désir de grossesse ;
 - Technique de traitement de la pièce avec coupes semi-sérialisées ;
 - Patiente acceptant et comprenant la nécessité d'un suivi régulier et rapproché (1 an) avec frottis et curetage endocervical ;
 - Patiente informée du risque de rechutes et des méthodes de surveillance peu sensibles.

La conisation est complétée souvent par une hystérectomie chez les patientes ne désirant plus d'enfants, même en cas d'exérèse in sano. La résection à l'anse diathermique n'est pas un traitement efficace des adénocarcinomes in situ du col utérin.

- Cas particulier de la conisation diagnostique (106, 107, 108, 109) :

Lorsque la colposcopie est non satisfaisante du fait d'une jonction pavimento-cylindrique non entièrement visible, une conisation à but diagnostique est indiquée en cas de FCV de haut grade, et ce quels que soient les constatations colposcopique et/ou le résultat d'un éventuel prélèvement histologique. 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 ce cas, il est impératif que la conisation soit suffisamment haute 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 pourra être préférée à une RAD. L'alternative est la conisation à l'aiguille fine aussi appelée « straight wire excision of the transformation zone » (SWETZ) par les Anglo-Saxons. Le principe est de remplacer l'anse de résection par une pointe monopolaire extrêmement fine, d'un diamètre équivalent à celui d'une anse de résection.

L'hystérectomie de première intention, elle apparaît à la fois excessive et inadaptée. Elle comporte un risque de sous-traitement en cas de lésions micro-invasives ou invasives méconnues au bilan préopératoire et ne garantit ni l'absence de

récidives 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. 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.

4. Complications post-thérapeutiques :

4.1. Complications immédiates (110) :

- Peu de femmes se plaignent de douleurs post-opératoires. Toutefois, si c'est le cas, il s'agit en général de contractions utérines. La patiente pourra alors recourir aux antalgiques par voie orale comme l'acétaminophène ou l'ibuprofène.
- L'hémorragie : elle peut exceptionnellement nécessiter une transfusion sanguine ou une reprise chirurgicale immédiate.

Dans notre étude 2 patientes soit 6,4% des cas avaient présenté une complication immédiate qui était l'hémorragie.

4.2. Complications tardives (110, 111):

- L'hémorragie tardive : elle survient quelques jours après l'intervention (jusqu'à 2 semaines après la conisation).

Elle peut nécessiter la mise en place d'un tamponnement par une mèche vaginale (tampon), voire une reprise au bloc opératoire pour coaguler ou suturer la zone qui saigne. De façon exceptionnelle, une transfusion pour compenser les saignements, peut être nécessaire.

- L'infection :
- La cervicite : les taux d'infection sont légèrement supérieurs pour la résection à l'anse diathermique en comparaison à la cryothérapie.
- La maladie inflammatoire pelvienne : il s'agit de l'endométrite et de la

salpingite qui sont plus grave que la cervicite, et qui nécessite un traitement plus intensif. Les taux de maladie inflammatoire pelvienne après la cryothérapie et la résection à l'anse diathermique sont équivalents.

– La sténose du col :

En théorie, il faudrait différencier la sténose vraie présentant un rétrécissement circulaire de l'orifice cervical, de la synéchie qui correspond à un accolement partiel ou total (en général central) des berges cervicales.

Elle peut gêner ou empêcher les règles de s'écouler entraînant une hématométrie qui est source d'aménorrhée, de tension et de douleurs pelviennes majorées en période de règle (La dysménorrhée secondaire).

Les autres conséquences des sténoses cervicales sont: une infertilité (par non progression des spermatozoïdes), la surveillance du col qui devient difficile et donc nuisible à la qualité des frottis de surveillance, et sur le plan obstétrical, la sténose du col utérin semble entraîner un risque accru de césarienne par dystocie cervicale et de déchirure du col à l'accouchement.

Un traitement de la sténose est requis en cas d'infertilité, de crypto ménorrhée douloureuse ou d'aménorrhée. Ces traitements peuvent aussi se discuter si le prélèvement endocervical est impossible.

La nature des traitements est variable en fonction de l'importance et des conséquences de la sténose. En cas de simple gêne au prélèvement endocervical, une incision au bistouri froid est réalisée lors de la consultation peut être suffisante. Lors de sténose plus marquée, on aura recours à une vaporisation laser de l'orifice obstrué (pour essayer d'avoir un équivalent d'éversion de la muqueuse endocervicale) associée à une dilatation cervicale à la bougie (voire utilisation de laminaire). En cas de stérilité, si la dilatation n'est pas suffisante pour obtenir une grossesse, on pourra avoir recours à une insémination intra-utérine voire à une FIV. Lors d'échecs des techniques

précédentes, il pourra être discuté la réalisation d'une stomatoplastie bi-commissurale au bistouri ou au laser.

- La fistule : les fistules vésico-vaginales ou recto-vaginales surviennent tardivement après la résection à l'anse diathermique. Il s'agit de brûlure involontaire du vagin autour de la vessie et du rectum, provoquant la nécrose du tissu et créant la fistule. Les femmes se plaignent de fuites involontaires d'urine ou de matières fécales par le vagin, avec ou sans douleurs, ou signes d'infection.

La béance cervico-isthmique peut être tardivement à l'origine :

- De fausse-couche et d'avortements tardifs au cours du deuxième trimestre de la grossesse.
- D'accouchements prématurés avec souvent une prématurité sévère.
- De morbi-mortalité néonatale non négligeable.

La prise en charge consiste à maintenir un repos plus précoce et plus rigoureux lors d'une grossesse future. Ainsi que la réalisation d'un cerclage prophylactique du col utérin.

Il est placé entre 13 et 16 SA, décidé en début de grossesse et tenant compte des antécédents obstétricaux. Le but est d'apporter un soutien mécanique au col de l'utérus.

Aucune patiente dans notre étude n'avait présenté une complication tardive.

5. L'importance des marges de résection (112, 113, 114, 115, 116, 117):

En cas d'exérèse « in sano », les risques de lésions résiduelles ou de récurrence sont de 2 à 8 %. Le statut « in sano » dépend du type de lésion traitée. S'il s'agit d'une CIN3, une sécurité de 3 mm est satisfaisante, en cas de carcinome micro-invasif une sécurité d'au moins 7 mm est nécessaire, enfin pour les adénocarcinomes in situ une marge de 1 cm semble nécessaire sans pouvoir toutefois nous rassurer totalement. En cas

d'adénocarcinome in situ, du fait de l'anatomie des cryptes glandulaires et du caractère multifocal, une exérèse avec une sécurité de 1 cm expose encore à un risque de 20 % de lésions résiduelles avec toutefois aucun adénocarcinome invasif.

En cas d'exérèse « non in sano », il y a 30 à 40 % de lésions résiduelles ou de récurrences. La récurrence est plus fréquente en cas de marges endocervicales pathologiques que quand il s'agit des marges exocervicales qui ne sont pas saines. En cas d'adénocarcinome in situ dont l'exérèse est en zone pathologique, il y a environ 60 % de lésions résiduelles et 8 à 20 % d'adénocarcinome invasif.

Toutefois, en dehors du cas des adénocarcinomes in situ, le statut des marges d'exérèse n'est pas une raison de reprise chirurgicale car dans 65 % des reprises immédiates, il n'est pas retrouvé de lésion. En revanche, en cas de cytologie anormale persistante après le traitement non in sano, il est retrouvé jusqu'à 71 % de lésions.

Le type histologique, nous l'avons vu avec l'adénocarcinome in situ, peut quant à lui interférer dans le risque de lésions résiduelles ou de récurrence.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature la relation possible entre la taille de la lésion initiale et le risque de récurrence après traitement. Mais plus la lésion est importante en taille, plus l'exérèse a des chances d'être « non in sano ».

La détection d'HPV-HR post-traitement est un meilleur prédicteur d'échec du traitement que le statut des marges de résection.

Toutes les pièces de conisation avaient des marges d'exérèse in sano.

6. Etude histologique de la pièce de conisation (105, 118):

Le diagnostic repose sur l'examen histologique de la pièce de conisation. Le frottis ou la biopsie ne sont pas suffisants pour poser une indication d'hystérectomie ou orienter la prise en charge thérapeutique.

Le compte-rendu anatomopathologique devra comprendre les items suivants :

- type histologique des lésions : néoplasie intra-épithéliale (grade : CIN 1 /CIN 2/CIN 3-CIS), carcinome épidermoïde, adénocarcinome ;
- taille de la tumeur en surface du revêtement épithélial (en mm) ;
- extension tumorale en profondeur dans la paroi cervicale (non invasif/micro-invasif = invasion < 5 mm en profondeur et < 7 mm en largeur/invasif) ;
- emboles carcinomateux (non vus/présents) ;
- limites chirurgicales endo/exocervicales : saines oui/non. Si oui, donner la marge (distance minimale entre lésion et limite de résection). Si non, préciser quel type de lésion est sur la limite (CIN, carcinome...).

Devant la découverte d'un foyer de micro-infiltration, en fonction de l'âge et du désir de grossesse de la patiente, soit une trachélectomie (exérèse du col utérin, des paramètres et conservation de l'utérus), soit une hystérectomie totale (avec ou sans conservation des annexes) sera réalisée.

Nous disposons aujourd'hui de suffisamment de données pour nous permettre d'optimiser la prise en charge de chaque patiente et de guider le clinicien dans sa décision thérapeutique. Cette prise en charge repose essentiellement sur une appréciation globale de la patiente dans laquelle la colposcopie a une place essentielle. En pratique, la décision thérapeutique ne peut se limiter au seul résultat d'une biopsie cervicale. Même si elle permet d'améliorer les performances diagnostiques de la colposcopie, la biopsie cervicale ne garantit pas un diagnostic de certitude. Ses performances sont directement liées au choix de la zone biopsiée et dépendent donc

de la taille globale de la lésion cervicale. La valeur diagnostique de la biopsie est ainsi plus souvent prise en défaut pour des lésions de grande taille, atteignant au moins 3 des 4 quadrants du col de l'utérus, que pour des lésions moins étendues. De manière générale, il faut garder à l'esprit que la sévérité des lésions cervicales augmente significativement avec leur taille et qu'une lésion étendue, atteignant plus de 2 quadrants, doit faire craindre le risque de sous-évaluation diagnostique initiale. En plus de la sévérité de l'impression colposcopique, la sévérité des anomalies du FCU de départ influence également la probabilité d'avoir une lésion de type CIN2-3, voire un début d'invasion (CIN2+). Chez des patientes ayant un diagnostic de CIN2 à la biopsie, le risque de diagnostiquer une lésion de type CIN2+ sur la pièce de conisation serait de 37 % pour une patiente ayant un FCV de bas grade et dont l'impression colposcopique est également de bas grade (anomalies colposcopiques mineures) contre près de 70 % en cas de FCV de haut grade avec la présence d'anomalies majeures à la colposcopie. Le risque d'avoir une CIN2+ sur l'analyse de la pièce de conisation pour les patientes ayant un diagnostic de CIN2 à la biopsie est 2,8 fois plus important en cas de FCV haut grade que pour celles ayant un frottis de bas grade (OR : 2,8 ; IC à 95 % : 1,7-4,8 ; $p < 0,0005$). De même, 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 type CIN2+ à la conisation (OR : 1,9 ; IC 95 % : 1,1-3,2 ; $p = 0,014$).

Ainsi dans notre étude, Le résultat de l'étude histologique de la pièce opératoire est :

- Pour les biopsies CIN1 concordant pour 2 soit à 100%.
- Pour les biopsies CIN2 concordant pour 4 soit à 50%.
- Pour les biopsies CIN3 concordant pour 1 soit à 25%.
- Pour les biopsies Carcinome In Situ concordant pour 2 soit à 100%.

Cinquante pour cent des biopsies CIN2 sont revenues en faveur de lésions CIN1 sur les pièces de conisation.

Soixante quinze pour cent des lésions CIN3 sont revenues en faveur de lésions CIN2 sur les pièces de conisation.

V. Suivi post-thérapeutique

1. Intérêt du suivi post-thérapeutique (105, 119, 120) :

La surveillance est indispensable pour détecter des lésions résiduelles ou récurrentes avant leur évolution vers le cancer tant au niveau cervical qu'au niveau vaginal, car ces transformations sont induites souvent par un virus HPV. Celui-ci n'est pas traitable et peut recommencer à perturber les cellules du col qui restent après la conisation.

Elle surviennent le plus souvent lors des premières années. Mais l'augmentation du risque de cancer persiste pendant 20 à 25 ans, y compris chez les patientes hystérectomisées.

Lors de ce suivi, on constate un échec du traitement dans moins de 10% des cas. Il est bien entendu conseillé de faire une biopsie de toutes les lésions persistantes de façon à éliminer avec certitude la possibilité d'un carcinome invasif insoupçonné. Les lésions persistantes seront à nouveau traitées selon les cas.

2. Moyens :

Les méthodes actuelles de surveillance sont les mêmes que celles utilisées pour le dépistage, alors que la situation est différente puisque la population traitée doit être considérée comme à plus haut risque. De plus, ces méthodes paraissent moins performantes en postopératoire.

2.1. Frottis-cervico-vaginal (121):

Les frottis effectués après conisation semblent avoir une sensibilité et une spécificité moins élevées que lors du dépistage. Ceci peut s'expliquer par :

- La petite taille des lésions résiduelles
- Les difficultés de prélèvement liées aux modifications anatomiques postopératoires
- La fréquence d'anomalies inflammatoires qui accompagnent le processus de réparation.

2.2. Test au papillomavirus humain (122, 123):

L'élément le plus déterminant du risque de récurrence est la présence d'une infection HPV à haut risque en post-thérapeutique à 6 mois.

L'HPV n'étant pas cultivable, seule l'identification du génome viral dans les cellules du col de l'utérus par technique de biologie moléculaire peut être utilisée, sur prélèvements muqueux à la cytobrosse et biopsiques.

La performance du dépistage des lésions résiduelles par le typage HPV était significativement supérieure à celle du frottis cervico-vaginal.

2.3. Colposcopie (121, 124):

Les colposcopies effectuées après conisation semblent être moins performantes. Leur interprétation est rendue difficile par :

- La modification des reliefs anatomiques ;
- La difficulté à appréhender le niveau de la zone de jonction squamo-cylindrique ;
- La présence de phénomènes de ré épithélialisation métaplasiques faussement inquiétants.

D'autant plus qu'il s'agit d'une patiente âgée, d'une résection profonde ou ayant nécessité une coagulation per-opératoire complémentaire.

L'apport du curetage endocervical semble également peu contributif dans la mesure où sa négativité ne permet pas d'être rassurée. Quant au rôle de la micro-colposcopie utile dans la détection de lésions endocervicales, il peut être limité par l'accessibilité de l'endocol chez les patientes opérées dont le canal endocervical semble trop étroit pour introduire l'endoscopie de 4mm.

3. Modalités (125):

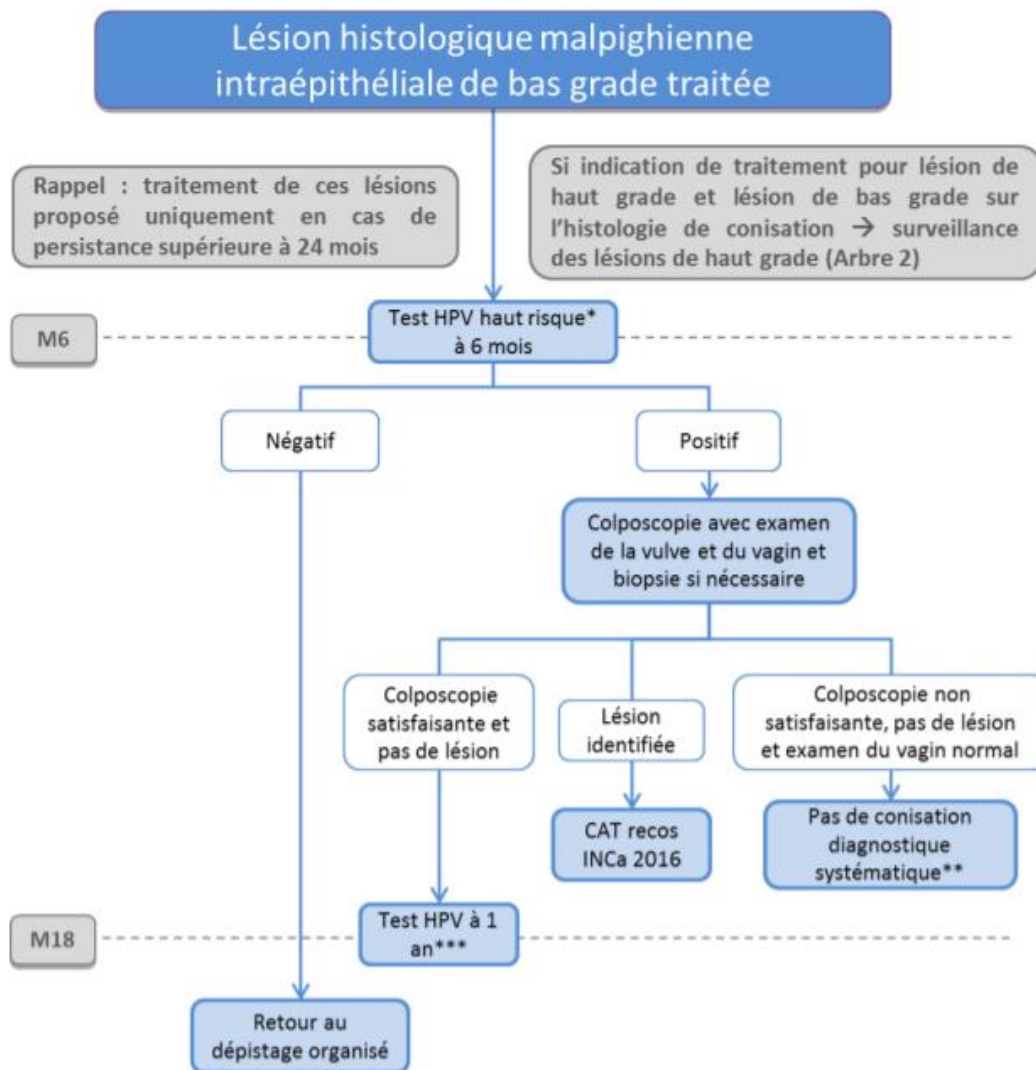


Schéma 2 : conduite à tenir après lésion intraépithéliale de bas grade traitée (126)

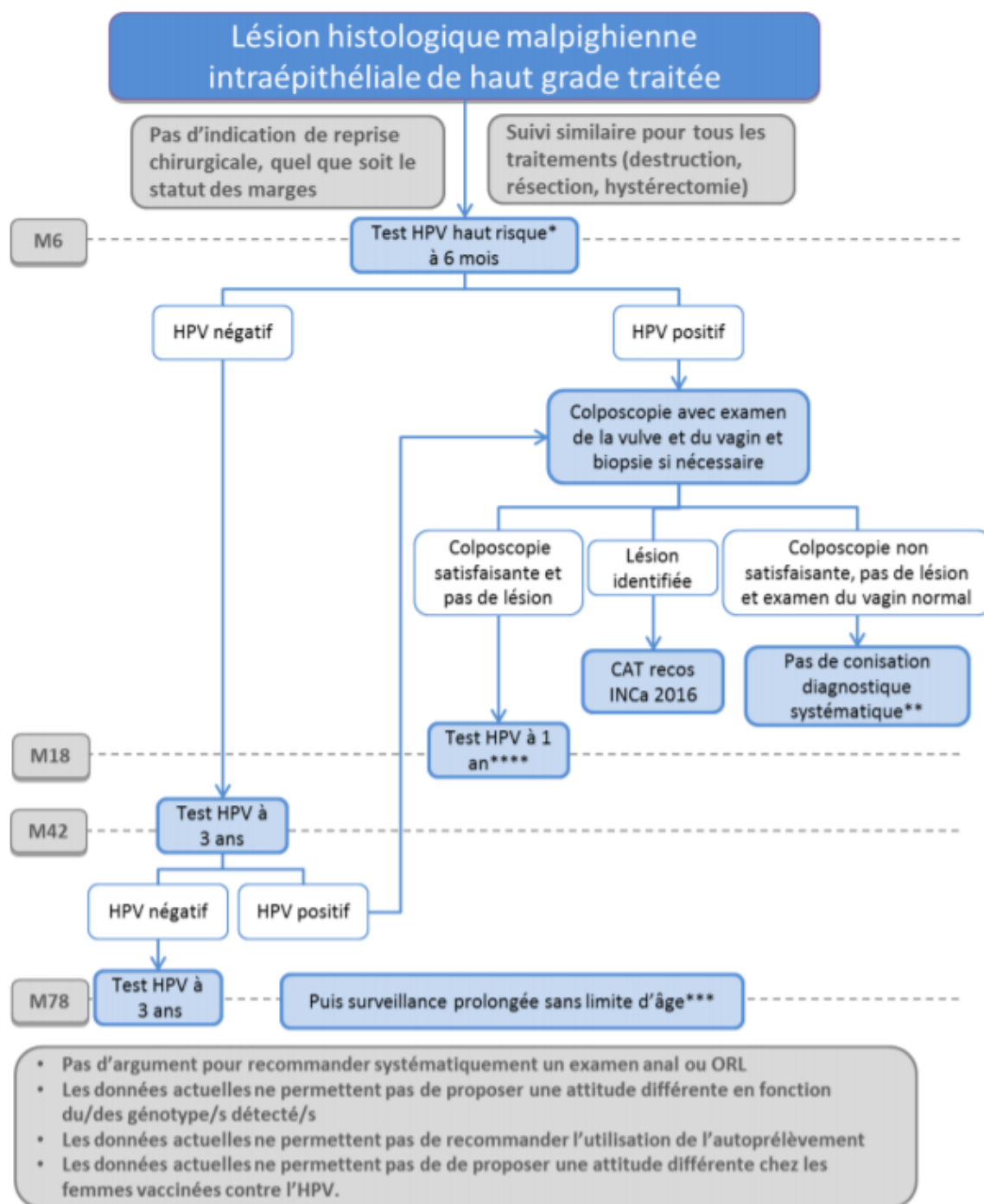


Schéma 3 : conduite à tenir après lésion intraépithéliale de haut grade traitée (126)

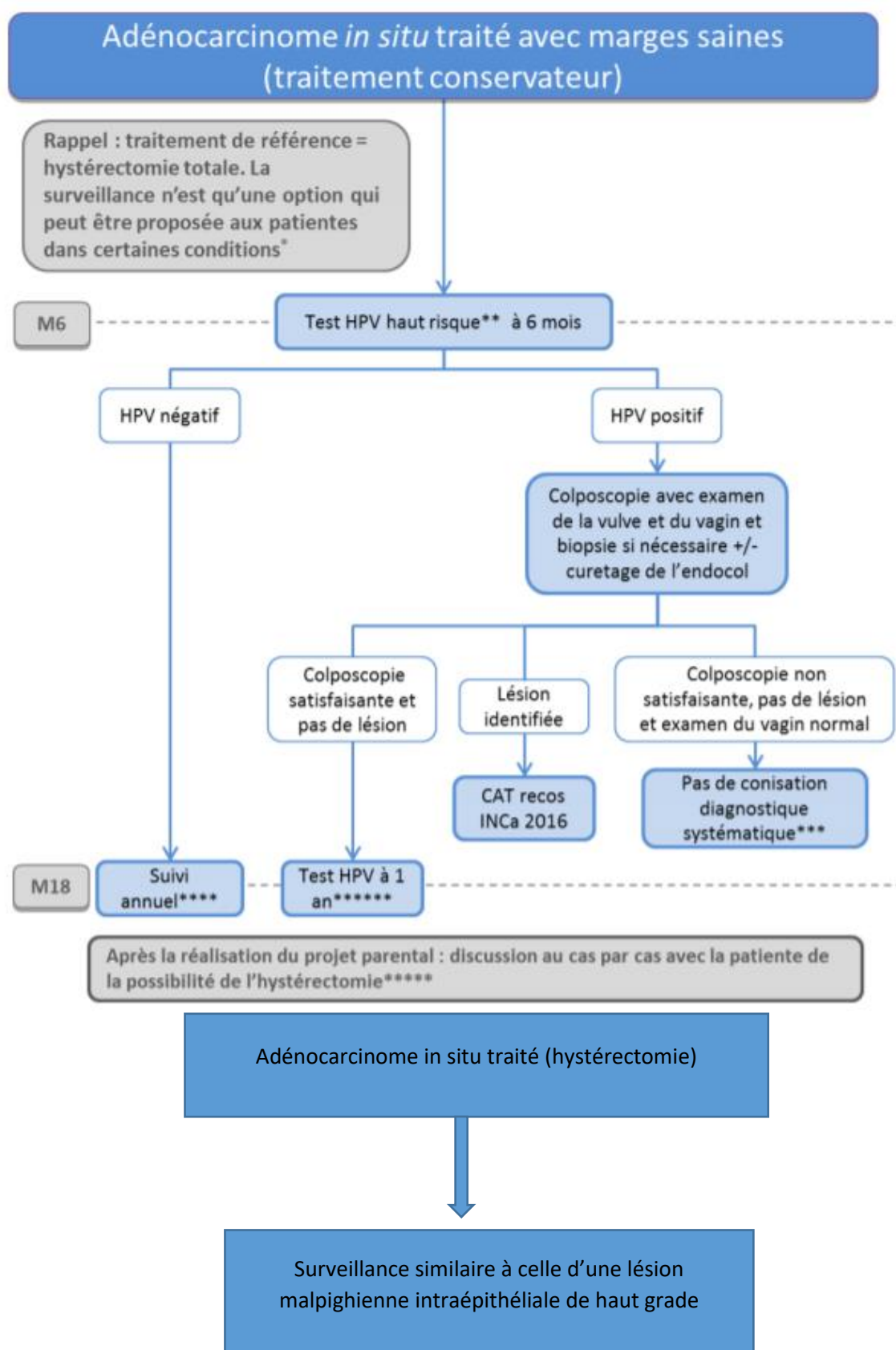


Schéma 4 : conduite à tenir après un traitement conservateur d'un adénocarcinome *in situ* avec marges saines (126)

VI. Corrélation de la conisation a l'anse diathermique et les autres techniques de conisation (127):

La conisation est le traitement de référence des lésions intraépithéliales de haut grade du col utérin. Elle consiste à réséquer un cône de col utérin autour de l'orifice cervical, emportant ainsi la lésion et la zone de jonction pavimento-cylindrique. Réalisée initialement au bistouri froid puis au laser, elle est actuellement pratiquée à l'aide d'une anse diathermique connectée au bistouri électrique.

L'intérêt de l'exérèse à l'anse diathermique réside dans la multitude des anses qui sont de tailles et de formes différentes (rondes ou triangulaires) permettant de choisir celle qui s'adapte au mieux à l'aspect de la lésion et à la morphologie du col utérin.

Plusieurs types de conisation sont décrits dans les recommandations INCa 2016 selon le tableau clinique. L'électroréssection à l'anse diathermique est le traitement de référence des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade lorsque la colposcopie est satisfaisante. Elle est également indiquée dans d'autres situations : lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade persistantes pendant plus de 2 ans ; discordance entre atypies cytologiques de haut grade et lésion histologique de bas grade, d'autant plus si la colposcopie n'est pas satisfaisante.

Lorsque la colposcopie n'est pas satisfaisante, une exérèse haute est recommandée. La technique de cette exérèse haute n'est pas décrite et laisse supposer que l'on peut recourir au bistouri électrique ou au laser CO2.

Cependant, des anses triangulaires de Fisher allongées sont disponibles et permettent d'obtenir des cônes de 20 mm de profondeur. L'obtention de marges saines est souhaitable, mais ne modifie pas la stratégie post-thérapeutique des lésions

histologiques de haut grade. S'il s'agit d'un adénocarcinome in situ, de localisation très souvent endocervicale, une exérèse cylindrique est recommandée.

Un bistouri froid ou électrique en section pure peut être utilisé. La pièce opératoire n'est plus conique mais cylindrique, pour atteindre les cryptes glandulaires à la fois en profondeur et en largeur. La cylindrectomie optimise ainsi les chances d'obtenir des marges saines par rapport à une exérèse haute par conisation. Les limites d'exérèse doivent être indemnes d'artefacts thermiques, compte tenu de l'importance de l'interprétation des marges dans la stratégie de prise en charge.

Les principaux risques et complications de la conisation sont la récurrence post-thérapeutique, la sténose cervicale gênant la surveillance, et la morbidité obstétricale. L'exérèse d'une néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) est associée à un taux de 3 à 47 % de marges non saines, quelle que soit la technique utilisée. Ce taux est de 16 à 25 % après résection à l'anse diathermique.

La fréquence des récurrences post-thérapeutiques de haut grade est de 18 % en cas de marges non saines et de 3 % en cas de marges saines. Le risque de récurrence est, certes, augmenté, mais reste relativement modéré, ce qui explique le non recours systématique à la conisation itérative. Des méta-analyses récentes confirment que les risques d'exérèse non in sano, de maladie résiduelle ou de récurrence postthérapeutique ne sont pas significativement augmentés après conisation à l'anse par rapport au bistouri froid.

Le risque de sténose cervicale après conisation est classiquement inférieur à 4 %. Cependant, la définition de la sténose n'est pas claire dans la littérature. Dans les méta-analyses qui séparent la sténose clinique de la sténose colposcopique, c'est-à-dire la colposcopie post-thérapeutique non satisfaisante, la fréquence est de 4 % et 34 % respectivement. Comparé au bistouri froid, la conisation à l'anse diathermique provoque moins de sténose cervicale, mais la différence n'est pas significative. Le suivi

colposcopique est donc facilité. L'âge avancé (> 45 ans) est un facteur de mauvais pronostic. Une augmentation de la morbidité obstétricale (accouchements prématurés, pertes fœtales, petit poids de naissance) et de la mortalité périnatale chez les femmes conisées a été observée dans les premières méta-analyses, mais ne concernaient pas les résections à l'anse diathermique. La dernière méta-analyse montre que la conisation à l'anse augmente aussi le risque d'accouchement prématuré, de façon proportionnelle à la taille du cône réséqué.

La réalisation de la conisation sous colposcopie permet d'optimiser la qualité de l'exérèse. Les pièces opératoires sont de plus petit volume que celles obtenues sans colposcopie concomitante, sans que cela n'impacte les marges de l'exérèse. L'expérience du chirurgien qualifié en colposcopie est déterminante. En réalisant la résection latéralement et à vitesse constante, l'épithélium reste intact, permettant une analyse optimale des marges de résection. Les taux de résection non in sano et de berges altérées par les artefacts thermiques sont également diminués. Cette notion d'expérience chirurgicale a motivé l'apprentissage de la conisation par simulateur dans certains centres. Le simulateur analyse le score de performance qui est fonction de l'expérience chirurgicale et participe à la progression du chirurgien avec un réalisme et une acceptabilité jugés très satisfaisants. Le mode d'anesthésie pourrait également avoir une influence. La conisation sous anesthésie locale diminue la taille des pièces opératoires sans augmenter le risque de marges non saines.

La présence de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade sur les marges d'exérèse est le meilleur indicateur de maladie résiduelle. Cependant, les artefacts d'électrocoagulation induisent des altérations histologiques rendant l'analyse histologique difficile ou impossible avec des limites sur environ 0,5 mm. Ces artefacts sont particulièrement gênants dans les lésions glandulaires. Pour les limites profondes, il faut se rappeler que les lésions de haut grade peuvent coloniser des glandes

endocervicales sur une profondeur allant jusqu'à 5 mm et que les adénocarcinomes peuvent s'étendre bien au-delà de la masse identifiée à l'imagerie, le long du canal endocervical pour les lésions in situ, et dans l'épaisseur du mur cervical pour les lésions infiltrantes.

VII. Prévention du cancer du col utérin :

1. La prévention primaire (128):

Le principe essentiel d'une approche globale de prévention et de lutte contre le cancer du col est de délivrer des interventions efficaces à certains moments clés de la vie suivant les opportunités offertes par l'évolution naturelle de la maladie.

1.1. Information, éducation et communication :

L'information à propos des vaccins contre le VPH et du cancer du col est particulièrement importante à cet égard. Un des moyens éventuels de faire participer les parents est de fournir des informations à ce sujet aux femmes plus âgées et aux mères des filles auxquelles le vaccin sera proposé. L'obtention d'un consentement éclairé à cette vaccination peut offrir une autre occasion d'informer les parents et les filles sur les questions ayant trait à la santé des adolescents ou sur le dépistage du cancer du col. Des messages soigneusement mis au point sont essentiels pour informer les communautés, les parents, les enseignants, les adolescents et autres parties prenantes sur le vaccin antiVPH, les infections à VPH, le cancer du col et les services disponibles. Les rumeurs et la désinformation peuvent rapidement saper les programmes engagés si les raisons pour lesquelles seules les filles sont visées ne sont pas expliquées de manière transparente et avec doigté.

Il convient de recourir à des campagnes nationales d'éducation pour l'adoption du vaccin afin de mieux sensibiliser les communautés au cancer du col utérin et à sa prévention. L'éducation permet de réduire les comportements sexuels à haut risque.

1.2. Prévention de l'infection par le Papillomavirus humain :

La protection sexuelle :

Le condom diminue le risque d'infection par les HPV lorsqu'il est utilisé :

- lors de tout contact entre les organes génitaux ;
- pendant toute la durée de la relation sexuelle
- à chaque relation sexuelle.

La circoncision masculine lorsque celle-ci est appropriée et pertinente.

Lutter contre le tabagisme.

1.3. La vaccination prophylactique (99):

Les vaccins prophylactiques « classiques » à base de virus vivants atténués ou inactivés n'ont pas pu être utilisés pour le vaccin HPV pour deux raisons : l'impossibilité de cultiver le virus in vitro et le risque à administrer chez l'Homme des génomes viraux contenant des oncogènes. L'approche « pseudo-particules virales » (PPV) permet de résoudre ces deux difficultés.

Les pseudo-particules virales (**Figure 45**) ont une conformation quasi-identique à celle du virus sauvage, mais sont totalement dépourvues de matériel génétique. Elles sont obtenues par l'assemblage spontané de 72 copies de la protéine principale de la capside, la protéine L1, dans le milieu de culture. Celle-ci est exprimée par un système cellulaire « *Saccharomyces cerevisiae* ou cellules d'insectes infectées par un baculovirus » dont le génome a été recombiné avec le gène codant la protéine. Les pseudo-particules virales ne sont donc, par construction, ni infectieuses ni oncogènes.

La protéine L1 est spécifique du type de PVH. En fonction des vaccins, entre 2 et 9 types de pseudo-particules virales sont donc utilisées.

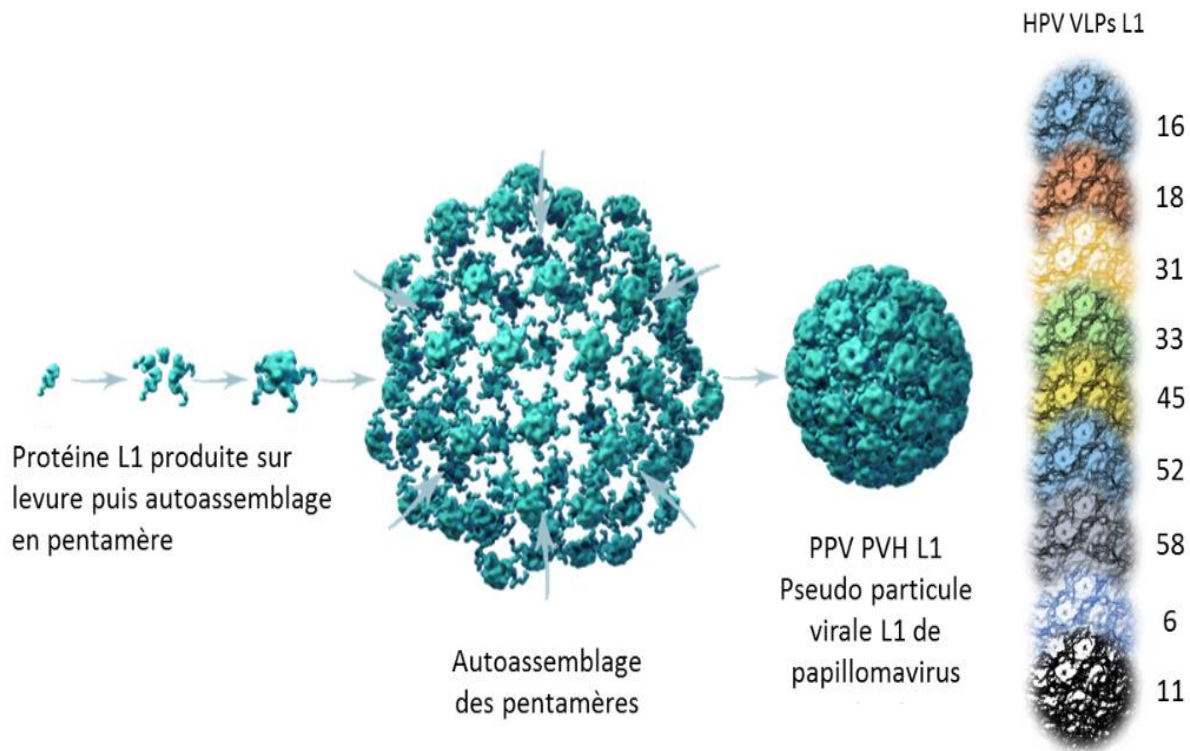


Figure 45 : Pseudo particules virales (129)

Après injection intramusculaire, les pseudo-particules virales L1 induisent des titres d'anticorps sériques neutralisants très élevés, beaucoup plus qu'après infection naturelle. Chez les vaccinés, les anticorps sont le principal, sinon le seul, mécanisme de protection contre les PVH. Au niveau de l'appareil génital féminin, ces anticorps IgG diffusent à partir du plasma dans le mucus cervico-vaginal selon deux mécanismes : une exsudation directe passive « les anticorps passent entre les cellules de l'épithélium » et une transsudation active « les anticorps transitent à travers les cellules » conduisant à des titres d'IgG environ dix fois plus élevés localement que ceux présents dans le plasma. Lors d'une exposition aux papillomavirus humains, la présence des anticorps spécifiques les empêche d'infecter leurs cellules cibles : les cellules basales de l'épithélium muqueux.

Trois vaccins sont indiqués en prévention des maladies génitales induites par les papillomavirus humains. Les pseudo-particules virales L1 des PVH 16 et 18 sont présentes dans un seul vaccin « Cervarix ». Les deux autres vaccins contiennent également les pseudo-particules virales L1 des types 6 et 11 « Gardasil », et celles des types 31/33/45/52/58 « Gardasil 9 ».

La date des injections de :

« Cervarix » est : 0, 1 et 6 mois

« Gardasil » est : 0, 2 et 6 mois

Selon le Comité technique des vaccinations (CTV) et le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France (9 mars 2007), en France, le vaccin anti-HPV est recommandé chez toutes les jeunes filles de 14 ans, afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection par ces virus (schéma 6). Ce vaccin doit également être proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

Toutefois, la vaccination anti-HPV n'est pas encore recommandée par les autorités de santé au Maroc.

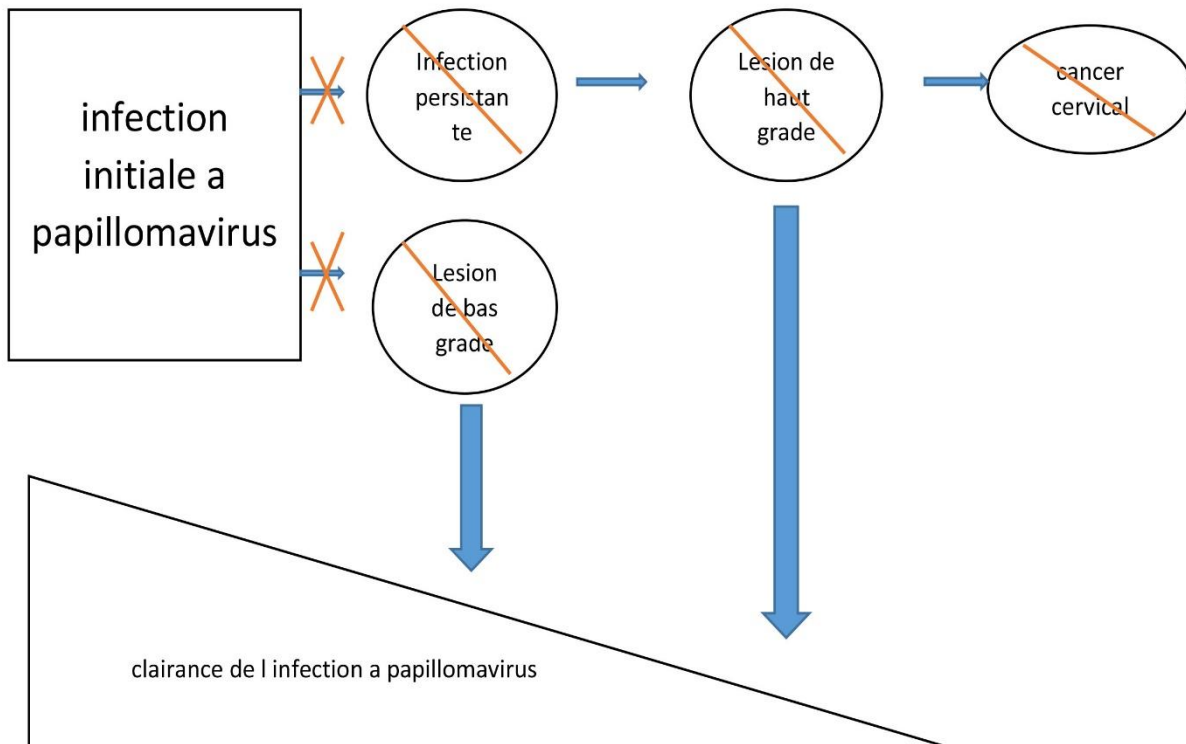


Schéma 5 : clairance après vaccination anti-HPV

2. La prévention secondaire (130, 131, 132, 133):

La prévention secondaire du cancer du col est par le dépistage des lésions précancéreuses et le diagnostic précoce suivi d'un traitement efficace, alors que la prévention tertiaire implique le diagnostic et le traitement des cas confirmés de cancer.

La meilleure approche pour faire face à cette maladie est de le rendre possible pour les femmes de rechercher la prévention primaire ou secondaire puisque la prévention tertiaire a peu d'efficacité même dans les meilleurs systèmes de santé. En effet, l'incidence et la mortalité associées au cancer du col utérin ont diminué dans les pays à revenu élevé en grande partie en raison de l'utilisation plus large de la prévention primaire ou secondaire. En revanche, la prévalence et la létalité du cancer du col restent élevées dans de nombreux pays africains en raison de la mauvaise utilisation des méthodes de prévention primaire et secondaire. La plupart des femmes dans ces pays

attendent jusqu'à la phase terminale de la maladie avant de rechercher un traitement, alors que les méthodes de prévention primaire et secondaire restent mal intégrées dans les systèmes de prestation de soins de santé de l'Afrique.

En traitant le cancer du col en Afrique, quelques-uns des défis qui doivent être surmontés comprennent : absence de politiques de contrôle cervical, stratégies et programmes ; informations et des compétences insuffisantes pour gérer la maladie ; manque de données récentes et précises ; coût élevé des vaccins contre le VPH et l'absence des moyens de prévention secondaire; et l'inaccessibilité géographique et les méthodes de prévention tertiaire limitées.

Le retard à chercher la prévention et le traitement des premiers cas de cancer du col utérin primaire est un défi majeur qui doit être surmonté en Afrique. Le retard dans le traitement apporte également d'énormes pertes économiques à la région. La Banque mondiale a estimé que le coût du dépistage du cancer du col de l'utérus tous les cinq ans est de 100 \$ par année, par rapport à 2,600 \$ par année pour le traitement et les soins palliatifs pour le cancer invasif.

Un programme national marocain de lutte contre le CCU basé sur la pratique de l'inspection visuelle après application d'acide acétique a été mis en place en 2010, permettant un dépistage et éventuellement un traitement immédiat des lésions (pré-) cancéreuses. Toutefois ce programme n'a pas été implémenté dans toutes les régions du pays.

Ainsi, la prévention primaire et la prévention secondaire du sens et devraient être le principal objectif de toute tentative pour faire face à la maladie dans la région africaine.

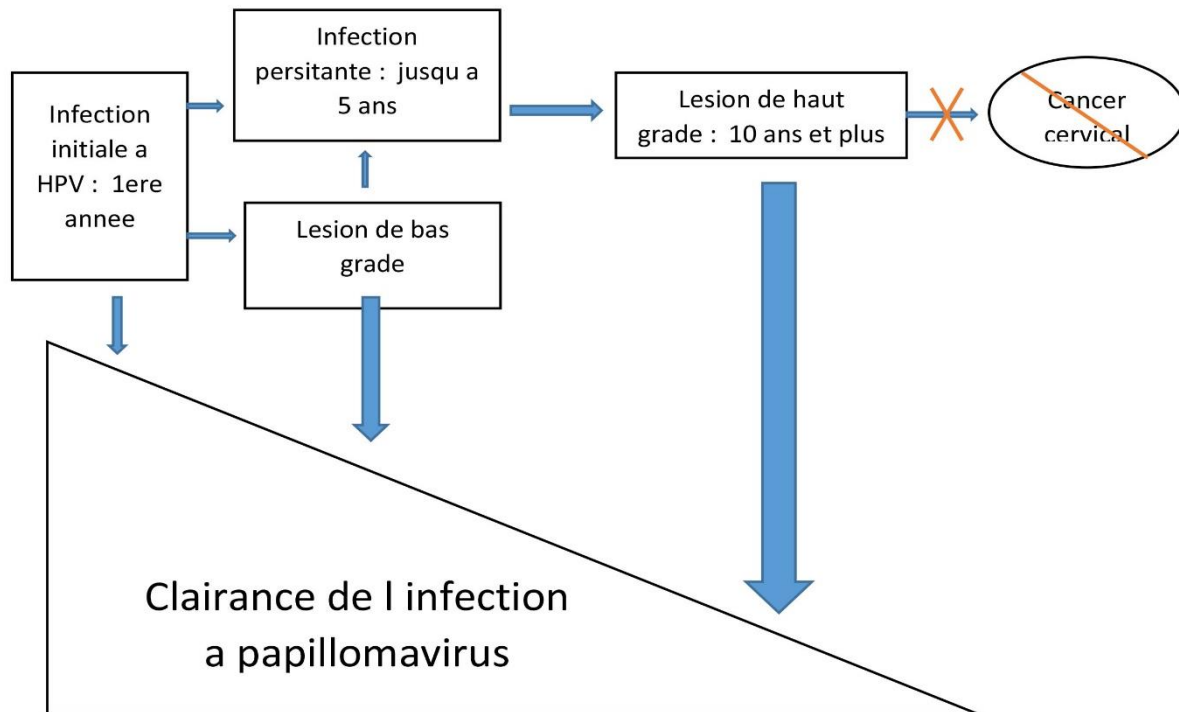


Schéma 6 : clairance après prévention secondaire

CONCLUSION

Au terme de ce travail, nous concluons que 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 colposcopique et les confronter aux données cytologiques et histologiques.

La RAD devra être réalisé sous contrôle colposcopique direct, par un opérateur expérimenté, 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.

Avant d'être un geste chirurgical, la RAD est avant tout un geste colposcopique. Il est indispensable qu'elle soit réalisée par des praticiens ayant une expérience en pathologie cervicale et en colposcopie.

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. La tendance à préférer un traitement par résection à l'anse diathermique semble actuellement plus raisonnable.

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.

RESUMES

RESUME

La dysplasie cervicale se caractérise par une modification anormale des cellules qui constituent la surface du col utérin. Il s'agit d'un état précancéreux, qui peut précéder un cancer invasif de plusieurs années.

Son origine est une infection par le virus du papillome humain (HPV), qui peut se développer après cette contamination virale. D'autres facteurs peuvent favoriser la persistance de ces lésions en diminuant les défenses immunitaires et en aggravant les risques d'infection: les partenaires sexuels multiples, les rapports précoces non protégés, le tabagisme, la transplantation d'organes, le HIV, le diabète...

Certains symptômes peuvent néanmoins apparaître comme :des saignements après les rapports sexuels, des saignements en dehors des périodes de règles, des douleurs pendant les rapports sexuels, des pertes blanches, des douleurs dans la zone pelvienne, une gêne pour uriner, une tension douloureuse avec une envie pressante et continuelle d'aller à la selle (ténesme),des douleurs lombaires. Sachant qu'à un stade précoce, il peut y avoir une lésion sans provoquer de symptôme particulier.

La conisation est réalisée en cas de dysplasie cervicale qui est dépistée par le frottis du col, localisée par la colposcopie et diagnostiquée par la biopsie.

Elle est actuellement pratiquée par résection à l'anse diathermique. Elle est rapide et peu hémorragique. Avec l'anse ronde, l'opérateur débute sur un bord latéral, s'enfonce à la profondeur voulue et déplace l'anse latéralement et à vitesse constante. Il est également possible de réséquer d'avant en arrière. Avec l'anse triangulaire, l'opérateur incise classiquement le col à 12H, puis fait tourner l'anse sur son axe à vitesse constante de façon à extraire le cône. L'hémostase est assurée par une boule à coagulation si nécessaire. La pièce opératoire est repérée par un fil.

La réalisation de la conisation sous colposcopie permet d'optimiser la qualité de l'exérèse. Les pièces opératoires sont de plus petit volume que celles obtenues sans colposcopie concomitante, sans que cela n'impacte les marges de l'exérèse.

Les complications les plus redoutables suite à cette technique sont: l'infection, le saignement, la sténose du col, la fistule, le risque d'accouchement prématuré et l'infertilité.

Nous avons inclus 31 cas de dysplasie traitée par l'anse diathermique au sein de notre formation entre 2016 et 2020 avec une moyenne d'âge de 47,9 ans sur une tranche d'âge comprise entre 29 ans et 70 ans.

Le motif de consultation le plus fréquent est dominé par les métrorragies dans 48,3% des cas.

Dans notre étude, la conisation est réalisé chez nos patientes dont le résultat des frottis cervico-vaginale était dominé par les lésions de haut grade soit de 38,7% des cas.

Les biopsies sous colposcopie étaient en faveur de CIN 2 dans 48,3% des cas

Toutes nos patientes avaient bénéficié de colposcopie dont les tableaux colposcopique correspondaient au Tag 2 dans 90,32 % des cas.

L'étude histologique des pièces de conisation était en faveur de CIN1 dans 54,8% des cas.

La seule complication enregistrée est l'hémorragie chez 2 patientes.

ABSTRACT

Cervical dysplasia is characterized by an abnormal change in the cells that make up the surface of the cervix. It is a precancerous condition, which can precede invasive cancer by several years.

Its origin is an infection with the human papillomavirus (HPV), which can develop after this viral contamination. Other factors can promote the persistence of these lesions by reducing the immune system and increasing the risk of infection: multiple sexual partners, unprotected early intercourse, smoking, organ transplantation, HIV, diabetes ...

However, some symptoms may appear such as: bleeding after sex, bleeding outside of menstruation, pain during sex, white discharge, pain in the pelvic area, discomfort when urinating, painful tension with a pressing and continual urge to have a bowel movement (tenesmus), lower back pain. Knowing that at an early stage, there can be an injury without causing any particular symptoms.

Conization is performed in cases of cervical dysplasia which is detected by the cervical smear, localized by colposcopy and diagnosed by biopsy.

It is currently performed by diathermic loop resection. It is rapid and has little bleeding. With the round shackle, the operator starts on a side edge, sinks to the desired depth and moves the shackle sideways and at constant speed. It is also possible to resect from front to back. With the triangular shackle, the operator conventionally incises the neck at 12 o'clock, then rotates the shackle on its axis at constant speed in order to extract the cone. Hemostasis is provided by a coagulation ball if necessary. The operative part is marked with a wire.

Performing the conization under colposcopy optimizes the quality of the excision. The surgical specimens are of smaller volume than those obtained without concomitant colposcopy, without this impacting the margins of the excision.

The most formidable complications following this technique are: infection, bleeding, cervical stenosis, fistula, risk of preterm delivery and infertility.

We included 31 cases of dysplasia treated by the diathermic loop in our training between 2016 and 2020 with an average age of 47.9 years over an age range between 29 years and 70 years.

The most frequent reason for consultation is dominated by metrorrhagia in 48.3% of cases.

In our study, conization is performed in our patients whose cervico-vaginal smear result was dominated by high-grade lesions, ie 38.7% of cases.

Colposcopy biopsies favored CIN 2 in 48.3% of cases

All our patients had undergone colposcopy whose colposcopic pictures corresponded to Tag 2 in 90.32% of cases.

Histological study of the conization pieces favored CIN1 in 54.8% of cases.

The only recorded complication is haemorrhage in 2 patients.

الملخص

يتميز خلل التنسج العنقي بتغير غير طبيعي في الخلايا التي يتكون منها سطح عنق الرحم. إنها حالة سرطانية يمكن أن تسبق السرطان الغازي بعدة سنوات.

أصله هو عدوى بفيروس الورم الحليمي البشري (HPV) ، والذي يمكن أن يتطور بعد هذا التلوث الفيروسي. عوامل أخرى يمكن أن تعزز استمرار هذه الآفات عن طريق الحد من جهاز المناعة وزيادة خطر الإصابة: شركاء جنسيون متعددون ، اتصال مبكر غير محمي ، التدخين ، زرع الأعضاء ، فيروس نقص المناعة البشرية ، مرض السكري ...

ومع ذلك ، قد تظهر بعض الأعراض مثل: نزيف بعد الجماع ، ونزيف خارج الدورة الشهرية ، وألم أثناء الجماع ، وإفرازات بيضاء ، وألم في منطقة الحوض ، وعدم الراحة عند التبول ، وتوتر مؤلم مع إلحاح مستمر وضغط لحركة الأمعاء (الزحير) ، آلام أسفل الظهر. مع العلم أنه في مرحلة مبكرة يمكن أن تحدث إصابة دون التسبب في أي أعراض معينة.

ومع ذلك ، قد تظهر بعض الأعراض مثل: نزيف بعد الجماع ، ونزيف خارج الدورة الشهرية ، وألم أثناء الجماع ، وإفرازات بيضاء ، وألم في منطقة الحوض ، وعدم الراحة عند التبول ، وتوتر مؤلم مع إلحاح مستمر وضغط لحركة الأمعاء (الزحير) ، آلام أسفل الظهر. مع العلم أنه في مرحلة مبكرة يمكن أن تحدث إصابة دون التسبب في أي أعراض معينة.

يتم إجراؤه حاليًا عن طريق استئصال حلقة الإنفاذ الحراري. إنه سريع وقليل النزيف. مع القيد الدائري، يبدأ المشغل من الحافة الجانبية ، ويغرق إلى العمق المطلوب ويحرك القيد جانبيًا وبسرعة ثابتة. من الممكن أيضًا الاستئصال من الأمام إلى الخلف. باستخدام القيد المثلث ، يقوم المشغل بتقطيع العنق بشكل تقليدي عند الساعة 12 ، ثم يقوم بتدوير القيد على محوره بسرعة ثابتة من أجل استخراج المخروط. يتم توفير الإرقاء بواسطة كرة التخثر إذا لزم الأمر. الجزء المنطوق محدد بسلوك.

يؤدي إجراء التنظير المخروطي تحت التنظير المهبلي إلى تحسين جودة الختان. تكون العينات الجراحية أصغر حجمًا من تلك التي تم الحصول عليها بدون تنظير مهبلي مصاحب ، دون أن يؤثر ذلك على هوامش الختان.

المضاعفات الأكثر خطورة التي تتبع هذه التقنية هي: العدوى ، والنزيف ، وتضييق عنق الرحم ، والناصور ، وخطر الولادة المبكرة والعقم.

قمنا بتضمين 31 حالة من حالات خلل التنسج التي تم علاجها بواسطة حلقة الإنفاذ الحراري في تدريبنا بين عامي 2016 و 2020 بمتوسط عمر 47.9 عامًا فوق نطاق عمري يتراوح بين 29 عامًا و 70 عامًا. السبب الأكثر شيوعًا للاستشارة هو النزيف الرحمي في 48.3٪ من الحالات.

في دراستنا ، يتم إجراء التخدير في مرضانا الذين سيطرت على نتيجة مسحة عنق الرحم المهبليّة من قبل آفات عالية الدرجة ، أي 38.7٪ من الحالات.

فضلت خزعات التنظير المهبلي CIN 2 في 48.3٪ من الحالات

خضع جميع مرضانا للتنظير المهبلي حيث تتوافق صور التنظير المهبلي مع العلامة 2 في 90.32٪ من الحالات.

فضلت الدراسة النسيجية للقطع المخروطية CIN1 في 54.8٪ من الحالات.

المضاعفات الوحيدة المسجلة هي النزف في 2 من المرضى.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal – Actualisation 2002. HAS; 2002 Sept.
- [2]. Bernard P., Les néoplasies intraépithéliales de hauts grades du col utérin (CIN). Faculté de Médecine de Grenoble; 2002 Dec.
- [3]. (Bussièrès E, Peiffert D., Les tumeurs de l'endomètre. Faculté de Médecine de Grenoble; 2005 Jun.
- [4]. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide ALD n° 30 – Cancer invasif du col utérin. HAS; 2010.
- [5]. Embryologie de l'appareil génital féminin (Gynécologie–Endocrinologie Pr Catherine Patrat Le 14/10/2016)
- [6]. <https://www.embryology.ch/francais/ugenital/genitinterne05>. Html.
- [7]. Kamina P., Petit bassin et périnée : organes génitaux – Tome 2. Paris : Maloine ; 1995. 156 p.
- [8]. Lansac J, Lecomte P, Marret H. Gynécologie 6e édition Masson 2002. 592 p
- [9]. Magnusson C, baron JA, Correla N, Bergstrom R, Adams Mo ; Breat cancer risk following long term oestrogen and oestrogen–progestin replacement therapy. Int J Cancer 199 ; 81 : 339–44
- [10]. <http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGF/Uterus/Uterus.htm>
- [11]. Netter FH. Atlas d'anatomie humaine. In: 2ème édition. Elsevier–Masson; 2003.
- [12]. Henry Gray (1918) Anatomy of the Human Body
- [13]. http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_28/site/html/iconographie.html

- [14]. Aspects anatomiques et anatomo-pathologiques du col utérin Journal de Radiologie. Volume 85, Issue 9, September 2004, Page 1365
- [15]. Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants, édité par J.W. Sellors et R. Sankaranarayanan
- [16]. Bergman, RA, Afifi, AK, Heidger, PM. Atlas of Microscopic Anatomy- A Functional Approach : Companion to Histology and Neuroanatomy : 2e édition.
- [17]. Young, B, Heath, JW. Wheather's Functionnal Histology : a texte and colour atlas. Churchill Livingstone. 4e edition ; 2000.
- [18]. Ariane Deniset-Besseau(Université Paris-Sud 11) : Imagerie 3D résolue en temps pour l'aide au diagnostic médical : développement d'un système de microscopie de fluorescence multipoints sous excitation à deux photons.
- [19]. 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).
- [20]. Papillomavirus – UCLOUVAIN FDP Virologie www.virologie-uclouvain.be > chapitres > exemples-choisis
- [21]. Swiss Institute of Bioinformatics, Viral Zone. – Available in http://viralzone.expasy.org/all_by_species/5.html)
- [22]. (22) <https://www.papillomavirus.fr/linfection-a-papillomavirus-humain/>
- [23]. HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3069063/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans

- [24]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/synthese_et_recommandations_hpv.pdf
- [25]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/synthese_hpv.pdf
- [26]. 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.
- [27]. 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.
- [28]. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:315-24
- [29]. Monsonego, J, Pathogénie cellulaire et moléculaire du cancer du col., *Med Sci (Paris)*, 1996, Vol. 12, N° 6-7; p.733-44
- [30]. Pathogénie cellulaire et moléculaire du cancer du col. July 2012 *médecine/sciences* 12(6-7):733 DOI: 10.4267/10608/814
- [31]. 40ème Congrès annuel de la SFCPCV 13 et 14 janvier 2017.
- [32]. 41ème Congrès annuel de la SFCPCV 19 et 20 janvier 2018.
- [33]. Institut national du cancer décembre 2016 : recommandations et référentiels. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale.

- [34]. Institut national du cancer décembre 2016 : recommandations et référentiels. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale.
- [35]. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervicoutérin anormal – Actualisation 2002 Recommandation pour la pratique clinique.
- [36]. https://www.reflexions.uliege.be/cms/c_180168/fr/classification-histologique-des-lesions-pre-cancereuses-du-col-de-l-uterus
- [37]. A group of HPV-infected koilocytes on the the bottom right is accompanied by two normal intermediate squamous cells at the top and left. Originally posted to Flickr as CIN 1 /HPV on ThinPrep, Ed Uthman
- [38]. [https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-col-de-l-uterus/maladie/les-tumeurs-malignes.html/Mise a jour2020](https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-col-de-l-uterus/maladie/les-tumeurs-malignes.html/Mise%20a%20jour2020)
- [39]. Marchetta J. Halte aux conisations. Gyn Obst Fert 2009;37:213–215.
- [40]. INSEE 2009.
- [41]. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevidis E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis, BMJ 2008;337: a1284.
- [42]. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet 2006.

- [43]. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Munoz ~ N, HerreroR, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implicationsforscreening and prevention. J Natl Cancer Inst 2006;98:303–15.
- [44]. Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. Int J Cancer 2008;122:428–32.
- [45]. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. Int J Cancer 2006;118: 1481–95.
- [46]. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, Lang J–M, Rosenthal E, Costagliola D, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDHANRS CO4): a prospective cohort study. Lancet Oncol 2009;10: 1152–9.
- [47]. Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, Goodman MT, Engels EA. HPVrelated cancers after solid organ transplantation in the United States. Am J Transplant 2013;13:3202–9.

- [48]. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370:1609-21.
- [49]. [https://www.arcagy.org/infocancer/glossaire.html/mise à jour](https://www.arcagy.org/infocancer/glossaire.html/mise%20%C3%A0%20jour) 2020.
- [50]. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>.
- [51]. Haute autorité de Santé. Recommandations en santé publique : état des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Paris: HAS; 2010, 256p.
- [52]. Guizard AV, Trétarre B. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. [www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations cancers](http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers). Saint Maurice; 2008.
- [53]. Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin : Lésions bénignes du col utérin. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Mise à jour : 01/03/2011 – Mentions légales – © 2010-2011 UMVF – Université Médicale Virtuelle Francophone.

- [54]. Delgado-Rodriguez M, Sillero-Arenas M, Martin-Moreno JM, Galvez-Vargas R. Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:368-76.
- [55]. ANAES. Recommandation pour la pratique clinique. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002
- [56]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/frottis_final_recommandations.pdf
- [57]. Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995;85:793-801.
- [58]. Recommandation INCA 2016-2017.
- [59]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/texte_court_hpv_2013-10-16_15-29-26_79.pdf
- [60]. 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.
- [61]. Reuschenbach M, Clad A, von Knebel Doeberitz C, Wentzensen N, Rahmsdorf J, Schaffrath F, et al. Performance of p16(INK4a)-cytology, HPV mRNA, and HPV DNA testing to identify high grade cervical dysplasia in women with abnormal screening results. *Gynecol Oncol* 2010;119:98-105.
- [62]. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Luthge A, Bergeron C, et al. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol* 2011;121:505-9.

- [63]. 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.
- [64]. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale. Institut national du cancer décembre 2016 : recommandations et référentiels.
- [65]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201308/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08__vf_mel.pdf.
- [66]. 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.
- [67]. 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.
- [68]. Thekkekk N, Richards-Kortum R. Optical imaging for cervical cancer detection: solutions for a continuing global problem. *Nat Rev Cancer* 2008;8:725–31.
- [69]. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;364:1678–83.

- [70]. Arene H. Précocité des images colposcopiques chez l'adolescente. *Gynecologie* 1993;5:264–7. [5] Quereux C, Bory JP. Colposcopie au cours de la grossesse. In: Marchetta J, editor. *La colposcopie*. Paris: Elsevier Masson; 2008. p. 145–55.
- [71]. Boulanger JC, Gondry J, Verhoest P, Najas S. La stratégie thérapeutique des dysplasies cervicales est-elle différente après la ménopause? *Reprod Hum Horm* 1997;10:519.
- [72]. Bajardi F, Burghardt E, Kern H, Kroemer H. Nouveaux résultats de la cytologie et de la colposcopie systématiques dans le diagnostic précoce du cancer du col de l'utérus. *Gynecol Prat* 1959;5:315.
- [73]. Hammes LS, Naud P, Passos EP, Matos J, Brouwers K, Rivoire W, et al. Value of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC). Terminology in predicting cervical diseases. *J Low Genit Tract Dis* 2007;11:158–65.
- [74]. Image colposcopique prise au service de Gynecologie obstetrique1 au CHU Hassan II de Fes.
- [75]. Pretorius RG, Bao YP, Belinson JL, Burchette RJ, Smith JS, Qiao YL. Inappropriate gold standard bias in cervical cancer screening studies. *Int J Cancer* 2007;121:2218–24.
- [76]. Hearp ML, Locante AM, Ben-Rubin M, Dietrich R, David O. Validity of sampling error as a cause of noncorrelation. *Cancer* 2007;111:275–9.
- [77]. Aggarwal R, Suneja A, Agarwal N, Mishra K. Role of misoprostol in overcoming an unsatisfactory colposcopy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Gynecol Obstet Invest* 2006;62: 115–20.

- [78]. McCord M, Stovall TG, Summitt RL, Lipscomb GH, Collins KW, Parsons LH. Synthetic hygroscopic cervical dilator use in patients with unsatisfactory colposcopy? *Obstet Gynecol* 1995;85:30–2.
- [79]. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero–Luna G, Cantor SB, RichardsKortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626–31.
- [80]. Wensveen C, Kagie M, Nagelkerke N, Trimbos B. Interobserver agreement on interpreting hand drawings of colposcopy in women with borderline cytology to predict high-grade lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:123–6.
- [81]. Ferris DG, Litaker MS, ASCUS/LSIL Triage Study (ALTS) Group.. Colposcopy quality control by remote review of digitized colposcopic images. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1934–41.
- [82]. Baum ME, Rader JS, Gibb RK, McAlister RP, Powell MA, Mutch DG, et al. Colposcopic accuracy of obstetrics and gynecology residents. *Gynecol Oncol* 2006;103:966–70.
- [83]. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) Group. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006;108:264–72.
- [84]. Collège national des gynécologues et obstétriciens français : <http://www.cngof.fr/interventions-gynecologiques/352-la-colposcopie-exploration-du-col-uterin>.
- [85]. Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale (SFCPCV) : <http://www.societe-colposcopie.com>.

- [86]. <http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chirurgie-gyn/conisation.html>
Mise à jour : 18 Mars, 2018.
- [87]. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia II–III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: is there any predictor for residual disease? *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:660–4.
- [88]. Ueda M, Ueki K, Kanemura M, Izuma S, Yamaguchi H, Nishiyama K, et al. Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006;101:143–6.
- [89]. Barlin JN, Bristow RE, Murillo AM, Zahurak M, Veras E, Salani R. Predictive value of endocervical curettage at cervical conization and provider practices in management of high-grade cervical dysplasia. *J Reprod Med* 2010;55:129–33.
- [90]. 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.
- [91]. Dane C, Dane B, Cetin A, Erginbas M. Haemostasis after coldknife conisation: a randomised prospective trial comparing cerclage suture versus electro-cauterization. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:343–7.
- [92]. 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.

- [93]. 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.
- [94]. <https://www.alamy.com/stock-photo-cervical-conization-88672942.html>.
- [95]. <http://www.gynecolyon.com/les-interventions-gynecologiques/chirurgie-des-dysplasies-du-col-uterin>.
- [96]. <http://medsein.e-monsite.com/pages/information-medicale/gynecologie/conisation-du-col-de-l-uterus.html>.
- [97]. Kietpeerakool C, Srisomboon J. Medical treatment of cervical intraepithelial neoplasia II. III: an update review. *Int J Clin Oncol* 2009;14:37-42.
- [98]. Farley JH, Truong V, Goo E, Uyehara C, Belnap C, Larsen WI. A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial of the cyclooxygenase-2 inhibitor Celecoxib in the treatment of cervical dysplasia. *Gynecol Oncol* 2006;103:425-30.
- [99]. Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL, Sepkovic DW, SchmidtGrimminger D, Howell P, et al. Placebo-controlled trial of indole-3- carbinol in the treatment of CIN. *Gynecol Oncol* 2000;78:123-9.
- [100]. Gonzalez-Sanchez JL, Martinez-Chequer JC, Hernandez-Celaya ME, Barahona-Bustillos E, Andrade-Manzano AF. Randomized placebocontrolled evaluation of intramuscular interferon beta treatment of recurrent human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2001;97:621-4.
- [101]. Ruffin MT, Bailey JM, Normolle DP, Michael CW, Bieniasz ME, Kmak DC, et al. Low-dose topical delivery of all-trans retinoic acid for cervical intraepithelial neoplasia II and III. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:2148-52.

- [102]. Van Pachterbeke C, Bucella D, Rozenberg S, Manigart Y, Gilles C, Larsimont D, et al. Topical treatment of CIN 2+ by cidofovir: results of a phase II, double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Gynecol Oncol* 2009;115:69–74.
- [103]. Soergel P, Loehr-Schulz R, Hillemanns M, Landwehr S, Makowski L, Hillemanns P. Effects of photodynamic therapy using topical applied hexylaminolevulinate and methylaminolevulinate upon the integrity of cervical epithelium. *Lasers Surg Med* 2010;42: 624–30.
- [104]. McIntyre-Seltman K, Castle PE, Guido R, Schiffman M, Wheeler CM. Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1165–70.
- [105]. Global Cancer Observatory: Cancer Today :
Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>.
- [106]. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathol* 2009; 20(1):5–16.
Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D et al.
- [107]. Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ.
Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. *J Lower Gen Tract Dis* 2007;11(4):223–39

- [108]. Large loop excision of the transformation zone: a practical guide to LLETZ. Prendiville W. New York: Springer-Verlag; 1993.
- [109]. Inappropriate gold standard bias in cervical cancer screening studies. Pretorius RG, Bao YP, Belinson JL, Burchette RJ, Smith JS, Qiao YL. Int J Cancer 2007;121(10):2218–24.
- [110]. <https://screening.iarc.fr/doc/colpochapterfr13.pdf>
- [111]. http://reprolineplus.org/system/files/resources/LEEPRef%20Manual_French.pdf
- [112]. Direction générale de la santé. Indicateurs de suivi de l'atteinte des 100 objectifs du rapport annexé à la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Paris: Direction générale de la santé; 2015. 549 p. Disponible à partir de l'URL : http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_indicateurs_drees.pdf
- [113]. Direction de la recherche des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France. Paris: Drees; 2015. 502 p. [consulté le 13/03/2015]. Disponible à partir de l'URL : http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rappeds_v7_05022015.pdf
- [114]. Eisinger F, Beck F, Leon C, Garnier A, Viguiier J. Les pratiques de dépistage des cancers en France. In: Beck F, Gautier A, (dir.). Baromètre cancer 2010. 1^{re} éd. Saint-Denis : Inpes; 2012. p. 207–38.
- [115]. <https://www.cancer-environnement.fr/527-Cancer-du-col-de-luterus.ce.aspx>, Mise à jour le 21 janv. 2021
- [116]. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer> © 2021 Société canadienne du cancer.

- [117]. <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/25-ch18-169-200-9782294715518-T>.
- [118]. HAS. Recommandations en santé Publique : état des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. 2010.
- [119]. HAS – Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades INCa – Département des recommandations pour les professionnels de santé Janvier 2010
- [120]. Darai E, Vendittelli F, Amblard J, Benbassa A, Canis M, Crenn-Hébert C, et al. Contenu minimum obligatoire d'un dossier de consultation en gynécologie. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF); 2010. : http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/dossier_gyneco.pdf
- [121]. <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/25-ch18-169-200-9782294715518-T>.
- [122]. Is high-risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial néoplasie eliminated after conization by large-loop excision of the transformation zone ? Kucera E, Sliutz G, Czerwenka K et al. (2001) Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 100: 72-6
- [123]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/rapport_hpv_2019-09-09_14-20-44_251.pdf
- [124]. Boulanger JC, Gondry J, Verhoest P. Colposcopie. EMC-Gynécologie, Elsevier Masson 2011:1-13

- [125]. Mitchell MF, Sconttenfeld D, RichardsKortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1998 Apr;91(4): 626–31.
- [126]. Recommandations de pratique clinique / référentiel INCa octobre 2019.
- [127]. Ghaem–Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8(11): 985–93.
- [128]. Mitchell MF, Sconttenfeld D, RichardsKortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1998 Apr;91(4): 626–31.
- [129]. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). gardasil–9–epar–public–assessment–report_en.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2019].
- [130]. Baldauf JJ, 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 May;76(5):468–73.
- [131]. <http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chirurgie-gyn/conisation.html>
Mise à jour: 18 Mars, 2018
- [132]. X. Carcopino, J.–L. Mergui , W. Prendiville , C. Taranger–Charpin , L. Boubli
Traitement des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus : laser, cryothérapie, conisation, résection à l'anse – 06/04/11 [41–685] – Doi : 10.1016/S2211–0666(11)46163–6
- [133]. https://www.alyabbara.com/livre_gyn_obs/termes/conisation.html.

المخروطية عن طريق حلقة الإنفاذ الحراري: مزايا وعيوب
(بصدد 31 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/11/10

من طرف

السيدة أسماء لعرايشي بدوي
المزداة في 28 يناير 1993 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

المخروطية عن طريق الحلقة الحرارية - خلل التنسج العنقي -
الوقاية من سرطان عنق الرحم

اللجنة

الرئيس	السيد عبد العزيز بناني
	أستاذ في أمراض النساء والتوليد
المشرف	السيدة سناء الرغاي
	أستاذة في أمراض النساء والتوليد
أعضاء	السيدة شهرزاد بوشخي
	أستاذة في أمراض النساء والتوليد
	السيدة هند الفاطمي
	أستاذة في علم التشريح المرضي